

氯胺酮减轻心肺转流后中性粒细胞激活作用的临床观察*

吴双¹, 谭杰^{2△}, 吴镜湘³

(新疆维吾尔自治区喀什地区喀什库干塔吉克自治县人民医院麻醉科 845250; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院北院麻醉科, 乌鲁木齐 830054; 3. 上海交通大学附属胸科医院麻醉科 200000)

摘要:目的 探讨全身麻醉诱导时应用小剂量氯胺酮对冠状动脉搭桥术后中性粒细胞产生超氧化物的影响。方法 30 例择期冠状动脉搭桥手术患者分为两组, 在芬太尼诱导的基础上分别加用小剂量氯胺酮(氯胺酮组)或等量生理盐水(对照组), 血样采集时间点分别为: 手术前、体外循环后即刻、术后 1~6 d。中性粒细胞功能采用(12-)十四酸佛波酯(-13-)乙酸盐、酵母多糖或甲酰-甲硫-亮-苯丙氨酸刺激后的超氧化物产量测定法。结果 全身麻醉时复合小剂量氯胺酮可抑制超氧阴离子的增加, 此外氯胺酮可降低术后 2~6 d 的中性粒细胞百分比。结论 氯胺酮可减轻心肺转流后中性粒细胞的激活。

关键词:氯胺酮; 超氧化物类; 中性粒细胞; 心肺流转

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.09.019

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)09-1078-03

The clinical observation of ketamine attenuates neutrophil activation after cardiopulmonary bypass*

Wu Shuang¹, Tan Jie^{2△}, Wu Jingxiang³

(1. Department of Anesthesiology, Tashikuergan Tajik Autonomous County People's Hospital, Kashgar, Xinjiang 845250, China; 2. Department of Anesthesiology, Xinjiang People's Hospital of the North Branch, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 3. Department of Anesthesiology, Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200000, China)

Abstract: Objective To investigate the application of small dose of ketamine during induction of anesthesia in patients after coronary artery bypass grafting neutrophil superoxide generation effect. **Methods** 30 patients undergoing elective coronary artery bypass grafting operation were randomly divided into 2 groups, in the fentanyl induced respectively based on combined with small dose of ketamine (ketamine group) or normal saline (control group), a blood sample collection time points: before, immediately after extracorporeal circulation operation, operation after 1-6 days. Neutrophil function by using (12-) fourteen acid and phorbol ester (-13-) acetate (PMA), yeast polysaccharide or formyl-methylthio-light-phenylalanine after stimulation of superoxide production determination method. **Results** During general anesthesia combined with low dose ketamine inhibits superoxide anion increases. In addition, ketamine reduces perioperative 2-6 days of the neutrophil percentage. **Conclusion** Ketamine can reduce the activation of neutrophils after cardiopulmonary bypass.

Key words: ketamine; superoxides; neutrophils; cardiopulmonary bypass

心肺转流可激活体内炎性反应。氯胺酮呈剂量依赖性抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 产量, 抑制大鼠中性粒细胞黏附^[1-2], 在离体条件下抑制中性粒细胞产生氧自由基^[3]。然而临床上并无小剂量氯胺酮对中性粒细胞超氧化物产量影响的报道。本实验拟观察全身麻醉时在阿片类药物中添加小剂量氯胺酮对体外循环冠状动脉搭桥术(CABG)后中性粒细胞超氧化产物产量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 30 例择期行 CABG 的患者, 分为氯胺酮组和对照组, 其中氯胺酮组 15 例, 对照组 15 例, 两组患者一般特征比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 麻醉方法及药量相似。两组体外循环、阻断、手术时间基本一致, 见表 1。两组均无死亡病例。对照组 4 例发生血流动力学不稳定或术后低心排, 氯胺酮组有 1 例心肺转流时间大于 160 min, 这些病例皆排除在本研究之外。本研究获学术道德委员会批准, 并取得所有患者的书面知情同意。射血分数小于 40%、需要主动脉内囊反搏支持者以及系统性疾病未控制者(糖尿病、高血压、肾衰竭)排除

在实验之外。

表 1 患者特征及围术期数据比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	氯胺酮组 ($n=15$)	对照组 ($n=15$)
性别(女/男, n/n)	2/13	3/12
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.5 \pm 10.0	57.7 \pm 11.0
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)	77.7 \pm 12.0	76.2 \pm 14.0
芬太尼总量($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{kg}$)	22.0 \pm 27.0	32.0 \pm 7.0
咪达唑仑总量($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{kg}$)	200.0 \pm 26.0	189.0 \pm 12.0
阻断时间($\bar{x} \pm s$, min)	52.4 \pm 20.0	53.6 \pm 23.0
转流时间($\bar{x} \pm s$, min)	91.0 \pm 20.0	92.0 \pm 24.0
手术时间($\bar{x} \pm s$, h)	4.6 \pm 1.2	4.6 \pm 0.8

