

地佐辛对食管癌根治术单肺通气患者血流动力学及炎症因子的影响

周祥坤^{1*}, 李波²(1.乐山市中医医院药剂科, 四川乐山 614000; 2.乐山市中医医院手术室, 四川乐山 614000)

中图分类号 R614.2¹ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3231-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.22

摘要 目的:探讨地佐辛对食管癌根治术单肺通气患者血流动力学及炎症因子的影响和安全性。方法:将食管癌患者80例按照随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。两组患者均给予长托宁0.5 mg+咪达唑仑0.1 mg/kg+芬太尼4 μg/kg+丙泊酚2 mg/kg+顺式阿曲库铵0.15 mg/kg行麻醉诱导,行双腔支气管置管后,泵入丙泊酚4~10 mg/(kg·h)+瑞芬太尼0.1 μg/(kg·min)。观察组患者手术切皮时静脉注射地佐辛注射液1 ml,对照组患者静脉注射等量生理盐水。比较两组患者麻醉诱导前(T_1)、切皮时(T_2)、静注地佐辛/生理盐水后5 min(T_3)、单肺通气30 min(T_4)、恢复双肺通气10 min(T_5)及手术结束时(T_6)的血流动力学指标[心率(HR)、平均动脉压(MAP)]及炎症因子水平,并观察两组患者不良反应发生情况。结果:两组患者 T_1 、 T_5 、 T_6 时HR、MAP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者 T_2 、 T_3 、 T_4 时HR、MAP显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者 T_1 、 T_2 、 T_3 时肿瘤坏死因子(TNF) α 、白细胞介素(IL)8及 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时IL-6比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者 T_4 、 T_5 、 T_6 时TNF- α 、IL-8水平及 T_5 、 T_6 时IL-6水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:地佐辛应用于食管癌根治术单肺通气患者,可使其血流动力学更为稳定,炎症因子表达水平更低,且安全性较好。

关键词 地佐辛;食管癌;单肺通气;血流动力学;炎症因子

Effect of Dezocine on Hemodynamics and Inflammatory Cytokines in Esophageal Cancer Patients with One-lung Ventilation

ZHOU Xiangkun¹, LI Bo²(1.Dept. of Pharmacy, Leshan TCM Hospital, Sichuan Leshan 614000, China; 2. Operating Room, Leshan TCM Hospital, Sichuan Leshan 614000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the effect and safety of dezocine on hemodynamics and inflammatory cytokines in esophageal cancer patients with one-lung ventilation (OLV). METHODS: 80 esophageal cancer patients were randomly divided into observation group and control group, 40 cases in each group. All patients received 0.5 mg penehyclidine hydrochloride+0.1 mg/kg midazolam+4 μg/kg fentanyl+2 mg/kg propofol+0.15 mg/kg cisatracurium for anesthesia induction, propofol 4-10 mg/(kg·h) + remifentanyl 0.1 μg/(kg·min) were pumped after double-lumen endobronchial catheter. Observation group received 1 mg dezocine by intravenous injection in surgical skin incision, control group received the same amount of normal saline. Hemodynamic parameters [heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP)] and inflammatory cytokine levels in 2 groups before anesthesia induction (T_1), when skin incision (T_2), 5 min after dezocine/normal saline (T_3), OLV 30 min (T_4), recovery two-lung ventilation 10 min (T_5) and end of the operation (T_6) were compared, and the incidence of adverse reactions was observed. RESULTS: There was no significant difference in HR and MAP in 2 groups at T_1 , T_5 and T_6 ($P>0.05$); HR and MAP in observation group at T_2 , T_3 and T_4 were significantly lower than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were no significant differences in TNF- α and IL-8 at T_1 , T_2 and T_3 and IL-6 at T_1 , T_2 , T_3 and T_4 between 2 groups ($P>0.05$); TNF- α and IL-8 at T_4 , T_5 and T_6 and IL-6 at T_5 and T_6 in observation group were significantly lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). And there was no obvious adverse reactions during treatment. CONCLUSIONS: Dezocine shows more stable hemodynamics and lower expression level of inflammatory cytokines in esophageal cancer patients with OLV, with good safety.

