

右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术围术期氧化应激的影响

吴敏仙,汪建胜

[摘要] **目的:**探讨右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术围术期氧化应激的影响。**方法:**选择 2012 年 3 月至 2013 年 6 月行腹腔镜胆囊切除术患者 80 例,随机分为右美托咪定组(D 组)和对照组(C 组),各 40 例。D 组和 C 组分别于麻醉诱导后持续静脉输注右美托咪定和等体积 0.9% 氯化钠注射液。检测 2 组患者术前(T_0)、开气腹即刻(T_1)、术毕(T_2)及术后 24 h(T_3)血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和活性氧簇(ROS)水平。**结果:**2 组患者围术期血压和心率变化差异均无统计学意义($P > 0.05$);2 组患者 T_1 、 T_2 、 T_3 的 MDA、ROS 水平均较 T_0 明显增高($P < 0.01$),而 SOD 则均较 T_0 明显降低($P < 0.01$);D 组 T_1 、 T_2 、 T_3 的 MDA、SOD 和 ROS 水平均较 C 组显著降低($P < 0.01$)。**结论:**持续输注右美托咪定可减轻腹腔镜胆囊切除术围术期氧化应激反应。

[关键词] 胆囊切除术;腹腔镜术;右美托咪定;氧化应激反应

[中图分类号] R 657.4

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.02.019

Effect of dexmedetomidine on preoperative oxidative stress caused by laparoscopic cholecystectomy

WU Min-xian, WANG Jian-sheng

(Department of Anesthesiology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Shanghai Baoshan District, Shanghai 201900, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of dexmedetomidine (DEX) on preoperative oxidative stress caused by laparoscopic cholecystectomy. **Methods:** Eighty patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy in our hospital from Mar. 2012 to Jun. 2013 were randomly divided into the DEX group (D group) and control group (C group) (40 cases each group). The D and C groups were intravenously and continuously infused using DEX and isovolume normal saline after anesthesia induction. The serum levels of MDA, SOD and ROS in two groups before operation (T_0), at the moment of opening pneumoperitoneum (T_1), at the end of operation (T_2) and after 24 h of operation (T_3) were measured. **Results:** The differences of the preoperative blood pressure and heart rate change between two groups were not statistical significance ($P > 0.05$). Compared with T_0 , the serum levels of MDA and ROS, and level of SOD at T_1 , T_2 , T_3 in two groups were significantly higher and lower, respectively ($P < 0.01$). The levels of MDA, SOD and ROS at T_1 , T_2 and T_3 in D group were significantly lower than those in C group ($P < 0.01$). **Conclusions:** Continuously intravenous injection of dexmedetomidine can effectively alleviate the preoperative oxidative stress caused by laparoscopic cholecystectomy.

[Key words] cholecystectomy; laparoscopy; dexmedetomidine; oxidative stress

随着医学技术的不断发展,腹腔镜在微创术中的应用越来越广泛。目前关于腹腔镜手术的研究主要集中在术后康复指标方面,但对于围术期机体氧化应激的研究仍相对较少^[1]。右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种新型的高选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抑制交感神经活性的作用^[2]。近年有学者^[3]发现 DEX 具有一定的抗氧化应激作用。我们通过测定腹腔镜胆囊切除术围术期氧化应激标志物丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和活性氧簇(ROS)的活性,探讨 DEX 对腹腔镜胆囊切除术时氧化应激的影响。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 3 月至 2013 年 6 月我院收治的择期行腹腔镜胆囊切除术患者 80 例,其中男 40 例,女 40 例;年龄 20 ~ 55 岁;ASA I ~ II 级。按照随机数字表法分为 DEX 组(D 组)和对照组(C 组),各 40 例。2 组患者年龄、身高、体质量、性别、麻醉时间、气腹时间和手术时间差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1),具有可比性。排除标准:(1)既往有精神、神经病史;(2)合并心、肺、肝、肾功能障碍患者;(3)长期服用镇静催眠类药物;(4)妊娠者;(5)术中改开腹手术者。本研究经我院伦理委员会同意,所有患者和家属均签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均行气管内全麻。术前避免使用抗胆碱药物、镇静催眠药物等。患者进入手术

表1 2组患者一般资料比较

分组	n	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	男	女	麻醉时间/ min	气腹时间/ min	手术时间/ min
C组	40	41.86 ± 8.19	164.58 ± 8.12	63.26 ± 9.38	20	20	85.23 ± 12.65	47.25 ± 8.74	62.13 ± 10.37
D组	40	42.02 ± 9.07	165.19 ± 7.92	62.47 ± 8.86	20	20	84.85 ± 14.09	48.36 ± 9.94	63.93 ± 9.44
t	—	0.08	0.34	0.39	0.00 [△]		0.13	0.53	0.81
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05

