

· 论 著 ·

## 右美托咪定对减轻下肢手术患者止血带诱发肢体缺血-再灌注损伤的效果

陈 愉, 刘绍凡, 杨 婧, 冉金伟, 郭 波, 万锐杰<sup>△</sup>

(重庆市中医院 400021)

**摘要:**目的 探讨右美托咪定对减轻骨科下肢手术患者止血带导致缺血-再灌注损伤的效果。方法 将该院骨科病房收治的62例需行下肢手术的患者按照随机数字表法分为右美托咪定组( $n=24$ )、咪达唑仑组( $n=23$ )及对照组( $n=15$ )。所有患者均采用蛛网膜下腔阻滞联合硬膜外麻醉,右美托咪定组于穿刺后给予,负荷量 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ,维持量 $0.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ;咪达唑仑组于穿刺后给予,负荷量 $0.06\text{mg}/\text{kg}$ ,维持量 $0.05\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。对照组给予等量生理盐水。于使用止血带前( $T_0$ ),松开止血带时( $T_1$ ),松开止血带后 $30\text{min}$ ( $T_2$ )时,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清羟自由基(OH)、超氧阴离子( $\text{O}_2^-$ )、过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ )、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。结果 3组患者血清各氧化应激相关指标在 $T_0$ 时差异无统计学意义( $P>0.05$ ),右美托咪定组患者血清OH、 $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、MDA水平在 $T_1$ 时低于咪达唑仑组和对照组,血清SOD水平在 $T_2$ 时高于咪达唑仑组和对照组( $P<0.05$ );右美托咪定组患者血清 $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 水平在 $T_2$ 时仍低于咪达唑仑组和对照组,SOD仍高于咪达唑仑组和对照组( $P<0.05$ );与 $T_0$ 时相比,3组患者血清OH、 $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、MDA水平在 $T_1$ 时均升高,SOD均降低,咪达唑仑组和对照组血清OH、 $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、MDA在 $T_2$ 时均升高,SOD均降低( $P<0.05$ );与 $T_0$ 时相比,右美托咪定组血清OH、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、MDA水平在 $T_2$ 时明显升高( $P<0.05$ ),但右美托咪定组血清 $\text{O}_2^-$ 、SOD水平在 $T_2$ 时差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 右美托咪定可减轻骨科下肢手术患者使用止血带诱发的肢体缺血-再灌注损伤。

**关键词:**右美托咪定; 下肢手术; 止血带; 缺血-再灌注

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2016.17.027 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)17-2476-03

### Effects of dexmedetomidine treatment on tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury in patients undergoing lower limb surgery

CHEN Yu, LIU Shaofan, YANG Jing, RAN Jinwei, GUO Bo, WAN Ruijie<sup>△</sup>

(Traditional Chinese Medicine Hospital of Chongqing City, Chongqing 400021, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effects of dexmedetomidine treatment on tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury in patients undergoing lower limb surgery. **Methods** 62 mechanically ventilated patients were randomly divided into dexmedetomidine group( $n=24$ ) and midazolam group( $n=23$ ) and control group( $n=15$ ). The loading dose and maintenance dose of dexmedetomidine were  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  and  $0.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ , and  $0.06\text{mg}/\text{kg}$  and  $0.05\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$  for midazolam. Patients in control group received saline infusion of the same dose at the same speed. The serum levels of hydroxy free radical(OH), superoxide anion( $\text{O}_2^-$ ), hydrogen peroxide( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), malondialdehyde(MDA) and superoxyde dismutase(SOD) were measured by using ELISA before the use of tourniquet( $T_0$ ), at the time tourniquet release( $T_1$ ) and 30 min after tourniquet release( $T_2$ ). **Results** The serum levels of oxidative stress related indicators showed no significant difference( $P>0.05$ ). At  $T_1$ , the levels of OH,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , MDA of dexmedetomidine group were significantly lower than those of midazolam group and control group, the levels of SOD of dexmedetomidine group were significantly higher than those of midazolam group and control group( $P<0.05$ ). At  $T_2$ , the levels of  $\text{O}_2^-$  and  $\text{H}_2\text{O}_2$  of dexmedetomidine group were still lower than those of midazolam group and control group, the levels of SOD of dexmedetomidine group were still significantly higher than that of midazolam group and control group( $P<0.05$ ). In the all three groups, the levels of OH,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , MDA at  $T_1$  were significantly higher but the levels of SOD were significantly lower than those indicators at  $T_0$ ( $P<0.05$ ). The levels of OH,  $\text{H}_2\text{O}_2$  and MDA at  $T_2$  in dexmedetomidine group were significantly higher than those indicators at  $T_2$ ( $P<0.05$ ), but there were no significant different for  $\text{O}_2^-$  and SOD in dexmedetomidine group at  $T_0$  and  $T_2$ ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Dexmedetomidine treatment reduced the tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury in patients undergoing lower limb surgery.

