

· 论 著 ·

右美托咪定对体外循环心血管手术患者认知功能与应激状态的影响

钟瑜婷, 廖亿舜, 林跃华

梅州市人民医院麻醉一科, 广东 梅州 514000

摘要: **目的** 探讨体外循环(CBP)心血管手术患者采用不同剂量的右美托咪定对患者认知功能、应激反应状态的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 9 月拟实施 CBP 下心脏手术的患者 90 例,采用随机数字表法分为低剂量组(A 组,麻醉诱导前静脉泵注 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定,并以 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至手术结束)、中剂量组(B 组,麻醉诱导前静脉泵注 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定,并以 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至手术结束)和高剂量组(C 组,麻醉诱导前静脉泵注 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定,并以 0.3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至手术结束)各 30 例,对比各组患者不同时间点[麻醉后手术前(T_0)、心肺转流(CPB)开始后 30 min(T_1)、CPB 结束后 30 min(T_2)、术后 6 h(T_3)、术后 24 h(T_4)]的认知功能及应激状态指标。**结果** T_0 时刻,A、B、C 三组血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL-6)、S100 β 蛋白浓度、补体 C3、补体 C4 水平差异无统计学意义(P 均 >0.05); $T_1 \sim T_4$ 时刻,A 组 TNF- α 、IL-6、补体 C3、补体 C4 水平显著高于 B 组和 C 组(P 均 <0.05),A 组、B 组 S100 β 蛋白水平显著低于 C 组(P 均 <0.05);术前 1 天,A、B、C 三组 MMSE 评分比较差异无统计学意义($P >0.05$);术后第 1、4 天,A 组、B 组简易精神状态量表(MMSE)评分显著高于 C 组(P 均 <0.05);不良反应发生率 C 组显著高于 A 组($P <0.05$)。**结论** CBP 下心血管手术患者麻醉诱导前静脉泵注 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定,并以 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至手术结束能有效的减轻患者的应激反应状态、认知功能障碍,降低不良反应发生率。

关键词: 体外循环; 心血管手术; 右美托咪定,剂量; 认知功能; 应激反应; 简易精神状态量表

中图分类号: R 614.2 R 654.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)03-0351-04

Effects of dexmedetomidine on cognitive function and stress status in CBP patients undergoing cardiovascular surgery

ZHONG Yu-ting, LIAO Yi-lin, LIN Yue-hua

First Division of Anesthesia Department, Meizhou City People's Hospital, Meizhou, Guangdong 514000, China

Corresponding author: LIAO Yi-lin, E-mail: 13502521201@139.com

Abstract: Objective To investigate the effects of different doses of dexmedetomidine(DEX) on cognitive function and stress response in patients undergoing cardiopulmonary bypass (CBP). **Methods** A total of 90 patients who intended to receive cardiac surgery under CBP from January 2015 to September 2016 were selected and was divided into low dose group (group A) in which intravenous infusion of 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX was given before anesthesia induction with 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ to the end of operation, medium dose group (group B) in which intravenous infusion of 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX was administered before anesthesia induction with 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ to the end of operation and high-dose group (group C) in which intravenous infusion of 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX was given before anesthesia induction with 0.3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ to the end of surgery ($n = 30$, each). The cognitive function and stress status in each group were compared at different time points of T_0 (before operation after anesthesia), T_1 (30 min after CPB beginning), T_2 (30 min after CPB ending), T_3 (6 hours after operation) and T_4 (24 hours after operation). **Results** At T_0 time point, there were no significant differences in the serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), S100 beta protein concentration, complement C3 and C4 among three groups (all $P >0.05$). At T_1 to T_4 time points, the levels of TNF- α , IL-6, complement C3 and C4 in group A were significantly higher than those in group B and group C (all $P <0.05$), and the concentration of S100 β protein in group A and B was significantly lower than that in group C (all $P <0.05$). At one day before operation, there were no

significant differences in mini-mental state examination(MMSE)scores among three groups ($P > 0.05$). At postoperative 1- and 4- day, MMSE scores in group A and B were significantly higher than those in group C (all $P < 0.05$), and the incidence of adverse reactions in group C was significantly higher than that in group A ($P < 0.05$). **Conclusion** Intravenous infusion of $0.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ DEX with $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ to the end of operation in patients undergoing cardiovascular surgery under CBP can effectively relieve the stress reaction state, cognitive dysfunction and reduce the incidence of adverse reactions.

