

· 临床研究 ·

肺保护性通气策略联合右美托咪定对胸腔镜肺癌根治术患者的肺保护作用

高蓉 顾连兵 许仄平 王丽君 辜晓岚 卞清明

【摘要】 目的 观察肺保护性通气策略联合右美托咪定对胸腔镜肺癌根治术患者炎症反应及术后肺部并发症的影响。**方法** 选择择期行胸腔镜肺癌根治术的患者 40 例,男 23 例,女 17 例,年龄 40~64 岁, BMI 20~25 kg/m², ASA I 或 II 级,随机分为两组:肺保护性通气策略组(P 组)和肺保护性通气策略联合右美托咪定组(DP 组)。DP 组于麻醉诱导前 10 min 静脉泵注右美托咪定负荷量 0.5 μg/kg(10 min 泵注完毕),随后以 0.6 μg·kg⁻¹·h⁻¹持续泵注至手术结束;P 组以等容量生理盐水持续静脉泵注。双肺通气及单肺通气期间所有患者均采用相同的通气策略: V_T 6 ml/kg, FiO₂ 70%, PEEP 5 cmH₂O。分别在麻醉诱导前(T₀)、单肺通气前即刻(T₁)、单肺通气 1 h(T₂)、单肺通气 2 h(T₃)、术后 2 h(T₄)、术后 24 h(T₅)检测血清 TNF-α、IL-6 和 MPO 含量;记录术后肺部并发症情况。**结果** 与 P 组比较, T₂—T₅ 时 DP 组 TNF-α、IL-6、MPO 含量明显降低(P<0.05)。P 组有 2 例(10%)肺部并发症。**结论** 肺保护性通气策略联合右美托咪定用于胸腔镜肺癌根治术能够进一步减轻术中炎症反应,可能有助于减少术后肺部并发症的发生。

【关键词】 右美托咪定;肺保护性通气策略;单肺通气;炎症反应;术后肺部并发症

Protective effects of dexmedetomidine combined with lung protective ventilation strategy on the lungs in patients undergoing video-assisted thoracoscopic radical resection of pulmonary carcinoma GAO Rong, GU Lianbing, XU Zeping, WANG Lijun, GU Xiaolan, BIAN Qingming. Department of Anesthesiology, Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research & the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: BIAN Qingming, Email: bqm2518@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of dexmedetomidine combined with lung protective ventilation strategy on inflammatory response and postoperative pulmonary complications in patients with pulmonary carcinoma undergoing thoracoscopic radical resection. **Methods** Forty patients, 23 males and 17 females, aged 40–64 years, BMI 20–25 kg/m², ASA physical status I or II, scheduled for thoracoscopic radical resection of pulmonary carcinoma were randomly divided into 2 groups: lung protective ventilation strategy group (group P) and dexmedetomidine combined with lung protective ventilation strategy group (group DP). In group DP, dexmedetomidine was given intravenously at 0.5 μg/kg over 10 min before anesthesia induction, followed by intravenous infusion 0.6 μg·kg⁻¹·h⁻¹. Equal volumes of normal saline was given in group P. All patients received V_T 6 ml/kg, FiO₂ 70%, PEEP 5 cmH₂O. Concentrations of serum TNF-α, IL-6 and MPO were measured before induction (T₀), before OLV (T₁), OLV 1 h (T₂), 2 h (T₃), postoperative 2 h (T₄), 24 h (T₅). The incidence of postoperative pulmonary complications was recorded on the 7th day after operation. **Results** Compared with group P, the level of TNF-α, IL-6, MPO at T₂–T₅ in group DP were obviously decreased (P < 0.05). The incidence of postoperative pulmonary complications was 10% in group P. **Conclusion** Dexmedetomidine combined with lung protective ventilation strategy can attenuate inflammatory response, with the advantage of decreasing the incidence of postoperative pulmonary complications.

【Key words】 Dexmedetomidine; Lung protective ventilation strategy; One lung ventilation; Inflammatory response; Postoperative pulmonary complications

肺保护性通气策略是机械通气治疗急性呼吸

窘迫综合征(ARDS)常用的通气方式^[1],对于非急性肺损伤(ALI)或 ARDS 但需入住 ICU 的危重患者,应用肺保护性通气策略也被证实对患者有益^[2]。近年来研究证实,在胸科手术单肺通气中采用肺保护性通气策略不仅能够减轻机体氧化应激

DOI:10.12089/jca.2019.12.010

基金项目:江苏省肿瘤医院科研基金面上项目(ZM201710)