**Key words:** dexmedetomidine; lower limb surgery; tourniquet; ischemia-reperfusion injury

临床止血带广泛用于骨科手术,但止血带的应用却常可诱发肢体的缺血-再灌注损伤<sup>[1-2]</sup>,止血带加压时造成肢体缺血,释放时导致再灌注损伤,怎样减轻患者止血带诱发的缺血-再灌注损伤是研究热点。右美托咪定作为一种麻醉辅助用药广泛应用于临床,但关于其对止血带诱发氧化应激损伤影响,目前报道较少,同时具有争议。本研究旨在比较右美托咪定与咪达唑仑两种药物对减轻拟行骨科下肢手术患者止血带诱发的氧化应激损伤的效果,以期为临床用药提供一定的参考依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入标准:2013年6月至2015年3月本院骨科病房收治的62例择期行下肢手术的患者,性别不限,美国麻醉医师协会(ASA)分级:I~II级。采用随机数字表法,将患者随机均分为右美托咪定组( $n=24$ )、咪达唑仑组( $n=23$ )和对照组( $n=15$ )。排除标准:有严重感染、免疫系统疾病、心功能III~IV级、肝肾功能明显受损、精神性疾病、恶性肿瘤的患者。本研究通过本院医学伦理委员会批准,所有患者均知情

同意。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方案 患者术前常规禁食、禁饮,进入手术室后开放外周静脉通道并给予鼻导管 2 L/min 吸氧,常规监测患者心电图、血压、心率、血氧饱和度。所有患者均采用脊椎-硬膜外联合麻醉,于第 3、4 腰椎之间进行穿刺,头端置管,麻醉药物为 0.5% 布比卡因 12~15 mg,感觉平面固定在 T<sub>10</sub> 以下,行股静脉穿刺术并固定留置针,肝素封管。术前 30 min 停止硬膜外腔给药。右美托咪定组给予右美托咪定负荷量 1 μg/kg,静脉注射(iv)10 min,维持量 0.5 μg/(kg·h);咪达唑仑组给予负荷量 0.06 mg/kg iv,维持量 0.05 μg/(kg·h),对照组给予等量生理盐水。于大腿中上 1/3 处放置止血带,止血带的压力设置为 300 mm Hg,时间 60 min。当患者出现低血压(收缩压小于 80 mm Hg 或血压下降为基础值的 20%)时给予麻黄碱 5 mg,当患者心率低于 55 次/分时,酌情给予阿托品 0.25 mg。记录术中低血压、高血压、心动过缓、心动过速和麻醉恢复期烦躁、呕吐等不良反应的发生情况。

1.2.2 检测指标 分别于上止血带前(T<sub>0</sub>),松止血带时(T<sub>1</sub>)、松止血带后 30 min(T<sub>2</sub>)3 个时间点抽取手术侧股静脉血 5 mL,装入试管中,3 000 r/min 离心 5 min 后置于-20 ℃保存,检测血清羟自由基(OH)、超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)、过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。ELISA 试剂盒均购于武汉伊莱瑞特生物科技公司,严格按照产品说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,3 组间比

较采用单因素方差分析;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者基本资料的比较 3 组患者年龄、性别构成、体质量、手术时间、止血带使用时间比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 3 组患者不良反应发生率的比较 3 组患者低血压、高血压、烦躁、呕吐、心动过速的发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);与对照组比较,右美托咪定组心动过缓发生率增加,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.3 3 组患者血清氧化应激相关指标的比较 3 组患者血清各氧化应激相关指标在 T<sub>0</sub> 时差异无统计学意义(*P*>0.05),右美托咪定组患者血清 OH、O<sub>2</sub><sup>-</sup>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、MDA 水平在 T<sub>1</sub> 时明显低于咪达唑仑组和对照组,右美托咪定组患者血清 SOD 水平在 T<sub>2</sub> 时高于咪达唑仑组和对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);右美托咪定组患者血清 O<sub>2</sub><sup>-</sup>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水平在 T<sub>2</sub> 时仍低于咪达唑仑组和对照组,SOD 仍高于咪达唑仑组和对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);与 T<sub>0</sub> 时比较,3 组患者血清 OH、O<sub>2</sub><sup>-</sup>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、MDA 水平在 T<sub>1</sub> 时均升高,SOD 均降低;咪达唑仑组和对照组血清 OH、O<sub>2</sub><sup>-</sup>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、MDA 在 T<sub>2</sub> 时均升高,SOD 均降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05);与 T<sub>0</sub> 时比较,右美托咪定组血清 OH、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、MDA 水平在 T<sub>2</sub> 时明显升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05),但右美托咪定组 T<sub>2</sub> 时血清 O<sub>2</sub><sup>-</sup>、SOD 水平与 T<sub>0</sub> 时比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

