

右美托咪啶可减轻骨科止血带所致缺血再灌注诱发的氧化应激和炎性损伤

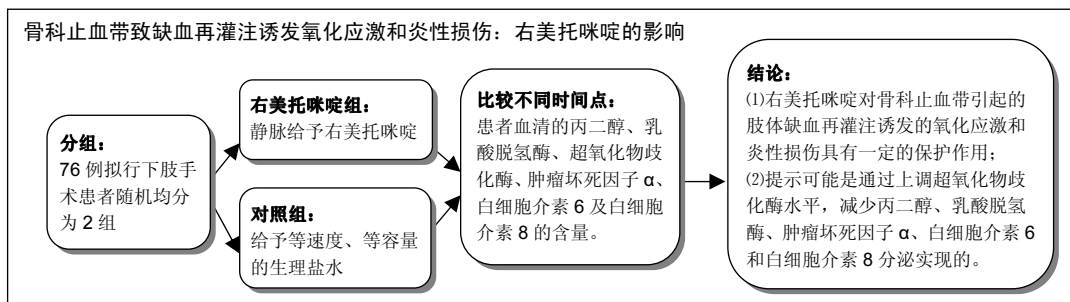
沈鹏飞, 王斌, 谢子康, 郑冲, 瞿玉兴(常州市中医医院骨一科, 江苏省常州市 213000)

引用本文: 沈鹏飞, 王斌, 谢子康, 郑冲, 瞿玉兴. 右美托咪啶可减轻骨科止血带所致缺血再灌注诱发的氧化应激和炎性损伤[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(16):2489-2494.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.16.006

ORCID: 0000-0003-3216-3317(沈鹏飞)

文章快速阅读:



沈鹏飞, 男, 1983年生, 江苏省常州市人, 汉族, 硕士, 2009年南京中医药大学毕业, 主治医师, 主要从事关节外科的研究。

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2017)16-02489-06

稿件接受: 2017-01-10

文题释义:

氧化应激的定量评价方法:大致分3类:①测定由活性氧修饰的化合物;②测定活性氧消除系统酶和抗氧化物质的量;③测定含有转录因子的氧化应激指示物。进一步尚有:①生物体内氧化应激的程度足以产生应答;②活体内难以蓄积;③在活体内不是被代谢,而是稳定存在,等等。理解这些要点对于临床普及推广都很有用。

缺血再灌注损伤:是指对组织造成损伤的主要因素,不是缺血本身,而是恢复血液供应后,过量的自由基攻击这部分重新获得血液供应的组织内的细胞造成的,这种损伤叫做“组织缺血再灌注损伤”。

摘要

背景:多项研究表明右美托咪啶可抵抗止血带诱发的缺血-再灌注机体损伤。

目的:观察右美托咪啶对骨科止血带所致缺血再灌注诱发的氧化应激和炎性损伤的影响。

方法:76例拟行骨科下肢手术的患者随机均分为2组:右美托咪啶组静脉在10 min内给予右美托咪啶,负荷剂量 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$,后改为维持剂量 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 至手术结束,对照组给予等速度、等容量的生理盐水。分别测定并比较上止血带前、松止血带后10, 60, 120 min各时间点患者血清的丙二醇、乳酸脱氢酶、超氧化物歧化酶、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6及白细胞介素8的水平。

结果与结论:①止血带处理后,与上止血带前相比,松止血带后各时间点2组患者血清丙二醇、乳酸脱氢酶、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6和白细胞介素8水平显著升高($P < 0.05$),超氧化物歧化酶含量显著降低($P < 0.05$);②与对照组相比,右美托咪啶组患者在松止血带后各时间点的血清丙二醇、乳酸脱氢酶、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6和白细胞介素8水平显著降低($P < 0.05$),超氧化物歧化酶含量显著升高($P < 0.05$);③结果说明,右美托咪啶对骨科止血带引起的肢体缺血再灌注诱发的氧化应激和炎性损伤具有一定的保护作用,提示可能是通过上调超氧化物歧化酶水平,减少丙二醇、乳酸脱氢酶、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6和白细胞介素8分泌实现的。

关键词:

组织构建; 组织工程; 右美托咪啶; 止血带; 缺血再灌注; 氧化应激; 炎性损伤; 江苏省自然科学基金

主题词:

右美托咪啶; 止血; 缺血再灌注; 氧化应激; 组织工程

基金资助:

江苏省自然科学基金项目(BK20131485); 常州市科技计划项目(CJ20141205)

Dexmedetomidine relieves oxidative stress and inflammatory damage after tourniquet-induced ischemia/reperfusion injury

Shen Peng-fei, Wang Bin, Xie Zi-kang, Zheng Chong, Qu Yu-xing (First Department of Orthopaedics, Changzhou TCM Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China)

Shen Peng-fei, Master, Attending physician, First Department of Orthopaedics, Changzhou TCM Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China

Abstract

BACKGROUND: Dexmedetomidine has been shown to fight against ischemia/reperfusion injury induced by tourniquets.

