

氯胺酮联合地塞米松在食管癌开胸手术中对肺损伤的保护作用

王琼华*, 方晏红, 许斌兵, 杨帆, 王炯(遂宁市中心医院麻醉科, 四川 遂宁 629000)

中图分类号 R737.33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2828-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.32

摘要 目的:考察食管癌开胸手术过程中,术前给予氯胺酮联合地塞米松对肺损伤的保护作用。方法:选择60例行单肺通气开胸手术的食管癌患者,按随机数字表法分为4组:空白组(S组)、氯胺酮组(K组)、地塞米松(D组)以及氯胺酮联合地塞米松组(KD组),术后均采用硬膜外自控镇痛(PCEA)。记录4组患者术前30 min(T_0)、单肺通气(OLV)后60 min(T_1)、OLV后120 min(T_2)、恢复双肺通气后2 h(T_3)各时点的白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 浓度、血气分析中呼吸指数(RI)值变化、术后48 h镇痛效果及不良反应情况。结果:4组患者血压、心率差异无统计学意义($P>0.05$),与 T_0 比较, T_1 、 T_2 、 T_3 时间点RI值升高;与KD组比较,K、D、S组 T_2 、 T_3 时点RI值均增高;血清IL-6、IL-8浓度与 T_0 比较, T_1 、 T_2 、 T_3 时间点血清IL-6、IL-8浓度均升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与S组比较,在 T_1 、 T_2 、 T_3 时点D、K、KD组血清IL-6、IL-8浓度均较低,差异有统计学意义($P<0.05$);与KD组比较,在 T_2 、 T_3 时点D、K组血清IL-6、IL-8浓度较高,差异有统计学意义($P<0.05$);D组与K组血清IL-6、IL-8浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。4组血清样本TNF- α 浓度均低于最低检测浓度;与KD组比较,K、D、S组48 h内术后镇痛视觉模拟评分(VAS)及Prince-Henry评分均较高,差异有统计学意义($P<0.05$);与D、S、K组比较,KD组术后PCEA按压次数及镇痛药总用量减少,差异有统计学意义($P<0.05$),术后恶心/呕吐发生率低($P<0.05$);4组术后谵妄发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:氯胺酮联合地塞米松预防性用于手术前,能减少炎症介质的释放,降低RI值,增强PCEA镇痛效果,对肺损伤有一定的保护作用。

关键词 氯胺酮;地塞米松;单肺通气;炎症介质;肺保护

Protective Effect of Ketamine and Dexamethasone on Lung Injury in the Esophageal Cancer Thoracotomy

WANG Qiong-hua, FANG Yan-hong, XU Bin-bing, YANG Fan, WANG Jiong (Dept. of Anesthesiology, Suining Central Hospital, Sichuan Suining 629000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the protective effect of ketamine and dexamethasone on lung injury in esophageal cancer thoracotomy. METHODS: 60 patients with one-lung ventilation thoracotomy were randomly divided into 4 groups: blank group (group S), ketamine group (group K), dexamethasone group (group D) and ketamine and dexamethasone group (group KD) by number. After surgery, the patient-controlled epidural anaesthesia (PCEA) was used to record the concentrations of IL-6, IL-8, TNF- α with the time point of preoperative 30 min (T_0), 60 min after one-lung ventilation (OLV) (T_1), 120 min after the OLV (T_2), 2 h after restore double-lung ventilation (T_3), the changes of respiratory index (RI) in blood gas analysis and the analgesic effect and adverse reactions in 48 h after treatment. RESULTS: There was no obvious difference between the blood pressure and heart rate in 4 groups ($P>0.05$). Compared with T_0 , the RI values in T_1 , T_2 and T_3 were increased; compared with group KD, the RI values in T_2 and T_3 in group K, group D and group S were increased; compared with T_0 , the concentrations of IL-6 and IL-8 in T_1 , T_2 and T_3 were increased ($P<0.05$); compared with group S, the concentrations of IL-6 and IL-8 in T_1 , T_2 and T_3 in group D, group F and group KD were decreased ($P<0.05$); compared with group KD, the concentrations of IL-6 and IL-8 in T_2 and T_3 in group D and group K were higher ($P<0.05$), with statistical significance ($P<0.05$); there was no significant difference between group D and group K ($P>0.05$). The concentration of TNF- α in 4 groups was lower than minimum detectable concentrations; compared with group KD, the scores of analgesia visual analogue scale (VAS) and Prince-Henry in postoperative 48 h in group K and group S were higher ($P<0.05$); compared with group D, group S and group K, the total number of press PCEA and the total amount of analgesic in group KD were decreased ($P<0.05$) and the incidence of postoperative nausea was low ($P<0.05$); there was no significant difference in the incidence of postoperative delirium in 4 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Ketamine and dexamethasone can reduce the release of inflammatory mediators, decrease the RI values, increase the analgesia effect and has certain protective effect on lung injury.

