

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.02.009

小剂量硝酸甘油对妇科腹腔镜手术合并高血压患者氧化应激的影响

吴丹 杨闪 丁毅 范俊柏

【摘要】 目的 研究小剂量硝酸甘油对合并高血压并行腹腔镜妇科手术的患者氧化应激及 apelin-12 水平的影响。方法 选取腹腔镜下行全子宫切除术的高血压患者 80 例, 采用随机数表法分为硝酸甘油组和对照组。硝酸甘油组在气腹开始至手术结束泵注小剂量硝酸甘油 [0.10~0.25 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$], 对照组泵注等量生理盐水。手术前 (T0), 气腹开始 30 min (T1) 及手术结束后 1 h (T2) 抽取外周肘静脉血, 比较 2 组患者血清血管紧张素 -II (Ang-II)、IL-6 及 apelin-12 水平变化和 ST-T 改变。结果 组内相比, 随着气腹时间的增加, 血清 Ang-II、IL-6 水平逐渐升高, apelin-12 水平逐渐降低; 同对照组相比, 硝酸甘油组 T1、T2 时间点的血清 Ang-II 和 IL-6 水平上升幅度明显降低, apelin-12 水平下降幅度也明显降低, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。2 组 ST-T 异常发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 小剂量硝酸甘油可以缓解腹腔镜下行子宫全切除术合并高血压患者的应激反应, apelin-12 可能协同一氧化氮延缓氧化应激的发生发展。

【关键词】 硝酸甘油; 腹腔镜; 高血压; 氧化应激; Apelin-1 型受体相关蛋白

The effect of low-dose nitroglycerin on oxidative stress in patients with hypertension undergoing laparoscopic gynecological surgery Wu Dan[△], Yang Shan, Ding Yi, Fan Junbai. [△]School of Anesthesiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
Corresponding author, Fan Junbai, E-mail: fjb1971@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effect of low-dose nitroglycerin on oxidative stress and apelin-12 levels in hypertension patients undergoing laparoscopic gynecological surgery. **Methods** Eighty patients with hypertension who underwent laparoscopic total hysterectomy were recruited and divided into the nitroglycerin group and control group by random number table method. From the beginning of pneumoperitoneum to the end of operation, patients in the nitroglycerin group were pumped with nitroglycerin (0.10-0.25 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$), and those in the control group were pumped with the same amount of normal saline. Peripheral elbow venous blood was drawn before operation (T0), 30 min after pneumoperitoneum (T1), and 1 h after operation (T2). The changes of serum levels of Ang-II, IL-6, apelin-12, and ST-T were compared between two groups. **Results** With the increase of pneumoperitoneum time, the serum levels of Ang-II and IL-6 were gradually elevated, whereas the serum levels of apelin-12 were steadily decreased within each group. Compared with the control group, the increase of serum levels of Ang-II and IL-6 at T1 and T2 were significantly decreased and the decrease of serum level of apelin-12 was also significantly decreased in the nitroglycerin group (all $P < 0.05$). The incidence of ST-T abnormality had no statistical significance between two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Low-dose nitroglycerin can alleviate the stress response of patients with hypertension undergoing laparoscopic hysterectomy. Apelin-12 may coordinate with NO to delay the incidence and development of oxidative stress.

【Key words】 Nitroglycerin; Laparoscopy; Hypertension; Oxidative stress; Apelin-APJ

腔镜技术的发展使得腹腔镜下子宫切除成为临床治疗妇科疾病的有效手段。二氧化碳 (CO₂) 气腹的建立有助于视野和操作精确度的提升, 但气腹可诱发氧化应激损伤^[1]。原发性高血压血管重塑的分子机制是氧自由基 (ROS) 增多及内皮依

赖性一氧化氮 (NO) 减少导致的血管内皮功能障碍^[2]。因此合并有高血压的患者在此类手术中将会诱发更加严重的应激反应^[3]。研究表明 NO 在减轻氧化应激方面有积极作用, 硝酸甘油作为 NO 外源性供体可以抑制腹腔镜手术引发的应激反应, 产

基金项目: 山西省自然科学基金 (201701D121139)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学麻醉学院 (吴丹, 杨闪); 830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学基础医学院组织学与胚胎学教研室 (丁毅); 030001 太原, 山西医科大学第二医院麻醉科 (范俊柏)

