

# 右美托咪定对体外循环心脏手术老年患者的脑保护作用

任超,梁家立<sup>△</sup>,张勇,张波

(解放军联勤保障部队第九六〇医院,济南 250031)

**[摘要]** **目的** 探讨右美托咪定对体外循环心脏手术老年患者的脑保护作用。**方法** 选取 120 例预行体外循环下心脏手术的老年患者,随机分为试验组和对照组,每组 80 例。试验组术中采用右美托咪定处理,对照组采用同剂量生理盐水处理。分别于麻醉诱导后体外循环开始前( $T_1$ )、体外循环开始后 30 min( $T_2$ )、体外循环结束后 2 h( $T_3$ )、体外循环结束后 6 h( $T_4$ )、体外循环结束后 24 h( $T_5$ ) 5 个时间点采集颈内静脉血,测定血清 S-100 $\beta$  蛋白(S-100 $\beta$ )、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。**结果** 体外循环开始后出现血清 S-100 $\beta$  和 NSE 水平升高, $T_2 \sim T_5$  时间段试验组显著低于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 右美托咪定可以减少老年患者行体外循环心脏手术造成的血清 S-100 $\beta$  和 NSE 水平升高,对其造成脑损伤具有一定的保护作用。

**[关键词]** 右美托咪定;体外循环;脑损伤;S-100 $\beta$  蛋白;神经元特异性烯醇化酶

**[中图分类号]** R691. +9

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)20-3416-03

## Brain protective effect of dexmedetomidine in senile patients undergoing cardiopulmonary bypass

REN Chao, LIANG Jiali, ZHANG Yong, ZHANG Bo

(960 Hospital of Joint Logistics Support Force, Jinan, Shandong 250031, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the brain protective effects of dexmedetomidine in senile patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** One hundred and twenty senile patients scheduling for cardiac surgery with CPB were selected and randomly divided into the experiment group and control group, 80 cases in each group. The experiment group adopted the dexmedetomidine treatment during the surgery, while the control group adopted the same dose of normal saline treatment. The jugular vein blood was collected at 5 time points: just before CPB start after thoractomy ( $T_1$ ), 30 min after CPB start ( $T_2$ ), 2 h after CPB end ( $T_3$ ), 6 h after CPB end ( $T_4$ ) and 24 h after CPB end ( $T_5$ ). The serum S-100 $\beta$  protein (S-100 $\beta$ ) and NSE levels were determined. **Results** The serum S-100 $\beta$  and NSE levels appeared to increase after CPB started, moreover which in the time period of  $T_2 - T_5$  in the experiment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Dexmedetomidine can decrease the increase of serum S-100 $\beta$  and NSE levels caused by CPB heart surgery, and has a certain protective effect on the brain injury caused by CPB.

**[Key words]** dexmedetomidine; cardiopulmonary bypass; brain protection; S-100 $\beta$ ; NSE

近几十年来,体外循环(CPB)帮助心血管外科飞速发展,但 CPB 也存在一定的弊端。中枢神经系统损伤是 CPB 术后的主要并发症之一。大约有 79% 的患者在术后早期都发生了中枢神经系统的紊乱<sup>[1]</sup>。老年患者发生神经系统并发症,更容易产生精神错乱,严重影响患者术后恢复,甚至可能发展为永久性认知功能障碍,影响术后生活质量<sup>[2-3]</sup>。右美托咪定是一种新型的高选择性的中枢性  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂,因其具有抑制交感神经过度兴奋,抑制交感神经末梢去甲肾上腺素的释放,维持围术期血流动力学稳定等特点而广泛应用于临床。最新研究发现,右美托咪定可以抑制神经细胞凋亡,减轻神经系统缺血

再灌注损伤,具有一定的神经保护作用<sup>[4]</sup>。本研究通过临床随机化对照研究,探讨右美托咪定对 CPB 心脏手术老年患者的脑保护作用。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择 2016 年 10 月至 2019 年 2 月在本院心脏外科行 CPB 心脏手术的老年患者纳入本研究。所有研究对象在纳入研究前,均获得患者或家属书面同意。排除标准:(1)年龄小于 60 岁;(2)肝或肾功能不全、存在神志或精神异常、脑血管病或者颈动脉狭窄或者脑外伤病史的患者;(3)左心室射血分数(LVEF)小于 40%;(4)肥胖(体重指数大于 30 kg/m<sup>2</sup>);(5)需要高