OBJECTIVE: To study the effects of dexmedetomidine on the oxidative stress and inflammatory damage caused by tourniquet-induced ischemia/reperfusion injury.

METHODS: Seventy-six patients scheduled for lower limb operation were randomized into two groups: patients in dexmedetomidine group were given the intravenous injection of 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine for 10 minutes, followed by 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$ until the end of operation; while the controls were subjected to 0.9% saline injection at an equivalent velocity and volume. The levels of serum propanediol, lactic dehydrogenase, superoxyde dismutase, tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and -8 were detected before tourniquet inflation, 10, 60 and 120 minutes after tourniquet release.

RESULTS AND CONCLUSION: In both two groups, the serum levels of propanediol, lactic dehydrogenase, tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and -8 after tourniquet release were significantly higher and the serum superoxyde dismutase level was significantly lower than those before tourniquet inflation ($P < 0.05$). Compared with the control group, dexmedetomidine significantly reduced the serum levels of propanediol, lactic dehydrogenase, tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and -8, and increased the serum superoxyde dismutase level after tourniquet release ($P < 0.05$). These results suggest that dexmedetomidine can attenuate the oxidative stress and inflammatory damage resulting from tourniquet-induced ischemia/reperfusion injury probably by up-regulating the serum superoxyde dismutase level, and down-regulating the serum levels of propanediol, lactic dehydrogenase, tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and -8.

Subject headings: Dexmedetomidine; Hemostasis; Reperfusion Injury; Oxidative Stress; Tissue Engineering

Funding: the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK20131485; the Science and Technology Program of Changzhou, No. CJ20141205

Cite this article: Shen PF, Wang B, Xie ZK, Zheng C, Qu YX. Dexmedetomidine relieves oxidative stress and inflammatory damage after tourniquet-induced ischemia/reperfusion injury. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2017;21(16):2489-2494.

0 引言 Introduction

骨科手术为保持清晰视野常使用止血带, 容易造成组织和器官缺血/再灌注损伤, 肢体缺血-再灌注还可导致远隔器官如心脏, 肺脏等的损伤, 机制可能与缺血-再灌注诱发的氧化应激和炎性损伤有关^[1-2]。如何减轻止血带诱发的肢体缺血再灌注损伤具有显著的临床意义。临床常用的全身麻醉药异丙酚和七氟醚均可减轻膝关节韧带修复患者止血带诱发的下肢缺血再灌注损伤, 使血清丙二醇和肿瘤坏死因子 α 水平显著降低^[3]。

右美托咪啶属于 α_2 -肾上腺素受体($\alpha_2\text{AR}$)激动剂, 具有镇静、催眠、抑制交感神经兴奋等作用, 围术期使用右美托咪啶可以减轻手术应激反应, 维持血流动力学稳定, 降低术后不良事件发生率。研究表明右美托咪啶用于髋关节置换后镇静可减轻机体的炎症反应, 抑制C-反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 的表达, 有利于患者髋关节功能的恢复^[4]; 应用右美托咪啶还可明显减轻老年全麻患者止血带反应, 有效提高老年患者在全麻下行全膝关节置换的安全系数^[5]。

多项研究表明右美托咪啶可抵抗止血带诱发的缺血-再灌注机体损伤^[6-7], 骨科下肢手术患者应用右美托咪啶预处理, 对止血带引起的肢体缺血再灌注致肺损伤具有一定的保护作用, 可能是通过降低单核细胞Toll样受体4(TLR4)表达、白细胞介素6、白细胞介素8和肿瘤坏死因子 α 的分泌来实现的^[8-9]; 还有研究表明右美托咪啶不仅可增强上肢手术患者罗哌卡因臂丛神经阻滞效果, 还可减轻止血带诱发的上肢缺血再灌注损伤, 使血清丙二醇和缺血修饰蛋白(IMA)浓度显著下降^[10-11]。右美托咪啶预处理通过保护内皮细胞和减轻脂质过氧化损伤, 改善单侧下肢手术患者使用止血带造成的缺血-再灌注所致肺换气功能障碍^[12]。然而另有研究证实右美托咪啶并不能降低止血带诱发的缺血-再灌注水平^[13], 右美托咪啶的这种作用还存在一定程度的争

