

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.04.007

# 前列地尔联合右美托咪定预处理对骨骼肌缺血再灌注和继发性肺损伤保护的研究\*

张顺利<sup>1</sup>,任志明<sup>2</sup>,李建国<sup>2△</sup>

(1. 包头医学院第二附属医院麻醉科, 内蒙古包头 014030; 2. 内蒙古自治区包头市第四医院麻醉科 014030)

**[摘要]** 目的 探讨前列地尔联合右美托咪定预处理对骨骼肌缺血再灌注和继发性肺损伤的保护作用。方法 选择行单侧下肢手术患者 60 名, 年龄小于 70 岁, 随机分为对照组(A 组)、右美托咪定组(B 组)、前列地尔组(C 组)、联合用药组(D 组)4 组, 每组 15 例。C 组和 D 组于止血带加压前 15 min 分别从静脉滴入前列地尔 10  $\mu\text{g}$ , B 组和 D 组于止血带加压前 10 min 从静脉滴入右美托咪定 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , A 组滴入等量生理盐水。分别于吸氧前(T1)、松止血带后 2 h(T2)、松止血带后 6 h(T3) 采集动脉血和静脉血用于血气分析及丙二醛(MDA)、人肺泡表面活性特异蛋白 D(SP-D)的测量。结果 T2 时刻 B、C 组和 D 组的肺泡动脉氧分压差( $P_{A-a}DO_2$ )和呼吸指数(RI)均明显低于 A 组( $P<0.05$ ), T3 时刻各组  $P_{A-a}DO_2$  及 RI 均高于 T1 时刻( $P<0.05$ ); T2 和 T3 时刻 B、C 及 D 组 MDA 及 SP-D 均明显低于 A 组( $P<0.05$ ); T3 时刻 D 组 MDA 及 SP-D 均明显低于 B、C 组( $P<0.05$ )。结论 静脉注射前列地尔及右美托咪定对患者进行预处理能够明显减少骨骼肌缺血再灌注损伤及由此而引起的继发性肺损伤, 二者联合应用作用更强。

**[关键词]** 右美托咪定; 前列地尔; 预处理; 再灌注损伤; 肺损伤**[中图分类号]** R614**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)04-0453-03

## The research of protective effects of alprostadil combined with dexmedetomidine preconditioning on skeletal muscle ischemia reperfusion and secondary lung injuries\*

Zhang Shunli<sup>1</sup>, Ren Zhiming<sup>2</sup>, Li Jianguo<sup>2△</sup>

(1. Department of Anesthesia, the Second affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014030, China; 2. Department of Anesthesia, the Fourth Hospital of Baotou, Baotou, Inner Mongolia 014030, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the protective effects of combination alprostadil and dexmedetomidine preconditioning treatment on skeletal muscle ischemia reperfusion and secondary lung injuries. **Methods** Sixty patients aged less than 70 years old undergoing unilateral lower extremity surgery were randomly assigned into four groups: control group(group A), dexmedetomidine group(group B), alprostadil group(group C) and combined treatment group(group D) with 15 cases in each. In group C and D, 10  $\mu\text{g}$  alprostadil was given from vein at 15 min before tourniquet inflation, in group B and D 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dexmedetomidine was given from vein at 10 min before tourniquet inflation, the equal volume of normal saline was infused in control group. The blood samples were drawn from vein and artery for blood gas analyses and determination of malondialdehyde(MDA) and human pulmonary surfactant specific protein D (SP-D) concentrations at the time before oxygen inhalation(T1), 2 h after tourniquet deflation(T2), 6 h after tourniquet deflation(T3) respectively. **Results** In group B, C and D, the alveolar arterial oxygen pressure difference( $P_{A-a}DO_2$ ) and respiratory index(RI) were significantly lower than those in group A at T2( $P<0.05$ ).  $P_{A-a}DO_2$  and RI were significantly higher at T3 than those at T1 in every groups( $P<0.05$ ); In group B, C and D, MDA and SP-D were significantly lower than those in group A at T2 and T3( $P<0.05$ ). In group D, MDA and SP-D were significantly lower than those in group B and group C at T3( $P<0.05$ ). **Conclusion** Alprostadil and dexmedetomidine are infused from vein preconditioning can attenuate the damages of skeletal muscle ischemia reperfusion and secondary lung injuries. The combination of alprostadil with dexmedetomidine can produce stronger effects.

