

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170721.005

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170721.1628.010.html>

右美托咪定与羟考酮联用对妇科腹腔镜手术苏醒期全身应激反应程度的影响

陈建春, 周 臣[✉], 屈启才, 欧阳杰, 马 军

(云南省昆明医科大学第二附属医院麻醉科, 云南 昆明 650031)

[摘要] **目的:** 研究右美托咪定与羟考酮联用对妇科腹腔镜手术苏醒期全身应激反应程度的影响。**方法:** 选择 2014 年 6 月~2016 年 12 月在昆明医科大学第二附属医院接受腹腔镜手术的 86 例患者, 随机分为右美托咪定联合羟考酮组(DO 组)和对照组(C 组)。麻醉诱导前(T1), 手术结束时、微泵注入右美托咪定及盐酸羟考酮前(T2), 苏醒期(T3)时, 测定血清中垂体-靶腺轴相关激素、血管活性相关激素、氧化应激相关分子的含量。**结果:** T1、T2 时, DO 组患者血清中促甲状腺激素(TSH)、T₃、T₄、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(Cor)、NE、E、抗利尿激素(ADH)、血管紧张素(AT-II)、活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、HO-1 的含量与 C 组比较无显著性差异($P > 0.05$); T3 时, DO 组患者血清中 TSH、T₃、T₄、ACTH、Cor、NE、E、ADH、AT-II、ROS、MDA 的含量均显著低于 C 组, SOD、HO-1 的含量均显著高于 C 组($P < 0.05$)。**结论:** 右美托咪定与羟考酮联用对妇科腹腔镜手术苏醒期的全身应激反应具有抑制作用。

[关键词] 腹腔镜; 苏醒期躁动; 右美托咪定; 盐酸羟考酮; 应激反应

[中图分类号] R614 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1930-04

Effect of dexmedetomidine combined with oxycodone on systemic stress response in recovery of gynecological laparoscopic operation

CHEN Jian-chun, ZHOU Chen[✉], QU Qi-cai, OUYANG Jie, MA Jun

(Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University in Yunnan Province, Kunming City, Yunnan Province, 650031)

[Foundation Project]: This project is supported by Graduation Innovation Fund of Kunming Medical University (grant No. 2013S31).

[Author]: CHEN Jian-chun (1985-), Male, Jiangxi Yichun, M.M., Attending Physician, Tel: 15987139206, E-mail: cjc15398570502@sina.com.

[Correspondence to]: ZHOU Chen, M.M., Tel: 15808866927.

Received: 2017-06-30 Revised: 2017-07-05

JHMC, 2017;23(14):1930-1933

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effect of dexmedetomidine combined with oxycodone on systemic stress response in recovery period of gynecological laparoscopic operation. **Methods:** A total of 86 patients who received laparoscopic operation in the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University between June 2014 and December 2016 were selected and randomly divided into the dexmedetomidine combined with oxycodone group (DO group) and control group (group C). Before anesthesia induction (T1), at the end of the surgery and before micro pump injection of dexmedetomidine and oxycodone hydrochloride (T2) and in recovery period (T3), serum levels of pituitary-target gland axis-related hormones, vascular activity-related

[基金项目] 昆明医科大学研究生创新基金项目(2013S31)

[作者简介] 陈建春(1985-),男,江西宜春人,主治医师,硕士,电话:15987139206,Email: cjc15398570502@sina.com.

[通讯作者] 周臣,硕士,电话:15808866927.

[收稿日期] 2017-06-30 **[修回日期]** 2017-07-05 **网络出版时间:** 2017-07-21 16:28:10

ed hormones and oxidative stress-related molecules were determined. **Results:** At T1 and T2, serum TSH, T3, T4, ACTH, Cor, NE, E, ADH, AT-II, ROS, MDA, SOD and HO-1 levels of DO group were not significantly different from those of group C ($P>0.05$); at T3, serum TSH, T3, T4, ACTH, Cor, NE, E, ADH, AT-II, ROS and MDA levels of DO group were significantly lower than those of group C while SOD and HO-1 levels were significantly higher than those of group C ($P<0.05$). **Conclusion:** Dexmedetomidine combined with oxycodone can inhibit the systemic stress response in recovery of gynecological laparoscopic operation.

