引用本文：武长君，钱鹏．右美托咪定联合盐酸艾司洛尔对肺癌根治术病人肺保护作用及其对Toll样受体4/核因子-κB信号通路的影响[J]．安徽医药，2021，25(6)：1246-1250.**DOI：10.3969/j.issn.1009-6469.2021.06.046.**

◇**药物与临床**◇

右美托咪定联合盐酸艾司洛尔对肺癌根治术病人肺保护作用及其对Toll样受体4/核因子-κB信号通路的影响

武长君，钱鹏

作者单位：攀枝花市第二人民医院麻醉科，四川 攀枝花617068

摘要： **目的** 探讨右美托咪定联合盐酸艾司洛尔对肺癌根治术病人肺保护作用及其对Toll样受体4/核因子-κB（TLR4/NF-κB）信号通路的影响。**方法** 回顾性选取2017年10月至2018年12月攀枝花市第二人民医院择期行肺癌根治术的肺癌病人80例为研究对象，根据治疗方法的不同将病人分为对照组与联合组，每组各40例。对照组：应用右美托咪定；联合组：在对照组的基础上应用盐酸艾司洛尔。分别于术前（T1）、开胸后（T2）、单肺通气60 min（T3）、手术结束时（T4），采用酶联免疫吸附测定（ELISA）检测血清炎性因子白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）的水平；采用ELISA检测肺组织匀浆上清液中丙二醛、髓过氧化物（MPO）、黄嘌呤氧化酶（XOD）的水平；检测动脉血氧分压（PaO_2）、氧合指数、气道平台压（APP）、气道阻力、中性粒细胞（PMN）数量；实时荧光定量逆转录聚合酶链反应（qRT-PCR）检测TLR4、NF-κB mRNA的表达水平。**结果** 用药和时间的交互作用对IL-6、IL-8、TNF-α、丙二醛、MPO、XOD、PaO_2、氧合指数、APP、气道阻力、PMN数量的影响差异有统计学意义（$P<0.05$），联合组在T2、T3、T4时间点IL-6[（16.52±2.32）/（30.20±6.21）/（33.21±5.31）ng/L比（29.63±8.52）/（42.36±10.19）/（55.41±6.85）ng/L]、IL-8[（9.62±1.03）/（11.52±2.11）/（18.24±1.54）ng/L比（13.52±1.41）/（18.67±3.21）/（30.21±3.52）ng/L]、TNF-α[（10.21±1.21）/（20.31±1.42）/（30.19±2.46）ng/L比（15.42±3.32）/（39.47±6.21）/（45.41±6.16）ng/L]、丙二醛[（5.63±0.22）/（5.72±0.21）/（6.32±0.33）mmol/L比（10.32±1.03）/（12.31±1.01）/（15.62±1.12）mmol/L]、MPO[（6.35±1.02）/（7.31±1.12）/（6.30±1.08）μg/L比（8.35±1.13）/（11.21±1.30）/（12.13±0.56）μg/L]、XOD[（5.61±0.85）/（5.14±0.26）/（4.21±0.13）μg/L比（7.61±1.10）/（8.64±1.32）/（10.51±2.21）μg/L]、APP[（18.62±2.13）/（16.62±1.32）/（13.25±1.13）cmH_2O比（22.31±3.24）/（22.96±2.18）/（15.32±1.02）cmH_2O]、气道阻力[（15.62±1.10）/（14.33±1.12）/（13.20±1.01）cmH_2O/LS比（17.92±1.16）/（16.34±1.05）/（15.39±0.25）cmH_2O/LS]、PMN[（6.33±0.15）/（8.13±0.49）/（10.13±0.32）$\times10^9$/L比（8.22±1.56）/（12.42±1.55）/（13.52±0.62）$\times10^9$/L]水平均明显低于对照组（$P<0.05$），PaO_2[（83.16±1.02）/（93.21±3.11）/（96.31±1.24）mmHg比（80.21±1.33）/（82.31±5.21）/（90.32±1.30）mmHg]、氧合指数[（287.42±16.24）/（316.24±14.25）/（359.47±15.64）mmHg比（222.31±15.67）/（286.51±14.52）/（312.31±11.27）mmHg]明显高于对照组（$P<0.05$）；用药和时间的交互作用对TLR4、NF-κB mRNA的表达量的影响差异有统计学意义（$P<0.05$），联合组在T2、T3、T4时间点TLR4[（0.946±0.016）/（0.924±0.017）/（0.351±0.010）比（0.983±0.021）/（0.985±0.017）/（0.679±0.014）]mRNA，T3、T4时间点NF-κB mRNA表达量[（0.940±0.092）/（0.300±0.046）比（0.979±0.115）/（0.731±0.135）]明显低于对照组（均$P<0.05$）。**结论** 右美托咪定联合盐酸艾司洛尔可有效保护肺癌根治术病人肺功能，减轻炎症反应及氧化应激反应，其可能是通过抑制TLR4/NF-κB信号通路而发挥作用。