议。为进一步验证右美托咪啶在骨科止血带诱发缺血-再灌注损伤中的保护作用, 研究拟观察右美托咪啶对骨科止血带所致缺血再灌注诱发氧化应激和炎性损伤的影响, 为减轻骨科手术后缺血-再灌注损伤提供一定的参考依据。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 随机对照观察。

1.2 时间及地点 病例来源于2015年2月至9月在常州市中医医院择期行下肢手术需要上止血带的患者。

1.3 对象 选取本院2015年2月至9月择期行下肢手术需要上止血带的患者76例, 美国麻醉师协会(ASA)分级 I - II 级; 男44例, 女32例; 年龄(40.6 \pm 7.8)岁; 体质指数(23.1 \pm 1.8) kg/m^2 ; 手术种类包括胫骨髁间骨折切开复位内固定术32例, 跟腱断裂修补16例, 踝关节骨折切开复位内固定15例, 胫腓骨骨折切开复位内固定13例。采用随机数字表法分为对照组和右美托咪啶组, 各38例。研究经常州市中医医院伦理委员会批准。

1.3.1 纳入标准 ①择期行胫骨髁间骨折切开复位内固定、跟腱断裂修补、踝关节骨折切开复位内固定、胫腓骨骨折切开复位内固定等下肢手术需要上止血带的患者; ②患者及家属均签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 术中失血血红蛋白 $< 70 \text{ g/L}$, 糖尿病, 窦性心动过缓或房室传导阻滞, 神经肌肉病变, 术前服用非类固醇类抗炎药或糖皮质激素者, 严重心肺脑等内科并发症, 神经阻滞部位感染, 有感染征象者。

1.3.3 剔除标准 ①不符合纳入标准, 或符合排除标准者; ②记录不完整者。

1.3.4 脱落(退出)标准 ①使用其他影响结果判断的药物; ②受试者不愿意继续进行临床试验, 向主管医生提出退出者。

1.4 方法

1.4.1 麻醉方法 患者入手术室后开放外周静脉, 输注乳酸钠林格氏液6-8 mL/kg, 常规监测血压、心电图及脉搏氧饱和度。所有患者均在神经刺激仪引导下腰丛-坐骨神经阻滞麻醉下手术。神经刺激仪正极与患侧下肢皮肤的一个电极相连, 负极连接神经刺激针(0.8 mm×100 mm), 刺激强度起始电流1 mA, 刺激频率2 Hz, 脉冲0.1 ms。患者取非手术侧在下侧卧并完全伸展, 手术侧曲髋屈膝。①腰丛阻滞定位: 将腰椎各棘突连接形成中线, 经术侧髂后上棘与中线做平行线, 将两线之间经双侧髂嵴的垂直线等分为3份, 进针点为中外1/3点偏头侧1 cm处, 诱发运动反应为股四头肌颤搐; ②坐骨神经阻滞定位: 在髂后上棘和股骨大转子后缘中点之间的连线作垂直平分线, 此线延长3-5 cm与大转子和骶管裂孔连线相交处即为进针点, 诱发运动反应为踝跖屈足内翻或踝背屈足外翻。若出现相应诱发反应, 可将刺激电流强度调低至0.3-0.4 mA, 若适宜的运动反应仍然存在, 间断回吸阻滞针尾连接器无血后于腰丛阻滞注射0.5%罗哌卡因20 mL+1%利多卡因10 mL, 坐骨神经阻滞注射0.5%罗哌卡因10 mL+1%利多卡因10 mL。操作完毕后, 患侧股静脉和股动脉用留置针穿刺开放通路, 肝素封管留针备用。术中如发生低血压(较基础值下降30%以下), 静脉推注麻黄碱5-10 mg; 如发生高血压(较基础值升高30%以上), 静脉推注尼卡地平2 mg; 如发生窦性心动过缓(心率< 50次/min), 静脉注射阿托品0.2 mg。

1.4.2 给药方法 于上止血带之前10 min, 右美托咪啶组静脉给予右美托咪啶1 μg/kg(江苏恒瑞医药公司生产, 批号: 14780135), 输注完后改为每小时维持剂量0.5 μg/kg至手术结束; 对照组给予相同速度和容量的生理盐水。静脉输注右美托咪啶或生理盐水10 min后, 在患肢大腿中上1/3处上止血带, 驱血加压设置为术前收缩压加100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 止血带维持60 min后放松10 min, 设定总时间为60-120 min。

1.4.3 采血 分别于上止血带前、松止血带后10 min、松止血带后60 min、松止血带后120 min共4个时间点抽取手术侧股静脉血4 mL, 用移液管吸取上层血清装于灭菌的Eppendorf管中盖紧封口, -20 °C低温保存。

