

右美托咪定预处理对肝癌根治术患者肝脏缺血-再灌注损伤的影响

刘卫东*, 苏 工, 谢伟斌, 夏瑜秦, 蒋轶岭(常州市第三人民医院麻醉科, 江苏 常州 213000)

中图分类号 R657.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5087-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.13

摘要 目的:探讨右美托咪定预处理对肝癌根治术患者肝脏缺血-再灌注损伤的影响。方法:40例择期行肝癌根治术患者随机分为对照组(20例)和观察组(20例)。术前,观察组患者给予盐酸右美托咪定注射液负荷剂量 $0.7\ \mu\text{g}/\text{kg}$,10 min内输注完成,以后以 $0.4\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 维持,至手术结束;对照组患者给予与观察组同等剂量的0.9%氯化钠注射液,其余麻醉方案相同。观察两组患者术前及术后4、24、72 h时的丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白细胞介素1(IL-1)、IL-6、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平及不良反应发生情况。结果:术前,两组患者不同时间点的AST、ALT、IL-1、IL-6、CRP、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后,两组患者AST、ALT水平均显著高于同组术前,但观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),且两组AST、ALT水平随时间延长逐渐降低。两组患者术后4、24、72 h IL-1、IL-6水平,术后4、24 h TNF- α 水平及24、72 h CRP水平均显著高于同组术前,但观察组显著低于对照组;两组患者术后72 h TNF- α 水平均显著低于同组术前,差异均有统计学意义($P<0.05$),且IL-1、IL-6、TNF- α 水平随时间延长逐渐降低。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:右美托咪定预处理能减轻肝癌根治术患者的肝脏缺血-再灌注损伤,降低炎症细胞因子水平,且未增加不良反应的发生。

关键词 右美托咪定;预处理;肝癌根治术;缺血-再灌注损伤

Effects of Dexmedetomidine Pretreatment on Hepatic Ischemia-reperfusion Injury in Patients with Hepatocellular Carcinoma Radical Surgery

LIU Weidong, SU Gong, XIE Weibin, XIA Yuqin, JIANG Yiling (Dept. of Anesthesiology, Changzhou Third People's Hospital, Jiangsu Changzhou 213000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of dexmedetomidine pretreatment on hepatic ischemia-reperfusion injury in patients with hepatocellular carcinoma radical surgery (HCRS). **METHODS:** A total of 40 patients underwent elective HCRS were randomly divided into control group (20 cases) and observation group (20 cases). Before operation, observation group was given Dexmedetomidine hydrochloride injection with loading dose of $0.7\ \mu\text{g}/\text{kg}$ within 10 min, maintained at $0.4\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ until the end of surgery. Control group was given constant volume of 0.9% Sodium chloride injection as observation group and same anesthetic scheme. The levels of ALT, AST, IL-1, IL-6, CRP and TNF- α , the occurrence of ADR were observed in 2 groups before surgery, 4 h, 24 h, 72 h after surgery. **RESULTS:** Before surgery, there was no statistical significance in the levels of AST, ALT, IL-1, IL-6, CRP and TNF- α between 2 groups at different time points ($P>0.05$). After surgery, the levels of AST and ALT in 2 groups were significantly higher than before surgery, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of AST and ALT in 2 groups were decreasing gradually as time. 4, 24, 72 h after surgery, the levels of IL-1 and IL-6 in 2 groups, TNF- α levels 4, 24 h after surgery and CRP levels 24, 72 h after surgery were significantly higher than before surgery, and the observation group was significantly lower than the control group; the levels of TNF- α in 2 groups 72 h after surgery were significantly lower than before surgery, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of IL-1, IL-6 and TNF- α were decreasing gradually as time. There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Dexmedetomidine pretreatment can relieve hepatic ischemia-reperfusion injury in HCRS patients, reduce the level of inflammatory cells without increasing the occurrence of ADR.

