

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.020

盐酸右美托咪定小剂量持续静脉泵入预防重型颅脑外伤患者应激性溃疡的效果

李 暘¹, 张 凤¹, 李 蕾¹, 艾德艳^{2△}

1. 青岛大学附属医院神经外科监护室, 山东青岛 266003; 2. 青岛市市立医院消化内镜室, 山东青岛 266000

摘要:目的 分析右美托咪定对血清胃泌素水平的影响, 以及预防重型颅脑外伤患者应激性溃疡的效果。方法 选择 2017 年 6 月至 2020 年 12 月青岛大学附属医院神经外科监护室收治的 76 例重型颅脑外伤患者为研究对象。采用电脑随机分配方法分为右美托咪定组(观察组)39 例和生理盐水安慰剂组(对照组)37 例。入院后所有患者均接受单侧扩大翼点入路去骨瓣减压手术, 观察组术后给予 0.1 μg/(kg·h) 盐酸右美托咪定注射液持续静脉泵入; 对照组术后给予生理盐水 4 mL/(kg·h) 持续静脉泵入。检测并比较术后第 1、3、5、7 天血清胃泌素水平, 并比较两组术后消化道出血外情况。结果 对照组术后第 3、5、7 天血清胃泌素水平明显高于观察组, 差异有统计学意义($F=12.015, P<0.001$)。两组患者血清胃泌素水平术后第 3、5、7 天高于术后第 1 天, 不同时间点比较, 差异有统计学意义($F=342.24, P<0.001$), 且存在交互作用($F=5.477, P=0.001$)。76 例患者大便潜血阳性率为 35.53%, 对照组大便潜血阳性率、肉眼血便发生率分别为 48.65%、29.73%, 观察组大便潜血阳性率、肉眼血便发生率分别为 23.08%、7.69%, 对照组明显高于观察组, 差异有统计学意义($\chi^2=5.421, P=0.020; \chi^2=4.266, P=0.039$)。结论 小剂量静脉应用盐酸右美托咪定可降低血清胃泌素水平, 有效预防重型颅脑外伤患者术后应激性溃疡。

关键词: 右美托咪定; 颅脑外伤; 胃泌素; 应激性溃疡

中图分类号: R614

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)04-0523-04

Prevention effect of stress ulcer in patients with severe craniocerebral trauma by low-dose continuous intravenous dexmedetomidine

LI Yang¹, ZHANG Feng¹, LI Lei¹, AI Deyan^{2△}

1. Neurosurgical Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003, China; 2. Department of Digestive Endoscopy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China

Abstract: Objective To analyze the effect of dexmedetomidine on serum gastrin level and prevention of stress ulcer in patients with severe craniocerebral trauma. **Methods** A total of 76 patients with severe craniocerebral injury admitted to the Neurosurgical Intensive Care Unit of the Affiliated Hospital of Qingdao University from June 2017 to December 2020 were selected as the study subjects, 39 cases in dexmedetomidine group (observation group) and 37 cases in saline placebo group (control group) were randomly assigned by computer. On the day of admission, all patients underwent unilateral extended pterion approach to decompress the flap. The observation group was given 0.1 μg/(kg·h) of dexmedetomidine hydrochloride injection continuously pumped intravenously after operation. The control group was given 4 mL/(kg·h) normal saline continuously pumped intravenously after operation. The levels of serum gastrin were detected and compared on the 1st, 3rd, 5th and 7th days after operation. The occurrence of gastrointestinal bleeding caused by stress was compared between the two groups. **Results** The serum gastrin level of control group was significantly higher than that of observation group on the 3rd, 5th and 7th day after surgery, and the difference was statistically significant ($F=12.015, P<0.001$). The serum gastrin levels in the two groups on the 3rd, 5th and 7th day after surgery were higher than on the 1st day after surgery, the differences were statistically significant at different time points ($F=342.24, P<0.001$), and there was an interaction ($F=5.477, P=0.001$). The positive rate of fecal occult blood in 76 patients was 35.53%. The positive rate of fecal occult blood and the incidence of gross blood stools in control group were 48.65% and 29.73% respectively, the positive rate of fecal occult

blood and the incidence of gross blood stools in observation group were 23.08% and 7.69% respectively, which in control group were higher than those in observation group, with statistical significance ($\chi^2=5.421$, $P=0.020$; $\chi^2=4.266$, $P=0.039$). **Conclusion** Intravenous administration of low dose dexmedetomidine after operation for severe craniocerebral trauma could reduce serum gastrin level and effectively prevent stress ulcer.

