

· 论 著 ·

右美托咪定对老年胸科手术患者术后认知功能的影响

陈 杰¹, 杨钦文^{2△}

(1. 第三军医大学第二附属医院麻醉科, 重庆 400037; 2. 重庆市垫江县中医院麻醉科 408300)

摘要:目的 探究右美托咪定对静脉麻醉下老年患者开胸手术后认知功能障碍的影响。方法 选择择期在静脉麻醉下行开胸手术 ASA 分级 I~III 级老年患者 80 例, 随机分为右美托咪定组(D 组)及对照组(C 组), 每组 40 例。D 组: 麻醉前 15 min 内静脉缓慢推注 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定, 维持浓度为 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$; C 组以同样方式泵注等体积生理盐水。记录两组患者术前第 1 天, 术后第 3、7 天简易精神状态检查表(MMSE)评分; 检测手术开始前(T₀)、手术结束时(T₁)、术后第 3 天(T₂)、第 7 天(T₃) 静脉血肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平。**结果** 术前两组患者 MMSE 评分差异无统计学意义($P>0.05$), 术后第 3 天 D 组 MMSE 评分显著高于对照组, 且差异具有统计学意义($P<0.05$), 术后第 7 天, 两组评分恢复正常。两组患者血清 TNF- α 、IL-6 水平在 T₀ 时, 差异无统计学意义($P>0.05$), C 组 TNF- α 、IL-6 在 T₁、T₂ 与同组 T₀ 水平相比升高明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$), D 组 IL-6 在 T₁ 时与同组 T₀ 水平相比有所下降, 差异具有统计学意义($P<0.05$); D 组 T₁、T₂ 时的 TNF- α 和 IL-6 水平均显著低于 C 组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 右美托咪定可以降低静脉麻醉下老年患者开胸手术术后血清 TNF- α 、IL-6 水平, 及术后认知功能障碍的发生。

关键词:右美托咪定; 老年患者; 术后认知功能**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.024 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)15-2136-03**Influence of dexmedetomidine on postoperative cognitive function in elder patients with thoracic surgery**CHEN Jie¹, YANG Qinwen^{2△}

(1. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital, Third Military University, Chongqing 400037, China;

2. Department of Anesthesiology, Dianjiang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 408300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influence of dexmedetomidine on postoperative cognitive function in elder patients with thoracic surgery under intravenous anesthesia. **Methods** Eighty ASA I-III elderly patients with thoracic surgery under intravenous anesthesia were selected and randomly divided into dexmedetomidine group (D) and control group (C), 40 cases in each group. The group D was slowly given intravenous dexmedetomidine 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ at 15 min before anesthesia and maintained by dexmedetomidine 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. The group C was given the equal volume of normal saline by pump infusion. The mini-mental state examination (MMSE) score was recorded on preoperative 1 d, postoperative 3, 7 d. The venous serum concentration of TNF- α and IL-6 were detected before surgery (T₀), at the end of surgery (T₁), on postoperative 3, 7 d. **Results** The preoperative MMSE score had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$), but the MMSE score on postoperative 3 d in the group D was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), which on postoperative 7 d in the two groups recovered to normal. The serum TNF- α and IL-6 concentration at T₀ had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$), which at T₁, T₂ in the group C was significantly increased compared with that at T₀, the difference was statistically significant ($P<0.05$), the IL-6 concentration at T₁ in the group D was decreased compared with that at T₀, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the concentration of TNF- α , IL-6 at T₁, T₂ in the group D were significantly lower than those in the group C, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can decrease the serum TNF- α and IL-6 levels and the occurrence of postoperative cognitive disorder in the elderly patients with thoracic surgery under intravenous anesthesia.