作者单位:210009 南京市,江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所 南京医科大学附属肿瘤医院麻醉科

通信作者:卞清明,Email:bqm2518@sina.com

反应,而且可以降低术后肺部的并发症^[3-4],但研究结果不完全一致。右美托咪定是高选择性 α_2 受体激动药,在多种肺损伤模型中均显示其良好的肺保护作用,其用于胸科手术不仅能够提高氧合、减少肺内分流,增强缺氧性肺血管收缩效应,并且还能减轻炎症反应^[5-6]。本研究假设在胸科手术中将右美托咪定和肺保护性通气策略联合应用,可能产生更好的肺保护效应,通过观察其对患者炎症反应及术后肺部并发症的影响,为临床胸科手术肺保护的实施提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经本院伦理委员会审批(2016科-001),所有患者及家属均已签署书面知情同意书。选择择期行胸腔镜肺癌根治术的患者,性别不限,年龄 40~64 岁,BMI 20~25 kg/m²,ASA I 或 II 级,术前肺功能检查正常。排除标准:术前严重高血压;术前有严重心肺肝肾疾患;术前 2 周内急性上呼吸道感染;哮喘、肺气肿病史;手术前放化疗;术前有心动过缓、房室传导阻滞。剔除标准:术中 SpO₂<90%或者 PaO₂≤60 mmHg;术中严重低血压需反复应用血管活性药物;由胸腔镜中转为开胸手术;单肺通气时间大于 4 h。

分组与处理 患者随机分为两组:肺保护性通气策略组(P 组)和肺保护性通气策略联合右美托咪定组(DP 组)。DP 组麻醉诱导前于 10 min 内经静脉泵注负荷剂量右美托咪定 0.5 μg/kg,随后以 0.6 μg·kg⁻¹·h⁻¹的速度持续泵注至手术结束。P 组以等容量生理盐水持续静脉泵注。两组双肺通气及单肺通气期间均采用相同的通气策略:V_T 6 ml/kg,FiO₂ 70%,PEEP 5 cmH₂O,RR 14~16 次/分,I:E 1:2,维持 P_{ET}CO₂ 在 35~45 mmHg。

麻醉方法 术前 30 min 肌注苯巴比妥钠 0.1 g、阿托品 0.5 mg。入室后监测 ECG、SpO₂,局麻下桡动脉穿刺置管持续监测动脉血压,并行右颈内静脉穿刺置管。负荷剂量右美托咪定泵注完毕后即行麻醉诱导,依次静注咪达唑仑 0.06~0.08 mg/kg、丙泊酚 1~1.5 mg/kg、芬太尼 3 μg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg;诱导后插入左双腔支气管导管(女 35 号,男 37 号或 39 号),纤维支气管镜定位双腔管位置。气管插管后连接麻醉机行机械通气,切皮前静脉注射芬太尼 3 μg/kg,术中采用静-吸复合麻醉,持续静脉泵注丙泊酚 4~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.15~0.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹和顺式阿曲库铵 0.15

~0.2 mg·kg⁻¹·h⁻¹维持麻醉,并酌情间断静注芬太尼。术中麻醉深度监测采用 Narcotrend 监测,维持于 D₂—E₁ 水平。术中如 SpO₂<90%,逐渐提升 FiO₂ 直至纯氧,必要时术侧加用 5 cmH₂O 持续正压,如 SpO₂ 仍上升不佳,则改单肺通气为间断双肺通气,并剔除。如术中血压降低超过基础值的 20%时调整瑞芬太尼的泵注速度,必要时使用去氧肾上腺素或麻黄碱提升血压,如长时间 SBP≤80 mmHg 或需反复使用血管活性药该病例被剔除。

所有患者手术结束后均带气管导管入 ICU,V_T 6~8 ml/kg,FiO₂ 50%,PEEP 5 cmH₂O,RR 12~15 次/分,I:E 1:2,患者清醒后,拔管指征充分时即拔除气管导管。两组术后镇痛采用相同配方。

观察指标 记录术中丙泊酚、芬太尼、瑞芬太尼的用量及术中血管活性药物的使用情况。均于麻醉诱导前(T₀)、单肺通气前即刻(T₁)、单肺通气 1 h(T₂)、单肺通气 2 h(T₃)、术后 2 h(T₄)、术后 24 h(T₅)抽取颈内静脉血测定血清 TNF-α、IL-6 和 MPO 浓度。记录术后肺部并发症(PPCs)的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验,组内比较采用重复测量设计的方差分析;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