KEYWORDS Ketamine; Dexamethasone; One-lung ventilation; Inflammatory mediator; Lung protection

食管癌手术中,单肺通气可使术侧肺萎陷,既有利于健侧肺保护,又提供了一个开阔的手术视野,因此得到了越来越广泛的应用。但由于开胸单肺通气手术常常引起通气/血流比例失调,肺顺应性及肺通气功能降低,以及肺缺血再灌注损伤,

加上术后伤口剧烈的疼痛使患者不愿翻身,咳嗽咳痰和深呼吸常易导致术后二氧化碳(CO_2)蓄积、肺炎、肺不张甚至急性呼吸衰竭,且强疼痛刺激也会引起一系列的应激反应,如促肾上腺皮质激素(ACTH)、儿茶酚胺类、皮质醇等升高,影响伤口愈合和早期康复^[1]。本研究中,氯胺酮加地塞米松预防性应用于食管癌患者术前,观察围术期血清炎症因子肿瘤坏死因子

* 主治医师,硕士。研究方向:心血管麻醉。电话:0825-2292462。
E-mail: wqh0818@sina.cn

(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-8浓度的变化、呼吸指数(RI)值改变以及术后镇痛差异,探讨氯胺酮联合地塞米松对肺损伤的保护作用。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择我院2013年12月—2014年7月拟行食管癌手术行单肺通气(OLV)的患者60例,依据美国麻醉医师协会(ASA)分级1~2级,其中男性32例,女性28例,年龄40~70岁。排除标准:术前有免疫系统、内分泌系统、神经及神经系统疾病;有严重心、肝、肾功能障碍;有高血压、糖尿病、冠心病、青光眼等疾病;肺功能检查中度或重度受损,胸片检查有异常;术前1个月服用激素以及对研究药物过敏者。所有患者按随机数字表法分为4组:氯胺酮组(K组)、地塞米松组(D组)、氯胺酮加地塞米松组(KD组)以及空白组(S组)。所有患者均签署知情同意书且研究方案经医院伦理委员会批准。

1.2 麻醉方法

入室后给予术前药托宁0.01 mg/kg,监测生命体征,开放静脉通道,并在局麻下行桡动脉穿刺置管测压,于胸4~5或5~6椎间隙行硬膜外穿刺置管,注入2%利多卡因3 ml试探剂量,麻醉效果确切后连接硬膜外镇痛泵,药物配方为罗哌卡因1.5 mg/ml+舒芬太尼0.5 μ g/ml+昂丹司琼4 mg,给予5 ml镇痛泵内溶液作为初始负荷量,调节平面在T₄~T₆水平,启动镇痛泵,镇痛泵速度为4 ml/h,硬膜外自控镇痛(PCEA)按压力为2 ml,锁定时间为15 min。在气管插管前15 min静脉给予药物:K组氯胺酮0.5 mg/kg、D组地塞米松10 mg、KD组氯胺酮0.5 mg/kg+地塞米松10 mg、S组生理盐水,药物均用生理盐水稀释至10 ml,由专人配置好后分配到麻醉者。常规全麻插管药物:咪达唑仑0.5 mg/kg,顺阿曲库胺0.2 mg/kg,舒芬太尼0.3 μ g/kg,丙泊酚1~2 mg/kg,插入双腔导管,纤支镜准确定位后麻醉机械通气,参数设定:双肺通气时通气量(VT)8~10 ml/kg,频率(f)10~12次/min,氧浓度50%,OLV时VT 5~7 ml/kg, f 12~16次/min,给呼气末正压通气(PEEP)5 cm H₂O,氧浓度改为80%,血氧饱和度(SpO₂)低于93%时改为100%氧气,静脉维持用丙泊酚及舒芬太尼泵注,间断推注顺阿曲库胺,手术结束前1 h停止推注肌松剂及舒芬太尼泵注,手术结束时停止丙泊酚泵注,术毕呼吸恢复后送麻醉恢复室(PACU),观察记录各组手术时间、术后镇痛情况、术后恶心/呕吐、精神方面的不良反应。

