

七氟烷或异丙酚麻醉对胸科手术患者炎症介质的影响

蒋宗明 仲俊峰 吕安青 余德华 陈文迪

摘要 目的 比较七氟烷或异丙酚麻醉对胸科手术患者炎症介质的影响。**方法** 择期硬膜外复合全身麻醉下开胸行肺叶切除患者 60 例,年龄 40~65 岁,ASA 分级 I~II 级,随机分为七氟烷组(S 组, $n=30$)和异丙酚组(P 组, $n=30$)。S 组采用吸入麻醉诱导,麻醉维持七氟烷;P 组诱导完成气管插管后,异丙酚麻醉维持。下列时间点麻醉诱导后(T_1)、单肺通气 30min(T_2)、单肺通气 60min(T_3)和术后 12h(T_4)测定两组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、P 物质和单肺通气时、肺复张通气时非通气侧支气管肺泡灌洗液 TNF- α 和中性粒细胞趋化因子水平(NCF)。**结果** 两组 TNF- α 、IL-6、P 物质在 T_2 、 T_3 、 T_4 均较 T_1 明显增加,S 组 T_2 、 T_3 、 T_4 时间点 IL-6、P 物质较 P 组低($P<0.05$),而 TNF- α 在 T_2 、 T_4 较 P 组低($P<0.01$)。S 组支气管肺泡灌洗液 TNF- α 和 NCF 水平比 P 组低($P<0.01$)。**结论** 七氟烷胸科手术可降低全身炎性反应,并对肺具有保护作用。

关键词 七氟烷 异丙酚 炎症介质 单肺通气

Influence of Sevoflurane or Propofol Anesthesia on Systemic Inflammatory Mediators in Thoracic Surgery Patients. Jiang Zongming, Zhong Junfeng, Lv Anqing, Yu Dehua, Chen Wendi. Department of Anesthesia, Shaoxing People's Hospital, Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To study the release of inflammatory mediators under sevoflurane or propofol anesthesia in thoracic surgery patients. **Methods** All 60 patients with ASA physical I-II, age 40-65 years, undergoing lobectomy under epidural blockade combined general anesthesia were enrolled and assigned to sevoflurane group (group S, $n=30$) and propofol group (group P, $n=30$). Anesthesia was induced and maintained with sevoflurane in group S. Anesthesia was induced and maintained with sevoflurane in group P. Serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and substance P were assayed in the following time points: after induction (T_1), one lung ventilation (OLV) for 30 minutes (T_2), OLV for 30 minutes (T_3) and 12 hours after operation (T_4). TNF- α and neutrophil chemotactic factor (NCF) from non-ventilated bronchoalveolar lavage were measured in initiation of OLV and time of re-expansion of non-ventilated lung. **Results** All markers were increased after the operation in both group. There was statistical difference in IL-6 and substance P in T_2 , T_3 and T_4 compared to group P. Concentration of TNF- α was markedly lower in T_2 and T_4 in group S than in group P and the same with TNF- α and NCF in bronchoalveolar lavage fluid. **Conclusion** Anesthesia with sevoflurane attenuated systemic inflammatory reaction and to some extent conferred lung protection during OLV in thoracic surgery patients.

Key words Sevoflurane; Propofol; Inflammatory mediators; One lung ventilation

单肺通气(one lung ventilation, OLV)作为一项较完善的肺隔离技术已经广泛用于胸科手术麻醉。OLV 对肺造成机械通气相关的损伤,同时外科手术操作也造成机械性肺损伤,这些损伤会导致炎症细胞因子的释放,对机体产生不同程度的影响。七氟烷和异丙酚广泛用于全身麻醉中,有研究称七氟烷可发挥免疫调节作用而异丙酚抑制氧化应激^[1],本研究主要探讨七氟烷或异丙酚麻醉对胸科手术患者炎症介质的影响。

资料与方法

1. 一般资料:选择拟择期侧卧位 OLV 行开胸肺叶切除术

患者 60 例。年龄 40~65 岁,ASA 分级 I~II 级,手术时间和 OLV 时间均 ≥ 60 min,第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)/用力肺活量(forced vital capacity, FVC) $\geq 70\%$ 。排除标准:肺减容手术,肺大泡和急性慢性失代偿性心脏病,肝肾功能不全等。随机分为异丙酚麻醉组(P 组)和七氟烷麻醉组(S 组)。