[KEY WORDS] Laparoscopy; Emergence agitation; Dexmedetomidine; Oxycodone hydrochloride; Stress response

腹腔镜手术是普外科、妇产科常用的手术方式,具有手术视野清晰、操作精细、组织创伤程度较小的特点^[1]。尽管如此,腹腔镜手术过程中所建立的气腹环境会对心肺造成一定程度的压迫,一方面会直接影响呼吸和循环功能、造成术中生命体征的波动,另一方面也会造成应激反应显著激活^[2,3]。在腹腔镜手术的苏醒期,受到手术操作、气腹条件以及拔管刺激等因素的影响,对躁动的耐受性显著下降,部分患者会出现显著的苏醒期躁动并引起应激反应加剧。右美托咪定和羟考酮在药理学作用上具有互补特性,前者是 α_2 肾上腺素能受体的激动剂,后者是阿片受体激动剂,小剂量联合使用既能发挥两种药物各自的药理学特性、又能最大限度的避免不良反应的发生^[4]。本研究分析了右美托咪定与羟考酮联用对妇科腹腔镜手术苏醒期全身应激反应程度的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年6月~2016年12月期间在昆明医科大学第二附属医院接受腹腔镜手术的86例患者作为研究对象,所有患者因非恶性肿瘤疾病接受CO₂气腹腹腔镜手术,ASA分级I~II级。采用随机数表法将入组的86例患者分为右美托咪定联合羟考酮组(DO组)和对照组(C组),每组各43例。DO组患者年龄37~56岁,ASA I级27例、ASA II级16例;C组患者年龄35~55岁,ASA I级28例、ASA II级15例。两组患者一般资料的比较无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 麻醉方法

两组患者均采用相同的方法进行麻醉诱导及维持,诱导方法如下:咪达唑仑0.05 mg/kg、舒芬太尼0.3 μ g/kg、丙泊

酚1.5 mg/kg、顺式阿曲库铵0.15 mg/kg一次静脉注射,气管插管后连接呼吸机、机械通气;维持方法如下:丙泊酚和瑞芬太尼靶控输注,丙泊酚根据BIS值调整、使BIS值维持在40~50,瑞芬太尼有效浓度设定为3~5 ng/mL,同时吸入七氟烷并维持浓度在0.5 MAC,必要时追加注射顺式阿曲库铵。DO组患者手术结束后给予右美托咪定0.25 μ g/kg、盐酸羟考酮0.04 mg/kg微泵注射、5 min内注射完成。

1.3 血清应激指标检测方法

麻醉诱导前(T1),手术结束时、微泵注入右美托咪定及盐酸羟考酮前(T2),苏醒期(T3),采集两组患者外周血5~8 mL,离心分离血清后采用电化学发光试剂盒测定促甲状腺激素(TSH)、T3、T4、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇(Cor)的含量,采用酶联免疫吸附试剂盒测定NE、E、抗利尿激素(ADH)、血管紧张素(AT-II)的含量,采用放射免疫沉淀试剂盒测定超氧化物歧化酶(SOD)、HO-1、活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)的含量。

1.4 统计学处理

采用SPSS18.0软件录入数据并进行分析,两组间上述血清检测数据的分析采用t检验,检验结果按照 $P<0.05$ 判断差异有统计学意义。

2 结果

2.1 垂体-靶腺轴相关激素的含量

T1~T3,两组患者血清中垂体-靶腺轴相关激素TSH (pg/mL)、T3 (μ mol/L)、T4 (μ mol/L)、ACTH (pg/mL)、Cor (pg/mL)含量的分析如下:DO组患者T1、T2时血清中TSH、T3、T4、ACTH、Cor的含量与C组比较无显著性差异($P>0.05$),DO组患者T3时血清中TSH、T3、T4、ACTH、Cor的含量均显著低于C组($P<0.05$);两组患者T2、T3时血清中TSH、T3、T4、ACTH、Cor的含量均显著高于T1($P<0.05$),两组患者T3时血清中TSH、T3、T4、ACTH、Cor的含量均显著高于T2($P<0.05$)。见表1。