1.3 观察指标

1.3.1 观察患者一般情况、手术时间及OLV时间。

1.3.2 观察4组患者分别在T₀、T₁、T₂、T₃时点血压、心率变化,并从桡动脉取动脉血5 ml,1 ml用于动脉血气分析得出RI值,剩余4 ml静置0.5 h后以3 000 r/min离心10 min,取上清液保留于一70℃冰箱中,备用,标本采集完后采用双抗体夹心酶联免疫吸附(Elisa)法检测各时点的血清IL-6、IL-8、TNF- α 浓度。

1.3.3 观察术后1、4、8、16、24、48 h时镇痛效果,采用镇痛视觉模拟评分(VAS)镇痛及Prince-Henry评分法。VAS标准:0分:无痛;1~3分:轻度疼痛,睡眠不受影响;4~6分:中度疼痛,影响睡眠;7~10分:疼痛难忍,严重影响睡眠。Prince-Henry评分标准:0分:咳嗽时无疼痛;1分:咳嗽时有疼痛发生;2分:安静时无疼痛,但深呼吸时有疼痛发生;3分:静

息状态时即有疼痛,但较轻微,可忍受;4分:静息状态时即有剧烈疼痛,并难以忍受。

1.3.4 观察术后不良反应,包括恶心呕吐及谵妄、噩梦、幻觉等不良精神反应,记录术后PCEA总按压次数和有效按压次数及48 h镇痛泵用药总量。

1.4 统计学方法

应用SPSS 17.0软件包进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用完全随机设计方差分析;计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

4组患者性别、年龄、身高、体质量、OLV时间、手术时间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。4组患者一般资料见表1。

表1 4组患者一般资料($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Tab 1 General information of patients in 4 groups($\bar{x} \pm s, n = 15$)

项目	S组	D组	KD组	D组
年龄,岁	60 \pm 8.10	60.8 \pm 6.10	59.2 \pm 7.90	59.8 \pm 9.70
性别(男/女),例	10/5	11/4	9/6	8/7
体质量,kg	59 \pm 5.57	58.8 \pm 7.60	52.8 \pm 6.00	55.6 \pm 7.00
OLV时间,min	142 \pm 10.40	138 \pm 12.10	150 \pm 9.00	145 \pm 7.00
手术时间,min	300 \pm 60.00	324 \pm 50.50	318 \pm 41.70	331 \pm 19.80

2.2 4组患者平均动脉压(MAP)、心率(HR)、RI值的比较

S组、D组、K组、KD组MAP、HR在各时点间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与T₀比较,4组患者在T₁、T₂、T₃时点RI值均升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与KD组比较,K、D、S组RI在T₂、T₃时点增高,K组、D组、S组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。4组患者HR、MAP、RI比较见表2。

表2 4组患者HR、MAP、RI比较($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Tab 2 Comparison of HR, MAP and RI of patients in 4 groups($\bar{x} \pm s, n = 15$)

