

# 右美托咪定联合乌司他丁对单肺通气肺叶切除术患者应激反应指标等的影响<sup>Δ</sup>

陶应军<sup>1\*</sup>,陶广华<sup>2</sup>,吴畏<sup>1#</sup>,刘文值<sup>2</sup>,李卫<sup>2</sup>,张文龙<sup>2</sup>,朱月浩<sup>2</sup>,张培茂<sup>2</sup>(1.西南医科大学临床医学院,四川泸州 646000;2.攀枝花学院附属医院麻醉科,四川攀枝花 617000)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4943-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.13

**摘要** 目的:观察右美托咪定联合乌司他丁对单肺通气肺叶切除术患者应激反应指标、血管外肺水值(EVLW)和肺血管通透性指数(PVPI)等的影响。方法:选择2015年11月—2016年11月在西南医科大学附属第一医院行单肺通气肺叶切除术的患者80例,按随机数字表法分为对照组(N组)、乌司他丁预处理组(U组)、右美托咪定持续泵注组(D组)、乌司他丁预处理+右美托咪定持续泵注组(U+D组),各20例。全部患者在麻醉诱导前30 min,肌内注射硫酸阿托品0.5 mg,局麻下行右侧颈内静脉及同侧股动脉穿刺置管。在此基础上,N组患者静脉滴注0.9%氯化钠注射液100 mL;U组患者静脉滴注含注射用乌司他丁20万单位的氯化钠混合溶液100 mL;D组患者按1 μg/(kg·h)的剂量持续静脉泵注2 μg/mL的盐酸右美托咪定注射液氯化钠混合溶液,诱导结束后按0.5 μg/(kg·h)的剂量静脉泵注至手术结束;U+D组患者按上述静脉途径给予含乌司他丁20万单位的氯化钠混合溶液和4 μg/mL的右美托咪定氯化钠混合溶液各50 mL(诱导期及维持期剂量同前)。比较4组患者麻醉诱导前30 min(T<sub>1</sub>)、手术开始2 h(T<sub>2</sub>)、气管拔管即刻(T<sub>3</sub>)和术后12 h(T<sub>4</sub>)的血糖、血氧分压[p(O<sub>2</sub>)]、促肾上腺皮质激素(ACTH)、去甲肾上腺素(NE)、心率(HR)、心输出量(CO)、系统血管阻力(SVR)、EVLW和PVPI;记录患者T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub>时点的液体出入量。观察4组患者不良反应发生情况。结果:4组患者T<sub>1</sub>时点的各项指标比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub>时点,N组患者的血糖、ACTH、NE、SVR、EVLW和PVPI均显著高于其余3组,且U、D组显著高于U+D组,差异均有统计学意义(P<0.05),而U组和D组比较差异均无统计学意义(P>0.05);U+D组患者的p(O<sub>2</sub>)和CO均显著高于其余3组,差异均有统计学意义(P<0.05),而其余3组患者之间比较差异均无统计学意义(P>0.05);N、U组患者的HR显著高于其余2组,差异均有统计学意义(P<0.05),而N组与U组、D组与U+D组比较差异均无统计学意义(P>0.05);4组患者的液体出入量比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。4组患者均未见明显的不良反应发生。结论:右美托咪定联合乌司他丁可明显减轻OLV肺叶切除术患者的应激反应,降低EVLW和PVPI等部分血流及呼吸动力学指标,从而发挥肺保护作用。

**关键词** 右美托咪定;乌司他丁;单肺通气;应激反应;肺保护

## Effects of Dexmedetomidine Combined with Ulinastatin on Stress Reaction Indexes in One-lung Ventilation Lobectomy Pulmonalis