1.5 主要观察指标 ①使用比色法检测乳酸脱氢酶含量, 试剂盒购自南京建成生物技术公司; ②使用酶联免疫吸附印迹法(ELISA)检测超氧化物歧化酶、丙二醇、肿瘤坏死因子α、白细胞介素6、白细胞介素8的水平, 试剂盒购自武汉华美生物工程公司, 具体操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.6 统计学分析 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 使用SPSS 20.0分析数据, 两组间计数资料比较采用 χ^2 检验; 两组间计量资料比较采用配对 t 检验; 多组间均数比较行方差分析, 两两比较采用SNK- q 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 纳入患者76例, 按意向性处理分析, 全部进入结果分析。

2.2 两组患者基线资料分析 见表1。

表1 两组患者基线资料比较

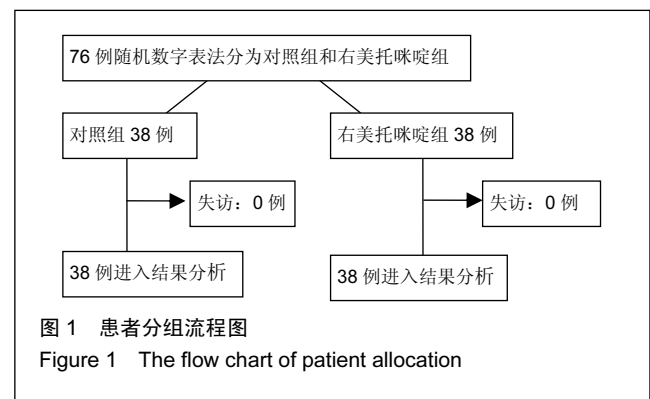
Table 1 Comparison of the baseline data of patients between groups

项目	对照组 (n=38)	右美托咪啶组 (n=38)	P
性别(男/女, n)	20/18	22/16	> 0.05
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	41±8	41±8	> 0.05
体质量指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23±2	23±2	> 0.05
髋关节骨折切开复位内固定(n)	15	17	> 0.05
跟腱断裂修补(n)	9	7	> 0.05
踝关节骨折切开复位内固定(n)	8	7	> 0.05
胫腓骨骨折切开复位内固定(n)	6	7	> 0.05

表注: 2组患者年龄、性别、体质量指数和手术种类等一般资料比较差异均无显著性意义(均 $P > 0.05$)。

采用随机数字表法分为对照组和右美托咪啶组, 各38例。研究经本院伦理委员会批准。

两组患者分组流程图见图1。



2.3 止血带应用时间 右美托咪啶组患者止血带所用时间(80.5±13.6) min, 与对照组(82.7±12.4) min比较, 差异无显著性意义($t=0.737$, $P > 0.05$)。此外, 两组患者术中均未使用麻黄碱和硫酸阿托品, 亦无患者需行面罩辅助通气。

2.4 氧化应激指标 止血带处理后, 与上止血带前时间点相比, 两组患者松止血带后3个时间点血清丙二醇、乳酸脱氢酶含量显著升高, 超氧化物歧化酶含量显著降低, 不同时间点各指标两两比较, 差异均有显著性意义(均 $P < 0.05$)。与对照组比较, 右美托咪啶组患者在松止血带后3个时间点的血清丙二醇、乳酸脱氢酶含量显著降低, 超氧化物歧化酶含量显著升高, 差异均有显著性意义(均 $P < 0.05$)。两组患者上止血带前时间点血清丙二醇、乳酸脱氢酶和超氧化物歧化酶含量比较差异均无显著性意义(均 $P > 0.05$)。见表2-4。

2.5 血清肿瘤坏死因子α、白细胞介素6、白细胞介素8水平 止血带处理后, 与上止血带前时间点相比, 两组患者

表2 两组患者血清超氧化物歧化酶含量比较 ($\bar{x}\pm s, n=38, U/mL$)
Table 2 Comparison of the serum superoxyde dismutase level of patients between groups

组别	超氧化物歧化酶			
	上止血带前	松止血带后 10 min	松止血带后 60 min	松止血带后 120 min
对照组	179.8±18.1	156.1±14.8	123.6±20.5	104.0±16.2
右美托咪啶组	186.2±17.4	175.6±16.9	154.2±24.3	150.6±18.3
<i>t</i>	1.571	5.351	5.933	11.754
<i>P</i>	0.120	< 0.01	< 0.01	< 0.01

表4 两组患者血清乳酸脱氢酶含量比较 ($\bar{x}\pm s, n=38, U/L$)
Table 4 Comparison of the serum lactic dehydrogenase level of patients between groups