检测指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
HR,次/min	S组	81.3 \pm 8.80	78.0 \pm 9.60	76.7 \pm 10.20	81.7 \pm 7.70
	D组	80.0 \pm 8.40	80.2 \pm 8.60	84.6 \pm 12.30	80.4 \pm 9.10
	KD组	82.6 \pm 11.60	82.2 \pm 12.00	79.4 \pm 10.00	80.1 \pm 8.20
	K组	80.4 \pm 9.10	78.2 \pm 12.60	81.4 \pm 11.20	81.3 \pm 7.20
MAP,mm Hg	S组	89 \pm 6.20	92 \pm 10.30	90 \pm 8.10	94 \pm 9.20
	D组	91.1 \pm 7.20	93 \pm 8.90	92 \pm 10.00	93.2 \pm 8.90
	KD组	89.5 \pm 8.00	91.7 \pm 9.00	90.8 \pm 9.20	91.7 \pm 10.20
	K组	88 \pm 11.30	90.6 \pm 10.70	91.1 \pm 10.80	92 \pm 11.20
RI	S组	0.83 \pm 0.57	3.70 \pm 1.07*	2.83 \pm 0.91**	1.63 \pm 1.02**
	D组	0.91 \pm 0.82	3.66 \pm 1.19*	2.46 \pm 0.74**	1.56 \pm 0.72**
	KD组	0.88 \pm 0.67	3.38 \pm 0.95*	1.95 \pm 0.66*	0.96 \pm 0.61*
	K组	0.84 \pm 0.71	3.75 \pm 1.20*	2.57 \pm 0.92**	1.45 \pm 0.65**

注:与T₀比较,* $P < 0.05$;与KD组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. T₀, * $P < 0.05$; vs. KD group, ** $P < 0.05$

2.3 4组患者T₀、T₁、T₂、T₃各时点的血清IL-6、IL-8、TNF- α 浓度

4组患者血清IL-6、IL-8浓度在T₁、T₂、T₃时点与T₀比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与S组比较,在T₁、T₂、T₃时点D、K、KD组血清IL-6、IL-8浓度均较低,差异有统计学意义($P < 0.05$);在T₂、T₃时点与KD组比较,D、K组血清IL-6、IL-8浓度较高,差异有统计学意义($P < 0.05$);D组与K组比较,差异无

统计学意义($P>0.05$)。4组血清样本TNF- α 浓度均低于最低检测浓度。各种炎性因子浓度比较见表3。

表3 4组患者不同时点血清IL-6、IL-8浓度(pg/ml)比较($\bar{x}\pm s, n=15$)

Tab 3 Comparison of concentrations of serum IL-6 and IL-8 (pg/ml) in 4 groups at different time points ($\bar{x}\pm s, n=15$)

检测指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
IL-6	D组	4.8±0.5	6.3±1.2 ^{*#}	8.8±0.8 ^{*#Δ}	16.4±1.2 ^{*#Δ}
	K组	4.9±0.4	6.6±1.0 ^{*#}	8.4±0.8 ^{*#Δ}	17.9±1.5 ^{*#Δ}
	KD组	5.0±0.5	6.1±0.7 ^{*#}	7.8±0.6 ^{*#}	14.7±1.2 ^{*#}
	S组	4.7±0.6	7.8±1.4 [*]	10.8±0.7 [*]	20.3±1.4 [*]
IL-8	D组	8.6±0.6	12.0±1.9 ^{*#}	15.6±0.8 ^{*#Δ}	18.6±1.4 ^{*#Δ}
	K组	8.5±1.0	12.6±0.9 ^{*#}	16.5±1.4 ^{*#Δ}	17.2±0.9 ^{*#Δ}
	KD组	7.9±1.2	11.4±1.1 ^{*#}	12.9±0.9 ^{*#}	15.3±1.2 ^{*#}
	S组	8.3±0.9	15.4±1.3 [*]	18.4±0.8 [*]	22.7±0.6 [*]

注:与T₀比较,* $P<0.05$;与S组比较,# $P<0.05$;与KD组比较^Δ $P<0.05$

Note: vs. T₀, * $P<0.05$; vs. S group, # $P<0.05$; vs. KD group, ^Δ $P<0.05$

2.4 术后VAS及Prince-Henry评分

与K组、D组以及S组比较,KD组在1、4、8、12、24、48 h评分较低,差异有统计学意义($P<0.05$);与S组比较,K组在1、4、8、12 h时评分较低,差异有统计学意义($P<0.05$),24、48 h时评分差异无统计学意义($P>0.05$);K组与D组在各时间点比较差异无统计学意义($P>0.05$)。VAS及Prince-Henry评分见表4。