关键词： 肺肿瘤； 肺切除术； 麻醉，静脉； 右美托咪定； 艾司洛尔； 肺功能； 炎症； 氧化应激

Effects of dexmedetomidine combined with esmolol on lung protection and its effect on TLR4/NF-κB signaling pathway in patients with radical lung cancer

WU Changjun,QIAN Peng

Author Affiliation:Department of Anesthesiology, Panzhihua Second People's Hospital, Panzhihua, Sichuan 617068, *China*

Abstract: **Objective** To investigate the protective effect of dexmedetomidine combined with esmolol on lung cancer patients and its effects on Toll-like receptor 4/ nuclear factor-κB (TLR4/NF-κB) signaling pathway.**Methods** Eighty patients with lung cancer who underwent radical surgery of lung cancer in Panzhihua Second People's Hospital from October 2017 to December 2018 were retrospectively selected as the research subjects, and the patients were assigned into the control group and the combination group according to different treatment methods, with 40 patients in each group. Patients in the control group were treated with dexmedetomidine, and patients in the combination group were treated with esmolol hydrochloride on the basis of the treatment adopted in the control group. ELISA method was used to detect the levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor-α (TNF-α) at pre-operation (T1), after thoracotomy (T2), one-lung ventilation for 60 minutes (T3), and at the end of operation (T4), respectively. ELISA method was used to detect the levels of malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO) and xanthine oxidase (XOD). arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), oxygenation index (OI), airway plateau pressure (APP), airway resistance, and the number of polymorphonuclear leukocytes (PMN) were detected. Real-time fluorescence quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expressions of TLR4 and NF-κB mRNA.**Results** The interaction of medication and time had statistically different effects on IL-6, IL-8, TNF-α, MDA, MPO, XOD, PaO_2, OI, APP, AR, and the number of PMN (P<0.05). In the combination group, there were significantly lower levels of IL-6 [(16.52±2.32)/(30.20±6.21)/(33.21±5.31)ng/L *vs.* (29.63±8.52)/(42.36±10.19)/(55.41±6.85)pg], IL-8 [(9.62±1.03)/(11.52±2.11)/(18.24±1.54)ng/L *vs.* (13.52±1.41)/(18.67±3.21)/(30.21±3.52)ng/L], TNF- α [(10.21±1.21)/(20.31±1.42)/(30.19±2.46)ng/L] *vs.* [(15.42±3.32)/(39.47±6.21)/(45.41±6.16)ng/L], MDA [(5.63 ±0.22)/(5.72±0.21)/(6.32±0.33)mmol/L *vs.* (10.32±1.03)/(12.31±1.01)/(15.62±1.12)mmol/L], MPO [(6.35±1.02)/(7.31 ±1.12)/(6.30±1.08)μg/L *vs.* (8.35±1.13)/(11.21±1.30)/(12.13±0.56)μg/L], XOD [(5.61±0.85)/(5.14±0.26)/(4.21±0.13)μg/L *vs.* (7.61±1.10)/(8.64±1.32)/(10.51±2.21)μg/L], APP [(18.62±2.13)/(16.62±1.32)/(13.25±1.13)cmH_2O *vs.* (22.31 ±3.24)/(22.96±2.18)/(15.32±1.02)cmH_2O], AR [(15.62±1.10)/(14.33±1.12)/(13.20±1.01)cmH_2O/LS *vs.* (17.92±1.16)/(16.34±1.05)/(15.39±0.25)cmH_2O/LS], PMN [(6.33±0.15)/(8.13±0.49)/(10.13±0.32) ×10^9/L *vs.* (8.22±1.56)/(12.42±1.55)/(13.52± 0.62)×10^9/L] than the control group (P<0.05), and there were significantly higher levels of PaO_2[(83.16±1.02)/(93.21±3.11)/(96.31±1.24)mmHg *vs.* (80.21±1.33)/(82.31±5.21)/(90.32±1.30)mmHg], OI [(287.42±16.24)/(316.24±14.25)/(359.47±15.64) mmHg *vs.* (222.31±15.67)/(286.51± 14.52)/(312.31±11.27)mmHg] was significantly higher than the control group (P<0.05). The interaction of medication and time had statistically significant effects on the expressions of TLR4 and NF-κB mRNA (P<0.05). In the combination group the expressions of TLR4 mRNA [(0.946±0.016)/(0.924±0.017)/(0.351±0.010) *vs.* (0.983±0.021)/(0.985±0.017)/(0.679±0.014)] at T2, T3, and T4 time points and the expressions of NF-κB mRNA [(0.940±0.092)/(0.300±0.046) *vs.* (0.979±0.115)/(0.731±0.135)] at T3 and T4 time points were significantly lower than those of the control group (all P<0.05).**Conclusion** Medetomidine combined with esmolol hydrochloride can effectively protect lung function and reduce inflammation and oxidative stress in patients undergoing radical lung cancer surgery, which may play a role by inhibiting the TLR4/NF-κB signaling pathway.