TAO Yingjun<sup>1</sup>, TAO Guanghua<sup>2</sup>, WU Wei<sup>1</sup>, LIU Wenzhi<sup>2</sup>, LI Wei<sup>2</sup>, ZHANG Wenlong<sup>2</sup>, ZHU Yuehao<sup>2</sup>, ZHANG Peimao<sup>2</sup>(1. Clinical Medical College, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Panzhihua College, Sichuan Panzhihua 617000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the effects of dexmedetomidine combined with ulinastatin on stress reaction indexes, extravascular lung water value (EVLW) and pulmonary vascular permeability indexes (PVPI) and other parameters in one-lung ventilation (OLV) lobectomy patients. METHODS: A total of 80 patients underwent OLV lobectomy selected from the Affiliated Hospital of Southwest Medical University during Nov. 2015–Nov. 2016 were divided into control group (group N), ulinastatin pretreatment group (group U), dexmedetomidine continuous pump group (group D), ulinastatin pretreatment+dexmedetomidine continuous pump group (group U+D), with 20 cases in each group. Thirty min before anesthesia induction, all patients were given atropine sulfate 0.5 mg intramuscularly and received catheterization of right internal jugular vein and ipsilateral femoral artery under local anesthesia. Based on that, group N was given 0.9% Sodium chloride injection 100 mL intravenously; group U was given sodium chloride mixed solution 100 mL containing Ulinastatin for injection 200 000 U intravenously; group D was given continuous intravenous pump of Dexmedetomidine hydrochloride injection 2 μg/mL mixed with sodium chloride mixed solution at 1 μg/(kg·h), and after induction intravenous pump at 0.5 μg/(kg·h) until the end of surgery; group U+D was given Sodium chloride mixed solution containing 200 000 U ulinastatin 50 mL and 4 μg/mL dexmedetomidine sodium chloride mixed solution 50 mL intravenously

Δ 基金项目:四川省医学科研青年创新课题计划立项(No.Q15052)

\* 副主任医师,硕士。研究方向:麻醉药物的作用机制。E-mail: 846511109@qq.com

# 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:临床麻醉学。E-mail: Wuweijz@sina.com

(same dose as above during induction period and maintenance period). The levels of blood glucose, partial pressure of oxygen [p(O<sub>2</sub>)], adrenocorticotrophic hormone (ACTH), norepinephrine (NE), heart rate (HR), cardiac output (CO), systemic vascular resistance (SVR), EVLW and PVPI were com-

pared among 4 groups 30 min before anesthesia induction ( $T_1$ ), 2 h after the beginning of surgery ( $T_2$ ), immediately after extubation ( $T_3$ ) and 12 h after surgery ( $T_4$ ). Liquid intake and output volume were recorded during  $T_2$ - $T_4$ . The occurrence of ADR among 4 groups was observed. RESULTS: There was no statistical significance in each index among 4 groups at  $T_1$  ( $P>0.05$ ). During  $T_2$ - $T_4$ , the levels of blood glucose, ACTH, NE, SVR, EVLW and PVPI in group N were significantly higher than other 3 groups, and group U and D were significantly higher than group U+D, with statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance between U and D ( $P>0.05$ ). The levels of  $p(O_2)$  and CO in groups U+D were significantly higher than other 3 groups, with statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance among other 3 groups ( $P>0.05$ ). HR of group N and U were significantly higher than other 2 groups, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance between group N and U, between group D and U+D ( $P>0.05$ ). There was no statistical significance in liquid intake or output volume among 4 groups ( $P>0.05$ ). No obvious ADR was found in 4 groups. CONCLUSIONS: Dexmedetomidine combined with ulinastatin can significantly relieve stress reaction, and reduce the levels of part blood flow and respiratory dynamics indexes as EVLW, PVPI in patients with OLV lobectomy so as to play lung protective effect.

