

右美托咪定对肝部分切除术患者肝缺血再灌注损伤的影响

幸志强, 毕继伟, 刘占立

(深圳市人民医院麻醉科暨南大学第二临床医学院, 广东 深圳 518020)

【摘要】 目的 研究右美托咪定对肝部分切除术患者肝缺血再灌注损伤的影响。方法 需经肝门阻断下行肝部分切除术的患者 60 例, 随机均分为对照组(C组)和右美托咪定组(D组)。D组麻醉诱导前静脉泵注负荷量右美托咪定 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$, 设定 20 min 泵注完。随后右美托咪定以 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持至手术结束前约 30 min 停止泵注。C组用生理盐水代替右美托咪定以同样的方式及速度泵注。检测两组患者术前、术后第 1、2 天冬门氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT), 以及肝门阻断前、肝脏再灌注 1 h、6 h 3 个时间的点丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)。结果 两组患者术后 AST、ALT 均升高; D组术后第 1、2 天 ALT、AST 优于 C组 ($P < 0.05$)。在再灌注 1 h 和再灌注 6 h 两个时间点 MDA 均增高, SOD 和 GSH 均降低 ($P < 0.05$); 在再灌注 1 h 和再灌注 6 h 两个时间点, D组 MDA 明显低于 C组, SOD 和 GSH 明显高于 C组 ($P < 0.05$)。结论 右美托咪定对肝部分切除术患者肝缺血再灌注损伤有保护效应。

【关键词】 右美托咪定; 肝部分切除术; 肝缺血再灌注损伤

【中图分类号】 R657.3 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1003-6350(2015)01-0121-02

肝缺血再灌注损伤是肝脏手术中常见的病理过程, 可能引起肝细胞一系列代谢、结构及功能异常, 导致肝功能不全甚至肝功能衰竭, 直接影响患者的恢复和术后生存率。右美托咪定(Dexmedetomidine, DEX)是一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 具有镇静、镇痛、抑制交感、抗焦虑等作用。有研究表明, 右美托咪定对多个脏器具有保护作用^[1]。本研究拟评价右美托咪定对肝部分切除术患者肝缺血再灌注损伤的影响, 为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2013 年 2 月至 2014 年 2 月, 需经肝门阻断下行肝部分切除术的患者 60 例, 性别不限, 年龄 26~65 岁, 体重 45~80 kg, ASA 分级 I 或 II 级, 无严重循环和呼吸系统疾病, 无精神疾病和严重肝肾功能不全, 随机均分为对照组(C组)和右美托咪定组(D组)。本研究经医院伦理委员会批准, 患者术前均知情并签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 患者入室后, 连续监测心电图、血压、脉搏血氧饱和度、脑电双频谱指数(BIS 值), 开放静脉通道。D组麻醉诱导前静脉泵注负荷量右美托咪定 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$, 设定 20 min 泵注完。随后右美托咪定以 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持至手术结束前约 30 min 停止泵注。C组用生理盐水代替右美托咪定以同样的方式及速度泵注。两组患者均于负荷量泵注完后以芬太尼 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、顺式阿曲库铵 $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ 、丙泊酚 $1\sim 2 \text{ mg}/\text{kg}$ 行诱导插管。麻醉维持: 静脉持续泵入瑞芬太尼 $0.1\sim 0.25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 丙泊酚 $2\sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。所

有患者均行右颈内静脉穿刺置管, 术中维持 BIS 值 40~60, 根据 BIS 值及血流动力学变化调整麻醉药物用量, 血压波动幅度不超过基础值的 20%。心率低于 50 次/min 时, 给予阿托品 0.3 mg 静脉注射, 必要时重复。手术结束前 15 min 静脉曲马多 $2 \text{ mg}/\text{kg}$ 镇痛。缝皮时停静脉麻醉药。

1.3 观察指标 记录手术时间、肝门阻断时间和术中液体量; 两组患者术前、术后第 1、2 天分别空腹抽取静脉血, 分离血清后用自动生化仪测定天冬门氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平。在肝门阻断前、肝脏再灌注 1 h、6 h 3 个时间点经中心静脉抽取静脉血 10 ml 离心后取血浆测定丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)。操作步骤按照试剂盒说明书(试剂盒购自南京建成生物工程研究所)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS11.0 统计软件进行数据分析, 计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组患者的性别、年龄、体重、手术时间、肝门阻断时间和术中液体量比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者的 AST、ALT 水平比较 两组患者术前 ALT、AST 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与术前比较, 两组患者术后 AST、ALT 水平均升高 ($P < 0.05$), D组术后第 1、2 天 ALT、AST 水平低于 C组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	手术时间 (min)	肝门阻断 时间(min)	液体量 (ml)
C组	5/25	40±15	63.1±8.1	178±19	17±4	2055±504
D组	6/24	41±17	63.9±7.7	175±12	16±5	2206±408

表 2 两组患者手术前后 ALT、AST 水平比较($\bar{x}\pm s$, U/L)

指标	组别	术前	术后 1 d	术后 2 d
ALT	C组	27.8±9.8	197.6±62.5 ^a	190.8±51.7 ^a
	D组	26.7±8.7	138.7±58.3 ^a	120.7±42.3 ^a
	<i>t</i> 值	0.459	3.774	5.748
	<i>P</i> 值	0.649	0.007	0.002
AST	C组	22.4±5.4	300.5±76.1 ^a	256.4±65.8 ^a
	D组	21.8±6.5	241.2±62.3 ^a	201.5±56.4 ^a
	<i>t</i> 值	0.389	3.303	3.470
	<i>P</i> 值	0.700	0.003	0.002

