doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.25.022

右美托咪定对神经外科手术患者围术期血糖、血清 TNF-α 和 IL-6 水平的影响

成 韶 杨 军 赵 凯 胡明新 邓 敏

（湖南省湘潭市中心医院麻醉科 湖南 湘潭 411100）

摘要 目的：探讨右美托咪定(DEX)对神经外科手术患者围术期血糖、血清肿瘤坏死因子 -α(TNF-α)、白介素 -6(IL-6)水平的影响。**方法：**选取 2016 年 2 月 -2016 年 11 月我院神经外科收治的患有脑膜瘤拟择期行开颅手术的患者 50 例，随机分为研究组和对照组各 25 例。研究组患者于麻醉诱导前 10 min 以 DEX 1.0 μg/kg 加入 0.9%氯化钠注射液中，配成 50 mL 溶液静脉输注，10 min 内输完，而后以 0.5 μg/kg/h 输注 DEX。对照组以等速输注等量 0.9%氯化钠注射液。记录并对比两组麻醉诱导前 10 min(T1)、诱导后(T2)、开皮时(T3)、手术 1 h(T4)、手术结束时(T5)心率(HR)、平均动脉压(MAP)及血糖、血清 TNF-α 和 IL-6 水平。**结果：**两组患者 HR 在 T2、T3 时间点均高于 T1 时间点，而研究组患者 HR 在 T2、T3 时间点均低于对照组(均 P<0.05)；研究组患者 MAP 在 T3 时间点高于 T1 时间点，对照组患者在 T3、T4 时间点高于 T1 时间点，而研究组患者 MAP 在 T3、T4 时间点均低于对照组(均 P<0.05)；两组患者在 T2、T3、T4、T5 时间点血糖均高于 T1 时间点，而研究组患者在同时间点均低于对照组(P<0.05)；对照组患者在 T2、T3、T4 时间点血清 TNF-α 及 IL-6 均高于 T1 时间点(P<0.05)，研究组患者不同时间点血清 TNF-α 及 IL-6 变化无统计学意义(P>0.05)，且在 T2、T3、T4 时间点血清 TNF-α 及 IL-6 均显著低于对照组(P<0.05)。**结论：**DEX 在神经外科手术中有维持患者血流动力学稳定、抗炎、抑制血糖升高的作用，减轻炎症反应和应激反应，从而促进神经外科手术患者术后的恢复。

关键词：右美托咪定；神经外科；围术期；血糖；肿瘤坏死因子 -α；白介素 -6

中图分类号：R651；R614 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2017)25-4892-04

Effects of Dexmedetomidine on the Blood Glucose, TNF-α and IL-6 in Perioperative Patients with Neurosurgery

CHENG Shao, YANG Jun, ZHAO Kai, HU Ming-xin, DENG Min

(Department of Anesthesiology, Xiangtan Central Hospital of Hunan Province, Xiangtan, Hunan, 411100, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of dexmedetomidine on the blood glucose, tumor necrosis factor -α (TNF-α) and interleukin- 6(IL-6) in perioperative patients with neurosurgery. **Methods:** 50 patients with meningioma who were ready to accept craniotomy in department of neurosurgery of our hospital from February 2016 to November 2016 were enrolled, they were randomly divided into research group and control group, with 25 patients in each group. The research group was given DEX 1.0 μg/kg at 10 min before anesthesia, which was added in 0.9% sodium chloride injection 50 mL, the injection was finished in 10 min, then the DEX change to the rate of 0.5 μg/kg/h. Control group was given 0.9% sodium chloride injection with constant rate and volume. Record heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and blood glucose, serum TNF-α, IL-6 levels of the two groups at 10min before anesthesia(T1), after the anesthesia (T2), the beginning of surgery(T3), 1 hour after the surgery beginning(T4),the end of surgery(T5). **Results:** Compared with T1, HR of the two groups at T2 and T3 raised significantly, but research group was lower than control group(P<0.05); In research group, compared with T1, MAP at T3 raised significantly;in control group, compared with T1, MAP at T3 and T4 raised significantly, but MAP of research group at T3 and T4 were lower than control group (P<0.05). Compared with T1, blood glucose of the two groups at T2, T3, T4 and T5 raised sig- nificantly, but the research group at same points were lower than control group (P<0.05). Serum TNF-α, IL-6 levels of control group at T2, T3 and T4 were significantly higher than T1 (P<0.05), which in research group at different time points had no significant change (P>0.05), and were lower than control group at T2, T3 and T4 (P<0.05). **Conclusion:** DEX could maintain stable hemodynamics, antiinflammation, inhibit elevated blood glucose, so as to reduce the inflammatory response and stress response in patients with neurosurgery, then it could promote these patients postoperative recovery.

