

· 临床研究 ·

术中应用右美托咪啶对老年患者术后认知功能的影响

柏平, 闫东[△], 税春玲

(重庆医科大学附属永川医院麻醉科 402160)

摘要:目的 探索术中应用右美托咪啶(Dex)对老年患者术后认知功能的影响。方法 选择老年普外科开腹手术患者 120 例,均采取全身麻醉,随机分为 4 组,异氟烷对照组(I0 组),异氟烷加右美托咪啶组(I1 组),七氟烷对照组(S0 组),七氟烷加右美托咪啶组(S1 组),分别在术前 1 d、术后 1、3、7、28 d 采用简易智力状态检查法(MMSE)评估患者认知功能。于术前 1 d、手术结束时、术后 1 d 取静脉血检测 S100 β 、NSE 浓度,评估患者神经系统损伤。结果 术前各组 MMSE 评分、血浆 S100 β 、NSE 浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。手术结束、术后 1 d 右美托咪啶组较对照组血浆 S100 β 、NSE 浓度低,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 1、3、7 d 右美托咪啶组较对照组 MMSE 评分高,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 28 d,各组 MMSE 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 术中联合应用右美托咪啶可改善老年患者早期术后认知功能。

关键词:认知;右美托咪啶;手术期间

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.18.017

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)18-2107-03

Influence of dexmedetomidine on postoperative cognitive function under surgery in old patients

Bai Ping, Yan Dong[△], Shui Chunling

(Anesthesia Department, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of application of dexmedetomidine in surgery on olders' postoperative cognitive function. **Methods** 120 cases over 60 years of age were chosen in elderly patients with general anesthesia and elective open surgery were randomly divided into isoflurane control group(I0 group), isoflurane and dexmedetomidine group(I1 group), sevoflurane control group(S0 group), and sevoflurane and dexmedetomidine group(S1 group). All the patients testing with mini mental state examination(MMSE) before surgery, 1day, 3day, 7day and 28 day after surgery. The concentration of S100 β and NSE in plasma were measured before surgery, at the time of surgery finished, 1day after surgery. **Results** Before surgery, 4 groups had no obvious difference of MMSE score, S100 β , NSE($P>0.05$). At the time of surgery finished, 1day after surgery, compared with that of control, the concentration of S100 β and NSE in plasma of dexmedetomidine group was lower($P<0.05$). 1day, 3day, and 7day after surgery, compared with that of control, the MMSE score of dexmedetomidine group was higher($P<0.05$). There was no obvious difference of 4 groups' MMSE score 28 day after surgery($P>0.05$). **Conclusion** Use dexmedetomidine in surgery can improve the cognitive function of olders after surgery.

Key words: cognition; dexmedetomidine; intraoperative period

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年患者术后常见的并发症,常用麻醉药如异氟烷、七氟烷、丙泊酚、咪达唑仑等被认为是可能诱发 POCD 的重要原因。右美托咪啶(dexmedetomidine, Dex)是 2009 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准适应证为气管插管和机械通气时镇静且具记忆保护作用的一种新药。但由于进入中国不久,中国目前临床使用不多。有关它对用药后学习记忆能力的影响鲜有报道。考虑到此药具有与传统麻醉镇静药完全不同的镇静机制,不作用于 GABA 受体、NMDA 受体,而这 2 种受体即是传统麻醉镇静药作用靶受体,也是对学习记忆至关重要的受体,这也是传统麻醉药被认为可能导致学习记忆能力下降的机制。麻醉中联合应用右美托咪啶可降低传统麻醉药的用量。故推测此药可改善老年人术后认知功能,降低术后 POCD 的发生率。本课题通过观察在老年人全凭吸入麻醉手术中联合应用 Dex 是否能有利于降低老年人术后早期 POCD 的发生率并通过检测患者术前、术后静脉血浆 S100 β 蛋白及 NSE 浓度变化,试图进一步探索其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)本研究已获本院伦理委员会批准,并与患者签署知情同意书。(2)选择 2011 年 11 月至 2012 年 5 月进行手术的患者 120 例,手术为普外科开腹手术,ASA I~II 级,男女不限,年龄 60~75 岁。剔除标准为:术前合并肝肾功能不全,精神及神经类疾病患者,体质量超过或低于正常范围 30%者,长期服用精神类药物者,有严重的视力或听力障碍,文盲,术前 MMSE 评分低于 24 分者。使用电脑分段随机分成 4 组,每组 30 例,分别为异氟烷对照组(I0 组),异氟烷加右美托咪啶组(I1 组),七氟烷对照组(S0 组),七氟烷加右美托咪啶组(S1 组)。4 组患者性别、年龄、体质量、受教育情况、手术时间、术中出血量、低血压情况、术后 VAS 镇痛效果评分比较差异无统计学意义。

