

右美托咪定对食管癌根治术患者单肺通气时肺内分流及动脉氧分压的影响

张丽丽 张野 李云 翁立军 陈齐 蒋玲玲

摘要 目的 观察右美托咪定(Dex)对食管癌手术中单肺通气(OLV)肺内分流和动脉氧分压(PaO_2)的影响。方法 40例择期行左经胸食管癌根治术患者,美国麻醉医师协会(ASA)分级I~II级,年龄 $25\sim65(57.2\pm8.5)$ 岁,术前检查心肺功能良好,随机分为2组(每组20例):Dex组和生理盐水(NS)组,Dex组麻醉诱导给予Dex负荷量 $0.6\mu\text{g}/\text{kg}$ 给药时间 10 min , $0.4\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 维持至手术结束前 30 min ;NS组:给予等量生理盐水泵注。采集麻醉诱导后侧卧位双肺通气 $30\text{ min}(T_1)$ 、OLV $30\text{ min}(T_2)$ 、OLV $60\text{ min}(T_3)$ 、OLV $90\text{ min}(T_4)$ 、恢复双肺通气(TLV)30 min(T_5)时桡动脉和颈

2013-12-16 接收

基金项目:安徽省科技厅年度重点项目(编号:1301043030)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院麻醉科,合肥 230601

作者简介:张丽丽,女,硕士研究生;

张野,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:zhangye-hassan@sina.com

内静脉血进行血气分析,根据血气值计算肺内分流率(Q_s/Qt),记录 PaO_2 值。结果 两组血流动力学指标平均动脉压(MAP)和脑电双频指数(BIS)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与 T_1 时比,两组 T_{2-4} 时 PaO_2 显著降低, Q_s/Qt 显著升高($P<0.05$);与 T_1 时比,NS组 T_5 时 PaO_2 显著降低, Q_s/Qt 显著升高($P<0.05$),Dex组 T_5 时 PaO_2 和 Q_s/Qt 差异无统计学意义($P>0.05$);与NS组比,Dex组 T_5 时 PaO_2 升高, Q_s/Qt 降低($P<0.05$)。结论 Dex在食管癌手术患者中能明显改善恢复TLV后 PaO_2 及 Q_s/Qt 。

关键词 右美托咪定;单肺通气;肺内分流

中图分类号 R 614.2+4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)09-1291-04

在心胸外科手术中经常会用到单肺通气(one-lung ventilation,OLV)技术,OLV使一侧肺停止呼吸萎陷,使术中视野更加清晰,便于手术,但同时可导

The expression and significance of four miRNAs in hepatocellular carcinoma serum

Pei Liling¹, Ren Weihua^{1,2}, Li Jiansheng², et al

(¹Dept of Clinical Laboratory, ²Dept of General Surgery, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To analyze the miR-27a, miR-30a, miR-664b, miR-451a expression differences in hepatocellular carcinoma serum and its relationship with clinicopathological parameters. **Methods** The real-time quantitative polymerase chain reaction (PCR) was used to miR-27a, miR-30a, miR-664b, miR-451a for quantitative analysis in 66 cases of hepatocellular carcinoma and 40 cases of healthy controls, and the relationship of their expressions and clinicopathological parameters were analyzed. **Results** The miR-27a, miR-30a, miR-664b in hepatocellular carcinoma serum were not seen significant difference compared to healthy control ($P>0.05$); the miR-451a in hepatocellular carcinoma serum was down-regulated compared to healthy controls, the difference was statistically significant ($P<0.01$). Furthermore, the expression level of lymph node metastasis was significantly lower than the expression level without lymph node metastasis ($P<0.05$); the expression level of TNM stage III + IV expression levels was significantly lower than the I + II stage expression level ($P<0.05$); and the miR-451a was not associated with gender, age, tumor size and histological differentiation degree. **Conclusion** The miR-27a, miR-30a, miR-664b are considered of no value for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. The expression of miR-451a in serum of hepatocellular carcinoma is lower, and is associated with the metastasis and clinical stages and lymph node. MiR-451a may have potential clinical application value in diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma.

