

右美托咪定对机械通气脓毒症患者炎症因子的影响

刘舒畅^{1,2} 庄天时^{1,2} 许铁^{1,3,4} 卓越^{1,3,4} 薛婷^{1,3,4} 叶英^{1,3,4}

¹徐州医科大学附属医院急救中心 221002; ²徐州医科大学研究生学院 221004; ³徐州医科大学急救与救援医学系 221002; ⁴江苏省卫生应急研究所, 徐州 221002

通信作者: 叶英, Email: xzmcy@163.com

【摘要】 目的 探讨右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)对机械通气脓毒症患者炎症因子的影响。方法 脓毒症行机械通气患者 60 例,应用随机数字表法将患者分为 Dex 组和丙泊酚组各 30 例,分别予 Dex 和丙泊酚镇静保持患者状态于躁动-镇静评分(Richmond Agitation and Sedation Scale, RASS)-2~0 分;两组患者分别于用药前(T_0)及用药后 24 h(T_1)、48 h(T_2)、72 h(T_3)时抽取静脉血检测血清 IL-6、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)的水平。比较两组患者接受镇静治疗后第 5 天、第 10 天序贯器官衰竭(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分和急性生理学和慢性健康评估 II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分,并统计两组患者不良反应发生率。结果 两组间患者性别、年龄、SOFA 评分、APACHE II 评分等基线指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前两组患者 IL-6、PCT 及 CRP 水平异常升高,治疗后显著下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后第 5 天和第 10 天 APACHE II 评分及 SOFA 评分较治疗前明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 Dex 组患者各时间点 IL-6、PCT、CRP 水平以及 APACHE II 评分、SOFA 评分明显低于丙泊酚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Dex 组和丙泊酚组不良反应发生率分别为 6.67%、16.67%,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 本试验结果提示 Dex 和丙泊酚对机械通气脓毒症患者有良好的抗炎作用,Dex 抗炎作用较丙泊酚强且不良反应少。

【关键词】 右美托咪定; 丙泊酚; 脓毒症; 炎症因子

基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目(BK20161153)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.004

Effects of dexmedetomidine on the inflammatory factors in sepsis patients under mechanical ventilation

Liu Shuchang^{1,2}, Zhuang Tianshi^{1,2}, Xu Tie^{1,3,4}, Zhuo Yue^{1,3,4}, Xue Ting^{1,3,4}, Ye Ying^{1,3,4}

¹Emergency Center, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; ²Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China; ³Department of Emergency and Rescue Medicine, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; ⁴Jiangsu Provincial Health Emergency Research Institute, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: Ye Ying, Email: xzmcy@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of dexmedetomidine (Dex) on the inflammatory factors in sepsis patients under mechanical ventilation. **Methods** A total of 60 sepsis patients under mechanical ventilation were enrolled. They were randomly divided into a dexmedetomidine group and a propofol group ($n=30$), and treated with dexmedetomidine or propofol to maintain a range of -2 to 0 of Richmond Agitation-Sedation Score (RASS). Then, blood samples were taken and the levels of interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) were detected before (T_0), 24 h (T_1), 48 h (T_2), and 72 h (T_3) after treatment. Both groups were compared for the score of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) on Days 5 and 10 after sedation. Meanwhile, the incidence of adverse reactions in the two groups were calculated. **Results** There were no significant differences in gender, age, SOFA score, APACHE II score between the two groups ($P>0.05$). Before treatment, the levels of IL-6, PCT and CRP were abnormally increased, which were remarkable decreased after treatment ($P<0.05$). The scores of APACHE II and SOFA were significantly improved on Days 5 and 10 after sedation in the two groups ($P<0.05$). After treatment, the decline of IL-6, PCT, CRP and the scores of APACHE II and SOFA in the dexmedetomidine group were more obvious than that in the propofol group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the dexmedetomidine group and the propofol group were 6.67% and 16.67%, without statistical difference ($P>0.05$). **Conclusions** Dex and propofol have good anti-inflammatory effects on sepsis patients under mechanical ventilation. Dex has stronger anti-inflammatory effect and rare adverse

reactions.

