

· 临床研究 ·

右美托咪啉对瓣膜置换术患者血中炎症介质的影响

崔国庆¹,滕金亮^{2△},王丽²,王培培¹

(河北北方学院:1. 研究生院;2. 附属第一医院麻醉科,河北张家口 075000)

摘要:目的 评价右美托咪啉(Dexmedetomidine)对体外循环(CPB)瓣膜置换术时患者血中炎症介质的影响。方法 选择 30 例择期在 CPB 下行瓣膜置换术的患者作为观察对象,随机分为实验组和对照组,每组 15 例。实验组于麻醉诱导完成后以 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度静脉泵注右美托咪啉,对照组泵注等容积的生理盐水。分别于麻醉诱导后切皮前(T_1)、CPB 开始时(T_2)、CPB 开始后 40 min(T_3)、停机 2 h(T_4)、CPB 结束后 24 h(T_5)5 个时间点采集桡动脉血,酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清标志物肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 10(IL-10)的水平。结果 组间比较,在 $T_1 \sim T_2$ 时两组血清标志物比较差异无统计学意义($P > 0.05$), $T_3 \sim T_5$ 时实验组 TNF- α 、IL-6 均明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而 IL-10 明显高于对照组($P < 0.01$);组内对比,各组血清标志物在 $T_3 \sim T_4$ 时均明显增高($P < 0.01$),IL-6、IL-10 在 T_5 恢复至手术开始水平,TNF- α 仍保持较高水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 术中泵入右美托咪啉可有效地调节 CPB 瓣膜置换术时炎症介质的释放,从而抑制由此引起的炎症反应的程度。

关键词:右美托咪啉;体外循环;炎症反应;炎症介质

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.22.008

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)22-2588-03

Effect of dexmedetomidine on serum inflammatory mediator in cardiac valve replacement surgery

Cui Guoqing¹, Teng Jinliang^{2△}, Wang Li², Wang Peipei¹

(Hebei North University:1. Graduate School;2. Department of Anesthesia, The First Attached Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of dexmedetomidine on inflammatory response and the changes of serum inflammatory mediator caused by cardiopulmonary bypass(CPB) in cardiac valve replacement surgery. **Methods** 30 patients scheduled for cardiac valve replacement were randomly divided into two groups: experimental group($n=15$) and control group($n=15$). For the experimental group, dexmedetomidine was infused intravenously with the dose of $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ after induction of anesthesia. In control group, normal saline was given instead of dexmedetomidine. Blood samples were taken from radial artery in each of the following five time points: after induction of anesthesia(T_1), the beginning of CPB(T_2), after beginning of CPB 40 min(T_3), after the termination of CPB 2 h(T_4) and 24 h(T_5) for determination of TNF- α , IL-6, IL-10. **Results** The concentration of TNF- α , IL-6, IL-10 levels showed no significantly difference between the two groups before CPB($P > 0.05$). But serum TNF- α , IL-6 levels of experimental group were significantly lower and IL-10 were significantly higher than control group($P < 0.05$ or $P < 0.01$) at the time points of $T_3 \sim T_5$. All biomarkers rose significantly at the time of T_3 and T_4 in both groups($P < 0.05$ or $P < 0.01$). At the time of T_5 IL-6, IL-10 returned to preoperative levels($P > 0.05$) while TNF- α remained high level($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in both groups. **Conclusion** dexmedetomidine can regulate the release of the serum inflammatory mediator which suggest that dexmedetomidine may alleviate the systemic inflammatory reaction resulting from cardiopulmonary bypass in cardiac valve replacement surgery.

Key words: dexmedetomidine; cardio pulmonary bypass; inflammatory reaction; inflammatory mediator

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)可通过多种因素诱发全身性炎症反应,大量炎症介质释放入血可损伤心、肺、脑、肾等重要脏器,易引起器官衰竭和全身炎症反应综合征^[1]。实验表明,右美托咪啉作为一种新型的 α_2 受体激动剂具有较强的抗炎作用^[2]。本研究旨在评价右美托咪啉对 CPB 所致机体炎症反应的影响,探讨抑制 CPB 所致机体炎症反应的新方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理委员会批准,选择 2011 年 10 月至 2012 年 7 月于河北北方学院附属第一医院住院需择期在 CPB 下行瓣膜置换术的风湿性心脏病患者 30 例。年龄 34~63 岁,平均(49.4±7.3)岁;体质量 45~78 kg,平均(60.3±9.8)kg;心功能分级(NYHA) II~III 级,左室射血分数大于