表4 VAS及Prince-Henry评分

Tab 4 Scores of VAS and Prince-Henry

时点	VAS评分				Prince-Henry评分			
	S组	D组	KD组	K组	S组	D组	KD组	K组
1 h	2.5±1.2	2.3±0.8	1.6±0.5 [*]	2.2±1.0 [#]	2.0±0.6	1.7±0.8	1.1±0.6 [*]	1.6±0.7 [#]
4 h	2.6±1.0	2.1±0.7	1.5±0.6 [*]	2.0±0.6 [#]	2.3±1.0	1.8±0.9	1.0±0.7 [*]	1.5±0.6 [#]
8 h	2.2±0.9	2.0±0.5	1.6±0.4 [*]	2.0±0.6 [#]	1.9±0.8	1.6±0.7	0.9±0.6 [*]	1.4±0.5 [#]
12 h	2.0±0.8	1.9±0.8	1.4±0.5 [*]	1.8±0.5 [#]	1.7±0.6	1.5±0.5	0.8±0.5 [*]	1.2±0.5 [#]
24 h	1.6±0.9	1.7±0.7	1.1±0.5 [*]	1.7±0.5	1.4±0.7	1.3±0.8	0.7±0.6 [*]	1.1±0.4
48 h	1.6±0.5	1.5±0.4	1.2±0.4 [*]	1.5±0.3	1.4±0.5	1.2±0.6	0.7±0.5 [*]	1.1±0.5

注:与S组比较,* $P<0.05$;与S组比较,# $P<0.05$

Note: vs. S group, * $P<0.05$; vs. S group, # $P<0.05$

2.5 术后不良反应及PCEA观察

与S、K、D组比较,KD组恶心/呕吐发生率低,差异有统计学意义($P<0.05$);术后谵妄发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),无一例出现噩梦、幻觉等不良精神反应。与S、K、D组比较,KD组PCEA总按压次数及有效按压次数较少,镇痛药总用量较少,差异有统计学意义($P<0.05$);K、D组与S组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后4组患者不良反应及PCEA比较见表5。

3 讨论

食管癌开胸手术切口大、范围广、创伤重,术后疼痛剧烈,应激反应强,手术创伤引起伤害性刺激的传入和启动炎症反应及释放细胞因子,从而激发全身应激反应,可出现促炎细胞因子水平升高和抗炎细胞因子水平降低;同时,伤害性刺激可导致外周和中枢神经系统疼痛敏感性增高而形成痛觉过敏^[2]。因

表5 术后4组患者不良反应及PCEA比较

Tab 5 Comparison of postoperative adverse reactions and PCEA

观察指标	S组	K组	KD组	D组
呕吐,%	46(7/15)	53(8/15)	6(1/15) [#]	46(7/15)
谵妄,%	13(2/15)	13(2/15)	7(1/15)	7(1/15)
PCA总按压次数	14±8	11±6	7±4 [*]	10±4
有效按压次数	12±5	9±3	5±3 [*]	8±4
镇痛药总用量,ml	251±10.3	244±9.7	227±8.8 [*]	241±10.9

注:与S、K、D组比较,* $P<0.05$;与S组、K组、D组比较,# $P<0.05$

Note: vs. S group, K group and D group, * $P<0.05$; vs. S group, K group and D group, # $P<0.05$

此,通过麻醉手段干预使围术期各种损伤降至最低,减少各种并发症的发生,成为临床麻醉的一大重点。

本研究的设计以临床麻醉肺部保护为出发点,广泛查阅了国内、外文献,参考以往的研究结果和理论依据,选取IL-6、IL-8、TNF- α 作为炎症介质反应的检测指标,动脉血气分析中RI值作为肺功能评定指标,通过观察术中血流动力学,术中各时点血清IL-6、IL-8、TNF- α 浓度及RI值的变化,术后PCEA 48 h镇痛效果以及术后恶心/呕吐、精神症状等不良反应情况,全面评价氯胺酮联合地塞米松对食管癌单肺通气患者围术期炎症因子、呼吸功能及术后镇痛的影响,评估其对肺损伤的保护作用,为临床合理选择麻醉药物和镇痛方法提供理论依据。

