

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.30.016

文章编号: 1005-8982(2017)30-0088-05

右美托咪定对烧伤脓毒症患者 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 及血气分析指标的影响*

张彩玲¹, 肖光文², 肖谊民¹, 宋琳苑¹, 廖婷¹

(1. 广东省梅州市中医医院 麻醉科, 广东 梅州 514011; 2. 广东省梅州市嘉应医学院
临床检验教研室, 广东 梅州 514015)

摘要:目的 研究右美托咪定对烧伤脓毒症患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核因子- κ B (NF- κ B)、白细胞介素 6 (IL-6) 及血气分析指标的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月-2017 年 1 月于该院选择择期手术治疗的烧伤脓毒症患者 50 例。根据随机数字表分为观察组及对照组 (各 25 例)。所有患者均行常规麻醉诱导, 观察组患者于麻醉诱导前 15 min 静脉输注右美托咪定 0.3 μ g/kg, 且在手术过程中以 0.3 μ g/(kg·h) 速率持续输注。对照组患者则给予等量生理盐水输注。分别比较不同时间两组患者的血压、心率 (HR)、动脉血气分析指标水平、静脉血 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 水平以及住院时间、28 d 病死率。**结果** 两组患者 T₁、T₂、T₃ 及 T₄ 时的平均动脉压 (MAP)、HR 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组 T₁、T₂、T₃、T₄ 时的血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 水平比较, 采用重复测量设计的方差分析: ①不同时间 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 水平有差异 ($F = 13.322, 5.362$ 和 $21.457, P = 0.000, 0.034$ 和 0.000); ②两组血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 水平有差异 ($F = 11.472, 16.813$ 和 $14.195, P = 0.000$), 观察组血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 水平均低于对照组; ③两组血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 的变化趋势有差异 ($F = 14.623, 4.974$ 和 $17.765, P = 0.000, 0.038$ 和 0.000)。两组 T₁、T₂、T₃、T₄ 时的血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) / 吸入气中的氧浓度分数 (FiO₂) 水平比较, 采用重复测量设计的方差分析: ①不同时间 PaO₂、PaCO₂/FiO₂ 水平有差异 ($F = 15.382$ 和 $17.367, P = 0.000$); ②两组的 PaO₂、PaCO₂/FiO₂ 水平有差异 ($F = 9.276$ 和 $12.343, P = 0.000$), 观察组均高于对照组; ③两组的 PaO₂、PaCO₂/FiO₂ 水平变化趋势有差异 ($F = 9.156$ 和 $10.485, P = 0.00$)。观察组住院时间为 (8.3 \pm 1.4)d, 低于对照组的 (9.3 \pm 1.5)d, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定应用于烧伤脓毒症患者手术中可有效维持术中循环稳定, 具有一定的肺保护作用, 有利于促进患者早日康复, 值得临床推广应用。

关键词: 烧伤脓毒症; 右美托咪定; 炎症因子; 肺功能; 血气分析

中图分类号: R644

文献标识码: A

Effect of Dexmedetomidine on TNF- α , NF- κ B, IL-6 and blood gas analysis index of burn patients with sepsis*

Cai-ling Zhang¹, Guang-wen Xiao², Yi-min Xiao¹, Lin-yuan Song¹, Ting Liao¹

(1. Department of Anesthesiology, Chinese Medical Hospital of Meizhou, Meizhou, Guangdong 514011, China; 2. Department of Clinical Laboratory Teaching and Research Section, Medical College of Jiaying University, Meizhou, Guangdong 514015, China)

Abstract: Objective To explore the effect of Dexmedetomidine on TNF- α , nf-kappa B (NF- κ B), IL-6 and blood gas analysis index of burn patients with sepsis. **Methods** A total of 50 burn patients with sepsis receiving selective operation were selected from January 2015 to March 2017. They were divided into observation group and control group according to random number table, each group included 25 cases. All the patients received general anesthesia induction, the observation group was given Dexmedetomidine 0.3 μ g/kg by

