

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.04.012

恒速泵注甲氧明在糖尿病患者下肢止血带术中的作用

杨闪 吴丹 范俊柏

【摘要】 目的 观察下肢止血带术中恒速泵注甲氧明对糖尿病患者血流动力学、心肌损伤及氧化应激的影响。方法 将接受单侧膝关节置换术的60例糖尿病患者随机分为甲氧明组和对照组各30例,前者在平面固定后静脉泵注甲氧明 $[2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]$,后者泵注等量生理盐水。于松止血带前(T0)、松止血带后10min(T1)、松止血带后30min(T2)检测血清心肌钙蛋白T(cTnT)、丙二醛(MDA)、IL-6及Apelin-13水平,观察患者T0~T2的心率(HR)、平均动脉压(MAP)及心电图变化,并记录不良反应。结果 与对照组比较,甲氧明组T0~T2的HR和MAP更平稳,心电图ST-T段改变的发生率更低(P 均 <0.05)。2组患者T1、T2的血清cTnT、MDA、IL-6水平均升高,血清Apelin-13水平降低;甲氧明组T1、T2的血清cTnT、MDA、IL-6水平均低于对照组,血清Apelin-13水平高于对照组(P 均 <0.05)。结论 恒速泵注小剂量甲氧明能够在下肢止血带术中维持糖尿病患者血流动力学的稳定,抑制氧化应激及炎症因子的产生。

【关键词】 甲氧明;糖尿病;心肌损伤;氧化应激;Apelin-13

The role of constant-speed pump infusion of methoxamine in lower limb tourniquet operation in patients with diabetes mellitus Yang Shan[△], Wu Dan, Fan Junbai.[△] Department of Anesthesiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China Corresponding author, Fan Junbai, E-mail: fjb1971@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the effect of constant-speed pump infusion of methoxamine in the lower limb tourniquet surgery on hemodynamics, myocardial injury and oxidative stress in patients with diabetes mellitus. **Methods** Sixty diabetes mellitus patients who underwent knee replacement were randomly divided into the methoxamine group ($n=30$) and control group ($n=30$). In the methoxamine group, patients were injected with methoxamine $[2\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]$ intravenously after plane fixation, and those in the control group were injected with the same amount of normal saline. Serum cardiactroponin (cTnT), malondialdehyde (MDA), IL-6 and Apelin-13 levels were measured before (T0), 10 min (T1) and 30 min (T2) after releasing the tourniquet. The changes of T0-T2 heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and electrocardiogram were observed, and adverse reactions were recorded. **Results** Compared with the control group, the HR and MAP from T0 to T2 were more stable, and the incidence of ST-T segment changes was significantly lower in the methoxamine group (all $P < 0.05$). After loosening the tourniquet at T1 and T2 time points, the serum levels of cTnT, MDA and IL-6 were up-regulated, whereas the serum levels of Apelin-13 were up-regulated in two groups. At T1 and T2 time points, the serum levels of cTnT, MDA and IL-6 in the methoxamine group were significantly lower, whereas that of Apelin-13 was significantly higher than those in the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Constant-speed pump injection of low-dose methoxamine can maintain the hemodynamic stability and inhibit the production of oxidative stress and inflammatory factors in patients with diabetes mellitus during the lower limb tourniquet surgery.

【Key words】 Methoxamine; Diabetes mellitus; Myocardial injury; Oxidative stress; Apelin-13

在骨科下肢手术中,止血带的应用会对心血管系统造成损伤,其中心肌细胞对此损伤最为敏感,加之在松止血带的过程中引起血流动力学的大幅度波动,会使得心肌氧耗量增加,同时,高血糖可引起机体发生氧化应激,造成血管内皮损伤,这些病理生理因素会使糖尿病患者术中出现

心肌损伤的风险增加^[12]。因此,需要在糖尿病患者接受下肢止血带术时进行干预,以降低心肌损伤发生率。目前,临床上常采用药物干预以及缺血预处理来预防应用止血带引起的心肌损伤。甲氧明是一种 α_1 -受体激动剂,其在升高血压的同时会增加冠状动脉血流灌注量,减慢心率(HR),

基金项目:山西省应用基础研究项目(201701D121139)

作者单位:030000 太原,山西医科大学麻醉学院(杨闪,吴丹);030000 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

