

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.02.018

亲体肝移植围术期右美托咪定的肾保护机制初探*

李红霞¹, 翁亦齐¹, 喻文立^{1△}, 郑磊², 李静²
(1. 天津市第一中心医院麻醉科 300192; 2. 天津市滨海新区大港医院麻醉科 300270)

[摘要] **目的** 探讨右美托咪定对肝移植术患儿肾损伤的影响。**方法** 肝移植患儿 40 例, 男女不限, 年龄 5~15 个月, 体质量 5.5~10.0 kg, ASA 分级Ⅱ或Ⅲ级, 分为两组($n=20$): 右美托咪定组(D 组)和对照组(C 组)。D 组麻醉后输注右美托咪定 $1\text{ }\mu\text{g/kg}$, 持续 10 min, 然后以 $0.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 至术毕; C 组给予同等容量的生理盐水。手术前即刻(T_1)、门静脉阻断 30 min(T_2)、门静脉开放 1 h(T_3)、关腹结束(T_4)和手术后 24 h(T_5)抽中心静脉血样。ELISA 检测血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-10 和尿 NGAL 水平, 比色方法测血清肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)水平, 并记录尿量。**结果** 与 C 组比较, D 组尿量增加, $T_3\sim T_5$ 时血清 Cr、BUN 水平降低($P<0.05$), $T_2\sim T_5$ 时血清 TNF- α 和 IL-6 显著降低, 血和尿 NGAL 降低, IL-10 升高($P<0.05$)。与 C 组比较, D 组患儿 $T_3\sim T_5$ 时血清 Cr、BUN 降低($P<0.05$)。**结论** 右美托咪定减轻肝移植术小儿的肾损伤。

[关键词] 右美托咪定; 肝移植; 肾损伤
[中图分类号] R453.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)02-0252-03

Renal protection mechanism of dexmedetomidine in perioperative period of parental liver transplantation*

LI Hongxia¹, WENG Yiqi¹, YU Wenli^{1△}, ZHENG Lei², LI Jing²

(1. Department of Anesthesiology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China;
2. Department of Anesthesiology, Tianjin Coastal New-Region Dagang Hospital, Tianjin 300270, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effects of dexmedetomidine on renal injury in infants undergoing pediatric parent liver transplantation. **Methods** 40 infants perioperative period of parental both sexes, aging 5–15 months, weighing 5.5–10.0 kg, ASA statusⅡorⅢ, scheduled for parent liver transplantation, were randomly divided into the control group (group C) and the dexmedetomidine group (group D) with 20 cases in each group. In group D, dexmedetomidine was continuously infused in a loading dose of $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ for 10 mins followed by a continuous infusion of $0.3\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ until the end of operation. While in group C, normal saline was given at the same rate until the end of operation. At preoperative immediately phase (T_1), 30 min of anhepatic phase (T_2), 1 h of neohepatic phase (T_3), immediately after peritoneum closure (T_4) and 24 h after operation (T_5), blood samples from the central vein was collected for concentrations determination of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-10, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in serum and NGAL in urine by ELISA method, creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) concentrations in serum by colorimetric assay. The urine volume was recorded during surgery. **Results** Compared with group C, the urine volume significantly increased in group D. Cr, BUN concentrations in serum decreased at T_3-T_5 ($P<0.05$), concentrations of TNF- α , IL-6, NGAL in serum and NGAL in urine decreased at T_2-T_5 ($P<0.05$). Concentration of IL-10 increased at T_2-T_5 ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can reduce renal injury in pediatric patients undergoing parental liver transplantation.

[Key words] dexmedetomidine; liver transplantation; renal injuries

肝移植术中肝缺血再灌注不仅造成肝脏组织损伤, 还将引起不同程度的肾脏损伤^[1]。肾损伤是肝移植术后病死率增加的重要危险因素^[2]。发病机制可能与肝门静脉开放后的缺血再灌注及胃肠道淤血诱

发的全身炎性反应有关。右美托咪定是一种高选择性 α_2 受体激动药, 可抑制创伤产生的氧化应激反应, 减少促炎因子的生成, 减轻缺血再灌注所致的肾损伤, 改善肾功能^[3]。小儿肾脏功能的储备远远低于成