收稿日期: 2017-04-19

* 基金项目: 广东省梅州市科学技术局审批项目 (No: 2016B041)

intravenous infusion 15 min before anesthesia induction, and 0.3 μ g/(kg·h) by intravenous infusion during the operation. The control group was given normal saline at the same dosage. Blood pressure, heart rate (HR), arterial blood gas analysis index, the level of TNF- α , NF- κ B and IL-6 in venous blood, hospital stay and 28-day fatality rate were compared between the two groups at different time points. **Results** The MAP and HR at T₁, T₂, T₃ and T₄ were no difference between two groups ($P > 0.05$). the levels of TNF- α , NF- κ B, IL-6 at different time points were significantly different ($F = 13.322, 5.362$ and 21.457 ; $P = 0.000, 0.034$ and 0.000), the levels of TNF- α , NF- κ B, IL-6 were different between two groups ($F = 11.472, 16.813$ and 14.195 ; all $P = 0.000$), the levels of TNF- α , NF- κ B, IL-6 observation group were lower than the control group. the change trends of TNF- α , NF- κ B, IL-6 were significantly different ($F = 14.623, 4.974$ and 19.765 ; $P = 0.000, 0.038$ and 0.000). the levels of PaO₂, PaCO₂/FiO₂ at different time points were different ($F = 15.382, 17.367$; all $P = 0.000$). The levels of PaO₂, PaCO₂/FiO₂ were significantly different between two groups ($F = 9.276, 12.343$; all $P = 0.000$), the observation group were higher than the control group, the change trends of PaO₂, PaCO₂/FiO₂ levels in two groups were significantly different ($F = 9.156, 10.485$; all $P = 0.000$). The hospital stay in the observation group (8.3 ± 1.4) d was significantly lower than the control group (9.3 ± 1.5) d ($P < 0.05$). **Conclusions** Dexmedetomidine improves the balance of hemodynamics during the operation in burn patients with sepsis, acting an effective protection to lung tissue, which is worthy of clinical popularization and application.

Keywords: burn sepsis; Dexmedetomidine; inflammation factors; lung function; blood gas analysis

烧伤脓毒症是临床上危急重症之一,亦是导致严重烧伤患者死亡的主要原因^[1]。有研究报道显示,该病易导致患者多种器官功能出现障碍,其中肺是较早出现损害的器官之一,且炎症反应是其主要病理生理机制^[2]。因此,临床上该类患者的麻醉方式既要满足手术需求,同时还应具有一定的肺保护作用^[3]。本文通过研究右美托咪定对烧伤脓毒症患者肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、核转录因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 及血气分析指标的影响,为临床接受手术患者提供有效的肺保护方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 1 月 -2017 年 1 月于本院选择手术治疗的烧伤脓毒症患者 50 例。纳入标准^[4]: ①所有患者均符合 2012 年中国医师协会烧伤医师分会《烧伤感染诊治指南》中所制定的烧伤脓毒症诊断标准; ②均接受手术治疗; ③排除肺部疾病; ④美国麻醉医师协会分级均在 II、III 级。根据随机数字表分为观察组及对照组各 25 例。其中,观察组男性 16 例,女性 9 例;年龄 12 ~ 64 岁,平均 (38.3 ± 10.3) 岁;烧伤面积 58% ~ 92%,平均烧伤面积 (62.7 ± 10.6)%;双频谱指数 (bispectral index, BIS) 为 7 ~ 19,平均 BIS 为 (14.3 ± 2.5)。其中,对照组男性 15 例,女性 10 例;年龄 11 ~ 61 岁,平均 (38.0 ± 10.2) 岁;烧伤面积

55% ~ 90%,平均 (62.4 ± 10.5)%;BIS 为 8 ~ 18,平均 BIS 为 (14.2 ± 2.5)。两组患者的年龄、性别、烧伤面积以及麻醉深度等资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