Key words: Lung neoplasms; Pneumonectomy; Anesthesia, intravenous; Dexmedetomidine; Esmolol; Lung function; Inflammation; Oxidative stress

肺癌是临床常见的恶性肿瘤之一,目前临床主要采用手术方式治疗肺癌,全身麻醉联合双腔支气管插管单肺通气可引起机体免疫反应从而促使炎性因子分泌最终引起肺部炎症反应,这对肺组织造成一定损伤[1-2]。全身麻醉时采用的一些麻醉药物可在一定程度上减轻炎症反应从而保护肺功能[3]。右美托咪定属于镇静药物,研究表明右美托咪定可有效抑制炎性介质的释放并可抑制炎症反应从而减轻肺组织炎症损伤[4]。盐酸艾司洛尔属于高选择性β1受体阻滞剂,作为围手术期用药,盐酸艾司洛尔可有效抑制氧化应激反应从而保护肾脏组织[5]。但右美托咪定与盐酸艾司洛尔联合使用对肺癌根治术病人肺功能的作用尚未可知。Toll样受体4/核因子-κB(Toll-like receptor 4/nuclear factor-κB p65,TLR4/NF-κB p65)是一种炎症信号通路,研究表明抑制TLR4/NF-κB信号通路激活可有效降低炎症反应程度,并可改善病人心功能[6]。本研究主要探讨右美托咪定联合盐酸艾司洛尔对肺癌根治术病人肺功能的影响,旨在为肺癌根治术病人病情与肺功能的评估及改善肺功能提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年10月至2018年12月攀枝花市第二人民医院收治的择期行肺癌根治术的肺癌病人临床资料,选取40例麻醉诱导前加用盐酸艾司洛尔的病人为联合组,按成组比较法1∶1比例选择同期采用常规麻醉诱导的40例病人为对照组。对照组中男22例,女18例,年龄(63.24±8.16)岁,范围为54~72岁;联合组中男25例,女15例,年龄(65.21±7.20)岁,范围为57~73岁。两组病人性别、年龄比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。纳入标准:所有病人经影像学检查与病理检查确诊为肺癌;无手术禁忌证;预计切除范围不超过1个肺叶;临床资料完整者。排除标准:合并其他恶性肿瘤病人;脑、肺功能严重损伤者。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,所有病人或其近亲属知情且签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 *主要试剂与仪器* Trizol试剂购自美国Invitrogen公司;反转录试剂盒与荧光定量PCR试剂盒购自北京天根生化科技有限公司;白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;丙二醛、髓过氧化物(myeloperoxidase,MPO)、黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase,XOD)ELISA检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。ABI 7500型荧光定量PCR仪购自华科鉴联基因科技(北京)有限公司;BIOBASE4000型全自动酶联免疫分析仪购自北京希尔恒泰科技有限公

