

# 右美托咪啶对颅内肿瘤手术患者脑脊液中 TNF- $\alpha$ 及 IL-8 影响的研究

刘丰华(四川省宜宾市第一人民医院麻醉科 644000)

**【摘要】 目的** 分析右美托咪啶对颅内肿瘤手术患者脑脊液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-8(IL-8)的影响。**方法** 选取该院 2014 年 6 月至 2015 年 8 月收治的 82 例颅内肿瘤患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 41 例。麻醉诱导中,观察组静脉泵注右美托咪啶 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,静脉推注芬太尼 3.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、丙泊酚 1.2  $\text{mg}/\text{kg}$ 、罗库溴铵 1.0  $\text{ng}/\text{kg}$ ;对照组给予 0.9% 生理盐水,其余药物同观察组,2 min 后气管插管并行机械通气。对比分析 2 组不同时间点 T1(诱导之前)、T2(诱导之后)、T3(切割皮时)、T4(手术进行 1 h 后)及 T5(手术结束时)血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平的变化情况。**结果** 观察组在 T2、T3、T4 及 T5 时血清中的 TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平均明显低于对照组( $t_{\text{TNF-}\alpha}=12.12,13.73,15.21,15.07, t_{\text{IL-8}}=10.21,12.85,8.72,9.01, P<0.05$ )。**结论** 右美托咪啶可降低颅内肿瘤手术患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平,减轻机体应激反应。

**【关键词】** 右美托咪啶; 颅内肿瘤; 脑脊液; TNF- $\alpha$ ; IL-8

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.029 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)09-1228-03

## Effect of dexmedetomidine on TNF- $\alpha$ , IL-8 of the cerebrospinal fluid for patients with intracranial tumor operation

LIU Feng-hua (Department of Anesthesiology, the First People's Hospital of Yibin City, Yibin, Sichuan 644000, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of dexmedetomidine on TNF- $\alpha$  in cerebrospinal fluid of patients with intracranial tumor operation in alpha and IL-8. **Methods** 82 cases of intracranial tumor patients treated in the hospital were selected as the research object from June 2014 to August 2015 using the numbering averaging method to divide them into two groups, that is, the observation group and the control group, with 41 cases in each group. The fast sequential method carries on the induction of anesthesia, the observation group was given load for 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dexmedetomidine, fentanyl dosage to 3.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 1.2  $\text{mg}/\text{kg}$  propofol, rocuronium 1.0  $\text{ng}/\text{kg}$ ; while the control group patients was only given 0.9% NS. Patients in both the two groups after 2 minutes of drug were given endotracheal intubation and mechanical ventilation. The changes of and TNF- $\alpha$  levels and IL-8 in serum of two groups of patients were analyzed by T1, T2, T3, T4 and T5. **Results** The serum levels of TNF- $\alpha$  in patients with T3, T4, T4 and T5 were significantly lower than those of the control group, and the IL-8 levels of the patients in the observation group were significantly lower than those of the control group, and the observation group was significantly different from the control group. **Conclusion** The peri operation period in patients with intracranial tumor surgery that was given dexmedetomidine can reduce the content of serum TNF- $\alpha$  and IL-8, moreover, with the body's response of stress reduced.

**【Key words】** dexmedetomidine; intracranial tumor; cerebrospinal fluid; TNF- $\alpha$ ; IL-8

目前,外科手术是治疗颅内肿瘤及脑肿瘤的主要方法,但手术中由于操作造成的损伤,电凝止血或出血均可对患者颅内造成伤害<sup>[1]</sup>,进而引发血脑屏障受损、功能性脑组织损伤等症状。颅内损伤程度与炎性反应密切相关,患者发生急性炎性反应时,机体大部分小胶质细胞或中性粒细胞被活化而分泌大量细胞因子,血脑屏障受到破坏,造成颅内水肿,神经元受损,进而加重颅内组织受损,对治疗效果及预后均造成不良影响。因此,降低神经组织间隙的炎性因子已成为临床关注焦点<sup>[2-3]</sup>。右美托咪啶作为  $\alpha_2$  受体激动剂具有较高选择性,镇痛、镇静、抗焦虑及交感抑制作用具有剂量依赖性。有研究表明,其用于脓毒症患者时抗炎效果较好,但在神经外科手术中的抗炎效果报道较少<sup>[4-6]</sup>。本研究通过分析颅内肿瘤手术中应用右美托咪