1.2 方法 使用双盲,由患者家属签署麻醉知情同意书。术前 1 d 对所有患者进行 MMSE 评分,排除 MMSE 低于 24 分者,抽取静脉血,分离血清后置于冰箱内保存。于 2 h 内进行 S100 β 蛋白、NSE 浓度测量。使用 S100 β 蛋白试剂盒, NSE 试

表 1 4 组患者不同时间点 MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d	术后 28 d
I0 组	30	28.32±2.33	24.88±2.35 ^a	25.32±2.33 ^a	25.99±3.44 ^a	28.14±2.98
I1 组	30	28.35±3.12	26.11±3.51 ^{ab}	26.98±3.12 ^{ab}	27.01±3.36 ^{ab}	28.24±3.99
S0 组	30	28.41±3.22	25.26±3.33 ^a	25.88±3.12 ^a	26.34±3.45 ^a	28.11±4.12
S1 组	30	28.44±3.18	26.23±3.26 ^{ac}	26.55±3.12 ^{ac}	27.35±3.85 ^{ac}	28.32±4.66

^a: $P < 0.05$, 与同组术前比较; ^b: $P < 0.05$, 与 I0 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 S0 组比较。

剂盒, 严格按说明书进行。所有患者均不使用术前用药。患者入室后连接血压、脉搏血氧、心电图、体温、BIS 仪。静卧 20 min 同时快速输入林格氏液 500 mL。静脉注射咪唑啉 0.1~0.5 mg/kg, 舒芬太尼 0.4~0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 依托咪酯 0.3 mg/kg 和维库溴铵 8~10 mg 行麻醉诱导, 待患者睫毛反射消失后行气管插管机械通气, V_T 8~10 mL/kg, 通气频率 10~14 次/分, $I:E=1:2$, $\text{FIO}_2 100\%$, 维持 PETCO_2 35~40 mm Hg。I0 组泵入生理盐水 0.25 mL·kg⁻¹·h⁻¹, 使用异氟烷吸入麻醉; I1 组泵入 Dex 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, (稀释成 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 使用异氟烷吸入麻醉; S0 组泵入生理盐水 0.25 mL·kg⁻¹·h⁻¹, 使用七氟烷吸入麻醉; S1 组泵入 Dex 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, (稀释成 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 使用七氟烷吸入麻醉。各组患者间断静脉推注维库溴铵 0.1 mg/kg 维持肌松, 调节麻醉药浓度, 保持 BIS 值 55~60 之间。4 组患者皆于手术开始缝合伤口时停用肌松药, 停用肌松药 30 min 时停用吸入麻醉药和 Dex。手术结束取静脉血测 S100 β 蛋白、NSE。给予肌松拮抗剂, 不予催醒剂, 待患者肌松恢复, 意识清醒时行气管拔管。4 组患者术后使用舒芬太尼进行术后镇痛, 不使用镇静药, 维持 VAS 评分小于 3 分。并于 MMSE 评分时同时进行 VAS 镇痛评分。手术结束后 1 d 进行 S100 β 蛋白、NSE 浓度测量。4 组患者分别于术后 1、3、7、28 d 进行 MMSE 评分。

1.3 统计学处理 应用 SPSS10.0 软件对数据进行分析处理。所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用成组设计的 t 检验、多组间比较用方差分析、两两比较用 q 检验; 相关分析用 Spearman 等级相关方法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者 MMSE 评分 4 组术前 1 d MMSE 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 1、3、7 d 评分, 均较术前降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后 28 d, 4 组均较术前分值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 1、3、7 d I1 组较 I0 组评分高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), S1 组较 S0 组评分高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 4 组患者不同时间点静脉血浆 S100 β 、NSE 浓度比较 4 组术前 1 d S100 β 蛋白浓度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 手术结束, 4 组均较术前升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 手术结束, 术后 1 d I1 组较 I0 组 S100 β 蛋白低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), S1 组较 S0 组 S100 β 蛋白低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。4 组术前 NSE 浓度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 手术结束, 4 组均较术前升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后 1 d, 4 组 NSE 浓度与术前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。手术结束时, I1 组较 I0 组 NSE 浓度低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), S1 组较 S0 组 S100 β 蛋