KEYWORDS Dexmedetomidine; Pretreatment; Hepatocellular carcinoma radical surgery; Ischemia-reperfusion injury

肝癌根治术可导致肝脏缺血-再灌注损伤(IRI)^[1-2],而严重的IRI可致肝癌根治术后肝功能衰竭。据统计,术后肝脏IRI可造成10%的患者发生早期肝功能衰竭^[3]。临床已采取不同的方案来减轻肝脏IRI,外科常

采用间歇性血管夹闭术和缺血预处理^[4-5]。一些药物也被证实具有预防肝脏IRI的作用,如七氟烷、甲基强的松龙、*N*-乙酰半胱氨酸以及他汀类药物^[6-8]。最近研究发现,右美托咪定具有抗炎效果^[9],但其预处理对肝癌根治术患者肝脏IRI影响的研究较少。为此,在本研究中笔者探讨了右美托咪定预处理对肝癌根治术患者肝脏IRI

* 副主任医师。研究方向:肝功能异常患者的麻醉处理。电话:0519-83016208。E-mail:2320557808@qq.com

的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2015年1月—2017年1月我院择期行肝癌根治术患者40例,按随机数字表法将所有患者分为对照组(20例)和观察组(20例)。两组患者性别、年龄等基本资料比较,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,所有患者及其家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

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

项目	观察组(n=20)	对照组(n=20)
男性/女性,例	10/10	11/9
年龄,岁	49.85±13.17	55.27±12.15
原发病,例		
肝细胞癌	6	9
胆管细胞癌	6	7
混合型肝细胞癌	8	4
手术类型,例		
右半肝切除	10	9
左半肝切除	10	11
肝脏切除比例,%	35.90±12.26	32.40±8.90
手术时间,min	123.50±15.58	125.65±16.67
肝门阻断时间,min	12.59±2.61	13.23±1.53

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)按美国麻醉医师协会(ASA)相关标准分为I~II级;(2)术前肝功能正常;(3)肝癌无转移;(4)既往无肝、胆手术史;(5)无心、肺、肾等重要器官功能障碍。排除标准:(1)术前肝功能异常者;(2)合并心、肺、肾等重要器官功能障碍者;(3)对右美托咪定过敏者。

1.3 用药方法

两组患者术前常规禁食12h、禁水6h,肌内注射溴米那普鲁卡因注射液(哈药集团三精制药有限公司,规格:2mL,批准文号:国药准字H23022971)2mL,硫酸阿托品注射液(湖北科伦药业有限公司,规格:2mL:1mg,批准文号:国药准字H42021159)0.5mg;后开放右上肢静脉通路,监测心电图、脉搏血氧饱和度、血压、呼气末二氧化碳;并于局麻下行左侧桡动脉穿刺置管动脉压力监测,建立动脉后,观察组患者给予盐酸右美托咪定注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:2mL:0.2mg,批准文号:国药准字H20090248)负荷剂量0.7 μ g/kg,10min内输注完成,后以0.4 μ g/(kg·h)维持,至手术结束。对照组患者给予与观察组同等剂量的0.9%氯化钠注射

液(北大医药股份有限公司,规格:100mL:0.9g,批准文号:国药准字H20073254)。麻醉诱导:咪达唑仑注射液(江苏恩华药业股份有限公司,规格:1mL:5mg,批准文号:国药准字H20031037)0.05~0.1mg/kg,丙泊酚乳状注射液(西安力邦制药有限公司,规格:20mL:200mg,批准文号:国药准字H19990282)1~2mg/kg,注射用盐酸瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,规格:1mg,批准文号:国药准字H20030197),注射用苯磺酸顺阿曲库铵(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:10mg,批准文号:国药准字H20060869)0.15mg/kg。待患者眼睑反射消失,下颌放松满意,行气管插管。连接麻醉机行机械通气,潮气量8~10mL/kg,呼吸频率10~12次/min,吸呼比1:2,术中保持呼气末二氧化碳分压35~40mmHg(1mmHg=0.133kPa)。

1.4 观察指标

观察两组患者术前及术后4、24、72h时的丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白细胞介素1(IL-1)、IL-6、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平及不良反应发生情况。采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定ALT、AST、IL-1、IL-6、CRP及TNF- α 水平(试剂盒购于上海恒远生物科技有限公司)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验或单因素方差分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同时间点的AST、ALT水平比较

术前,两组患者不同时间点的AST、ALT水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后,两组患者AST、ALT水平均显著高于同组术前,但观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),且AST、ALT水平随时间延长逐渐降低,详见表2。

2.2 两组患者不同时间点的IL-1、IL-6、TNF- α 、CRP水平比较

术前,两组患者不同时间点的IL-1、IL-6、TNF- α 、CRP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者术后4、24、72h IL-1、IL-6水平,术后4、24h TNF- α 水平及术后24、72h CRP水平均显著高于同组术前,但观察组显著低于对照组;两组患者术后72h TNF- α 水平均显著低于同组术前,差异均有统计学意义($P<0.05$),且两组患者IL-1、IL-6、TNF- α 水平随时间延长逐渐降低,详见表3。