表1 两组围手术期血清中垂体-靶腺轴相关激素的含量比较($n=43, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	TSH	T3	T4	ACTH	Cor
DO组	T1	1.25 \pm 0.17	1.77 \pm 0.20	85.5 \pm 10.3	14.8 \pm 1.9	126.7 \pm 15.7
	T2	1.98 \pm 0.25 ^①	2.21 \pm 0.34 ^①	115.2 \pm 15.6 ^①	27.6 \pm 3.7 ^①	164.2 \pm 20.4 ^①
	T3	2.75 \pm 0.35* ^{①②}	2.67 \pm 0.39* ^{①②}	138.5 \pm 19.2* ^{①②}	33.2 \pm 4.9* ^{①②}	216.5 \pm 26.9* ^{①②}
C组	T1	1.30 \pm 0.18	1.81 \pm 0.22	87.1 \pm 10.2	15.1 \pm 1.8	128.3 \pm 17.8
	T2	2.03 \pm 0.29 ^①	2.29 \pm 0.32 ^①	118.1 \pm 14.6 ^①	28.3 \pm 3.9 ^①	166.5 \pm 19.2 ^①
	T3	4.57 \pm 0.52 ^{①②}	3.87 \pm 0.52 ^{①②}	193.5 \pm 22.4 ^{①②}	45.6 \pm 5.9 ^{①②}	287.5 \pm 32.5 ^{①②}

注:DO组与C组比较,* $P<0.05$;与T1时间比较,^① $P<0.05$;与T2时间比较,^② $P<0.05$ 。

2.2 血管活性相关激素的含量

T1~T3, 两组患者血清中血管活性相关激素 NE、E、ADH、AT-II 含量的分析如下: DO 组患者 T1、T2 时血清中 NE、E、ADH、AT-II 的含量与 C 组比较无显著性差异 ($P > 0.05$), DO 组患者 T3 时血清中 NE、E、ADH、AT-II 的含量均显著低于 C 组 ($P < 0.05$); 两组患者 T2、T3 时血清中 NE、E、ADH、AT-II 的含量均显著高于 T1 ($P < 0.05$), 两组患者 T3 时血清中 NE、E、ADH、AT-II 的含量均显著高于 T2 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组围手术期血清中血管活性相关激素的含量比较 ($n=43$, $\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	NE	E	ADH	AT-II
DO 组	T1	682.3±89.4	186.5±22.5	2.48±0.32	14.51±1.98
	T2	778.1±92.4 ^①	245.2±31.8 ^①	7.59±0.93 ^①	22.52±3.48 ^①
	T3	902.4±112.5* ^{①②}	289.2±36.9* ^{①②}	10.26±1.85* ^{①②}	27.61±3.94* ^{①②}
C 组	T1	687.1±92.4	184.1±23.1	2.74±0.35	15.11±2.03
	T2	781.2±94.5 ^①	248.5±32.4 ^①	7.71±0.89 ^①	23.16±3.77 ^①
	T3	1356.2±18.93 ^{①②}	379.2±47.7 ^{①②}	17.72±2.35 ^{①②}	37.29±5.25 ^{①②}

注: DO 组与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与 T1 时间比较, ^① $P < 0.05$; 与 T2 时间比较, ^② $P < 0.05$ 。

2.3 氧化应激相关分子的含量

T1~T3, 两组患者血清中氧化应激相关分子 SOD(U/mL)、HO-1(U/mL)、ROS($\mu\text{mol/mL}$)、MDA($\mu\text{mol/mL}$) 含量的分析如下: DO 组患者 T1、T2 时血清中 SOD、HO-1、ROS、MDA 的含量与 C 组比较无显著性差异 ($P > 0.05$), DO 组患者 T3 时血清中 SOD 和 HO-1 的含量显著高于 C 组、ROS 和 MDA 的含量均显著低于 C 组 ($P < 0.05$); 两组患者 T2、T3 时血清中 SOD 和 HO-1 的含量显著低于 T1、ROS 和 MDA 的含量均显著高于 T1; 两组患者 T3 时血清中 SOD 和 HO-1 的含量显著低于 T2、ROS 和 MDA 的含量均显著高于 T2 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组围手术期血清中氧化应激相关分子的含量比较 ($n=43$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SOD	HO-1	ROS	MDA
DO 组	T1	88.92±10.81	68.29±8.14	72.49±9.35	4.85±0.62
	T2	71.25±8.93	61.52±7.68	89.51±10.27	6.31±0.89
	T3	65.53±7.84	53.24±7.24	102.24±14.52	7.96±0.93
C 组	T1	89.21±10.67	69.11±8.94	73.11±9.83	4.91±0.59
	T2	70.98±9.27	60.89±8.25	90.03±10.78	6.26±0.84
	T3	46.62±6.25	39.58±5.62	139.52±18.92	9.68±1.15

注: DO 组与 C 组比较, * $P < 0.05$; 与 T1 时间比较, ^① $P < 0.05$; 与 T2 时间比较, ^② $P < 0.05$ 。