Key words: Dexmedetomidine;Neurosurgery; Perioperative; Blood glucose; Tumor necrosis factor-α; Interleukin-6

Chinese Library Classification(CLC): R651; R614 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)25-4892-04

前言

随着神经外科手术技术的提高，手术复杂程度加大，在治疗疾病的同时也会给机体带来创伤，手术后功能恢复意义重大

作者简介：成韶(1977-)，男，本科，副主任医师，从事临床麻醉方面的研究，E-mail: 5185117@qq.com

（收稿日期：2017-03-22 接受日期：2017-04-17）

[1],然而患者术前的紧张焦虑情绪、麻醉、疼痛应激、手术创伤可造成体内炎症因子异常升高和血糖波动,炎症因子的过度释放与颅脑损伤密切相关,血糖波动使手术危险性显著增加,严重影响术后恢复[2]。有研究发现,右美托咪定(dexmedetomidine,DEX)作为α2 肾上腺素受体激动剂,在外科手术中应用范围广,除具有镇静、维持围术期血流动力学稳定等作用外,还对围术期应激反应和炎症反应有抑制作用[3,4]。本文通过观察在神经外科手术中应用 DEX,患者血糖、血清肿瘤坏死因子 -α(tumor necrosis factor -α,TNF-α)和白介素 -6(interleukin-6,IL-6)水平的变化,探讨 DEX 在神经外科手术中对围术期应激反应和炎症反应的影响,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 2 月 -2016 年 11 月我院神经外科患有脑膜瘤拟择期行开颅手术的患者 50 例。根据欧洲神经肿瘤协会(European Association for NeuroOncology,EANO)2016 年脑膜瘤的诊断与治疗指南拟定诊断标准如下[5]:① 临床表现:颅内高压症状:剧烈头胀、喷射性呕吐、血压升高、眼底视乳头水肿等;局部定位症状及体征;② 影像学诊断:CT 显示肿瘤密度均匀一致,可伴有钙化,有或无脑水肿,基底较宽,常附着在硬脑膜,增强后肿瘤明显强化;MRIT2 加权像可显示肿瘤和硬脑膜窦通畅情况,增强后可见 " 硬脑膜尾征 "。纳入标准:① 年龄 18-60 岁;② 符合脑膜瘤的诊断标准;③ 符合脑膜瘤开颅手术指征。排除标准:① 合并严重心、肝、肺、肾等重要脏器疾病者;② 合并其他肿瘤者;③ 对本研究药物过敏者。采用随机数字表法将 50 例患者随机分为研究组和对照组各 25 人。两组患者年龄、性别、身体质量指数(Body Mass Index,BMI)、术前空腹血糖水平等一般情况比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会通过,且所有患者均签署知情同意书。

表 1 两组患者一般情况比较

Table 1 Comparison of general condition of the two groups

Groups	n	(Gender)(M/F)	Age(years)	BMI(kg/m^2)	Blood glucose (mmol/L)
Research group	25	10/15	48.34± 10.23	24.07± 8.69	5.59± 1.54
Control group	25	11/14	47.13± 11.98	25.43± 7.36	5.71± 1.75
x^2/t		0.082	0.384	0.597	0.257
P		0.775	0.703	0.553	0.798

1.2 研究方法

两组均予以常规术前准备。入室后开放静脉通路,生命体征监护,予局部麻醉下桡动脉穿刺置管监测平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)。两组均采取相同的麻醉诱导方法及维持方法。研究组患者于麻醉诱导前 10 min 予以 DEX(购自江苏恒瑞医药股份有限公司)1.0 μg/kg 加入 0.9%氯化钠注射液中,配成 50 mL 溶液静脉输注,10 min 内输完,对照组以等速输注等量 0.9%氯化钠注射液。而后研究组以 0.5 μg/kg/h 输注 DEX,对照组以同等速率输注 0.9%氯化钠注射液。

1.3 血糖、血清 TNF-α 及 IL-6 检测

于诱导前 10 min(T1)、诱导后(T2)、开皮时(T3)、手术 1 h(T4)、手术结束时(T5)抽取患者静脉血 2 mL,静置后,以转速为 3500 转 /min 离心,得到血清,采用人 TNF-α 定量分析 ELISA 试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)和人 IL-6 定量分析 ELISA 试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)测定两组患者血清 TNF-α 及 IL-6 水平。采用欧姆龙 HEA-232 血糖仪测定血糖浓度。

