

乌司他丁对腹腔镜结直肠手术老年患者的肺保护作用

丁玲, 谢淑华, 耿立成

天津市人民医院麻醉科, 天津 300121

【摘要】 目的 探讨老年患者腹腔镜结直肠手术应用乌司他丁改善肺通气等肺保护作用。**方法** 选择天津市人民医院 2017 年 1~6 月收治的 60 例 ASA I~II 级全麻下行腹腔镜结直肠手术老年患者, 年龄 65~80 岁, 排除合并严重心脏疾病及肺疾病患者。将 60 例患者采用随机数表法分为乌司他丁组(U 组)和对照组(C 组), 每组 30 例。两组患者均采用全身麻醉方法, U 组患者在手术开始时予以 10 U/kg 乌司他丁, C 组予以等量生理盐水。分别记录两组患者的年龄、体质量指数(BMI)、手术时间、出血量、术中丙泊酚及瑞芬太尼的用量, 术前、术毕时刻及术后 1 d 检测患者动脉血气分析, 记录氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)及氧合指数(OI), 同时检测血液中白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及克拉拉细胞蛋白 16(CC16)水平。**结果** 两组患者的年龄、BMI、手术时间、出血量、术中丙泊酚及瑞芬太尼的用量、术前 PaO₂、PaCO₂及氧合指数比较差异均无统计学意义(P>0.05); U 组患者术毕时刻及术后 1 d 的 PaO₂分别为(356.1±54.2) mmHg、(117.7±21.8) mmHg, OI 分别为 324±27、341±21, C 组术毕时刻及术后 1 d PaO₂分别为(304.9±63.4) mmHg、(103.8±26.1) mmHg, OI 分别为 286±26、301±24, U 组患者的上述指标均明显高于 C 组, 差异均具有统计学意义(P<0.05); 术前两组患者的 IL-6、IL-8、TNF-α及 CC16 水平比较差异均无统计学意义(P>0.05); 术毕时刻及术后 1 d U 组患者的 IL-6、IL-8 和 TNF-α水平均明显低于 C 组, CC16 明显高于 C 组, 差异均具有统计学意义(P<0.05)。**结论** 腹腔镜结直肠手术老年患者使用乌司他丁能够通过降低炎症反应而有效改善腹腔镜患者术后氧分压, 改善患者氧合指数, 保护肺功能。

【关键词】 乌司他丁; 腹腔镜手术; 老年患者; 肺功能; 克拉拉细胞蛋白 16

【中图分类号】 R656.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)02-0199-04

Effect of ulinastatin on postoperative pulmonary function in elderly patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. DING Ling, XIE Shu-hua, GENG Li-cheng. Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of ulinastatin on the postoperative pulmonary function in elderly patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. **Methods** During January to June in 2017, 60 patients from Tianjin People's Hospital aged 65 to 80, with ASA I - II undergoing laparoscopic colorectal surgery were randomly divided into two groups: the ulinastatin group (group U) and the control group (group C), with 30 patients in each group. All the patients received general anesthesia. Patients in group U were given ulinastatin as 10 U/kg at the beginning of surgery,

通讯作者: 耿立成, E-mail: Genglicheng2013@126.com

参考文献

[1] 王先早, 胡家美, 徐新华. 应用游离桡动脉掌浅支腕横纹皮瓣修复指背皮肤缺损[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(1): 88.

[2] 刘国宝, 许硕贵, 石盛生, 等. 桡动脉掌浅支腕横纹游离皮瓣修复治疗手部创伤组织的效果观察[J]. 中华全科医学, 2018, 16(12): 1967-1969.

[3] 车永琦, 翟伟, 王军成, 等. 桡动脉掌浅支腕横纹部 flow-through 皮瓣重建指端血运[J]. 中华手外科杂志, 2018, 34(2): 137-138.

[4] 张德志, 李力群, 丁法明, 等. 应用桡动脉掌浅支腕横纹皮瓣修复手指皮肤软组织缺损 30 例[J]. 中华显微外科杂志, 2017, 40(3): 276-278.