所有患者均行常规麻醉诱导: 静脉注射咪达唑仑 0.04 mg/kg, 舒芬太尼 0.2 μ g/kg, 依托咪酯 0.3 mg/kg 以及顺阿曲库铵 0.2 mg/kg。观察组于麻醉诱导前 15 min 静脉输注右美托咪定(济宁辰欣药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20130027) 0.3 μ g/kg,且在手术过程中以 0.3 μ g/(kg·h) 速率持续输注。对照组则给予等量生理盐水输注。麻醉诱导成功后行气管插管,并连接呼吸机进行机械通气,其中保持氧流量为 2 L/min,潮气量为 7 ~ 9 ml/kg,通气频率在 10 ~ 14 次/min,吸呼比为 50%,呼气末二氧化碳 (PETCO₂) 在 35 ~ 45 mmHg。麻醉维持:经静脉输注瑞芬太尼 0.1 ~ 0.2 μ g/kg/min 以及七氟烷 1.0% ~ 2.5%,并间断静脉注射顺阿曲库铵 0.08 mg/kg,保证中心静脉压在 5 ~ 12 cmH₂O。术毕前 10 min 停用麻醉药物,并拔除气管导管,给予术后常规护理以及对症支持治疗。

1.3 观察指标

分别比较切皮时 (T₁)、手术开始后 1 h (T₂)、术后 12 h (T₃)、术后 24 h (T₄) 时两组患者的平均动脉压 (mean artery pressure, MAP)、心率 (heart rate, HR)、动脉血气分析指标水平、静脉血 TNF- α 、

NF- κ B、IL-6 水平以及住院时间、28 d 病死率。其中,血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 水平均采用酶联免疫吸附法进行检测,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。TNF- α 、NF- κ B、IL-6 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验或重复测量设计的方差分析,计数资料以构成比(%)表示,用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 MAP、HR 水平比较

两组患者 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时间的 MAP、HR 比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间 MAP、HR 水平无差异($F=1.076$ 和 0.925 , $P=0.413$ 和 0.324);②两组的 MAP、HR 水平无差异($F=0.976$ 和 1.028 , $P=0.302$ 和 0.408);两组的 MAP、HR 变化趋势无差异($F=0.947$ 和 0.984 , $P=0.318$ 和 0.301)。见表 1。

表 1 两组不同时间 MAP、HR 水平比较 ($n=25, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	T_1	T_2	T_3	T_4
MAP/mmHg	观察组	94.2 \pm 13.8	89.7 \pm 10.5	90.6 \pm 11.2	90.3 \pm 13.1
	对照组	91.9 \pm 13.4	90.6 \pm 12.3	91.4 \pm 11.8	89.7 \pm 13.4
HR/(次/min)	观察组	88.5 \pm 15.2	86.6 \pm 10.8	91.3 \pm 9.8	92.2 \pm 12.3
	对照组	87.7 \pm 13.3	88.2 \pm 10.4	92.3 \pm 9.5	91.7 \pm 11.6

2.2 两组血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 比较

两组 T_1 、 T_2 、 T_3 及 T_4 时间的血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 水平比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 水平有差异($F=13.322$ 、 5.362 和 21.457 , $P=0.000$ 、 0.034 和 0.000);②两组的血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 水平有差异($F=11.472$ 、 16.813 和 14.195 ,均 $P=0.000$);③两组

血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 的变化趋势有差异($F=14.623$ 、 4.974 和 19.765 , $P=0.000$ 、 0.038 和 0.000)。见表 2。

2.3 两组患者 PaO₂、PaCO₂/FiO₂ 水平比较

两组 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时间的 PaO₂、PaCO₂/FiO₂ 水平比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间 PaO₂、PaCO₂/FiO₂ 水平有差异($F=15.382$ 和

表 2 两组血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 比较 ($n=25, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	T_1	T_2	T_3	T_4
TNF- α /(ng/L)	观察组	10.32 \pm 4.55 [†]	45.72 \pm 10.67 [†]	90.74 \pm 20.81 [†]	124.36 \pm 21.12 [†]
	对照组	22.39 \pm 6.51	63.51 \pm 15.95	158.32 \pm 31.75	189.44 \pm 33.45
NF- κ B/%	观察组	0.35 \pm 0.19 [†]	0.50 \pm 0.33 [†]	0.57 \pm 0.37 [†]	0.61 \pm 0.42 [†]
	对照组	0.47 \pm 0.28	0.58 \pm 0.39	0.64 \pm 0.42	0.80 \pm 0.48
IL-6/(ng/L)	观察组	5.32 \pm 1.33 [†]	17.37 \pm 3.83 [†]	42.34 \pm 5.32 [†]	84.33 \pm 9.11 [†]
	对照组	10.94 \pm 2.36	35.44 \pm 5.92	91.45 \pm 9.42	154.52 \pm 14.29