司；血生化仪购自济南汉方医疗器械有限公司。

1.2.2 治疗方法　对照组：病人麻醉诱导时同时输注右美托咪定（武汉科斯坦生物科技有限公司，货号T2524，规格25 mg），1 μg/kg负荷量，时间10 min，持续注射（速度0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$）至术前30 min。联合组：在对照组的基础上应用盐酸艾司洛尔，盐酸艾司洛尔（齐鲁制药有限公司，货号170215003，规格2 mL/0.2 g）于麻醉诱导前5 min以1 μg/kg静推2 min，联合右美托咪定，1 μg/kg负荷量，时间10 min，持续注射（0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$），直至术前30 min。

1.2.3 采集样本　分别于术前（T1）、开胸后（T2）、单肺通气60 min（T3）、手术结束时（T4）采集病人空腹静脉血5 mL，4 ℃条件下经3 000 r/min离心10 min，吸取血清置于−20 ℃冰箱内保存。分别于T2、T3、T4时从需切除肺叶旁5 cm处（或邻近肺叶边缘）楔形切取肺组织少许，深低温保存。分别于T1与T4时抽取病人空腹静脉血5 mL，采用Ficoll密度梯度离心法分离单个核细胞。

1.2.4 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应（qRT-PCR）检测TLR4 mRNA、NF-κB mRNA的表达水平　采用Trizol法提取外周血单核细胞中总RNA，应用紫外分光光度计测定RNA浓度。反转录体系：RNA 2 μL，10×RT Buffer 2 μL，dNTP 0.4 μL，Multiscripe RT 1 μL，10×Random Primer 2 μL，RNase-Free ddH_2O补足体系至20 μL；反应条件：25 ℃ 10 min，37 ℃ 60 min，95 ℃ 5 min，4 ℃保存。TLR4正向引物5'-ACGGAATTTGCCAAGGAACC-3'，反向引物5'-GGCATTCCTGAAACCAAGCA-3'；NF-κB正向引物5'-AATGGTGGAGTCTGGGA AGG-3'，反向引物5'-TCTGCGTTTCCTCTGCACT-3'；GAPDH正向引物5'-AACGGA TTTGGTCGTATTG-3'，反向引物5'-GGAAGATGGTGATGGGATT-3'，引物均由上海生工生物工程股份有限公司合成。qRT-PCR反应体系：互补DNA（cDNA）2 μL，Real-Time Master Mix 10 μL，正反向引物各1 μL，RNase-Free ddH_2O补足体系至20 μL；反应条件：95 ℃ 2 min，95 ℃ 15 s，60 ℃ 1 min，72 ℃ 30 s（循环40次）。TLR4、NF-κB以GAPDH为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算TLR4 mRNA、NF-κB mRNA的相对表达量。

1.2.5 ELISA检测血清炎性因子水平　采用ELISA检测血清炎性因子IL-6、IL-8、TNF-α的水平，严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.6 肺脏组织标本采集及检测　取出冻存肺组织，4 ℃复温，研磨肺组织，采用ELISA检测肺组织匀浆上清液中丙二醛、MPO、XOD的水平。