啶时,脑脊液中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-8(IL-8)水平变化,探索右美托咪啶在颅脑手术中脑保护机制,为临床提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本次研究均由本院伦理委员会审查、批准并签署知情同意书。选取本院 2014 年 6 月至 2015 年 8 月收治的 82 例颅内肿瘤患者,其中男 48 例,女 34 例;年龄 22~68 岁。所有患者均采用手术方法切除颅内肿瘤,根据美国麻醉医师协会(ASA)相关标准分为 I、II 级。采用随机数字表法将其分为观察组和对照组,每组 41 例。观察组男 26 例,女 15 例;年龄(54.4 $\pm$ 8.7)岁;体质指数(21.7 $\pm$ 1.3)  $\text{kg}/\text{m}^2$ ,术前血糖水平为(5.7 $\pm$ 1.8)  $\text{mmol}/\text{L}$ ;ASA I 级 20 例,II 级 21 例。

对照组男 22 例,女 19 例;平均年龄(51.9±8.3)岁;体质指数(25.1±1.0)kg/m<sup>2</sup>,术前血糖水平(5.6±1.9)mmol/L;ASAⅠ级 18 例,Ⅱ级 23 例。2 组患者性别、年龄、术前血糖水平及 ASA 等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。排除标准:多次进行手术;术中失血过多而导致术后严重失语;听力或意识发生障碍<sup>[7]</sup>;患有严重肝、肾功能或血液系统障碍;心传导发生障碍、低血容量;使用过血管扩张性药物<sup>[8]</sup>;对右美托咪啶禁忌,如窦性心动过缓和房室传导阻滞。

**1.2 方法** 术前 30 min 肌肉注射采用苯巴比妥钠 100 mg 和阿托品 0.5 mg,对其进行麻醉诱导。观察组采用微量泵静脉注射右美托咪啶 1.0 μg/kg(10~15 min),丙泊酚 1.2 mg/kg、芬太尼 3.0 μg/kg、罗库溴铵 1.0 ng/kg,2 min 后行气管插管并机械通气<sup>[13-15]</sup>。对照组则仅给予 0.9%生理盐水、芬太尼 3.0 μg/kg、丙泊酚 1.2 mg/kg 和罗库溴铵 1.0 ng/kg,2 min 后气管插管并行机械通气。潮气量(VT):10.0 mg/kg,慢呼吸频率(RR):12 次/min,并使 PETCO<sub>2</sub> 维持在 40.0 mm Hg 左右。术中吸入 2%七氟醚,静脉泵注丙泊酚 0.07 mg/(kg·min)、顺式阿曲库铵 1.5 μg/(kg·min)、瑞芬太尼 0.2 μg/(kg·min),对照组间断性给予 0.9%的生理盐水,观察组持续静脉泵注右美托咪啶 0.5 μg/(kg·h)。术中连续监测心电图、有创动脉血压、PETCO<sub>2</sub> 及 SpO<sub>2</sub>,手术结束前 20 min 停用七氟醚,结束前 5 min 停用顺式阿曲库铵,手术结束时停用静脉麻醉药物。待 RR>12 次/min,VT>5 mg/kg,吞咽反射与咳嗽反射均活跃后停止吸氧气,SpO<sub>2</sub>>95%时拔除气管导管,观察 30 min 无异常后送回病房。脑脊液标本采集操作如下:患者禁食,由医师

以无菌手续在患者第 3、4 腰椎间隙或稍低处穿刺取得,小儿则于第 4、5 腰椎间隙穿刺,必须装入戴帽(盖)的无菌容器,立即送检。

采用 ELISA 试剂盒(由上海生工生物有限公司生产)测定患者血清 TNF-α 和 IL-8 水平。对比分析 2 组不同时间点 T1(诱导之前)、T2(诱导之后)、T3(切割皮时)、T4(手术进行 1 h 后)及 T5(手术结束时)血清中 TNF-α 和 IL-8 水平变化。

**1.3 统计学处理** 所有数据均采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用成组  $t$  检验;不同时间点的组间和组内比较均采用重复测量数据进行方差分析, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 2 组患者不同时间血清内 TNF-α 水平比较** 观察组患者在 T2、T3、T4 及 T5 时间血清中的 TNF-α 水平均明显低于对照组患者( $t_{\text{TNF-}\alpha}=12.12、13.73、15.21、15.07, P<0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者不同时间血清内 TNF-α 水平比较(μg/L)						
组别	<i>n</i>	T1	T2	T3	T4	T5
观察组	41	0.98±0.33	1.33±0.36	1.43±0.55	1.53±0.68	1.58±0.64
对照组	41	0.99±0.36	2.50±0.38	2.80±0.64	3.13±0.70	3.16±0.68