[5] HRABOWSKI M, KLOETERS O, GERMANN G, et al. Reverse-HomodigitalDorsoradial Flap for ThumbSoft Tissue Reconstruction: Surgical Technique [J]. J Hand Surg, 2010, 35(4): 659-662.

[6] 赵风景, 张兴群, 李宏辉, 等. 腕横纹桡动脉掌浅支皮瓣修复手指软组织缺损[J]. 中华整形外科杂志, 2016, 32(6): 468-469.

[7] 肖建林, 廖前德, 戴顺平, 等. 桡动脉掌浅支腕横纹皮瓣微创修复手部软组织缺损[J]. 临床骨科杂志, 2016, 19(6): 713-715.

[8] 郑大伟, 黎章灿, 曹广超, 等. 多种类型的桡动脉掌浅支腕横纹部游离皮瓣修复手指复合软组织缺损[J]. 中华显微外科杂志, 2016, 39(1): 12-16.

[9] 白杰, 许玉本, 周海振, 等. 桡动脉掌浅支腕横纹游离皮瓣修复治疗手部创伤的临床效果[J]. 局解手术学杂志, 2017, 26(6): 435-437.

[10] THOMAS M, ROBERT H. First dorsal metacarpal artery flap for thumb reconstruction: a retrospective clinical study [J]. Strategies Trauma Limb Reconstr, 2009, 4(1): 27-33.

[11] URUSHIDATE S, YOTSUYANAGI T, YAMAUCHI M, et al. Modified thin abdominal wall flap (glove flap) for the treatment of acute burns to the hands and fingers [J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010, 63: 693-699.

(收稿日期: 2019-07-06)

while patients in group C were given the same amount of NS. Data of age, body mass index (BMI), operation time, bleeding volume, propofol and remifentanyl dosage, and arterial blood gas analysis, partial pressure of oxygen (PaO₂), partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) and oxygenation index (OI) were recorded before operation, at the end of operation and 1 day after operation. Blood levels of IL-6, IL-8, TNF- α , and Clara cell 16 (CC16) were also measured.

Results There was no significant difference in age, BMI, operation time, bleeding volume, intraoperative propofol and remifentanyl dosage, preoperative PaO₂, PaCO₂ and OI between the two groups ($P>0.05$). At the end of operation and one day after operation, the PaO₂ of patients in group U were (356.1 \pm 54.2) mmHg and (117.7 \pm 21.8) mmHg, and OI were 324 \pm 27 and 341 \pm 21, versus (304.9 \pm 63.4) mmHg and (103.8 \pm 26.1) mmHg, 286 \pm 26 and 301 \pm 24 in group C ($P<0.05$). The levels of IL-6, IL-8, TNF- α , and CC16 were not significantly different between the two groups before operation. At the end of operation and 1 day after operation, the levels of IL-6, IL-8 and TNF- α in group U were significantly lower than those in group C, while CC16 were significantly higher than that in group C ($P<0.05$). **Conclusion** Ulinastatin can effectively improve oxygen partial pressure, oxygenation index and lung function by reducing inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic colorectal surgery.

【Key words】 Ulinastatin; Laparoscopic surgery; Elderly patients; Pulmonary function; Clara cell 16

近年来,腹腔镜直肠癌根治术由于其能最大限度地保留肛门和保护盆腔的神经的优势被广泛应用,但腹腔镜手术在操作时需要建立气腹,气腹的充气及放气可能会引起内脏器官出现缺血再灌注损伤,释放炎症因子,进而影响远端器官功能。乌司他丁是从尿液中分离纯化的尿胰蛋白酶抑制剂,具有减轻炎症反应的作用^[1-2]。本研究拟观察腹腔镜直肠癌老年患者应用乌司他丁是否能够通过减轻炎症反应而产生肺保护作用,为临床工作提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取天津市人民医院2017年1~6月全麻下腹腔镜直肠癌患者60例,年龄65~80岁,性别不限,ASA分级I~II级,排除合并严重心肺功能不全、发热或合并感染者。采用随机数表法将患者分为乌司他丁组(U组)及对照组(C组),每组30例。U组在手术开始时予以10 U/kg乌司他丁配至250 mL生理盐水内,C组予以等量生理盐水。本研究通过医院伦理委员会审批,所有患者及家属签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 所有患者均无术前用药,采用全麻气管内插管。患者入室后开放外周静脉,常规检测心电图、血氧饱和度(SpO₂)、平均动脉压(MAP),呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂)。麻醉方法为快诱导全凭静脉麻醉,咪达唑仑0.05 mg/kg、芬太尼0.1~0.2 mg、丙泊酚1~1.5 mg/kg、苯磺酸顺式阿曲库铵0.15 mg/kg,