* 基金项目: 天津市自然科学基金(17JCYBJC28000); 天津市卫生行业重点攻关项目(13KG105, 16KG101); 天津医学会麻醉学分会中青年科研培育基金项目(TJMZJJ-2017-01); 天津市第一中心医院春风项目(院 CF201819)。 作者简介: 李红霞(1982—), 主治医师, 硕士, 主要从事肝移植患儿肾保护研究。 △ 通信作者, E-mail: yzxyuwenli@163.com。

人,因此易出现肾损伤^[4]。本研究通过对肾损伤标记物及炎症因子的检测,观察右美托咪定对肝移植术患儿肾损伤的影响并探讨其可能机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择择期亲体肝移植术患儿 40 例,男女不限,年龄 5~15 个月,体质量 5.5~10.0 kg,ASA 分级Ⅱ或Ⅲ级,所有患儿未合并心、肺、肾及脑功能异常,未见房间隔缺损、室间隔缺损等先天性心脏病。将患儿分为两组,右美托咪定组(D 组)和对照组(C 组),每组 20 例。D 组麻醉诱导后静脉输注右美托咪定(批号:H20090248,江苏恒瑞医药股份有限公司)负荷剂量 1 μg/kg,输液泵持续输注 10 min,随后以 0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹持续输注直至手术结束;C 组给予同等容量的生理盐水。本研究经过医院伦理委员会同意批准,且与患儿监护人签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 患儿入室前建立静脉通路,入手术室后监测心率(HR)、心电图(ECG)、血压(BP)和血氧饱和度(SpO₂)。麻醉诱导:静注咪达唑仑 0.10~0.15 mg/kg、芬太尼 3~5 μg/kg 和维库溴铵 0.8~1.0 mg/kg。行气管插管后予机械通气,参数如下:氧浓度 40%~50%,吸入氧流量 1 L/min,潮气量 8~10 mL/kg,通气频率 20~26 次/分,吸呼比 1.0:(1.5~2.0),PETCO₂ 35~45 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。麻醉诱导后,在超声引导下进行右颈内静脉穿刺置管术和桡动脉穿刺置管术,监测中心静脉压和有创动脉压。麻醉维持:吸入 1.5%~2.0%七氟醚,间断静脉注射芬太尼 1~3 μg/kg,持续泵注顺阿曲库铵 1~2 μg·kg⁻¹·min⁻¹维持肌肉松弛,必要时手术中静脉泵注多巴胺维持循环平稳。当血红蛋白(Hb)<80 g/L 时静脉输注红细胞悬液,依据凝血功能检验结果静脉输注冰冻血浆。

1.2.2 标本采集和指标测定 于手术开始前即刻(T₁)、门静脉阻断 30 min(T₂)、门静脉开放 1 h(T₃)、关腹结束(T₄)和术后 24 h(T₅)抽取中心静脉血 3 mL,常规室温条件下 3 000 r/min 离心 15 min,将上层血清放置于-80 ℃的冰箱保存。使用 ELISA 法检测血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

(NGAL)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-6、IL-10 和尿 NGAL 水平,比色方法检测血清肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)水平,肝移植手术前置入导尿管,精密尿袋留取患儿尿量并记录。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用重复测量设计的方差分析或 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患儿一般情况比较 与 C 组比较,D 组患儿年龄、体质量、失血量、红细胞和血浆输入量比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),但尿量增多(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组患儿一般情况及术中各指标的比较($\bar{x}\pm s$)			
项目	C 组	D 组	<i>P</i>
年龄(个月)	9.2±2.4	10.1±3.1	0.311
体质量(kg)	7.8±1.3	7.9±1.2	0.802
失血量(mL)	158±30	154±26	0.655
红细胞输入量(mL)	142±27	138±25	0.630
血浆输入量(mL)	225±50	216±42	0.541
尿量(mL)	320±61	563±70	0.023

2.2 两组患儿血清 Cr、BUN、NGAL 和尿 NGAL 水平比较 与 T₁ 时比较,两组患儿 T₃~T₅ 时点血清 Cr 和 BUN 升高,T₂~T₅ 时血清和尿 NGAL 升高(*P*<0.05);与 C 组比较,D 组患儿 T₃~T₅ 时点血清 Cr 和 BUN 降低(*P*<0.05),T₂~T₅ 时血清和尿 NGAL 降低(*P*<0.05),见表 2。