2. 方法:(1)麻醉诱导与维持:麻醉前 30min 肌内注射咪唑安定 5mg,阿托品 0.5mg。患者入室后连接心电图和脉搏氧饱和度仪,选择 T_6 ~ T_8 椎间隙进行硬膜外穿刺,椎管内硬膜外导管置留 4cm,局麻药为 0.25% 布比卡因。监测脑电双频指数,局麻下行桡动脉穿刺监测有创动脉血压。麻醉诱导:P 组为异丙酚 1.5~2mg/kg,芬太尼 3~5 μ g/kg,琥珀酰胆碱 1~2mg/kg,地塞米松 10mg,氟哌利多 1.25mg;而 S 组则采用七氟烷吸入麻醉诱导(达到 1.5MAC 时插管),其余药物相同。插入合适的左胸腔支气管导管,用纤支镜校正并确认导管

位置,体位变动或侧卧后再次纤支气管镜校正并确认导管位置。麻醉维持:P组异丙酚靶控血浆浓度 $2.5\sim 3.5\mu\text{g/ml}$,S组调节七氟烷吸入浓度维持 $0.8\sim 1.0\text{MAC}$,两组均瑞米芬太尼 $0.15\sim 0.40\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,顺式阿曲库铵 $1.5\sim 2.0\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,维持脑电双频指数在 $50\sim 60$ 之间。通气参数:潮气量(V_T) $8\sim 10\text{ml/kg}$,呼吸频率 12 次/分,吸入氧浓度(FiO_2) $\geq 50\%$ 以维持 $\text{SpO}_2\geq 95\%$ 。OLV时 V_T 降为 $6\sim 7\text{ml/kg}$,呼吸频率 $12\sim 15$ 次/分, FiO_2 为 100% ,维持动脉血二氧化碳分压低于 50mmHg ($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)。OLV时非通气侧肺支气管管腔与大气相通。(3)监测项目:下列时间点麻醉诱导后(T_1)、单肺通气 30min (T_2)、单肺通气 60min (T_3)和术后 12h (T_4)测定两组血清 $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-6$ 、P物质和单肺通气时、肺复张通气时非通气侧支气管肺泡灌洗液 $\text{TNF}-\alpha$ 和中性粒细胞趋化因子水平(NCF)。测定各个时间点动脉血气。

3. 统计学方法:用SPSS 13.0进行分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示。所有数据进行正态性检验,对数据进行两因素方差分析。计数资料用Fisher精确概率法或卡方检验分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者年龄、体重、身高、性别构成比和麻醉与手术时间差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者动脉血气值比较无显著差异($P>0.05$)(表1、表2)。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

指标	C 组($n=30$)	D 组($n=30$)
年龄(年)	50.8 ± 9.5	51 ± 8.9
身高(cm)	163.5 ± 6.4	165.4 ± 7.2
性别比(m/f)	20/10	22/8
体重(kg)	65.4 ± 10.6	65.5 ± 11.0
体重指数(kg/m^2)	22.3 ± 1.8	21.5 ± 2.2
ASA 分级(I/II)	10/20	10/20
手术时间(min)	125.4 ± 28.9	132.3 ± 33.6
布比卡因(mg)	120.0 ± 17.5	118.7 ± 15.8

表 2 两组患者动脉血气值($\bar{x}\pm s$)

项目	T_1	T_2	T_3	T_4
pH				
P 组	7.40 ± 0.04	7.40 ± 0.05	7.39 ± 0.05	7.39 ± 0.04
S 组	7.39 ± 0.03	7.39 ± 0.03	7.40 ± 0.04	7.38 ± 0.04
$\text{PaCO}_2(\text{mmHg})$				
P 组	41 ± 4	41 ± 5	42 ± 6	41 ± 5
S 组	42 ± 4	41 ± 5	41 ± 5	41 ± 5
$\text{PaO}_2(\text{mmHg})$				
P 组	181 ± 41	78 ± 18	80 ± 20	169 ± 39
S 组	173 ± 38	77 ± 27	79 ± 26	163 ± 40
HCT(%)				
P 组	36 ± 5	36 ± 4	36 ± 5	34 ± 5
S 组	37 ± 4	36 ± 4	36 ± 4	34 ± 5
$\text{CaO}_2(\text{ml/dl})$				
P 组	156 ± 21	148 ± 18	144 ± 18	148 ± 21
S 组	155 ± 18	146 ± 18	147 ± 16	146 ± 18
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$				
P 组	359 ± 83	150 ± 68	154 ± 66	300 ± 82
S 组	344 ± 77	140 ± 59	135 ± 52	303 ± 82

