

右美托咪定对慢阻塞肺患者腔镜手术时氧合和无效腔的影响

易声华 蒋宗明 陈忠华 陈文迪

摘要 目的 探讨右美托咪定对老年中度慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者择期行腹腔镜结直肠癌手术时氧合和无效腔通气的影响。方法 择期行腹腔镜结直肠癌手术 COPD 患者 60 例,按照随机数字表法分为两组($n=30$):右美托咪定组(D组)和对照组(C组)。D组诱导前静注右美托咪定 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ ($>10\text{min}$),随后 $0.3\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 泵注至术毕;C组给予相同容量的生理盐水。测定入室时(T_0)、气管插管成功后(T_1)、人工气腹体位后 30min(T_2)和 60min(T_3)动脉血气值。观察气管插管成功后(T_1)、人工气腹体位后 30min(T_2)和 60min(T_3)气道峰压(P_{peak})、气道平台压(P_{plat})和动态肺顺应性(C_{dyn}),计算无效腔率(V_D/V_T)和氧合指数(OI)。结果 与C组比较,D组 T_2 和 T_3 时点氧合指数均升高($P<0.05$, $P<0.01$), P_{peak} 下降和 C_{dyn} 显著升高($P<0.05$, $P<0.01$);而两组间 pH、 PaCO_2 和 P_{plat} 比较差异无统计学意义。麻醉后 D组 V_D/V_T 呈降低趋势,与C组比较,D组 T_2 和 T_3 时点 V_D/V_T 显著下降($P<0.05$)。结论 右美托咪定术中输注可显著降低中度 COPD 患者的气道压力,降低无效腔通气率,改善肺内氧合。

关键词 右美托咪定 慢性阻塞性肺疾病 无效腔

中图分类号 R614

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.023

Effect of Dexmedetomidine on Oxygenation and Dead Space Ventilation in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Yi Shenghua, Jiang Zongming, Chen Zhonghua, et al. Department of anesthesiology, Shaoxing People's Hospital(Shaoxing Hospital of Zhejiang University), Zhejiang 312000, China

Abstract Objective To investigate the effects of dexmedetomidine on oxygenation and dead space ventilation in elderly chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. **Methods** 60 patients undergoing laparoscopic colorectal surgery were randomly divided into 2 groups ($n=30$): dexmedetomidine group (D group) and control group (C group). D group received dexmedetomidine $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ (over 10min) before induction, then $0.3\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ continuous infusion until the end of surgery; C group received equal amount of normal saline before induction. Arterial blood gas analysis were measured when entering the room(T_0), after tracheal intubation(T_1), 30min (T_2), 60min(T_3) after pneumoperitoneum and position. Peak airway pressure (P_{peak}), plateau airway pressure (P_{plat}) and dynamic lung compliance (C_{dyn}) were recorded at T_1 , T_2 and T_3 , at the same time, calculating the rate of dead space (V_D/V_T) and oxygenation index. **Results** Compared with C group, at T_2 , T_3 the oxygenation index of D group significantly increased ($P<0.05$, $P<0.01$), the P_{peak} value decreased and the C_{dyn} value increased ($P<0.05$, $P<0.01$); there is no significant difference between the two groups in pH, PaCO_2 and P_{plat} . Compared with C group, the V_D/V_T of D group at T_2 and T_3 was significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine infusion can significantly reduce the intraoperative airway pressure in patients with moderate COPD, reduce the dead space ventilation rate, further improve lung oxygenation.

Key words Dexmedetomidine; Chronic obstructive pulmonary disease; Dead space

慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者会出现呼气功能和换气功能的改变,由于肺的弹性减弱、小气道和肺泡的结构改变导致空气滞留和肺部过度充气^[1]。在 COPD 患者中,因肺内分流和肺泡通气/灌注分布

不均常导致无效腔通气增加和 CO_2 储留,引起高碳酸血症^[2]。腹腔镜结直肠癌根治术常取头低脚高位,膈肌头向移位和气腹压力作用会增加气道压力,进一步加重通气/血流失调,增加死腔通气,给麻醉管理带来挑战。

目前常用的支气管扩张药都是作用于支气管壁的 β 肾上腺素能受体;研究发现支气管壁存在 α_1 和 α_2 肾上腺素能受体^[3],右美托咪定(dexme-

基金项目:浙江省绍兴市公益性应用研究计划项目(2015B70059)

