

· 论著 ·

右美托咪定联合RIPC在老年肺癌单肺通气胸腔镜手术中的应用价值

刘忠涛*

佳木斯市中心医院麻醉科 (黑龙江 佳木斯 154002)

【摘要】目的 分析右美托咪定(DEX)+远端缺血预处理(RIPC)在老年肺癌单肺通气(OLV)胸腔镜手术中的应用价值。**方法** 选取我院74例老年肺癌患者(2020年1月至2021年12月),随机信封法分组,各37例。对照组行RIPC,观察组给予DEX联合RIPC。记录两组OLV时间、失血量、输血量、术后谵妄(POD)发生率,并比较麻醉诱导前(T₁)、OLV即刻(T₂)、OLV 10 min(T₃)、OLV 30 min(T₄)、双肺通气恢复时(T₅)两组血清白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)浓度、动态肺顺应性(Cdyn)、氧合指数(OI)及T₂、T₅时刻CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)表达。**结果** 两组POD发生率比较,观察组2.70%低于对照组18.92%(P<0.05);T₂~T₅时观察组血清IL-8、TNF-α水平较对照组低,Cdyn、OI较对照组高(P<0.05);T₅时观察组CHOP蛋白表达较对照组低(P<0.05)。**结论** DEX联合RIPC可减轻老年肺癌OLV胸腔镜手术患者炎症反应,抑制CHOP蛋白表达,减轻肺损伤,减少POD发生。

【关键词】 远端缺血预处理;右美托咪定;单肺通气;肺癌

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.12.018

Application Value of Dexmedetomidine Combined with RIPC in Thoracoscopic Surgery with One-lung Ventilation for Elderly Lung Cancer

LIU Zhong-tao*

Department of Anesthesiology, Jiamusi Central Hospital, Jiamusi 154002, Heilongjiang Province, China

Abstract: Objective To analyze the application value of dexmedetomidine (DEX) + remote ischemic preconditioning (RIPC) in elderly lung cancer one-lung ventilation (OLV) thoracoscopic surgery. **Methods** A total of 74 elderly patients with lung cancer in our hospital (January 2020 to December 2021) were selected and randomly divided into groups, 37 cases in each group. The control group was given RIPC, and the observation group was given DEX combined with RIPC. The OLV time, blood loss, infusion volume, and incidence of postoperative delirium (POD) in the two groups were recorded, and the pre-induction of anesthesia (T₁), OLV immediately (T₂), OLV 10 min (T₃), OLV 30 min (T₄), and OLV were compared. When bilateral lung ventilation was restored (T₅), serum interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-α (TNF-α) concentrations, dynamic lung compliance (Cdyn), oxygenation index (OI), and T₂, T₅ Moment CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein (CHOP) expression. **Results** Compared the incidence of POD between the two groups, the observation group was 2.70% lower than the control group, 18.92% (P<0.05); the serum IL-8 and TNF-α levels in the observation group were lower than those in the control group at T₂~T₅, and the levels of Cdyn and OI in the observation group were lower than those in the control group. high (P<0.05); at T₅, the expression of CHOP protein in the observation group was lower than that in the control group (P<0.05). **Conclusion** DEX combined with RIPC can reduce the inflammatory response, inhibit the expression of CHOP protein, reduce lung injury, and reduce the occurrence of POD in elderly patients with lung cancer undergoing OLV thoracoscopic surgery.

Keywords: Distal Ischemic Preconditioning; Dexmedetomidine; One-lung Ventilation; Lung Cancer

肺癌是全球范围内患病率最高、病死人数最多的恶性肿瘤,目前常以胸腔镜手术治疗,但术中需采用单肺通气(OLV),可人为导致术侧肺萎陷,造成通气血流比例严重失调、肺血管收缩、炎症因子释放,损害多种器官组织功能,甚至可引发永久性器官功能损伤^[1-2]。远隔缺血预处理(RIPC)指通过调动内源性抗损伤途径,达到保护器官、组织的目的,具有无创、简单等优势。多项试验显示,RIPC可提高脑灌注量,调节脑组织微循环^[3]。右美托咪定(DEX)是辅助镇静的麻药之一,危重症病人镇痛、镇静中起到关键作用,能保护多种人体器官组织^[4]。但目前二者联合在老年肺癌OLV胸腔镜术中的应用价值目前仍鲜有文献报道。鉴于此,本研究选取我院74例老年肺癌患者,旨在进一步分析DEX联合RIPC的应用价值。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2021年12月我院74例老年肺癌患者。纳入标准:胸部CT诊断证实为肺癌,符合《中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)》^[5]中肺癌诊断标准;择期行胸腔镜手术,具备手术指征;知情研究,签署同意书。排除标准:内分泌疾病、免疫疾病史;术前放化疗史;合并肺部慢性病史或近期气道感染史。随机信封法分组,各37例。对照组