注:† 与对照组比较, $P < 0.05$

表 3 两组不同时间动脉血气分析指标比较 ($n=25, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	T_1	T_2	T_3	T_4
PaO ₂ /mmHg	观察组	81.2 \pm 12.8 [†]	70.7 \pm 10.6 [†]	69.7 \pm 10.8 [†]	71.3 \pm 11.1 [†]
	对照组	73.9 \pm 13.1	63.6 \pm 10.2	60.3 \pm 9.7	62.4 \pm 10.4
PaCO ₂ /FiO ₂ %	观察组	225.3 \pm 29.1 [†]	198.4 \pm 20.8 [†]	197.2 \pm 18.2 [†]	212.9 \pm 25.3 [†]
	对照组	208.5 \pm 23.7	191.3 \pm 18.9	188.7 \pm 16.5	204.7 \pm 23.6

注:† 与对照组比较, $P < 0.05$

17.367, 均 $P=0.000$); ②两组的血清 PaO₂、PaCO₂/FiO₂ 水平有差异 ($F=9.276$ 和 12.343 , 均 $P=0.000$), 观察组均高于对照组; ③两组的 PaO₂、PaCO₂/FiO₂ 水平变化趋势有差异 ($F=9.156$ 和 10.485 , 均 $P=0.000$)。见表 3。

2.4 两组患者住院 28 d 病死率比较

观察组住院时间低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组住院 28 d 病死率比较 ($n=25$)

组别	住院时间($\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率 例(%)
观察组	8.3 \pm 1.4 [†]	2(8.00)
对照组	9.3 \pm 1.5	3(12.00)
χ^2/t 值	2.437	0.222
P 值	0.019	0.637

注: [†] 与对照组比较, $P<0.05$

3 讨论

脓毒症发生时细菌会分泌大量的内毒素, 从而对巨噬细胞、单核细胞及其他炎症细胞产生刺激作用, 导致其分泌过多的 TNF- α 以及 IL-6 等多种炎症介质, 并聚集于肺脏, 进一步对肺组织造成损害^[5-6]。目前, 临床对烧伤脓毒症手术患者的麻醉以全身麻醉为主, 但全身麻醉过程中需使用较多的镇静、镇痛药物, 从而对患者多种器官造成不同程度的损害。特别是对肺、肝功能的损害较明显, 甚至会使得患者出现麻醉药物代谢缓慢, 苏醒延迟等情况, 进一步增加患者围术期风险^[7-9]。而右美托咪定作为一种新型的高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂。其可产生剂量依赖性的镇静、镇痛和抗焦虑作用, 且对呼吸循环功能影响轻微, 能有效促进患者早期苏醒, 降低手术风险, 同时还具有抗炎、器官保护以及增强机体免疫力等重要作用, 近年来开始被广泛关注^[9-10]。

本研究结果发现, 两组患者 T₁、T₂、T₃、T₄ 时的 MAP、HR 水平比较不明显。这提示右美托咪定与生理盐水应用于烧伤脓毒症手术治疗患者中均有维持患者血压、心率稳定的作用, 且效果高度一致, 表明右美托咪定应用于烧伤脓毒症手术治疗的安全性及可行性。有研究报道显示^[11-12], 右美托咪定对血流动力学的影响具有双向性, 一方面通过对外周 $\alpha_2\beta$ 肾上腺受体产生刺激作用, 从而达到快速升高动脉压的作用; 另一方面可通过刺激中枢神经系统 α_2 肾上