最初共有 45 例患者纳入本研究,P 组有 3 例患者剔除(1 例 SpO₂<90%,1 例单肺通气时间>4 h,1 例术中血流动力学不稳定);DP 组有 2 例患者剔除(1 例单肺通气时间>4 h,1 例术中血流动力学不稳定),最终有 40 例患者入组,每组 20 例。两组患者性别、年龄、身高、体重、BMI、ASA 分级差异均无统计学意义(表 1)。

两组手术时间、单肺通气时间、术中输晶体和胶体液量、术中出血量及尿量差异均无统计学意义(表 2)。

与 T₀ 时比较,T₂—T₅ 时两组 TNF-α、IL-6、MPO 含量均明显升高(*P*<0.05),但 DP 组明显低于 P 组(*P*<0.05)(表 3)。

与 P 组比较,DP 组术中丙泊酚、芬太尼、瑞芬太尼的用量均明显减少(*P*<0.05)(表 4)。

两组各有 1 例(5%)患者 SBP≤80 mmHg,经调整麻醉深度后改善不显著,P 组间断静注去氧肾上腺素,DP 组间断静注麻黄碱后血压改善,两组血管

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	ASA I/II 级 (例)
P 组	20	12/8	56.4±7.3	166.2±6.6	65.3±9.6	23.6±2.9	9/11
DP 组	20	11/9	55.1±7.1	164.2±6.2	63.8±10.4	23.4±2.5	8/12

表 2 两组患者术中情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间 (min)	单肺通气时间 (min)	输晶体量 (ml)	输胶体量 (ml)	出血量 (ml)	尿量 (ml)
P 组	20	166.6±16.1	142.7±14.8	670.0±200.9	745.0±224.7	186.5±61.5	448.5±97.6
DP 组	20	174.3±23.4	152.5±23.2	625.5±177.0	716.5±199.5	178.5±37.6	455.0±158.9

表 3 两组患者围术期 TNF- α 、IL-6 和 MPO 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
TNF- α (pg/ml)	P 组	20	8.7±1.1	9.7±1.3 ^a	15.3±2.7 ^a	25.3±5.3 ^a	34.0±8.1 ^a	22.1±3.9 ^a
	DP 组	20	8.5±1.0	9.4±1.1 ^a	13.4±2.2 ^{ab}	20.9±4.2 ^{ab}	27.4±7.0 ^{ab}	16.2±3.1 ^{ab}
IL-6 (pg/ml)	P 组	20	19.1±3.4	19.7±3.6	52.5±15.3 ^a	79.2±16.5 ^a	124.7±23.9 ^a	84.9±10.8 ^a
	DP 组	20	19.2±2.7	18.7±3.4	38.4±13.1 ^{ab}	58.5±14.1 ^{ab}	86.8±16.8 ^{ab}	65.5±11.5 ^{ab}
MPO (u/L)	P 组	20	21.0±3.4	21.3±3.0	27.9±4.0 ^b	35.2±5.5 ^a	41.2±7.5 ^a	37.5±6.7 ^a
	DP 组	20	20.7±2.9	20.8±2.6	21.8±2.2 ^{ab}	27.7±2.6 ^{ab}	31.7±3.1 ^{ab}	27.7±2.7 ^{ab}

注:与 T₀ 比较,^aP<0.05;与 P 组比较,^bP<0.05表 4 两组患者术中丙泊酚、芬太尼、瑞芬太尼用量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	丙泊酚 (mg)	芬太尼 (μ g)	瑞芬太尼 (mg)
P 组	20	884.5±68.6	492.5±52.0	1.6±0.1
DP 组	20	819.5±90.4 ^a	407.5±43.8 ^a	1.5±0.2 ^a

注:与 P 组比较,^aP<0.05

活性药物使用率差异无统计学意义。

P 组有 2 例(10%)患者出现肺部并发症,其中 1 例肺不张,1 例低氧血症。DP 组无一例肺部并发症发生。

讨 论

鉴于胸科手术中单肺通气本身以及常规通气

模式采用的大潮气量、高 FiO₂ 可引起机体炎症与氧化应激反应诱发肺损伤,可能增加术后肺部并发症,以小潮气量、限制性低吸气峰压、PEEP、低 FiO₂、肺复张为特征的肺保护性通气策略备受推崇,并逐渐在胸科手术中广泛应用。已有多项研究表明,单肺通气期间采用肺保护性通气策略可以改善呼吸力学,降低 P_{peak}、P_{plat} 和 Raw,并能减少炎症因子的释放,减轻肺部炎症反应及肺损伤^[3-4,7]。但由于肺保护性通气策略的效果受潮气量、PEEP、FiO₂、肺复张等多个因素的影响,研究结果不尽相同。Ahn 等^[8]研究发现胸腔镜肺叶切除术患者术中采用肺保护性通气策略并未降低血清 IL-6、MDA 含量及术后肺部并发症的发生率。Wrigge 等^[9]研究亦发现胸科和腹部大手术患者术中采用肺保护性通气策略并未显著改善患者的氧合,血清 TNF- α 、IL-1、IL-