表2 两组患者不同时间点的AST、ALT水平比较($\bar{x} \pm s$, U/L)

Tab 2 Comparison of AST and ALT levels between 2 groups at different time points($\bar{x} \pm s$, U/L)

指标	时间点	观察组(n=20)	对照组(n=20)
AST	术前	56.60 ± 13.22	54.80 ± 29.83
	4 h	362.60 ± 129.61**	909.60 ± 222.35*
	24 h	215.30 ± 86.93**	605.30 ± 186.13*
	72 h	84.30 ± 32.72**	204.70 ± 67.58*
ALT	术前	46.60 ± 25.07	45.20 ± 31.63
	4 h	303.20 ± 168.63**	653.20 ± 226.16*
	24 h	187.20 ± 76.76**	449.90 ± 179.23*
	72 h	83.50 ± 32.04**	229.0 ± 133.31*

注:与术前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before surgery, * $P < 0.05$; vs. control group, * $P < 0.05$

表3 两组患者不同时间点的IL-1、IL-6、TNF- α 和CRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of IL-1, IL-6, TNF- α and CRP levels between 2 groups at different time points ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间点	观察组(n=20)	对照组(n=20)
IL-1, ng/L	术前	15.25 ± 4.62	15.91 ± 6.84
	4 h	162.76 ± 51.04**	255.77 ± 58.95*
	24 h	105.52 ± 18.83**	174.39 ± 42.43*
	72 h	52.10 ± 14.82**	94.66 ± 23.23*
IL-6, ng/L	术前	19.96 ± 5.94	20.04 ± 8.82
	4 h	124.40 ± 32.93**	214.28 ± 47.34*
	24 h	83.83 ± 14.92**	144.43 ± 24.12*
	72 h	28.82 ± 8.75**	54.02 ± 9.83*
TNF- α , ng/L	术前	38.42 ± 17.22	38.59 ± 12.11
	4 h	333.51 ± 122.44**	465.48 ± 81.33*
	24 h	222.69 ± 108.12**	297.72 ± 80.15*
	72 h	28.85 ± 9.31	24.60 ± 7.12*
CRP, mg/L	术前	1.87 ± 0.42	1.82 ± 0.44
	4 h	1.90 ± 0.43	2.30 ± 0.52
	24 h	4.29 ± 0.92**	6.40 ± 1.14*
	72 h	6.22 ± 1.51**	12.98 ± 3.22*

注:与术前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before surgery, * $P < 0.05$; vs. control group, * $P < 0.05$

2.3 不良反应

两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	恶心呕吐	食欲不振	头痛	总发生率, %
观察组	20	1(5.00)	1(5.00)	0(0)	10.00
对照组	20	1(5.00)	1(5.00)	1(5.00)	15.00

3 讨论

肝脏是负责机体应激反应的器官之一。当人体受

到外伤、手术时,肝脏会产生炎症细胞因子,调控凝血平衡和蛋白质代谢水平。如果应激反应过度延长,可导致患者死亡率增加^[9]。有研究表明,肝脏的应激反应主要由炎症细胞因子介导,IL-1、IL-6和TNF- α 参与了肝癌根治术后并发症的发生,包括肝脏IRI、凝血因子活化、术后多器官功能障碍以及免疫功能抑制^[10]。因此,降低炎症细胞因子水平可降低围术期并发症发生率。

ALT和AST是评估肝实质损伤的有效指标。本研究结果显示,术后两组患者AST、ALT水平均显著高于同组术前,差异均有统计学意义,且AST、ALT水平随时间延长逐渐降低。这可能与在肝癌根治术中可造成肝脏暂时性缺血有关。而右美托咪定对肝脏的保护作用体现在术后72 h内显著降低ALT和AST水平,以减少肝脏IRI。Wang ZX等^[12]研究结果显示,在择期行肝血流阻断下肝切除术的患者中,围术期应用右美托咪定可有效减轻肝脏损害。这与本研究结果一致。

右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动药,具有镇静、镇痛、抑制交感、抗焦虑等作用。右美托咪定可剂量依赖性降低中枢神经系统的交感神经兴奋,并能减少阿片类镇痛药的用量。右美托咪定还具有脏器保护和抗炎作用,但其抗炎机制还不明确,有待于今后对其可能的机制进行探讨。

