

## 利多卡因对单肺通气围术期患者氧化应激反应的干预作用

陈菲, 马良, 王忠慧

(昆明医科大学第三附属医院, 云南省肿瘤医院麻醉科, 云南昆明 650118)

**[摘要]** **目的** 探讨利多卡因对单肺通气 (one-lung ventilation, OLV) 围术期氧化应激反应的作用. **方法** 选择拟行肺叶切除术的肺癌患者 43 例, 随机分为 2 组, 即利多卡因组 (L 组) 和对照组 (C 组). 2 组患者分别在麻醉诱导前 (T1)、OLV 45 min (T2)、OLV 90 min (T3)、术后 2 h (T4) 采取静脉血, 测定超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性、还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的浓度. **结果** 与 T1 比较, C 组的 SOD、GSH 在 T2、T3 时显著下降 ( $P < 0.01$ ), MDA 在 T3 时显著升高 ( $P < 0.05$ ), 而 L 组的 SOD、GSH 和 MDA 在手术前后均没有明显差异. 2 组平行比较, L 组的 SOD、GSH 在 T2、T3 时明显高于 C 组 ( $P < 0.01$ ), MDA 在 T3 时明显低于 C 组 ( $P < 0.05$ ). **结论** 利多卡因可抑制患者 OLV 围术期的氧化应激反应, 起到减轻肺损伤的作用.

**[关键词]** 利多卡因; 单肺通气; 氧化应激反应

**[中图分类号]** R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 12-0077-03

## Interventional Effect of Lidocaine on the Oxidative Stress during One-lung Ventilation

CHEN Fei, MA Liang, WANG Zhong-hui

(Dept. of Anesthesiology, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650118, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effect of lidocaine on the oxidative stress during one-lung ventilation (OLV). **Methods** 43 patients with lung cancer scheduled for lung resection were randomly divided into lidocaine group (Group L) and control group (Group C). The venous blood sample were harvested before anesthesia (T1) and at OLV 45 min (T2), OLV 90 min (T3), 2h after operation (T4) for the measurements of superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA). **Results** Compared with T1, the levels of SOD and GSH at T2 and T3 in group C were significantly decreased ( $P < 0.01$ ) while the MDA levels at T3 were higher ( $P < 0.05$ ). In group L, there was no apparent difference in the levels of SOD, GSH and MDA during operation. Compared with group C, the levels of SOD and GSH in group L were higher at T2 and T3 ( $P < 0.01$ ) and MDA concentration was lower at T3 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Lidocaine can reduce the lung injury during OLV by inhibiting the oxidative stress.

**[Key words]** Lidocaine; One-lung ventilation; Oxidative stress

单肺通气 (one-lung ventilation, OLV) 广泛应用于胸科手术中, 因为术侧肺萎陷有利于手术进行, 但是 OLV 也可能造成肺缺血再灌注等生理紊乱, 导致急性肺损伤 (acute lung injury, ALI). 近年研究发现, 氧自由基对蛋白质等的损伤作用是促进 ALI 发生的关键因素<sup>[1]</sup>, 适时调控这种氧化

应激反应对 OLV 的恢复具有重要意义. 利多卡因是一种膜稳定剂, 可抑制中性粒细胞的炎症反应, 减轻肺损伤. 但利多卡因对 OLV 的氧化应激反应的作用尚未见研究报道. 本研究拟通过观察利多卡因对 OLV 围术期 SOD、GSH、MDA 等的作用, 探讨其对 OLV 氧化应激反应的影响, 为相关临床应

**[作者简介]** 陈菲 (1974~), 女, 云南昆明市人, 麻醉学硕士, 主治医师, 主要从事外科麻醉研究工作.

**[通讯作者]** 王忠慧. E-mail: skywz911@sina.com

用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

经医院伦理委员会批准,并与患者家属签署知情同意书。择期行肺叶切除术的肺癌患者 43 例,ASA I 或 II 级,年龄 44~61 岁,体重 51~69 kg。术前肺功能正常或仅有轻度通气功能障碍,无严重心、肝、肾功能障碍,术前 1 周无感染。未使用皮质激素、抗生素、抑肽酶或其他细胞膜稳定药物。将患者随机分为利多卡因组(L组)和对照组(C组)。