3 讨论

妇科腹腔镜手术苏醒期的躁动会引起强烈的应激反应并影响苏醒质量及术后恢复, 同时也会造成血流动力学波动、心肌做功和耗氧增加。因此, 需要通过药物干预来预防或减轻苏醒期造成的程度。目前, 用于麻醉苏醒期的药物较多, 但是单一药物应用的局限性较大, 小剂量药物的镇痛、镇静作用不确切, 而大剂量药物又会引起较多的不良反应、不利于

麻醉苏醒。右美托咪定和盐酸羟考酮是两种麻醉苏醒期常用的药物。前者是一类新型的 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 能够降低交感神经活性并起到镇静、抑制应激的作用, 但是对循环影响较大, 容易发生低血压和心动过缓^[5-8]; 后者是新型的阿片受体激动剂, 具有较强的镇痛、镇静效应, 但是较大剂量的羟考酮会造成呼吸抑制^[9,10]。已有研究报道, 小剂量右美托咪定联合羟考酮能够减轻胃肠道手术全麻苏醒期的躁动程度^[11], 但是关于该联合用药方案对妇科腹腔镜手术苏醒期躁动及相应应激反应的影响尚未见报道。

苏醒期躁动引起的应激反应会造成下丘脑-垂体-靶腺轴的功能发生改变, 进而引起相关内分泌激素合成和分泌的异常。肾上腺和甲状腺是在应激反应激活过程中重要的效应腺体, 前者在垂体促激素 ACTH 的作用下能够合成和分泌 Cor, 后者在垂体促激素 TSH 的作用下能够合成和分泌的 T3 和 T4。Cor 分泌进入血液循环后能够增强机体耐受创伤刺激的能力, 影响体内能量物质的代谢^[12,13]; T3 和 T4 能够增强机体的基础代谢率, 增加能量代谢并为机体供能。本文通过分析围手术期上述垂体-靶腺轴相关激素的含量可知: 两组患者 T1~T3 血清中 TSH、T3、T4、ACTH、Cor 的含量均呈升高趋势, 这就说明手术操作所造成的创伤会激活应激反应、手术后苏醒期躁动均进一步放大应激反应。在此基础上分析两组患者间上述垂体-靶腺轴相关激素含量的差异可知: DO 组患者 T1、T2 时血清中 TSH、T3、T4、ACTH、Cor 的含量与 C 组比较无异, DO 组患者 T3 时血清中 TSH、T3、T4、ACTH、Cor 的含量均显著低于 C 组。这就说明右美托咪定联合羟考酮能够减轻苏醒期的全身应激反应, 减少垂体-靶腺轴相关激素的分泌。

苏醒期应激反应除了会影响内分泌激素的合成和分泌外, 还会造成 NE、E、ADH、AT-II 等多种血管活性因子发生改变。NE 和 E 是由肾上腺髓质分泌的血管活性因子, 能够增强交感神经活性并引起血管收缩、促进心肌收缩和做功; ADH 是由神经垂体合成和分泌的血管活性因子, 能够增强肾小管对水钠的重吸收、增加循环血量并维持血浆胶体渗透压; AT-II 是 RAS 系统的效应分子, 在血管紧张素转化酶的作用下生成并作用于血管、引起血管收缩^[14,15]。本文通过分析围手术期上述血管活性相关

激素的含量可知:两组患者 T1~T3 血清中 NE、E、ADH、AT-Ⅱ 的含量均呈升高趋势,这就说明手术操作所造成的创伤会激活应激反应、手术后苏醒期躁动均进一步放大应激反应。在此基础上分析两组患者间上述血管活性相关激素含量的差异可知:DO 组患者 T1、T2 时血清中 NE、E、ADH、AT-Ⅱ 的含量与 C 组比较无异,DO 组患者 T3 时血清中 NE、E、ADH、AT-Ⅱ 的含量均显著低于 C 组。这就说明右美托咪定联合羟考酮能够减轻苏醒期的全身应激反应,减少血管活性相关激素的分泌。

苏醒期应激反应过程中血流动力学的波动会引起氧自由基生成增多,与组织中的脂质发生氧化反应会造成组织损伤,同时生成 MDA。体内 SOD、HO-1 是重要的抗氧化酶,能够通过催化还原反应来清除氧自由基;应激过程中氧自由基的大量生成会不断消耗 SOD、HO-1^[16,17]。本文通过分析围手术期上述氧化应激相关分子的含量可知:两组患者 T1~T3 血清中 SOD、HO-1 的含量均呈降低趋势,ROS、MDA 的含量均呈升高趋势,这就说明手术操作所造成的创伤会激活氧化应激反应、减弱抗氧化力,手术后苏醒期躁动均进一步放大氧化应激反应、减弱抗氧化力。在此基础上分析两组患者间上述氧化应激相关分子含量的差异可知:DO 组患者 T1、T2 时血清中 SOD、HO-1、ROS、MDA 的含量与 C 组比较无异,DO 组患者 T3 时血清中 SOD 和 HO-1 的含量显著高于 C 组、ROS 和 MDA 的含量均显著低于 C 组。这就说明右美托咪定联合羟考酮能够减轻苏醒期的氧化应激反应,减少氧化产物的生成、增强抗氧化力。