Key words: dexmedetomidine; craniocerebral trauma; gastrin; stress ulcer

应激性溃疡又称为应激性胃肠黏膜病变,是机体在遭受严重创伤、大型手术、危重疾病、心理疾病等刺激下,发生的以急性胃黏膜糜烂、溃疡和出血为主要表现的并发症,严重者可导致消化道大出血、胃穿孔^[1-2]。应激性溃疡是重型颅脑外伤患者常见且较严重的并发症之一,多在伤后1周内发生,可使病情急剧恶化,严重影响患者神经功能恢复及临床预后^[3]。目前,研究认为重型颅脑外伤后强烈的应激性反应是发生应激性溃疡的主要原因^[4]。应激性溃疡的预防和治疗以往主要采用质子泵抑制剂,但是长期使用质子泵抑制剂不利于患者肠内营养治疗。如何有效地预防颅脑外伤后应激性溃疡,一直是神经外科工作的难点。右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂,具有优良的抗交感兴奋、抑制应激反应的作用^[5]。笔者对2017年6月至2020年12月青岛大学附属医院(以下简称本院)神经外科监护室收治的76例重型颅脑外伤患者小剂量静脉应用右美托咪定,分析其预防重型颅脑外伤后应激性溃疡的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年6月至2020年12月本院神经外科监护室收治的76例重型颅脑外伤患者为研究对象,其中男43例,女33例;年龄22~65岁,平均(43.3±12.7)岁;跌落伤8例,道路交通伤40例,撞击伤28例。纳入标准^[6-7]:(1)年龄18~65岁;(2)单纯颅脑外伤;(3)有创伤史,经颅脑CT和手术确诊为重型颅脑外伤,格拉斯哥昏迷评分(GCS评分)为3~8分;(4)首诊于本院,并在入院当日接受单侧扩大翼点入路去骨瓣减压手术;(5)血流动力学稳定;(6)住院时间>7 d;(7)无其他器官严重复合伤。排除标准:(1)既往有消化道出血史;(2)7 d内接受2次以上颅脑手术;(3)存在除贫血以外的其他血液系统疾病史;(4)1个月内有阿司匹林等抗凝药物应用史;(5)2周内有关固醇激素应用史。采用电脑随机分配方法分为两组:右美托咪定组(观察组)和生理盐水安慰剂组(对照组)。观察组39例,其中男22例,女17例;年龄24~64岁,平均(43.6±11.5)岁;GCS评分(5.33±1.54)分;骨瓣面积(122.64±10.58)cm²。对照组37例,其中男21例,女16例;年龄22~65岁,平均(42.9±13.4)岁;GCS评分(5.51±1.60)分;骨瓣面积(121.43±13.16)cm²。两组患者一般资料比较,

差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得本院医学伦理委员会批准,遵守各项法律法规及医院规章制度,患者监护人均签署知情同意书。

1.2 方法 入院后所有患者均接受单侧扩大翼点入路去骨瓣减压手术。取盐酸右美托咪定注射液(扬子江药业集团有限公司)200 μg,使用生理盐水配泵至50 mL。观察组术后给予0.1 μg/(kg·h)盐酸右美托咪定注射液持续静脉泵入7 d;对照组术后给予生理盐水4 mL/(kg·h)持续静脉泵入7 d。所有纳入研究患者均留置鼻胃管(颅底骨折患者经口腔留置胃管)。两组患者均给予鼻饲肠内营养及常规治疗。

1.3 观察指标 检测并比较术后第1、3、5、7天清晨血清胃泌素水平和大便潜血情况,采血前记录患者心率及血压,对患者进行GCS评分。胃泌素检测采用放射免疫分析法完成[胃泌素17检测试剂盒(酶联免疫法)购自芬兰Biohit公司;RT-6100全自动酶标分析仪购自深圳雷杜生命科学股份有限公司]。颅脑外伤后1个月对患者应用改良Rankin评分量表(mRS)进行预后评分。比较两组患者临床预后情况。