Key words miRNA; hepatocellular carcinoma; serum

致患者术中的通气血流比的失衡，增加了肺内分流，导致术中低氧血症及急性肺损伤。肺内分流受多种因素影响，包括重力作用、缺氧性肺血管收缩 (hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)、机械压迫。其中 HPV 是重要的机体保护性机制，可以使 OLV 时肺通气侧肺小动脉收缩，减小肺内分流^[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，在临幊上应用广泛。有研究^[2]表明 Dex 能减轻机体的缺血再灌注损伤，同时可以减少吸入麻醉药和静脉麻醉药的使用量^[3]。该研究观察在异丙酚全凭静脉麻醉下，Dex 对食管癌根治术患者术中 OLV 时动脉氧分压 (oxygen pressure of the artery, PaO₂) 以及肺内分流率 (intrapulmonary shunt, Qs/Qt) 的影响。

1 材料与方法

1.1 病例资料 经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准，并与患者或其家属签署知情同意书。选择 ASA I ~ II 级，年龄 25 ~ 65 (57.2 ± 8.5) 岁，拟行左经胸食管癌根治术的患者，体质指数 18 ~ 25 kg/m²，术前肺功能检查结果为无通气功能障碍或仅轻度通气功能障碍，心功能 I ~ II 级，排除术前证实肺部明显炎症证据者 (影像资料，血常规，体温) 以及有明显肝肾功能障碍者。患者按随机数法分为两组 (每组 20 例)，Dex 组：麻醉诱导前给予 Dex 0.6 μg/kg 负荷量，然后给予 0.4 μg/(kg·h) 维持静脉泵注至手术结束前 30 min 停止；生理盐水 (normal saline, NS) 组：麻醉诱导前给予等量的 NS 泵注。呼吸参数调整：两组患者麻醉后双肺通气 (two lung ventilation, TLV) 潮气量 10 ml/kg，OLV 时潮气量 6 ~ 8 ml/kg，吸：呼 = 1 : 2，氧流量 1.5 L/min，术中调节呼吸频率，保持 $P_{ET}CO_2$ 在 3.99 ~ 4.66 kPa，气道压力 ≤ 25 cmH₂O，脉搏血氧饱和度 (pulse blood oxygen saturation, SpO₂) > 95%。本研究采用双盲原则。

1.2 主要仪器和药品 麻醉机和脑电监测仪 (美国 Datex-Ohmeda, Inc 公司)；血气机和血气片 (美国雅培公司，i-STAT300 血气分析仪)；双腔支气管气管 (美国 Mallinckrodt 公司)；Dex 2 ml:200 μg (江苏恒瑞医药有限公司)；丙泊酚注射液 50 ml:500 mg (美国阿斯利康制药有限公司)；注射用盐酸瑞芬太尼粉剂 1 mg (宜昌人福制药有限公司)。

1.3 麻醉方法 患者入室后，开放外周静脉，常规心电监测，心电图 (electrocardiogram, ECG)、心率

(heart rate, HR)、SpO₂、尿量，脑电双频谱指数 (bispectral index, BIS)，局麻下完成桡动脉和右侧颈内静脉穿刺并连接测压，给予患者 Dex 或 NS 0.6 μg/kg 负荷量，再以 0.4 μg/(kg·h) 维持；麻醉诱导依次缓慢静脉注射咪唑安定 0.03 mg/kg、芬太尼 4 μg/kg、异丙酚 TCI 2.0 ~ 3.0 μg/ml、罗库溴铵 0.6 mg/kg，两组患者气管插管均使用左双腔支气管导管 (35 ~ 39 F)。根据患者性别、身高选择适合型号导管，气管插管成功后，纤支镜调整定位，进行 TLV，调整患者成 90 度左侧卧位，再次用纤支镜调整定位，手术至开胸膜改 OLV。麻醉维持依据术中 BIS 调整异丙酚 TCI 靶控输注，瑞芬太尼 0.1 ~ 0.3 μg/(kg·min)、顺式阿曲库铵 3 ~ 4 μg/(kg·min) 保持肌松，术中维持血压波动在基础值的 ± 20%，术中 HR 低于 45 次/min，给予阿托品 2.5 mg，维持 BIS 值在 45 ~ 55。术中输液管理：7 ~ 8 ml/(kg·h)，液体晶胶比 1 : 1，选择乳酸林格液和 6% 羟乙基淀粉；术毕前 30 min 停用顺式阿曲库铵，术毕，停用异丙酚和瑞芬太尼，给予新斯的明 1 mg 和阿托品 0.5 mg，拮抗肌松药作用。