女14例,男23例,年龄63~78岁,平均(70.69±3.45)岁,体质指数(BMI)19~25 kg/m²,平均(22.34±1.23)kg/m²;观察组女11例,男26例,年龄62~80岁,平均(71.36±4.12)岁,BMI 18~25 kg/m²,平均(21.83±1.48)kg/m²;两组一般资料均衡可比(P>0.05)。

1.2 方法 麻醉方法:禁饮、禁食8h,入室监测心率、血压、心电图、脑电双频指数等,局麻,穿刺右侧颈内静脉、桡动脉并置管,监测中心静脉压、动脉压。麻醉诱导:咪达唑仑(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20067040)0.05mg/kg+舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20054171)0.6~0.8μg/kg+依托咪酯(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32022379)0.2mg/kg+罗库溴铵(福安药业(集团)股份有限公司,国药准字H20123439)0.6mg/kg,静脉注射;气管插管,连接呼吸机,呼吸频率维持12~14次/min,潮气量8~10mL/kg,呼气末CO₂分压35~45mmHg;维持麻醉:2~6mg/(kg·h)丙泊酚(四川国瑞药业有限责任公司,国药准字H20040079)+0.5~1.5μg/(kg·min)瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20030197),持续静脉泵注。对照组给予RIPC,气管插管10min,止血带绑定至右膝上方,调整止血带压力至200mmHg,维持5min,之后松开5min,循环3次,共30min。观察组于对照组基础上加用DEX(辰

【第一作者】刘忠涛,男,主治医师,主要研究方向:临床麻醉。E-mail: zzz22036@163.com

【通讯作者】刘忠涛

欣药业股份有限公司, 国药准字H20130027), 麻醉诱导前, 泵注0.5 μ g/kg DEX, 维持15min, 之后持续泵注0.5 μ g/(kg $\cdot$ min), 结束手术前0.5h停止。

1.3 观察指标 (1)比较两组OLV时间、失血量、输血量及术后谵妄(POD)发生情况。术后1d以老年谵妄测评量表(CAM-CR)评价谵妄情况, CAM-CR评分 ≥ 20 分定义出现谵妄。(2)分别于麻醉诱导前(T₁)、OLV即刻(T₂)、OLV 10 min(T₃)、OLV 30 min(T₄)、双肺通气恢复时(T₅)采集两组3mL静脉血, 离心(4000r/min, 5min), 分离血清, 放射免疫法检测白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度, 上海酶联生物公司试剂盒。(3)分别于T₁~T₅时取两组1mL桡动脉血行血气分析, 血气分析仪(丹麦ABL80型), 记录氧分压(PaO₂)、氧浓度(FiO₂)、潮气量(VT)、气道平台压(Pplat), 并计算动态肺顺应性(Cdyn)=VT/Pplat, 氧合指数(OI)=PaO₂/FiO₂。(4)T₂、T₅时刻取拟切除肺叶旁正常组织, 提取总RNA, 合成、扩增cDNA; cDNA为模板扩增CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)基因, 琼脂糖凝胶电泳, 分析电泳条带灰度值。CHOP蛋白表达以目的基因及 β -肌动蛋白基因扩增产物密度比表示。

1.4 统计学方法 采用统计学软件SPSS 25.0处理数据, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, t检验, 计数资料n(%)表示, χ^2 检验。双侧检验, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 手术指标 观察组OLV时间、输血量、失血量与对照组对比, 差异无统计学差异($P>0.05$); 但观察组POD发生率2.70%低于对照组18.92%($P<0.05$), 见表1。

表1 手术指标					
组别	n	OLV时间(min)	失血量(mL)	输血量(mL)	POD(%)
观察组	37	96.54 $\pm$ 13.27	425.63 $\pm$ 51.20	1629.13 $\pm$ 121.45	1(2.70)
对照组	37	92.13 $\pm$ 11.86	417.89 $\pm$ 43.38	1586.74 $\pm$ 105.32	7(18.92)
χ^2/t		1.507	0.702	1.604	5.046
P		0.136	0.485	0.113	0.025

2.2 炎症因子水平 T₁时两组血清IL-8、TNF- α 水平对比, 差异无统计学意义($P>0.05$); T₂、T₃、T₄、T₅时观察组血清IL-8、TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$), 见表2。