1.2.7 检测动脉血氧分压（PaO_2）、氧合指数、气道平台压（APP）、气道阻力　分别于T1、T2、T3、T4时采集病人桡动脉血液，检测吸入氧分压PaO_2、氧合指数，检测病人同一时间点的肺损伤情况，主要检测指标为气道平台压、气道阻力。

1.2.8 检测中性粒细胞（PMN）数量　应用血液生化分析仪检测T1、T2、T3、T4时检测病人PMN数量。

1.3 统计学方法　采用SPSS 21.0进行分析，符合正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，多时点观测资料比较采用两因素重复测量数据的方差分析；计数资料采用χ^2检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人各时间点炎性因子水平比较　IL-6的8个学生化残差均服从正态分布（$P>0.05$），因变量不满足球形假设（$W=0.015$，$\chi^2=157.500$，$P<0.001$），采用Greenhouse-Geisser进行校正（epsilon=0.372），用药和时间的交互作用差异有统计学意义，$F=110.473$，$P<0.001$；IL-8和TNF-α的8个学生化残差均服从正态分布（$P>0.05$），因变量满足球形假设（$W=0.624$，$\chi^2=4.927$，$P=0.096$；$W=0.675$，$\chi^2=4.668$，$P=0.124$），用药和时间的交互作用均差异有统计学意义，$F=92.571$，$P<0.001$；$F=104.828$，$P<0.001$。进一步对内因素单独效应进行分析，两组在T2、T3、T4时间点IL-6、IL-8、TNF-α水平均差异有统计学意义（$P<0.05$）；时间因素对两组IL-6、IL-8、TNF-α的影响均差异有统计学意义（$P<0.05$）。两组组内各时间点两两比较结果见表1。

表1　两组肺癌各时间点炎性因子水平比较/（ng/L，$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	IL-6	IL-8	TNF-α
对照组	40			
T1		10.85±1.68	8.95±1.32	5.01±1.35
T2		29.63±8.52①②	13.52±1.41①②	15.42±3.32①②
T3		42.36±10.19①②③	18.67±3.21①②③	39.47±6.21①②③
T4		55.41±6.85①②③④	30.21±3.52①②③④	45.41±6.16①②③④
联合组	40			
T1		11.12±3.24	9.11±2.31	4.95±1.32
T2		16.52±2.32②	9.62±1.03②	10.21±1.21②
T3		30.20±6.21②③	11.52±2.11②③	20.31±1.42②③
T4		33.21±5.31②③	18.24±1.54②③④	30.19±2.46②③④

注：IL-6为白细胞介素-6，IL-8为白细胞介素-8，TNF-α为肿瘤坏死因子α。

①组间同时间点比较，$P<0.05$。②与同组T1比较，$P<0.05$。③与同组T2比较，$P<0.05$。④与同组T3比较，$P<0.05$。

2.2 两组病人肺脏组织指标比较　丙二醛、MPO、XOD的6个学生化残差均服从正态分布（$P>0.05$），因变量均不满足球形假设（$W=0.802$，$\chi^2=8.382$，$P=0.015$；$W=0.739$，$\chi^2=10.363$，$P=0.004$；$W=0.744$，$\chi^2=$

9.843,P=0.006),均采用Greenhouse-Geisser进行校正(epsilon=0.835、0.754、0.772),用药和时间的交互作用均差异有统计学意义,F=6 784.606,P<0.001;F=6 048.537,P<0.001;F=6254.734,P<0.001。进一步对内因素单独效应进行分析,两组在T2、T3、T4时间点丙二醛、MPO、XOD水平均差异有统计学意义(P<0.05);时间因素对两组丙二醛、MPO、XOD的影响均差异有统计学意义(P<0.05)。两组组内各时间点两两比较结果见表2。