通信作者, 范俊柏, E-mail: fjb1971@163.com

生保护效应。apelin 是血管紧张素-II (Ang-II) 的 1 型受体相关蛋白 (APJ) 的内源性配体, 其可以提高 NO 水平参与降压, 拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 调节氧化应激反应。但亚临床剂量的硝酸甘油是否可以减轻高血压患者氧化应激反应, 同时协同 apelin-12 产生保护效应尚不明确。本研究旨在通过观察小剂量硝酸甘油预处理对行腹腔镜妇科手术合并高血压患者 Ang-II、IL-6 及 apelin-12 水平变化的影响, 探讨硝酸甘油发挥减轻高血压患者围术期氧化应激的保护作用及 apelin-12 作为内皮型 NO 合酶 (eNOS) /NO 信号调节剂潜在的治疗作用。

对象与方法

一、研究对象

根据预实验计算样本含量, 选取 2021 年 1 月至 7 月山西医科大学第二医院拟行腹腔镜下全子宫切除术的合并高血压患者 80 例, 患者及家属均签署知情同意书。采用随机数表法将患者分为 2 组, 硝酸甘油组和对照组各 40 例。本研究经山西医科大学第二医院伦理委员会批准。

纳入标准: 符合腹腔镜全子宫切除标准; 原发性高血压诊断标准参照《中国高血压防治指南 2018 修订版》, 高血压病史 ≥ 3 年且药物控制理想 [$< 140/90$ mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)]; 美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 II~III 级; 年龄 40~65 岁; BMI 为 18~25 kg/m²; 术前血生化指标及心电图无异常。排除标准: 继发性高血压, 合并内分泌系统疾病; 既往使用 ACEI 和 ARB 类药物治疗高血压者; 硝酸甘油禁忌证者; 手术过程中发生心律失常等计划之外的不良事件; 中转开腹。

二、方法

所有患者术前常规禁饮食 8 h, 入室后进行心电图、心率、血压、平均动脉压、血氧饱和度及脑电双频指数等生命体征的监测并建立静脉通路后输注乳酸钠林格注射液。2 组患者均去氮给氧后进行静脉快诱导, 人工辅助通气 3 min 行气管插管机械通气, 维持呼气末 CO₂ (P_{ET}CO₂) 35~45 mm Hg。术中调整静脉麻醉药物输注速度来维持脑电双频指数值在 40~60, 根据需要追加舒芬太尼 (每次 5~10 μ g) 和罗库溴铵 (每次 5~10 mg) 并使 2 组患者术中血压波动不超过 $\pm 30\%$ 。根据血

流动力学改变及手术时长输注乳酸钠林格注射液。硝酸甘油组建立气腹之后持续泵注小剂量硝酸甘油 [0.10~0.25 μ g/(kg·min)] 至手术结束。对照组给予同等剂量的生理盐水至手术结束。

三、观察指标

观察 2 组患者术前 (T₀)、气腹开始 30 min (T₁) 和手术结束后 1 h (T₂) 3 个时刻的平均动脉压、心率及 ST-T 改变。分别于 T₀、T₁ 和 T₂ 3 个时刻采集 2 组患者肘静脉血 3 mL, 离心后 ELISA 法检测血清 IL-6、Ang-II 及 apelin-12 水平。

四、统计学处理

采用 SPSS 28.0 统计软件分析数据, 计量资料符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多时间点间比较采用重复测量方差分析, 并采用 *t* 检验分析单独效应; 计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 Fisher 确切概率法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

一、硝酸甘油组和对照组一般资料比较

2 组年龄、身高、体质量、BMI、气腹时间、手术时间、麻醉时间、收缩压及舒张压比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性, 见表 1。

二、硝酸甘油组和对照组生命体征比较

平均动脉压和心率不存在不同分组与时间的交互效应。组内同 T₀ 相比, T₁、T₂ 两个时间点平均动脉压和心率均呈下降趋势 (P 均 < 0.05), 但 2 组间比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 2。

三、硝酸甘油组和对照组围术期 ST-T 异常发生率比较

在 T₀、T₁ 和 T₂ 时间点, 2 组的 ST-T 异常发生率比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 3。