1.4 统计学处理 采用SPSS23.0统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用连续测量资料的方差分析(ANOVA),两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者胃泌素水平变化及比较 对照组术后第3、5、7天血清胃泌素水平明显高于观察组,差异有统计学意义($F=12.015$, $P=0.001$)。两组患者血清胃泌素水平术后第3、5、7天高于术后第1天,不同时间点比较,差异有统计学意义($F=342.24$, $P<0.001$),且存在交互作用($F=5.477$, $P=0.001$)。见表1。两组患者血清胃泌素水平均在术后第5天达到最高水平,见图1。

2.2 两组患者发生消化道出血情况比较 76例患者共发生大便潜血阳性27例,潜血阳性率为35.53%。发生肉眼血便14例,肉眼血便患者人数占大便潜血阳性人数的51.85%。1例对照组患者因出血量较大,采用介入血管栓塞止血治疗,其余患者均采用非手术治疗治愈。对照组大便潜血阳性、肉眼血便例数

分别为 18 例(48.65%)、11 例(29.73%)，观察组大便潜血阳性、肉眼血便例数分别为 9 例(23.08%)、3 例(7.69%)，对照组大便潜血阳性率、肉眼血便发生率

明显高于观察组，差异有统计学意义($\chi^2=5.421, P=0.020$; $\chi^2=4.266, P=0.039$)。

表 1 两组患者术后胃泌素水平变化及比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

| 组别 | n | 第 1 天 | 第 3 天 | 第 5 天 | 第 7 天 |
|-----|----|--------------|----------------|----------------|----------------|
| 观察组 | 39 | 94.18 ± 6.42 | 122.31 ± 10.36 | 137.31 ± 11.65 | 122.13 ± 14.37 |
| 对照组 | 37 | 93.43 ± 6.95 | 127.81 ± 9.82 | 148.73 ± 14.33 | 130.57 ± 14.18 |
| t | | 0.487 | 2.373 | 3.821 | 2.575 |
| P | | 0.628 | 0.020 | <0.001 | 0.012 |

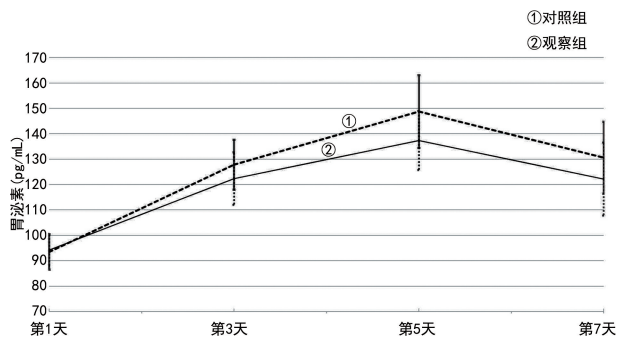


图 1 观察组与对照组术后不同时间点胃泌素水平变化趋势

2.3 两组患者收缩压、心率及术后 GCS 评分比较

观察组与对照组术后第 1 天收缩压分别为(131.44 ± 16.81)、(137.69 ± 12.37) mm Hg, 差异无统计学意义($t=1.824, P=0.072$)。观察组与对照组术后第 1 天心率先分别为(75.64 ± 10.63)、(90.25 ± 13.14)次/分, 观察组低于对照组, 差异有统计学意义($t=5.312, P<0.05$)。观察组与对照组患者术后第 7 天 GCS 评分分别为(5.26 ± 1.37)、(5.64 ± 1.51)分, 差异无统计学意义($t=1.148, P=0.255$)。

2.4 两组患者临床预后比较 观察组、对照组患者颅脑外伤后 1 个月 mRS 评分分别为(3.44 ± 1.10)、(3.95 ± 1.03)分, 观察组 mRS 评分低于对照组, 差异有统计学意义($t=2.092, P=0.040$)。

3 讨论

应激性溃疡是颅脑外伤后常见且严重的并发症, 魏俊吉等^[1]报道神经重症患者应激性溃疡出血的发生率为 12.9%。综合文献报道, 颅脑外伤后应激性溃疡的发生率为 70%~90%, 其中 16%~47% 发生应激性溃疡出血, 出血后患者病死率高达 50%, 严重影响患者临床预后^[8-9]。有效的应激性溃疡防治措施是重型颅脑外伤救治成功的前提。在本研究中, 76 例患者共发生大便潜血阳性 27 例, 潜血阳性率为 35.53%, 肉眼血便患者人数(14 例)占潜血阳性人数的 51.85%。重型颅脑外伤患者应激性溃疡的发生率较高, 仅靠肉眼血便做出诊断给予临床干预可能不利