Key words: dexmedetomidine; elder patients; postoperative cognitive dysfunction

老年患者开胸手术后, 术后认知功能障碍 (POCD) 是手术后神经系统常见并发症, 但发病机制不详, 目前认为与患者年龄、麻醉、手术应激、炎症因子升高等有关。有研究人员发现右美托咪定有一定的抗交感及中枢神经保护作用^[1]。右美托咪定是一种临床常用的麻醉诱导药物, 术中使用右美托咪定预防 POCD 发生成为一项研究热点。本研究在静脉麻醉下对老年患者泵注右美托咪定实施开胸手术, 通过观察围术期简易精神状态检查表 (MMSE) 评分及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平的变化, 探讨右美托咪定对老年患者术

后认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月入第三军医大学第二附属医院就诊并择期在静脉麻醉下行开胸手术的老年患者 80 例, 美国麻醉医师学会 (ASA) 分级 I~III 级, 随机分为右美托咪定组 (D 组) 及对照组 (C 组), 每组 40 例, 年龄 65~85 岁, 体质指数 (BMI) 18.06~29.43 kg/m^2 。排除标准: (1) 酗酒者; (2) 存在严重心律失常、高血压病、冠心病等心脑血管疾病; (3) 严重肝肾功能障碍患者; (4) 对右美托咪定或

其他肾上腺素 α2 受体激动药存在使用禁忌者；(5)存在精神障碍或术前长期服用镇痛、镇静药的患者；(6)视觉、听觉有障碍者。本研究取得第三军医大学第二附属医院伦理委员会通过及患者与家属的知情同意权。

1.2 麻醉方法 患者术前禁食、水 8 h,入室后开放静脉通路,并连接多参数监护仪(philips MP50),持续监测术前及术中患者心电图、呼吸(RR)、心率(HR)以及无创血压(SBP、DBP)、血氧饱和度(SpO₂)、脑电双频指数(BIS)等指标。D组使用右美托咪定(四川国瑞药业有限责任公司,批号:1501211)于麻醉前 15 min 内静脉缓慢推注 1 μg/kg,插管后泵注至术毕前 30 min 停药,泵注维持浓度为 0.5 μg/(kg·h)。C组使用等量生理盐水 50 mL 泵注。麻醉诱导:丙泊酚 1.0~1.5 mg/kg,芬太尼 4 μg/kg,咪达唑仑 0.04 mg/kg 以及罗库溴铵 0.6 mg/kg,插入双腔气管导管。麻醉维持:泵注瑞芬太尼 0.2~0.7 μg/(kg·min),并间断使用阿曲库铵 0.1 mg/kg,使血压波动维持在基础值 15%以内,BIS 评分在 45~60 分,术毕后停用所有麻醉药物。手术结束后更换气管导管,并给予充分镇痛。于麻醉恢复室(PACU)内观察至患者完全清醒后带气管导管送返病房。

1.3 认知功能评定 使用 MMSE 评定患者术前 1 d、术后第 3、7 天的认知能力。评分较术前下降 2 分以上者,认为存在认知功能下降^[2]。

1.4 血清 TNF-α、IL-6 的检测 分别于手术开始前(T₀)、手术结束时(T₁)、术后第 3 天(T₂)、术后第 7 天(T₃),采取静脉血,采用化学发光法测定 TNF-α(西门子公司,英国)、IL-6(西门子公司,英国)血清水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用百分比(%)表示,组间采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者在性别、体质量、手术时间、出血量等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 两组患者 MMSE 评分比较 两组患者术前 MMSE 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。C组患者术后第 3 天 MMSE 评分显著下降($t = 6.10, P < 0.05$),术后第 7 天恢复正常($t = 1.95, P > 0.05$);D组患者术后第 3 天 MMSE 评分显著下降($t = 3.26, P < 0.05$),术后第 7 天恢复正常($t = 1.26, P > 0.05$);但 D组术后第 3 天 MMSE 评分显著高于 C组($t = 2.97, P < 0.05$),且 D组发生认知功能下降患者比例明显低于 C组($\chi^2 = 4.501, P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(n/n)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	出血量(mL)	手术时间(min)
D组	40	26/14	71.75±7.97	20.71±4.13	173.77±44.58	109.40±22.73
C组	40	28/12	72.44±6.59	22.06±3.47	181.21±53.11	108.75±24.02