**KEYWORDS** Dexmedetomidine; Ulinastatin; One-lung ventilation; Stress response; Lung protection

伴随着胸腔镜等微创外科手术的快速发展和普及,单肺通气(OLV)已逐渐成为各种胸腔手术麻醉时最常用的通气技术。机械通气(MV)及手术刺激常导致肺损伤;OLV可引起机体通气血流比(V/Q)失衡、肺萎陷及复张功能障碍;复合手术创伤可激发体内一系列炎症反应,形成创伤后炎症反应综合征<sup>[1]</sup>。机体的应激反应由此激活,并通过下丘脑引起血中促肾上腺皮质激素(ACTH)、去甲肾上腺素(NE)等激素浓度的快速升高,进而分泌大量糖皮质激素及儿茶酚胺,维持较高的血糖及血压,而持久激烈的应激反应可使机体产生不同程度的组织器官功能损害(如肺损伤所致低氧血症等)<sup>[2]</sup>。因此,积极探索降低应激反应、保护组织器官的有效药物或方法,对机体的快速康复具有重要意义。右美托咪定是一种 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体激动药,可抑制机体炎症反应,对各种原因所致的急性肺损伤有保护作用<sup>[3]</sup>。乌司他丁是一种经人尿液提取的蛋白酶抑制剂,可抑制多种酶的水解而达到控制炎症反应的目的,在重症胰腺炎、心肌炎、急性肺损伤中均有应用<sup>[4]</sup>。在脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤模型中,右美托咪定联合乌司他丁可降低肺损伤的发生<sup>[5]</sup>。因此,本研究通过观察右美托咪定联合乌司他丁对OLV患者应激反应指标、血管外肺水值(EVLW)和肺血管通透性指数(PVPI)等参数的影响,探索联合用药的肺保护作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)美国麻醉医师协会(ASA)分级为I~II级;(2)年龄为20~65岁;(3)体质量指数(BMI)为18.5~24.0 kg/m<sup>2</sup>;(4)无糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病(COPD);(5)无窦性心动过缓及II°以上房室传导阻滞;(6)无肝、肾功能明显异常;(7)手术时间共计2~3 h。

排除标准:(1)麻醉诱导后反复气管插管的患者;(2)术前或术中因严重气管痉挛给予相关药物者;(3)术中急性出血>800 mL或有输血情况者;(4)术中血糖大于13 mmol/L(给予胰岛素处理)者;(5)术中使用过麻黄

碱等儿茶酚胺类升压药者;(6)术后12 h内未能拔出气管导管者。

### 1.2 研究对象

选择2015年11月—2016年11月在西南医科大学附属医院行OLV肺叶切除术的患者80例,按随机数字表法分为对照组(N组)、乌司他丁预处理组(U组)、右美托咪定持续泵注组(D组)、乌司他丁预处理+右美托咪定持续泵注组(U+D组),各20例。4组患者的年龄、BMI、手术时间、性别、手术侧别、ASA分级等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),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,患者及其家属均知情同意并于术前签署知情同意书。

表1 4组患者一般资料比较( $n=20$ )

Tab 1 Comparison of general information of patients among 4 groups ( $n=20$ )

组别	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ),岁	BMI( $\bar{x}\pm s$ ), kg/m <sup>2</sup>	手术时间 ( $\bar{x}\pm s$ ),h	性别,例		手术侧别,例		ASA分级,例	
				男	女	左侧	右侧	I级	II级
N组	51.1±9.5	21.5±2.0	2.5±0.1	13	7	8	12	10	10
U组	49.5±9.6	21.7±1.9	2.4±0.2	9	11	6	14	7	13
D组	48.9±7.6	21.9±2.1	2.6±0.2	10	10	7	13	8	12
U+D组	47.9±10.5	21.3±2.0	2.5±0.2	12	8	9	11	11	9

### 1.3 麻醉方法

所有患者术前均常规禁食8 h、禁饮4 h;入手术室即行心电监护、面罩吸氧(2 L/min);麻醉诱导前30 min,肌肉注射硫酸阿托品注射液(河南润弘制药股份有限公司,批准文号:国药准字H41020324,规格:1 mL:0.5 mg)0.5 mg,局麻下行右侧颈内静脉及同侧股动脉穿刺置管,校零后行持续脉搏指数连续心排量(PICCO)监测。在此基础上,N组患者静脉滴注0.9%氯化钠注射液100 mL;U组患者静脉滴注含注射用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,批准文号:国药准字H19990134,规格:10万单位)20万单位的氯化钠混合溶液100 mL;D组患者按1  $\mu$ g/(kg·h)的剂量持续静脉泵注质量浓度为2  $\mu$ g/mL的盐酸右美托咪定注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20090248,规格:2 mL:200  $\mu$ g)氯化钠混合溶液,诱导结束后按0.5  $\mu$ g/(kg·h)的