[Key words] Dexmedetomidine; Propofol; Sepsis; Inflammatory factor

Fund program: Natural Science Foundation of Jiangsu Province of China (General Program)(BK20161153)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.07.004

脓毒症是 ICU 收治的主要病种之一,严重脓毒症患者经常需要给予血管活性药物并行机械通气,镇痛镇静治疗是机械通气脓毒症患者的辅助治疗手段。近年来的研究认为,促炎-抗炎反应失衡及免疫抑制作为脓毒症病理生理的发生与发展中的重要机制,免疫与炎症治疗已成为脓毒症治疗的新方向^[1]。右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)和丙泊酚是 ICU 镇静中最常用的两种非苯二氮䓬类镇静剂。Dex 具有镇静、镇痛、减少应激反应等作用,相关动物实验证明其可抑制细胞凋亡信号通路的激活,抑制炎症因子产生和释放,降低炎症反应^[2]。丙泊酚作为传统镇静药物,具有镇静、遗忘作用好、苏醒快等特点,研究表明其也具有抗炎作用^[3]。本研究选择需要行机械通气的脓毒症患者为研究对象,研究 Dex 和丙泊酚对这类患者炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2018 年 12 月徐州医科大学附属医院急诊 ICU 收治的脓毒症患者为研究对象,采用随机数字表法将符合入组标准的 65 例患者分为 Dex 组和丙泊酚组。Dex 组 2 例、丙泊酚组 3 例患者中途退出试验,最终两组纳入统计的患者各 30 例;其中男性 39 例,女性 21 例,年龄 18~79 岁,平均(56.3±16.3)岁。纳入标准:① 年龄 18~80 岁;② 行有创或无创机械辅助通气;③ 患者或法定代理人知情同意并签署知情同意书者;④ 符合 2016 国际脓毒症和脓毒症休克管理指南中对脓毒症的诊断标准^[4]。排除和退出标准:① 合并恶性肿瘤患者;② 既往有较严重的器官功能不全或凝血功能障碍者;③ 近 2 周内或治疗过程中使用糖皮质激素、免疫抑制药等其他可能改变机体免疫功能药物者;④ 有自身免疫性疾病史的患者;⑤ 原发疾病未得到有效控制与处理者;⑥ 中途撤机、死亡或放弃治疗者。

研究方案经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准通过(批文号:XYFY2018-KL059)。

1.2 治疗方法

所有患者均给予指南推荐的治疗和生命体征监测,并行机械通气,同时通过液体复苏、去甲肾上腺素或多巴胺微量注射等方法维持 MAP≥65 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。在上述治疗基础上:丙泊酚组使用丙泊酚注射液(生产批号:16MA9806,北京费森尤斯卡比医药有限公司),负荷量 1~3 mg/kg,滴注维持剂量 0.5~3.0 mg·kg⁻¹·h⁻¹;Dex 组给予 Dex (生产批号:180607BP,江苏恒瑞医药股份有限公司),负荷剂量 1.0 μg/kg,滴注维持剂量 0.2~1.0 μg·kg⁻¹·h⁻¹。两组维持相同的浅镇静目标 [躁动-镇静评分(Richmond Agitation and Sedation Scale, RASS)评分-2~0 分],治疗时间均为 48 h。

1.3 观察及检测指标

在治疗前(T₀)及治疗后 24 h(T₁)、48 h(T₂)、72 h(T₃)时,抽取两组患者肘静脉血样 4 ml,离心取血浆,-70 ℃保存,采用免疫比浊法测定 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP),用电化学发光法检测 IL-6,用荧光免疫层析法检测降钙素原(procalcitonin, PCT)。统计两组患者治疗前及治疗后第 5 天、第 10 天时的急性生理学和慢性健康评估 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分、序贯器官衰竭(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分以及镇静期间不良反应的发生率,包括低血压、心动过缓、谵妄等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内重复测量数据比较采用重复测量方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组间性别、年龄、BMI、格拉斯哥评分(Glasgow Score, GCS)、治疗前 APACHE II 评分、治疗前 SOFA 评分及原发感染灶比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05,表 1、表 2)。

2.2 两组患者不同时点 IL-6、PCT 及 CRP 的比较

T₀ 时两组患者 IL-6、PCT 及 CRP 水平显著升

高, $T_1 \sim T_3$ 时显著下降, 与 T_0 时比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); D 组在 $T_1 \sim T_3$ 时的 IL-6 水平, T_2 、 T_3 时 PCT、CRP 水平明显低于 P 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

2.3 两组患者 APACHE II 及 SOFA 评分比较

治疗后两组患者 APACHE II 评分及 SOFA 评分均较治疗前显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在治疗后第 5 天及第 10 天, D 组患者 APACHE II 评分和 SOFA 评分明显低于 P 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 4)。

2.4 两组患者不良事件发生率比较

D 组发生心动过缓 1 例、谵妄 1 例, 不良反应发生率为 6.67%; P 组发生低血压 1 例、心动过缓 2 例、谵妄 2 例, 不良反应发生率为 16.67%。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