肌松满意后行可视喉镜明视下气管插管。插管后采用IPPV模式机控通气,氧流量设为1~2 L/min,设定潮气量为8~10 mL/kg,呼吸频率设定为12次/min,麻醉维持采用丙泊酚3~5 mg/(kg·h)泵注,瑞芬太尼0.1~0.2 μ g/(kg·min)泵注,间断推注顺式苯磺酸阿曲库铵维持肌松。术中维持MAP、HR稳定,变化在基础值30%以内,气腹压力12 mmHg (1mmHg=0.133kPa),PETCO₂维持在30~40 mmHg,SpO₂ 100%。BIS监测麻醉深度,维持在45~55。术毕自主呼吸恢复且无肌松残余时送入复苏室,完全清醒后拔除气管导管。

1.3 观察指标 记录患者年龄、体质量指数(BMI)、手术时间、出血量及术中丙泊酚及瑞芬太尼的用量,术前(T0)、术毕时刻(T1)及术后1 d (T2)检测患者动脉血气分析,记录氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)及氧合指数,检测血液中白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及克拉拉细胞蛋白16 (CC16)水平。

1.4 统计学方法 应用SPSS17.0统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较 两组患者的年龄、BMI、手术时间、出血量、术中丙泊酚及瑞芬太尼用量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患者的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	手术时间(min)	出血量(mL)	丙泊酚用量(mg)	瑞芬太尼用量(μ g)
C组	30	72.1 \pm 5.2	23.3 \pm 2.1	178.9 \pm 30.4	180.5 \pm 27.3	1 345.7 \pm 110.7	1 126.9 \pm 167.2
U组	30	70.9 \pm 5.9	23.7 \pm 3.1	186.0 \pm 28.9	186.9 \pm 25.7	1 302.0 \pm 136.1	1 189.1 \pm 189.2
t 值		1.182	0.838	1.311	1.322	1.930	1.908
P 值		0.240	0.509	0.192	0.189	0.056	0.059

2.2 两组患者不同时间点的PaO₂、PaCO₂、OI比较 两组患者的T0、T1及T2时刻血气分析结果

显示,T0时刻两组患者的PaO₂、PaCO₂及OI比较差异均无统计学意义($P>0.05$),T1及T2时刻U组患者

PaO₂和OI明显高于C组,T1时刻U组患者PaCO₂明显低于C组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),T2时刻PaCO₂与C组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 两组患者不同时间点的炎症因子及CC16比

较 两组患者T0时刻血液中的IL-6、IL-8、TNF- α 及CC16表达水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),T1及T2时刻U组患者血液中IL-6、IL-8、TNF- α 水平明显低于C组,CC16水平明显高于C组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表2 两组患者不同时间点的PaO₂、PaCO₂、OI比较($\bar{x}\pm s$,mmHg)

组别	例数	PaO ₂			PaCO ₂			OI		
		T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
C组	30	86.7±7.5	304.9±63.4	103.8±26.1	38.9±4.6	45.0±3.9	42.6±3.2	343±38	286±26 ^a	301±24 ^a
U组	30	87.3±8.9	356.1±54.2 ^a	117.7±21.8 ^a	38.4±6.1	41.8±5.1 ^a	39.7±4.8	349±32	324±27 ^a	341±21 ^a
t值		0.399	4.755	3.166	0.506	2.730	2.014	0.936	7.852	9.716
P值		0.690	<0.05	<0.05	0.613	<0.05	0.056	0.351	<0.05	<0.05