四、硝酸甘油组和对照组血清 Ang-II 和 IL-6 水平比较

血清 Ang-II 和 IL-6 存在不同分组与时间的交互效应。组内相比, T₀、T₁ 和 T₂ 3 个时间点的血

表1 硝酸甘油组和对照组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	BMI/(kg/m ²)	气腹时间/min	手术时间/min	麻醉时间/min	收缩压/mm Hg	舒张压/mm Hg
硝酸甘油组	40	49.4 ± 9.5	162.3 ± 9.6	58.1 ± 6.9	22.0 ± 1.4	108.7 ± 14.8	123.9 ± 14.4	148.5 ± 15.3	149.0 ± 9.1	101.9 ± 4.5
对照组	40	50.9 ± 9.9	161.8 ± 7.7	59.0 ± 6.4	22.5 ± 1.5	106.2 ± 13.7	120.4 ± 13.2	144.6 ± 13.5	146.4 ± 11.0	100.5 ± 5.0
<i>t</i> 值		0.655	0.258	0.601	1.417	0.802	1.132	1.210	1.176	1.337
<i>P</i> 值		0.514	0.796	0.550	0.161	0.426	0.261	0.229	0.243	0.185

表2 硝酸甘油组和对照组不同时间点平均动脉压和心率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均动脉压/mm Hg			心率/(次/分)		
		T0	T1	T2	T0	T1	T2
硝酸甘油组	40	104.8 ± 1.01	100.4 ± 1.62	99.2 ± 1.50	82.8 ± 5.78	80.05 ± 7.47	80.70 ± 7.76
对照组	40	103.8 ± 0.93	101.1 ± 1.75	101.5 ± 1.50	81.9 ± 6.95	78.28 ± 6.52	80.88 ± 6.71

注: 平均动脉压比较, $F_{\text{组间}} = 0.764$, $P_{\text{组间}} = 0.382$, $F_{\text{时间}} = 5.633$, $P_{\text{时间}} = 0.018$, $F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.374$, $P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.398$; 心率比较, $F_{\text{组间}} = 1.549$, $P_{\text{组间}} = 0.215$, $F_{\text{时间}} = 6.850$, $P_{\text{时间}} = 0.007$, $F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.586$, $P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.672$ 。

表3 硝酸甘油组和对照组围术期的ST-T异常发生率比较 [例(%)]

组别	例数	T0	T1	T2
硝酸甘油组	40	1 (2.5)	4 (10.0)	0
对照组	40	2 (5.0)	5 (12.5)	0
<i>P</i> 值*		1.000	1.000	

注: *Fisher确切概率法。

清 Ang-II、IL-6 水平逐渐升高, 两两比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。对照组和硝酸甘油组 T0 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); T1 和 T2 2 组相比, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 4。

五、硝酸甘油组和对照组血清 apelin-12 比较

血清 apelin-12 存在不同分组与时间的交互效应。组内相比, T0、T1 和 T2 3 个时间点的血清 apelin-12 含量逐渐下降 (P 均 < 0.05)。对照组和

硝酸甘油组之间 T0 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); T1 和 T2 2 组相比, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 5。

讨论

腹腔镜技术的发展为腹腔镜妇科手术的可视化提供便捷, 但研究表明腹腔镜手术持续的气腹压力 (13~15 mm Hg) 状态可导致氧化应激。已知气腹诱导的氧化应激与 NO 失活相关^[4]。随着气腹时间的延长, NO 的生物利用度降低, 血浆炎症细胞因子增加, RAAS 系统被激活, 导致腹内外器官损伤和应激反应的发生发展^[56]。而这种全身的应激和炎症反应被认为会显著增加合并有心血管疾病患者围术期的风险。近年来 NO 在减轻氧化应激方面的保护作用在多项研究中得到证实^[7]。除此之外, NO 在高血压患者内皮功能障碍的病理生理改

表4 硝酸甘油组和对照组不同时间点 Ang-II 和 IL-6 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

单位: pg/mL

组别	例数	Ang-II			IL-6		
		T0	T1	T2	T0	T1	T2
硝酸甘油组	40	435.0 ± 82.87	459.9 ± 82.03 ^a	495.5 ± 82.18 ^a	24.13 ± 5.58	29.04 ± 6.15 ^a	34.50 ± 5.99 ^a
对照组	40	456.8 ± 100.70	500.8 ± 97.92	539.7 ± 96.55	23.79 ± 5.11	31.66 ± 5.28	37.43 ± 4.75