$1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$

表 3 两组间 P 物质、 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-6$ 比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	T_1	T_2	T_3	T_4
SP	P	94.22 ± 9.08	111.80 ± 7.16	136.36 ± 11.10	142.47 ± 5.12
(ng/L)	S	94.63 ± 7.22	$102.48\pm 8.30^\Delta$	$126.67\pm 8.27^*$	140.44 ± 2.36
$\text{TNF}-\alpha$	P	28.57 ± 1.45	39.21 ± 3.25	47.63 ± 5.21	52.32 ± 7.35
(pg/ml)	S	29.65 ± 1.77	$33.28\pm 3.38^*$	$37.94\pm 6.23^*$	$45.60\pm 7.14^*$
$\text{IL}-6$	P	17.86 ± 8.77	65.20 ± 21.76	96.56 ± 42.57	55.98 ± 27.12
(pg/ml)	S	15.89 ± 6.57	$54.40\pm 12.32^\Delta$	$70.56\pm 16.25^*$	$40.01\pm 9.09^\Delta$

与 P 组比较, $^\Delta P<0.01$;与 T_1 组比较, $^* P<0.05$

2. 两组间 P 物质、 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-6$ 比较:两组 P 物质、 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-6$ 在 OLV 时开始升高,以术后 12h 最高。S 组 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-6$ 在 T_2 、 T_3 、 T_4 时间点较 P 组相应值低($P<0.01$, $P<0.05$),S 组 P 物质在 T_2 、 T_3 时间点较 P 组低($P<0.01$, $P<0.05$)(表3)。

3. 两组支气管肺泡灌洗液检测:P 组 $\text{TNF}-\alpha$ 和 NCF 增加幅度高于 S 组,两组间比较有统计学意义($P<0.01$),见图1。

讨 论

OLV 可以为开胸手术提供良好的手术视野,但 OLV 这种非生理性通气会对肺造成损伤,而且外科手术干扰对机体产生损伤释放炎症因子。七氟烷是

一种挥发性的吸入麻醉药,具有确定的心肌保护作用。有研究显示七氟烷可以抑制全身炎症反应,减少细胞因子的释放,发挥对机体的保护作用^[2];而异丙酚也可以抑制氧化应激反应,可以减轻不利刺激对器官的损害。本研究比较胸外科手术时两种不同的麻醉方式对全身炎症因子(P 物质、 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-6$)和支气管肺泡灌洗液中 $\text{TNF}-\alpha$ 和 NCF 的影响,结果表明 S 组 P 物质、 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-6$ 比 P 组相应时间点低(表3),并且支气管肺泡灌洗液 $\text{TNF}-\alpha$ 和 NCF 水平也相应较低(图1)。