KEYWORDS Dezocine; Esophageal cancer; One-lung ventilation; Hemodynamics; Inflammatory cytokines

- 况及影响因素[J].中国妇幼保健,2013,28(1):104.
- [6] 张丽娟.早期先兆流产患者心理分析与临床护理[J].中国现代药物应用,2015,9(17):214.
- [7] Eti S, Fouzia B, Zannatul FJ. Role of human chorionic gonadotrophin to prevent repeated early pregnancy loss[J]. *Bang Med J Khulna*, 2015(48):7.
- [8] 卫爱民.地屈孕酮治疗先兆流产的Meta分析[J].山东医药,2013,53(11):61.
- [9] Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012,28(12):983.
- [10] Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial[J]. *Fertil Steril*, 2014,102(5):1357.
- [11] 张蕾,高文远,满淑丽.黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J].中国中药杂志,2012,37(21):3203.
- [12] 梁春燕,艾国华.孕康颗粒结合西药治疗早期先兆流产临床观察[J].长春中医药大学学报,2009,25(6):903.

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0833-2441183。E-mail:2893648540@qq.com

(收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-06-03)
(编辑:黄 欢)

食管癌已成为国内最为常见的六大恶性肿瘤之一,具有较高病死率^[1]。食管癌的发生发展,严重威胁患者生命安全,且给生存质量带来严重影响。单肺通气技术可使术侧肺萎陷,充分暴露手术野,利于外科操作。但有研究表明,单肺通气可激活炎症反应,导致肿瘤坏死因子(TNF) α 和白细胞介素(IL)6表达水平上升^[2]。地佐辛为阿片类受体激动-拮抗药,可经G蛋白偶联作用,抑制腺苷酸环化酶合成,导致突触前膜神经递质减少、突触后膜发生超极化,在产生镇痛作用的同时抑制炎症反应^[3]。本研究观察了地佐辛对食管癌根治术单肺通气患者血流动力学及炎症因子的影响和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁,且 < 80 岁;(2)符合食管癌诊断标准^[4],且符合手术指征者。排除标准:(1)年龄 < 18 岁,或者 ≥ 80 岁者;(2)合并先天性心脏病、严重肝肾功能不全者;(3)其他部位恶性肿瘤者;(4)凝血功能异常者;(5)术前发热、感染及术前3个月接受免疫调节治疗者。

1.2 研究对象

选择我院2013年1月—2015年12月收治的食管癌患者80例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 麻醉方法

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(男/女),例	年龄,岁	体质量指数,kg/m ²	手术时间,min	单肺通气时间,min	出血量,ml
观察组	50	24/16	60.3 \pm 12.2	22.5 \pm 2.6	165.9 \pm 35.6	135.9 \pm 26.9	568.4 \pm 85.6
对照组	50	23/17	61.8 \pm 11.1	22.1 \pm 3.1	171.5 \pm 38.4	141.5 \pm 31.2	574.5 \pm 86.9
χ^2		0.052	0.575	0.625	0.676	0.860	0.368
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

两组患者均给予托托宁0.5 mg+咪达唑仑0.1 mg/kg+芬太尼4 μ g/kg+丙泊酚2 mg/kg+顺式阿曲库铵0.15 mg/kg行麻醉诱导,行双腔支气管置管后,泵入丙泊酚4~10 mg/(kg·h)+瑞芬太尼0.1 μ g/(kg·min)。观察组患者手术切皮时静脉注射地佐辛注射液(扬子江药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20080329,规格:1 ml:5 mg)1 ml,对照组患者静脉注射等量生理盐水。

1.4 观察指标

(1)比较两组患者麻醉诱导前(T_1)、切皮时(T_2)、静脉注射地佐辛/生理盐水后5 min(T_3)、单肺通气30 min(T_4)、恢复双肺通气10 min(T_5)及手术结束时(T_6)的血流动力学指标[心率(HR)、平均动脉压(MAP)]及炎症因子(IL-6、IL-8、TNF- α)水

平。(2)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同时刻血流动力学指标比较

两组患者 T_1 、 T_5 、 T_6 时HR、MAP比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者 T_2 、 T_3 、 T_4 时HR、MAP显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不同时刻血流动力学指标比较见表2。