35%。其中,男 10 例,女 20 例。二尖瓣置换 19 例,主动脉瓣置换 8 例,联合瓣膜置换 3 例。所有患者无冠心病、高血压,无感染性疾病、恶性肿瘤,肝肾功能、常规及生化检查均正常。按随机数字表法分为实验组和对照组,每组 15 例。

1.2 麻醉方法 所有患者于术前 1 d 晚口服地西洋 2.5 mg,麻醉诱导前 30 min 肌注东莨菪碱 0.3 mg。入手术室后开放液路,监测血氧饱和度、心电图、桡动脉血压、血气、尿量、体温、红细胞压积、凝血功能等。以芬太尼 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射进行麻醉诱导,患者眼睑反射消失后给予罗库溴铵 $0.8 \text{ mg}/\text{kg}$ 进行气管插管,连接麻醉机机械通气,设置吸入氧流量 $2 \text{ L}/\text{min}$,潮气量 $8 \sim 10 \text{ mL}/\text{kg}$,吸呼比 I:E=1:2.0,呼吸频率 $10 \sim 12$ 次/分,维持二氧化碳分压(PaCO_2) 在 $35 \sim 45 \text{ mm Hg}$ 。诱导完成后实验组以 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度静脉泵注右美托咪啉,

表 1 两组患者一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	体质量(kg)	男/女	手术种类 ¹	心功能 II级/III级	左室射血 分数(%)	体外循环 时间(min)	主动脉阻断 时间(min)
对照组	51.60±6.32	57.80±8.90	4/11	8/5/2	3/12	54.33±9.61	120.67±24.43	87.67±19.75
实验组	47.27±7.69	62.73±10.28	6/9	11/3/1	5/10	60.87±11.00	104.80±21.33	76.13±16.78

¹:二尖瓣置换/主动脉瓣置换/联合瓣膜置换。

表 2 两组患者术中各时间点血清标志物浓度比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

血清标志物	组别	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
TNF-α	对照组	16.71±5.64	19.95±10.70	49.61±20.23▲	83.00±3.56▲	47.63±12.95▲
	实验组	20.87±8.54	19.13±7.33	35.07±13.37*▲	53.85±14.51▲	31.08±9.75#△
IL-6	对照组	14.27±5.46	22.03±5.17	215.73±76.14▲	651.18±101.61▲	39.88±9.88
	实验组	16.57±3.52	19.19±8.45	119.03±34.26#▲	468.29±112.15#▲	23.06±7.27#
IL-10	对照组	26.48±7.50	27.60±5.52	374.25±83.47▲	690.50±142.45▲	44.50±12.71
	实验组	23.39±6.66	30.59±6.26	662.76±139.73#▲	1 071.72±167.43#▲	70.67±20.51#

*: P<0.05, 与对照组比较; #: P<0.01, 与对照组比较; △: P<0.05, 与 T₁ 时间点比较; ▲: P<0.01, 与 T₁ 时间点比较。

对照组泵注等容积的生理盐水。行中心静脉穿刺,测量中心静脉压。于切皮前、胸骨锯开前分别追加芬太尼 5 μg/kg。以异丙酚 2~5 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.25 μg·kg⁻¹·min⁻¹、罗库溴铵 4~8 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 静脉泵注维持麻醉。

1.3 CPB 方法 采用天津汇康 WEL-1000HA 型人工心肺机, MAQUET 膜肺; 预充液含有乳酸林格氏液、5% 碳酸氢钠、羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液、20% 甘露醇等; 切开心包时静脉注射肝素 3 mg/kg。常规插升主动脉和上、下腔静脉插管以及停跳液灌注管, 激活全血凝固时间(activated clotting time of whole blood, ACT)>480 s 时开始 CPB 转机, 体外循环停止机械通气。在浅低温(32~35 ℃), 中度血液稀释、中高流量灌注下运行, 期间血/氧流量比为 1:(0.5~0.8)。灌注含钾停跳液(20 mL/kg)进行心肌保护。术中维持收缩压在 80~100 mm Hg 之间, 平均动脉压在 60~80 mm Hg 之间。

1.4 标本采集与测定 分别于麻醉诱导后切皮前(T₁)、CPB 开始时(T₂)、CPB 开始后 40 min(T₃)、停机 2 h(T₄)、CPB 结束后 24 h(T₅) 共 5 个时间点采集挠动脉血 5 mL, 低温离心 10 min 后取上清液置于抗凝管中, -70 ℃ 冻存备测。ELISA 法检测血清标志物 TNF-α、IL-6、IL-10 的水平。