**[Key words]** dexmedetomidine; pretreatment; alprostadil; reperfusion injury; injury of lung

止血带为临床骨科手术中常用的手术器械,但其引起的术中肢体的短暂缺血可造成肢体组织的缺血再灌注损伤,且常常可造成远隔器官的损伤,其中肺脏是出现较早而且较重的受累器官<sup>[1]</sup>,右美托咪定是新型的  $\alpha_2$  受体激动剂,临床发现通过静脉注射后对组织的缺血再灌注有保护作用,研究者认为其可能通过抑制自由基和炎症介质的产生而起作用<sup>[2]</sup>;前列地尔是脂质前列腺素 E1(PGE1),其具有改善微循环、减少缺血再灌注中氧自由基的生成、扩张肺血管及减少炎症介质的生成等作

用,从而达到减少组织的损伤<sup>[3]</sup>,本研究旨在研究将二者联合应用在止血带所引起的骨骼肌缺血再灌注及继发性肺功能损伤的影响从而为临床提供证据。

### 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选择择期行单侧下肢手术患者 60 名,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级,年龄小于 70 岁,无心脑血管疾病,无肺部疾病,止血带加压时间 1.5~2.0 h,入室后随机分为对照组(A 组)、右美托咪定组(B 组)、前列地尔组(C 组)、联

合用药组(D组),每组 15 例,本研究通过医院伦理委员会审查,并和患者及家属签署知情同意书。

**1.2 方法** 入室后所有患者监测心电图、血氧饱和度、无创血压及心率,上肢桡动脉穿刺用来行动脉压监测及围术期动脉血气分析。入室后患者取侧卧位,行 L3~L4 硬膜外联合蛛网膜下腔阻滞麻醉,蛛网膜下腔阻滞麻醉药物:1%罗哌卡因 1.5 mL,回抽脑脊液 1.5 mL,用量 2.0~2.5 mL,麻醉平面控制于 T8 以下。两组下肢气压止血带加压 40 kPa,手术结束前 20 min 停止吸氧,整个手术过程静脉输入 0.9%生理盐水及乳酸林格氏液,术毕送回病房。药物预处理方案:C组和 D 组于止血带加压前 15 min 分别从静脉滴入前列地尔 10  $\mu$ g;B组和 D 组于止血带加压前 10 min 经静脉微量泵注入右美托咪定 1  $\mu$ g/kg,A 组滴入等量生理盐水。

**1.3 术中标本采集与处理** 分别以下几个时间点采集动脉血 0.5 mL 和静脉血 3 mL:面罩吸氧前(T1)、松止血带后 2 h(T2)、松止血带后 6 h(T3)。动脉血用于血气分析,静脉血立即冷冻保存于 -70  $^{\circ}$ C 冰箱待测。静脉血术后采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定丙二醛(MDA)和人肺泡表面活性特异蛋白 D(SP-D)。对以上各时间点肺功能进行评估,包括氧分压(PaO<sub>2</sub>)、二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)、肺泡动脉氧分压差(PA-aDO<sub>2</sub>)、呼吸指数(RI)。PA-aDO<sub>2</sub> 计算方式采用 PA-aDO<sub>2</sub>=吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>) $\times$ [大气压(PB)-饱和水蒸汽压(PH<sub>2</sub>O)]-动脉血 PaCO<sub>2</sub>/呼吸商(RQ)-PaO<sub>2</sub>(其中 PB=760 mm Hg,PH<sub>2</sub>O=47 mm Hg,RQ=0.8),RI 计算方式采用 RI=PA-aDO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行分析,计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,组内采用重复测量方差分析,组间采用方差分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者一般情况比较** 两组患者年龄、性别、体质量及手术时间组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );止血带加压时间:A组(96.4 $\pm$ 2.6)min、B组(100.7 $\pm$ 3.1)min、C组(101.8 $\pm$ 2.8)min、D组(98.5 $\pm$ 3.6)min,组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 3 组患者各时刻肺功能的比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标		T1	T2	T3
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	A 组	91.28 $\pm$ 5.48	84.57 $\pm$ 4.32	85.25 $\pm$ 4.79
	B 组	90.60 $\pm$ 9.12	87.45 $\pm$ 5.88	85.35 $\pm$ 4.54
	C 组	92.18 $\pm$ 6.48	88.51 $\pm$ 6.12	87.25 $\pm$ 5.09
	D 组	91.51 $\pm$ 8.02	89.45 $\pm$ 6.88	88.55 $\pm$ 4.61
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	A 组	42.21 $\pm$ 3.20	43.27 $\pm$ 2.87	42.44 $\pm$ 3.34
	B 组	41.43 $\pm$ 3.56	43.24 $\pm$ 2.72	41.79 $\pm$ 3.25
	C 组	43.21 $\pm$ 2.20	41.37 $\pm$ 2.90	42.54 $\pm$ 2.34
	D 组	42.43 $\pm$ 1.36	42.14 $\pm$ 2.83	41.89 $\pm$ 3.05
PA-aDO <sub>2</sub> (mm Hg)	A 组	11.39 $\pm$ 1.25	18.33 $\pm$ 3.41	17.42 $\pm$ 5.45 <sup>b</sup>
	B 组	9.62 $\pm$ 3.14	13.33 $\pm$ 4.52 <sup>a</sup>	15.24 $\pm$ 3.41 <sup>b</sup>
	C 组	12.19 $\pm$ 3.15	14.63 $\pm$ 3.11 <sup>a</sup>	16.42 $\pm$ 5.25 <sup>b</sup>
	D 组	10.50 $\pm$ 3.14	12.31 $\pm$ 6.42 <sup>a</sup>	16.78 $\pm$ 4.29 <sup>b</sup>
RI	A 组	0.125 $\pm$ 0.013	0.247 $\pm$ 0.020	0.255 $\pm$ 0.034 <sup>b</sup>
	B 组	0.114 $\pm$ 0.053	0.129 $\pm$ 0.065 <sup>a</sup>	0.179 $\pm$ 0.028 <sup>b</sup>
	C 组	0.124 $\pm$ 0.033	0.157 $\pm$ 0.021 <sup>a</sup>	0.164 $\pm$ 0.024 <sup>b</sup>
	D 组	0.113 $\pm$ 0.041	0.127 $\pm$ 0.061 <sup>a</sup>	0.176 $\pm$ 0.028 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$  与 A 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 T1 时刻比较。