白低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 4 组患者 S100 β 浓度比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{L}$)

组别	n	术前	手术结束	术后 1 d
I0 组	30	0.122±0.021	0.211±0.021 ^a	0.187±0.021 ^a
I1 组	30	0.119±0.019	0.156±0.020 ^{ab}	0.145±0.023 ^{ab}
S0 组	30	0.119±0.020	0.196±0.018 ^a	0.165±0.025 ^a
S1 组	30	0.121±0.021	0.151±0.017 ^{ac}	0.144±0.019 ^{ac}

^a: $P < 0.05$, 与同组术前比较; ^b: $P < 0.05$, 与 I0 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 S0 组比较。

表 3 4 组患者 NSE 浓度比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	术前	手术结束	术后 1 d
I0 组	30	6.12±1.7	10.11±2.33 ^a	6.15±2.44
I1 组	30	6.63±2.11	8.01±2.27 ^{ab}	6.56±1.96
S0 组	30	6.54±1.98	10.24±2.00 ^a	6.64±2.55
S1 组	30	6.65±1.78	8.12±2.54 ^{ac}	6.55±2.19

^a $P < 0.05$, 与术前比较; ^b: $P < 0.05$, 与 I0 组比较; ^c: $P < 0.05$, 与 S0 组比较。

3 讨 论

POCD 是老年患者术后较常见的神经系统并发症, 临床表现为精神错乱、焦虑、人格的改变以及记忆受损, 其中以记忆受损为突出症状。发病病因不明, 与高龄、麻醉、手术等关系密切^[1], 其中与麻醉用药, 特别是吸入麻醉药的关系密切^[2-3]。POCD 发病率较高, 国际术后认知功能研究组织 (ISPOCD) 的一项大样本、多中心研究发现^[4]: 60 岁以上的患者行非心脏大手术后 1 周 POCD 的发生率为 25.8%, 3 个月时为 9.9%, 并发现术中低血压和缺氧与术后 POCD 程度无明显相关关系。

围术期应激是 POCD 主要诱因, 包括麻醉及手术应激, 其中麻醉药与 POCD 的关系密切。Lin 等^[5] 发现使用异氟烷可诱导大鼠神经细胞死亡, 引发大鼠 POCD。Zhang 等^[6] 发现七氟烷与异氟烷都可损伤患者术后认知功能, 但影响认知类型不同。本实验发现短时间内, 无论使用七氟烷或异氟烷麻醉, 老年人短时间内术后认知功能都有所下降, 两组间 MMSE 评分比较差异无统计学意义。

右美托咪啶是选择性 α_2 受体抑制剂, 对 α_2 受体具有高选择性, 其对 α_2 受体和 α_1 受体的亲和力之比为 (1 300~1 620): 1, 因此, 可以避免某些与 α_1 受体激动相关的不良反应。具有镇静、镇痛、止涎等作用, 1999 年被美国 FDA 批准用于 ICU 镇静。2008 年批准用于操作镇静。2009 年 FDA 批准 Dex 适应证: 气管插管和机械通气时镇静具记忆保护作用的一种新药。

与丙泊酚和苯二氮草类等传统镇静药不同, Dex 产生镇静作用的主要部位不在脑皮质, 镇静效果也不需要激活 γ -氨基丁酸 (GABA) 系统。因此, Dex 产生一种类似于正常睡眠的“可唤醒”的镇静状态 (arousable sedation) 或称为“合作”的镇静状态 (cooperative sedation): 患者被有效的镇静, 同时又容易被唤醒, 唤醒刺激一旦撤除, 患者又回到镇静状态。现已明确, Dex 通过作用于蓝斑核 (locus coeruleus, LC) 发挥镇静催眠效应, 主要通过作用于脊髓后角发挥抗伤害性感受效应, 通过作用于外周及中枢共同发挥抗交感活性效应。现大量动物实验认为其具有记忆保护作用。关于 Dex 用于围术期, 亦有大量报道^[7]。Dex 可降低麻醉药用量^[8]。Sazuka 等^[9]发现 Dex 用于冠状动脉搭桥术, 使芬太尼的用量从 68 μg 降至 40 μg , 且明显降低心肌缺血的风险。本实验发现使用 Dex 可减轻手术麻醉对老年人认知功能的损伤, 可能与 Dex 减少了异氟烷及七氟烷的用量有关, 也可能与其特殊的作用靶点、记忆保护作用有关, 具体机制还需进一步研究。