于早期诊断及治疗。对于重型颅脑外伤患者早期常规化验大便潜血有助于提高应激性溃疡检出率, 有利于早诊断、早治疗, 避免患者病情加重。

重型颅脑外伤患者胃肠组织血供受到影响, 加之内环境紊乱和炎症反应, 导致胃肠道黏膜发生缺血缺氧改变, 发生“瀑布样”连锁反应, 黏膜溃烂形成消化道溃疡。应激性溃疡的发生是多种因素作用的结果, 具体机制尚未完全阐明, 可能的机制包括: (1) 重型颅脑外伤直接或间接(脑水肿、颅内高压等)影响下丘脑前区和脑干自主神经中枢和相应核团, 引起下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、交感-肾上腺髓质轴和下丘脑-垂体-抗利尿激素轴发生应激反应^[10], 导致交感神经过度兴奋, 交感-儿茶酚胺系统激活, 儿茶酚胺分泌增多, 使血管活性物质紊乱, 导致胃黏膜血管收缩、微循环障碍; (2) 胃酸过度分泌使胃内 pH 值明显下降, 组织黏膜 H⁺ 增加超过清除能力; (3) 胃黏膜屏障功能障碍, 胃黏膜保护性因素作用减弱, 如黏液、碳酸氢盐和前列腺素等减少, 导致胃黏膜损伤不能及时修复^[5, 10-11]。

胃泌素是一种重要的脑肠肽, 属于多肽激素, 主要由胃窦及小肠黏膜的 G 细胞分泌, 主要生理作用为刺激胃肠道嗜铬样细胞上的亲胃泌素受体, 促进氨基酸脱羧酶基因表达及组胺的释放^[12]。胃泌素是目前所知最强的促胃酸分泌激素, 在颅脑外伤后应激性上消化道出血发病中起着至关重要的作用^[13]。重型颅脑外伤直接或间接影响延髓、下丘脑等部位迷走神经核及边缘系统结构与功能, 从而影响自主神经功能, 迷走神经病理性过度兴奋, 导致神经内分泌紊乱, 促使乙酰胆碱和胃泌素释放肽大量释放, 胃泌素分泌明显增加^[14-15]。颅脑外伤之后早期交感神经兴奋, 胃黏膜血流下降, 胃酸分泌下降, 可反馈式引起胃泌素分泌增加。胃泌素水平升高的直接作用是胃酸分泌增加, 大量强酸性胃内容物进入小肠后有抑制小肠蠕动的效应, 导致胃排空延缓, 蛋白质分解产物又进一步刺激胃泌素释放, 形成恶性循环。以往研究结果显示, 颅脑外伤患者胃泌素水平与脑损伤程度及消化道出血量呈正相关, 胃泌素水平可以反映应激性溃疡出

血的风险^[13,16-17]。本研究结果显示,重型颅脑外伤之后患者血清胃泌素水平升高,在术后第5天达到最高值,随着颅脑外伤的好转而下降,这与以往研究相符^[17]。对照组术后第3、5、7天胃泌素水平明显高于观察组,这是导致对照组应激性溃疡发生率高于观察组的原因之一。

右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂,通过激动突触后膜 α_2 受体,减少交感神经中枢去甲肾上腺素释放,降低交感神经张力,具有较强的抗交感作用,调控交感神经和副交感神经平衡,终止疼痛信号传导,减轻应激反应^[3,18]。同时,右美托咪定可以激动大脑蓝斑核 α_2 受体,减少蓝斑核透射作用,增加 γ 氨基丁酸和神经肽释放,抑制组胺的过度释放^[19]。小剂量静脉应用盐酸右美托咪定,可以明显降低交感神经过度兴奋,减少交感神经中枢去甲肾上腺素释放,抑制炎症因子释放,降低细胞因子和炎症反应,抑制应激反应,调控神经内分泌反应^[20]。在本研究中,术后第3、5和7天,观察组血清胃泌素水平明显低于对照组。对照组发生大便潜血阳性率为48.65%,明显高于观察组的23.08%。