1.4 相关监测指标

记录两组 T1、T2、T3、T4、T5 心率(heart rate,HR)、MAP 及血糖、血清 TNF-α、IL-6 水平。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,两组患者一般情况比较采用 x^2 检验,计量资料以均数± 标准差($\bar{x}$± s)表示,组内比较采用重复方差分析,组间比较采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用卡方检验,检验标准为α=0.05。

2 结果

2.1 两组患者血流动力学比较

两组患者 HR、MAP 在 T1 时间点比较差异无统计学意义(P>0.05);两组患者 HR 在 T2、T3 时间点均高于 T1 时间点,而研究组患者 HR 在 T2、T3 时间点均低于对照组(均 P<0.05);研究组患者 MAP 在 T3 时间点高于 T1 时间点,对照组患者 T3、T4 时间点高于 T1 时间点,而研究组患者 MAP 在 T3、T4 时间点均低于对照组(均 P<0.05),见表 2。

表 2 两组患者血流动力学比较

Table 2 Comparison of hemodynamics change of the two groups

Groups	Indexes	T1	T2	T3	T4	T5
Research group	HR(times/min)	78.58± 11.32	83.23± 12.23^{ab}	83.03± 11.25^{ab}	77.12± 13.88	77.95± 11.03
(n=25)	MAP(mmHg)	76.96± 11.20	87.92± 13.49^{a}	92.13± 18.12^{a}	79.22± 14.44	78.65± 10.98
Control group	HR(times/min)	86.32± 15.24	87.31± 14.72	93.77± 12.22^{ab}	88.51± 16.21^{b}	87.22± 12.36
(n=25)	MAP(mmHg)	87.31± 16.90	88.37± 15.11	97.29± 18.67^{a}	92.77± 14.89^{a}	86.62± 15.23

Note: Compare with T1 in the same group, ^{a}P<0.05; Compare with control group, ^{b}P<0.05.

2.2 两组患者血糖、血清 TNF-α 及 IL-6 水平比较

两组患者血糖、血清 TNF-α 及 IL-6 在 T1 时间点比较差异无统计学意义(P>0.05),两组患者在 T2、T3、T4、T5 时间点血糖均高于 T1 时间点，而研究组患者在同时间点均低于对照组(P<0.05);对照组患者在 T2、T3、T4 时间点血清 TNF-α 及 IL-6 均高于 T1 时间点(P<0.05),研究组患者在 T2、T3、T4、T5 时间点血清 TNF-α 及 IL-6 与 T1 比较差异无统计学意义(P>0.05),且在 T2、T3、T4 时间点血清 TNF-α 及 IL-6 均显著低于对照组(P<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者血糖、血清 TNF-α 及 IL-6 水平比较

Table 3 Comparison of blood glucose, serum TNF-α and IL-6 levels of the two groups

Groups	Indexes	T1	T2	T3	T4	T5
Research group (n=25)	Blood glucose (mmol/L)	5.59± 1.54	7.18± 1.62[ab]	7.23± 1.57[ab]	7.16± 1.68[ab]	6.98± 1.41[ab]
	TNF-α(ng/mL)	5.71± 1.75	9.03± 1.94[a]	9.20± 1.77[a]	8.83± 1.83[a]	7.46± 1.59[a]
	IL-6(ng/mL)	0.93± 0.26	1.18± 0.34[b]	1.15± 0.18[b]	1.09± 0.26[b]	1.07± 0.33
Control group (n=25)	Blood glucose (mmol/L)	0.95± 0.24	2.16± 1.23[a]	1.75± 0.64[a]	1.69± 0.50[a]	1.10± 0.51
	TNF-α(ng/mL)	66.25± 10.24	67.31± 10.53[b]	69.71± 11.18[b]	70.10± 11.33[b]	67.61± 10.96
	IL-6(ng/mL)	65.19± 9.93	87.29± 13.66[a]	92.40± 13.67[a]	84.13± 12.06[a]	69.54± 10.11

Note: Compare with T1 in the same group, [a]P<0.05; Compare with control group, [b]P<0.05.