注:与术前比较,^a*P*<0.05。

2.3 两组患者的MDA、SOD、GSH水平比较 两组患者肝门阻断前的MDA、SOD、GSH水平差异无统计学意义(*P*>0.05);与肝门阻断前比较,两组在再灌注1 h和再灌注6 h两个时间点MDA均增高,SOD和GSH均降低;两组间比较,在再灌注1 h和再灌注6 h两个时间点,D组MDA明显低于C组(*P*<0.05),SOD和GSH明显高于C组(*P*<0.05),见表3。

表 3 两组不同时点 MDA、GSH、SOD 指标变化($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	肝门阻断前	再灌注 1 h	再灌注 6 h
MDA (nmol/L)	C组	4.8±0.7	8.1±0.6 ^a	9.7±0.8 ^a
	D组	4.7±0.6	6.9±0.3 ^a	7.6±0.4 ^a
	<i>t</i> 值	0.594	9.798	12.860
	<i>P</i> 值	0.557	0.000	0.000
SOD (U/ml)	C组	46.7±4.8	29.6±7.2 ^a	30.7±6.8 ^a
	D组	48.8±5.1	36.5±6.9 ^a	39.8±7.2 ^a
	<i>t</i> 值	1.642	3.790	5.033
	<i>P</i> 值	0.106	0.0004	0.000
GSH (U/ml)	C组	38.7±9.4	17.2±4.3 ^a	19.3±5.6 ^a
	D组	37.8±8.6	25.1±7.8 ^a	27.2±8.9 ^a
	<i>t</i> 值	0.387	4.859	4.115
	<i>P</i> 值	0.700	0.000	0.0002

注:与肝门阻断前比较,^a*P*<0.05。

3 讨论

肝部分切除术中常采用肝门阻断来减少术中出血,同时不可避免的造成肝脏缺血再灌注损伤。肝脏缺血再灌注损伤可能导致肝功能紊乱及肝细胞不可逆损伤。其发生机制复杂,受多种因素的共同影响,氧自由基是介导缺血再灌注损伤的重要因素之一。它通过与细胞膜不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,形成脂质过氧化物(LPO)及其降解产物MDA,从而使细胞及细胞器膜降解,细胞的完整性及选择性离子透

透功能遭到破坏^[2],人体内的抗氧化酶SOD和GSH在细胞抗自由基超氧化反应方面有着举足轻重的作用。因此MDA、SOD及GSH的血浆浓度可作为监测器官缺血再灌注损伤程度的指标。ALT和AST血清浓度与肝细胞损害程度有很好的相关性^[3],ALT和AST血清浓度可反应再灌注对肝功能的损伤程度。

本研究显示,两组在再灌注1 h、6 h两个时间点MDA均较肝门阻断前升高,说明缺血再灌注可诱导机体脂质过氧化增强,氧自由基生成增多。同时,两组血中SOD及GSH含量在再灌注1 h、6 h两个时间点较肝门阻断前降低,可见两者在清除氧自由基和抗脂质过氧化反应中被大量消耗;两组患者在术后第1、2天ALT和AST均较术前明显增高,表明再灌注后造成了肝功能损害。

右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,已广泛应用于临床麻醉。多项研究表明右美托咪定能减轻大鼠肝脏缺血再灌注损伤^[4-5]。本研究显示,右美托咪定组再灌注1 h、6 h两个时间点血浆中MDA的含量明显低于对照组,SOD及GSH含量则明显高于对照组;说明在本研究条件下,右美托咪定能有效地消除氧自由基。本研究也发现术后第1、2天右美托咪定组ALT和AST明显低于对照组,提示应用右美托咪定后,患者对缺血再灌注损伤耐受性明显增强,缺血再灌注造成的肝脏损伤明显减轻。

综上所述,右美托咪定对肝部分切除术患者肝缺血再灌注损伤有保护效应。其作用机理,Sahin等^[6]认为可能是右美托咪定提高了内源性氧自由基清除系统酶的活性,抑制了缺血再灌注损伤细胞膜脂质过氧化反应,从而对肝脏缺血再灌注损伤起到一定的保护作用。

参考文献

- [1] 丁佳,皋源,杭燕南.右美托咪啉对脏器的保护作用[J].实用医学杂志,2011,27(3):538-539.
- [2] Russell RC, Roth AC, Kucan JO, et al. Reperfusion injury and oxygen free radicals: a review [J]. J Reconstr Microsurg, 1989, 5(1): 79-84.
- [3] 谢华晶,国文.血清胆汁酸及天冬氨酸氨基转移酶在肝硬化诊断中的意义[J].吉林大学学报·医学版,2009,35(3):533.
- [4] Mustafa A, Faruk MC, Aysegul K, et al. Dexmedetomidine protects against lipid peroxidation and erythrocyte deformability alterations in experimental hepatic ischemia reperfusion injury [J]. Libyan J Med, 2012, 7(18): 18185.
- [5] 吴文峰,尧永华.右美托咪啉预处理对大鼠缺血再灌注肝脏TNF- α 及ICAM-1表达的影响[J].中国医学创新,2013,10(32):8-10.
- [6] Sahin T, Begec Z, Toprak H, et al. The effects of dexmedetomidine on liver ischemia-reperfusion injury in rats [J]. J Surg Res, 2013, 183(1): 385-390.

(收稿日期:2014-04-09)