从而降低心肌的耗氧量。此外,甲氧明几乎没有兴奋心肌的作用,不会增加心肌耗氧,因此能达到保护心脏和改善心肌缺氧的目的,这使其在临床上有非常好的应用前景^[3]。目前临床上关于在糖尿病患者行下肢止血带术中应用甲氧明的研究较少,因此,本研究以接受单侧全膝关节置换术(TKA)患者为研究对象,探讨恒速泵注小剂量甲氧明对接受下肢止血带术的糖尿病患者术中血流动力学、心肌损伤及氧化应激的影响,为临床应用提供参考。

对象与方法

一、研究对象

选取2020年9月至2021年6月就诊于山西医科大学第二医院、因单侧膝关节炎需接受单侧TKA的60例2型糖尿病患者为研究对象,纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2020版)》的诊断标准;②年龄50~70岁;③BMI < 28 kg/m²;④美国麻醉医师协会(ASA)分级Ⅱ~Ⅲ级,心功能分级Ⅰ~Ⅱ级;⑤空腹血糖 < 7.8 mmol/L,餐后2 h血糖 < 11.1 mmol/L, GHbA_{1c} < 7%。排除标准:①合并明显的心、肺、肝、肾及脑疾病;②合并感染性及免疫系统疾病;③合并神经及精神系统疾病等。所有患者术前均停用抗氧化剂及抗炎药物1周,术前均口服降糖药物调节血糖水平,手术均由同一组骨科医师完成。采用随机数字表法将患者分为甲氧明组和对照组各30例。本研究获得山西医科大学第二医院伦理委员会批准[批件号:(2020)YX第(151)号],患者及家属均对本研究知情同意并签署知情同意书。

二、麻醉方法

术前不予患者麻醉前用药,入室后常规监测心电图、血压以及血氧饱和度。实施麻醉前行有创动脉压监测。2组均采用蛛网膜下隙麻醉,穿刺点统一选择L3~L4,麻醉药物选择2 mL 1%盐酸罗哌卡因+1 mL生理盐水,配成浓度为0.66%盐酸罗哌卡因混合液共3 mL,麻醉平面控制于T10~T12。甲氧明组在麻醉平面控制于T10~T12后以2 μg/(kg·min)的速度静脉持续泵注盐酸甲氧明[远大医药(中国)有限公司,生产批号:191102]。对照组则在同时间以同样的泵速静脉泵注同等体积生理盐水,2组均在手术结束时停止泵

注。术中严密监测患者生命体征,血压升高或者降低超过基础值的20%,HR < 45次/分或 > 100次/分时,根据情况给予适量的血管活性药物进行调控。

三、数据的记录

记录以下数据:①术前记录患者的年龄、性别、BMI、糖尿病病程、术前空腹血糖(GLU)、GHbA_{1c};②术中记录患者在松止血带前(T0)、松止血带后10 min(T1)、松止血带后30 min(T2)的HR和平均动脉压(MAP,有创动脉压监测);③记录患者T0~T2时ST-T的改变(以Ⅱ导联为主,记录如ST段压低或抬高、T波倒置或低平等情况);④在手术结束后记录并总结患者止血带充气时间、手术时长以及术中失血量;⑤观察患者松止血带后有无烦躁、心悸、寒颤、低血压、心动过缓等不良反应。止血带充气时间 < 60 min或 > 120 min者的数据不纳入统计。

四、标本采集及处理

在T0~T2于肘正中静脉采集静脉血5 mL,使用EDTA管抗凝,3000转/分离心20 min,取上清液置于Eppendorf管中,在-70℃冰柜中保存,采用ELISA法测血清心肌肌钙蛋白T(cTnT)、丙二醛(MDA)、IL-6及Apelin-13水平,试剂盒由上海江莱生物有限公司提供,具体操作步骤按说明书进行,所有操作均由同一人完成。

五、统计学处理

采用SPSS 25.0处理数据。计量资料若符合正态分布和方差齐性,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,否则用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。采用重复测量方差分析比较2组生命体征及检测指标的差异,因交互效应 P 均 < 0.05,故组间比较及组内比较均采用 t 检验。所有的统计检验均采用双侧检验, P < 0.05表示差异具有统计学意义。

结 果

一、2组接受TKA患者一般情况比较

所有患者麻醉效果均佳,无止血带充气时间 < 60 min或 > 120 min者。2组一般情况比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。

二、2组接受TKA患者生命体征比较

组间比较：对照组的HR在T1时高于甲氧明组，MAP在T1、T2时低于甲氧明组（ P 均 <0.05 ）。组内比较：与T0相比，甲氧明组的HR在T1时具有降低趋势，MAP在T1时具有升高趋势，波动较小（ P 均 <0.05 ）；对照组的HR于T1时具有升高趋势，MAP在T1、T2时具有下降趋势，波动较大（ P 均 <0.05 ），见表2。