剂量药物支持的患者(研究中 2 例长期服用强的松超过 20 mg/d 患者,予以排除);(6)术中总 CPB 时间大于 150 min 的患者。符合要求患者共 160 例。其中男 112 例,女 48 例。随机分为试验组和对照组,每组 80 例。试验组采用右美托咪定处理,对照组采用同剂量生理盐水处理。两组患者一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究经过本院伦理委员会审批通过。

表 1 两组患者一般资料比较( $n=80$ )

指标	试验组	对照组
男/女( $n/n$ )	58/22	54/26
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	72.6 $\pm$ 8.2	69.7 $\pm$ 9.3
体重( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	65.6 $\pm$ 11.6	67.4 $\pm$ 10.5
左室射血分数( $\bar{x}\pm s$ ,%)	53.7 $\pm$ 9.3	55.8 $\pm$ 7.9
CPB 时间( $\bar{x}\pm s$ ,min)	108.1 $\pm$ 20.2	115 $\pm$ 23.4
主动脉阻断时间( $\bar{x}\pm s$ ,min)	76.6 $\pm$ 15.1	77.8 $\pm$ 16.5

### 1.2 方法

患者接受常规监测。咪唑安定、芬太尼、维库溴铵诱导气管插管,间断给予咪唑安定、丙泊酚、芬太尼、异氟醚维持麻醉。所有患者均采用标准的胸骨正中切口。全身肝素化(3 mg/kg),并且维持 CPB 期间全血凝固时间至少 480 s。升主动脉和上、下腔静脉分别插管建立 CPB。灌注流量 2.2~2.6 L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>,中低温 30~32 °C,Hct>20%,MAP 60~80 mm Hg。所有患者均在阻断主动脉后,经主动脉根部或冠状动脉开口顺行灌注高钾停搏液。CPB 期间用  $\alpha$  稳态处理酸碱血气状态。CPB 后鱼精蛋白中和肝素,并使用多巴胺和硝普钠维持循环。

### 1.3 药物给予

试验组于麻醉诱导前开始静脉泵入右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司)1  $\mu$ g/kg,输注 10 min。输注后以 0.5  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 速率持续输注至手术结束。对照组给予同剂量生理盐水。

### 1.4 指标检测

S-100 $\beta$  蛋白(S-100 $\beta$ )、神经元特异性烯醇化酶(NSE)的静脉血标本在以下 5 个时间点进行检测:麻醉诱导后 CPB 开始前(T<sub>1</sub>)、CPB 开始后 30 min(T<sub>2</sub>)、CPB 结束后 2 h(T<sub>3</sub>)、CPB 结束后 6 h(T<sub>4</sub>)、CPB 结束后 24 h(T<sub>5</sub>)。静脉血抽取之后,5 000 r/min 离心 15 min,分离血清,并将血清标本保存在-80 °C 冰箱。使用联免疫吸附测定试剂盒测量血清中 S-100 $\beta$  和 NSE 水平。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较使用  $t$  检验,组内比较使用重复测定数据的方差分析;计数资料以率表示,比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

两组患者血清中 S-100 $\beta$  与 NSE 均在 T<sub>2</sub>~T<sub>5</sub> 时

间显著升高,至 T<sub>3</sub> 期达到高峰,T<sub>4</sub> 期开始降低,T<sub>5</sub> 期末降至正常水平。试验组血清中的 S-100 $\beta$  与 NSE 水平在 T<sub>2</sub>~T<sub>5</sub> 时间均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2、3。

表 2 两组各时点血清中 S-100 $\beta$  蛋白水平比较( $n=80,\bar{x}\pm s,\mu$ g/L)