### 1.2 麻醉与通气

所有患者术前 30 min 肌注咪达唑仑 3 mg,阿托品 0.5 mg,入手术室后常规监测 HR、ECG、BP、SpO<sub>2</sub>,行右颈内静脉穿刺置管建立静脉通路。静注咪达唑仑 0.05 mg/kg,芬太尼 5~7 μg/kg,罗库溴铵 0.8 mg/kg,依托咪酯 0.3 mg/kg。麻醉诱导后,插入双腔气管导管,用纤维支气管镜确定双腔管位置,然后行机械通气,VT 8~10 mL/kg,呼吸频率 12~14 次/min, I:E=1:1.5,吸入氧浓度 100%。OLV 通气参数调整为:VT 6~7 mL/kg, I:E=1:1,调整呼吸频率使 PETCO<sub>2</sub> 维持在 35~45 mmHg。术中静脉持续泵入丙泊酚 8~10 mg/(kg·h),瑞芬太尼 0.2~0.4 μg/(kg·min),间断追加维库溴铵 0.04~0.08 mg/kg 及吸入 1.0%~2.5%地氟醚维持麻醉。手术结束后,送麻醉恢复室,待患者意识清楚,咳嗽反射活跃,呼吸恢复后(潮气量 >6 mL/kg,呼吸频率 >10 次/min, PETCO<sub>2</sub> <45 mmHg),拔除气管导管,面罩吸氧并行常规监测。L 组在麻醉诱导后即刻给予静注 1.5 mg/kg 利多卡因,然后以 1.5 mg/(kg·h)的速度持续泵注直至手术结束<sup>[2]</sup>。C 组给予等量生理盐水。患者围术期均未发生利多卡因副反应。

### 1.3 检测指标

2 组患者分别在麻醉诱导前(T1)、OLV 45 min(T2)、OLV 90 min(T3)、术后 2 h(T4)等时间点采取颈内静脉血 3 mL,按试剂盒说明书测

定以下指标:全血 SOD 活性、血清 GSH 和 MDA 浓度。试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。

### 1.4 统计学方法

应用统计学软件 SPSS 进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。组间比较采用成组 *t* 检验,组内各值与基础值比较采用 Dunnett *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者的一般资料及术中情况比较

经比较,2 组患者的一般资料、手术时间、单肺通气时间、输液量及出血量均没有显著差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 全血 SOD 活性及血清中 GSH 浓度

经组内比较,C 组 SOD 活性及 GSH 浓度在 T2、T3 点较 T1 显著减少( $P < 0.01$ )。L 组与 C 组组间比较,T2、T3 时 L 组的 SOD 活性及 GSH 浓度明显较高( $P < 0.01$ ),其他时间点 2 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 血清中 MDA 浓度

经组内比较,C 组在 T3 点的 MDA 较 T1 显著增加( $P < 0.05$ ),而 L 组没有明显改变。L 组与 C 组组间比较,T3 时 L 组的 MDA 明显较少( $P < 0.05$ ),其他时间点 2 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

## 3 讨论

OLV 引起 ALI 的因素主要包括机械性牵拉及氧化应激反应。氧化应激是指体内生成的活性氧(reactive oxygen species, ROS)超过了机体的抗氧化水平的一种状态。此时过多的 ROS 就会损害细胞,造成组织受损。在胸科手术中,OLV 使手术侧肺萎陷,有利于明确病变范围,创造安静的手术缺氧性肺血管收缩,OLV 极易造成肺组织缺氧。此时加上肺泡的萎陷与复张等因素,可产生大量的氧自由基,造成氧化应激性肺组织损伤<sup>[3]</sup>。为保护体内细胞免受 ROS 的氧化损伤,机体自身主要借助两种抗氧化机制获得防御能力:(1)由

表 1 2 组患者的一般资料及术中情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 The general data and intraoperative situation of patients in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄(岁)	性别		体重(kg)	开胸侧肺		手术时间 (min)	单肺通气时 间(min)	输液量 (mL)	出血量 (mL)
			男	女		左	右				
C 组	20	55 ± 6	10	10	61 ± 7	6	9	160 ± 20	125 ± 18	1301 ± 56	231 ± 18
L 组	23	51 ± 7	11	12	60 ± 9	8	7	163 ± 17	121 ± 17	1231 ± 78	211 ± 25

表 2 2 组患者各时间点 SOD、GSH 和 MDA 浓度的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 The levels of SOD, GSH and MDA at different time points among patients in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	组别	T1	T2	T3	T4
SOD (U/mL)	C 组	44.3 ± 3.11	35.21 ± 6.87**	28.45 ± 4.19**	38.28 ± 3.25
	L 组	48.09 ± 6.33	43.55 ± 3.53 $\Delta\Delta$	42.76 ± 6.22 $\Delta\Delta$	45.01 ± 7.35
GSH (mmol/mL)	C 组	20.50 ± 3.03	10.21 ± 5.32**	0.76 ± 0.11**	23.61 ± 3.21
	L 组	20.33 ± 5.21	25.04 ± 3.77 $\Delta\Delta$	21.31 ± 7.32 $\Delta\Delta$	31.90 ± 1.11
MDA (nmol/mL)	C 组	2.44 ± 0.19	2.23 ± 0.21	3.15 ± 0.27**	2.17 ± 0.17
	L 组	2.44 ± 0.23	1.93 ± 0.12	1.98 ± 0.15 $\Delta\Delta$	2.26 ± 0.10

与 T1 比较, \*\* $P < 0.01$ ; 与 C 组比较,  $\Delta\Delta P < 0.01$ .