表 1 3 组患者临床基本资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	性别( <i>n</i> )		体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$ )	手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$ )	止血带时间 (min, $\bar{x} \pm s$ )
			男	女			
右美托咪定组	24	66.3±7.2	13	11	63.7±10.0	104.0±13.6	82.0±10.6
咪达唑仑组	23	66.6±8.6	10	13	59.7±11.0	101.2±15.8	85.1±10.5
对照组	15	63.0±14.2	8	7	61.6±10.7	105.7±19.1	87.8±13.0

表 2 3 组患者术中不良反应的比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	低血压	高血压	烦躁	呕吐	心动过缓	心动过速
右美托咪定组	24	3(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	5(20.8)*	0(0.0)
咪达唑仑组	23	1(4.3)	1(4.3)	2(8.7)	0(0.0)	1(4.3)	1(4.3)
对照组	15	1(6.6)	0(0.0)	1(6.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.3)

注:与对照组比较,\* *P*<0.05。

表 3 3 组患者氧化应激相关指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	组别	<i>n</i>	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
OH(μ/mL)	咪达唑仑组	24	83.05±12.63	122.89±14.53 <sup>a</sup>	139.75±16.12 <sup>a</sup>
	右美托咪定组	23	86.36±11.53	103.37±9.52 <sup>abc</sup>	134.28±19.27 <sup>a</sup>
	对照组	15	88.65±14.02	125.67±11.86 <sup>a</sup>	131.45±13.00 <sup>a</sup>
O <sub>2</sub> <sup>-</sup> (μ/L)	咪达唑仑组	24	273.58±52.27	302.16±44.24 <sup>a</sup>	327.49±54.12 <sup>a</sup>
	右美托咪定组	23	264.46±43.24	289.94±33.66 <sup>abc</sup>	266.36±43.91 <sup>bc</sup>
	对照组	15	285.47±61.02	301.69±53.37 <sup>a</sup>	321.69±41.93 <sup>a</sup>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (mmol/L)	咪达唑仑组	24	38.21±6.49	97.06±13.44 <sup>a</sup>	103.23±17.97 <sup>a</sup>
	右美托咪定组	23	36.15±8.45	65.67±12.34 <sup>abc</sup>	81.80±7.67 <sup>abc</sup>
	对照组	15	39.68±9.83	91.22±11.29 <sup>a</sup>	109.89±10.52 <sup>a</sup>
MDA(nmol/L)	咪达唑仑组	24	4.59±1.24	12.05±3.37 <sup>a</sup>	14.24±4.34 <sup>a</sup>
	右美托咪定组	23	5.12±1.79	8.89±1.56 <sup>abc</sup>	11.81±2.97 <sup>a</sup>

续表 3 3组患者氧化应激相关指标的比较

项目	组别	n	T0	T1	T2
SOD( $\mu\text{mol/L}$ )	对照组	15	5.68 $\pm$ 1.22	10.82 $\pm$ 2.12 <sup>a</sup>	12.65 $\pm$ 3.32 <sup>a</sup>
	咪达唑仑组	24	51.12 $\pm$ 7.29	27.08 $\pm$ 6.33 <sup>a</sup>	21.18 $\pm$ 5.91 <sup>a</sup>
	右美托咪定组	23	48.36 $\pm$ 6.41	42.64 $\pm$ 6.54 <sup>abc</sup>	47.67 $\pm$ 8.82 <sup>bc</sup>
	对照组	15	49.69 $\pm$ 9.87	30.34 $\pm$ 7.36 <sup>a</sup>	20.68 $\pm$ 11.82 <sup>a</sup>

注:与 T0 时比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与咪达唑仑组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