**2.2 肺功能比较** T2 时刻 B 组、C 组和 D 组的 PA-aDO<sub>2</sub> 和 RI 均明显低于 A 组( $P<0.05$ ),T3 时刻各组 PA-aDO<sub>2</sub> 及 RI 均

高于 T1 时刻( $P<0.05$ ),差异均有统计学意义。见表 1。

**2.3 血浆 MDA 及 SP-D 比较** T2 和 T3 时刻 B、C 及 D 组 MDA 及 SP-D 均明显低于 A 组( $P<0.05$ );T3 时刻 D 组 MDA 及 SP-D 均明显低 B、C 组( $P<0.05$ )。

表 2 3 组患者各时刻血浆 MDA、SP-D 比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标		T1	T2	T3
MDA(nmol/L)	A 组	4.75 $\pm$ 0.71	9.23 $\pm$ 0.81	11.13 $\pm$ 0.63 <sup>c</sup>
	B 组	5.23 $\pm$ 0.45	5.87 $\pm$ 0.44 <sup>a</sup>	7.13 $\pm$ 0.21 <sup>bc</sup>
	C 组	5.35 $\pm$ 0.70	7.23 $\pm$ 0.83 <sup>a</sup>	8.13 $\pm$ 0.62 <sup>bc</sup>
	D 组	4.91 $\pm$ 0.36	5.68 $\pm$ 0.74 <sup>a</sup>	5.83 $\pm$ 0.42 <sup>ab</sup>
SP-D(ng/L)	A 组	322.65 $\pm$ 74.61	528.71 $\pm$ 63.21	723.99 $\pm$ 49.76 <sup>c</sup>
	B 组	348.33 $\pm$ 41.87	418.31 $\pm$ 48.51 <sup>a</sup>	523.61 $\pm$ 57.71 <sup>bc</sup>
	C 组	371.43 $\pm$ 54.65	427.71 $\pm$ 42.31 <sup>a</sup>	567.81 $\pm$ 39.57 <sup>bc</sup>
	D 组	328.31 $\pm$ 61.62	425.41 $\pm$ 38.52 <sup>a</sup>	486.55 $\pm$ 43.26 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$  与 A 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 B、C 组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,与 T1 时刻比较。

## 3 讨论

本研究发现,B、C 及 D 组在松止血带 2 h 后的 PA-aDO<sub>2</sub>,RI 均明显低于 A 组,同时松止血带 2 h 和 6 h 后 B、C 及 D 组患者的 MDA 和 SP-D 水平均低于 A 组,松止血带 6 h 后 D 组 MDA 及 SP-D 均明显低 B、C 组,说明术前给予患者一定量的前列地尔和右美托咪定能够减轻由于止血带使用而引起的骨骼肌缺血再灌注损伤及由此而引起的继发性肺损伤,二者联合应用进行预处理较单独应用治疗效果更好。