时间	对照组	试验组
T <sub>1</sub>	0.178 $\pm$ 0.072	0.161 $\pm$ 0.096
T <sub>2</sub>	0.561 $\pm$ 0.107 <sup>a</sup>	0.424 $\pm$ 0.138 <sup>ab</sup>
T <sub>3</sub>	1.811 $\pm$ 0.499 <sup>a</sup>	1.366 $\pm$ 0.375 <sup>ab</sup>
T <sub>4</sub>	1.428 $\pm$ 0.332 <sup>a</sup>	0.875 $\pm$ 0.304 <sup>ab</sup>
T <sub>5</sub>	0.537 $\pm$ 0.129 <sup>a</sup>	0.328 $\pm$ 0.106 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与同组 T<sub>1</sub> 时间点比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与同时间点对照组比较。

表 3 两组各时间点血清中 NSE 水平比较( $n=80,\bar{x}\pm s,\mu$ g/L)

时间	对照组	试验组
T <sub>1</sub>	4.826 $\pm$ 0.641	4.736 $\pm$ 0.757
T <sub>2</sub>	9.885 $\pm$ 1.338 <sup>a</sup>	7.167 $\pm$ 1.578 <sup>ab</sup>
T <sub>3</sub>	17.447 $\pm$ 2.663 <sup>a</sup>	13.494 $\pm$ 1.936 <sup>ab</sup>
T <sub>4</sub>	13.515 $\pm$ 1.831 <sup>a</sup>	9.066 $\pm$ 1.584 <sup>ab</sup>
T <sub>5</sub>	8.733 $\pm$ 1.256 <sup>a</sup>	5.838 $\pm$ 1.022 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与同组 T<sub>1</sub> 时间点比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与同时间点对照组比较。

## 3 讨论

近年来,CPB 技术帮助心脏外科医生完成了无数复杂的心脏及大血管手术,但是 CPB 术后中枢神经系统并发症越来越受到人们的重视。老年患者出现神经系统并发症,会延长住院时间,增加手术费用,加大治疗及护理难度,甚至影响患者术后生活质量,提高病死率。CPB 引起脑损伤的机制十分复杂,可能与血液有形成分的破坏、心排量的降低、非搏动性的灌注、循环血液中微血栓的产生、缺血再灌注损伤和氧自由基的释放、内毒素和儿茶酚胺的释放,以及炎性介质和细胞因子的产生等多种因素有关<sup>[5]</sup>。

S-100 $\beta$  和 NSE 是重要的脑损伤标志物。NSE 是一种糖酵解剂,以特异性形式存在于神经元和神经内分泌细胞中。若神经元发生缺血或者损伤,NSE 可漏至胞外,使血液 NSE 水平升高<sup>[6]</sup>。血清中 NSE 水平升高可作为神经元损伤和大脑损伤的敏感指标<sup>[6-8]</sup>。S-100 $\beta$  是一种二聚酸钙结合蛋白,特异性地存在于脑损伤后的神经胶质细胞中。在缺血缺氧性脑病早期,神经胶质细胞被激活,神经元胞体膜破坏,就会释放大量的 S-100 $\beta$  到达血液。血浆 S-100 $\beta$  水平是目前公认的检测早期脑缺血缺氧性损伤和判断预后的黄金标准,是评估脑组织保护程度的重要生化指标<sup>[9]</sup>。S-100 $\beta$  和 NSE 正常情况下难以通过血脑屏障,脑脊液和血液中存在明显的水平差,血中 S-100 $\beta$  和 NSE 水

平的增高,说明不仅是因为脑组织损伤的存在,而且血脑屏障通透性明显增加<sup>[10]</sup>。通过检测患者围术期血清中 S-100 $\beta$  和 NSE 的变化,可以较为直接地反映 CPB 对患者中枢神经系统的影响,且其水平不受 CPB 期间用药的影响。

在哺乳动物中枢和外周神经系统中普遍存在一种  $\alpha 2$  肾上腺能受体,是可以结合儿茶酚胺的 G 蛋白偶联受体。在周围神经系统中,他们发挥调节平滑肌血管收缩和感受外周神经末梢的作用<sup>[11]</sup>。在中枢神经系统中, $\alpha 2$  肾上腺能受体包括  $\alpha 2A$ 、 $\alpha 2B$  和  $\alpha 2C$  亚型,组成了去甲肾上腺素调节系统。去甲肾上腺素系统的兴奋,可以增加痛觉感受、注意力和情绪。鉴于它在皮层功能中的作用,右美托咪定成为治疗神经精神病、急性疼痛和慢性疼痛的热门药物<sup>[12-13]</sup>。右美托咪定是一种高度选择性中枢神经突触前后  $\alpha 2$  肾上腺素能受体的激动剂。在中枢神经系统中发挥抑制作用,剂量依赖性的抑制去甲肾上腺素系统。