TNF- α 是由IRI引起的全身和局部炎症反应的主要调控因子之一。多项研究表明,右美托咪定可抑制TNF- α 的表达^[13-14]。IL-1和IL-6可介导肝癌根治术后的全身炎症反应。严重的肝脏IRI引起的损伤和器官功能障碍可能会引起IL-6表达增加。术后IL-1、IL-6可诱导早期炎症反应,造成迟发性免疫功能抑制^[1]。IL-1和IL-6的表达增加与术后感染、器官功能障碍有关,其过量表达可能会促进术后感染、器官功能障碍的发生发展^[15]。CRP是由肝细胞产生的急性应激期反应产物,其表达的增加,提示机体存在急性炎症反应^[16]。有研究发现,CRP表达增加与术后肝功能障碍和预后较差有关^[16]。

本研究结果显示,两组患者术后4、24、72 h,IL-1、IL-6水平,术后4、24 h TNF- α 水平及24、72 h CRP水平均显著高于同组术前,但观察组显著低于对照组;两组患者术后72 h TNF- α 水平均显著低于同组术前,差异均有统计学意义,且IL-1、IL-6、TNF- α 水平随时间延长逐渐降低。该结果与相关研究一致^[17-18]。两组患者不良反

应发生率比较,差异无统计学意义,提示右美托咪定预处理未增加不良反应的发生。

综上所述,右美托咪定预处理能减轻肝癌根治术患者的肝脏IRI,降低炎症细胞因子水平,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小,且未对患者的伤口愈合和感染发生情况进行随访,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Fondevila C, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Hepatic ischemia/reperfusion injury: a fresh look[J]. *Exp Mol Pathol*, 2003, 74(2): 86-93.
- [2] Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis[J]. *Transplantation*, 1993, 55 (4) : 807-813.
- [3] Ikeda T, Yanaga K, Kishikawa K, et al. Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats[J]. *Hepatology*, 1992, 16 (2):454-461.
- [4] Koneru B, Fisher A, He Y, et al. Ischemic preconditioning in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized clinical trial of safety and efficacy[J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(2): 196-202.
- [5] Rahbari NN, Wente MN, Schemmer P, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(4): 424-432.
- [6] Jegatheeswaran S, Siriwardena AK. Experimental and clinical evidence for modification of hepatic ischaemia-reperfusion injury by N-acetylcysteine during major liver surgery[J]. *HPB Oxf*, 2011, 13(2): 71-78.
- [7] Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Use of pre-operative steroids in liver resection: a systematic review and metaanalysis[J]. *HPB Oxf*, 2014, 16(1): 12-19.
- [8] Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Bonvini JM, et al. Protection of pharmacological preconditioning in liver surgery: results of a prospective randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2012, 256(5): 837-844.
- [9] Arnaud C, Braunersreuther V, Mach F. Toward immunomodulatory and anti-inflammatory properties of statins [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2005, 15(6): 202-206.
- [10] Hao PP, Chen YG, Wang JL, et al. Meta-analysis of the role of high-dose statins administered prior to percutaneous coronary intervention in reducing major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(4): 496-500.
- [12] Wang ZX, Huang CY, Hua YP, et al. Dexmedetomidine reduces intestinal and hepatic injury after hepatectomy with inflow occlusion under general anaesthesia: a randomized controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112 (6) : 1055-1064.
- [13] Aldrighetti L, Pulitano` C, Arru M, et al. Impact of pre-operative steroids administration on ischemia-reperfusion injury and systemic responses in liver surgery: a prospective randomized study[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12 (6) : 941-949.
- [14] Ajamieh H, Farrell G, Wong HJ, et al. Atorvastatin protects obese mice against hepatic ischemiareperfusion injury by Toll-like receptor-4 suppression and endothelial nitric oxide synthase activation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(8): 1353-1361.
- [15] Gueler F, Park JK, Rong S, et al. Statins attenuate ischemia-reperfusion injury by inducing heme oxygenase-1 in infiltrating macrophages[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170 (4) : 1192-1199.
- [16] Memis D, Hekimoglu S, Vatan I, et al. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients[J]. *Br J Anaesth*, 2007, 98(4): 550-552.

(收稿日期:2017-05-10 修回日期:2017-11-02)

(编辑:陈宏)