剂量静脉泵注至手术结束;U+D组患者按上述静脉途径给予含乌司他丁20万单位的氯化钠混合溶液和4 μg/mL的右美托咪定氯化钠混合溶液各50 mL(诱导期及维持期剂量同前)。采用咪达唑仑、舒芬太尼、丙泊酚及罗库溴铵方案进行麻醉诱导,插入合适型号的Carlens双腔支气管导管,并借助纤维支气管镜及听诊器定位无误后连接麻醉呼吸机(美国Datex-Ohmeda Advance公司),以2 L/min的速率吸入纯氧。按压力控制容量保证(PCV-VG)通气模式行MV,双肺通气时潮气量(VT)为8 mL/kg,频率(*f*)为12次/min,吸呼比为1:2,通气压力上限设置为30 cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa),呼气末正压通气(PEEP)设置为6 cmH<sub>2</sub>O。OLV时,按VT为6 mL/kg,*f*为15次/min切换通气,并根据血气分析结果调整各项参数。静脉复合(肌松选顺式阿曲库铵)给药时,利用深度监测仪及肌松监测仪维持麻醉深度。采集不同时点血液标本并记录相关参数。根据PICCO参数行目标导向性补液(晶体与胶体体积比为1:1);依据患者的血压和心率(HR)变化给予乌拉地尔(降血压)/阿托品(提高心率)/麻黄碱(升血压)。术后更换单腔气管导管插管,入恢复室,视情况拔出导管。

#### 1.4 观察指标

(1)采集4组患者麻醉诱导前30 min(*T*<sub>1</sub>)、手术开始2 h(*T*<sub>2</sub>)、气管拔管即刻(*T*<sub>3</sub>)和术后12 h(*T*<sub>4</sub>)的动脉血各2 mL行血气分析,并记录血糖和血氧分压[*p*(O<sub>2</sub>)]值。(2)记录4组患者*T*<sub>2</sub>~*T*<sub>4</sub>时点的液体总入量和总出量(出血量及尿量)。(3)采集4组患者*T*<sub>1</sub>~*T*<sub>4</sub>时点的静脉血各5 mL,于4℃下以转速3 000 r/min、离心半径40 cm离心10 min,置于-80℃冰箱中,备检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清ACTH和NE含量,试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。(4)记录4组患者*T*<sub>1</sub>~*T*<sub>4</sub>时点PICCO参数:HR、心输出量(CO)、系统血管阻力(SVR)、EVLW和PVPI。(5)观察4组患者不良反应发生情况。

#### 1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数表示,采用χ<sup>2</sup>检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4组患者*T*<sub>1</sub>~*T*<sub>4</sub>时点血糖和*p*(O<sub>2</sub>)比较

4组患者*T*<sub>1</sub>时点的血糖和*p*(O<sub>2</sub>)比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。*T*<sub>2</sub>~*T*<sub>4</sub>时点,N组患者的血糖显著高于其余3组,且U、D组显著高于U+D组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),而U与D组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05);U+D组患者的*p*(O<sub>2</sub>)显著高于其余3组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),而其余3组患者的*p*(O<sub>2</sub>)比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),详见表2。

### 2.2 4组患者*T*<sub>2</sub>~*T*<sub>4</sub>时点液体出入量比较

4组患者*T*<sub>2</sub>~*T*<sub>4</sub>时点的液体出入量比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),详见表3。

表2 4组患者*T*<sub>1</sub>~*T*<sub>4</sub>时点血糖和*p*(O<sub>2</sub>)比较( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

Tab 2 Comparison of blood glucose and *p*(O<sub>2</sub>) among 4 groups during *T*<sub>1</sub>-*T*<sub>4</sub> ( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