Key words: Cardiopulmonary bypass; Cardiovascular surgery; Dexmedetomidine, dose; Cognitive function; Stress response; Mini-mental state examination

心脏手术由于侵袭性强、创伤大、应激反应强烈,术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)依然是困扰心脏手术的一个常见问题^[1]。针对 POCD 的治疗最关键的措施是早期预防、早期发现。右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)作为一种新型 α_2 肾上腺素受体激动剂,具有中枢性抗交感和抗焦虑作用,能产生近似自然睡眠的镇静作用^[2]。近年来国内外有许多报道证实,该药对认知功能有一定保护作用^[3]。有学者报道,对大鼠注射 DEX 对因创伤后应激障碍导致的焦虑行为及认知障碍有保护作用^[4]。本研究探讨体外循环(CBP)心血管手术患者采用不同剂量的右美托咪定对患者认知功能、应激反应状态的影响作用,评估右美托咪定的脑保护作用,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 9 月本院拟实施 CBP 下心脏手术的患者 90 例,采用随机数字表法分为低剂量组(A 组)、中剂量组(B 组)和高剂量组(C 组),各 30 例。A 组,男 16 例、女 14 例,年龄 $44 \sim 73(58.8 \pm 9.2)$ 岁;体质指数(BMI) $(23.7 \pm 2.0) \text{kg}/\text{m}^2$;手术时间 $(5.5 \pm 0.6) \text{h}$;美国麻醉医生协会(ASA)分级:II 级 23 例,III 级 7 例;受教育年限 (9.3 ± 3.9) 年。B 组,男 18 例,女 12 例,年龄 $40 \sim 75(59.4 \pm 13.0)$ 岁;BMI $(24.0 \pm 2.2) \text{kg}/\text{m}^2$;手术时间 $(5.7 \pm 0.5) \text{h}$;ASA 分级:II 级 25 例,III 级 5 例;受教育年限 (9.6 ± 4.2) 年。C 组,男 15 例,女 15 例,年龄 $42 \sim 75(59.7 \pm 14.0)$ 岁;BMI $(23.5 \pm 1.8) \text{kg}/\text{m}^2$;手术时间 $(5.6 \pm 0.5) \text{h}$;ASA 分级:II 级 25 例,III 级 5 例;受教育年限 (9.1 ± 4.4) 年。三组研究对象一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 年龄 $40 \sim 75$ 岁;(2) ASA 分级:II 级 ~ III 级;(3) 拟在本院实施 CBP 下心脏手术;(4) 手术时间 $< 7 \text{h}$;(5) 获得研究对象及医学伦理委员会的批准。

1.2.2 排除标准 (1) 伴有精神、认知功能障碍;

(2) 伴有严重的营养不良、贫血;(3) 脑血管疾病、颅脑外伤病史;(4) 长期服用成瘾性药物;(5) 伴有全身感染性疾病;(6) 甲状腺功能障碍。

1.3 麻醉方法 所有患者入手术室后常规监测血压、心电图、脉搏氧饱和度。麻醉诱导使用芬太尼 $3 \sim 4 \mu\text{g}/\text{kg}$, 维库溴铵 $0.1 \text{mg}/\text{kg}$, 丙泊酚 $1.5 \text{mg}/\text{kg}$ 。患者在气管插管后,连接麻醉机,术中麻醉维持:丙泊酚 $3 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 顺式阿曲库铵 $0.03 \sim 0.05 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。三组患者给予不同剂量的右美托咪定。低剂量组麻醉诱导前静脉泵注 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定,并以 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至手术结束;中剂量组麻醉诱导前静脉泵注 $0.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定,并以 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至手术结束;高剂量组麻醉诱导前静脉泵注 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定,并以 $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至手术结束。