氯胺酮为一常用的静脉麻醉药,除了经典的麻醉镇痛作用外,已有研究发现其有超前镇痛作用^[3],同时还可以抑制炎症细胞因子的产生、黏附分子表达和中性粒细胞效应作用,使磷酸二酯酶活性降低、环磷酸腺苷(CAMP)浓度升高,从而抑制炎症介质的生成和释放^[4];同时,氯胺酮拟交感活性及抗胆碱能作用可以明显缓解气道痉挛,明显降低大鼠肺系数和肺湿、干质量比值和肺含水量以及明显减低肺组织伊文氏蓝的渗出^[5]。

地塞米松是一种人工合成的糖皮质激素,为一种非特异性炎症递质拮抗药,能抑制炎症细胞如巨噬细胞和白细胞在炎症部位的聚集,抑制溶酶体酶的释放以及炎症介质如前列腺素的合成和释放,诱导生成血管紧张素转化酶来降解可引起血管舒张和致痛作用的缓激肽,从而产生抗炎镇痛的作用^[6];还可以通过抑制TNF- α 的基因表达抑制炎症介质的释放,降低肺组织毛细血管通透性,从而减轻肺间质的水肿和透明膜的形成,减轻肺的弥散障碍,减少肺泡萎陷所致的肺内分流,抑制肺泡上皮和巨噬细胞、肺毛细血管内皮细胞凋亡,从各个环节阻滞和减少致病因素导致的肺部炎症反应,从而减少肺组织损伤^[7]。

本研究发现,在手术中不同时点的MAP、HR各组比较差异无统计学意义($P>0.05$),考虑为给予氯胺酮和地塞米松起预先镇痛作用,抑制刺激反应的发生,且术前硬膜外给药也有利于术中血流动力学稳定。

RI值是指肺泡气动脉血氧分压差(Alveolar-arterial oxygen tension difference, P(A-a)DO₂)与动脉氧分压(Partial pressure of oxygen in artery, PaO₂)之比,能简单而间接反映肺的通气、氧交换功能,可较准确的反映肺损伤的程度,与P(A-a)DO₂呈正相关,与PaO₂呈负相关;其数值变化与通气/血流(V/Q)、

肺弥散功能及通气状态等密切相关,此数值与肺功能状态明显相关,RI值愈大说明肺功能愈差。

本试验发现,术前4组患者RI值差异无统计学意义($P > 0.05$),OLV后RI较基础值明显增高,显示OLV过程中确实存在肺功能损害,且以OLV 30 min升高最明显,随后RI值逐渐降低,至双肺通气2 h后降至最低,但与术前相比仍较高;同时,与KD组比较,K、D、S组在 T_2 、 T_3 时点RI值明显升高,显示氯胺酮联合地塞米松组与单独用药组和空白对照组比较肺损伤较轻,考虑地塞米松和氯胺酮协同抗炎、减少组织水肿作用在一定程度上可以减少肺的弥散功能的损伤,使氧交换能力增强,对维持肺功能稳定起到一定的作用。

有文献[8]报道,在胸外手术中,手术操作和应激会引起炎症介质IL-6、IL-8、TNF- α 的升高。IL-6是炎症细胞因子中最强的炎症介质,与组织损伤的严重程度和持续时间相关,能够反映手术应激所致的炎症反应的严重程度;IL-8是炎症反应中导致肺组织损伤的特异性细胞因子,对白细胞有强大的趋化作用,由于各种促炎因子的大量分泌,机体内部促炎因子/抗炎因子的平衡受到破坏,对患者术后功能的恢复产生了消极意义。在本研究中,4组患者血清IL-6、IL-8浓度在 T_1 、 T_2 、 T_3 时点与 T_0 相比均较高,可能是手术创伤和麻醉导致的应激反应促进了IL-6、IL-8的大量分泌,也证实了炎症反应的存在。与S组比较,D、K组IL-6、IL-8血清含量减少,考虑氯胺酮、地塞米松单独作用能在一定程度下减少IL-6、IL-8的释放;同时,与K、D组比较,KD组在 T_2 、 T_3 时点血清IL-6、IL-8浓度明显减少。其原因为地塞米松联合氯胺酮作用后产生抗炎效应,可以更大程度上减少炎症介质的释放,同时可以降低手术切口局部的水肿和疼痛,从局部和整体减少促炎因子的聚集,而作用时间较长的地塞米松与作用较短的氯胺酮结合可以弥补氯胺酮作用时间的不足,增强了氯胺酮的抗炎镇痛作用。