组别	血糖,mmol/L				<i>p</i> (O <sub>2</sub> ),mmHg			
	<i>T</i> <sub>1</sub>	<i>T</i> <sub>2</sub>	<i>T</i> <sub>3</sub>	<i>T</i> <sub>4</sub>	<i>T</i> <sub>1</sub>	<i>T</i> <sub>2</sub>	<i>T</i> <sub>3</sub>	<i>T</i> <sub>4</sub>
N组	5.6±0.6	13.2±0.8	8.7±0.9	7.3±1.2	86.1±5.0	110.6±21.5*	165.4±34.9*	74.7±4.2*
U组	5.8±0.9	10.8±0.9**	7.1±0.8**	6.5±0.7**	83.5±8.5	112.9±18.2*	163.2±34.9*	76.9±3.6*
D组	5.4±0.9	11.5±0.9**	7.5±0.7**	6.6±0.9**	84.9±6.2	110.7±12.0*	162.7±41.3*	76.7±6.5*
U+D组	5.6±0.9	9.6±0.9*	6.1±0.7*	5.7±0.6*	85.6±6.4	137.4±29.9	201.0±57.3	82.4±4.5

注:1 mmHg=0.133 kPa;与N组比较,\**P*<0.05;与U+D组比较,\**P*<0.05

Note: 1 mmHg=0.133 kPa;vs. group N,\**P*<0.05;vs. group U+D,\**P*<0.05

表3 4组患者*T*<sub>2</sub>~*T*<sub>4</sub>时点液体出入量比较( $\bar{x} \pm s, n=20, \text{mL}$ )

Tab 3 Comparison of liquid intake and output volumes among 4 groups during *T*<sub>2</sub>-*T*<sub>4</sub> ( $\bar{x} \pm s, n=20, \text{mL}$ )

组别	<i>T</i> <sub>2</sub>		<i>T</i> <sub>3</sub>		<i>T</i> <sub>4</sub>	
	总入量	总出量	总入量	总出量	总入量	总出量
N组	1 336±237	386±54	1 760±257	488±112	3 684±863	1 867±463
U组	1 284±248	328±66	1 824±326	524±142	3 476±792	1 782±398
D组	1 416±314	418±78	1 728±348	508±135	3 928±912	1 849±482
U+D组	1 368±293	354±87	1 804±286	532±156	3 578±789	1 836±454

### 2.3 4组患者*T*<sub>1</sub>~*T*<sub>4</sub>时点血清ACTH和NE含量比较

*T*<sub>1</sub>时点,4组患者的ACTH和NE含量比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。*T*<sub>2</sub>~*T*<sub>4</sub>时点,N组患者的ACTH和NE含量均显著高于其余3组,且U、D组显著高于U+D组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),而U组与D组比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),详见表4。

表4 4组患者*T*<sub>1</sub>~*T*<sub>4</sub>时点血清ACTH和NE含量比较( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

Tab 4 Comparison of serum contents of ACTH and NE among 4 groups during *T*<sub>1</sub>-*T*<sub>4</sub> ( $\bar{x} \pm s, n=20$ )

组别	ACTH,pmol/L				NE,μmol/L			
	<i>T</i> <sub>1</sub>	<i>T</i> <sub>2</sub>	<i>T</i> <sub>3</sub>	<i>T</i> <sub>4</sub>	<i>T</i> <sub>1</sub>	<i>T</i> <sub>2</sub>	<i>T</i> <sub>3</sub>	<i>T</i> <sub>4</sub>
N组	12.1±3.1	45.7±5.5	54.9±5.1	48.2±3.6	2.2±0.6	6.5±1.3	5.6±1.0	4.7±0.8
U组	11.4±2.2	37.6±4.2**	43.5±4.2**	39.1±3.6**	1.9±0.6	5.6±0.6**	4.6±0.6**	4.0±0.3**
D组	12.0±2.6	38.6±4.0**	44.1±4.2**	40.3±3.2**	2.1±0.8	5.9±0.9**	4.8±0.6**	4.2±0.4**
U+D组	13.0±3.0	30.3±2.6*	37.0±5.2*	33.7±3.7*	2.3±0.8	5.0±0.8*	3.9±0.5*	3.5±0.2*

注:与N组比较,\**P*<0.05;与U+D组比较,\**P*<0.05

Note: vs. group N,\**P*<0.05;vs. group U+D,\**P*<0.05

### 2.4 4组患者*T*<sub>1</sub>~*T*<sub>4</sub>时点PICCO参数比较

*T*<sub>1</sub>时点,4组患者各PICCO参数比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。*T*<sub>2</sub>~*T*<sub>4</sub>时点,N、U组患者的HR显著高于其余2组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),而N组与U组、D组与U+D组的HR比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);N、U、D组间CO比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),但均显著低于U+D组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);N组患者的SVR、EVLW和PVPI均显著高于其余3组,且U、D组显著高于U+D组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),而U组与D组比较差异均无统计学意义

