

The Effect of Continuous Brachial Plexus Block in the Ischemia Reperfusion Injury of Skin Flap Transplantation

Daxu Peng^{1,3*} Qingchen Liu² Xiuyang Cao³ Guanwen Deng¹

1. Shaoguan Shaokang Hospital, Shaoguan, Guangdong, 512000, China

2. Lechang Traditional Chinese Medicine Hospital, Lechang, Guangdong, 512200, China

3. The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, 063000, China

Abstract

Objective: To investigate the effects of different methods of brachial plexus block and analgesia on ischemia-reperfusion injury after skin flap transplantation. **Methods:** The patients who needed skin flap transplantation were randomly divided into three groups: group A, group B and group C. Group A: only single nerve block without postoperative analgesia; group B: single nerve block and postoperative intravenous analgesia; group C: continuous brachial plexus block and retained catheter for postoperative analgesia. The anesthetic effect of each group was evaluated after anesthesia, the VAS score of each group was recorded, and the survival of skin flap at 1, 3 and 7 hours after operation was recorded. The changes of serum superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde(MDA), interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by ELISA before anesthesia, 24h, 48h and 72h after operation. **Results:** There was no significant difference in anesthetic effect among the three groups 30 minutes after anesthesia. The postoperative VAS score of group C was significantly lower than that of group A and B, and the analgesic effect of group C was better than that of group A and B, and the difference was statistically significant. The postoperative flap in group B and C was better than that in group A on the first day after operation, and on the 3rd and 7th day after operation, the flap in group C was significantly better than that in group A and B ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of SOD, MDA, IL-1, IL-6 and TNF- α in each group before operation ($P > 0.05$). The level of each index in; A group at 24 h after operation was higher than that in group B and C ($P > 0.05$). The level of each index in; C group at 48 h after operation was significantly lower than that in group A and B ($P < 0.05$), and the level of each index in group C was lower than that in group A and B 72 h after operation ($P < 0.05$). In the patients who used postoperative analgesia, the postoperative ischemia-reperfusion injury was slighter than that of non-users, but compared with group A and B, the levels of MDA, IL-1, IL-6 and TNF- α in group C were significantly lower than those in group A and B ($P < 0.05$). **Conclusion:** Using continuous brachial plexus block and retaining the catheter for postoperative analgesia can significantly reduce postoperative ischemia-reperfusion injury and improve the survival rate of skin flap transplantation.

Keywords

ischemia reperfusion injury; skin flap transplantation; brachial plexus block; reactive oxygen species

连续臂丛神经阻滞在皮瓣移植缺血再灌注损伤中的作用

彭大旭^{1,3*} 刘清晨² 曹秀洋³ 邓冠文¹

1. 韶关韶康医院, 中国·广东 韶关 512000

2. 乐昌市中医院, 中国·广东 乐昌 512200

3. 华北理工大学附属医院, 中国·河北 唐山 063000

摘要

目的: 探讨不同方式的臂丛神经阻滞和镇痛方法对皮瓣移植后缺血再灌注损伤的影响。**方法:** 选取需行皮瓣移植的患者, 按随机数字表法分为A、B、C三组。A组: 仅进行单次神经阻滞, 术后不进行镇痛; B组: 行单次神经阻滞和术后静脉镇痛; C组: 行连续臂丛神经阻滞, 并保留导管予术后镇痛。麻醉后评估各组麻醉效果; 记录术后各组VAS评分; 记录各组术后1、3、7皮瓣成活情况; ELISA法检测各组麻醉前、术后24h、48h、72h血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平变化。**结果:** 麻醉后20min, 各组麻醉效果比较, 差异无统计学意义。术后VAS评分, C组明显低于A、B组, C组镇痛效果优于A、B组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组间术后皮瓣成活情况对比, 术后第1天B、C组优于A组; 术后第3、7天, C组明显优于A、B组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术前各组SOD、MDA、IL-1、IL-6、TNF- α 水平未见明显差异($P > 0.05$); A组术后24h各指标水平较B、C组高($P < 0.05$); C组术后48h各指标水平明显低于A、B组($P < 0.05$); 术后72h, C组的各指标水平低于A、B组($P < 0.05$)。使用术后镇痛的患者, 术后缺血再灌注损伤较未使用者轻; 但相比较之下, C组较A、B组明显降低了MDA、IL-1、IL-6、TNF- α 的水平, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 采用连续臂丛神经阻滞, 并保留导管进行术后镇痛的方法, 可明显减轻术后缺血再灌注损伤反应, 提高皮瓣移植的成活率。