2.2 两组患者不同时刻炎症因子比较

表2 两组患者不同时刻血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of hemodynamic parameters between 2 groups at different time points($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
HR,次/min	观察组	40	68.9 \pm 5.6	67.6 \pm 6.6	67.9 \pm 5.1	68.5 \pm 5.2	69.9 \pm 5.3	70.6 \pm 5.5
	对照组	40	69.9 \pm 6.2	76.9 \pm 6.4	75.6 \pm 5.6	74.9 \pm 5.3	70.2 \pm 5.8	71.1 \pm 6.2
	t		0.757	6.482	6.430	5.451	0.241	0.458
			P	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05
MAP,mm Hg	观察组	40	85.6 \pm 7.8	87.9 \pm 7.6	84.6 \pm 7.9	85.8 \pm 7.5	86.6 \pm 7.8	86.3 \pm 7.4
	对照组	40	87.9 \pm 8.2	95.7 \pm 8.4	94.2 \pm 8.3	95.4 \pm 8.1	89.6 \pm 8.5	88.3 \pm 7.8
	t		1.285	4.355	5.299	5.500	1.645	1.176
			P	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:1 mm Hg=0.133 kPa

Note:1 mm Hg=0.133 kPa

两组患者 T_1 、 T_2 、 T_3 时TNF- α 、IL-8及 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时IL-6比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者 T_4 、 T_5 、 T_6 时TNF- α 、IL-8水平及 T_5 、 T_6 时IL-6水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不同时刻炎症因子比较见表3。

2.3 不良反应

两组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

食管癌患者多为老年人,抵抗力较低,术后肺部感染、肺不张等并发症的发生对患者预后带来负面影响,故围术期常采取单肺通气麻醉技术,可有效阻止血液及分泌物进入健侧肺,对避免交叉感染、病灶转移具有重要作用^[5]。但有研究显示,单肺通气时通气侧肺常因过度通气,可激活TNF- α 、IL-6等炎症因子表达^[6]。当手术进展至恢复双肺通气后,术侧肺可因恢复血液灌注,发生缺血再灌注损伤,进而加重肺组织炎症反应,使大量炎症因子聚集,加重炎症反应级联反应,引起肺泡

表3 两组患者不同时刻炎症因子比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)Tab 3 Comparison of inflammatory cytokines between 2 groups at different time points($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

指标	组别	n	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
TNF- α	观察组	40	6.5 \pm 1.2	6.9 \pm 1.5	7.5 \pm 2.5	9.8 \pm 2.1	10.3 \pm 2.3	11.1 \pm 2.5
	对照组	40	6.6 \pm 1.3	7.0 \pm 1.6	7.7 \pm 2.6	16.8 \pm 2.6	17.5 \pm 2.4	18.2 \pm 3.2
	t		0.357	0.288	0.351	13.247	13.699	11.058
	P		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05
IL-6	观察组	40	18.5 \pm 3.3	19.2 \pm 3.9	20.3 \pm 4.4	21.8 \pm 3.2	22.4 \pm 3.6	23.6 \pm 4.1
	对照组	40	18.7 \pm 3.5	18.8 \pm 4.2	20.9 \pm 4.6	23.1 \pm 3.6	29.7 \pm 4.2	30.5 \pm 4.5
	t		0.263	0.441	0.596	1.707	8.346	7.168
	P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05
IL-8	观察组	40	0.514 \pm 0.006	0.568 \pm 0.005	0.597 \pm 0.008	0.524 \pm 0.005	0.426 \pm 0.003	0.397 \pm 0.002
	对照组	40	0.519 \pm 0.007	0.564 \pm 0.008	0.601 \pm 0.009	0.556 \pm 0.006	0.479 \pm 0.004	0.429 \pm 0.003
	t		1.996	1.207	1.357	5.634	4.229	3.674
	P		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表面活性物质合成降低,降低肺顺应性,影响预后。