3 讨论

神经外科手术中应激反应主要表现为内分泌、神经调节及免疫功能的改变，严重影响术后脑功能的恢复及疾病的预后。神经外科手术难度大，对一般患者来说术前容易产生恐惧、焦虑的情绪,另外麻醉与手术创伤也是手术应激反应的重要因素[6,7]。机体在应激反应时胰岛素抵抗增强,糖皮质激素、肾上腺皮质激素、生长激素、胰高血糖素等过度分泌,导致体内血糖升高[8,9],有研究证实,高血糖是术后并发症发生和导致患者死亡的高危因素[10,11]。因此术中控制血糖平稳是不容忽视的临床问题。应激还会导致过度炎症反应从而对机体造成伤害。神经外科手术中脑部在急性创伤后,血脑屏障功能受损,导致大量炎症细胞聚集于创伤部位,严重影响神经功能恢复[12,13]。血清 TNF-α 及 IL-6 是创伤后体内出现的重要炎症因子，主要参与免疫应答和炎症反应[14,15]。TNF-α 于创伤早期出现,有触发炎症反应的作用，其升高对脑损伤的恢复有不利影响，研究发现，抑制 TNF-α 分泌能减轻血脑屏障损伤和脑水肿。IL-6 是手术创伤应激的重要标志，有研究表明围术期 IL-6 的水平与手术创伤程度呈正相关,IL-6 升高会导致炎症细胞的大量聚集[16]。

本研究结果显示两组患者 HR 在 T2、T3 时间点均高于 T1 时间点,而研究组患者 HR 在 T2、T3 时间点均低于对照组(均 P<0.05);研究组患者 MAP 在 T3 时间点高于 T1 时间点,对照组患者 T3、T4 时间点高于 T1 时间点，而研究组患者 MAP 在 T3、T4 时间点均低于对照组(均 P<0.05),说明研究组患者血流动力学变化比对照组平稳。两组患者 T2、T3、T4、T5 时间点血糖均高于 T1 时间点,且研究组患者均低于对照组(P<0.05),对照组患者 T2、T3、T4 时间点血清 TNF-α 及 IL-6 均高于 T1 时间点(P<0.05),研究组患者不同时间点血清 TNF-α 及 IL-6 变化无统计学意义(P>0.05),且在 T2、T3、T4 时间点血清 TNF-α 及 IL-6 均显著低于对照组(P<0.05)。说明研究组血糖、TNF-α、IL-6 水平较对照组平稳。DEX 是美托咪定的右旋异构体,是具有高选择性的 a2 肾上腺素受体激动剂，有镇静、止痛的作用[17]。有研究发现[18]对内毒素血症小鼠应用 DEX,能兴奋其迷走神经,抑制炎症因子释放,血清 TNF-α、IL-1、IL-6 水平显著降低,从而提高存活率。在神经外科手术中 DEX 通过激活突触后受体,激活胆碱能抗炎通路,抑制交感神经,产生类似副交感神经作用,进而下调炎症因子的表达作用[19],另外 DEX 还可能通过调控 JAK2/STAT3 信号通路，进而调控炎症因子 TNF-α、IL-6 的水平,减轻组织炎症的级联反应。另一方面 DEX 能抑制手术创伤和情绪引起交感神经兴奋，通过下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的作用减轻应激反应[20],抑制糖皮质激素、胰高血糖素等过度分泌,从而达到控制血糖的作用。

综上所述,DEX 在神经外科手术中有维持血流动力学稳定、减轻炎症反应和应激反应的作用,能促进神经外科手术患者术后的恢复。

参 考 文 献(References)

[1] Klinkova AS, Kamenskaya OV, Karaskov AM, et al. Risk of Cerebral Complications of Surgical Treatment of Patients With Chronic Pulmonary Embolism[J]. Kardiologiia, 2015, 55(7): 38-44

[2] Kaldur T, Unt E, Ööpik V, et al. The acute effects of passive heat exposure on arterial stiffness, oxidative stress,and inflammation[J]. Medicina (Kaunas), 2016, 52(4): 211-216

[3] 宋颖,胡宝吉,陆晓英,等.右美托咪定对腹腔镜子宫切除术患者血流动力学及应激反应的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(5): 898-900

Song Ying, Hu Bao-ji, Lu Xiao-ying, et al. Effect of Dexmedetomidine on Hemodynamics and Stress Reactions of Laparoscopic Hysterectomy Patients [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(5): 898-900

[4] Pierce S, Bonanno L, Sanvi S. Effectiveness of intrathecal dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine spinal anesthesia in adult patients undergoing elective surgery: a systematic review protocol [J]. JBI Database System Rev Implement Rep, 2016, 14(10): 15-21

[5] Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas [J]. Lancet Oncol, 2016, 17 (9): e383-e391

[6] Feng J, Li K, Li L, et al. The effects of fast-track surgery on inflammation and immunity in patients undergoing colorectal surgery [J]. Int J Colorectal Dis, 2016, 31(10): 1675-1782