**2.2 2 组不同时间血清内 IL-8 水平比较** 观察组患者在 T2、T3、T4 及 T5 时间血清中的 IL-8 水平均明显低于对照组患者( $t_{\text{IL-8}}=10.21、12.85、8.72、9.01, P<0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组患者不同时间血清内 IL-8 水平比较(μg/L)

组别	<i>n</i>	T1	T2	T3	T4	T5
观察组	41	66.52±12.45	70.75±14.65	73.54±17.86	77.43±17.94	78.53±16.86
对照组	41	65.99±13.53	99.95±16.88	103.42±18.43	100.10±17.86	102.43±18.94

**2.3 2 组患者并发症比较** 2 组患者均未发现明显的并发症或不良反应,2 例对照组患者的外周血中白细胞数稍有增多,经过干涉恢复健康。

3 讨 论

神经外科手术由于术中操作、气管插管、麻醉诱导及出血、止血等各种损伤刺激引起机体应激反应,并引发一系列内分泌反应,甚至激活患者的免疫系统,使其外周血中白细胞数增多,巨噬细胞与粒细胞汇聚在受伤的部位<sup>[9-11]</sup>。研究表明,严重炎症反应可使机体器官发生损伤,甚至使器官发生功能性障碍而衰竭。采用静脉泵注右美托咪啶 0.3~0.7 μg/kg(10~15 min)可使麻醉诱导平稳,插管反应减轻,对于高血压、甲亢和冠心病患者效果更为显著。因此,本次研究中,右美托咪啶 1 μg/kg 作负荷量,术中泵注 0.5 μg/(kg·min)。

若患者手术时发生较大创伤,术后功能的恢复及预后均会受到不良影响。研究报道称,患者发生急性脑创伤时,血脑屏障受损使大量单核细胞、中性粒细胞及淋巴细胞汇聚于损伤部位,导致神经元活动受限<sup>[12-13]</sup>。此外,颅脑受损时,大量抗炎因子和促炎因子均会被释放,激活机体产生炎症级联反应,相关炎症因子水平上升。TNF-α 作为抑制活性细胞因子,

主要由被激活的星形胶质细胞、T 细胞及巨噬细胞分泌。脑损伤发生时,机体血清中 TNF-α 水平上升,而 TNF-α 过多分泌对大脑造成进一步伤害。颅内发生损伤后,如果抑制体内 TNF-α 分泌,可有效降低血脑屏障损伤,降低脑水肿程度。IL-8 作为 1 种急性炎症因子,与特异性受体结合可使受体发生二聚化,激活转录信号传导通路,调控核内目标基因转录过程。患者颅内发生损伤后,机体引发急性炎症反应,IL-8 水平与 C 反应蛋白及 α-抗胰蛋白酶等水平较为一致,与由于缺氧造成的脑损伤相近。随着研究的深入,部分麻醉类药物已被证实可通过免疫细胞对应激反应进行调节,影响免疫系统。右美托咪啶作为 α<sub>2</sub> 受体激动剂,具有高选择性,除镇痛、镇静作用,还具有抗炎作用。推测患者的突触后受体被激活时,交感神经活性降低,术中多种刺激所致交感神经系统兴奋被抑制,应激反应相应减弱<sup>[14-15]</sup>。本次研究中,观察组患者采用右美托咪啶后,血清内 TNF-α 和 IL-8 水平均明显低于对照组。

综上所述,围术期颅内肿瘤患者手术时,持续给予右美托咪啶可降低血清内 TNF-α 和 IL-8 水平,一定程度上减轻机体应激反应,有利于患者术后康复,具有重要的临床应用价值。

参考文献

[1] 陈晓梅,陈广福.右美托咪啶对颅内肿瘤手术患者血流动力学的影响及脑保护作用[J].临床麻醉学杂志,2015,31(1):15-17.

[2] 崔丹,袁士博,都兴伟,等.右美托咪啶在颅内肿瘤手术中的临床应用观察[J].中国卫生标准管理,2015,8(13):200-201.

[3] Zhao LH, Shi ZH, Yin NN, et al. Use of dexmedetomidine for prophylactic analgesia and sedation in delayed extubation patients after craniotomy: a study protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2013, 14(1): 251-257.

[4] 刘欣,莫坚,刘新,等.右美托咪啶对颅脑手术全麻苏醒期应激反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2011,27(11):1070-1071.