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有接受抗血管紧张素及抗高血压药物治疗的患者将药物持续应用于手术当日。阿司匹林及非甾体类

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区科技攻关项目(200833115)。 作者简介: 吴双(1966-), 副主任医师, 主要从事心血管麻醉方面的研究。

△ 通讯作者: tjghx@foxmail.com。

抗感染药术前 10 d 停药。手术开始时及术后所有患者均未接受皮质醇治疗。术前用药为麻醉诱导前 60 min 肌内注射吗啡 0.1 mg/kg, 东莨菪碱 0.3 mg。入室后静脉注射 1~2 mg 咪达唑仑“面罩”吸氧。在局部麻醉下行桡动脉穿刺及右颈内静脉穿刺, 持续监测多导联心电图、桡动脉压力、中心静脉压力、脉搏血氧饱和度、呼气末二氧化碳分压、食道及直肠温度。所有患者静脉注射芬太尼 10 μg/kg, 咪达唑仑 10 mg, 潘库溴铵 0.1 mg/kg 诱导。氯胺酮组患者麻醉诱导时加用氯胺酮 0.25 mg/kg, 对照组采用等量等渗氯化钠溶液。芬太尼、咪达唑仑维持麻醉, 用硝酸甘油控制血压在 130~90/80~50 mm Hg。以压力控制型呼吸机机械通气使呼气末二氧化碳分压维持在 35~40 mm Hg。所有手术均由同 2 名外科医生应用相似技术的情况下完成。心肺转流前, 以 300 U/kg 肝素抗凝, 心肺转流停机时以鱼精蛋白中和肝素使激活凝血时间达正常范围。所有患者均未应用抑肽酶。当血球压积降到 20% 以下时输注同种异体浓缩红细胞。所有患者、参与管理患者的医护人员及采集数据的工作人员对分组不知情。所有不良反应及并发症由 1 名对研究不知情的内科医生记录。分别于术前、心肺转流后、术后 1~6 d 从肘前静脉采集血样检测中性粒细胞。血样采集后用非科尔/泛影葡胺离心, 右旋糖酐沉降, 低渗破裂红细胞, 得到 95% 纯度的中性粒细胞。细胞计数并用锥虫蓝染色法检测细胞存活率。

1.2.2 超氧化物测定 超氧阴离子产量采用微量滴定法测定乙酰高铁细胞色素 C 抑制复苏超氧化物歧化酶的能力。细胞超氧化物由 (12-)-十四酸佛波酯 (-13)-乙酸盐 (PMA) (50 ng/mL) 刺激产生, 酵母多糖 (OZ) 调理 (1 mg/mL), 或甲酰-甲磺-亮-苯丙氨酸 (TMLP) (0.1 μg/M)。用乙酰高铁细胞色素 C 复位后在 2~5 min 间隔内改变吸收峰到 550 nm。超氧化物产生的最大速率由消退系数 $E_{550} = 21 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-2}$, 单位 $\text{nM O}_2^- / 10^3 \text{ cells} / 10 \text{ min}$ 。

1.3 统计学处理 采用 Stata7.0 软件进行统计分析。计量资料结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组均数的比较独立样本 *t* 检验, 不同时间点及初始值间比较采用配对 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

所有患者在术中及术后输注异体浓缩红细胞 (2 个单位)。氯胺酮组芬太尼总需求量 (22 μg/kg) 较对照组少 (32 μg/kg), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者心率、平均动脉压、中心静脉压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

超氧阴离子水平在术前、心肺转流脱机后即刻、术后 1~4 d 均相近。术后 5 d 和 6 d 氯胺酮组超氧化物产量明显较少 ($P < 0.05$), 见图 1。对照组超氧化物产量在术后 3~6 d 较基础值显著增高 ($P < 0.01$), 氯胺酮组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

两组超氧阴离子水平在术前、心肺转流脱机后即刻、术后 1、2 d 相近。对照组术后 3 d 时增高。术后 4、5、6 d 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组较基础值显著增高 ($P < 0.01$), 氯胺酮组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 2。

两组超氧阴离子水平在术前、心肺转流脱机后即刻、术后 1、3 d 相近。对照组术后 4~6 d 显著增高 ($P < 0.05$)。对照组较基础值显著增高 ($P < 0.05$), 氯胺酮组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 3。