6、IL-8 等炎性介质的水平与常规通气组无明显差异。有研究表明,胸科手术单肺通气期间单独采用小潮气量(6 ml/kg)或联合 PEEP(5 cmH₂O)的患者术中氧合指数较采用大潮气量(10 ml/kg)的患者明显降低,低氧血症的发生率显著增高^[10]。这些研究结果提示:胸科手术单肺通气期间单独应用肺保护性通气策略并不能完全有效起到肺保护作用,需要联合其他有效的肺保护措施或药物,通过多途径、多种机制以期达到更好的肺保护效应。

右美托咪定的肺保护作用在多种肺损伤模型中得到验证。临床试验方面,有研究表明在胸科手术单肺通气期间,右美托咪定能提高氧合、减少肺内分流,增强缺氧性肺血管收缩效应,改善呼吸力学,同时还能减轻炎症反应^[5-6]。Gao 等^[11]研究显示,右美托咪定能通过抑制肺叶切除术患者单肺通气期间 TNF- α 、MDA 的释放,增加 SOD 的水平,并促进血红素氧和酶 1 的表达,从而产生肺保护作用。

本研究将右美托咪定和肺保护性通气策略联合应用于胸腔镜肺癌根治术中,结果提示两者可能通过各自不尽相同的作用机制产生了协同作用,从而加强了抗炎作用。

本研究中仅有 2 例肺部并发症,这可能是由于肺部并发症的发生主要与手术创伤的大小、患者术前的基础疾病以及手术和单肺通气时间的长短有关,单纯一种药物的抗炎效应并不能对肺部并发症的发生起到主导作用,同时也与样本量偏小有关,这是本研究存在的不足之处。

综上所述,肺保护性通气策略联合右美托咪定用于胸腔镜肺癌根治术,不仅能够减少术中丙泊酚、芬太尼、瑞芬太尼等全麻药的用量,也不增加血管活性药物的使用,而且还能够进一步减轻机体的炎症反应,可能有助于减少术后肺部并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2731-2740.
- [2] Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R, et al. Toward the prevention of acute lung injury: protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. *Crit Care Med*, 2007, 35(7): 1660-1666.
- [3] Kim HJ, Seo JH, Park KU, et al. Effect of combining a recruitment maneuver with protective ventilation on inflammatory responses in video-assisted thoracoscopic lobectomy: a randomized controlled trial. *Surg Endosc*, 2019, 33(5): 1403-1411.
- [4] Lee JH, Bae JI, Jang YE, et al. Lung protective ventilation during pulmonary resection in children: a prospective, single-centre, randomised controlled trial. *Br J Anaesth*, 2019, 122(5): 692-701.
- [5] Huang SQ, Zhang J, Zhang XX, et al. Can dexmedetomidine improve arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during one-lung ventilation in adults undergoing thoracic surgery? A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(14): 1707-1714.
- [6] Chi X, Wei X, Gao W, et al. Effects of dexmedetomidine on oxygenation and lung mechanics in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung cancer surgery: a randomised double-blinded trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(4): 275-282.
- [7] Shen Y, Zhong M, Wu W, et al. The impact of tidal volume on pulmonary complications following minimally invasive esophagectomy: a randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(5): 1267-1273.
- [8] Ahn HJ, Kim JA, Yang M, et al. Comparison between conventional and protective one-lung ventilation for ventilator-assisted thoracic surgery. *Anaesth Intensive Care*, 2012, 40(5): 780-788.
- [9] Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, et al. The effects of different ventilator settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg*, 2004, 98(3): 775-781.
- [10] Kim SH, Jung KT, An TH, et al. Effects of tidal volume and PEEP on arterial blood gases and pulmonary mechanics during one-lung ventilation. *J Anesth*, 2012, 26(4): 568-573.
- [11] Gao S, Wang Y, Zhao J, et al. Effects of dexmedetomidine pretreatment on heme oxygenase-1 expression and oxidative stress during one-lung ventilation. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 3144-3149.

(收稿日期:2019-03-29)