作者单位:312000 绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院)麻醉科

通讯作者:陈文迪,电子邮箱:jiangzhejiang120@163.com

detomidine, Dex) 是一种选择性 α_2 肾上腺素能受体激动药, 在动物研究中能有效抑制组胺诱导的支气管收缩^[4], 而且可以直接降低肺动脉压^[5]。但是 Dex 可否通过激动 α_2 肾上腺素能受体减轻气道痉挛, 改善中度 COPD 患者的死腔通气和肺内氧合仍不明确。本研究探讨 Dex 能否对中度 COPD 患者择期行腹腔镜结直肠手术时死腔通气率和氧合带来进一步的改善, 为临床应用提供依据。

资料与方法

1. 一般资料: 本研究经笔者医院伦理委员会批准, 并与患者或家属签署知情同意书。选择 2014 年 3 月 ~ 2016 年 2 月行腹腔镜结直肠癌择期手术患者 60 例, 按随机数字表分为两组, 每组 30 例。纳入标准: 年龄 65 岁以上, ASA 分级 II 或 III 级, 中度 COPD 患者, 即使用支气管扩张药治疗后术前肺功能检测 1s 内的呼气量 (FEV₁) 为预测值的 50% ~ 80% 和 FEV₁/用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) < 0.70; 参照 COPD 诊断标准^[6]。排除标准: 心力衰竭 (NYHA 分级 > III 级)、严重心律失常史、严重心动过缓 (心率 < 45 次/分) 或房室传导阻滞、严重肝肾疾病、肥胖 (体重指数 > 30kg/m²) 和限制性肺部疾病患者。

2. 麻醉方法: 患者入室后开放外周静脉, 局部麻醉下行桡动脉穿刺, B 超引导下右颈内静脉置管监测中心静脉压。D 组 10min 内恒速泵注 0.5 μ g/kg 右美托咪定 (批号: 13060134, 江苏新晨医药公司) 后继续泵注右美托咪定 0.3 μ g/(kg · h) 至术毕; C 组给予相同容量生理盐水。两组气管插管后采用压力控制通气模式, 潮气量为 7 ~ 10ml/kg, 呼吸频率 12 ~ 14 次/分、吸呼比 (I:E) = 1:2、FiO₂ = 0.7 ~ 1.0。PEEP 为 5cmH₂O 的保护性肺通气模式, 若气道压力峰压超过 35mmHg, 则停止 PEEP。调节通气参数维持的呼气末 CO₂ 分压 35 ~ 50mmHg。术中麻醉维持采用丙泊酚和瑞芬太尼靶控输注, 效应室浓度分别设定为 2.5 ~ 4.5 μ g/ml 和 3.0 ~ 6.0ng/ml, 维持脑电双频指数值为 40 ~ 60; 间断静注顺式阿曲库铵维持适度肌松。术中 CO₂ 人工气腹压力设定为 12 ~ 13mmHg。GE Solar 8000 多功能监护仪监测生命体征和旁气流法测定呼吸力学指标。

3. 观察指标: 测定入室时 (T₀)、气管插管成功 (T₁)、人工气腹后 30min (T₂) 和 60min (T₃) 动脉血气分析值。观察 T₁、T₂ 和 T₃ 时点 P_{peak}、P_{plat}、C_{dyn} 和无效

腔量。无效腔率 (V_D/V_T) = (动脉 CO₂ 分压 - 呼气末 CO₂ 分压)/动脉 CO₂ 分压。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 组内比较采用重复测量设计的方差分析, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较: 两组患者一般情况各指标比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 (n = 30)