MMSE 是目前最常用的用于检测认知功能的方法^[10], 包括定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言能力测量, 总分 30 分, 由于其主观性较强, 故在本实验中使用了双盲法。

NSE 是一种 77 型烯醇化酶, 存在于中枢神经细胞及神经内分泌细胞胞浆内。S100 蛋白是一种高度酸性钙结合蛋白, 其中 S100 β 蛋白为神经组织所特有, 它存在于中枢神经星型胶质细胞。当神经细胞和神经胶质膜受损时, NSE 和 S100 β 蛋白可释放至细胞外间隙, 通过受损的血脑屏障进入脑脊液和血液, 因而测定其变化可以反映中枢神经损伤^[11]。脑脊液中 NSE 和 S100 β 蛋白的变化与患者的年龄、性别有关, 而血液中的变化与年龄、性别无关^[12]。S100 β 蛋白、NSE 是常用的检测脑损伤及脑功能损伤指标^[13-14]。Li 等^[15]评价了血清中 S100 β 蛋白浓度对不同类型外科手术全麻后 POCD 的作用, 发现发生 POCD 的 48 例患者术后 30 min 血清中 S100 β 蛋白浓度偏高。S100 β 蛋白适合评价认知障碍的发病率、病程及结局。本研究之所以同时检测 NSE 和 S100 β 蛋白, 是因为二者分别代表神经细胞及胶质细胞损伤程度。结果发现, 手术结束时, 4 组较术前 NSE 和 S100 β 蛋白都上升, 说明手术对中枢神经系统有一定损伤, 但使用右美托咪啶可降低手术麻醉引起的 NSE 和 S100 β 蛋白上升, 可能与 Dex 可提高老年患者术后 MMSE 评分有关。

参考文献:

[1] Monk, Price TG, Catherine C. Postoperative cognitive disorders[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(4): 376-381.

[2] Tan R. Effect of propofol and isoflurane on surgical stress response and postoperative cognitive function in elderly patients[J]. *J Southern Med Univer*, 2009, 29(6): 1247-1248.

[3] Ologunde R, Ma DQ. Do inhalational anesthetics cause

cognitive dysfunction? *Acta anaesthesiologica Taiwanica* [J]. *J Taiwan Soci Anesthesiol*, 2011, 49(4): 149-153.

- [4] Moiler JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly IS-POCD1 study[J]. *Lancet*, 1998, 351(7): 857-861.
- [5] Lin DW, Zuo ZY. Isoflurane induces hippocampal cell injury and cognitive impairments in adult rats[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(8): 1354-1359.
- [6] Zhang B, Tian M, Zhen Y, et al. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans[J]. *Anesthesia Analgesia*, 2012, 114(2): 410-415.
- [7] Akin A, Bayram A, Esmaoglu A, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for premedication of pediatric patients undergoing anesthesia [J]. *Pediatric Anesthesia*, 2012, 22(9): 871-876.
- [8] Joana A, Flavio R. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care[J]. *Revista Brasileira De Anestesiologia*, 2012, 62(1): 118-133.
- [9] Sazuka S, Matsuura N, Ichinohe T. Dexmedetomidine dose dependently decreases oral tissue blood flow during sevoflurane and propofol anesthesia in rabbits[J]. *J Oral Maxillofacial Surg*, 2012, 70(8): 1808-1814.
- [10] Pendlebury ST, Markwick A, de Jager CA, et al. Differences in cognitive profile between TIA, stroke and elderly memory research subjects: a comparison of the MMSE and MoCA[J]. *Cerebrovascular Dis*, 2012, 34(1): 48-54.
- [11] Ahmad O, Wardlaw J. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review[J]. *Cerebrovascular Dis*, 2012, 33(1): 47-54.
- [12] Gu XH, Zhang G, Zhang XQ, et al. Clinical values of detection of serum levels of S100 β and NSE in diagnosis of brain injuries at early period after cardiopulmonary bypass[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2007, 87(14): 975-977.
- [13] 蔡娜莉, 付亚林. NSE 和 S-100 蛋白的检测在判断新生儿脑损伤预后中的临床应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(22): 3512-3514.
- [14] 黄建辉, 吴海雄. 急性脑梗死患者血清 hs-CRP 和 S-100 β 蛋白水平动态检测及其临床意义[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(1): 9-10.
- [15] Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100 beta concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients[J]. *Acta Anaesth Scand*, 2012, 56(5): 595-600.

(收稿日期: 2012-12-13 修回日期: 2013-02-21)