1.4 监测指标 所有患者进行桡动脉穿刺置管和右颈内静脉穿刺置管，监测桡动脉压、中心静脉压、气道峰值、HR、尿量、BIS 等。

1.5 数据采集 记录患者年龄、性别、体质指数，平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、HR、BIS 值、OLV 时间 (min)、手术时间 (min)、输液量 (ml)；气管插管后右侧卧位后 30 min (T₁)、OLV 30 min (T₂)、60 min (T₃)、90 min (T₄) 和恢复 TLV 30 min (T₅)，并采集桡动脉和颈内静脉血，进行血气分析，计算 Qs/Qt 和记录 PaO₂，Qs/Qt 的计算依照 Garutti et al^[4] 的方法。

$$Qs/Qt\% = (CcO_2 - CaO_2) / (CcO_2 - CvO_2)$$

其中 CcO₂ 为肺毛细血管末段血液氧含量， $CcO_2 = Hb \times 1.39 \times SaO_2 + (PAO_2 \times 0.0031)$ ，Hb 为患者血红蛋白量，SaO₂ 为动脉血氧饱和度，其中 PAO₂ 为肺毛细血管氧分压， $PAO_2 = FiO_2 \times (Pb - PH_2O) - (PaCO_2 / 0.8)$ ，FiO₂ 为吸入气氧浓度，Pb 为大气压，PH₂O 为大气中水蒸气压。

CaO₂ 为动脉血氧含量， $CaO_2 = (1.34 \times Hb \times SaO_2) + (0.0031 \times PaO_2)$ ；CvO₂ 为静脉血氧含量， $CvO_2 = (1.34 \times Hb \times SvO_2) + (0.0031 \times PaO_2)$ 。所有测量均未在术者钳夹支气管或者肺血管等影响肺内分流的操作时进行。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用重复测量的方差分析,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较 年龄、性别构成、体质指数、OLV 时间、手术时间、术中平均补液量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。麻醉过程均未见脉搏氧饱和度低于 95%。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	Dex 组	NS 组	<i>t</i> 值或 χ^2 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	20(19/1)	20(18/2)	0.000	1.000
年龄(岁)	57.3 ± 8.7	56.8 ± 7.9	0.210	0.835
体质指数(kg/m ²)	21.4 ± 1.2	22.1 ± 1.8	1.434	0.160
OLV 时间(min)	102.0 ± 25.6	105.0 ± 27.8	0.272	0.787
平均补液量[ml/(kg·h)]	6.3 ± 1.0	6.8 ± 1.2	1.603	0.117

2.2 两组血液动力学指标和血气值比较 MAP 和 BIS 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 TLV 30 min T₁ 时比,两组 OLV 各时间点 T_{2~4} 时 PaO₂ 显著降低,Qs/Qt 显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与 T₁ 时比,NS 组 T₅ 时 PaO₂ 显著降低,Qs/Qt 显著升高($P = 0.005, P = 0.047, P < 0.05$),Dex 组 T₅ 时 PaO₂ 和 Qs/Qt 差异无统计学意义($P = 0.243, P = 0.588$);与 NS 组比,Dex 组 T₅ 时 Qs/Qt 降低($t = 2.078, P < 0.05$)。T₁ 时 Dex 组的 HR 明显低于 NS 组($t = 3.803, P < 0.01$)。见表 2。

3 讨论

本实验选择手术前无肺功能异常的食道癌患者,排除肺内占位病变者,手术均为右侧卧位,左经胸的手术方式,一方面是由于右肺比左肺的血流量多 10%^[5],另一方面,OLV 时体位对血液氧合以及肺内分流有明显影响,侧卧位由于血液自身重力的作用下,使上肺血流明显低于下肺血流,在 HPV 和

重力的作用下非通气侧肺血流能够从平均占血流总量的 40% 减少至 20%^[6],Choi et al^[7] 的相关临床试验显示侧卧位比平卧位时 OLV 的氧和指数升高,Qs/Qt 减小。同时,有相关研究^[8~9]表明,OLV 时丙泊酚相对于吸入性麻醉药对 Qs/Qt 及 PaO₂ 影响小,在瑞芬太尼效应室浓度 < 4 ng/ml 联合丙泊酚静脉麻醉时对 PaO₂ 无显著影响,本研究避免了体位和相关药物对 Qs/Qt 和 PaO₂ 的影响,使数据更加可靠。

正常呼吸空气时 Qs/Qt 为 2%~5%,全身麻醉以及侧卧位后继续增加约 10%,OLV 后增加更为严重。本研究结果显示,OLV 开始后 PaO₂ 减小,肺内分流增大;且 OLV 期间随着时间延长,两组 PaO₂ 逐渐升高,肺内分流逐渐减小。表明 HPV 的作用随着时间逐渐增强,非肺通气侧肺血流量持续下降,OLV 时 PaO₂ 和 Qs/Qt 改变趋势与相关文献^[9]一致。