止血带为骨科手术中常用的一种医疗器械,其主要目的为减少出血及方便手术,但其应用中常可导致肌细胞的坏死及大量活性氧的生成,再灌注后缺血的肌组织生成大量的氧自由基<sup>[4-5]</sup>,自由基使组织中蛋白、脂类等物质受损<sup>[6]</sup>,细胞膜发生过氧化反应而受损,此过程中可引起机体一系列反应从而导致炎症因子(如白细胞介素和肿瘤坏死因子等)及血小板激活因子的增加<sup>[4]</sup>,从而对加压肢体及各重要器官产生影响,肺部由于其高灌注是骨骼肌缺血再灌注中最容易受累的器官。樊理华等<sup>[7]</sup>对 28 例单膝置换的患者研究发现,松止血带后患者肺换气功能下降,氧合功能受损;笔者之前的研究也发现骨骼肌缺血再灌注后,患者的肺功能受到一定的损伤<sup>[8]</sup>。

肺泡氧分压与动脉血氧分压之间存在一定的差值,即 PA-aDO<sub>2</sub>,其联合 RI 能够间接判断肺内气体交换功能正常与否;MDA 是细胞膜脂质过氧化后产生的终末代谢物质,许多研究中常用来评价再灌注后自由基对组织的损害程度<sup>[5-6]</sup>;SP-D 由肺泡 II 型上皮细胞和非纤毛支气管上皮细胞产生,是许多肺表面活性特异蛋白中的一种,肺组织炎症反应或损伤时值会升高<sup>[9]</sup>,因此在本研究中选取以上指标作为判断缺血再灌注和继发性肺损伤的指标。

前列地尔注射液是利用药物转运系统原理制作的 PGE1 的脂微球靶向制剂,脂质体作为药物载体可以保护药物,具有一定的缓释和靶向性。骨骼肌在缺血再灌注损伤中存在着“无复流”机制,也就是阻塞或痉挛的血管经治疗再通后相应组织仍无血流重新灌注,前列地尔可以改善无复流现象,减少自由基的生成<sup>[10]</sup>;此外 PGE1 能够减少由于缺血再灌注所引起的血液高凝,减少微血栓的生成,进一步减少再灌注期自由基的生成<sup>[11]</sup>。笔者前期研究已对前列地尔减少骨骼肌缺血在灌注损伤和继发性肺损伤进行了相关报道,并证实其能够对骨骼肌缺血再灌注和继发性肺损伤起保护作用<sup>[8]</sup>,陈立新等<sup>[12]</sup>研究

发现前列地尔能够改善病变组织,起到保护围术期由于机械通气而造成的肺损伤的作用。San 等<sup>[13]</sup>研究也发现 PGE1 通过抑制白细胞的激活和过氧化物酶的活性从而减少氧自由基的产生,梅晰凡等<sup>[14]</sup>研究发现,对大鼠骨骼肌缺血再灌注损伤进行前列地尔预处理,可以升高超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等具有清除自由基作用的酶的活性,从而间接地表明前列地尔可以明显减少骨骼肌中氧自由基的生成;在本研究中发现 C 组和 D 组止血带加压前给予 10  $\mu\text{g}$  前列地尔,松止血带 2 h 后  $\text{PaCO}_2$ 、 $\text{P}_{\text{Aa}}\text{DO}_2$  及 RI 均明显低于 A 组,MDA 及 SP-D 均明显低于 A 组,这说明术前采用前列地尔进行预处理能够明显减轻骨骼肌缺血再灌注和继发性肺损伤,这和以上的研究结果是相同的。

右美托咪定为新型的  $\alpha_2$  受体激动剂,由于其结构特点能够和自由基直接发生反应从而中和他们的苯基和咪唑环,并且能够激活体内主要的抗氧化酶-超氧化物酶(SOD)的活性中心<sup>[15]</sup>。组织缺血再灌注后可以引起机体的炎症反应,表现为炎症因子大量释放,从而对机体产生不良影响<sup>[16]</sup>,有研究发现右美托咪定可以激动突触后  $\alpha_2$  受体抑制负反馈作用从而降低腺苷环化酶的活性,从而抑制炎症反应减少组织损伤<sup>[17]</sup>;也有研究发现右美托咪定可以直接作用于人体的中性粒细胞上  $\alpha_2$  受体并对其功能进行调节,从而达到减少炎症反应的作用<sup>[18]</sup>。Korur 等<sup>[18]</sup>研究发现,右美托咪定对  $\alpha_2$  受体激动后能够抑制肾上腺素和去甲肾上腺素及皮质醇类的释放,而组织及血液中儿茶酚胺类水平的增高能够增加自由基的生成,再灌注后使组织受损增加,因此右美托咪定可能通过以上作用减少组织的损伤<sup>[19]</sup>,以上研究的结果和本研究果具有一致性,即右美托咪定能够减少缺血再灌注后自由基损伤和炎症反应,但同时笔者也发现 T2 时刻 B 组的  $\text{P}_{\text{Aa}}\text{DO}_2$  和 RI 均明显低于 A 组,这说明右美托咪定能够减少由于骨骼肌缺血再灌注后所引起的继发性肺损伤,这是以往研究中所没有涉及的。