包括 SOD 在内的多种酶形成的酶系统; (2) 提供还原当量的化合物, 如 GSH. SOD, 可催化超氧自由基转变成  $H_2O$  的歧化反应, 使自由基的连锁反应中断. 其在生物体内的水平高低可间接反映机体清除自由基的能力<sup>[4]</sup>. GSH 是由细胞合成的抗氧化剂, 可作为可逆的供氢体在细胞内的水相提供抗氧化保护, 此外 GSH 还可复活被 ROS 攻击的巯基酶<sup>[5]</sup>. 该系统功能下降可使机体因一系列氧化反应而受到损伤. 有研究证实<sup>[6]</sup>, GSH 能够抑制 ALI 时 TNF- $\alpha$  含量的增加, 减轻 PMN 浸润, 清除氧自由基, 减轻肺组织水肿, 从而对 ALI 起到防护作用. 氧化应激诱导的 GSH 耗竭是 ROS 介导细胞凋亡的一个前提条件, GSH 含量的降低是一种早期的组织损伤信号. 在生物体内, 自由基作用于脂质可发生过氧化反应, 其反应终产物为 MDA, 后者可使蛋白质、核酸等生命大分子发生交联聚合, 从而产生细胞毒性<sup>[7]</sup>. 在急性炎症的氧化反应与抗氧化反应的矛盾斗争中, 即当抗氧化物的活性降低, 可出现 MDA 含量升高. 在本研究的对照实验中, C 组的 SOD、GSH 在 T2、T3 点含量减少, 明显低于 T1, 说明机体在单肺通气期间发生急剧的氧化应激反应, 使 SOD、GSH 大量消耗, 机体抗氧化能力随之下降. 本研究中 C 组的 MDA 含量相应增加并在 T3 点达到最高, 与 T1 点相比有显著差异, 提示此时细胞毒性增加, 组织损伤加重.

ALI 是一种以中性粒细胞浸润为基本特征的病理反应<sup>[8]</sup>. 当中性粒细胞激活失控, 可呈现级联反应. 白细胞集聚发生呼吸暴发, 产生大量的氧化物酶、氧自由基等. 利多卡因能稳定细胞膜, 抑制中性粒细胞释放氧自由基及其向受伤组织迁移、与内皮细胞粘附<sup>[9]</sup>. 所以利多卡因能够缓解、缺血再灌注等原因引起的炎症反应<sup>[10]</sup>. 本研究中给予利多卡因的 L 组 SOD、GSH 和 MDA 在术中均没有明显变化, 与术前 T1 点的浓度相差无几. 与 C 组平行比较, 手术时 L 组的 SOD、GSH 明显较高 ( $P <$

0.01), 说明机体仍维持着较高的抗氧化水平. 同时 L 组 MDA 也相应较低, 说明细胞损伤程度轻于 C 组. 该结果表明利多卡因在单肺通气过程中可抑制机体的氧化应激反应, 发挥减轻肺损伤的作用. 此外, 利多卡因减轻肺损伤也与其减少细胞凋亡的作用有关<sup>[11]</sup>.

#### [参考文献]

- [1] 况九龙, 颜春松. 急性肺损伤谷胱甘肽的实验研究 [J]. 江西医学院学报, 1998, 38(1):7-12.
- [2] 孙艳霞. 静脉输注利多卡因在术后镇痛中的应用 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(7):642-645.
- [3] MISTHOS P, KATSARAGAKIS S, THEODOROU D, et al. The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: a prospective study [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 29(4):591-595.
- [4] VALKO M, RHODES C J, MONCOL J, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer [J]. Chem Biol Interact, 2006, 160(1):1-40.
- [5] RAHMAN I, MACNEE W. Oxidant/antioxidant imbalance in smokers and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 1996, 51(4):348-350.
- [6] 刘振威, 高风英, 方阅. 还原型谷胱甘肽对失血性休克型急性肺损伤相关炎症因子及抗氧化因子的调控及肺损伤的保护作用研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(4):38-40.
- [7] HEERDT P M, LANE P B, CRABTREE M J, et al. Systemic oxidative stress associated with lung resection during single lung ventilation [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 30(3):568-569.
- [8] PARSONS P E. Mediators and mechanisms of acute lung injury [J]. Clin Chest Med, 2000, 21(3):467-476.
- [9] NISHINA K, MIKAWA K, TAKAO Y, et al. Intravenous lidocaine attenuates acute lung injury induced by hydrochloric acid aspiration in rabbits [J]. Anesthesiology, 1998, 88(5):1300-1309.
- [10] 丁小芳, 钟礼立. 利多卡因对急性肺损伤保护作用的研究进展 [J]. 医学综述, 2008, 14(18):2792-2794.
- [11] DEPIETRO M R, EICHACKER P Q. Lidocaine for acute lung injury: questions still to answer [J]. Crit Care Med, 2000, 28(2):589-591.

(2015-08-13 收稿)