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; Ang-II 比较, $F_{\text{组间}} = 9.247$, $P_{\text{组间}} < 0.001$, $F_{\text{时间}} = 12.499$, $P_{\text{时间}} < 0.001$, $F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 8.260$, $P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.007$; IL-6 比较, $F_{\text{组间}} = 5.974$, $P_{\text{组间}} = 0.015$, $F_{\text{时间}} = 95.444$, $P_{\text{时间}} < 0.001$, $F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 10.311$, $P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.003$ 。

表5 硝酸甘油组和对照组不同时间点 apelin-12 含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

单位: ng/mL

组别	例数	T0	T1	T2
硝酸甘油组	40	9.012 ± 1.102	8.797 ± 1.104 ^a	8.402 ± 1.118 ^a
对照组	40	8.868 ± 1.377	8.172 ± 1.273	7.8 ± 1.293

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; apelin-12 比较, $F_{\text{组间}} = 8.475$, $P_{\text{组间}} = 0.004$, $F_{\text{时间}} = 9.551$, $P_{\text{时间}} < 0.001$, $F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 56.287$, $P_{\text{组间} \times \text{时间}} < 0.001$ 。

变中也起着关键的作用^[89]。高血压患者通过调节一氧化氮合酶(NOS)促进ROS的生成增加了清除NO的能力,从而加重内皮细胞功能障碍和氧化应激^[10]。因此调节内皮功能,同时降低氧化应激是潜在的减少高血压患者手术并发症的治疗措施^[11-12]。由此也引发了关于NO代谢与心血管疾病患者围术期关系的临床研究。本研究旨在通过硝酸甘油预处理减轻高血压患者腹腔镜手术的应激程度及探讨可能的潜在机制。

硝酸甘油作为非内皮依赖性NO供体,通过释放NO激活鸟苷酸环化酶调节循环稳定,同时改善应激状态导致的微循环功能障碍。实验结果表明,硝酸甘油组和对照组平均动脉压与心率差异均无统计学意义,2组ST-T改变在3个时间点没有明显差异,表明亚临床剂量的硝酸甘油对高血压患者血流动力学不产生影响,ST-T改变对于围术期心血管不良事件发生率的预测没有意义。

Ang-II是心血管系统中ROS生成的重要刺激因子^[13]。Forrester等^[14]研究表明Ang-II诱导的高血压大鼠中,ROS和炎症反应被激活,血管壁NO活性降低从而导致内皮功能障碍和炎症产生^[15]。在本研究中,Ang-II和IL-6的血浆浓度随着气腹时间的增加而逐渐增高,表明氧化应激程度随着气腹时间的增加而加重;组间相比,硝酸甘油组Ang-II和IL-6的血浆浓度升高程度低于对照组,表明硝酸甘油对腹腔镜手术高血压患者氧化应激产生保护效应。

近年来发现apelin/APJ系统是心脑血管稳态的重要调节系统^[16]。研究证明apelin/APJ与RAAS系统发挥交互抑制作用^[17]。Lu等^[18]发现apelin/APJ系统通过增加NO的表达削弱了Ang-II导致的心血管病理生理学改变的作用。Foussal等^[19]证实apelin可以通过消除ROS的形成,增加抗氧化酶的活性最终减轻氧化应激。apelin/APJ系统还可以通过激活PI3K/Akt/eNOS和ERK信号通路减轻机体缺血再灌注所致的大鼠肺损伤^[20]。从而揭示apelin可作为治疗氧化应激相关疾病新靶点的可能^[21]。本研究中组内相比,随着气腹时间的延长,apelin-12浓度逐渐下降,表明氧化应激可下调apelin-12的表达。组间相比,硝酸甘油的干预可以增加apelin-12的血清浓度,提示apelin-12可能通过NO缓冲氧化应激程度。由此我们可以推测内源性apelin在腔镜手术中通过拮抗RAAS协同NO发挥减轻应激反应的正向作用。