项目	C 组	D 组
年龄 (岁)	72 $\pm$ 6	71 $\pm$ 7
体重指数 (kg/m ²)	22.4 $\pm$ 2.7	23.2 $\pm$ 2.6
性别 (男性/女性)	19/11	17/13
ASA (II/III)	17/13	16/14
高血压 (n)	11	10
糖尿病 (n)	9	7
心血管药物 (n)		
ACEI	7	9
β 肾上腺素能拮抗药	8	7
钙通道阻滞剂	4	5
药物 (%)		
吸入支气管扩张药	32.1	32.8
口服支气管扩张药	24.5	23.7
术前肺功能		
FEV ₁ (%)	60.8 $\pm$ 5.2	61.4 $\pm$ 4.1
FVC (%)	87.7 $\pm$ 8.6	84.7 $\pm$ 7.2
FEV ₁ /FVC (%)	55.9 $\pm$ 3.2	56.1 $\pm$ 5.7
FEF25% ~ 75% (L/s)	26.4 $\pm$ 18.9	27.1 $\pm$ 19.3
FEF50% (L/s)	18.9 $\pm$ 11.3	19.3 $\pm$ 12.7
术前 SpO ₂ (%)	94.2 $\pm$ 1.7	93.8 $\pm$ 2.1

2. 两组患者血气值和氧合指数比较: 与 C 组比较, D 组 T₂ 和 T₃ 时点氧合指数均升高 (*P* < 0.05, *P* < 0.01); 而两组间 pH 和 PaCO₂ 相应时间点比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 2。

3. 两组患者呼吸力学和 V_D/V_T 比较: 与 C 组比较, D 组 T₂ 和 T₃ 时点 P_{peak} 下降和 C_{dyn} 显著升高 (*P* < 0.05, *P* < 0.01), 两组间 P_{plat} 比较差异无统计学意义; 麻醉后 D 组 V_D/V_T 呈降低趋势, 与 C 组比较, D 组 T₂ 和 T₃ 时点 V_D/V_T 显著下降 (*P* < 0.05), 表 3。

讨 论

COPD 是一种临床常见的病症, 因其病理生理改变, COPD 患者会出现 FEV₁、FVC 和呼气峰流量下降, 功能残气量、余气量和肺总量上升。腹腔镜结直肠手术时采用 CO₂ 气腹及头低脚高的体位使腹内压上升、膈肌上抬, 使胸廓扩张受限, 气道阻力增加, 胸

表 2 两组患者血气值和氧合指数比较

项目	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
pH	C 组	7.41 ± 0.05	7.40 ± 0.03	7.38 ± 0.04	7.37 ± 0.03
	D 组	7.40 ± 0.04	7.39 ± 0.05	7.38 ± 0.05	7.38 ± 0.08
PaCO ₂ (mmHg)	C 组	42.5 ± 3.3	40.2 ± 3.7	39.8 ± 2.3	42.8 ± 3.8
	D 组	41.8 ± 3.7	39.5 ± 2.5	37.3 ± 3.7	41.5 ± 2.9
氧合指数	C 组	287.2 ± 47.5	275.2 ± 33.4	247.6 ± 39.6	263.4 ± 31.5
	D 组	278.3 ± 44.2	288.4 ± 37.6	302.4 ± 28.3 *	318.1 ± 30.9 **

与 C 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 3 两组患者呼吸力学和死腔率比较

组别	P _{peak} (cmH ₂ O)			P _{plat} (cmH ₂ O)			C _{dyn} (ml/cmH ₂ O)			V _D /V _T (%)		
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₁	T ₂	T ₃	T ₁	T ₂	T ₃	T ₁	T ₂	T ₃
C 组	23.5 ± 2.3	33.5 ± 3.1	30.5 ± 2.7	19.2 ± 1.6	25.4 ± 2.6	27.3 ± 2.7	19.4 ± 8.6	18.5 ± 7.9 ^d	17.9 ± 9.3 ^d	22.4 ± 4.3	25.3 ± 5.7	24.9 ± 5.9
D 组	21.7 ± 2.3	28.1 ± 2.5 **	27.2 ± 1.9 **	17.4 ± 1.7	24.2 ± 2.3	23.3 ± 1.6	19.2 ± 5.7	25.5 ± 7.9 **	24.9 ± 9.3 **	23.7 ± 7.2	18.3 ± 5.5 *	19.7 ± 6.2

与 C 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

肺顺应性降低,气道压升高,通气功能下降,对老年 COPD 患者这种影响更为显著。本研究以中度 COPD 患者为研究对象,术中输注 Dex 后结果发现可显著降低中度 COPD 患者的气道压力,降低死腔通气率,改善肺内氧合。