2.3 肺损伤指标 T₁时两组Cdyn、OI对比, 差异无统计学意义($P>0.05$); T₂、T₃、T₄、T₅时观察组Cdyn、OI高于对照组($P<0.05$), 见表3。

表2 炎症因子水平(ng/L)

炎症因子	组别	n	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
IL-8	观察组	37	39.25 $\pm$ 5.64	43.82 $\pm$ 6.31	51.37 $\pm$ 5.84	58.20 $\pm$ 7.02	63.15 $\pm$ 5.04
	对照组	37	38.79 $\pm$ 5.13	50.27 $\pm$ 5.96	59.18 $\pm$ 6.52	64.73 $\pm$ 5.59	67.38 $\pm$ 6.10
	t		0.367	4.520	5.427	4.426	3.252
	P		0.715	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
TNF- α	观察组	37	325.27 $\pm$ 14.31	341.08 $\pm$ 18.23	350.61 $\pm$ 21.03	362.45 $\pm$ 23.32	375.64 $\pm$ 25.81
	对照组	37	323.42 $\pm$ 10.69	352.67 $\pm$ 20.46	364.20 $\pm$ 25.48	378.57 $\pm$ 30.15	391.23 $\pm$ 34.53
	t		0.630	2.573	2.502	2.573	2.200
	P		0.531	0.012	0.015	0.012	0.031

表3 肺损伤指标

指标	组别	n	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
Cdyn(ml/cmH ₂ O)	观察组	37	44.83 $\pm$ 6.24	39.45 $\pm$ 5.68	35.01 $\pm$ 4.12	30.32 $\pm$ 5.41	32.79 $\pm$ 4.67
	对照组	37	45.37 $\pm$ 5.82	36.21 $\pm$ 5.26	30.75 $\pm$ 5.08	25.48 $\pm$ 5.10	28.45 $\pm$ 5.09
	t		0.385	2.546	3.962	3.960	3.822
	P		0.701	0.013	<0.001	<0.001	<0.001
OI(mmHg)	观察组	37	459.62 $\pm$ 16.41	357.26 $\pm$ 15.80	320.28 $\pm$ 18.17	297.56 $\pm$ 20.30	308.23 $\pm$ 17.26
	对照组	37	463.31 $\pm$ 18.54	328.59 $\pm$ 16.37	289.75 $\pm$ 21.38	261.72 $\pm$ 19.47	287.45 $\pm$ 23.68
	t		0.907	7.665	6.619	7.751	4.314
	P		0.368	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 CHOP蛋白表达 T₂时两组CHOP蛋白表达比较, 差异无统计学差异($P>0.05$); T₅时观察组CHOP蛋白表达低于对照组($P<0.05$), 见表4。

表4 CHOP蛋白表达(ng/L)

组别	n	CHOP蛋白	
		T ₂	T ₅
观察组	37	0.14 $\pm$ 0.03	0.61 $\pm$ 0.09
对照组	37	0.15 $\pm$ 0.05	0.89 $\pm$ 0.12
t		1.043	11.355
P		0.300	<0.001

3 讨论

OLV是常用胸外科手术中通气方法, 可保证手术视野, 隔离患侧肺, 避免健侧污染^[6]。但该操作可增加肺内分流, 降低肺顺应性, 升高气道压, 损害肺组织; 且可刺激炎症因子、氧自由基合成, 诱发炎症反应和氧化应激损伤, 极易出现低氧血症, 尤其是老年肺功能不全者^[7-8]。因此, 减少老年肺癌OLV胸腔镜手术围术期炎症因子释放, 减轻肺损伤尤为关键。

RIPC通过对四肢进行非致死性短暂缺血再灌注, 可增加肾脏、心脏、脑等对长期缺血的耐受性, 达到组织器官保护目的。大量报道显示, 围术期应用RIPC可保护心、肾、肝、肺、脑等脏器^[9]。DEX为 $\alpha 2$ 受体激动剂, 可稳定血流动力学, 抑制应激和炎症反应, 其抗炎效应已经临床多项研究证实^[10]。但二者作用机制不同, 联合使用能否发挥协同效应尚不清楚。

(下转第 52 页)

综上所述, 卡托普利可有效提高心肌炎患儿临床治疗效果, 有效缓解氧化应激, 降低氧化损伤因子水平, 从而减轻氧化应激反应对心肌细胞的损伤作用, 改善心泵功能, 值得在临床推广使用。