右美托咪定具有镇痛、镇静作用,临床常见并发症主要为心率减慢、血压降低等。本研究比较了两组患者术后第1天心率和血压情况,发现重度颅脑外伤术后持续小剂量静脉泵入在降低交感反应及胃泌素水平的基础上,并未使生命体征不稳定。观察组术后第1天心率低于对照组,显示出较好的抑制交感兴奋的作用。观察组颅脑外伤后1个月mRS评分低于对照组,提示观察组临床预后优于对照组。本研究结果显示,重度颅脑外伤术后持续小剂量静脉泵入可以改善患者临床预后。

综上所述,静脉小剂量持续应用盐酸右美托咪定可以抑制重症颅脑外伤患者的应激反应,降低血清胃泌素水平,起到预防应激性溃疡的作用。

参考文献

[1] 魏俊吉,常健博,江荣才,等.多中心神经外科重症患者应激性溃疡出血的危险因素分析[J].中华神经外科杂志,2018,34(2):129-133.

[2] 秦寒枝,储爱琴,孙健,等.急性脑出血术后应激性溃疡危险因素分析及列线图预测模型构建[J].中国现代神经疾病杂志,2022,22(5):414-421.

[3] 孙川川,杜业亮,周俊妍,等.脑出血并应激性溃疡患者血浆和肽素的变化及意义[J].中国医师进修杂志,2015,38(5):330-332.

[4] 闵小彬,郭志刚.重型颅脑创伤患者继发应激性溃疡的机制及治疗研究进展[J].医疗装备,2021,34(8):191-192.

[5] 王园,李勇,崔爱武,等.低剂量右美托咪定联合舒芬太尼对老年髋部骨折手术患者术后疼痛应激及认知损伤的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(4):790-793.

[6] 焦保华,赵宗茂.《第4版美国重型颅脑损伤诊疗指南》解读[J].河北医科大学学报,2018,39(2):125-128.

[7] 齐静文,蒋小芝,冯光,等.奥拉西坦对急性重型颅脑损伤并创伤性休克患者抢救效果的影响研究[J].天津药学,2022,34(3):20-23.

[8] 贾改香.肠内营养液温度调节对重型颅脑损伤病人应激性溃疡的影响[J].护理研究,2018,32(15):2476-2478.

[9] CHOUNG R S, TLLEY N. Epidemiology and clinical presentation of stress-related peptic damage and chronic peptic ulcer[J]. Curr Mol Med,2008,8(4):253-257.

[10] 李慕然,杨新宇,姜葵,等.大鼠颅脑创伤应激性胃黏膜病变及GAS、EGF、 β -EP的变化[J].天津医药,2007,35(5):359-360.

[11] 周小嫔,王衍廷,刘斌.Wnt1和LGR5在颅脑创伤后应激性溃疡大鼠胃黏膜中的表达变化[J].中国病理生理杂志,2021,37(1):72-77.

[12] 苏惠玲.慢性萎缩性胃炎患者血清胃蛋白酶原、胃泌素17水平及其临床意义[J].中国实用医刊,2020,47(5):33-36.

[13] 王昕,张英房.脑干出血后胃泌素升高导致应激性溃疡的相关研究[J].河北医药,2020,42(15):2332-2334.

[14] 赵辉,邹顺.兰索拉唑对脑外伤并发应激性溃疡患者血清SOD、GAS和血浆胃动素的影响[J].海南医学,2017,28(18):2959-2962.

[15] 张可,张圆,余剑波.经皮穴位电刺激对腹腔镜非胃肠手术患者术后胃肠功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2020,40(8):911-914.

[16] 吕小生,宋玉文,石艳艳,等.重型脑创伤后足三里电针刺激联合嗜酸杆菌对胃肠动力作用及机制研究[J].辽宁中医杂志,2021,48(1):190-193.

[17] 尹宏,陈庆春,苏艳荣,等.重症高血压脑出血并发应激性胃溃疡影响因素及GAS、MTL、SS、CCK-8、VIP水平变化意义[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(2):156-160.

[18] 符新春,叶克平,王文伟,等.右美托咪定对颅脑手术应激性溃疡的影响[J].中国乡村医药,2015,22(6):3-5.

[19] 宋春旺,田军,李国英,等.右美托咪定在危重高血压脑出血患者开颅术后的应用研究[J].河北医药,2020,42(21):3205-3208.

[20] 张可祥,周岐龙,刘超,等.右美托咪定对急性呼吸窘迫综合征机械通气患者应激反应及免疫平衡的影响[J].中国基层医药,2019,26(19):2336-2342.