关键词

缺血再灌注损伤; 皮瓣移植; 臂丛神经阻滞; 活性氧

1 引言

缺血再灌注损伤 (Ischemia reperfusion injury, IRI) 是血液断流的组织在血流恢复后, 组织出现功能障碍、内环境紊乱、代谢障碍及形态结构损伤的现象^[1]。IRI 在手足外科中十分常见, 常导致断指再植、皮瓣移植术后的成活率下降, 严重影响患者术后恢复。如何减轻 IRI 的影响是当前器官移植, 手足外科迫切解决的问题。臂丛神经阻滞是上肢手术中常用的麻醉方式, 具有便捷、效果确切、普惠的特点。连续臂丛神经阻滞在断指再植的研究中显示, 其可以改善患者的血管危象、提升再植手指的存活率。连续臂丛神经阻滞是否也能改善皮瓣移植的 IRI 反应, 提升皮瓣的存活率, 还有待进一步的研究。据此, 本研究旨在通过对比三种臂丛神经阻滞法, 来探讨连续臂丛神经阻滞在皮瓣移植后 IRI、皮瓣存活率中的作用。

2 资料与方法

选取 2020 年 6 月至 2021 年 4 月在本院收治的上肢创伤, 需行皮瓣移植术的患者 30 例, 麻醉 ASA 评级 I ~ II 级, 患者平均年龄 38 ± 19.50 岁。其中, 男性 23 例, 女性 7 例; 严重摩擦伤 8 例, 撕脱伤 7 例, 碾压伤 6 例, 绞伤 7 例, 炸伤 2 例; 受伤时间 3 ± 9.2 h。所有患者均无凝血功能障碍、上路神经损伤、上路骨折、复合多部位损伤、长期使用糖皮质激素、长期使用抗凝剂、合并严重慢性疾病、合并血管疾病等情况, 且均无麻醉穿刺禁忌症。术前或术中复合全身麻醉的患者不在本次研究范围之内。患者入院后, 按随机数字表法将患者分为 A、B、C、三组, 每组 10 例。

A 组: 仅进行单次神经阻滞, 术后不进行镇痛。

B 组: 进行单次神经阻滞和术后静脉镇痛。

C 组: 进行连续臂丛神经阻滞, 并保留导管予术后镇痛。实验研究获得患者本人或其家属同意并签署知情同意书, 经报医院伦理小组同意后实施。

2.1 仪器设备与试剂

神经丛刺激仪, 德国贝朗; 一次性机械镇痛泵, 河南驼

【基金项目】广东省韶关市卫生科技项目 (项目编号: Y21094)。

【作者简介】彭大旭 (1986-), 研究生学历, 现任职于中国广东省韶关韶康医院, 从事临床麻醉研究。

人; 罗派卡因注射液 (75mg/10ml), 河北九派制药; 利多卡因注射液 (100mg/2ml), 广东邦民制药; 芬太尼注射液 (100 μ g/2ml), 湖北宜昌人福药业; SOD、MDA、TNF- α 的 ELISA 试剂盒, 上海科顺生物。