组别	乳酸脱氢酶			
	上止血带前	松止血带后 10 min	松止血带后 60 min	松止血带后 120 min
对照组	163.2±57.4	214.2±58.3	201.5±47.2	188.0±51.3
右美托咪啶组	159.7±71.8	183.6±49.5	170.6±34.3	161.2±44.6
<i>t</i>	0.235	2.466	3.265	2.430
<i>P</i>	0.815	0.016	0.002	0.018

表6 两组患者血清白细胞介素6质量浓度比较 ($\bar{x}\pm s, n=38, ng/L$)
Table 6 Comparison of the serum interleukin-6 level of patients between groups

组别	白细胞介素6			
	上止血带前	松止血带后 10 min	松止血带后 60 min	松止血带后 120 min
对照组	1.9±0.6	7.1±1.9	6.8±1.6	5.1±1.3
右美托咪啶组	1.8±0.7	5.7±1.6	4.6±1.4	3.8±1.1
<i>t</i>	0.669	3.474	6.379	4.706
<i>P</i>	0.506	< 0.01	< 0.01	< 0.01

松止血带后3个时间点血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、白细胞介素8水平显著升高,不同时间点各指标两两比较,差异均有显著性意义(均 $P < 0.05$)。与对照组比较,右美托咪啶组患者在松止血带后3个时间点的血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、白细胞介素8水平显著降低,差异均有显著性意义(均 $P < 0.05$),两组患者上止血带前时间点血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、白细胞介素8水平比较差异均无显著性意义(均 $P > 0.05$),见表5-7。

2.6 不良反应 两组患者均为发生感染、骨折不愈合等不良反应,右美托咪啶组患者亦未出现过敏等药物不良反应。

3 讨论 Discussion

临床上使用止血带可诱发肢体缺血-再灌注,缺血-再灌注损伤产生大量氧自由基,引起脂质过氧化,氧化细胞膜磷脂中的多不饱和脂肪酸损伤细胞膜,从而直接损伤细胞;损伤细胞膜,进而引起溶酶体、微粒体及线粒体破裂;还损伤血管内皮系统,增加血管壁的通透性,导致组

表3 两组患者血清丙二醇浓度比较 ($\bar{x}\pm s, n=38, \mu mol/L$)
Table 3 Comparison of the serum propanediol level of patients between groups

组别	丙二醇			
	上止血带前	松止血带后 10 min	松止血带后 60 min	松止血带后 120 min
对照组	4.3±0.7	6.7±0.5	5.6±0.6	5.3±0.5
右美托咪啶组	4.5±0.5	5.6±0.6	5.2±0.4	4.8±0.6
<i>t</i>	1.433	8.682	3.419	3.946
<i>P</i>	0.156	< 0.01	0.001	< 0.01

表5 两组患者血清肿瘤坏死因子 α 质量浓度比较($\bar{x}\pm s, n=38, ng/L$)
Table 5 Comparison of the serum tumor necrosis factor- α level of patients between groups

组别	肿瘤坏死因子 α			
	上止血带前	松止血带后 10 min	松止血带后 60 min	松止血带后 120 min
对照组	2.3±0.9	7.2±1.5	6.8±1.5	6.3±1.6
右美托咪啶组	2.2±0.8	6.0±1.3	5.1±1.2	4.6±1.2
<i>t</i>	0.512	3.727	5.455	5.240
<i>P</i>	0.610	< 0.01	< 0.01	< 0.01

表7 两组患者血清白细胞介素8质量浓度比较 ($\bar{x}\pm s, n=38, ng/L$)
Table 7 Comparison of the serum interleukin-8 level of patients between two groups

组别	白细胞介素8			
	上止血带前	松止血带后 10 min	松止血带后 60 min	松止血带后 120 min
对照组	113.8±13.2	164.2±18.4	151.5±17.2	142.0±11.2
右美托咪啶组	115.2±11.8	143.6±16.5	135.8±14.3	121.3±10.6
<i>t</i>	0.487	5.138	4.327	8.275
<i>P</i>	0.627	< 0.01	< 0.01	< 0.01

织水肿,并引起血小板在微血管中的黏附、聚集,造成微循环障碍;还使大量中性粒细胞活化,诱发器官功能障碍;钙超载促进黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶,后者在催化底物反应过程中产生氧自由基,可激活钙依赖性蛋白酶和磷脂酶等加重细胞损伤; Ca^{2+} 与线粒体内含磷酸根化合物结合,形成不溶性磷酸钙,干扰线粒体氧化磷酸化,使ATP生成减少;骨骼肌再灌注后仍有较大比例的营养性毛细血管不能灌注,从而延长组织缺血缺氧时间,加重组织损伤^[14]。