腺受体, 从而有效抑制去甲肾上腺素的释放, 达到持续降低血压的作用。因此, 其应用于临床中具有维持患者血流动力学稳定的作用。与此同时, 两组 T₁、T₂、T₃、T₄ 时的血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 水平比较, 结果表明右美托咪定应用于烧伤脓毒症手术治疗中可有效改善患者血清 TNF- α 、NF- κ B、IL-6 水平, 减轻炎症反应, 且效果优于生理盐水。有研究报道证实^[13-14], 右美托咪定可以抑制巨噬细胞、单核细胞分泌 TNF- α 以及 IL-6 等炎症因子, 从而有利于临床患者的肺保护。此外, 两组 T₁、T₂、T₃、T₄ 时的 PaO₂、PaCO₂/FiO₂ 水平比较, 提示右美托咪定应用于烧伤脓毒症手术治疗中可改善患者动脉血气分析指标水平, 从而有利于为患者的肺功能提供一定的保护作用。究其原因, 笔者认为可能和右美托咪定地抗炎作用、免疫调节、改善微循环及恢复外周血管对升压药的敏感性有关。另外, 本研究结果还显示, 观察组住院时间低于对照组, 表明右美托咪定应用于烧伤脓毒症手术治疗中可促进患者的早日康复, 缩短住院时间, 从而在一定程度上减轻患者经济负担, 社会效益较佳。其中主要原因在于^[9]: 右美托咪定可改善脓毒症危重患者的临床症状, 并为其提供充足的镇静、增强阿片类药物的镇痛作用, 并有效降低呼吸抑制、组胺释放、免疫抑制等副作用的发生风险。

综上所述, 右美托咪定应用于烧伤脓毒症手术治疗中可有效保障术中患者的生命体征稳定, 在一定程度上保护患者肺功能, 缩短住院时间, 具有较好的社会效益, 值得临床应用。

参 考 文 献:

- [1] RECH M A, MOSIER M J, ZELISKO S, et al. Comparison of automated methods versus the American burn association sepsis definition to identify sepsis and sepsis with organ dysfunction/septic shock in burn-injured adults[J]. J Burn Care Res, 2017, 2(22): 1097-1098.
- [2] ONARHEIM H, BREKKE R L, LEIVA R A, et al. A patient with sepsis following a burn injury in Pakistan[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2016, 136(14): 1228-1232.
- [3] 马艳辉, 朗宇, 吴洁, 等. 高龄脓毒症休克患者行胆道手术围术期麻醉管理[J]. 北京医学, 2016, 38(6): 600-602.
- [4] 梁英, 肖文芳, 焦丹丹, 等. 负压封闭引流术对大面积烧伤创面脓毒症患者的效果观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(8): 1822-1824.
- [5] 金新源, 苏建东, 吴云清, 等. 特重度烧伤脓毒症患者预后评价指标分析[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(12): 759-761.

- [6] 周少丽, 谭芳, 陈裕洁, 等. 右美托咪定用于治疗脓毒症的研究及其进展[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(15): 2421-2422.
- [7] CABRAL L, AFREIXO V, ALMEIDA L, et al. The use of procalcitonin (PCT) for diagnosis of sepsis in burn patients: a Meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(12): 168475-168476.
- [8] PATIL N K, BOHANNON J K, LUAN L, et al. Flt3 ligand treatment attenuates T cell dysfunction and improves survival in a murine model of burn wound sepsis[J]. Shock, 2017, 47(1): 40-51.
- [9] 郑君刚, 王俊, 王伟飞, 等. 右美托咪定镇静对机械通气脓毒症患者肠屏障功能的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(9): 1176-1179.
- [10] 陈裕洁, 龚楚链, 谭芳, 等. 右美托咪啶预处理对脓毒症肾损伤大鼠炎症因子和氧化应激的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(10): 1472-1475.
- [11] 魏红芳, 陈永学, 王飞, 等. 右美托咪定对脓毒症患者全麻时肺保护作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(2): 200-203.
- [12] 杨鹏, 侯俊, 徐青果, 等. 右美托咪定对脓毒症肺损伤大鼠的保护作用[J]. 医药导报, 2015, 34(1): 22-25.
- [13] 周一鸣, 陈红光, 谢克亮, 等. 右美托咪定对脓毒症患者围术期血浆中细胞因子的影响[J]. 中国实用医药, 2016, 11(15): 135-136.
- [14] 王翠娟, 李培杰, 王晓琴, 等. 右美托咪定联合亚低温对脓毒症大鼠肺组织炎症反应影响的实验研究[J]. 中国急救医学, 2016, 36(9): 794-798.
- [15] 赖尚导, 钟伟强, 陈伟元, 等. 右美托咪定对脓毒症大鼠的肺保护作用及其机制探讨[J]. 临床医学工程, 2016, 23(2): 161-163.

(唐勇 编辑)