2.2 麻醉方法

入选实验组的 30 例患者均采用神经丛刺激仪进行麻醉。患者取去枕平卧敬礼位, 穿刺点取前斜角肌、中斜角肌和肩胛舌骨肌构成的肌间沟。常规消毒铺巾, 穿刺针垂直刺入皮肤后接神经刺激仪, 以 1mA 电流逐渐向对侧足跟推进, 根据肌颤搐反应调整方向和电流, 直至 0.3~0.5mA 引起最大反应后停止进针, 回抽无血注入 0.25% 罗派卡因共计 25ml。三组方法如下:

A 组予单次注药后退针, 术后由病房给予曲马多镇痛。

B 组单次注药, 手术后予芬太尼 10 μ g/kg, 生理盐水稀释至 100ml 后经静脉镇痛。

C 组注药要留置导管, 术后接 0.1% 罗派卡因持续泵注镇痛。

2.3 麻醉效果评价和术后 VAS 评分

2.3.1 麻醉效果评价

0 分: 手术区域无痛、术中安静。

1 分: 手术区域轻微疼痛, 予少量阿片类药物辅助可完成手术。

2 分: 手术区域疼痛剧烈, 使用较大剂量阿片类药物仍不能顺利完成手术, 需复合全身麻醉。

3 分: 臂丛神经阻滞失效, 需全身麻醉下完成手术。

2.3.2 术后 VAS 评分

记录手术后 12h、24h、48h 的 VAS 评分, 具体如下:

0 分, 患者无疼痛。

1~3 分, 可忍受的轻度疼痛。

4~6 分, 疼痛程度中等。

7~10 分, 疼痛剧烈, 需使用镇痛药物。

2.4 移植皮瓣的术后观察

在手术后第 1、3、5、7 天观察各组皮瓣的颜色、皮温度、质地、微循环、渗出物等一般情况; 记录 7 天后皮瓣存活面积。皮瓣存活的判断有以下三种:

①完全存活: 皮瓣干燥、红润、肤温正常、无炎性渗出。

②部分存活: 部分皮瓣坏死, 由肉芽组织覆盖, 无炎性

渗出。

③未存活：皮瓣完全坏死液化或变黑。

2.5 双抗体夹心酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测

SOD、MDA、TNF- α

抽取患者术前、术后 24h、术后 48h 和术后 72h 静脉血，室温放置 30min 凝集，1000xg 离心 15min，上清移入 EP 管，零下 80 度保存待用。

配按试剂盒说明制标准品、抗体和漂洗液，遵循 ELISA 一般实验步骤进行实验，酶标仪读取 OD 值后根据标准曲线计算结果。

2.6 统计学分析

实验数据采用 SPSS 23.0 进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，各组间数据的比较依据资料的性质，采用 t 检验或方差分析。组间比较采用 Tukey 多重比较。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 麻醉效果评价和 VAS 评分情况

A、B、C 组在实施麻醉后 30min 进行麻醉效果测试，各组间比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。表明首次穿刺无效果差异，神经刺激仪辅助下麻醉效果较可靠，见表 1。

表 1 麻醉效果评价 ($\bar{x} \pm s$)

指标	A 组 (n=10)	B 组 (n=10)	C 组 (n=10)	F	P
麻醉效果评价	1.4 \pm 0.51	1.5 \pm 0.53	1.4 \pm 0.52	0.123	0.884

A、B、C 组患者在手术结束后 12h、24h、48h，采用 VAS 评分量表进行疼痛评分。C 组镇痛效果明显优于 B 组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 各组不同时间点 VAS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间点 (h)	A 组 (n=10)	B 组 (n=10)	C 组 (n=10)	F	P
12h	5.2 \pm 1.31*	3.9 \pm 1.19*	1.4 \pm 0.84	28.6	< 0.0001
24h	5.1 \pm 1.45*	3.5 \pm 1.35*	1.5 \pm 0.52	23.18	< 0.0001
48h	3.2 \pm 1.09*	2.3 \pm 0.70*	1.77 \pm 0.66	6.70	0.004