脓毒症是急危重症医学最常面临的危重临床问题之一, 尽管新的药物和治疗方法不断出现, 全球每年脓毒症患者病死者仍超过 1/4^[5]。在机体受到感染时, 体内炎症效应细胞通过一系列抗原、抗体反应, 最终诱导多种促炎因子及炎性介质的生成、释放, 这些炎性因子形成复杂的炎症网络系统并产生级联反应, 即“瀑布效应”^[6], 最终导致脓毒症的发生。脓毒症发生后, 细菌内毒素可激活大量单核-巨噬细胞产生 IL-6 等促炎因子, 大量炎症因子沉积于各组织器官, 可诱导氧自由基产生及脂质过氧化, 进而对各组织器官的结构和功能产生影响。因此, 抑制炎症因子生成, 阻止其“瀑布式”效应对改善脓毒症患者病情和预后意义重大。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别比 (例, 男/女)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	GCS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)
D 组	30	54±18	20/10	8.7±1.6	20±5	9.6±3.0	7.1±1.4
P 组	30	59±15	19/11	8.8±2.4	21±5	8.8±3.5	7.9±1.6

注: D 组: 右美托咪定组; P 组: 丙泊酚组; SOFA 评分: 序贯器官衰竭评分; APACHE II 评分: 急性生理学和慢性健康评估 II 评分; GCS 评分: 格拉斯哥评分

表 2 两组原发感染灶比较(例)

组别	例数	肺部感染	多发伤	腹膜炎	胰腺炎	胃肠道感染	皮肤软组织感染	尿道感染	胆囊结石	爆炸伤	产道感染
D 组	30	12	6	4	2	2	1	1	1	1	0
P 组	30	13	7	3	1	1	2	1	1	0	1

注: D 组: 右美托咪定组; P 组: 丙泊酚组

表 3 两组患者各时点 IL-6、PCT 及 CRP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数(例)	T_0	T_1	T_2	T_3
IL-6(ng/L)	D 组	30	183±49	103±37 ^{ab}	87±23 ^{ab}	45±20 ^{ab}
	P 组	30	180±52	124±44 ^a	103±27 ^a	56±21 ^a
PCT($\mu\text{g}/\text{L}$)	D 组	30	14.3±15.6	8.0±6.6 ^a	3.5±2.5 ^{ab}	2.5±1.9 ^{ab}
	P 组	30	11.7±17.1	7.12±6.9 ^a	5.4±4.1 ^a	3.9±3.3 ^a
CRP(mg/L)	D 组	30	173±62	128±50 ^a	94±34 ^{ab}	71±23 ^{ab}
	P 组	30	176±76	138±56 ^a	113±34 ^a	91±24 ^a

注: 与 T_0 比较, ^a $P < 0.05$; 与 P 组比较, ^b $P < 0.05$; D 组: 右美托咪定组; P 组: 丙泊酚组; T_0 : 治疗前; T_1 : 治疗后 24 h; T_2 : 治疗后 48 h; T_3 : 治疗后 72 h; PCT: 降钙素原; CRP: C 反应蛋白

表 4 两组患者 APACHE II 及 SOFA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数(例)	治疗前	治疗后第 5 天	治疗后第 10 天
APACHE II 评分(分)	D 组	30	20±5	16±4 ^{ab}	13±4 ^{ab}
	P 组	30	21±5	19±4 ^a	16±4 ^a
SOFA 评分(分)	D 组	30	8.7±1.5	7.1±1.4 ^{ab}	4.6±1.9 ^{ab}
	P 组	30	8.8±2.4	7.9±1.6 ^a	5.6±1.9 ^a

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与 P 组比较, ^b $P < 0.05$; D 组: 右美托咪定组; P 组: 丙泊酚组; APACHE II 评分: 急性生理学和慢性健康评估 II 评分; SOFA 评分: 序贯器官衰竭评分

严重脓毒症特别是需要行机械通气的患者常常需要镇静治疗,适度的镇静治疗不仅可以改善脓毒症患者机体应激状态,还可以降低氧耗、控制炎症反应,进而改善脓毒症患者的病情^[7]。Dex 和丙泊酚是临床经常使用的药物,且经研究证明都具有抗炎作用^[3,8]。Dex 通过高选择性激动脑干蓝斑核内的 α_2 肾上腺素能受体,产生镇静、镇痛、抗炎、抗交感、稳定血流动力学的作用,同时还对多器官功能具有保护作用^[8]。丙泊酚通过直接活化 γ -氨基丁酸 A 型受体发挥镇静、催眠与遗忘作用。