1.5 统计学处理 以 CPB 转流前红细胞压积(hematocrit, HCT)为标准校正数据, 公式为: 校正值=测量值×(转流前 HCT/对应采血点 HCT)。采用 SPSS19.0 软件对所得数据进行分析处理。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间对比用 t 检验, 组内对比用重复测量的方差分析, 计数资料用 Fisher 确切概率法分析, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组患者年龄、体质量、性别比例、心功能分级、左室射血分数、手术类型、主动脉阻断时间、体外循环时间等方面比较, 差异均无统计学意义(P>0.05), 见表 1。两组患者术中各时间点血清标志物浓度比较见表 2。

3 讨 论

体外循环技术的应用使心脏直视手术得以开展, 但与非体外循环手术相比, CPB 可诱发更为明显的炎症反应^[3]。其因为 CPB 时血液-材料接触、机械剪切作用、缺血再灌注损伤、

血液稀释、内毒素的入侵、肝素鱼精蛋白复合物的形成等^[4]。

炎症介质介导炎症发生、发展, 是炎症反应的主要分子机制, 其血中含量影响 CPB 术后器官功能、并发症及死亡率^[5]。TNF-α 在炎症反应的早期出现, 被认为是炎症反应的始动因素^[6], 其可促进炎细胞的黏附、迁移和外渗, 引起炎症反应和肺部损伤^[7]。IL-6 是主要的炎症介质, 能够激活急性期炎症反应, 促进多种免疫细胞的分化和激活, 是反映组织损伤的早期的敏感性指标^[8]。本实验中, 各组血清 TNF-α、IL-6 在 CPB 开始后均显著增高, 于停机 2 h 时达峰值, IL-6 在 CPB 结束后 24 h 恢复至手术开始水平, 而 TNF-α 仍保持较高水平, 说明 CPB 下瓣膜置换术可激活机体炎症反应, 引起机体促炎介质释放, 并持续至术后。IL-10 属抗炎因子, 在炎症反应中其表达和生成可抑制 TNF、IL-1β、IL-6、IL-8 等促炎因子的释放, 减轻机体炎症反应。本实验中, 各组血清 IL-10 在 CPB 开始后同样均显著增高, 说明体外循环在诱发机体炎症反应的同时亦诱发机体的抗炎反应, CPB 术后炎症反应的程度是促炎因子与抗炎因子共同作用的结果, 这与之前的研究结果一致^[3]。

众多试验证明新型 α₂ 受体激动剂右美托咪啶具有较强的抗炎作用^[9-11]。在本实验中, 实验组 TNF-α、IL-6 在 CPB 开始后显著低于对照组, 而 IL-10 显著高于对照组, 说明泵入右美托咪啶可有效地降低 CPB 瓣膜置换术时促炎介质的释放, 同时增加抗炎介质的释放, 通过调节促炎/抗炎介质的比值, 减轻瓣膜置换术时炎症反应的程度, 进而可能对炎症反应导致的器官损害产生保护作用, 改善患者的预后。但是, 右美托咪啶这种抗炎作用的原因尚不明确, 可能与以下因素有关: 首先, 核因子 κB(NF-κB) 是多种细胞因子和炎症介质的基因转录和级联放大过程的共同通路和作用位点, 在 CPB 心肌缺血再灌注时被激活, 导致局部和全身炎症反应^[12], 右美托咪啶可下调 NF-κB 的表达, 并抑制 Toll 样受体 2/4-核因子-促分裂素原活化蛋白激酶(TLR-2, 4/NF-κB/MAPK) 炎症通路^[2]。另外, 高迁移率族蛋白 1(high mobility group box-1 protein, HMGB1) 作为“晚期”炎症因子参与 CPB 术后器官损伤的病理过程^[13], 右美托咪啶可降低 CPB 时 HMGB1 的含量^[14], 从而抑制 HMGB1 对巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞的刺激作用, 减轻炎症介质

的释放。

综上所述,术中泵入右美托咪啶可有效地调节 CPB 瓣膜置换术中炎症介质的释放,从而抑制由此引起的炎症反应的程度。进一步探讨在 CPB 时右美托咪啶的抗炎机制及由此产生的器官保护作用均为今后值得研究的课题。

参考文献:

- [1] Baehner T, Boehm O, Probst C, et al. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery [J]. *Anaesthesist*, 2012, 61 (10):846-856.
- [2] 全承炫, 欧阳文. 右旋美托咪啶的抗炎作用研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2011, 27(11):1665-1666.
- [3] 李叙, 范士志, 李志平, 等. 体外循环围手术期白细胞、中性粒细胞与细胞因子变化关系研究[J]. *重庆医学*, 2005, 34(8):1167-1170.
- [4] Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75 (2): S715-720.
- [5] Jouan J, Golmard L, Benhamouda N, et al. Gene polymorphisms and cytokine plasma levels as predictive factors of complications after cardiopulmonary bypass[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(2):467-473.
- [6] Xie GQ, Jiang JX, Chen YH, et al. Induction of acute hepatic injury by endotoxin in mice [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2002, 1(4):558-564.
- [7] Li T, Luo N, Du L, et al. Early and marked up-regulation of TNF- α in acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass [J]. *Front Med*, 2012, 6 (3): 296-301.
- [8] Mojciak CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflam-

matory response after cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2001, 71(2):745-754.

- [9] Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (2): R38.
- [10] Hofer S, Steppan J. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis [J]. *Critical Care*, 2009, 13 (1):R11.
- [11] Can M, Gul S, Bektas S, et al. Effects of dexmedetomidine or methylprednisolone on inflammatory responses in spinal cord injury [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(8): 1068-1072.
- [12] 尹光明, 喻田, 余志豪. 核因子 Kappa B 与体外循环炎症反应 [J]. *国外医学:麻醉与复苏分册*, 2004, 25(6):353-356.
- [13] Ueki M, Kawasaki T, Sata T, et al. Elevation of HMGB1 level during cardiac surgery using cardiopulmonary bypass [C]. *American Society of Anesthesiologists annual meeting 2010. USA: American Society of Anesthesiologists*, 2010.
- [14] Ueki M, Kawasaki T, Hamada K, et al. Dexmedetomidine reduces HMGB1 level during cardiac surgery using cardiopulmonary bypass [C]. *American Society of Anesthesiologists annual meeting 2011. USA: American Society of Anesthesiologists*, 2011.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-22)

(上接第 2587 页)

- et al. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA [J]. *Nat Genet*, 1999, 23(2):147-156.
- [5] 姚永刚, 袁志刚, 周曾娣, 等. 中国民族线粒体 DNA 9 bp 序列缺失的分布 [J]. *自然科学进展*, 2001, 11(4):353-359.
- [6] 李彬彬, 龙燕, 罗世英, 等. 广东地区汉族群体线粒体 DNA 9 bp 序列缺失频率研究 [J]. *生物技术通报*, 2009, 5 (12):112-114.
- [7] 武红艳, 王克杰, 郭利伟, 等. 河南汉族群体线粒体 Region V 的遗传多态性 [J]. *新乡医学院院报*, 2009, 6(2):132-134.
- [8] 塔吉古丽·阿布里克木, 吐尔孙江·努尔麦麦提, 阿迪力江·卡地尔, 等. 现代罗布人 mtDNA 9 bp 序列缺失频率与 DYS287 位点多态性研究 [J]. *生物技术*, 2008, 18(6):9-10.
- [9] 木耶塞尔·伊斯马依力, 古丽娜·艾山, 马合木提·哈力克. 新疆 8 个地域维吾尔族群 DNA V 区 9 bp 缺失频率与

Y-染色体 DYS287 位点多态性研究 [J]. *中山大学学报:自然科学版*, 2011, 50(4):100-104.

- [10] 于恩艳, 张艺, 董晓宇, 等. 新疆两个民族人群线粒体 DNA V 区缺失多态性 [J]. *生物技术*, 2008, 18(3):18-20.
- [11] 任凌雁, 何燕, 王婵娟, 等. 贵州 6 个少数民族线粒体 DNA 9 bp 序列缺失频率研究 [J]. *生物技术*, 2012, 22(5):51-54.
- [12] 何燕, 张婷, 单可人, 等. 贵州省苗族、水族线粒体 Region V 遗传多态性分析 [J]. *贵阳医学院学报*, 2007, 32(6):583-585.
- [13] 褚迅, 单可人, 文波, 等. 贵州瑶族 3 支系 Y-DNA 及线粒体 DNA 序列多态性分析 [J]. *遗传*, 2006, 28(2):153-158.
- [14] 方玲, 胡启平, 潘尚邻, 等. 广西壮、苗族和越南京族人线粒体 DNA 9 bp 缺失频率分析 [J]. *国际遗传学杂志*, 2007, 30(5):329-331.
- [15] 贵州省地方志编纂委员会编. *贵州省志民族志(上)* [M]. 贵阳:贵州民族出版社, 2002:1-359.

(收稿日期:2013-02-08 修回日期:2013-05-22)