通气与血流灌注比例失调、肺内动态性过度充气是 COPD 患者的重要特征,也是造成围术期低氧血症和高碳酸血症的主要因素,主要原因是 COPD 患者肺动脉血管存在不同程度的狭窄和缺氧性肺萎陷功能的部分丧失。研究发现 D 组 T₂ 和 T₃ 时点氧合指数较 C 组显著升高,可能的原因是通气不良区域的肺组织, K_{ATP} 在缺氧时会被激活^[7]。K_{ATP} 激活后,会使细胞发生超极化,抑制 Ca²⁺ 内流,引起血管扩张,增加分流。有研究表明 Dex 可通过直接抑制 K_{ATP} 的 Kir6.0 亚单位,促进 Ca²⁺ 内流,促进肺血管的收缩,从而改善此部分区域通气与灌注比例,降低肺内分流率,进而改善氧合,提高氧合指数^[8]。此外,研究中给予 5cmH₂O PEEP,其目的是改善肺内氧合;但有研究认为 COPD 患者存在内源性 PEEP,追加外源性 PEEP 会加重肺动态性过度通气和气道压力,故研究中仅使用低水平 PEEP 且气道压力峰压超过 35mmHg 停止 PEEP。

肺内的气管和支气管至少存在 4 种神经纤维共同支配其正常发挥功能:胆碱能神经、交感肾上腺素能神经、非胆碱能非交感肾上腺素能兴奋性或抑制性 C 纤维。本研究结果显示 D 组 P_{peak} 下降而 C_{dyn} 显著升高,两组间 pH、PaCO₂ 和 P_{plat} 比较无显著差异。动物研究证实静脉注射 Dex 可显著缓解组胺引起的支气管收缩效应^[4]。健康成人单肺麻醉研究中发现

dex 可改善氧合和动态肺顺应性,笔者认为是 Dex 节俭吸入麻醉药物的用量,从而减轻吸入麻醉药物对缺氧性肺萎陷功能的抑制,进而发挥改善氧合和动态肺顺应性的作用^[9,10]。也有研究以几内亚猪的气管为研究对象,结果显示 Dex 可激活突出前 α₂ 肾上腺素能受体从而减少乙酰胆碱释放,进而缓解气道痉挛^[11]。而进一步提高 Dex 浓度 (100 μmol/L) 发现其可直接作用于气管平滑肌产生扩张效应,但也不排除 Dex 可作用于 C 纤维释放抑制性递质发挥扩张作用。此外,Dex 可激活血管内皮细胞钙离子信号通路导致血管收缩,是否对气管平滑肌细胞是否有同样作用上不明确^[12]。本研究为消除吸入麻醉药物对呼吸力学的影响,术中采用全凭静脉麻醉进行术中维持。本研究观察到的结果可能是 Dex 多种机制共同发挥作用的综合结果,尚不能确定何种主要途径引起 D 组 P_{peak} 下降。D 组 C_{dyn} 显著升高是 Dex 提高肺顺应性改善呼吸力学所致,与研究结果一致^[13]。

生理无效腔由解剖无效腔和肺泡无效腔组成。正常成人解剖无效腔约为 150ml,肺泡无效腔很小。静息状态下生理无效腔约占潮气量的 25% ~ 30%,即 V_D/V_T。COPD 患者因肺泡和毛细血管床广泛破坏,区域通气与血流灌注比例失调,导致肺泡无效腔显著增加,故 V_D/V_T 较正常人高。D 组 T₂ 和 T₃ 时点 V_D/V_T 较 C 组低,分别为 18.3% ± 5.5% 和 19.7% ± 6.2%,与文献结论一致,但具体机制尚不清楚^[14]。因分流率的测定较复杂,故本研究仅观察无效腔率以反映 Dex 对中度 COPD 患者无效腔通气的影响。