本研究中两组患者治疗后 IL-6、CRP、PCT 水平均较入组前下降,而且与 P 组患者同时间点比较,治疗后 D 组各时间点 IL-6、CRP 和 PCT 水平下降的更低一些,提示 Dex 较丙泊酚更能抑制炎症反应。IL-6 在炎症反应调节中起着主导作用,其参与急性期反应并且诱导合成急性时相蛋白(如 CRP、PCT 等)^[9]。治疗后第 5 天和第 10 天,D 组的 APACHE II 及 SOFA 评分较 P 组明显下降,表明 Dex 更能改善脓毒症患者的病情,推测可能与 Dex 能更好地抑制炎症因子有关。

丙泊酚的抗炎机制目前还尚不明确,多与其可抑制炎症因子表达有关^[10]。推测 Dex 较丙泊酚能更好地抑制炎症因子,可能与以下原因有关:Dex 可降低中枢交感神经活性,抑制去甲肾上腺素的释放,增强副交感神经的兴奋性,从而产生类迷走神经的作用,通过胆碱能抗炎通路发挥抗炎作用^[11];研究表明,Dex 可抑制小胶质细胞和星型胶质细胞表达单核细胞趋化因子,达到中枢性抗炎作用^[12];Dex 具有免疫调节作用,其可调节 TH1/TH2 和 T17/调节性 T 细胞细胞因子平衡分别向 Th1 和 T17 转移^[13],促进抗炎因子水平升高,进一步改善脓症患者促炎-抗炎反应失衡的状态。

综上,Dex 与丙泊酚均有抗炎作用,但 Dex 对机械通气脓毒症患者的抗炎作用更强。本研究样本量较小,还需要更多的临床试验探究 Dex 对脓症患者抗炎的作用和机制,从而为今后临床开展相关治疗提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Fattahi F, Ward PA. Understanding immunosuppression after sepsis [J]. *Immunity*, 2017, 47 (1): 3-5. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.07.007.

[2] Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice-

a review [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8 (10): GE01-GE04. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9624.4946.

- [3] Shin HJ, Kim EY, Hwang JW, et al. Comparison of upper airway patency in patients with mild obstructive sleep apnea during dexmedetomidine or propofol sedation: a prospective, randomized, controlled trial[J/OL]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 120. DOI: 10.1186/s12871-018-0586-5.
- [4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19 (9): 567-588. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.001.
- [6] Wang X, Liu C, Wang G. Propofol protects rats and human alveolar epithelial cells against lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting HMGB1 expression [J]. *Inflammation*, 2016, 39(3): 1004-1016. DOI:10.1007/s10753-016-0330-6.
- [7] 武新慧, 胡振杰. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)、重症血流动力学治疗(北京共识)——重症医生的左膀右臂[J]. *河北医科大学学报*, 2016, 37 (12): 1478-1481. DOI:10.3969/j.issn.1007-3205.2016.12.030.
- [8] 赵伟红, 罗佛全. 右美托咪定的新临床效应 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37 (12): 1121-1124, 1134. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2016.12.015.
- [9] Rath T, Billmeier U, Waldner MJ, et al. From physiology to disease and targeted therapy: interleukin-6 in inflammation and inflammation-associated carcinogenesis[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89 (4): 541-554. DOI:10.1007/s00204-015-1461-5.
- [10] Liu W, Zhu H. Propofol potentiates sevoflurane-induced inhibition of nuclear factor- κ B-mediated inflammatory responses and regulation of mitogen-activated protein kinases pathways via Toll-like receptor 4 signaling in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(5): 493-505. DOI:10.1016/j.amjms.2017.06.012.
- [11] Xu KL, Liu XQ, Yao YL, et al. Effect of dexmedetomidine on rats with convulsive status epilepticus and association with activation of cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495 (1): 421-426. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.10.124.
- [12] Liu H, Davis JR, Wu ZL, et al. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide induced MCP-1 expression in primary astrocyte[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6352159. DOI:10.1155/2017/6352159.
- [13] Lee JM, Han HJ, Choi WK, et al. Immunomodulatory effects of intraoperative dexmedetomidine on T helper 1, T helper 2, T helper 17 and regulatory T cells cytokine levels and their balance: a prospective, randomised, double-blind, dose-response clinical study [J/OL]. *BMC anesthesiol*, 2018, 18: 164. DOI:10.1186/s12871-018-0625-2.

(本文编辑:孙立杰)