1.4 观察指标 于麻醉后手术前(T_0)、心肺转流(CPB)开始后 $30 \text{min}(T_1)$ 、CPB 结束后 $30 \text{min}(T_2)$ 、术后 $6 \text{h}(T_3)$ 、术后 $24 \text{h}(T_4)$ 测定血清肿瘤坏死因子- $\alpha(\text{TNF}-\alpha)$ 、白细胞介素(IL-6)、S100 β 蛋白、补体 C3、补体 C4 的水平;分别于术前 1 天及术后第 1、4、7 天对患者进行简易精神状态量表(MMSE)测验。

1.5 检测方法 采集患者外周静脉血 2ml , 静置 2h , 3500rpm 离心 15min , 分离血清保存在 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱待测。(1) 使用贝克曼库尔特 IMMAGE800 全自动特定蛋白分析仪(美国贝克曼库尔特)检测血清补体 C3、补体 C4 水平;所用试剂为配套试剂,按照说明要求进行检测。(2) 采用酶联免疫吸附法检测 S100 β 蛋白水平,试剂盒购自研域(上海)化学试剂有限公司,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。使用 Statfax 4200 美国酶标仪检测。(3) 采用双抗体夹心 ELISA 法检测 TNF- α 、IL-6 水平。试剂盒购自上海乔羽生物有限公司,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,重复设计资料组间比较采用重复测量的方差分析法;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组应激状态指标、S100β 蛋白水平比较 T₀ 时刻, A、B、C 三组血清 TNF-α、IL-6、S100β 蛋白、补体 C3、补体 C4 水平差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); T₁ ~ T₄ 时刻, A 组 TNF-α、IL-6、补体 C3、补体 C4 水平均高于 B 组和 C 组 (P 均 < 0.05), A 组、B 组

S100β 蛋白水平均低于 C 组 (P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 三组 MMSE 评分比较 术前 1 天, A、B、C 三组 MMSE 评分比较差异均无统计学意义 (P > 0.05); 术后第 1、4 天, A 组、B 组 MMSE 评分均高于 C 组 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 三组不良反应发生率比较 C 组不良反应发生率显著高于 A 组 (P < 0.05)。见表 3。

表 1 三组患者的应激状态指标、S100β 蛋白水平比较 (n = 30, $\bar{x} \pm s$)

观察指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
TNF-α (pg/ml)	A 组	27.51 ± 6.49	45.20 ± 11.77	63.14 ± 15.20	58.49 ± 13.39	41.26 ± 10.48
	B 组	26.03 ± 7.11	31.15 ± 13.06*	46.29 ± 14.18*	39.20 ± 14.42*	33.08 ± 9.54*
	C 组	28.29 ± 6.88	29.26 ± 12.25*	43.57 ± 12.36*	36.68 ± 14.25*	31.14 ± 8.77*
IL-6 (pg/ml)	A 组	15.33 ± 3.14	73.29 ± 18.06	154.58 ± 23.91	133.07 ± 31.35	69.93 ± 17.40
	B 组	14.21 ± 3.55	59.45 ± 15.52*	113.85 ± 26.88*	93.39 ± 28.77*	48.76 ± 15.50*
	C 组	15.98 ± 4.02	56.80 ± 16.45*	109.27 ± 24.04*	89.14 ± 27.29*	45.60 ± 16.30*
S100β 蛋白 (μg/L)	A 组	0.12 ± 0.04	0.46 ± 0.17	0.72 ± 0.20	0.66 ± 0.15	0.39 ± 0.14
	B 组	0.13 ± 0.05	0.49 ± 0.19	0.76 ± 0.23	0.69 ± 0.16	0.41 ± 0.16
	C 组	0.12 ± 0.04	0.60 ± 0.18*#	0.92 ± 0.24*#	0.84 ± 0.18*#	0.52 ± 0.17*#
补体 C3 (g/L)	A 组	1.10 ± 0.13	1.32 ± 0.17	1.44 ± 0.20	1.31 ± 0.19	1.20 ± 0.13
	B 组	1.13 ± 0.11	1.22 ± 0.13*	1.29 ± 0.15*	1.22 ± 0.15*	1.18 ± 0.11*
	C 组	1.10 ± 0.12	1.20 ± 0.12*	1.26 ± 0.14*	1.20 ± 0.12*	1.16 ± 0.09*
补体 C4 (g/L)	A 组	0.33 ± 0.06	0.39 ± 0.10	0.52 ± 0.10	0.50 ± 0.08	0.38 ± 0.07
	B 组	0.32 ± 0.06	0.34 ± 0.08*	0.43 ± 0.09*	0.40 ± 0.07*	0.33 ± 0.08*
	C 组	0.33 ± 0.07	0.34 ± 0.08*	0.41 ± 0.08*	0.39 ± 0.08*	0.34 ± 0.07*