综上所述,Dex 术中输注可显著降低中度 COPD 患者的气道压力,降低无效腔通气率,改善肺内氧合。

需要指出的是,Dex 对中度 COPD 患者长期预后的影响需要进一步研究。

参考文献

- 1 Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, *et al.* Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV? [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*,2016,11(9):3-12
- 2 Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms[J]. *Respirology*,2015,20(8):1160-1171
- 3 Alagha K, Palot A, Sofalvi T, *et al.* Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases[J]. *Ther Adv Chronic Dis*,2014,5(2):85-98
- 4 Groeben H, Mitzner W, Brown RH. Effects of the α_2 -adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs[J]. *Anesthesiology*, 2004,100(7):359-363
- 5 Xia R, Yin H, Xia ZY, *et al.* Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine combined with inhalation of isoflurane on arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during single-lung ventilation[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3):1547-1550
- 6 柳涛,蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011 年修订版)介绍[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,11(1):1-12
- 7 Hussain A, Suleiman MS, George SJ, *et al.* Hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans: tale or myth[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2017,11(1):1-13
- 8 Kar P, Durga P, Gopinath R. The effect of epidural dexmedetomidine

- on oxygenation and shunt fraction in patients undergoing thoracotomy and one lung ventilation: a randomized controlled study[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2016,32(4):458-464
- 9 Kernan S, Rehman S, Meyer T, *et al.* Effects of dexmedetomidine on oxygenation during one-lung ventilation for thoracic surgery in adults[J]. *J Minim Access Surg*, 2011, 7(4):227-231
- 10 Imajo Y, Komazawa N, Kusaka Y, *et al.* Anesthetic management for lobectomy in a patient with pulmonary arterial hypertension[J]. *Ma-sui*,2016,65(2):139-141
- 11 Mikami M, Zhang Y, Kim B, *et al.* Dexmedetomidine's inhibitory effects on acetylcholine release from cholinergic nerves in guinea pig trachea: a mechanism that accounts for its clinical benefit during airway irritation[J]. *BMC Anesthesiol*, 2017,17(1):52
- 12 Kim JG, Sung HJ, Ok SH, *et al.* Calcium sensitization involved in dexmedetomidine-induced contraction of isolated rat aorta[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2011,89(9):681-689
- 13 Senoglu N, Oksuz H, Dogan Z, *et al.* Effects of Dexmedetomidine on respiratory mechanics during mechanical ventilation[J]. *J Anaesth Clin Pharmacol*, 2009,25(7):273-276
- 14 Lee SH, Kim N, Lee CY, *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[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2016,33(4):275-282

(收稿日期:2017-06-25)

(修回日期:2017-07-16)

(上接第 89 页)

- 6 Zhu X, Jin L, Zou S, *et al.* Immunohistochemical Expression of RAGE and Its Ligand (S100A9) in Cervical Lesions[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 66(3):843-850
- 7 Soman S, Raju R, Sandhya VK, *et al.* A multicellular signal transduction network of AGE/RAGE signaling[J]. *J Cell Commun Signal*, 2013, 7(1):19-23
- 8 Ramasamy R, Shekhtman A, Schmidt AM. The multiple faces of RAGE-opportunities for therapeutic intervention in aging and chronic disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(4):431-446
- 9 Xu Q, Xue F, Yuan B, *et al.* The interaction between RAGE gene polymorphisms and HPV infection in determining the susceptibility of cervical cancer in a Chinese population[J]. *Cancer Biomarkers*, 2012, 11(4):147-153
- 10 Pang X, Zhang Y, Zhang S. High-mobility group box 1 is overexpressed in cervical carcinoma and promotes cell invasion and migration in vitro[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2):831-840
- 11 Tian T, Li X, Hua Z, *et al.* S100A7 promotes the migration, invasion and metastasis of human cervical cancer cells through epithelial-

- mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15):24964-24977
- 12 杨晶,王翔宇,王欣. S100A14 与 RAGE 在宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(9):660-664
- 13 付欣,王慧玉,田菁. 晚期糖基化终末产物受体 RAGE 在宫颈鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国肿瘤临床杂志*, 2011, 38(9):1201-1204
- 14 Tang SC, Yeh SJ, Tsai LK, *et al.* Cleaved but not endogenous secretory RAGE is associated with outcome in acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2016, 86(3):270-276
- 15 Moy KA, Jiao L, Freedman ND, *et al.* Soluble receptor for advanced glycation end products and risk of liver cancer[J]. *Hepatology*, 2013, 57(6):2338-2345
- 16 Tesarova P, Cabinakova M, Mikulova V, *et al.* RAGE and its ligands in cancer-culprits, biomarkers, or therapeutic targets? [J]. *Neoplasma*, 2015, 62(3):353-364

(收稿日期:2017-06-18)

(修回日期:2017-08-02)