三、2组接受TKA患者血清cTnT水平的变化

组间比较：甲氧明组血清cTnT含量在T1、T2时低于对照组（ P 均 <0.05 ）。组内比较：与T0相比，2组患者血清cTnT水平在T1~T2升高（ P 均 <0.05 ），见表3。

四、2组接受TKA患者血清MDA、IL-6、Apelin-13水平的变化

组间比较：甲氧明组血清MDA、IL-6水平在

T1、T2时低于对照组，甲氧明组血清Apelin-13水平在T1、T2时高于对照组（ P 均 <0.05 ）。组内比较：与T0相比，2组患者血清MDA、IL-6水平在T1~T2升高，血清Apelin-13水平在T1~T2降低（ P 均 <0.05 ），见表4。

五、2组接受TKA患者心电图异常情况比较

甲氧明组ST-T段改变的发生率低于对照组[2例（6.7%）vs.16例（53.3%）， $\chi^2 = 15.556$ ， $P < 0.001$]。

六、不良反应情况

甲氧明组松止血带后出现轻度心悸、烦躁、心动过缓的例数分别为1例（3.3%）、0例（0）、0例（0），对照组分别为2例（6.7%）、1例（3.3%）、2例（6.7%），比较差异无统计学意义（ P 均 >0.05 ）。甲氧明组使用血管活性药物的例数为0（0），B组有6例（20.0%），比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

表1 2组接受TKA患者一般情况比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

项目	甲氧明组（30例）	对照组（30例）	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄/岁	64.03 ± 5.65	63.70 ± 3.51	0.275	0.785
性别/（男/女，例）	18/12	15/15	0.606	0.436
BMI/（kg/m ² ）	25.45 ± 1.89	25.69 ± 2.38	0.427	0.671
GHbA _{1c} /%	5.65（5.50，5.90）	5.65（5.50，5.90）	0.001	0.999
GLU/（mmol/L）	6.91（5.83，7.52）	6.79（6.15，7.07）	-0.968	0.333
病程/年	5.83 ± 2.82	5.93 ± 2.98	-0.134	0.894
手术时间/min	103.50 ± 9.30	106.17 ± 8.27	-1.174	0.245
止血带充气时间/min	70.00（60.00，75.00）	70.00（60.00，80.00）	-1.039	0.299
术中出血量/mL	102.50（100.00，150.00）	100.00（100.00，120.00）	-0.442	0.659

表2 2组接受TKA患者生命体征变化（ $\bar{x} \pm s$ ）

生命体征	组别	T0	T1	T2
HR/（次/分）	甲氧明组	79.83 ± 3.87	77.17 ± 5.31 ^b	78.20 ± 4.34
	对照组	79.63 ± 3.23	89.27 ± 3.39 ^{ab}	80.03 ± 3.88
MAP/（mm Hg）	甲氧明组	79.27 ± 3.95	81.70 ± 4.43 ^b	79.97 ± 3.93
	对照组	79.50 ± 3.90	72.53 ± 6.89 ^{ab}	73.27 ± 4.30 ^{ab}

注：HR， $F_{组间} = 3.538$ 、 $P_{组间} < 0.001$ ， $F_{各个时间点} = 6.442$ 、 $P_{各个时间点} < 0.001$ ， $F_{组间 \cdot 时间点} = 24.611$ 、 $P_{组间 \cdot 时间点} < 0.001$ ；MAP， $F_{组间} = 28.433$ 、 $P_{组间} < 0.001$ ， $F_{各个时间点} = 11.365$ ， $P_{各个时间点} < 0.001$ ， $F_{组间 \cdot 时间点} = 31.046$ 、 $P_{组间 \cdot 时间点} < 0.001$ 。与甲氧明组比较，^a $P < 0.05$ ；与T0比较，^b $P < 0.05$ 。1 mm Hg = 0.133 kPa。

表3 2组接受TKA患者血清cTnT水平变化（ $\bar{x} \pm s$ ）

指标	组别	T0	T1	T2
cTnT/（pg/mL）	甲氧明组（30例）	160.74 ± 15.84	170.84 ± 11.79 ^b	177.82 ± 12.70 ^b
	对照组（30例）	161.97 ± 15.35	189.18 ± 13.59 ^{ab}	211.40 ± 13.98 ^{ab}