( $P > 0.05$ ), 详见表5。

表5 4组患者T<sub>1</sub>~T<sub>4</sub>时点PICCO各参数比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=20$ )

Tab 5 Comparison of PICCO parameters among 4 groups during T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub>( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=20$ )

指标	组别	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
HR, 次/min	N组	79±9	101±18	106±18	95±12
	U组	76±12	99±24	102±16	93±10
	D组	76±94	82±22**	89±9**	84±9**
	U+D组	79±11	81±22**	87±13**	83±11**
CO, L/min	N组	4.1±0.6	3.3±0.6*	3.5±0.5*	3.7±0.4*
	U组	4.2±0.7	3.5±0.5*	3.6±0.6*	4.0±0.4*
	D组	3.9±0.8	3.4±0.4*	3.4±0.5*	3.9±0.4*
	U+D组	3.9±0.6	4.0±0.7	4.0±0.3	4.6±0.4
SVR, dyn/(s·cm <sup>2</sup> )	N组	1982.9±246.1	3053.4±128.1	2724.9±220.5	2574.4±166.6
	U组	1940.8±181.9	2922.1±194.6**	2593.7±160.4**	2459.8±134.2**
	D组	1969.0±307.6	2954.9±192.0**	2607.1±173.3**	2433.8±180.9**
	U+D组	1924.5±196.5	2725.5±179.2*	2249.3±179.4*	2227.8±200.5*
EVLW, mL/kg	N组	4.7±0.7	8.3±0.9	8.4±0.8	8.0±0.9
	U组	4.8±0.6	7.6±0.8**	7.6±0.9**	7.3±0.6**
	D组	4.5±0.6	7.7±0.9**	7.8±0.9**	7.4±0.6**
	U+D组	4.7±0.9	7.0±0.8*	6.8±0.8*	6.6±0.8*
PVPI	N组	1.8±0.6	4.0±0.5	3.7±0.8	3.3±0.6
	U组	1.9±0.5	3.4±0.5**	3.2±0.5**	2.9±0.5**
	D组	2.0±0.7	3.5±0.5**	3.3±0.6**	2.8±0.7**
	U+D组	1.8±0.4	2.8±1.1*	2.7±0.5*	2.3±0.5*

注:与N组比较,\* $P < 0.05$ ;与U组比较,\*\* $P < 0.05$ ;与U+D组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. group N, \* $P < 0.05$ ; vs. group U, \*\* $P < 0.05$ ; vs. group U+D, \* $P < 0.05$

## 2.5 不良反应

4组患者均未见明显的不良反应发生。

## 3 讨论

OLV技术的广泛应用,不仅促进了胸外科的快速发展,缩短了患者的手术和住院时间,还有效降低了手术创伤导致的高死亡率,使胸腔/纵膈甚至部分胸椎的手术逐渐向微创、精准的医疗模式方向发展;但OLV技术常伴随着呼吸机相关性肺损伤(VALI)的发生<sup>[1,6]</sup>。VALI及手术创伤均可引起机体严重的应激反应,从而激活一系列炎症信号通路,导致组织器官损伤<sup>[7]</sup>。目前,针对OLV引起的VALI主要通过小潮气量配合PEEP以及辅助药物进行治疗<sup>[8]</sup>。选择小VT(6~8 mL/kg)复合低PEEP(6~8 cmH<sub>2</sub>O),可显著减少MV导致的VALI<sup>[9]</sup>。而选择PCV-VG的通气模式亦可降低MV引起的机体内肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等促炎因子水平升高,改善氧合功能,从而起到肺保护作用<sup>[10]</sup>。

右美托咪定对围术期患者的器官功能具有保护作用,其作用机制主要包括抑制中枢及外周交感神经活性,减少氧化应激反应,抑制组织器官内促炎因子的激活,减轻炎症反应所致组织水肿及渗出等<sup>[11-14]</sup>。乌司他丁可抑制溶酶体酶释放,清除氧自由基,并抑制炎症介质释放,从而有效抑制炎症和创伤所致的应激反应,减轻组织器官损伤<sup>[15-16]</sup>。高血糖是机体因手术创伤及MV导致应激持续状态的重要指标之一,血糖水平与血