综上所述,静脉注射前列地尔及右美托咪定对患者进行处理能够明显减少由于止血带加压而引起的骨骼肌缺血再灌注损伤以及由此而引起的继发性肺损伤,二者联合应用较单独应用更有价值。

## 参考文献

- [1] Erturk E, Cekic B, Geze S, et al. Comparison of the effect of propofol and N-acetyl cysteine in preventing ischaemia-reperfusion injury[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26(4): 279-284.
- [2] Ibacache M, Sanchez G, Pedrozo Z, et al. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia/reperfusion injury in rat heart[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(4): 537-545.
- [3] Heider P, Wildgruber M, Wolf O, et al. Improvement of microcirculation after percutaneous transluminal angioplasty in the lower limb with prostaglandin E1[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2009, 88(1/2): 23-30.
- [4] Riquelme A, Avellana M, Vigil D, et al. Ischemia-Reperfusion challenge in human skeletal muscle: study in knee arthroplasty surgery[J]. *J Anesth Clin Res*, 2011, 2(11): 178.
- [5] Ozkan F, Senayli Y, Ozyurt H, et al. Antioxidant effects of propofol on tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury: an experimental study[J]. *J Surg Res*, 2012, 176(2): 601-607.
- [6] Budić I, Pavlović D, Cvetković T, et al. The effects of different anesthesia techniques on free radical production after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury at children's age[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2010, 67(8): 659-664.
- [7] 樊丽华, 李军, 连庆泉, 等. 乌司他丁对老年骨科患者止血带性肺损伤的保护作用[J]. *浙江医学*, 2010, 32(3): 346-348, 352.
- [8] 任志明, 周峰, 杨海涛. 前列地尔对止血带诱发的肺换气功能损伤的影响[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2013, 16(9): 1434-1437.
- [9] 余彩霞. 肺泡表面活性蛋白 D 对慢性阻塞性肺疾病的生物标记作用[J]. *河南科技大学学报(医学版)*, 2011, 29(4): 257-258, 261.
- [10] 张凤林, 安玉璞, 角灿武. 前列腺素 E1 的药理作用和临床应用研究概述[J]. *中国药师*, 2011, 14(4): 559-561.
- [11] Soares BL, Freitas MA, Montero EF, et al. Alprostadil attenuates inflammatory aspects and leucocytes adhesion on renal ischemia and reperfusion injury in rats[J]. *Acta Cir Bras*, 2014, 29(Suppl 2): S55-60.
- [12] 陈立新, 刘德昭. 前列地尔对围术期机械通气肺损伤的肺保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(13): 2432-2434.
- [13] San Norberto Garcia EM, Taylor JH, Cenizo N, et al. Beneficial effects of intra-arterial and intravenous prostaglandin E1 in intestinal ischaemia-reperfusion injury[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 18(4): 466-474.
- [14] 梅晰凡, 刘畅, 王岩松. 前列地尔预处理对大鼠骨骼肌缺血再灌注损伤的早期和延迟性保护效应[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(11): 2091-2094.
- [15] Yagmurdu H, Ozcan N, Dokumaci F, et al. Dexmedetomidine reduces the ischemia-reperfusion injury markers during upper extremity surgery with tourniquet [J]. *J Hand Surg Am*, 2008, 33(6): 941-947.
- [16] 刘馨, 张建忠. 炎症相关因子在脑缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. *川北医学院学报*, 2014, 29(3): 237-242.
- [17] Yacout AG, Osman HA, Abdel-Daem MH, et al. Effect of intravenous dexmedetomidine infusion on some pro-inflammatory cytokines, stress hormones and recovery profile in major abdominal surgery[J]. *Alexandria Journal of Medicine*, 2012, 48(1): 3-8.
- [18] Koruk S, Mizrak A, Kaya R, et al. The effects of dexmedetomidine on ischemia reperfusion injury in patients undergoing arthroscopy under spinal anesthesia[J]. *Eurasian J Med*, 2010, 42(3): 137-141.
- [19] Sakr M, Baddour N. Effect of catecholamine tolerance on intestinal ischemia-reperfusion: an experimental study[J]. *Egypt J Surg*, 2002, 21(1): 851-859.