骨科手术应用止血带主要为了减少术中出血量及保持术野清晰,但使用止血带会造成机体组织缺血-再灌注损伤,这成为骨科临床医师当前亟待解决的问题。肢体缺血-再灌注后可引起心、肺、肝、肾等远隔器官功能障碍,因此,预防缺血-再灌注损伤的研究将具有重要意义^[15-16]。多项研究表明药物预处理可以提前启动内源性保护机制,不仅减轻缺血器官损害,对远隔器官也有保护作用^[17-18]。

右美托咪啶是新一代可激活3种 $\alpha 2AR$ 亚型的全激动剂,右美托咪啶除产生镇静、催眠作用外,还具有镇痛、

抑制交感兴奋、抗焦虑、稳定血流动力学和利尿的效应, 主要用于ICU镇静和临床麻醉辅助用药, 其不良反应主要是低血压和心动过缓。 $\alpha 2AR$ 为G蛋白耦联受体, 具有 $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$ 、 $\alpha 2C$ 3个亚型, 分布于全身多种细胞、组织和器官, 可通过调节腺苷酸环化酶以及离子通道活性介导一系列与内源性儿茶酚胺释放相关的重要生理功能和药理学效应。大量氧自由基生成和炎症反应是导致肢体缺血-再灌注损伤的主要病理生理机制。研究表明, 右美托咪啶可通过调节免疫系统降低炎症反应, 激活抗凋亡信号通路保护细胞受损, 对包括脑、心、肺、肾等在内的多种器官的缺血-再灌注损伤产生保护作用^[19-21]。研究证实右美托咪啶可以对40例应用上肢止血带诱发缺血-再灌注机体损伤的患者起到明显保护作用^[22], 但另有研究认为右美托咪啶并不降低止血带引起的缺血-再灌注水平^[13], 推测其可能与给药时间和剂量有关。研究将右美托咪啶应用于骨科止血带所致缺血-再灌注损伤患者, 对血清氧化应激和炎症因子水平进行检测, 探讨右美托咪啶是否具有保护作用及可能的机制。

研究报道, 止血带应用超过60 min可以引起机体发生显著的氧化应激反应^[23]; 细胞因子如肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素1在止血带应用50 min开始增加至67 min达到高峰^[24]。研究选取止血带应用时间为60-120 min, 既满足肢体缺血-再灌注损伤产生的条件, 又不至于对患者产生过度的不良影响。上止血带前上止血带前作为评价两组患者术前全身氧化应激和炎症水平的基础值, 根据文献报道, 机体的再灌注损伤在止血带放气后的5-30 min达到最大值, 且持续存在超过2 h^[25], 故本研究选取松止血带后10 min、60 min、120 min 3个时间点观察患者止血带放气后的再灌注损伤状况。

骨科止血带充放气所引发的阻断肢体的缺血-再灌注损伤不但可以造成肢体原发部位的损伤: 轻者表现为肌肉晚期纤维化、挛缩, 并影响功能; 重者可致肢体坏死。而且还可以引起继发远隔器官损伤, 特别是侧支循环不丰富, 且需氧量高的器官, 如肝、脑、心等, 甚至引起弥散性血管内凝血或多器官功能衰竭。骨科止血带阻断肢体血供后, 阻断部位处于缺血状态, 造成细胞缺氧和高能磷酸化合物分解, 代谢产物蓄积, 在恢复血流后机体处于氧化应激状态, 产生大量的氧自由基^[26-27]。氧自由基主要通过与细胞膜上的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化作用生成脂质过氧化物损伤细胞, 引起线粒体功能障碍、细胞钙离子超载, 脂质过氧化物不稳定, 降解成丙二醇, 其可以释放入血造成远隔器官的损伤。正常机体主要通过抗氧化酶体系来对抗氧自由基的损伤作用, 其中最重要的就是超氧化物歧化酶, 超氧化物歧化酶是源于生命体的一种活性物质, 起到清除氧自由基的作用。超氧化物歧化酶可以将脂质过氧化物转化为 H_2O_2 和水, 而 H_2O_2 又可以被体内的过氧化氢酶转化成水, 从而减少氧自由基对机体的损伤。机体缺血情况下, 骨骼肌内的乳酸脱氢酶大量释入血中, 乳酸脱氢酶含量变化可作为肢体骨骼肌缺血-再灌注损伤的指征^[28]。本研究中