2.3 两组患儿血清 TNF-α、IL-6 和 IL-10 水平比较 两组患儿 T₁ 时血清 TNF-α、IL-6 和 IL-10 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。与 T₁ 时比较,两组 T₂~T₅ 时血清 TNF-α、IL-6 和 IL-10 水平差异有统计学意义(*P*<0.05)。与 C 组比较,D 组 T₂~T₄ 时血清 TNF-α、IL-6 水平降低,IL-10 水平升高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 2 两组患儿血清 Cr、BUN、NGAL 和尿 NGAL 水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间点	Cr(μmol/L)		BUN(mmol/L)		血清 NGAL(μg/L)		尿 NGAL(μg/L)	
	C 组	D 组	C 组	D 组	C 组	D 组	C 组	D 组
T ₁	21±6	19±5	3.3±0.7	3.7±0.9	5.8±1.5	5.9±2.0	7.8±2.1	7.9±2.4
T ₂	29±8	23±7	4.6±0.7	4.8±0.8	31.8±12.2 ^a	20.8±10.3 ^{ab}	40.8±22.1 ^a	18.6±6.91 ^{ab}
T ₃	72±10 ^a	45±8 ^{ab}	9.0±1.4 ^a	7.9±1.1 ^{ab}	59.5±18.2 ^a	30.3±12.2 ^{ab}	89.3±32.5 ^a	33.8±17.2 ^{ab}
T ₄	94±11 ^a	56±9 ^{ab}	13.9±1.5 ^a	9.1±1.2 ^{ab}	36.3±15.2 ^a	25.3±11.7 ^{ab}	60.3±28.6 ^a	30.7±12.1 ^{ab}
T ₅	83±10 ^a	50±8 ^{ab}	14.8±1.7 ^a	8.1±0.9 ^{ab}	35.6±15.5 ^a	33.2±10.9 ^{ab}	46.7±21.6 ^a	26.8±10.9 ^{ab}

^a:*P*<0.05,与 T₁ 比较;^b:*P*<0.05,与 C 组比较

表 3 两组患儿血清 TNF-α、IL-6 和 IL-10 水平比较(̄x±s,pg/mL)

时间点	TNF-α		IL-6		IL-10	
	C 组	D 组	C 组	D 组	C 组	D 组
T ₁	35±6	36±7	73±8	68±8	35±6	38±7
T ₂	116±11 ^a	66±9 ^{ab}	145±15 ^a	101±10 ^{ab}	95±11 ^a	195±19 ^{ab}
T ₃	188±15 ^a	95±12 ^{ab}	178±18 ^a	115±13 ^{ab}	126±15 ^a	269±20 ^{ab}
T ₄	218±16 ^a	115±14 ^{ab}	223±23 ^a	128±15 ^{ab}	126±18 ^a	275±26 ^{ab}
T ₅	153±12 ^a	90±10 ^{ab}	176±16 ^a	107±10 ^{ab}	105±14 ^a	235±20 ^{ab}

^a:*P*<0.05,与 T₁ 比较;^b:*P*<0.05,与 C 组比较

3 讨 论

肝移植术是终末期胆道闭锁患儿的惟一有效救治方式,但由于术中门静脉的阻断与开放,必然存在缺血再灌注损伤,影响预后^[5]。因此,研究肝移植患儿围术期肾损伤的发生具有重要的临床意义。本研究选择右美托咪定负荷剂量 1 μg/kg 和维持剂量 0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 的给药方法,结果显示,与 C 组比较,D 组患儿尿量明显增多,分析原因,考虑与术中静脉持续输注右美托咪定,激动 α₂ 受体,减少血管加压素释放,抑制交感神经系统的兴奋性,降低肾素分泌,改善肾血流^[6],减少肾小管对钠离子的重吸收,从而发挥利尿作用有关。