注： $F_{组间} = 50.854$ 、 $P_{组间} < 0.001$ ， $F_{各个时间点} = 109.061$ 、 $P_{各个时间点} < 0.001$ ， $F_{组间 \cdot 时间点} = 25.707$ 、 $P_{组间 \cdot 时间点} < 0.001$ 。与甲氧明组比较，^a $P < 0.05$ ；与T0比较，^b $P < 0.05$ 。

表4 2组接受TKA患者血清MDA、IL-6、Apelin-13水平变化($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	T0	T1	T2
MDA/(nmol/mL)	甲氧明组	5.27 ± 1.63	6.11 ± 1.47 ^b	6.93 ± 1.51 ^b
	对照组	5.14 ± 1.75	7.35 ± 2.22 ^{ab}	8.47 ± 2.22 ^{ab}
IL-6/(pg/mL)	甲氧明组	4.23 ± 0.73	4.75 ± 0.86 ^b	5.32 ± 1.09 ^b
	对照组	4.42 ± 1.24	5.35 ± 1.18 ^{ab}	6.37 ± 1.67 ^{ab}
Apelin-13/(ng/mL)	甲氧明组	23.06 ± 4.61	20.10 ± 2.77 ^b	17.74 ± 3.00 ^b
	对照组	23.39 ± 5.20	17.15 ± 3.92 ^{ab}	13.81 ± 3.01 ^{ab}

注: MDA, $F_{\text{组间}} = 5.052$ 、 $P_{\text{组间}} < 0.05$, $F_{\text{各个时间点}} = 63.669$ 、 $P_{\text{各个时间点}} < 0.001$, $F_{\text{组间} \cdot \text{时间点}} = 7.976$ 、 $P_{\text{组间} \cdot \text{时间点}} < 0.05$; IL-6, $F_{\text{组间}} = 6.166$ 、 $P_{\text{组间}} < 0.05$, $F_{\text{各个时间点}} = 51.705$ 、 $P_{\text{各个时间点}} < 0.001$, $F_{\text{组间} \cdot \text{时间点}} = 4.112$ 、 $P_{\text{组间} \cdot \text{时间点}} < 0.05$; Apelin-13, $F_{\text{组间}} = 7.492$ 、 $P_{\text{组间}} < 0.05$, $F_{\text{各个时间点}} = 74.476$ 、 $P_{\text{各个时间点}} < 0.001$, $F_{\text{组间} \cdot \text{时间点}} = 5.066$ 、 $P_{\text{组间} \cdot \text{时间点}} < 0.05$ 。与甲氧明组比较, ^a $P < 0.05$; 与 T0 比较, ^b $P < 0.05$ 。

讨 论

在骨科下肢手术中,止血带放气后会引引起显著的生理变化,例如血流动力学紊乱、HR 加快、血压下降等,同时再灌注会导致全身释放炎症细胞因子和活性氧(ROS),导致急性骨骼肌细胞损伤和远端器官损伤^[4]。甲氧明是一种 $\alpha 1$ -受体激动剂,吕进^[5]发现,静脉泵注小剂量甲氧明能够抑制高龄患者全身麻醉诱导期间的氧化应激,也不会加重心肌细胞的损伤程度。Sun 等^[6]发现在髋关节置换术中对老年患者予以甲氧明 $2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 能够很好地维持其血流动力学的稳定和心肌氧的供需平衡,因此本研究组采用了 $2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的泵速对糖尿病患者静脉恒速泵注甲氧明。

本研究显示,甲氧明组患者在 T1、T2 的生命体征较对照组平稳,且应用血管活性药物的例数更少。术中血流动力学的明显波动会引起心肌缺血,当血压下降引起冠状动脉灌注不足时,心电图显示 ST 段压低;血压升高伴随冠状动脉收缩,心肌供血不足,也会引起 ST 段异常^[8]。心肌缺血会进一步造成心肌细胞损伤,cTnT 是一种心肌结构蛋白,其水平与心肌细胞坏死程度呈正相关^[9-10]。MDA 是在松止血带后,ROS 的过度形成破坏膜结构产生的一种有毒代谢产物,其能反映体内脂质过氧化物水平以及氧化应激的程度^[11]。脂质过氧化物会进一步引发炎症因子如 IL-6 的产生,其升高说明体内有炎症反应发生。这些炎症因子会引起全身性炎症反应,最终造成远隔心肌损伤。Apelin 是 G 蛋白偶联受体的内源性配体,是一种最新发现的心血管活性肽物质。已经发现,Apelin 能被分解成各种不同的亚型:Apelin-12、Apelin-13、Apelin-17、Apelin-28 以及 Apelin-36 等^[12]。其中 Apelin-13 对心肌缺血再灌注损伤具有良好的保护