注：*表示与 C 组比较， $P < 0.05$ 。

3.2 术后皮瓣的一般情况和存活情况

A、B、C 三组患者于术后第 1、3、7 天进行皮瓣血运、温度、渗出物和皮瓣面积存活测量。在第 7 天统计最终成活例数，采用卡方检验进行比较。C 组较 AB 组存活率高，差

异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 皮瓣存活率比较

组别	存活	部分存活	未存活
A 组 (n=10)	2	6	2
B 组 (n=10)	5	3	2
C 组 (n=10)	9	1	0
χ^2	10.425		
P	0.034		

3.3 ELISA 检测 SOD、MDA 和 TNF- α 情况

ABC 三组患者术前、术后 24h、术后 48h、术后 72h 的 SOD、MDA 和 TNF- α 显示，术前各组间比较差异无统计学意义；术后 24h、48h、72h 各组间比较，组间差异具有统计学意义。见表 4、5、6。

表 4 SOD (u/ml) 表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	A 组 (n=10)	B 组 (n=10)	C 组 (n=10)	F	P
术前	23.12 \pm 2.54	26.67 \pm 4.33	24.88 \pm 2.45	1.12	0.78
术后 24h	25.30 \pm 4.92*	54.73 \pm 10.02*	97.01 \pm 17.67	83.56	< 0.0001
术后 48h	29.33 \pm 4.327*	64.45 \pm 6.16*	110.34 \pm 8.6	136.73	< 0.0001
术后 72h	23.65 \pm 1.23*	38.55 \pm 2.68*	8765.33 \pm 2.11	25.84	< 0.0001

注：*表示与 C 组比较， $P < 0.05$ 。

表 5 MDA (nmol/L) 表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	A 组 (n=10)	B 组 (n=10)	C 组 (n=10)	F	P
术前	11.51 \pm 1.89	12.62 \pm 2.35	11.07 \pm 1.05	0.63	0.54
术后 24h	27.72 \pm 2.75*	16.05 \pm 3.55*	10.44 \pm 0.86	98.9	< 0.0001
术后 48h	35.67 \pm 3.42*	28.33 \pm 2.33*	17.23 \pm 2.33	125.32	< 0.0001
术后 72h	26.89 \pm 1.65*	22.79 \pm 2.18*	13.56 \pm 2.73	13.67	< 0.0001

注：*表示与 C 组比较， $P < 0.05$ 。

表 6 TNF- α (mg/L) 表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	A 组 (n=10)	B 组 (n=10)	C 组 (n=10)	F	P
术前	1.64 \pm 0.19	1.55 \pm 0.35	1.29 \pm 0.26	0.99	0.39
术后 24h	3.64 \pm 1.37*	2.88 \pm 0.55*	1.62 \pm 0.41	7.82	0.004
术后 48h	4.58 \pm 1.03*	2.65 \pm 0.76*	1.87 \pm 0.33	18.5	< 0.0001
术后 72h	3.55 \pm 0.23*	3.01 \pm 0.45*	1.45 \pm 0.56	5.53	0.009