表2 两组肺癌病人肺脏组织指标比较/$\bar{x} \pm s$

组别	例数	丙二醛/(mmol/L)	MPO/(μg/L)	XOD/(μg/L)
对照组	40			
T2		10.32±1.03①	8.35±1.13①	7.61±1.10①
T3		12.31±1.01①②	11.21±1.30①②	8.64±1.32①②
T4		15.62±1.12①②③	12.13±0.56①②③	10.51±2.21①②③
联合组	40			
T2		5.63±0.22	6.35±1.02	5.61±0.85
T3		5.72±0.21	7.31±1.12②	5.14±0.26②
T4		6.32±0.33②③	6.30±1.08②③	4.21±0.13②③

注:MPO为髓过氧化物;XOD为黄嘌呤氧化酶。

①组间同时间点比较,P <0.05。②与同组T2比较,P<0.05。③与同组T3比较,P<0.05。

2.3 两组病人PaO_2、氧合指数、气道平台压、气道阻力比较 PaO_2、氧合指数、APP、气道阻力的8个学生化残差均服从正态分布(P>0.05),因变量均不满足球形假设(W=0.002,χ^2=227.415;W=0.019,χ^2=148.684; W=0.024, χ^2=141.670; W=0.013, χ^2=164.578。均P<0.001),均采用Greenhouse-Geisser进行校正(epsilon=0.371、0.381、0.402、0.369),用药和时间的交互作用均差异有统计学意义,F=62.769,P<0.001;F=68.842,P<0.001;F=75.474,P<0.001;F=84.231,P<0.001。进一步对内因素单独效应进行分析,两组在T2、T3、T4时间点PaO_2、氧合指数、APP、气道阻力水平均差异有统计学意义(P<0.05);时间因素对两组PaO_2、氧合指数、APP、气道阻力的影响均有统计学意义(P<0.05)。两组组内各时间点两两比较结果见表3。

2.4 两组病人各时间点PMN数量及外周血单核细胞中TLR4、NF-κB表达量比较 PMN、TLR4 mRNA、NF-κB mRNA的8个学生化残差均服从正态分布(P>0.05),因变量均不满足球形假设(W=0.067,χ^2=101.967;W=0.306,χ^2=44.708;W=0.509,χ^2=25.476。均P<0.001),采用Greenhouse-Geisser进行校正(epsilon=0.414、0.602、0.721),用药和时间的交互作用差异有统计学意义,F=678.365,P<0.001;F=716.240,P<0.001;F=1 449.398,P<0.001。进一步对内因素单独效应进行分析,两组在T2、T3、T4时间点PMN、TLR4 mRNA水平,T3、T4时间点NF-κB mRNA表达量均差异有统计学意义(P<0.05);时间因素对两组PMN、TLR4 mRNA、NF-κB mRNA的影响均差异有统计学意义(P<0.05)。两两比较结果见表4。

表4 两组肺癌病人各时间点PMN数量及外周血单核细胞中TLR4、NF-κB表达量比较/$\bar{x} \pm s$

组别	例数	PMN/(×10⁹/L)	TLR4 mRNA	NF-κB mRNA
对照组	40			
T1		4.12±1.30	0.997±0.017	1.023±0.144
T2		8.22±1.56①②	0.983±0.021①	1.001±0.094①②
T3		12.42±1.55①②③	0.985±0.017①②	0.979±0.115①②③
T4		13.52±0.62①②③④	0.679±0.014①②③④	0.731±0.135①②③④
联合组	40			
T1		4.21±1.24	1.008±0.022	1.057±0.141
T2		6.33±0.15②	0.946±0.016②	0.996±0.138①②
T3		8.13±0.49②③	0.924±0.017②③	0.940±0.092①②③
T4		10.13±0.32②③④	0.351±0.010②③④	0.300±0.046①②③④