右美托咪定与羟考酮联用能够抑制妇科腹腔镜手术苏醒期的全身应激反应,减少垂体-靶腺轴相关激素及血管活性相关激素的分泌、氧化产物的生成。

参考文献

- 1 Tanaka T, Terai Y, Hayashi S, et al. Comparison between laparoscopy and laparotomy in systematic para-aortic lymphadenectomy for patients with endometrial cancer: a retrospective multicenter study [J]. *J Gynecol Surg*, 2017, 33(3): 105-110.
- 2 Dai Z, Li C, Wang X, et al. A new laparoscopic technique of inguinal ligament suspension for vaginal vault prolapse [J]. *Int J Surg*, 2017, 3(43): 131-136.
- 3 Anand N, Handler M, Khan A, et al. Disseminated peritoneal leiomyomatosis status post laparoscopic hysterectomy with mor-

- 4 Wang X, Wang K, Wang B, et al. Effect of oxycodone combined with dexmedetomidine for intravenous patient-controlled analgesia after video-assisted thoracoscopic lobectomy [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(4):1015-1021.
- 5 Panchgar V, Shetti AN, Sunitha HB, et al. The effectiveness of intravenous dexmedetomidine on perioperative hemodynamics, analgesic requirement, and side effects profile in patients undergoing laparoscopic surgery under general anesthesia[J]. *Anesth Essays Res*, 2017, 11(1):72-77.
- 6 Han C, Ge SJ, Huang SQ, et al. Influence of different menstrual phases on the Bispectral Index during dexmedetomidine sedation [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2016, 32(11): 586-592.
- 7 倪红伟,贺广宝,史东平.不同剂量右美托咪定对老年患者术后谵妄的影响研究[J].*中国全科医学*, 2016, 19(S1): 82-84.
- 8 郑洁,胡滨,张英,等.右美托咪定对全麻腹腔镜胆囊切除术患者应激反应的影响[J].*实用临床医药杂志*, 2015, 19(19): 48-50,54.
- 9 Kim NS, Lee JS, Park SY, et al. Oxycodone versus fentanyl for intravenous patient-controlled analgesia after laparoscopic supracervical hysterectomy: A prospective, randomized, double-blind study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(10): e6286.
- 10 Kim NS, Kang KS, Yoo SH, et al. A comparison of oxycodone and fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after laparoscopic hysterectomy [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2015, 68(3):261-266.
- 11 李运,秦美满,方波.右美托咪定联合盐酸羟考酮对胃肠手术老年患者麻醉苏醒期的影响[J].*中国新药杂志*, 2016, 25(8):903-907.
- 12 Krog AH, Thorsby PM, Sahba M, et al. Perioperative humoral stress response to laparoscopic versus open aortobifemoral bypass surgery [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, 77(2):83-92.
- 13 Sidiropoulou I, Tsaousi GG, Pourzitaki C, et al. Impact of anesthetic technique on the stress response elicited by laparoscopic cholecystectomy: a randomized trial [J]. *J Anesth*, 2016, 30(3): 522-525.
- 14 Farag E, Maheshwari K, Morgan J, et al. An update of the role of renin angiotensin in cardiovascular homeostasis[J]. *Anesth Analg*, 2015, 120(2): 275-292.
- 15 Salvetti G, Di Salvo C, Ceccarini G, et al. Chronic renin-angiotensin system (ras) blockade may not induce hypotension during anaesthesia for bariatric surgery [J]. *Obes Surg*, 2016, 26(6): 1303-1307.
- 16 Yagishita Y, Uruno A, Fukutomi T, et al. Nrf2 improves leptin and insulin resistance provoked by hypothalamic oxidative stress [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(8): 2030-2044.
- 17 Kelly AS, Ryder JR, Marlatt KL, et al. Changes in inflammation, oxidative stress and adipokines following bariatric surgery among adolescents with severe obesity [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(2):275-280.