本研究结果显示,Dex 持续给药与 TLV 开始时比,恢复 TLV 后的 PaO₂ 和 Qs/Qt 无明显差异,其作用机制可能与 Dex 能抑制肺源性过度炎症反应和非通气侧肺的缺血再灌注损伤作用有关^[10]。OLV 是非生理性的机械通气方式,在 OLV 时,通气侧肺承受了两侧肺的通气量,肺上皮在受到机械刺激后可产生大量炎症因子,如白介素(IL)-8、IL-6、IL-2、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等以及核因子- κ B(NF- κ B)的激活^[11],炎症因子的释放介导了对肺上皮细胞的损伤。而 Dex 对食管癌患者术中 IL-6、TNF- α 的释放有明显的抑制作用同时减少 NF- κ B 的激活^[12~13]。另一方面,非通气侧肺的单-双肺通气模式的转换能促发明显的氧化应激反应,诱使多种细胞因子释放触发肺部的炎症反应^[14],游志坚等^[15]在家兔 OLV 后两侧肺损伤程度比较发现,长时间 OLV 导致的急性肺损伤在两肺中是不一致的,在家兔 OLV 1 h,TLV 1 h 后,非通气侧肺的水肿程度更重。Yagmurdur et al^[2] 研究指出一定剂量 Dex 具有抗氧化应激的作用,能减轻 OLV 时肺脏的缺血再灌注损伤。Dex 产生对肺上皮细胞的保护作用,从而使恢复

表 2 两组患者 PaO₂ 和肺内分流量比较($\bar{x} \pm s$)

指标	Dex 组						NS 组					
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	<i>F</i> 值	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	<i>F</i> 值
PaO ₂ (kPa)	63.19 ± 8.31	23.38 ± 9.45 [*]	24.16 ± 10.64 [*]	27.18 ± 11.08 [*]	59.45 ± 10.68	78.678	64.02 ± 8.51	22.09 ± 9.28 [*]	23.75 ± 12.25 [*]	25.59 ± 10.97 [*]	54.63 ± 10.29 [*]	72.916
Qs/Qt(%)	14.58 ± 4.48	27.26 ± 5.07 [*]	25.16 ± 4.88 [*]	23.27 ± 4.83 [*]	13.70 ± 6.13 ^A	29.868	14.13 ± 3.89	28.21 ± 7.58 [*]	26.30 ± 7.03 [*]	24.34 ± 4.90 [*]	17.76 ± 6.78 [*]	18.529
HR(次/min)	62.34 ± 9.52 ^A	64.54 ± 12.34	67.85 ± 11.71	69.21 ± 10.52	66.71 ± 11.58	1.179	74.46 ± 10.52	63.54 ± 14.21	65.15 ± 12.51	70.25 ± 11.22	68.51 ± 10.23	2.630
MAP(kPa)	10.62 ± 2.07	10.17 ± 1.82	10.09 ± 1.53	9.97 ± 2.30	10.21 ± 1.77	0.314	10.82 ± 2.17	10.58 ± 1.94	10.45 ± 1.93	10.18 ± 2.20	10.27 ± 2.07	0.315
BIS	51.52 ± 7.01	46.62 ± 5.51	47.23 ± 6.21	47.01 ± 7.51	48.02 ± 4.51	2.034	49.71 ± 6.53	45.71 ± 4.62	48.71 ± 6.52	48.56 ± 6.52	47.52 ± 5.56	1.407