综上所述,小剂量硝酸甘油可以缓解腹腔镜下行子宫全切术合并高血压患者的应激反应,apelin-12可能协同一氧化氮延缓氧化应激的发生发展。这些结果为减轻腹腔镜手术的不良后果提供了一个新的临床思路,同时在合并有心血管疾病的状态下为降低此类手术围术期风险提供了有意义的参考。

参 考 文 献

- [1] Sammour T, Mittal A, Loveday B P, et al. Systematic review of oxidative stress associated with pneumoperitoneum. *Br J Surg*, 2009, 96 (8): 836-850.
- [2] Prado A F, Batista R I M, Tanus-Santos J E, et al. Matrix metalloproteinases and arterial hypertension: role of oxidative stress and nitric oxide in vascular functional and structural alterations. *Biomolecules*, 2021, 11 (4): 585.
- [3] Wilson R B. Changes in the coelomic microclimate during carbon dioxide laparoscopy: morphological and functional implications. *Pleura Peritoneum*, 2017, 2 (1): 17-31.
- [4] Jin K, Pandey N B, Popel A S. Simultaneous blockade of IL-6 and CCL5 signaling for synergistic inhibition of triple-negative breast cancer growth and metastasis. *Breast Cancer Res*, 2018, 20 (1): 54.
- [5] Karapolat S, Gezer S, Yildirim U, et al. Prevention of pulmonary complications of pneumoperitoneum in rats. *J Cardiothorac Surg*, 2011, 6: 14.
- [6] Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956: 511-540.
- [7] Shin S, Na S, Kim O S, et al. Effect of pneumoperitoneum on oxidative stress and inflammation via the arginase pathway in rats. *Yonsei Med J*, 2016, 57 (1): 238-246.
- [8] Cho J S, Oh Y J, Kim O S, et al. The effects of arginase inhibitor on lung oxidative stress and inflammation caused by pneumoperitoneum in rats. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 129.
- [9] Rochette L, Lorin J, Zeller M, et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? *Pharmacol Ther*, 2013, 140 (3): 239-257.
- [10] Wu Y, Ding Y, Ramprasath T, et al. Oxidative stress, GTPCH1, and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in hypertension. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34 (9): 750-764.
- [11] Kakabadze K, Megreladze I, Khvichia N, et al. Some aspects of role of nitric oxide in the mechanisms of hypertension (experimental study). *Cardiol Res*, 2021, 12 (1): 16-24.
- [12] Pinheiro L C, Tanus-Santos J E, Castro M M. The potential of stimulating nitric oxide formation in the treatment of hypertension. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21 (5): 543-556.
- [13] Touyz R M, Rios F J, Alves-Lopes R, et al. Oxidative stress: a

- unifying paradigm in hypertension. *Can J Cardiol*, 2020, 36 (5): 659-670.
- [14] Forrester S J, Booz G W, Sigmund C D, et al. Angiotensin II signal transduction; an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2018, 98 (3): 1627-1738.
- [15] Masi S, Uliana M, Viridis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: role of oxidative stress and sympathetic activation. *Vascul Pharmacol*, 2019, 115 : 13-17.
- [16] 崔海英, 范俊柏, 马瑞英, 等. 椎管内麻醉与 Apelin 对血压和血糖影响的研究进展. *新医学*, 2021, 52 (6): 404-407.
- [17] Zhou Q, Chen L, Tang M, et al. Apelin/APJ system: a novel promising target for anti-aging intervention. *Clin Chim Acta*, 2018, 487 : 233-240.
- [18] Lu Y, Zhu X, Liang G X, et al. Apelin-APJ induces ICAM-1, VCAM-1 and MCP-1 expression via NF- κ B/JNK signal pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Amino Acids*, 2012, 43 (5): 2125-2136.
- [19] Foussal C, Lairez O, Calise D, et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy. *FEBS Lett*, 2010, 584 (11): 2363-2370.
- [20] 董娇娇, 金周晟, 蔡瑶瑶, 等. Apelin/APJ 系统在肢体缺血再灌注所致肺损伤中的保护作用. *浙江医学*, 2020, 42 (16): 1684-1688.
- [21] 黄纯娟, 杨峰. Apelin/APJ 系统与高血压病的相关性研究. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4 (75): 14836-14838.

(收稿日期: 2021-06-25)

(本文编辑: 杨江瑜)