表 2 患者 MMSE 评分及发生认知能力下降人数比较

组别	术前 1 d MMSE 评分(分)	术后第 3 天		术后第 7 天	
		MMSE 评分(分)	认知功能下降例数[n(%)]	MMSE 评分(分)	认知功能下降例数[n(%)]
D组	23.65±2.09	22.25±1.74* [△]	3(7.50) [△]	23.10±1.82	0(0.0)
C组	23.80±2.15	21.05±1.87*	10(25.00)	22.80±2.43	0(0.0)

注:与同组术前比较,* $P < 0.05$;与 C组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者 TNF-α、IL-6 水平比较 两组患者 T₀ 时血清 TNF-α、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 T₀ 比较,C组血清 TNF-α 水平在 T₁ 时显著上升($t = 6.32, P < 0.05$),T₂ 时仍保持高水平($t = 6.87, P < 0.05$),T₃ 时恢复正常;血清 IL-6 水平在 T₁ 时显著上升($t = 5.43, P < 0.05$),在 T₂ 时进一步上升($t = 15.87, P < 0.05$),T₃ 时恢复正常。与 T₀ 比较,D组血清 TNF-α 在各个时间水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),IL-6 在 T₁ 时较 T₀ 有所下降($t = 5.58, P < 0.05$)。两组组间比较,D组血清 TNF-α 水平在 T₁ 时显著低于 C组($t = 5.21, P < 0.05$),T₂ 时也显著低于 C组($t = 4.89, P < 0.05$);D组血清 IL-6 水平 T₁ 时显著低于 C组($t = 6.31, P < 0.05$),T₂ 时也显著低于 C组($t = 15.89, P < 0.05$)。

3 讨 论

近年来我国人口老龄化问题日益突出,老年患者开胸手术比例明显增加。据一项多中心调查发现,术后 POCD 在老年非心脏大手术后 1 周的发生率为 25.8%,术后 3 个月发生率为 9.9%^[2]。POCD 是术后中枢神经系统的综合征,包括谵

妄、焦虑、记忆及人格等认知功能的改变,一般认为属于可逆性病变,但也有少数患者表现为永久性 POCD^[3]。近年来的研究认为 POCD 随年龄的增高发病率逐步增高,且程度逐渐加重,其发病可能与 TNF-α、IL-6 等炎症因子应激、循环波动等因素有关^[4-6]。胸科手术是一种常见大型手术,其特点为患者年龄大、手术创伤大,POCD 的发生率高于一般手术。这可能与手术中通气/血流比值变化,术后疼痛、带气管导管等有关。

有研究认为,麻醉诱导前使用右美托咪定,可减轻由气管插管及拔管引起的心血管反应^[7]。右美托咪定作为一种选择性相对较高的肾上腺素 α 受体激动剂,主要兴奋 α₂ 受体,抑制去甲肾上腺素释放,达到抗交感、镇静、镇痛,稳定血流动力学及中枢神经系统保护作用,右美托咪定分布半衰期为 6 min,终末清除半衰期约为 2 h,研究发现醉前给予 1 μg/kg 的负荷剂量可快速达到有效血药浓度,其后给予 0.5 μg/(kg·h) 的维持剂量即可维持有效血药浓度的稳定,在术中即可达到持续的药效学效应^[8-9]。另有研究发现术中使用右美托咪定可降低手术麻醉引起的应激反应,其机制可能与抑制炎症因子的产生

有关^[10-12]。

本研究显示,两组患者术后 MMSE 评分比较差异有统计学意义,发生 POCD 的患者例数也比 C 组减少。手术、麻醉操作可发生应激反应,过度应激易导致全身炎症反应综合征。有研究发现,异常增高的炎症因子可造成认知障碍,影响学习、记忆^[13-14],大量的炎症因子可改变血脑屏障的通透性,白细胞容易迁移到脑内,发生中枢神经系统炎症反应,最终导致神经元细胞死亡,造成脑功能受损^[15]。本研究发现 C 组 T1 和 T2 时 IL-6、TNF- α 水平较术前有所上升,术后第 3 天最高,与上述研究结果相似。因此,降低血浆中炎症因子水平或许能为 POCD 的预防提供一条新的途径。

综上所述,右美托咪定可减少静脉麻醉下老年胸科手术患者术后 POCD 的发生,但相关机制尚未明确。负荷剂量后持续输注右美托咪定能有效维持患者术后血流动力学和血糖的稳定,减轻机体的应激反应,有益于患者脑功能的保护。但首剂量给药过多或注入速度过快易引起低血压及心动过缓;可使用负荷剂量减半等方法^[16],并严格控制速度,对于高龄患者可以酌情再减量使用。

参考文献

[1] Slosberg PS. The neuroprotective effect of dexmedetomidine in the hippocampus of rabbits after subarachnoid hemorrhage[J]. Surg Neurol, 2009, 72(6): 648.