两组超氧阴离子水平在术前、心肺转流脱机后即刻、术后 1~2 d 相近。对照组术后 4~6 d 显著较高 ($P < 0.05$)。对照组较基础值显著增高 ($P < 0.05$), 氯胺酮组差异无统计学意义

($P > 0.05$)。见图 4。氯胺酮组全血粒细胞计数在术后 1~6 d 显著减低 ($P < 0.05$)。

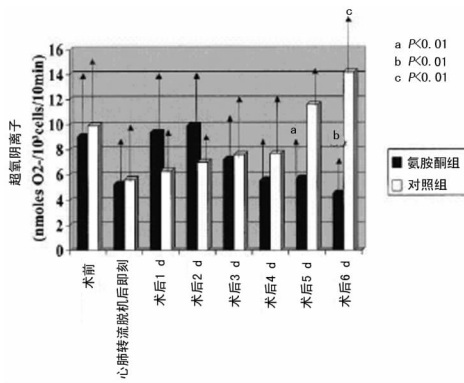


图 1 PMA 刺激中性粒细胞后的超氧阴离子产量

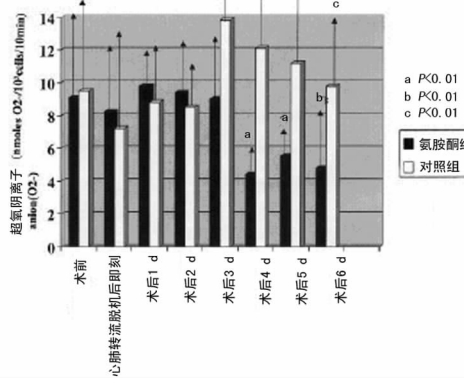


图 2 FMLP 刺激中性粒细胞后的超氧阴离子产量

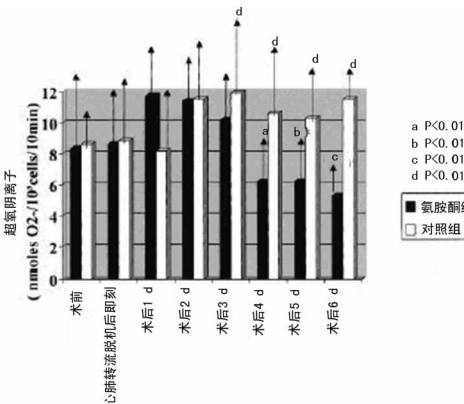


图 3 OZ 刺激中性粒细胞后的超氧阴离子产量

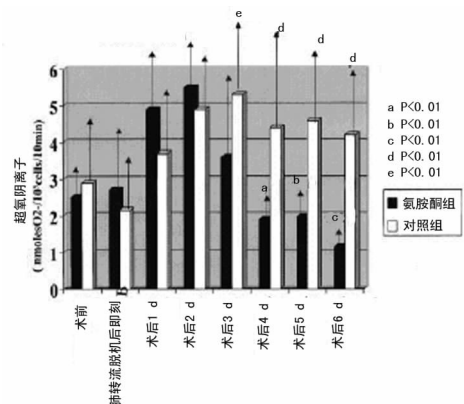


图 4 无刺激时的超氧阴离子产量

3 讨 论

本研究表明,无论是否用 PMA、FMLP、OZ 进行化学刺激全身麻醉时复合应用小剂量氯胺酮(0.25 mg/kg)可在术后 4~6 d 抑制中性粒细胞产生超氧阴离子。对照组超氧化物产量术后 3~6 d 比基础值显著增加($P < 0.05$)。而氯胺酮组差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外,小剂量氯胺酮可缓解术后 2~6 d 的中性粒细胞百分数的增加。

当炎症反应发生时,中性粒细胞是感染或损伤部位聚集的首要细胞。正常情况下,中性粒细胞可移行到损伤部位而对宿主组织无损伤。当中性粒细胞移行过程中黏附到内皮细胞或上皮细胞被激活时,损伤细胞向细胞外释放伤害性物质或通过黄嘌呤氧化酶产生超氧化物时才会引起组织损伤。中性粒细胞与多种化学趋化因子有关,包括激活补体 C5a、TNF- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-6。巨噬细胞产生增加中性粒细胞活性的细胞因子,使得炎症部位主要聚集的均为活化的中性粒细胞。在心肺转流和主动脉阻断的情况下,心肺不参与循环。主动脉开放时心脏的再灌注可导致心脏炎症反应。表现为致炎细胞因子(TNF- α 、IL-6)的释放以及活化的中性粒细胞黏附^[3-4]。系统性炎症反应诱导 IL-1 和 TNF- α 的产生,可导致 IL-6 的合成。IL-6 是常规手术中最为重要的细胞因子,可反映炎症反应级联放大的程度。普遍观点认为,IL-6 的数量及持续时间反映了外科创伤的炎症变化^[5-6]。由于麻醉不直接影响组织创伤,所以麻醉对外科炎症反应作用不大^[7-8]。雷米芬太尼、芬太尼、阿芬太尼即便是在体条件的高浓度下也不影响中性粒细胞功能。