ACTH、NE含量密切相关<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,U+D组患者的ACTH和NE含量均显著低于其余3组,说明两药联用可起协同效应,抑制机体的应激反应,降低血糖水平。动脉 $p(O_2)$ 是机体氧合功能的重要指标,本研究结果显示,U+D组患者能维持较高水平的 $p(O_2)$ ,这可能与两药联用能显著减轻应激反应,并能降低EVLW和PVPI有关。PICCO监测不仅可以动态观察患者的血压变化,还可准确反映其中心温度、心室舒张末期容积、每搏输出量、CO、SVR、EVLW及PVPI等多项指标<sup>[18]</sup>。本研究观察了4组患者T<sub>1</sub>~T<sub>4</sub>时点HR、CO、SVR、EVLW和PVPI等5个代表性参数的变化情况,对了解右美托咪定联合乌司他丁对机体应激及呼吸动力学的影响具有重要参考价值;另通过对患者术中和术后液体出入量的比较分析,排除了诸多因素对PICCO参数的影响(若各组成出入量有明显差异则会引起PICCO监测效能降低,导致EVLW和PVPI等参数结果不准确,并直接影响术中补液量及补液速度,亦间接加重肺水肿的可能性)。研究结果表明,右美托咪定联合乌司他丁可明显降低患者的HR和SVR,维持较高的CO水平,说明两药联用可减少患者心肌做功及氧耗量,这对心功能不全(如冠心病、急/慢性心力衰竭)的患者具有重要意义。EVLW和PVPI是反映肺组织水肿及毛细血管通透性变化等的呼吸动力学指标,本研究发现,U+D组患者的EVLW和PVPI较其余3组明显降低,说明两药联用可显著改善患者因手术牵拉、MV及血流变化等导致的肺水肿及毛细血管通透性,进而起到肺保护作用。

综上所述,右美托咪定联合乌司他丁可明显减轻OLV肺叶切除术患者的应激反应,降低EVLW和PVPI等部分血流及呼吸动力学指标,从而发挥肺保护效应。本研究的不足之处在于检测指标不够全面,未能连续检测患者术后72h及更长时间相关指标的变化情况。为了获得更准确的结论,尚需大样本、多中心的临床试验进一步研究。

## 参考文献

- [1] Shi CS, Huang TH, Lin CK, et al. VEGF production by ly6C + high monocytes contributes to ventilator-induced lung injury[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165317.
- [2] 崔剑, 吴艳, 陈志美, 等. 不同麻醉方式对老年开胸手术患者术后早期苏醒质量及应激反应的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(2): 142-144.
- [3] 陶广华, 李卫, 刘文值. 右美托咪定围术期应用的研究进展[J]. *中国药房*, 2017, 28(5): 706-710.
- [4] 崔小英, 都义日, 于建设, 等. 乌司他丁的药理作用与临床应用进展[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2015, 37(S1): 31-34.
- [5] 姜远旭, 徐世元, 张雪萍, 等. 右美托咪定联合乌司他丁减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(1): 96-101.
- [6] Della RG, Coccia C. Ventilatory management of one-lung ventilation[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2011, 77(5): 534-536.

# 英夫利西单抗治疗克罗恩病的疗效、安全性观察及影响因素分析<sup>Δ</sup>

陈禾凤<sup>1\*</sup>, 杨婉花<sup>1#</sup>, 姚玮艳<sup>2</sup>(1.上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025; 2.上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科, 上海 200025)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4947-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.14