肢体在止血带放松后, 两组氧化应激水平的标志物丙二醇、乳酸脱氢酶含量显著升高, 同时超氧化物歧化酶含量显著下降, 说明机体存在一定程度的缺血-再灌注损伤, 但右美托咪啶组在松止血带后10 min、松止血带后60 min、松止血带后120 min 3个时间点的丙二醇、乳酸脱氢酶含量明显低于对照组, 而超氧化物歧化酶含量则显著高于对照组, 说明右美托咪啶具有一定的抗氧化应激作用, 可以降低机体因止血带所致的缺血-再灌注损伤所引发的氧化应激水平。

炎症反应是造成机体缺血-再灌注损伤的另一重要机制, 缺血-再灌注损伤可激活中性粒细胞释放大量的炎症因子, 并引发炎症级联反应。在缺血-再灌注损伤中肿瘤坏死因子 α 是最早出现、最敏感的炎症因子之一, 肿瘤坏死因子 α 损伤血管内皮细胞, 增加血管通透性, 诱发白细胞介素8等炎症因子的释放。肿瘤坏死因子 α 细胞来源广泛, 包括各种免疫细胞、内皮细胞、成纤维细胞、表皮细胞等, 主要由单核细胞与巨噬细胞产生, 能损伤肺泡上皮和毛细血管内皮细胞, 导致中性粒细胞在肺内的聚集和脱颗粒, 产生炎症级联反应, 加重肺通气血流比例失调。白细胞介素6与白细胞介素8作为炎症细胞分化的主要调节因子, 其升高浓度与创伤程度、手术时间等相关。白细胞介素6是由被激活的巨噬细胞淋巴细胞及上皮细胞分泌, 且能被白细胞介素1和肿瘤坏死因子 α 诱导, 是急性期反应的主要细胞因子, 具有致炎作用, 是炎症反应的重要递质。白细胞介素6不仅能激活中性粒细胞, 而且能延迟吞噬细胞对衰老及丧失功能的中性粒细胞的吞噬, 并起到扩大炎症反应的作用。白细胞介素8是介导中性粒细胞进入创伤组织的主要介质, 主要由单核-巨噬细胞产生。白细胞介素8在机体出现感染、创伤等情况下会在炎症局部及血清中增多, 对白细胞的趋化起着重要作用, 不仅是导致局部炎症损伤反应和远隔组织损伤的重要炎症因子。白细胞介素8可与中性粒细胞表面特异性受体结合, 产生大量氧自由基, 促进炎症反应, 从而与缺血-再灌注引发的氧化应激反应形成恶性循环^[29]。本研究两组炎症因子肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6和白细胞介素8的含量显著升高, 但右美托咪啶组在松止血带后10 min、松止血带后60 min、松止血带后120 min 3个时间点的含量显著低于对照组, 说明右美托咪啶具有一定的抗炎作用, 可以缓解机体因止血带所致的缺血-再灌注损伤所引发的炎症反应。

综上所述, 研究表明高选择性的 $\alpha 2AR$ 激动剂右美托咪啶可减轻骨科止血带所致缺血-再灌注损伤的氧化应激水平, 并减少炎症因子的生成, 但右美托咪啶的这种抗氧化、抗炎的具体作用机制尚有待于通过合适的动物模型进一步探究。

作者贡献: 设计和评估为第一作者, 实施为全体作者, 非盲法评估。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 研究经本院伦理委员会批准, 试验方案已经患者/家属知情同意。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 本刊实行双盲外审制度, 文章经国内小同行外审专家审核, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 文章第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 3.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