[7] Hu LG, Pan JH, Li J, et al. Effects of different doses of sufentanil and remifentanil combined with propofol in target-controlled infusion on stress reaction in elderly patients [J]. Exp Ther Med, 2013, 5 (3): 807-812

[8] Szychta W, Majstrak F, Opolski G, et al. Blood glucose concentration for predicting poor outcomes in patients with and without impaired glucose metabolism undergoing off-pump coronary artery bypass surgery - long-term observational study[J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2016, 12(3): 238-246

[9] Li Y, Wang B, Zhang LL, et al. Dexmedetomidine Combined with General Anesthesia Provides Similar Intraoperative Stress Response Reduction When Compared with a Combined General and Epidural Anesthetic Technique[J]. Anesth Analg, 2016, 122(4): 1202-1210

[10] Tanaka K, Tsutsumi YM. Metabolism: Stress Hyperglycemia and Glucose Control[J]. Masui, 2016, 65(5): 495-502

[11] Mansur A, Popov AF, Abu Hanna A, et al. Perioperative Blood Glucose Levels < 150 mg/dL are Associated With Improved 5-Year Survival in Patients Undergoing On-Pump Cardiac Surgery: A Prospective, Observational Cohort Study [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(45): 2035

[12] Shim Y, Lee SH. Failed First Craniotomy and Tumor Removal of Parasagittal Meningioma with Severe Peritumoral Brain Edema [J]. Brain Tumor Res Treat, 2016, 4(2): 124-127

[13] Zhang R, Han Z, Degos V, et al. Persistent infiltration and pro-inflammatory differentiation of monocytes cause unresolved inflammation in brain arteriovenous malformation [J]. Angiogenesis, 2016, 19 (4): 451-461

[14] Hirsch J, Vacas S, Terrando N, et al. Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 211

[15] Plaschke K, Weigand MA, Fricke F, et al. Neuroinflammation: effect of surgical stress compared to anaesthesia and effect of physostigmine [J]. Neurol Res, 2016, 38(5): 397-405

[16] Çeliksular MC, Saraçoğlu A, Yentür E. The Influence of Oral Carbohydrate Solution Intake on Stress Response before Total Hip Replacement Surgery during Epidural and General Anaesthesia [J]. Turk J Anaesthesiol Reanim, 2016, 44(3): 117-123

[17] Carrasco G, Baeza N, Cabré L. Dexmedetomidine,agitated delirium, and"off-label" drugs[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10): E1432-E1434

[18] Çanakıç E, Akalp Özmen S, Çolak MF, et al. Histopathologic comparison of dexmedetomidine's and thiopental's cerebral protective effects on focal cerebral ischemia in rats [J]. Braz J Anesthesiol, 2016, 66(6): 583-593

[19] Kamal M, Mohammed S, Meena S, et al. Efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine in pediatric caudal epidural block [J]. Saudi J Anaesth, 2016, 10(4): 384-389

[20] Romagnoli N, Buonacucina A, Lambertini C, et al. Constant-Rate Infusion of Dexmedetomidine to Manage Thiopental Anesthesia during Intracranial Surgery in Cynomolgus Macaques (Macaca fascicularis) [J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2016, 55(6): 801-804

(上接第 4943 页)

[27] Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, et al. Liver metastases from colorectal cancer treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: evaluation with liver computed tomography perfusion and magnetic resonance diffusion-weighted imaging[J]. J Comput Assist Tomogr, 2011, 35(6): 690-696

[28] Park YS, Lee CH, Kim JH, et al. Using intravoxel incoherent motion (IVIM) MR imaging to predict lipiodol uptake in patients with hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial chemoembolization: a preliminary result [J]. Magn Reson Imaging, 2014, 32 (6): 638-646

[29] 王皓,韩秉艳,王红,等.CT 灌注成像及 MR 扩散加权成像评价兔肝纤维化的价值[J].新疆医科大学学报, 2016, 39(10): 1257-1260
Wang Hao, Han Bing-yan, Wang Hong, et al. The value of CT perfusion and MR diffusion weighted imaging in diagnosis of liver fibrosis in rabbits [J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2016, 39(10): 1257-1260

[30] Joo I, Lee JM, Grimm R, et al. Monitoring Vascular Disrupting Therapy in a Rabbit Liver Tumor Model: Relationship between Tumor Perfusion Parameters at IVIM Diffusion-weighted MR Imaging and Those at Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging [J]. Radiology, 2016, 278(1): 104-113