**摘要** 目的:观察英夫利西单抗(IFX)治疗克罗恩病(CD)的疗效和安全性,探讨其影响因素。方法:采用回顾性研究法,选择2015年1—12月于我院住院行IFX治疗的CD患者120例作为研究对象。所有患者均给予注射用IFX 5 mg/kg静脉滴注,分别于0、2、6周及以后每隔8周给予相同剂量,持续用药。比较患者用药前后的体质量、C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、白细胞计数(WBC)、内镜下黏膜愈合情况等疗效指标,丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、尿肌酐(Cr)等肝肾功能指标,以及ADR发生时间、累及器官/系统、临床表现和转归;分析其影响因素。结果:与用药前比较,患者用药后的体质量显著增加,ESR显著下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );且二者变化值呈显著正相关( $r = 0.275, P = 0.016$ )。78.57%的患者经肠镜评估示黏膜愈合。患者用药前后的AST、AKP和Cr比较,虽然差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),但升高幅度较小,AST均未超过正常值上限2倍,AKP仅1例超过正常值上限2倍,Cr均未超过正常值上限。患者用药前后的CRP、WBC及其余肝肾功能指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。24例患者有ADR记录,发生率为20.00%,累及呼吸、消化、皮肤黏膜、机体防御等器官/系统,多表现为上呼吸道感染、肝功能指标异常等;其中10例(41.67%)因ADR延迟给药,6例(25.00%)停药。规律/首次用药患者的ESR达标率(78.21%)高于有间歇用药史者(57.14%),但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );合用美沙拉嗪对患者AST、AKP水平是否上升有显著影响( $P = 0.002$ )。结论:IFX可显著增加CD患者体质量、降低ESR、改善黏膜愈合情况,疗效明确。建议CD患者规律使用IFX。IFX总体安全性良好,但可能引起输液反应、肝功能指标短暂升高,故输液期间应严密监测患者情况,尤其是对有合并用药(美沙拉嗪等)的患者应监测肝功能。

**关键词** 英夫利西单抗; 克罗恩病; 疗效; 安全性; 影响因素

- [7] Ko YA, Yang MC, Huang HT, et al. NF- $\kappa$ B activation in myeloid cells mediates ventilator-induced lung injury[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1): 69-82.
- [8] Kumar A, Pappu A, Sharma S, et al. Indigenous continuous positive airway pressure device for mitigation of hypoxemia during one lung ventilation[J]. *Anesth Analg*, 2016, 123(6): 1636.
- [9] Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(5): 428-437.
- [10] 胡序凯, 沈华春, 李晓瑜, 等. 在单肺通气期间不同通气模式对患者的肺保护作用[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(13): 1006-1009.
- [11] Zhang X, Wang J, Qian W, et al. Dexmedetomidine inhibits tumor necrosis factor-alpha and interleukin 6 in lipopolysaccharide-stimulated astrocytes by suppression of c-Jun N-terminal kinases[J]. *Inflammation*, 2014, 37(3): 942-949.
- [12] Xu Y, Zhang R, Li C, et al. Dexmedetomidine attenuates acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mouse through inhibition of MAPK pathway[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(5): 462-471.
- [13] 陈裕洁, 龚楚链, 谭芳, 等. 右美托咪定预处理对脓毒症肾损伤大鼠炎症因子和氧化应激的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(10): 1472-1475.
- [14] Gao S, Wang Y, Zhao J, et al. Effects of dexmedetomidine pretreatment on heme oxygenase-1 expression and oxidative stress during one-lung ventilation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 3144-3149.
- [15] 胡春林, 夏金明, 魏红艳, 等. 乌司他丁对心肺复苏后兔脑损伤和心功能的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(1): 12-17.
- [16] 何崑, 吴沁娟, 满福云, 等. 乌司他丁对单肺通气患者血液中炎症因子水平及肺功能影响的系统评价[J]. *四川医学*, 2012, 33(12): 2068-2070.
- [17] 高丽, 曾凡荣, 杨波. 不同麻醉方法对胸腔镜手术单肺通气时应激状态的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2014, 37(2): 112-113.
- [18] 严洁, 许红阳, 朱艳红, 等. PiCCO血流动力学监测在肺移植患者中的应用[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2010, 9(2): 184-187.

<sup>Δ</sup> 基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目

\* 主管药师, 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:021-64370045。E-mail: chf40626@rjh.com.cn

# 通信作者:主任药师, 硕士生导师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:021-64370045。E-mail: yangwanhuaxy@163.com

(收稿日期:2017-01-07 修回日期:2017-03-07)

(编辑:胡晓霖)