Cr 和 BUN 是临床常用评估肾损伤的指标^[7]。NGAL 属于脂钙蛋白运载族成员,在肾组织大量表达,并被释放到血浆和尿液中,在缺血时显著上调,是检测肾功能损伤的早期且敏感的标志物^[8]。本研究结果显示,两组患儿 T₃~T₅ 时血清 Cr、BUN 及血和尿 NGAL 明显高于 T₁ 水平,提示肝移植患儿围术期的确存在一定程度的肾损伤,且血和尿 NGAL 开始增高的时间点早于血清 Cr 和 BUN,提示 NGAL 可能对肾损伤的反应更加敏感且快速。有研究发现^[9],在儿童心脏手术中,出现术后急性肾衰竭的小儿血液和尿液中,肌酐水平在手术后 1~3 d 升高,而 NGAL 在术后 2 h 即升高。该实验也支持本研究结果。

TNF-α 和 IL-6 为重要的促炎因子,IL-10 为抗炎因子,两者的平衡程度反映了炎症反应程度^[10]。有文献研究表明在缺血再灌注肾损伤患者血清中 TNF-α 和 IL-6 等细胞因子明显增高,促使血管黏附分子表达增高,从而介导白细胞和内皮细胞的黏附作用,加重肾损伤,因此本研究选择血清 TNF-α、IL-6 和 IL-10 作为炎症反应的指标^[11]。本研究表明,对照组血清 TNF-α 和 IL-6 水平在术毕达到峰值,提示促炎细胞因子的大量产生和释放是导致肝移植术患儿肾损伤的重要因素之一。观察组给予右美托咪定后,患儿 T₂~T₅ 时血清 TNF-α、IL-6 水平降低,IL-10 水平升高,提示静脉泵注右美托咪定可通过抑制促炎因子和促进抑炎因子的释放而发挥抗炎作用,减轻肝移植患儿肾损伤。

综上所述,右美托咪定能在一定程度上降低围术期肝移植术患儿的肾损伤,机制可能与改善尿量,抑制炎症反应有关。

参考文献

[1] 翁亦齐,杜洪印,刘伟华,等.七氟醚和异丙酚复合麻醉下活体肝移植术患者围术期心肌损伤的比较[J].中华麻醉学杂志,2010,30(4):392-395.

[2] SELIMOGLU M A,VAROL I,KARABIBER H,et al. Evaluation of renal function in pediatric liver transplant[J]. Pediatr Transplant,2016,20(1):83-88.

[3] CAKIR M,POLAT A,TEKIN S,et al. The effect of dexmedetomidine against oxidative and tubular damage induced by renal ischemia reperfusion in rats[J]. Ren Fail,2015,37(4):704-708.

[4] 谢剑露,刘绍基.新生儿急性肾损伤与慢性肾脏病[J].国际儿科学杂志,2015,42(4):405-408.

[5] 孙英,于洪丽,喻文立,等.右美托咪定对亲体肝移植患儿术后脑损伤的影响[J].中华麻醉学杂志,2017,37(2):151-154.

[6] RESTITUTTI F,LAITINEN M R,RAEKALLIO M R,et al. Effect of MK-467 on organ blood flow parameters detected by contrast-enhanced ultrasound in dogs treated with dexmedetomidine[J]. Vet Anaesth Analg,2013,40(6):e48-e56.

[7] 张媛媛,于泳浩,贾俊亚,等.6%羟乙基淀粉 130/0.4 对老年患者急性肾损伤的影响:前瞻性、多中心、随机、双盲临床对比研究[J].中华麻醉学杂志,2016,36(9):1138-1141.

[8] NIEMANN C U,WALIA A,WALDMAN J,et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin [J]. Liver Transpl,2009,15(12):1852-1860.

[9] PECO-ANTIC A,IVANISEVIC I,VULICEVIC I,et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery[J]. Clin Biochem,2013,46(13):1244-1251.

[10] LIU X F,WU J,WANG M Y,et al. Identification of novel inflammatory cytokines and contribution of keratinocyte-derived chemokine to inflammation in response to vibrio vulnificus infection in mice[J]. Inflammation,2015,38(5):1864-1873.

[11] TSAI Y F,LIU F C,SUNG W C,et al. Ischemic reperfusion injury-induced oxidative stress and pro-inflammatory mediators in liver transplantation recipients[J]. Transplant Proc,2014,46(4):1082-1086.