与 T₁ 比较:^{*} $P < 0.05$;与 NS 组比较:^A $P < 0.05$

TLV 后 Qs/Qt 和 PaO₂ 不变。

参考文献

- [1] Mark Evans A ,Ward J P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction-in-vites article [J]. *Adv Exp Med Bio* 2009 ;648:351 - 60.
- [2] Yagmurdur H ,Ozcan N. Dexmedetomidine reduces the ischemia-reperfusion injury markers during upper extremity surgery with tourniquet [J]. *Hand Surg Am* 2008 ;33(6):941 - 7.
- [3] Tan J A ,Ho K M. Use of dexmedetomidine as sedative and analgesic agent in critically ill adult patients:a meta-analysis [J]. *Intensive Care Med* 2010 ;36(6):926 - 39.
- [4] Garuti I , Quintana B , Olmedilla L , et al. Arterial oxygenation during one-lung ventilation: combined versus general anesthesia [J]. *Anesth Analg* ,1999 ;88(3):494 - 9.
- [5] Slinger P ,Suisse S , Adam J , et al. Predicting arterial oxygenation during one-lung ventilation with continuous positive airway pressure to the nonventilated lung [J]. *J Cardiothorac Anesth* ,1990 ;4(4):436 - 40.
- [6] Szegedi L L ,D'Hollander A A ,Vermassen F E , et al. Gravity is an important determinant of oxygenation during one-lung ventilation [J]. *Acta Anaesthesiol Scand* ,2010 ;54(6):744 - 50.
- [7] Choi Y S , Bang S O ,Shim J K , et al. Effects of head-down tilt on intrapulmonary shunt fraction and oxygenation during one-lung ventilation in the lateral decubitus position [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 ;134(3):613 - 8.
- [8] Ruszkowski O ,Dalibon N ,Moutafis M , et al. Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation [J]. *Br J Anaesth* 2007 ;98(4):539 - 44.
- [9] Ryu C G ,Min S W ,Kim J , et al. Effect of remifentanil on arterial oxygenation during one-lung ventilation [J]. *Int Med Res* ,2010 ;38(5):1749 - 58.
- [10] Gu J ,Chen J ,Xia P , et al. Dexmedetomidine attenuates remote lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in mice [J]. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011 ;55(10):1272 - 8.
- [11] 王月兰,姚尚龙.机械牵张导致肺上皮细胞损伤的信号转导机制研究进展 [J].国外医学(麻醉学与复苏分册),2004,25(6):362 - 5.
- [12] 付琦,庞志路,韩雪萍.右美托咪定对食管癌根治术单肺通气患者肿瘤坏死因子-α和白细胞介素-6的影响 [J].中华实验外科杂志,2012,29(11):2304 - 6.
- [13] Yang C H ,Tsai P S ,Wang T Y , et al. Dexmedetomidine inhibits inflammatory reaction in lung tissues of septic rats by suppressing TLR4/NF-κB pathway [J]. *Resuscitation* 2009 ;80(10):1204 - 10.
- [14] Cheng Y J ,Chan K C ,Chien C T , et al. Oxidative stress during one-lung ventilation [J]. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006 ;132(3):513 - 8.
- [15] 游志坚,姚尚龙,梁华根.不同时间单肺通气后兔两侧肺损伤程度比较 [J].中国急救医学杂志,2007,27(2):133 - 5.

Effects of dexmedetomidine on intrapulmonary shunt and oxygen pressure of the artery during one-lung ventilation undergoing esophageal cancer resection

Zhang Lili ,Zhang Ye ,Li Yun , et al

(Dep of Anesthesiology ,The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230601)

Abstract Objective To observe the effects of dexmetomidine on OLV intrapulmonary shunt in and oxygen pressure of the artery during one-lung ventilation undergoing esophageal cancer resection. **Methods** A total of 40 patients of ASA I or II aged 25 ~ 65 undergoing elective surgery were randomized into two groups of 20 each. Dex group and normal saline (NS) group. Dex group used Dex 0.6 μg/kg within 10 min as a bolus and then maintained at 0.4 μg/(kg · h) before the end of the operation 30 min. The same volume of NS was given in the same manner in NS group. Radial artery and internal jugular vein blood were collected and the blood gas were analyzed at five time points: after anesthesia induction at lateral position TLV 30 min(T₁) ,OLV 30 min(T₂) ,OLV 60 min(T₃) ,OLV 90 min(T₄) ,recovering TLV 30 min(T₅) and then calculating the intrapulmonary shunt and recorded oxygen pressure of the artery. **Results** There were no significant differences in hemodynamic parameters MAP and BIS between the two groups($P > 0.05$). PaO₂ was significantly lower ,while Qs/Qt was higher at T_{2~4} than at T₁ in group Dex and NS($P < 0.05$) ; PaO₂ was lower ,while Qs/Qt was higher at T₅ than at T₁ in group NS($P < 0.05$) ; but there were no statistical differences in group Dex ($P > 0.05$). PaO₂ was higher ,while Qs/Qt was lower at T₅ in group Dex than in group NS ($P < 0.05$). **Conclusion** Dex can improve intrapulmonary shunt and oxygen pressure of the artery significantly in esophageal cancer resection after recovering TLV.

Key words dexmedetomidine;one-lung ventilation;intrapulmonary shunt