注：*表示与 C 组比较， $P < 0.05$ 。

4 结论

缺血再灌注损伤 (IRI) 自其诞生以来，作为人类各种疾病和并发症的组成部分而移植备受关注和研究^[1]。缺血时间

越长、缺血损伤后的可逆性反应程度最终决定了组织的存活率^[1]。

在过去几十年对缺血再灌注损伤的研究中发现,这种损伤机制在越来越常见于更多的器官组织中。在报道中,有包括心脏^[4]、肺^[5]、大脑^[6]、骨骼肌、肝、肾^[7]、胃肠等重要脏器在内。但不同组织之间的反应却存在相当大的差异,这反映出不同器官组织功能的独特性。缺血组织的再灌注会导致局部和全身炎症反应,进而可能导致广泛的微血管功能障碍和组织屏障功能改变。病情如进一步发展,甚至可能导致全身性炎症反应综合征(SIRS)或多器官功能障碍综合征(MODS),占重症监护病房死亡率的30%至40%^[8]。IRI的病理机制与活性氧(ROS)作用密切相关。缺血的组织易形成有毒的ROS,如超氧阴离子、羟自由基、次氯酸和过氧化氢等^[9]。ROS可通过多种机制引起组织损伤。ROS通过诱导质膜的磷脂酶A刺激白细胞激活和趋化,介导花生四烯酸的生成^[10]。花生四烯酸是PGE₂、PGI₂、TXA₂和白细胞三烯的前体,可引起血流动力学改变、白细胞激活和血小板聚集对机体造成损害^[11]。ROS还可通过激活NF- κ B转录因子是炎症因子释放增加,如TNF- α 、IL-1、IL-6,炎症因子可通过诱导白细胞激活和激活多途径诱导细胞坏死和凋亡^[12]。白细胞激活后,通过在内皮上“滚动”与血管内皮相互作用,使得白细胞与内皮的牢固粘附以及内皮的迁移^[13]。首先,再灌注诱导了内皮细胞P-选择素(CD62P)的表达增多,继而作用于白细胞上的P-选择素糖蛋白1(PSGL-1)受体。激活后导致白细胞与内皮的间断性结合或“白细胞滚动”。白细胞的随后产生牢固的白细胞粘附素CD11a/CD18/CD11b/CD18和内皮细胞间粘附分子1(ICAM-1),这些粘附素与血小板-内皮细胞粘附分子1(PECAM-1)促进白细胞沿内皮细胞之间的连接结构向血管外迁移^[14]。到达血管外后,活化的白细胞释放出有毒的ROS,蛋白酶和弹性蛋白酶,导致微血管通透性增加、出现水肿、血栓形成和细胞坏死^[15]。

在对超氧化物歧化酶(SOD)的研究发现,增强ROS的清除或抑制ROS的产生可防止再灌注损伤。缺失SOD的模型损伤加重,而在SOD存在下,可对损伤产生保护作用^[16]。ROS还是有效的氧化剂和还原剂,可通过脂质过氧化直接破坏细胞膜^[17]。丙二醛(MDA)是重要的脂质过氧化物,在ROS反应中被证明是ROS反应的证据^[18]。再灌注损伤严重的组织,其MDA含量增高。在实验中,通过ELISA方法检

测了血清中SOD、MDA和TNF- α 的表达。连续神经臂丛神经阻滞组(C组)与A、B组相比较,SOD浓度增高、MDA和TNF- α 降低,各组间的比较具有统计学意义($P < 0.05$)。术后患者皮瓣的成活率、镇痛效率在与A、B组比较时,其效果明显优于A、B组($P < 0.05$)。实验综合结果显示,C组采用连续臂丛神经阻滞的患者,在减轻缺血再灌注损伤、提高皮瓣成活率中具有较明显的作用。此外,患者的疼痛反应较轻,提升了术后整体舒适度。在探讨连续臂丛神经阻滞发生作用的具体机制时,我们猜测可能与以下几点有关:

①精确和良好的持续神经阻滞可抑制伤害性刺激的神经过反馈作用,在缺失神经内分泌因子信号分子的情况下,局部ROS产生减少、炎症反应得到减轻,从而降低了再灌注组织的损伤^[19]。