本研究比较了右美托咪定与咪达唑仑两种药物的各类不良反应以及对止血带诱发的骨科下肢手术患者氧化应激损伤的不同影响。不良反应方面,仅右美托咪定组心动过缓发生率高于对照组,其余不良反应率 3 组患者无明显差异。右美托咪定是一种新型高选择性  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂,其药理机制是抑制中枢神经突触前后去甲肾上腺素的释放,降低蓝斑核的放电,产生可唤醒的镇静,同时可通过降低循环中儿茶酚胺水平以及交感神经紧张,反射性增强迷走神经冲动,引起心率降低<sup>[3]</sup>。本研究中右美托咪定组心动过缓发生率高于对照组,虽经推注阿托品后均明显缓解,但这仍提示临床上合并心动过缓或本身有基础心脏疾病这类患者使用右美托咪定需谨慎。骨科下肢手术患者在使用止血带后发生肢体进一步缺血,导致细胞缺氧,大量代谢产物如  $\text{OH}\cdot$ 、 $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$  在缺血部位积聚,而当止血带松开后,肢体供血恢复,产生大量氧自由基,进一步生成过氧化物,而过氧化物继而降解为 MDA,随着血液流动而造成机体各远隔器官的损伤,而 SOD 是机体最为重要的抗氧化损伤活性物质<sup>[4-5]</sup>。本研究显示,与 T0 时比较,3 组患者在 T1 时血清  $\text{OH}\cdot$ 、 $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$  及 MDA 水平均明显升高,SOD 明显降低,这提示止血带释放时,患者体内即刻就出现了明显的氧化应激损伤。在 T2 时,右美托咪定组患者血清  $\text{O}_2^-$  和 SOD 与 T1 时比较无明显差异,这提示右美托咪定至少能部分改善甚至逆转止血带诱发的氧化应激损伤。组间比较显示,与咪达唑仑组和对照组相比,右美托咪定组患者 T1 时间点血清  $\text{OH}\cdot$ 、 $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$  以及 MDA 均明显降低,SOD 明显升高,右美托咪定组患者 T2 时间点血清  $\text{O}_2^-$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$  水平仍明显降低,SOD 仍明显升高,这提示右美托咪定抗氧化应激损伤作用强于咪达唑仑,而且这种作用在 T1 时更加明显。Yagmurdur 等<sup>[6]</sup> 研究显示,右美托咪定可减轻止血带导致的骨科上肢手术患者氧化应激损伤。于健等<sup>[7]</sup> 研究显示,右美托咪定可减轻止血带导致的骨科下肢手术患者远隔器官氧化应激损伤。但 Bostankolu 等<sup>[8]</sup> 研究显示右美托咪定未能减轻全麻状态下止血带导致的骨科下肢手术患者氧化应激损伤。各个研究结果出现矛盾可能是因为麻醉方式、纳入人群、检测方法的不一。

综上所述,骨科下肢手术患者术前使用右美托咪定,可能

减轻了止血带所致氧化应激损伤,但仍具有争议,其机制需进一步探明,骨科下肢手术患者术前常规使用右美托咪定的益处是值得期待的。

### 参考文献

- [1] Estebe JP, Davies JM, Richebe P. The pneumatic tourniquet: mechanical, ischaemia-reperfusion and systemic effects[J]. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28(6): 404-411.
- [2] 闫晓强,刘蔚,高军辉,等.骨科止血带致缺血再灌注损伤的研究进展[J].临床合理用药杂志,2015,8(22):176-178.
- [3] Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations[J]. Br J Anaesth, 2015, 115(2): 171-182.
- [4] Demir M, Amanvermez R, Polat AK, et al. The effect of silymarin on mesenteric Ischemia-Reperfusion injury[J]. Med Princ Pract, 2014, 23(2): 140-144.
- [5] Xing Y, Cao Q, Zhang Q, et al. MKK5 regulates high light-induced gene expression of Cu/Zn superoxide dismutase 1 and 2 in Arabidopsis[J]. Plant Cell Physiol, 2013, 54(7): 1217-1227.
- [6] Yagmurdur H, Ozcan N, Dokumaci F, et al. Dexmedetomidine reduces the ischemia-reperfusion injury markers during upper extremity surgery with tourniquet[J]. J Hand Surg Am, 2008, 33(6): 941-947.
- [7] 于健,李睿,姚文瑜.右美托咪定预处理对下肢缺血再灌注致肺损伤的保护作用[J].中华医学杂志,2014,94(44):3510-3514.
- [8] Bostankolu E, Ayoglu H, Yurtlu S, et al. Dexmedetomidine did not reduce the effects of tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury during general anesthesia[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2013, 29(2): 75-81.

(收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-04-18)

(上接第 2475 页)

- [8] 陈威,夏欣.532 激光激发 Erythrosin B 建立大鼠视网膜静脉阻塞模型[J].国际眼科杂志,2012,23(6):1028-1032.
- [9] 廖丽娜,倪姣娜.胰岛素信号转导异常与阿尔茨海默病研究进展[J].全科医学临床与教育,2013,11(5):545-547.
- [10] 冯雨,赵庆新,贾新萍.非动脉炎性前部缺血性视神经病变球后血管与颈内动脉血流动力学改变相关性研究[J].中国临床研究,2012,25(3):268-269.
- [11] Gasperini G, de Siqueira IC, Costa LR. Lower-level laser

therapy improves neurosensory disorders resulting from bilateral mandibular sagittal split osteotomy: a randomized crossover clinical trial[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2014, 42(5): 130-133.

- [12] 杨咏,熊东林.糖尿病性视网膜病变的相关危险因素分析及治疗近况[J].临床合理用药杂志,2013,6(11):110-111.

(收稿日期:2016-03-15 修回日期:2016-05-23)