

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.012

右美托咪定对需单侧肺通气的肺癌根治术患者术中应激反应和术后免疫功能的影响^{*}

张郭亮, 张 睿[△]

陕西省铜川市人民医院重症医学科, 陕西铜川 727000

摘 要:目的 探讨右美托咪定对需单侧肺通气的肺癌根治术患者术中应激反应和术后免疫功能的影响。**方法** 选取 2018 年 6 月至 2020 年 3 月该院收治的 118 例需单侧肺通气的肺癌根治术患者为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 59 例。对照组患者采取常规麻醉诱导与维持,观察组患者在对照组的基础上在术前给予右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉滴注。比较两组麻醉诱导前(T0)、切皮时(T1)、切除癌变组织时(T2)、手术结束时(T3)的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、血清皮质醇(Cor)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)水平;比较两组 T0、术后 6 h(T4)、术后 24 h(T5)、术后 48 h(T6)的 T 淋巴细胞亚群($\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$)和血清白细胞介素-6(IL-6)水平。**结果** 两组 T0 时间点的 HR、MAP、Cor、ATCH、NE、E、IL-6 及 T 淋巴细胞亚群水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。T1、T2、T3 时间点,对照组 HR、MAP、Cor、ATCH、NE、E 水平明显高于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 T4、T5、T6 时间点的血清 IL-6 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 T4、T5、T6 时间点的 $\text{CD}8^+$ 水平明显低于对照组, $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 在需单侧肺通气的肺癌患者进行肺癌根治术前使用右美托咪定能高选择性激动 α_2 受体,有助于减轻术中应激反应,降低术后炎症反应水平,调节患者免疫功能,从而改善患者预后。

关键词:右美托咪定; 肺癌; 单侧肺通气; 肺癌根治术; 应激反应; 免疫功能

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)16-2207-04

Effects of dexmedetomidine on intraoperative stress response and postoperative immune function in patients undergoing radical lung cancer surgery requiring unilateral lung ventilation^{*}

ZHANG Guoliang, ZHANG Rui[△]

Department of Critical Care Medicine, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727000, China

Abstract: **Objective** To explore effects of dexmedetomidine on intraoperative stress response and postoperative immune function in patients undergoing radical lung cancer surgery requiring unilateral lung ventilation. **Methods** From June 2018 to March 2020, a total of 118 patients undergoing radical lung cancer surgery requiring unilateral lung ventilation were selected as the research objects. According to the random number table method, they were divided into observation group and control group, with 59 cases in each group. The control group was given routine anesthesia induction and maintenance, and the observation group was given dexmedetomidine 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravenous drip before surgery on the basis of the control group. The heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), serum cortisol (Cor), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), norepinephrine (NE), epinephrine (E) levels were compared between the two groups before anesthesia induction (T0), at the time of skin incision (T1), when the cancerous tissue was removed (T2), and at the end of the surgery (T3). T lymphocyte subsets ($\text{CD}3^+$, $\text{CD}4^+$, $\text{CD}8^+$, $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$) and serum interleukin-6 (IL-6) levels were compared between the two groups at T0, 6 h after surgery (T4), 24 h after surgery (T5) and 48 h after surgery (T6). **Results** There was no significant difference on HR, MAP, Cor, ATCH, NE, E, IL-6 and T lymphocyte subsets between the two groups at T0 time point ($P>0.05$). At T1, T2 and T3 time points, the levels of HR, MAP, Cor, ATCH, NE and E in the control group were significantly higher than those in the observation group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum IL-6 levels in the observation group at T4, T5 and T6 time points were lower than those in the control group, and the differences

^{*} 基金项目:陕西省教育厅自然科学研究项目(16JK2031)。

作者简介:张郭亮,男,主治医师,主要从事危重症的临床诊疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: liujiejie025@163.com。

were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of $CD8^+$ at T4, T5 and T6 time points in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can highly selectively stimulate α_2 receptors in lung cancer patients requiring unilateral lung ventilation before radical lung cancer surgery. It helps to reduce the intraoperative stress response, reduce the level of postoperative inflammatory response, and regulate the immune function of patients, thereby improving the prognosis of patients.