注:与本组T₀比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组患者不同时间点的血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6 (pg/mL)			IL-8 (pg/mL)			TNF- α (pg/mL)			CC16 (ng/mL)		
		T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
C组	30	14.3±1.1	43.4±1.2 ^a	32.5±2.1 ^a	19.7±3.7	58.4±4.1 ^a	45.8±2.8 ^a	26.9±3.2	58.2±2.8 ^a	48.9±1.8 ^a	14.5±0.9	6.8±1.1 _a	8.2±0.8 ^a
U组	30	14.5±0.8	35.8±2.2 ^a	21.9±1.7 ^a	19.2±4.6	40.8±4.1 ^a	37.8±3.8 ^a	27.3±4.1	45.9±4.9 ^a	38.1±3.3 ^a	14.4±1.3	11.3±1.7 ^a	12.2±1.5 ^a
t值		1.139	23.491	30.389	1.968	23.512	13.128	0.595	16.882	22.256	0.490	17.214	18.226
P值		0.257	<0.05	<0.05	0.051	<0.05	<0.05	0.052	<0.05	<0.05	0.625	<0.05	<0.05

注:与本组T₀比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

目前,结直肠癌的主要治疗方法仍是手术切除,相比于开腹手术,腹腔镜结直肠癌手术的入路选择更精确,能够放大局部视野,手术操作具有很多优势。腹腔镜结直肠手术的短期优势在老年患者中更为明显:手术并发症低、住院时间短、生命质量及卫生经济学评价更高^[3],因此腹腔镜结直肠手术的推广具有重要意义。机械通气是腹腔镜手术必要的全身麻醉呼吸支持措施,但同时也可能造成呼吸机相关性肺损伤。同时腹腔镜结直肠手术患者需采用特殊的头低脚高体位,在重力的作用下内脏器官移向头侧,对膈肌的压迫更为明显,导致膈肌活动受限,影响肺顺应性。同时由于重力作用血液更多的流向患者上半身,使肺血管血流量增加,容易导致肺部通气/血流(V/Q)比例失调,影响患者呼吸功能^[4]。腹腔镜手术必须建立二氧化碳气腹,腹内压上升的同时必将膈肌进一步推向胸腔,加重对肺舒张的影响。动物实验研究表明数小时机械通气可以使肺内炎症因子释放,发生炎症反应^[5]。同时,气腹长时间的高腹压与手术结束时压力突然消失,可能会造成内脏缺血-再灌注损伤。导致呼吸机相关性肺损伤发生的因素很多,其中包括肺泡表面活性物质灭活增加、肺泡运动不同步导致局部炎症反应等^[6]。手术也造成炎症反应及应激反应,这些因素的综合作用都会影响患者术后肺功能。OI反映的是肺换气功能,其数值越大,肺换气功能越好^[7]。诱发腹腔镜手术围

术期OI降低危险因素涉及手术、麻醉及患者等多方面,尤其是老年患者肺组织出现肺泡闭合容量增加、区域性V/Q比例失调等老年性退变,更容易出现氧合指数降低。因此,本研究选择65~80岁老年腹腔镜结直肠手术患者作为研究对象,结果表明腹腔镜手术后老年患者氧合指数较术前降低,说明腹腔镜手术机械通气对老年患者的肺功能产生一定影响。本研究中由于手术中机械通气及术后鼻导管吸入氧浓度大于术前,因此术后即刻及术后1d患者血气分析中氧分压高于术前。

IL-6、IL-8及TNF- α 是机体炎症反应时内源性的促炎因子,对炎症反应有介导作用,这些炎症因子水平和机体器官组织损伤有密切关系。IL-6是体内早期的促炎因子,其升高水平与应激程度相关。IL-8可以介导炎症细胞聚集于局部创伤组织,释放弹性蛋白酶,造成内皮损伤及微循环障碍,最终导致组织坏死、器官功能损伤。本研究结果可见,腹腔镜结直肠手术后老年患者血清中IL-6、IL-8及TNF- α 较术前升高,大量的炎症因子释放入血,引起全身炎症反应,肺是炎症因子的靶器官之一。