参考文献

[1] 杨曦, 李佳, 刘桂英. 儿童心肌炎危险分层和预后分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35 (8): 610-614.
 [2] 卢志强, 黄克钧, 王珂, 等. 急性病毒性心肌炎的临床特点及影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29 (22): 3423-3426.
 [3] 孟祥敏. 小剂量卡托普利治疗病毒性心肌炎33例临床护理观察[J]. 智慧健康, 2019, 5 (11): 167-168.
 [4] 李梅, 李晓丽. 卡托普利联合小剂量胺碘酮对病毒性心肌炎合并室性心律失常患儿心电图、心肌损伤标记物和心功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47 (11): 1496-1499.
 [5] 王宏刚. 卡托普利治疗小儿病毒性心肌炎的临床效果[J]. 中国民康医学, 2019, 31 (24): 20-22.
 [6] 钱晓东, 李晓波, 张芳芳, 等. 卡托普利对病毒性心肌炎患者血清肌钙蛋白的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30 (11): 1708-1712.
 [7] 韩荣娇. 小儿病毒性心肌炎动态心电图特点及诊断价值[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12 (19): 106-108.
 [8] 艾文彬, 王之玺, 杜晓军. 心肌炎患儿血清MMP-9及NT-proBNP水平检测及与CK-MB的相关性分析[J]. 当代医学, 2019, 25 (16): 127-128.
 [9] 冯丽娟, 姚影, 冯海斌. 探讨血清胱抑素C水平与慢性心力衰竭患者预后的相关性[J]. 首都食品与医药, 2020, 27 (2): 81-82.

[10] 崔磊. 大剂量VitC+免疫球蛋白治疗小儿心肌炎的疗效及对患儿cTnI、CK-MB、NT-proBNP水平的改善研究[J]. 吉林医学, 2021, 42 (9): 2198-2199.
 [11] 谢颖, 刘琼, 李博宁, 等. 卡托普利治疗扩张型心肌病患儿的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13 (12): 77-78.
 [12] 黄维国, 蒙钟文, 杨恒, 等. 卡托普利联合美托洛尔对慢性心衰的疗效[J]. 系统医学, 2020, 5 (16): 67-69.
 [13] 林莉, 叶士勇, 施振华, 等. 卡托普利对左向右分流先天性心脏病肺动脉高压患者的血液动力学影响观察[J]. 中国现代医生, 2020, 58 (13): 39-42.
 [14] 郑磊. 美托洛尔联合卡托普利对慢性心衰患者心肌重构及心功能的影响分析[J]. 医学信息, 2018, 31 (3): 130-131.
 [15] 叶欢. 病毒性心肌炎患儿应用卡托普利对心功能指标的效果分析[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2020, 10 (4): 44-46.
 [16] 张方方. 卡托普利辅助治疗小儿病毒性心肌炎的疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18 (11): 44-46.
 [17] 侯艳芳. 卡托普利辅助对病毒性心肌炎患儿血清肌钙蛋白I、心电图及心功能的影响[J]. 实用心电学杂志, 2018, 27 (2): 116-118.
 [18] 孙艳娜, 洪冠邦, 黎少简, 等. 野生型p53蛋白及NT-proBNP、CTnI及CK-MB在小儿心肌损伤中的表达[J]. 中国误诊学杂志, 2020, 15 (8): 343-345.
 [19] 田卓灵. 血清胱抑素C在小儿心肌病中心肾功能的初探[D]. 中国医科大学, 2020.
 [20] 孙艳娜, 洪冠邦, 黎少简, 等. 小儿心肌损伤与野生型p53蛋白及NT-proBNP表达的相关性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31 (22): 3538-3539+3637.

(收稿日期: 2022-05-25)
(校对编辑: 何镇喜)

(上接第41页)

OI是重要肺弥散和氧合功能指标, 可正向预测肺损伤程度^[11]。Cdyn是一种敏感性肺实质病变指标, 由肺弹性阻力、肺泡表面张力决定, Cdyn值小提示肺功能较差^[12]。本研究表明, T₂~T₅时两组OI、Cdyn小于T₁时, 提示OLV可影响肺毛细血管、肺泡间气体交换及肺部气体弥散, 损害肺功能。另外T₂~T₅时观察组OI、Cdyn较对照组高。表明DEX联合RIPC能进一步减轻老年肺癌OLV胸腔镜手术患者肺损伤。分析原因在于DEX可激活p-Akt/HIF-1 α 通路, 并抑制PI3K/Akt/FoxO1通路, 减轻应激、炎症反应, 达到肺保护目的。因此DEX联合RIPC可经不同途径协同发挥肺保护效应, 减轻围术期肺损伤。炎症反应中IL-8属于主要趋化因子, 可激活肺部聚集的中心粒细胞, 诱发或加重肺损伤^[13]。而TNF- α 可刺激白介素-6、IL-8等炎症因子, 降低肺毛细血管张力, 增加通透性, 损害肺功能^[14]。本研究表明, T₂~T₅时观察组血清IL-8、TNF- α 水平低于对照组(P<0.05), 提示抑制炎症因子释放可能是DEX联合RIPC减轻老年肺癌围术期肺损伤的机制之一。POD是胸外科手术术后早期神经功能紊乱表现, 可增加术后病死率^[15]。本研究发现, 观察组POD发生率2.70%低于对照组18.92%, 表明DEX联合RIPC可降低老年肺癌POD发生风险。究其原因在于DEX可激活相关神经保护信号通路, 抑制神经细胞凋亡, 且可调节促炎-抗炎动态平衡, 抑制炎症, 缩小病灶, 促进生理功能恢复, 故能减少POD发生。