Key words: dexmedetomidine; lung cancer; unilateral lung ventilation; radical lung cancer surgery; stress response; immune function

肺癌是威胁人类健康的主要疾病之一,近年来肺癌的发病率呈现逐年上升的趋势^[1-2]。早期肺癌患者临床症状并不明显,主要以咳嗽、咳痰、痰中带血、胸痛等非特异性表现为主,随着病情的发展,肺癌可出现不同程度的转移^[3-4]。部分病情较重的肺癌患者常伴发呼吸衰竭,此类患者往往需要进行机械通气治疗,以改善预后情况^[5-6]。目前,肺癌的有效治疗方式仍是根治术,但由于患者对疼痛刺激等较为敏感,自身免疫功能紊乱,加之麻醉、机械通气的安全性和有效性问题,常导致患者术中出现应激反应,影响手术效果^[7-8]。由于手术造成的创伤,患者术后炎症因子水平常出现升高的情况。有研究发现,肺癌手术患者的免疫功能处于抑制状态,导致术后感染和肿瘤扩散的风险增加^[9]。因此,探讨减轻肺癌患者术中应激反应及改善免疫抑制的有效方法,对改善患者的预后及生存质量具有重要意义。本研究旨在观察右美托咪定对需单侧肺通气的肺癌根治术患者术中应激反应和术后免疫功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2020 年 3 月本院收治的 118 例需单侧肺通气的肺癌根治术患者为研究对象,将患者按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 59 例。观察组男 37 例,女 22 例;年龄 45~70 岁,平均(58.78±3.61)岁;平均体质量(68.76±2.39)kg;需行右肺切除的患者 35 例,需行左肺切除的患者 24 例;美国麻醉医师协会(ASA)分级 I 级 35 例,II 级 24 例。对照组男 39 例,女 20 例;年龄 45~70 岁,平均(58.95±3.76)岁;平均体质量(68.56±2.42)kg;需行右肺切除的患者 36 例,需行左肺切除的患者 23 例;ASA 分级 I 级 33 例,II 级 26 例。两组患者性别、年龄、平均体质量、手术切除部位、ASA 分级等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:符合《原发性肺癌诊疗规范(2011 年版)》^[10]肺癌相关诊断标准,需行根治术治疗;合并呼吸衰竭,符合《无创正压通气临床应用专家共识》^[11]中机械通气治疗指征;ASA 分级 I~II 级,无麻醉和手术禁忌证;对本研究涉及药物无过敏史。排除标准:合并严重的免疫系统疾病、循环障

碍、肝肾功能异常;合并精神疾病;术前接受过化疗;发生肺癌转移或生存期不足 3 个月;近期服用过激素类药物、免疫抑制剂或其他影响本研究观察指标的药物;临床资料不全、术后转院。

1.3 治疗方法 两组患者均采用无创呼吸机进行机械通气治疗,通气模式为压力控制通气,根据患者的耐受情况选择合适的口鼻面罩,单肺通气期间潮气量维持在 6 mL/kg,呼气末二氧化碳分压维持在 5~6 kPa,呼吸比为 2.0:(1.0~1.5),呼气末正压通气设置为 5 cm H₂O,保护性肺通气模式下若峰值气道压力在 30 mm Hg 以上,则需停止实施呼气末正压通气,并调整呼吸速率。术前患者常规体检,禁食禁水,开通上肢静脉通道。对照组患者麻醉前给予 1 mg 布托啡诺注射液加入 100 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,15 min 内滴注完毕,然后采用咪达唑仑、丙泊酚、枸橼酸舒芬太尼、地佐辛进行常规麻醉诱导和维持,根据实际情况控制药物用量,进行常规肺癌根治术。观察组患者在对照组基础上,术前给予 0.5 μ g/kg 右美托咪定静脉滴注。两组患者术后均给予常规化痰、抗感染等治疗。

1.4 观察指标 记录两组患者麻醉诱导前(T0)、切皮时(T1)、切除癌变组织时(T2)、手术结束时(T3)的心率(HR)、平均动脉压(MAP)。于 T0、T1、T2、T3、术后 6 h(T4)、术后 24 h(T5)、术后 48 h(T6)抽取患者静脉血,乙二胺四乙酸二钾抗凝,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,-80℃储存备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)定量检测 T0~T3 时血清皮质醇(Cor)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)水平。采用流式细胞仪检测 T0、T4、T5、T6 时的 T 淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)水平。采用 ELISA 检测 T0、T4、T5、T6 时的血清白细胞介素-6(IL-6)水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组应激反应相关指标水平比较 两组 T0 时间点 Cor、ACTH、NE、E、HR、MAP 水平比较,差异

无统计学意义($P>0.05$);T1、T2、T3 时间点,对照组 差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。
HR、MAP、Cor、ATCH、NE、E 水平明显高于观察组,