注:与 A 组比较, *P < 0.05; 与 B 组比较, #P < 0.05。

表 2 三组患者的 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前 1 天	术后第 1 天	术后第 4 天	术后第 7 天
A 组	30	28.4 ± 1.1	25.2 ± 2.0	26.7 ± 1.6	27.8 ± 1.1
B 组	30	28.8 ± 1.0	24.9 ± 2.3	26.4 ± 1.8	27.7 ± 1.3
C 组	30	28.7 ± 1.2	23.3 ± 2.5*#	25.2 ± 1.5*#	27.4 ± 1.3

注:与 A 组比较, *P < 0.05; 与 B 组比较, #P < 0.05。

表 3 三组患者的不良反应发生率比较 (例)

组别	例数	低血压	嗜睡	恶心	合计 [例 (%)]
A 组	30	1	1	2	4 (13.33)*
B 组	30	2	2	3	7 (23.33)
C 组	30	4	2	4	10 (33.33)

注:与 C 组比较, *P < 0.05。

3 讨论

体外循环下心血管手术患者术后常出现中枢神经系统的并发症, 表现为精神错乱、焦虑、人格的改变及记忆受损, 这种手术后人格、社交能力及认知能力和技巧的变化称 POCD^[5]。手术引起的外周炎症反应可直接或间接激活中枢神经胶质细胞产生炎症因子, 从而诱发中枢神经系统炎症反应, 引起 POCD 的发生。POCD 早期发生率为 33% ~ 83%, 术后 1 年为 20% ~ 60%, 部分术后早期 POCD 甚至可进展为永久性认知功能损害, 严重影响患者生存质量及预后^[6-7]。因此寻求更有效的预防、治疗和改善 POCD

预后的方法, 可以有效减少因 POCD 导致的康复延迟、并发症增多、住院天数延长和医疗费用增加等问题。

右美托咪定 (dexmedetomidine) 为有效的 α₂-肾上腺素受体激动剂, 有较好的镇静、镇痛和抗焦虑作用, 近年来该药对认知功能的保护作用也不断被报道。研究显示, 右美托咪定的使用可能降低 POCD 的发生率^[8]。国内外文献报道, 右美托咪定可具有一定的脑功能保护和抑制炎症因子释放的作用, 可以降低 POCD 的发生率^[9-10]。Soliman 等^[11]研究发现, 右美托咪定辅助麻醉, 可有效抑制炎症反应, 降低炎症因子水平。Chen 等^[12]研究显示, 右美托咪定用于腹腔镜下胆囊切除术的老年患者可降低 POCD 的发生率, 其机制可能是 DEX 降低围术期炎症反应水平。但右美托咪定降低 POCD 的发生率是否存在剂量依赖性, 目前仍少有文献报道。因此, 研究不同剂量右美托咪定对 CBP 下心脏手术患者术后认知功能障碍的影响, 具有临床实用性及创新性。基于此, 本研究通过对本院拟实施 CBP 下心脏手术的患者设置高、中、低三个麻醉剂量, 对比各组患者不同时间点的认知及应激状态指标。本文研究结果显示, 术前 1 天, 三组患者的 MMSE 评分比较差异均无统计学意义; 术后第 1、4 天, 低、中剂量组患者的 MMSE 评分显著

的高于高剂量组;说明应用 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 两个剂量的右美托咪定有助于改善 CBP 心血管术后认知功能障碍。进一步观测三组患者的不良反应,高剂量组的不良反应发生率显著的高于低剂量组。