单肺通气期间肺部炎症及损伤是一个重要、复杂的病理过程,而随着单肺通气技术对患者炎症反应的影响被临床重视,及其机制逐步被了解,控制单肺通气对患者炎症反应级联反应的作用也逐步受到重视。地佐辛为阿片类受体激动-拮抗药,可刺激机体组织释放阿片类物质,激动感觉神经突触前后膜上的阿片类受体(κ 受体),经G蛋白偶联作用,抑制腺苷酸环化酶合成,降低患者疼痛感,且同时发挥抑制炎症反应作用。促炎反应的敏感指标为TNF- α 、IL-6,其中TNF- α 由激活的巨噬细胞产生,对抗感染及免疫调节具有重要作用^[7],其可于机体受刺激后大量分泌,浓度增高后可刺激机体形成炎症“瀑布”,使IL-6等炎症因子大量释放,进而引起相应器官损伤^[8-9]。IL-6主要由活化的巨噬细胞、内皮细胞等分泌,在急性炎症反应中起着重要促炎作用,并可诱导机体肝脏细胞产生C反应蛋白。IL-8为趋化性细胞因子,具有促炎症细胞趋化及诱导细胞增殖作用。本研究结果显示,观察组患者应用地佐辛后,血流动力学更为平稳,且T₄、T₅、T₆时刻TNF- α 、IL-8水平显著低于对照组,T₅、T₆时刻IL-6水平明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),提示地佐辛可产生抑制炎症反应作用,从而保护机体组织。郭一闯等^[10]研究表明,应用地佐辛超前镇痛可显著降低体外循环患者TNF- α 、IL-6水平,表明地佐辛可改善微循环、降低血管通透性、稳定细胞膜,并提高机体对缺氧的耐受能力,抑制炎症反应,与本研究结果较为一致。战爱玲等^[11]将地佐辛应用于老年开胸手术患者,并测定其围术期炎症细胞因子水平,结果表明其TNF- α 及IL-6水平明显低于吗啡组,差异有统计学意义(P<0.05)。食管癌患者需行开胸手术治疗,创伤较大,应激性反应强烈,地佐辛为阿片类药物,镇痛效果更佳,在产生明显镇痛作用的同时还具有减少围术期炎症反应作用。

综上所述,地佐辛应用于食管癌根治术单肺通气患者,可使其血流动力学更为稳定,炎症因子表达水平更低,且安全性较好。但本研究周期较短,且所纳入病例数较少,所得结论有待今后工作中进一步总结验证。

参考文献

[1] 梅静,马冬梅,冯琦.丙泊酚或七氟醚联合瑞芬太尼对食

管癌根治术病人肺功能及炎症因子的影响[J].内蒙古医科大学学报,2015,37(5):473.

- [2] 郑艇,郑春英,吴晓丹,等.帕瑞昔布钠对单肺通气患者肺内分流及氧化应激水平的影响[J].中国急救医学,2013,33(12):1 095.
- [3] Huang HT, Wang F, Shen L, et al. Comparison of thoracoscopic esophagectomy with cervical anastomosis with McKeown esophagectomy for middle esophageal cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13(1):310.
- [4] 王世鑫.食管癌诊断标准与治疗方案[J].中国临床医生,1999,27(8):24.
- [5] Tanaka Y, Takahashi T, Yamaguchi K, et al. Erratum to: elemental diet plus glutamine for the prevention of mucositis in esophageal cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study[J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(25):1 185.
- [6] Stiekema J, Cats A, Boot H, et al. Biobanking of fresh-frozen endoscopic biopsy specimens from esophageal adenocarcinoma[J]. *Dis Esophagus*, 2015, 6(7):98.
- [7] 魏旭东,王勇刚.地佐辛联合氟比洛芬酯对妇科腔镜术后疼痛及炎症细胞因子的影响[J].安徽医学,2014,35(11):1 557.
- [8] 郑勇萍,郭伟,张宗泽,等.右美托咪定、地佐辛单独或复合用药对开胸术患者苏醒期躁动的影响[J].中华麻醉学杂志,2013,33(6):672.
- [9] 靳红绪,王忠义,张同军.地佐辛复合舒芬太尼术后静脉自控镇痛对肿瘤患者免疫功能的影响[J].中国医药,2013,8(6):815.
- [10] 郭一闯,陈亚迟,王忱.三种不同非甾体类抗炎药对妇科腔镜术后疼痛及细胞因子的影响[J].临床麻醉学杂志,2011,27(2):123.
- [11] 战爱玲,李清.地佐辛对老年开胸手术患者围术期炎症细胞因子和术后镇痛的影响[J].中国医药导报,2012,9(34):85.

(收稿日期:2016-02-29 修回日期:2016-05-19)

(编辑:黄欢)