[5] 刘晓云,刘艳丽,刘晓,等.盐酸右美托咪啶对颅内手术患者肾上腺素、去甲肾上腺素和 S100 $\beta$  蛋白质浓度的影响[J].河北联合大学学报:医学版,2015,12(4):25-28.

[6] 周南,周锦,刘晓江,等.右美托咪啶对颅内肿瘤手术患者麻醉诱导期血流动力学的影响[J].实用医学杂志,2011,27(14):2631-2633.

[7] Svrakic M, Pollack A, Huncke TK, et al. Conscious sedation and local anesthesia for patients undergoing neurotologic and complex otologic procedures[J]. Otology & Neurotology, 2014, 35(10): 277-285.

[8] 曾琼,梅凤美,金晶星,等.右美托咪啶对颅内肿瘤手术患

者血清 S100 $\beta$  蛋白的影响[J].江苏医药,2014,40(23):2853-2855.

[9] 刘文明,邵贵骞,于宏志,等.静脉输注右美托咪啶抑制舒芬太尼引起的呛咳反应[J].中国医师进修杂志,2012,35(9):7-9.

[10] 刘东辉,欧阳文博,区惠根,等.右美托咪啶在全身麻醉术中唤醒试验的应用研究[J].北方药学,2015,12(6):13.

[11] Goyal R. Lumbar drainage of cerebrospinal fluid in a child with tetralogy of Fallot and cerebral infarct[J]. Medical Journal Armed Forces India, 2012, 68(1): 63-64.

[12] McClain CD, Landrigan-Ossar M. Challenges in pediatric neuroanesthesia: awake craniotomy, intraoperative magnetic resonance imaging, and interventional neuroradiology[J]. Anesthesiology Clinics, 2014, 32(1): 83-100.

[13] 岳伟,朱敏敏,金晶星,等.右美托咪啶对颅内肿瘤手术患者脑脊液中氨基酸的影响[J].临床麻醉学杂志,2014,9(7):666-668.

[14] Goyal R, Singh S, Bangi A, et al. Case series: dexmedetomidine and ketamine for anesthesia in patients with uncorrected congenital cyanotic heart disease presenting for non-cardiac surgery[J]. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology, 2013, 29(4): 543-546.

[15] 曹江北,时文珠,张昌盛,等.诱导前泵注右美托咪啶对颅内肿瘤切除术患者血氧饱和度的影响[J].临床麻醉学杂志,2013,29(8):774-776.

(收稿日期:2015-11-10 修回日期:2016-01-07)

(上接第 1227 页)

[2] 张野,黄长形,王九平,等. Th17 细胞在肝脏疾病中的作用[J].中华肝脏病杂志,2012,20(4):316-318.

[3] Schieck M, Michel S, Suttner K, et al. Genetic variation in TH17 pathway genes, childhood asthma, and total serum IgE levels[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(3): 888-891.

[4] Castro-Garcia FP, Corral-Jara KF, Escobedo-Meléndez G, et al. Conjugated bilirubin adjusts cytokine profiles in hepatitis A virus infection by modulating STATs function[J]. Immunol, 2014, 143: 578-587.

[5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.

[6] Chatenoud L, Bach JF. Genetic control of hepatitis A severity and susceptibility to allergy[J]. J Clin Invest, 2011, 121(3): 848-850.

[7] 薛芝敏,姚冬梅. Th17 细胞与肝脏疾病关系的研究进展[J].世界华人消化杂志,2013,21(13):1185-1190.

[8] Veiga RV, Cunha SS, Dattoli VC, et al. Chronic virus infections suppress atopy but not asthma in a set of children

from a large Latin American city: a cross-section study[J]. BMC Pulm Med, 2011, 11(1): 56-57.

[9] Yang W, Ding X, Deng J, et al. Interferon-gamma negatively regulates Th17-mediated immunopathology during mouse hepatitis virus infection[J]. J Mol Med Berl, 2011, 89(4): 399-409.

[10] Ma Y, Yuan X, Deng L, et al. Imbalanced frequencies of Th17 and treg cells in acute coronary syndromes are mediated by IL-6-STAT3 signaling[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72804.

[11] Hayashida S, Uchi H, Moroi Y, et al. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis[J]. J Dermatol Sci, 2011, 61(3): 180-186.

[12] Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, et al. Impaired Th17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome[J]. Nature, 2008, 452(7188): 773-776.

(收稿日期:2015-10-29 修回日期:2016-01-02)