作用^[13]。有研究显示,外源性给予 Apelin-13 能够减少 ROS 的过量产生,并抑制氧化应激反应,从而改善心力衰竭大鼠的心脏功能^[14-15]。本研究显示,松止血带后,2 组血清 Apelin-13 水平均下降,说明 Apelin-13 可能参与了止血带引起的心肌损伤的发生。此外,对照组 ST-T 段改变的发生率高于甲氧明组,而甲氧明组在恒速泵注甲氧明后,T1 与 T2 时血清 cTnT、MDA 以及 IL-6 的水平均低于对照组,血清 Apelin-13 水平则高于对照组,由此提示甲氧明能够通过调节血流动力学,减少心肌缺血,调节血清 Apelin-13 水平,抑制糖尿病患者行下肢止血带术时的氧化应激及炎症因子的产生,从而起到保护心肌的作用。

综上所述,在糖尿病患者接受下肢止血带术时对其恒速 [$2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$] 泵注甲氧明有助于维持其血流动力学的稳定、抑制氧化应激及炎症因子的产生,对心肌产生保护作用,具有明显的临床价值。

参 考 文 献

- [1] 刘鸿涛,牛晓丽.乌司他丁复合舒芬太尼预处理对老年骨科下肢手术患者止血带所致缺血再灌注心肌损伤的保护效应及其机制.现代中西医结合杂志,2019,28(35):3951-3955.
- [2] 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.
- [3] 许鹏彬.探讨静脉预注小剂量甲氧明预防老年患者全身麻醉诱导期低血压的效果.中国现代药物应用,2021,15(21):24-27.
- [4] Kim S H, Kim D H, Shin S, et al. Effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury: a randomized, double-blinded, controlled study. Minerva Anestesiologica, 2019, 85(3):279-287.

- [5] 吕进. 盐酸甲氧明对高龄患者全麻诱导期间心脏做功、心肌损伤及氧化应激反应的影响. 海南医学院学报, 2017, 23 (22): 3173-3175, 3179.
- [6] Sun D F, Wu Y, Yang L, et al. Effects of continuous intravenous infusion of methoxamine on the intraoperative hemodynamics of elderly patients undergoing total hip arthroplasty. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 1969-1976.
- [7] Sun S, Sun D, Yang L, et al. Dose-dependent effects of intravenous methoxamine infusion during hip-joint replacement surgery on postoperative cognitive dysfunction and blood TNF- α level in elderly patients: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17 (1): 75.
- [8] 罗春琼, 于天雷, 向继林, 等. 甲氧明在预防老年患者全麻诱导期低血压中给药方式和时机的探讨. *实用药物与临床*, 2020, 23 (8): 712-716.
- [9] Wang Q, An Y, Wang H, et al. The clinical significance of changes in cTnT, CRP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (4): 2947-2954.
- [10] 袁琦松, 朱丽, 王炳今, 等. 促进或抑制 ACE2-Ang (1-7)-MasR 轴活化对大鼠心肺复苏后多器官功能不全的影响. *实用医学杂志*, 2019, 35 (12): 1915-1919.
- [11] Lepara Z, Lepara O, Fajkić A, et al. Serum malondialdehyde (MDA) level as a potential biomarker of cancer progression for patients with bladder cancer. *Rom J Intern Med*, 2020, 58 (3): 146-152.
- [12] Sun X, Zhang Y, Qi X, et al. Impact of Apelin-13 on the development of coronary artery ectasia. *Acta Cardiol Sin*, 2020, 36 (3): 216-222.
- [13] Xia F, Chen H, Jin Z, et al. Apelin-13 protects the lungs from ischemia-reperfusion injury by attenuating inflammatory and oxidative stress. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40 (4): 685-694.
- [14] 刘亚洋. Apelin-13 对糖尿病心肌缺血 / 再灌注损伤保护作用及相关机制的实验研究. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [15] Zhong S, Guo H, Wang H, et al. Apelin-13 alleviated cardiac fibrosis via inhibiting the PI3K/Akt pathway to attenuate oxidative stress in rats with myocardial infarction-induced heart failure. *Biosci Rep*, 2020, 40 (4): BSR20200040.

(收稿日期: 2021-12-20)

(本文编辑: 洪悦民)