研究称 P 物质直接由损害的 A_δ 和 C 纤维释放,P 物质直接作用于伤害性感受器,另外脊髓内 P 物质

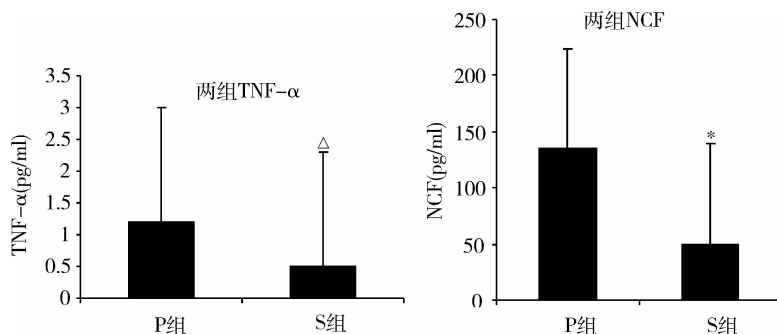


图 1 两组支气管肺泡灌洗液比较

与 P 组比较, $^{\Delta} P < 0.01$; $^* P < 0.05$

含量变化,影响伤害性信息的传递^[3];伤害性感受器激活所释放的 P 物质,还可以激活邻近的伤害性感受器,导致 P 物质进一步释放和更多伤害感受器的激活,另外 P 物质还可刺激肥大细胞释放组织胺和血小板释放 5-羟色胺(5-HT)。而组织胺和 5-HT 又可以进一步激活第一级传入神经纤维末梢释放更多的 P 物质,从而启动三者之间的恶性循环。此外 P 物质、5-HT 和组织胺增加血管通透性,增加循环中潜在致痛物质缓激肽漏出,又增加传入纤维末梢 P 物质释放,最终出现强烈而持久的疼痛反应和组织损害,使组织对产生的炎症和疼痛的 P 物质等更加敏感。S 组 P 物质在 T_2 、 T_3 时间点较 P 组低,与文献[4]结论一致,其机制可能是七氟烷阻断参与激发免疫反应的淋巴细胞相关抗原整合素有关^[1]。

TNF- α 是一种多功能的细胞因子,疼痛刺激或炎症可引发多种细胞分泌 TNF- α 。TNF- α 与其受体结合后启动激活转录因子 NF- κ B 信号通路,激活一系列信号转导,使细胞分泌 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等,出现细胞因子级联反应和炎症网络扩大^[5]。IL-6 是急性期反应的主要促炎细胞因子,在手术创伤局部大量产生并进入循环系统,在组织损伤后 2~4h 就升高,与损伤程度密切相关。IL-6 通过直接的脊髓伤害感受机制或活化胶质细胞在外周、中枢产生痛觉增敏;与交感神经系统有关系,后者能产生 IL-6,并对以自分泌和旁分泌发挥作用的 IL-6 产生反应。研究中 P 组和 S 组外科创伤程度相同,给予同等的镇痛药物,排除手术因素对结果的干扰;结果显示 S 组 TNF- α 和 IL-6 在 T_2 、 T_3 、 T_4 时间点较 P 组相应值低,其原因可能是七氟烷通过一定的免疫调节机制,阻断或部分抑制因外科刺激引起的免疫放大作用,进而减少炎症因子的释放^[4]。

OLV 时非通气侧肺因外科刺激和缺氧等因素激活肺局部免疫,中性粒细胞在机体免疫过程中启动较

早,NCF 是反应中性粒细胞活化程度的敏感指标。为证实七氟烷的免疫调节作用,研究中测定单肺通气时、肺复张通气时非通气侧支气管肺泡灌洗液 TNF- α 和 NCF,因七氟烷主要通过肺部吸收发挥全身麻醉作用而肺又接受全身血液中的各种物质,各种刺激导致肺部炎症细胞的聚集^[6],因此支气管肺泡灌洗液 TNF- α 和 NCF 水平,至少能够体现肺部损伤的程度。S 组 TNF- α 和 NCF 的绝对增加值均高于 P 组,两组比较有显著差异(图 1)。这说明 P 组导致炎症细胞聚集的因素重于 S 组,与上述循环中炎症细胞因子水平较高结果一致。

总之,七氟烷用于胸科手术麻醉可以降低循环中炎症因子浓度,减轻肺部炎症细胞的聚集,降低肺损伤。不过,本研究未比较两组间患者术后不良事件,患者的预后;也未比较七氟烷联合异丙酚对细胞因子释放的影响,需要进一步研究明确。

参考文献

- Yuki K, Astrof NS, Bracken C, et al. Sevoflurane binds and allosterically blocks integrin lymphocyte function-associated antigen-1 [J]. *Anesthesiology*, 2010, 113 (3): 600-609
- Eun JC, Jong HY, Sung JH, et al. Effects of sevoflurane on systemic and pulmonary inflammatory responses after cardiopulmonary bypass [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 23 (5): 639-645
- Rittner HL, Lux C, Labuz D, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists inhibit the recruitment of opioid-containing leukocytes and impair peripheral antinociception [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107 (6): 1009-1017
- Hofstetter C, Boost KA, Flondor M, et al. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51 (7): 893-899
- Wilson JAP. Tumor necrosis factor α and colitis-associated colon cancer [J]. *N Eng J Med*, 2008, 358 (25): 2733-2734
- 于亮, 王梅, 马雪银. 老年肺结核支气管肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子(TNF α)及白介素 21 β 的检测及临床意义 [J]. *泰山医学院学报*, 2002, 23 (1): 46-47

(收稿: 2010-12-27)

(修回: 2011-01-13)