△示 χ^2 值

室后常规监测心率(HR)、心电图、无创血压、脉搏血氧饱和度、呼气末二氧化碳($P_{ET}CO_2$)等生命体征,面罩持续吸氧3~5 L/min。开放上肢静脉通道后,依次静脉注射咪达唑仑0.05 mg/kg、丙泊酚2 mg/kg、芬太尼2 μ g/kg、顺阿曲库铵0.15 mg/kg,进行麻醉诱导气管插管。连接Datex-Ohmeda麻醉机进行机械通气,呼吸参数设置:潮气量10 ml/kg、呼吸频率12次/分、吸呼比1:1.5,氧流量1.0 L/min,维持 $P_{ET}CO_2$ 于35~45 mmHg。麻醉维持:持续静脉泵注丙泊酚4~6 mg/kg、瑞芬太尼0.1~0.2 μ g·kg⁻¹·min⁻¹。D组在气管插管后,先快速静脉泵注DEX负荷剂量1 μ g/kg(10 min),再以0.5 μ g·kg⁻¹·h⁻¹速度泵注,关气腹时停药。C组静脉泵注等体积0.9%氯化钠注射液,泵注方式同D组。

1.3 评价指标 (1)血流动力学指标:分别于术前(T_0)、开气腹即刻(T_1)、术毕(T_2)及术后24 h(T_3)记录2组患者的平均动脉压(MAP)和HR。(2)氧化应激标志物:分别于 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 抽取上肢静脉血3 ml,静置15 min后以3 000 r/min离心15 min,取上清液置于-70℃冰箱冻存待测。检测时将样本放置于冰上溶解,采用硫代巴比妥酸反应法测定血清MDA含量,采用黄嘌呤氧化酶法测定SOD水平,采用双乙酸双氧双氢荧光素法测定ROS水平。试剂盒均购自南京建成公司。

1.4 统计学方法 采用方差分析和q检验、t检验及 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2组患者围术期血流动力学指标比较 2组患者 T_0 ~ T_3 的HR和MAP差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表2)。

2.2 2组患者血清氧化应激标志物水平比较 2组患者 T_1 、 T_2 、 T_3 的MDA和ROS水平均较 T_0 明显增高($P < 0.01$),而SOD则较 T_0 明显降低($P < 0.01$)。2组患者 T_0 时的血清MDA、SOD和ROS水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);D组 T_1 、 T_2 、 T_3

时的MDA、SOD和ROS水平均较C组显著降低($P < 0.01$)(见表3)。

表2 2组患者围术期血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	T_0	T_1	T_2	T_3
MAP/mmHg					
C组	40	82.23 ± 7.65	91.26 ± 8.24	88.35 ± 6.58	86.18 ± 7.92
D组	40	81.92 ± 8.16	90.95 ± 9.01	87.47 ± 10.32	86.18 ± 7.92
t	—	0.18	0.16	0.54	0.00
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
HR/(次/分)					
C组	40	77.96 ± 8.74	76.05 ± 9.48	78.46 ± 10.32	76.33 ± 8.43
D组	40	78.19 ± 8.42	72.82 ± 8.66	77.37 ± 8.67	76.48 ± 7.85
t	—	0.12	1.59	0.51	0.08
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

腹腔镜胆囊切除术是普外科治疗胆囊疾病的常用方法,具有微创、对患者的生理状况干扰小、术后并发症少、恢复快等优点。然而,由于建立气腹时腹内压急剧升高,腹腔内脏器官的血液灌注减少;而术毕消除气腹时,脏器血流又得以再灌注,造成了脏器缺血/再灌注损伤^[4]。研究^[5]发现,缺血/再灌注损伤与自由基密切相关,即组织缺血/再灌注时,可通过黄嘌呤脱氢酶/氧化酶系统、中性粒细胞的“呼吸爆发”、线粒体“钙稳态失衡”以及儿茶酚胺自身氧化通路等途径,促使活性自由基生成增多,从而对机体造成明显的氧化应激反应。氧化应激过程中,机体可生成如MDA、SOD、ROS、NO等多种物质^[6]。其中,MDA是氧自由基与膜内多价不饱和脂肪酸作用脂质过氧化的产物,MDA的含量可间接反映氧自由基的水平和组织损伤的程度^[7]。SOD是氧自由基的重要清除酶之一,其活性可反映机体清除氧自由基的能力^[8]。ROS则是生物学上重要的氧衍生物,既是正常细胞新陈代谢和免疫反应的生成物,也是很多病理状态下的氧化应激代谢产物,过量的