S-100 β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,主要存在于中枢神经系统各部的星状神经胶质细胞的胞液中,血液中 S-100 β 蛋白增高是中枢神经系统损伤特异和灵敏的生化标志^[13]。一般认为在中枢神经受损时,S-100 β 蛋白会进入脑脊液,之后通过血脑屏障进入血液。正常时,脑脊液及血浆中 S100 β 蛋白含量极低,当中枢神经系统损伤时,S100 β 蛋白溢出血脑屏障进入血液循环,引起外周血中含量升高^[14]。因此,脑脊液以及血清 S100 β 蛋白水平变化与中枢神经系统损伤密切相关。TNF- α 、IL-6 是一类具有广泛生物活性的细胞因子,可以透过血脑屏障干扰神经系统的正常功能,造成中枢神经系统炎症反应的发生,从而影响患者的认知功能^[15]。本研究结果显示, T_0 时三组患者各项指标无统计学差异, $T_1 \sim T_4$ 时刻,低剂量组患者的 TNF- α 、IL-6、补体 C3、补体 C4 水平显著高于中、高剂量组,中、低剂量组患者的 S100 β 蛋白水平显著低于高剂量组,表明 CBP 下心血管手术患者麻醉诱导前静脉泵注右美托咪定有一定的抗炎性反应作用,且 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定,并以 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至手术结束能有效的减轻患者的应激反应状态。

综上所述,右美托咪定能有效的减轻患者的应激反应状态、认知功能障碍,降低不良反应发生率,对术后 POCD,特别是对提高体外循环下心血管手术患者的生活质量具有重要的意义。

参考文献

[1] 高友光,林献忠,林财珠,等.不同麻醉方法下老年患者术后认知功能障碍发生的比较[J].中华麻醉学杂志,2016,36(11):1337-1340.

[2] 陈红转,刘雅,康荣田.多重监测下的全凭静脉麻醉对老年患者术后认知功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2017,33(2):152-156.

[3] Li Y, He R, Chen S, et al. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(5): 1635-1642.

[4] Park JK, Cheong SH, Lee KM, et al. Does dexmedetomidine reduce postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy with multimodal analgesia? [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 63(5): 436.

[5] 符媛媛,胡猛,徐进辉,等.心脏瓣膜术后早期认知功能障碍的相关危险因素分析[J].医学研究生学报,2017,30(5):515-520.

[6] 刘超,韩建阁.体外循环术后认知功能障碍的机制和相应预警指标的研究展望[J].中国医学科学院学报,2015,37(1):101-107.

[7] 彭星,段瑞单,苍成友.全身麻醉输注右美托咪定对老年患者骨科手术后的氧化应激和认知功能的影响[J].中国急救医学,2016,36(21):150-151.

[8] 甘国胜,阮剑辉,秦明哲,等.右美托咪定超前镇静对腹腔镜胆囊切除术老年患者应激反应的影响[J].中国医药导刊,2014(5):834-835.

[9] 王昆,李成文,史继红,等.右美托咪定复合舒芬太尼自控静脉镇痛对老年脊柱手术患者术后认知功能的影响[J].中华医学杂志,2015,95(30):2437-2441.

[10] 陈秀辉,王志杰,项巧敏,等.右美托咪啉单独用于腹腔镜胆囊切除术术后镇痛的效果观察[J].中华医学杂志,2017,97(4):295-299.

[11] Soliman R, Zohry G. Assessment of the effect of dexmedetomidine in high risk cardiac patients undergoing laparoscopic cholecystectomy [J]. *EgJA*, 2016, 32(2): 175-180.

[12] Chen J, Yan J, Han X. Dexmedetomidine may benefit cognitive function after laparoscopic cholecystectomy in elderly patients [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 5(2): 489-494.

[13] 陈莉,鲁应佳. NIPPV 联合呼吸兴奋剂治疗 COPD 合并轻度肺性脑病患者对血清学指标的影响[J].海南医学院学报,2016,22(10):957-960.

[14] 林明,靳平燕,唐元旭,等.血清 NSE 及 S-100 β 水平测定在人急性乌头碱中毒后脑损伤评价中的价值[J].标记免疫分析与临床,2015,22(6):528-530.

[15] 颜碧清,楼天正,徐俊龙,等. COPD 患者急性发作期血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 变化及意义[J].浙江中西医结合杂志,2004,14(6):343-344.

收稿日期:2017-09-18 修回日期:2017-10-24 编辑:周永彬