表 1 两组应激反应相关指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间点	Cor(pg/mL)	ATCH(ng/L)	NE (ng/mL)	E(ng/mL)	HR(次/分)	MAP(mm Hg)
对照组	59	T0	24.87±10.34	7.78±1.45	29.45±4.24	28.37±3.89	76.29±3.21	76.34±3.09
		T1	82.43±7.29*	28.17±6.97*	67.28±8.32*	83.33±20.38*	95.43±3.56*	89.72±3.21*
		T2	90.32±9.24*	36.75±5.34*	63.67±13.48*	110.32±27.28*	102.34±5.17*	93.51±4.23*
		T3	94.34±20.13*	40.45±6.18*	90.65±19.79*	119.67±23.48*	96.34±4.86*	85.37±4.20*
观察组	59	T0	24.44±11.07	7.34±3.45	28.51±4.02	27.40±3.72	75.59±5.23	75.68±4.04
		T1	26.97±5.25	15.29±4.52	29.52±4.90	61.26±13.81	82.45±3.02	77.58±4.13
		T2	26.72±4.23	17.53±3.96	28.34±4.21	70.52±4.43	85.59±3.59	82.23±3.39
		T3	25.53±4.59	20.23±3.29	28.97±3.98	77.34±5.34	83.03±3.24	79.75±3.52

注:与观察组相同时间点比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组术前及术后炎症因子 IL-6 水平比较 两组 T0 时间点的 IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组 T4、T5、T6 时间点的血清 IL-6 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组术前及术后 T 淋巴细胞亚群水平比较 两组 T0 时间点的 T 淋巴细胞亚群水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组 T4、T5、T6 时间点的 CD8⁺ 水平明显低于对照组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<$

0.05),见表 3。

表 2 两组术前及术后炎症因子 IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	T0	T4	T5	T6
对照组	59	90.19±6.41	99.27±6.23	178.75±8.32	212.47±14.72
观察组	59	90.26±6.33	91.68±5.44	104.64±6.53	142.62±7.94
<i>t</i>		0.060	7.049	53.822	32.080
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组术前及术后 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间点	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	59	T0	54.05±2.71	32.51±2.78	20.54±2.59	1.60±0.32
		T4	31.27±2.44*	24.52±4.20*	22.57±2.64*	1.09±0.27*
		T5	29.89±2.16*	21.53±3.96*	23.48±2.21*	0.93±0.27*
		T6	32.03±2.91*	24.23±3.29*	23.07±1.06*	1.06±0.32*
观察组	59	T0	55.62±4.49	33.67±2.55	20.48±2.71	1.62±0.27
		T4	41.37±4.09	29.46±3.25	20.75±2.82	1.42±0.30
		T5	36.24±4.14	26.77±2.88	21.07±1.77	1.27±0.28
		T6	49.93±4.08	29.99±2.79	20.97±0.98	1.44±0.35

注:与观察组相同时间点比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

肺癌的发病率和病死率在我国均较高,严重呼吸功能障碍或呼吸衰竭是导致肺癌患者死亡的重要原因^[12]。研究显示,进行肺癌根治术时患者虽然需要单侧肺通气,但并不适合通过呼气末正压通气的方式改善低氧血症^[13]。为了避免肺通气过程中导致的肺内流及肺动脉压的异常变化,常通过肾上腺素能受体激活剂改善患者气管黏膜状况、扩张气管、调节血压^[14]。

右美托咪定已被证实是一种能降低患者术后疼痛感,减少术后镇痛药物使用剂量,降低机体炎症因子(C 反应蛋白、IL-6 等)过表达的常用镇痛、镇静药,

其属于新型 α2 受体激动剂,具有高选择性、高机动性和高效性^[15-16],因此,右美托咪定可通过对外周血管平滑肌上的 α2B 受体的直接激动起到收缩血管、短暂升高血压的作用,随后在持续灌注的过程中,右美托咪定可通过与 α2A 及 α2D 受体结合,抑制脊髓前侧交感神经细胞的传导,起到抗交感神经的作用,进而减少 NE 的分泌,使患者出现心率降低、血压下降等表现^[17]。IL-6 在健康人体内分泌极少,外周血中 IL-6 水平升高常提示患者存在感染风险。晚期肺癌患者除呼吸衰竭外,常伴有肺内感染,这与肺癌患者机体免疫功能下降有关。T 淋巴细胞是机体抵抗肿瘤细

胞和入侵物的主要免疫细胞,其亚群水平可用于评估机体细胞免疫功能。T 淋巴细胞亚群主要包括反映机体总体免疫水平的 $CD3^+$,辅助免疫应答的 $CD4^+$,以及对免疫起到调节作用的 $CD8^+$,而 $CD4^+/CD8^+$ 是反映机体免疫功能平衡的重要指标,其水平降低常提示机体免疫功能降低,预后较差^[18]。本研究结果显示,T1、T2、T3 时间点,对照组 HR、MAP、Cor、ATCH、NE、E 水平明显高于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示术前使用右美托咪定的患者术中应激反应较轻。观察组 T4、T5、T6 时间点的血清 IL-6 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示术前使用右美托咪定的患者术后体内炎症反应水平较低,发生感染的风险低于对照组。观察组 T4、T5、T6 时间点的 $CD8^+$ 水平明显低于对照组, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示术前使用右美托咪定的患者免疫抑制情况更轻,术后免疫功能恢复得更好。