表 3 2 组患者氧化应激标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	F	P	MS _{组内}
MDA/($\mu\text{mol/ml}$)								
C 组	40	4.36 \pm 1.18	9.18 \pm 2.24 **	18.39 \pm 4.03 **	12.19 \pm 3.86 **	146.90	<0.01	9.388
D 组	40	4.12 \pm 1.31	6.86 \pm 2.25 **	13.47 \pm 2.98 **	9.37 \pm 3.04 **	101.36	<0.01	6.225
t	—	0.86	4.62	6.21	3.63			
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01			
SOD/(U/ml)								
C 组	40	108.29 \pm 21.64	86.25 \pm 17.47 **	71.49 \pm 11.45 **	172.38 \pm 28.41 **	186.82	<0.01	427.930
D 组	40	107.82 \pm 18.77	73.89 \pm 18.86 **	51.34 \pm 12.27 **	63.91 \pm 22.63 **	69.03	<0.01	342.671
t	—	0.11	3.04	7.59	18.96			
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01			
ROS($\mu\text{mol/ml}$)								
C 组	40	84.32 \pm 14.38	114.85 \pm 23.46 **	143.52 \pm 33.54 **	128.29 \pm 28.43 **	37.69	<0.01	672.588
D 组	40	85.19 \pm 12.11	97.85 \pm 11.07 **	118.47 \pm 19.28 **	113.53 \pm 21.41 **	35.55	<0.01	274.826
t	—	0.29	4.14	4.10	2.62			
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.05			

q 检验:与 T₀ 比较 **P<0.01

ROS 又可加剧氧化应激破坏核酸、氨基酸、蛋白质、脂类和糖类化合物,损害细胞的结构与功能^[9]。本研究中,我们以 MDA、SOD 和 ROS 作为标志物评价组织细胞氧化应激损伤的程度,结果显示,腹腔镜胆囊切除术气腹后 MDA 和 ROS 水平均明显增高,而 SOD 水平则明显下降(P<0.01),进一步印证了腹腔镜胆囊切除术气腹后机体出现的氧化应激反应过程,与既往研究相符。

DEX 是 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,可降低机体应激反应。Hanci 等^[10]将小鼠睾丸扭转 30 min 后腹腔注射 DEX 10 $\mu\text{g/kg}$,发现注射 DEX 后小鼠体内 MDA 和凋亡蛋白酶活化因子-1 抗体显著降低。吕安庆^[11]将 DEX 应用于食道癌根治术单肺通气,亦发现 MDA、NO 等氧化应激标志物明显下降。本研究中,我们将 DEX 应用于腹腔镜胆囊切除术,结果发现,与对照组相比,DEX 组围术期 MDA 和 ROS 的水平均明显增高,而 SOD 则明显下降,提示 DEX 在腹腔镜胆囊切除术气腹中具有抗氧化应激作用。

综上,腹腔镜胆囊切除术中存在明显的氧化应激反应,手术中我们应尽量降低气腹压力,缩短手术时间;而围术期持续输注 DEX 可一定程度上减轻机体的氧化应激反应,可为临床提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] 王美青,潘寅兵,钱燕宁.罗哌卡因联合地塞米松腹腔内喷洒对腹腔镜胆囊切除术(LC)后疼痛的影响[J].临床麻醉学杂志,2012,28(6):552-554.
- [2] Dere K, Sucullu I, Budak ET, et al. A comparison of

dexmedetomidine versus midazolam for sedation, pain and hemodynamic control, during colonoscopy under conscious sedation[J]. Eur J Anaesthesiol,2010,27(7):648-652.

- [3] 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.
- [4] Bulbuloglu E, Yildiz H, Senoglu N, et al. Protective effects of zinc, pentoxifylline, and N-acetylcysteine in an animal model of laparoscopy-induced ischemia/reperfusion injury of the small intestine[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A,2011,21(10):947-951.
- [5] Bickel A, Drobot A, Aviram M, et al. Validation and reduction of the oxidative stress following laparoscopic operations: a prospective randomized controlled study[J]. Ann Surg,2007,246(1):31-35.
- [6] Sivaranjani N, Rao SV, Rajeev G. Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis[J]. J Clin Diagn Res,2013,7(12):2683-2685.
- [7] 杨国柱,郭惠明,庄建,等.缺血再灌注预处理对血浆MDA、SOD及脊髓AQP4 mRNA的表达影响[J].中华胸心血管外科杂志,2013,29(7):422-425.
- [8] 艾艳秋,鲁稳梁,杨宝锋,等.盐酸戊乙奎醚预先给药对内毒素急性肺损伤大鼠肺组织NF- κ B mRNA表达及SOD活性的影响[J].中华麻醉学杂志,2010,30(6):725-727.
- [9] Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczler J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility[J]. Cent European J Urol,2013,66(1):60-67.
- [10] Hanci V, Erol B, Bektas S, et al. Effect of dexmedetomidine on testicular torsion/detorsion damage in rats[J]. Urol Int,2010,84(1):105-111.
- [11] 吕安庆.右美托咪定对单肺通气患者术中氧化应激的影响[J].中国医师进修杂志,2012,35(17):61-63.

(本文编辑 卢玉清)