注:PMN为中性粒细胞数量,TLR4为Toll样受体4,NF-κB为核因子-κB。

①组间同时间点比较,P<0.05。②与同组T1比较,P<0.05。③与同组T2比较,P<0.05。④与同组T3比较,P<0.05。

表3 两组肺癌病人动脉血氧分压(PaO_2)、氧合指数、气道平台压(APP)、气道阻力比较/$\bar{x} \pm s$

组别	例数	PaO_2/mmHg	氧合指数/mmHg	APP/cmH_2O	气道阻力/(cmH_2O/LS)
对照组	40				
T1		98.15±3.24	400.13±25.62	10.32±3.21	11.53±1.21
T2		80.21±1.33①②	222.31±15.67①②	22.31±3.24①②	17.92±1.16①②
T3		82.31±5.21①②③	286.51±14.52①②③	22.96±2.18①②	16.34±1.05①②③
T4		90.32±1.30①②③④	312.31±11.27①②③④	15.32±1.02①②③④	15.39±0.25①②③④
联合组	40				
T1		98.11±1.16	399.65±22.63	10.35±2.21	11.36±1.32
T2		83.16±1.02②	287.42±16.24②	18.62±2.13②	15.62±1.10②
T3		93.21±3.11②③	316.24±14.25②③	16.62±1.32②③	14.33±1.12②③
T4		96.31±1.24②③④	359.47±15.64②③④	13.25±1.13②③④	13.20±1.01②③④

注:①组间同时间点比较,P<0.05。②与同组T1比较,P<0.05。③与同组T2比较,P<0.05。④与同组T3比较,P<0.05。

3 讨论

肺癌根治手术过程中部分麻醉药物也可对机体产生不利影响[7]。肺癌根治术后病人肺功能与脑功能损伤加重[8]。因而如何在肺癌根治术过程中保护病人肺功能成为临床亟待解决的问题。

右美托咪定联合盐酸艾司洛尔可有效抑制交感神经活性,并可有效治疗交感电风暴[9]。研究表明右美托咪定可有效保护肺癌根治术病人围手术期脑功能、肺功能,并可减轻氧化应激反应[10]。相关报道指出盐酸艾司洛尔可改善急性心肌梗死病人心脏功能,并可降低炎症反应[11]。本研究结果显示联合组IL-6、IL-8、TNF-α水平明显低于对照组,与相关文献报道相似[12]。提示联合用药可降低炎症因子IL-6、IL-8、TNF-α水平从而有效减轻肺组织炎症反应进而发挥肺保护作用。研究表明氧化应激是手术过程中造成器官损伤的重要原因之一,丙二醛水平升高可促使肺部氧化损伤,XOD转化为黄嘌呤过程中可产生氧自由基从而损伤组织器官,MPO分泌量增加可促进各种氧自由基生成从而损伤机体组织器官[13]。本研究结果显示联合组丙二醛、MPO、XOD水平明显低于对照组,说明联合用药可通过降低丙二醛、MPO、XOD水平而减轻肺损伤。提示右美托咪定联合盐酸艾司洛尔可通过抑制氧化应激反应从而对肺癌根治术病人肺组织损伤发挥保护作用,且作用效果较为显著。同时本研究结果显示联合组PaO_2、氧合指数明显高于对照组,气道平台压、气道阻力明显低于对照组,其中PaO_2、氧合指数、气道平台压、气道阻力可有效反应肺功能[14-16]。本研究结果提示右美托咪定联合盐酸艾司洛尔可有效保护病人肺功能。研究表明PMN数量增加可促进MPO生成从而促进肺部氧化应激反应的发生[17-19]。本研究结果显示联合组PMN数量显著低于对照组,提示联合用药可有效抑制氧化应激反应的发生从而发挥肺保护作用。本研究结果显示联合组病人中TLR4、NF-κB的表达量显著低于对照组,提示联合用药可有效抑制TLR4/NF-κB信号通路激活,可能通过减轻NF-κB对炎性介质表达的调控作用,以及间接减少炎症介质的释放,从而发挥对全麻过程中肺功能的保护作用。

综上所述,右美托咪定联合盐酸艾司洛尔可有效保护肺癌根治术病人肺功能,减轻炎症反应及氧化应激反应,其可能是通过抑制TLR4/NF-κB信号通路的激活从而发挥作用。

参考文献

[1] 杨彦龙,蓝斌,李锐雄.快速康复外科技术在胸腔镜肺癌手术中的应用及疗效[J].中华生物医学工程杂志,2016,22(2):154-157.