TNF- α 是由单核巨噬细胞分泌的一类炎症因子,与细胞膜上的特异性受体结合发挥凋亡或诱发炎症等作用^[9]。在本研究中未检测到血清TNF- α ,考虑为在整个观测时间内未释放入血,或者因其特殊的生物特性、不稳定性,在收集标本或贮存过程中其生物活性已减弱或消失。

术后PCEA观察结果显示,4组VAS整体分数均较低,与K组、D组和S组比较,KD组总的镇痛效果较满意,考虑使用PECA后,可以充分发挥硬膜外麻醉的优势,阻滞迷走神经和膈神经从而阻滞疼痛传入^[10],配合氯胺酮N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体阻滞的超前镇痛和抑制炎症反应作用,地塞米松对局部伤口的抗炎、减少水肿以及增强阿片类药物的作用^[11],使食管癌患者术后镇痛效果增强,VAS及Prince-Henry评分减少,术后恶心/呕吐减少,PCEA总按压次数及有效按压次数均减少,镇痛药总量减少,从而保证了患者有效的咳嗽和深呼吸,促进肺功能的尽快恢复,且未增加噩梦、幻觉等不良精神反应的发生。

综上所述,食管癌手术患者,术前给予地塞米松联合氯胺酮优于单独用药,能减少手术刺激及单肺通气麻醉操作引起

的血清炎症介质IL-6、IL-8的释放,减少RI值,可以提供有效的术后镇痛,保证患者有效的咳嗽和深呼吸,对肺功能有一定的保护作用。后续的研究将观察地塞米松联合氯胺酮对食管癌术后长时间的炎症介质的影响以及能否减少肺部并发症、对整个病情转归起促进作用。

参考文献

- [1] Tandon S, Batchelor A, Bullock R, *et al.* Peri-operative risk factor for acute lung injury after elective oesophagectomy [J]. *Br J Anaesth*, 2001, 86(5): 633.
- [2] Kooguchi K, Kobayashi A, Kitamura Y, *et al.* Elevated expression of inducible nitric oxide synthase and inflammatory cytokines in the alveolar macrophagea after esophagectomy [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(1): 71.
- [3] Tawfic QA. A review of the use of ketamine in pain management [J]. *Opioid Manag*, 2013, 9(5): 379.
- [4] Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, *et al.* The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature [J]. *Pain Med*, 2015, 16(2): 383.
- [5] Dale O, Somogyi AA, Li Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis [J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(4): 934.
- [6] Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, *et al.* Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(2): 191.
- [7] Wigenstam E, Jonasson S. Corticosteroid treatment inhibits airway hyperresponsiveness and lung injury in a murine model of chemical-induced airway inflammation [J]. *Toxicology*, 2012, 15, 301(1/3): 66.
- [8] Mahmoud K, Ammar A. Immunomodulatory Effects of Anesthetics during Thoracic Surgery [J]. *Anesthesiol Res Pract*, 2011: 317.
- [9] Scilli Uing T, Kozian A, Senturk M, *et al.* Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients [J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(1): 65.
- [10] Sumihisa A, Tomohiro Y, Hiroshi B. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(6): 1 624.
- [11] Chen CC, Siddiqui FJ, Chen TL, *et al.* Dexamethasone for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing thyroidectomy: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *World J Surg*, 2012, 36(1): 61.

(收稿日期:2015-01-23 修回日期:2015-03-26)

(编辑:黄 欢)