CC16主要由肺部Clara细胞分泌,是一种肺组织特异性蛋白,是可以反映Clara细胞损伤和肺泡毛细血管屏障通透性改变的标志物^[8]。CC16具有抗炎、调节免疫等作用^[9],可以减轻肺组织或气道损伤。有研究表明,长期吸烟或急性肺损伤的患者肺泡灌洗液及血清中CC16水平降低^[10]。CC16作为支气管树

尤其是终末支气管上皮细胞损伤的特异性标记物,可以有效反映肺泡上皮细胞的通透性及肺换气功能,因此本研究选择CC16作为检测肺泡换气功能的特异性指标。实验结果表明腹腔镜结直肠老年患者术后CC16水平下降,即表明肺泡终末细支气管换气功能受到影响。

乌司他丁是一种胰蛋白酶抑制剂,可以抑制胰蛋白酶及其他多种酶的活性,同时还可以抑制炎症因子的释放,也有改善微循环及组织灌注的作用^[11]。基础研究结果表明乌司他丁可以抑制急性肺损伤炎症介质和细胞因子的释放^[12],其作用可能是通过抑制NADPH氧化酶清除中性粒细胞产生的自由基,也可能通过抑制NF- κ B来发挥作用^[13]。在临床上乌司他丁常用于多脏器功能衰竭、急性胰腺炎等。本研究结果发现术毕时刻及术后1 d乌司他丁组IL-6、IL-8及TNF- α 水平明显低于对照组,氧合指数、CC16水平明显高于对照组,表明乌司他丁可以通过抑制炎症因子释放而保持肺泡毛细血管通透性的稳定,对肺泡毛细血管屏障有一定的保护作用,提高患者术后氧合指数,可以降低腹腔镜手术对肺的损伤程度,保护老年患者肺功能。

综上所述,乌司他丁可以明显减轻腹腔镜老年患者结直肠手术肺部炎性损伤,改善肺的通气功能,对老年患者起到肺保护作用。

参考文献

[1] 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.

[2] 素美, 徐志新, 张际春, 等. 乌司他丁对心肺转流患者血浆S-100 β 蛋白、炎症因子及认知功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27

(9): 878-880.

- [3] 郑民华. 腹腔镜结直肠癌手术的原则与评价[J]. *中华外科杂志*, 2005, 43(17): 1105-1108.
- [4] WOHHUIS EK, VLAAR AP, CHOI G, et al. Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice [J]. *Crit Care*, 2009, 13(1): 1-11.
- [5] VALENZA F, CHEVALLARD G, FOSSALI T, et al. Management of mechanical ventilation during laparoscopic surgery [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2010, 24(2): 227-241.
- [6] 谢淑华, 耿立成, 高涛, 等. 不同角度头低位对腹腔镜结直肠癌根治术中患者呼吸力学和脑循环的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(8): 959-961.
- [7] KARAPOLAT S, GEZER S, YILDIRIM U, et al. Prevention of pulmonary complications of pneumoperitoneum in rats [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2011, 6(1): 6-14.
- [8] MCAULEY DF, MATTHAY MA. Clara cell protein CC16. A new lung epithelial biomarker for acute lung injury [J]. *Chest*, 2009, 135(6): 1408-1410.
- [9] BRIANA DD, GOURGIOTIS D, BOUTSIKOU M, et al. Clara cell protein in fullterm pregnancies: the influence of intrauterine growth restriction [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2010, 45(12): 1186-1191.
- [10] KROPSKI JA, FREMONT RD, CALFEE CS, et al. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury [J]. *Chest*, 2009, 135(6): 1440-1447.
- [11] ZHOU L, LAN H, ZHOU Q, et al. Continuous infusion of high dose ulinastatin during surgery does not improve early postoperative clinical outcomes in patients undergoing radical lungcancer surgery: a pilot study [J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(5): 581-587
- [12] 杨东林, 谭朝华, 何小京, 等. 乌司他丁对油酸致家兔急性肺损伤的保护作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2005, 21(5): 313-315.
- [13] AOSASA S, ONO S, MOCHIZUKI H, et al. Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor alpha production of monocytes [J]. *Shock*, 2001, 15(2): 101-105.

(收稿日期:2019-05-19)