[2] 蒋侃,黄诚,吴标,等.白蛋白结合型紫杉醇单药作为三线及以上方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].分子诊断与治疗杂志,2017,9(2):112-115.

[3] 杨贞,文欣荣,吕锐.右美托咪定预处理对肝脏手术后患者肺损伤的影响[J].局解手术学杂志,2015,24(5):553-556.

[4] GU J, CHEN J, XIA P, et al.Dexmedetomidine attenuates remote lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in mice[J].Acta Anaesthesiol Scand,2011,55(10):1272-1278.

[5] 万海军,吕定量.盐酸艾司洛尔对老年开胸肺癌根治术患者围术期氧化应激反应状态及肾功能的影响[J].现代实用医学,2015,27(3):350-351.

[6] 方喜斌,吴令杰,吴苏武,等.HVHF联合HP对脓毒性休克患者外周血单个核细胞TLR4 NF-κB信号通路和心功能的影响[J].广东医学,2017,38(19):2975-2979.

[7] 刘艳茹.右美托咪啶在静脉麻醉中的临床应用进展[J].中国城乡企业卫生,2019,34(4):74-76.

[8] MIKKELSEN MLG, AMBRUS R, RASMUSSEN R, et al.The effect of dexmedetomidine on cerebral perfusion and oxygenation in healthy piglets with normal and lowered blood pressure anaesthetized with propofol-remifentanil total intravenous anaesthesia[J].Acta Vet Scand,2017,59(1):27-37.

[9] 张晶晶,郭素萍,肖文涛,等.右美托咪定联合艾司洛尔在交感电风暴中的作用研究[J].中国心血管杂志,2018,23(6):459-462.

[10] 曾渊,蒯建科,毛延坤,等.右美托咪定对肺癌根治术患者围手术期脑功能、肺功能保护及应激相关指标的影响[J].临床肺科杂志,2018,23(12):2268-2272.

[11] 王红燕,罗志刚,许加恒,等.盐酸艾司洛尔对伴有心肌酶异常的急性脑梗死患者血浆NT—proBNP、心型脂肪酸结合蛋白及心功能的影响[J].中国生化药物杂志,2015,35(3):138-140.

[12] 王东昕,阚红莉,于晓东,等.右美托咪定对肺癌根治术患者单肺通气时的肺保护作用[J].中华麻醉学杂志,2014,34(6):674-676.

[13] 郭远波,徐金东,纪雪霞,等.右美托咪定对行肺癌根治术的患者围手术期炎症及肺功能保护作用的影响[J].南方医科大学学报,2017,37(12):1673-1677.

[14] GRAZIOLI S, DUNN-SIEGRIST I, PAUCHARD LA, et al.Mitochondrial alarmins are tissue mediators of ventilator-induced lung injury and ARDS[J/OL].PLoS One, 2019, 14(11):e0225468-e0225478.DOI:10.1371/journal.pone.0225468.

[15] 余丹,李鹏,于明良,等.右美托咪定对缺血再灌注肺损伤大鼠NF-κB/COX2信号通路及细胞凋亡的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2020,49(4):437-442.

[16] 冯献荣,吴楠,牛微微.乌司他丁联合注射用亚胺培南西司他丁钠治疗重症肺炎伴呼吸衰竭的临床效果[J].中国医药导报,2020,17(3):123-126.

[17] 马伟斌,朱有才,孙昊天,等.右美托咪定对肺癌单肺通气患者的肺保护作用[J].中华全科医学,2017,15(12):2059-2061.

[18] 王雪婷,吕昕,龚婧,等.α1-抗胰蛋白酶对急性呼吸窘迫综合征大鼠机械通气肺损伤的治疗作用[J].中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(1):47-52.

[19] 童梦瑶,王鹏,李映霞.OSAHS患者左心室功能的超声评价及其与血清炎症因子,氧化应激介质的相关性[J].临床肺科杂志,2020,25(2):267-270.

(收稿日期:2019-12-18,修回日期:2020-04-12)