近年来,大量研究发现右美托咪定可以有效地降低中枢交感神经活性、降低脑基础代谢率、减少外周血儿茶酚胺水平,以及减少兴奋性神经递质的释放等作用<sup>[11]</sup>,可以减轻缺血性和缺氧性损伤,发挥脑保护作用。CPB 存在低灌注、温度升降的过程,局部脑组织的供氧状态失去平衡,可能导致脑损伤出现。老年患者更容易出现脑损伤并发症。国外研究报道已经确定了右美托咪定与相关麻醉剂、镇静剂、催眠药、阿片类药物之间没有药理学相互作用,但同时给予可能导致各自药理作用的增强。本研究在 CPB 心脏手术中,试验组持续给予右美托咪定进行干预,以 S-100 $\beta$  与 NSE 为指标,观测其对脑组织的保护作用。研究结果表明,试验组的血清 S-100 $\beta$ 、NSE 水平与对照组比较,在 CPB 开始前差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而在 CPB 开始后的时间点均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示右美托咪定能改善脑组织代谢,减轻神经细胞损害,具有脑保护作用。S-100 $\beta$  和 NSE 水平均在 T<sub>3</sub> 期达到高峰,T<sub>4</sub> 期开始降低,说明 CPB 造成的脑损伤手术结束后较长一段时间仍然持续,而右美托咪定将损伤指标恢复时间提前,发挥脑保护作用。

综上所述,右美托咪定可以减少 CPB 心脏手术造成的血清 S-100 $\beta$  和 NSE 水平升高,对其造成老年患者的脑损伤具有一定的保护作用。

## 参考文献

[1] VAN HARTEN A E, SCHEEREN T W, AB-SALOM A R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia[J]. *Anaesthesia*, 2012, 67(2): 280-293.

[2] MOSKOWITZ E E, OVERBEY D M, JONES

T S, et al. Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality[J]. *Am J Surg*, 2017, 214(6): 1036-1038.

[3] RADTKE F M, FRANCK M, HERBIG T S, et al. Incidence and risk factors for cognitive dysfunction in patients with severe systemic disease[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(2): 612-620.

[4] VIRTANEN R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole[J]. *Acta Vet Scand Suppl*, 1989, 85(1): 29-37.

[5] GESSLER P, SCHMITT B, PRETRE R, et al. Inflammatory response and neurodevelopmental outcome after open-heart surgery in children[J]. *Pediatr Cardiol*, 2009, 30(3): 301-305.

[6] RAMLAWI B, RUDOLPH J L, MIENO S, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass[J]. *Annals Surg*, 2006, 244(5): 593-601.

[7] 何庆标, 黄威, 王育明, 等. 右美托咪定对体外循环心脏瓣膜置换术患者术后认知功能障碍的影响[J]. *上海医药*, 2017, 38(5): 18-20.

[8] ZETTERBERG H, TANRIVERDI F, UNLU-HIZARCI K, et al. Sustained release of neuron-specific enolase to serum in amateur boxers[J]. *Brain Injury*, 2009, 23(7): 723-726.

[9] 陈斌, 李云涛, 左友波, 等. S100 蛋白在体外循环术后认知功能障碍评价中的意义[J]. *中国体外循环杂志*, 2009, 7(1): 20-22.

[10] FARHANALANIE O M, MCMAHON J, McMILLAN D C. Systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection of oral squamous cell carcinoma[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 53(2): 126-131.

[11] DAWSON L F, PHILLIPS J K, FINCH P M, et al. Expression of alpha-adrenoceptors on peripheral nociceptive neurons[J]. *Neuroscience*, 2011, 175(3): 300-314.

[12] DI CESARE MANNELLI L, MICHELI L, CROCETTI L, et al.  $\alpha 2$  Adrenoceptor: a target for neuropathic pain treatment[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17(2): 95-107.

[13] LANGER S Z. alpha2-Adrenoceptors in the treatment of major neuropsychiatric disorders[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(4): 196-202.