氯胺酮抑制体外循环后超氧阴离子产生的机制尚不清楚。临床相关剂量的氯胺酮对健康志愿者血样中的中性粒细胞无抑制超氧阴离子产生的作用,但是在高浓度离体实验时有抑制作用。而急性呼吸窘迫综合征或行心脏手术患者血样的中性粒细胞则可出现不同结果。心肺转流中患者维持浅低温(直肠温度 32℃),低温患者对体外循环的细胞反应延迟但无减轻。常温下中性粒细胞激活在缺血后 2 d 达到峰值,低温则为 3 d。心肺转流的患者临床上中性粒细胞功能由多种因素影响。本研究使这些因素标准化,例如相似的麻醉方法和药量,相近的心肺转流、阻断、手术时间。有关预后,所有患者术后 7 d 出院,5 例由于围术期并发症排除在研究之外。通过标准化将患者心脏手术后的超氧化物相关的炎症反应控制在亚临床水平。

本研究发现氯胺酮可降低心脏手术后中性粒细胞产生超

氧阴离子,其作用仍需要进一步临床研究,其机制可能是抑制了致炎细胞因子的产生。

参考文献:

- [1] Sun W, Pei L. Ozone preconditioning and exposure to ketamine attenuates hepatic inflammation in septic rats[J]. Arch Med Sci, 2012, 8(5): 918-923.
- [2] Nourshargh S, Hordijk PL, Sixt M. Breaching multiple barriers: leukocyte motility through venular walls and the interstitium[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(5): 366-378.
- [3] Nosál R, Drábiková K, Ciz M, et al. Effect of H1-antagonist Dithiaden on human PMN-leukocyte aggregation and chemiluminescence is stimulus-dependent [J]. Inflamm Res, 2002, 51(11): 557-62.
- [4] Nakano M, Otsuka F, Finn AV, et al. Microvascular obstruction is caused by atherothrombosis in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2011, 4(6): 597-600.
- [5] Huang TJ, Hsu RW, Li YY, et al. Less systemic cytokine response in patients following microendoscopic versus open lumbar discectomy [J]. J Orthop Res, 2005, 23(2): 406-411.
- [6] Riché FC, Cholley BP, Panis YH, et al. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis [J]. Crit Care Med, 2000, 28(2): 433-437.
- [7] Moharari RS, Zade SA, Etezadi F, et al. Impact of subcutaneous infiltration of 0.5% bupivacaine on post-operative C-reactive protein serum titer after craniotomy surgery [J]. Med J Islam Repub Iran, 2013, 27(1): 1-6.
- [8] Gaab J1, Rohleder N, Heitz V, et al. Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome [J]. Psychoneuroendocrinology, 2005, 30(2): 188-198.

(收稿日期:2013-10-03 修回日期:2013-12-26)

(上接第 1077 页)

- Cerebrovasc Dis, 2006, 22(2/3): 183-190.
- [7] Sundseth A, Thommessen B, Rønning OM. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial [J]. Stroke, 2012, 43(9): 2389-2394.
 - [8] 宋田, 张亚清, 周永, 等. 急性脑梗死早期预后的影响因素 [J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13(5): 460-462.
 - [9] Lonita CC, Siddiqui AH, Levy E, et al. Acute ischemic stroke and infections [J]. J Stroke, 2011, 20(1): 1-9.
 - [10] Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, et al. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke [J]. Neurology, 2003, 60(4): 620-625.

- [11] 田锦勇, 胡晓, 王菊, 等. 卒中后抑郁状态相关因素分析 [J]. 重庆医学, 2010, 39(16): 2161-2163.
- [12] 杨文臣, 王维治. 影响急性脑梗死临床预后相关因素的探讨 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 28(2): 148-149.
- [13] 江振华. 本地区急性脑梗死短期预后影响因素分析 [D]. 南昌: 南昌大学, 2009.
- [14] Paolucci S, Bragoni M, Coiro P, et al. Is sex a prognostic factor in stroke rehabilitation [J]. Stroke, 2006, 37(12): 2989-2994.

(收稿日期:2013-10-25 修回日期:2013-11-29)