患者知情同意: 作者声明他们已获得患者同意书。

4 参考文献 References

- [1] Muyskens JB, Hocker AD, Turnbull DW, et al. Transcriptional profiling and muscle cross-section analysis reveal signs of ischemia reperfusion injury following total knee arthroplasty with tourniquet. *Physiol Rep.*2016;4(1): e12671.
- [2] Halladin NL, Ekeløf S, Alamilli M, et al. Lower limb ischaemia and reperfusion injury in healthy volunteers measured by oxidative and inflammatory biomarkers. *Perfusion.*2015;30(1): 64-70.
- [3] 王宇, 崔宇, 刘斌. 七氟醚和异丙酚对骨科手术患者止血带诱发肢体缺血再灌注损伤影响的比较[J]. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32(10): 1189-1191.
- [4] 宋海明, 马靖华, 陈晖. 右美托咪啶可减轻髋关节置换老年患者的炎症反应[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(44): 7077-7081.
- [5] 全立新. 右美托咪啶减轻老年患者行全膝表面置换术止血带反应[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(1): 163-164.
- [6] Zeng X, Wang H, Xing X, et al. Dexmedetomidine Protects against Transient Global Cerebral Ischemia/Reperfusion Induced Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Rats. *PloS one.*2016;11(3): e0151620.
- [7] Karahan MA, Yalcin S, Aydogan H, et al. Curcumin and dexmedetomidine prevents oxidative stress and renal injury in hind limb ischemia/reperfusion injury in a rat model. *Ren Fail.* 2016;38(5):693-8.
- [8] 于健, 李睿, 姚文瑜. 右美托咪啶预处理对下肢缺血再灌注致肺损伤的保护作用[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(44): 3510-3514.
- [9] 陈月, 张加强, 孟凡民. 右美托咪啶对肢体缺血再灌注诱发肺损伤的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(12): 1113-1115.
- [10] 周俊, 王汉兵, 林文静, 等. 右美托咪啶对上肢手术患者罗哌卡因臂丛神经阻滞效果及上肢缺血再灌注损伤的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31(1): 84-87.
- [11] 温建忠, 李红伟, 杨建新, 等. 盐酸右美托咪啶对止血带引起下肢缺血再灌注损伤的影响[J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(10): 1400-1401.
- [12] 于健, 李睿, 王琦. 右美托咪啶预处理对下肢缺血再灌注性肺损伤及一氧化氮/内皮素-1失衡的影响[J]. *天津医药*, 2015, 43(5): 537-541.
- [13] Bostankolu E, Ayoglu H, Yurtlu S, et al. Dexmedetomidine did not reduce the effects of tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury during general anesthesia. *Kaohsiung J Med Sci.*2013;29(2):75-81.
- [14] 鲍航行, 王金法, 蔡运火, 等. 全膝关节置换术后止血带性缺血再灌注损伤的临床研究[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2011, 13(3): 242-246.
- [15] Nishikata R, Kato N, Hiraiwa K. Oxidative stress may be involved in distant organ failure in tourniquet shock model mice. *Leg Med (Tokyo).*2014;16(2):70-75.
- [16] Akbas A, Silan C, Gulpinar MT, et al. Renoprotective Effect of Humic Acid on Renal Ischemia-Reperfusion Injury: An Experimental Study in Rats. *Inflammation.* 2015;38(6): 2042-2048.
- [17] Hori K, Tsujii M, Iino T, et al. Protective effect of edaravone for tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury on skeletal muscle in murine hindlimb. *BMC Musculoskelet Disord.*2013; 14: 113.
- [18] Saritas TB, Buyukbas S, Peker K, et al. The Effect of Oral Melatonin Premedication on Pneumatic Tourniquet Induced Ischemia Reperfusion Injury in Lower Extremity Operations. *J Pain Relief.*2015;4(6): 1000208.
- [19] Dong X, Xing Q, Li Y, et al. Dexmedetomidine protects against ischemia - reperfusion injury in rat skeletal muscle. *J Surg Res.*2014;186(1): 240-245.
- [20] Shen J, Fu G, Jiang L, et al. Effect of dexmedetomidine pretreatment on lung injury following intestinal ischemia reperfusion. *Exp Ther Med.*2013;6(6):1359-1364.
- [21] Bell MT, Puskas F, Bennett DT, et al. Dexmedetomidine, an α -2a adrenergic agonist, promotes ischemic tolerance in a murine model of spinal cord ischemia-reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.*2014;147(1): 500-506.
- [22] Yagmurdu H, Ozcan N, Dokumaci F, et al. Dexmedetomidine reduces the ischemia-reperfusion injury markers during upper extremity surgery with tourniquet. *J Hand Surg Am.*2008; 33(6): 941-947.
- [23] Santavirta S, Höckerstedt K, Niinikoski J. Effect of pneumatic tourniquet on muscle oxygen tension. *Acta Orthop Scand.* 1978;49(5):451-459.
- [24] Germann G, Drücke D, Steinau HU. Adhesion receptors and cytokine profiles in controlled tourniquet ischaemia in the upper extremity. *J Hand Surg Br.*1997;22(6):778-782.
- [25] Cheng YJ, Chien CT, Chen CF. Oxidative stress in bilateral total knee replacement, under ischaemic tourniquet. *J Bone Joint Surg Br.*2003;85(5):679-682.
- [26] Cakir M, Polat A, Tekin S, et al. The effect of dexmedetomidine against oxidative and tubular damage induced by renal ischemia reperfusion in rats. *Ren Fail.*2015;37(4): 704-708.
- [27] Cekic B, Geze S, Ozkan G, et al. The effect of dexmedetomidine on oxidative stress during pneumoperitoneum. *BioMed Res Int.*2014;2014: 760323.
- [28] 蒋鹏, 黄祥君, 马鹏, 等. 右美托咪啶对止血带引起下肢缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. *江苏医药*, 2015, 41(22): 2716-2717.
- [29] Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans role of oxidative stress. *Circulation.*2002;106(16): 2067-2072.