②持续臂丛神经阻滞抑制了局部血管的收缩反应,局部血管扩张降低了血管危象和血栓形成的风险^[20]。

③持续臂丛神经阻滞提供了良好的术后镇痛,疼痛反应减轻可减少机体应激反应,降低神经内分泌系统的活跃度,从而使局部ROS和炎症反应减轻^[21]。

本研究证实了持续臂丛神经阻滞可减轻再灌注损伤、提高再植皮瓣的成活率。但在具体作用机制方面未予以证实,神经阻滞后具体是通过哪些信号通路降低了ROS和炎症反应还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Kerrigan C L, Stotland M A. Ischemia reperfusion injury: a review[J]. *Microsurgery*, 1993, 14(3): 165-175.
- [2] Carden D L, Granger D N. Pathophysiology of ischaemia - reperfusion injury[J]. *The Journal of pathology*, 2000, 190(3): 255-266.
- [3] Raedschelders K, Ansley D M, Chen D D Y. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion[J]. *Pharmacology & therapeutics*, 2012, 133(2): 230-255.
- [4] Downey J M. Free radicals and their involvement during long-term myocardial ischemia and reperfusion[J]. *Annual review of physiology*, 1990, 52(1): 487-504.
- [5] Weyker P D, Webb C A J, Kiamanesh D, et al. Lung ischemia reperfusion injury: a bench-to bedside review[J]. *Seminars in*

- cardiothoracic and vascular anesthesia. Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications, 2013, 17(1): 28–43.
- [6] Jung J E, Kim G S, Chen H, et al. Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection[J]. *Molecular neurobiology*, 2010, 41(2): 172–179.
- [7] Snoeijs M G J, van Heurn L W E, Buurman W A. Biological modulation of renal ischemia – reperfusion injury[J]. *Current opinion in organ transplantation*, 2010,15(2): 190–199.
- [8] Neary P, Redmond H P. Ischaemia–reperfusion injury and the systemic inflammatory response syndrome[J]. *Ischaemia–reperfusion injury*, 1999(08): 123–136.
- [9] Kaminski K A, Bonda T A, Korecki J, et al. Oxidative stress and neutrophil activation—the two keystones of ischemia/reperfusion injury[J]. *International journal of cardiology*, 2002, 86(1): 41–59.
- [10] Berry C E, Hare J M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications[J]. *The Journal of physiology*, 2004, 555(3): 589–606.
- [11] Serrano–Mollar A, Closa D. Arachidonic acid signaling in pathogenesis of allergy: therapeutic implications[J]. *Current Drug Targets–Inflammation & Allergy*, 2005(02): 151–155.
- [12] Yang S, Lian G. ROS and diseases: Role in metabolism and energy supply[J]. *Molecular and cellular biochemistry*, 2019(05):1–12.
- [13] Springer T A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm[J]. *Cell*, 1994, 76(2): 301–314.
- [14] Sadik C D, Kim N D, Luster A D. Neutrophils cascading their way to inflammation[J]. *Trends in immunology*, 2011, 32(10): 452–460.
- [15] Rossaint J, Margraf A, Zarbock A. Role of platelets in leukocyte recruitment and resolution of inflammation[J]. *Frontiers in immunology*, 2018(09): 2712.
- [16] Duann P, Datta P K, Pan C, et al. Superoxide dismutase mimetic preserves the glomerular capillary permeability barrier to protein[J]. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 2006, 316(3): 1249–1254.
- [17] Li C, Jackson R M. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia–reoxygenation injury[J]. *American Journal of Physiology–Cell Physiology*, 2002, 282(2):227–241.
- [18] Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges[J]. *Analytical biochemistry*, 2017, 524(08): 13–30.
- [19] Li L, Zhao Y, Guo L, et al. Ultrasound guidance enhances the efficiency of brachial plexus block and ameliorates the vascular injury compared with nerve stimulator guidance in hand surgery patients[J]. *Journal of Investigative Surgery*, 2020, 33(6): 530–535.
- [20] Cho S, Kim Y J, Baik H J, et al. Comparison of ultrasound–guided axillary brachial plexus block techniques: perineural injection versus single or double perivascular infiltration[J]. *Yonsei medical journal*, 2015, 56(3): 838.
- [21] Kumari P, Kumar A, Sinha C, et al. Ultrasound–guided continuous costoclavicular brachial plexus block[J]. *Indian Journal of Anaesthesia*, 2020, 64(7): 637.