研究表明, 肺损伤程度与其组织细胞凋亡呈正相关, CHOP为促凋亡分子, 能介导内质网应激, 影响抗凋亡蛋白转录, 加重氧化损伤, 促进凋亡^[16]。本研究发现, 观察组T₅时CHOP蛋白表达较对照组低, 证实DEX联合RIPC可抑制CHOP蛋白表达, 减轻肺损伤。分析原因在于DEX可下调诱导转录因子4表达水平, 抑制其结合启动子氨基酸反应原件位点, 故能阻断CHOP激活, 减少细胞凋亡, 降低肺损害。

综上所述, DEX联合RIPC能抑制老年肺癌患者围术期炎症因子表达, 下调CHOP蛋白表达, 减轻肺损伤, 降低POD发生风险。

参考文献

[1] 徐赞. 竖脊肌平面阻滞联合全身麻醉在胸腔镜肺癌根治术中麻醉镇痛效果观察[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29 (1): 39-42.

[2] 宋正环, 顾连兵, 谭婧. 不同单肺通气模式对胸腔镜下肺癌根治术呼吸力学及氧化应激的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39 (3): 196-200.
 [3] Li Y, Ren C, Li H, et al. Role of exosomes induced by remote ischemic preconditioning in neuroprotection against cerebral ischemia[J]. Neuroreport, 2019, 30 (12): 834-841.
 [4] 唐文红, 崔现成, 邓晓钧, 等. 右美托咪定对术后谵妄影响的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19 (7): 746-749.
 [5] 赫捷, 李宽, 陈万青, 等. 中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43 (3): 243-268.
 [6] 卢孙山, 顾健腾, 鲁开智, 等. 七氟醚预处理在单肺通气肺缺血再灌注损伤中的保护作用[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40 (2): 155-159.
 [7] 蔡雪姣, 黄飞. 单肺通气时延长吸气时间对肺顺应性和肺内分流的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2017, 24 (5): 1-3.
 [8] 罗晶晶, 梁笑, 皮光辉, 等. 右美托咪定联合七氟醚吸入对单肺通气患者肺损伤的影响[J]. 重庆医学, 2019, 48 (11): 1844-1847, 1851.
 [9] 张海波, 李运丽, 朱智慧, 等. 远程缺血预处理对ACS患者PCI后心肌再灌注损伤和炎症反应的影响研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12 (5): 561-565.
 [10] 陈显峰, 胡军涛, 张驰, 等. 右美托咪定镇静对脓毒症并发ARDS患者肺保护作用的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (2): 151-155.
 [11] 李远强, 王志刚, 官本品, 等. 右美托咪定对肺癌根治术患者单肺通气相关肺损伤的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37 (11): 1125-1129.
 [12] 王立云, 郝丽, 陶名玉, 等. HFOV联合PS对治疗新生儿ALI/ARDS的疗效及对肺动态顺应性的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21 (17): 3325-3330.
 [13] 赵容, 王基策, 严小平. IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 对输血相关性肺损伤患者预后的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25 (6): 839-842.
 [14] Liang X, Zhang B, Chen Q, et al. The mechanism underlying alpinetin-mediated alleviation of pancreatitis-associated lung injury through upregulating aquaporin-1[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 841-850.
 [15] Egawa J, Inoue S, Nishiwada T, et al. Effects of anesthetics on early postoperative cognitive outcome and intraoperative cerebral oxygen balance in patients undergoing lung surgery: A randomized clinical trial[J]. Can J Anaesth, 2016, 63 (10): 1161-1169.
 [16] 刘贵春, 孙凯, 付红光, 等. 右美托咪定对老年肺癌患者单肺通气时肺损伤及CHOP蛋白表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (1): 37-41.

(收稿日期: 2022-04-24)
(校对编辑: 何镇喜)