[2] 张静,田鸣. 老年患者术后认知功能障碍病理生理机制的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2011, 32(1): 78-81.

[3] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery[J]. Anesthesiology, 2008, 108(1): 18-30.

[4] 朱俊超,马虹,王俊科. 七氟醚预处理对急性心肌缺血再灌注损伤大鼠认知功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2008, 28(2): 145-148.

[5] Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, et al. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. Anesth Analg, 1995, 81(2): 236-242.

[6] Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, dean CR. night-time blood pressure patterns and target organ damage a review[J]. Can J Cardio, 2007, 23(2): 132-138.

[7] 马立靖,马臻,李冬梅,等. 预注右美托咪定的镇静效应及其对全麻患者气管插管反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(7): 637-639.

[8] Eser O, Cosar M, Fidan H, et al. The effect of dexmedetomidine in the prefrontal cortex of rabbits after subarachnoidal hemorrhage[J]. Neurol Psychiat Br, 2006, 13(4): 189-194.

[9] Eser O, Fidan H, Coskun O, et al. Attenuation of vasospasm by dexmedetomidine after experimental subarachnoidal hemorrhage in rabbits[J]. Turk J Med Sci, 2008, 38(3): 191-197.

[10] Kang SH, Kim YS, Hong TH, et al. Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2013, 57(4): 480-487.

[11] Ueki M, Kawasaki T, Habe K, et al. The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass[J]. Anaesthesia, 2014, 69(7): 693-700.

[12] Sukegawa S, Higuchi H, Inoue M, et al. Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region[J]. Anesth Analg, 2014, 118(2): 473-480.

[13] Cumiskey D, Curran BP, Herron CE, et al. A role for inflammatory mediators in the IL-18 mediated attenuation of LTP in the rat dentate gyrus[J]. Neuropharmacology, 2007, 52(8): 1616-1623.

[14] Belarbi K, Jopson T, Tweedie D, et al. TNF- α protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation [J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 23.

[15] Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, et al. Resolving post-operative neuroinflammation and cognitive decline [J]. Ann Neurol, 2011, 70(6): 986-995.

[16] 张斌,郜琨,陈明迪,等. 右美托咪定对实施无创正压通气的慢性阻塞性肺疾病急性加重患者镇静的研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(18): 2654-2655.

(收稿日期:2016-02-20 修回日期:2016-04-29)

(上接第 2135 页)

羟基红花黄色素 A 的含量[J]. 北方药学, 2012, 9(3): 7-8.

[6] 陈宗良,朱克,周玲娜,等. HPLC 法测定愈伤灵胶囊中羟基红花黄色素 A 的含量[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(2): 297-299.

[7] 武晓兰,郜文泉,斯日棍其其格,等. HPLC 测定胡日查六味丸中羟基红花黄色素 A 的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 143-145.

[8] 温然,郝博,高瑛,等. 骨愈方中羟基红花黄色素 A 的体外透皮性能考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 40-42.

[9] Zhou X, Tang L, Xu Y, et al. Towards a better understanding of medicinal uses of *Carthamus tinctorius* L. in traditional Chinese medicine: a phytochemical and pharmacological review[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 27-43.

[10] Asgarpanah J, Kazemivash N. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Carthamus tinctorius* L[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(2): 153-159.

[11] 杜单,邓艳梅,徐建. HPLC 法测定舒筋活血片中羟基红花黄色素 A 的含量[J]. 淮海医药, 2013, 31(1): 75-76.

(收稿日期:2016-02-21 修回日期:2016-04-28)