综上所述,在需单侧肺通气的肺癌患者进行肺癌根治术前使用右美托咪定能高选择性激动 α_2 受体,有助于减轻术中应激反应,降低术后炎症反应水平,调节患者免疫功能,从而改善患者预后。

参考文献

- [1] 高艳波,贺晓宁.无创正压通气治疗 56 例老年重症肺炎并发呼吸衰竭的临床疗效与护理分析[J/CD].实用临床护理学电子杂志,2019,4(4):57.
- [2] 于晓然,王勇,孙菲,等. BiPAP 呼吸机不同使用时间对 II 型呼吸衰竭患者血气指标和呼吸功能的影响[J]. 检验医学与临床,2017,14(5):663-665.
- [3] 陈相猛,张嘉瑜,段晓蓓,等.原发性肺淋巴上皮瘤样癌的 MDCT 影像学特征及临床表现[J].放射学实践,2020,35(6):725-730.
- [4] 崔永奇,郑宇,张丽妍,等.肺癌合并肺栓塞的胸部 CT 血管造影特点分析[J/CD].中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(2):134-138.
- [5] 赵龙.肺癌术后呼吸衰竭患者使用呼吸机辅助通气治疗的临床效果分析[J].中国继续医学教育,2017,9(29):80-81.
- [6] 阮国虎,李欢.白细胞介素-8 对无创正压通气治疗急性呼吸衰竭患者早期病死率的预测价值[J].山西医药杂志,2019,48(1):60-63.
- [7] 陈泊宁.损伤控制外科手术治疗严重腹部创伤的效果及对炎症反应、应激反应的影响[J].现代诊断与治疗,2020,31(6):926-928.
- [8] 肖建婷.分析应用手术室护理干预对胃癌手术患者应激反应的影响情况[J/CD].中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(11):104.
- [9] 袁季,许辉,疏树华.右美托咪定对老年患者腹部手术围术期认知功能、血流动力学和免疫功能的影响[J].中国医刊,2019,54(10):1099-1102.
- [10] 支修益,吴一龙,马胜林,等.原发性肺癌诊疗规范(2011 年版)[J].中国肺癌杂志,2012,15(12):677-688.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会呼吸生理与重症监护学组.《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会.无创正压通气临床应用专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32(2):86-98.
- [12] 杨雪.右美托咪定对中度慢性阻塞性肺疾病合并肺癌患者术中肺氧合作用、肺呼吸力学参数的影响[J].临床医学,2018,38(11):93-95.
- [13] 姚健春.右美托咪定对老年和青少年脑外伤患者 S100 蛋白及 NSE 水平影响的研究[J].泰山医学院学报,2016,37(8):851-853.
- [14] 何峰.右美托咪定对开胸肺叶切除术患者麻醉效果的影响[J].中国民康医学,2017,29(5):7-10.
- [15] 廉海云,刘国利.右美托咪定联合布托啡诺在老年患者经尿道前列腺电切术中的应用[J].广东医学,2020,41(6):634-637.
- [16] 孙光梅,刘姚珍,王欢.右美托咪定联合布托啡诺超前镇痛对老年结直肠癌手术围术期疼痛介质的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(19):4136-4138.
- [17] WEERINK M A S, STRUYS M M R F, HANNIVOORT L N, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine[J]. Clin Pharmacokine, 2017, 56(8): 893-913.
- [18] 袁静,孙静雪,黄代强,等.小剂量右美托咪定联合乌司他丁对肺癌患者免疫功能和应激反应的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2019,24(1):83-88.

(收稿日期:2021-12-29 修回日期:2022-04-13)

(上接第 2206 页)

- [11] MAN Y, MOINFAR F, BRATTHAUER G L, et al. An improved method for DNA extraction from paraffin sections[J]. Pathol Res Pract, 2001, 197(9): 635-642.
- [12] DEDHIA P, TARALE S, DHONGDE G, et al. Evaluation of DNA extraction methods and real time PCR optimization on formalin-fixed paraffin-embedded tissues[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2007, 8(1): 55-59.

- [13] SHI S, COTE R J, WU L, et al. DNA extraction from archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections based on the antigen retrieval principle; heating under the influence of pH[J]. J Histochem Cytochem, 2002, 50(8): 1005-1011.

(收稿日期:2021-11-13 修回日期:2022-04-03)