

· 经验交流 ·

右美托咪定复合乌司他丁对老年患者开腹手术
术后认知功能的影响

占高峰 余美娟 孙建良

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是一种手术麻醉后出现的中枢神经系统并发症^[1],如何预防和减少POCD的发生已成为临床麻醉工作者关注的重点。右美托咪定和乌司他丁均被证实可降低POCD发生率^[2,3]。但右美托咪定和乌司他丁联合使用的效果尚不明确。本次研究探讨右美托咪定复合乌司他丁用于老年患者开腹手术对术后认知功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年12月至2017年12月淳安县妇幼保健院收治的需在全麻下择期行上腹部开腹手术治疗的患者180例,年龄 ≥ 60 岁,美国麻醉医师协会分级I或II级。排除标准:体重指数 $> 28 \text{ kg/m}^2$,蒙特利尔认知功能评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分 ≤ 26 分,术前合并严重心血管、呼吸、内分泌系统疾病,肝肾功能异常;合并糖尿病、甲亢等代谢性疾病;有药物滥用史;有严重中枢神经系统病史;近3个月内接受过全身麻醉。其中男性107例、女性73例;年龄64~78岁,平均 (69.51 ± 8.96) 岁;手术类型为胆囊切除术123例、胃/十二指肠溃疡切除术57例。本次研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。按随机数字表法将手术患者随机分为右美托咪定组(D组)、乌司他丁(U组)、右美托咪定/乌司他丁联用组(DU组)和对照组(C组),每组各45例,全部病例手术和麻醉由同一手术组和麻醉组医师完成。四组患者一般资料手术类型等见表1。四组比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表1 四组患者的一般情况比较

组别	性别 (男/女)	平均 年龄/岁	体重指数 / kg/m^2	手术类型/例	
				胆囊 切除术	胃/十二指 肠溃疡 切除术
D组	27/18	69.89 ± 8.36	24.59 ± 1.79	32	13
U组	26/19	69.47 ± 9.13	24.29 ± 2.12	34	11
DU组	28/17	69.17 ± 8.59	24.97 ± 1.86	30	15
C组	26/19	69.52 ± 9.37	24.68 ± 2.03	27	18

1.2 麻醉方法 患者入室连续监测脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)、血压、心率及脉搏氧饱和度,监测呼气末二氧化碳浓度。四组患者均采用快诱导麻醉、全凭静脉麻醉维持。其中D组麻醉前静脉输注0.9%氯化钠注射液100 ml,术中静脉泵以 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 速率输注右美托咪定(由江苏恒瑞医药股份有限公司生产)直至手术结束前30 min;U组麻醉前输注0.9%氯化钠注射液100 ml+20万U乌司他丁(由广东天普生化医药生产),手术结束时再次输注0.9%氯化钠注射液100 ml+20万U乌司他丁;DU组麻醉前输注0.9%氯化钠注射液100 ml+20万U乌司他丁,术中 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 速率输注右美托咪定至手术结束前30 min,手术结束时再次输注0.9%氯化钠注射液100 ml+20万U乌司他丁。C组输注等容积0.9%氯化钠注射液。各组根据BIS值(45~55)调整丙泊酚和瑞芬太尼静脉泵注速度,酌情追加顺式阿曲库铵和舒芬太尼。

1.3 观察指标 观察各组患者自主呼吸恢复时间、苏醒时间、应答时间(指患者能正确按指令做出相应活动)和拔管时间等情况。各组患者均于术前、术后第1天、术后第3天、术后第5天及术后第7天测定MoCA评分,术后第7天分值与术前相比,减少 ≥ 2 分判定为发生POCD^[4]。分别于麻醉前(T_0)、术后即刻

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.06.025

作者单位:311700 浙江杭州,淳安县妇幼保健院麻醉科

(T_1)和术后24 h(T_2)检测血浆神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、高迁移率族蛋白-1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析, LSD法做两两比较; 计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组麻醉恢复情况的比较见表2

表2 四组患者麻醉恢复情况的比较/min

组别	呼吸恢复时间	拔管时间	应答时间	苏醒时间
D组	3.71 ± 0.54	13.03 ± 3.03	20.27 ± 4.46	8.72 ± 2.25
U组	3.66 ± 0.72	12.68 ± 3.11	20.65 ± 3.81	8.63 ± 2.18
DU组	3.59 ± 0.77	12.79 ± 3.25	20.59 ± 3.75	8.61 ± 2.33
C组	3.55 ± 0.68	12.62 ± 4.16	21.47 ± 3.49	8.85 ± 2.16

由表2可见, 四组自主呼吸恢复时间、苏醒时间、应答时间和拔管时间比较, 差异均无统计学意义(F 分别=2.69、3.37、2.13、2.55, P 均 > 0.05)。

2.2 四组患者认知功能的比较见表3

表3 四组患者手术前后MoCA评分比较/分

组别	n	术前	术后第1天	术后第3天	术后第5天	术后第7天
D组	45	28.32 ± 1.25	26.86 ± 1.17	27.89 ± 1.24*	28.02 ± 1.32	28.18 ± 1.46
U组	45	28.25 ± 1.45	26.97 ± 1.25	27.93 ± 1.19*	27.99 ± 1.29	28.15 ± 1.37
DU组	45	28.17 ± 1.13	26.91 ± 1.31	27.80 ± 1.28*	27.90 ± 1.25	28.10 ± 1.29
C组	45	28.05 ± 1.21	26.59 ± 1.26	26.65 ± 1.04	27.60 ± 1.21	27.95 ± 1.33

注: *与C组比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见, 四组患者术前、术后第1天、术后第5天、术后第7天的MoCA评分比较, 差异均无统计学意义(F 分别=3.31、2.68、3.77、3.59, P 均 > 0.05)。四组患者术后第3天的MoCA评分比较, 差异有统计学意义($F = 2.51$, $P < 0.05$), 两两比较发现D组、U组和DU组分别在术后第3天的MoCA评分均明显高于C组, 差异有统计学意义(t 分别=3.15、4.27、4.81, P 均 < 0.05)。DU组分别与D组和U组的MoCA评分比较, 差异均无统计学意义(t 分别=12.12、11.67, P 均 > 0.05)。术后第7天内C组有12例(24.44%)患者发生POCD, D组、U组和DU组分别有7例(15.55%)、8例(17.77%)和9例(20.00%)患者发生POCD, D组、U组和DU组患者POCD的发生率均明显低于C组, 差异均有统计学意义(χ^2 分别=3.14、4.02、5.21, P 均 < 0.05)。DU组的POCD发生率与D组和U组比较, 差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.12、1.27, P 均 > 0.05)。

2.3 四组患者血液指标的比较见表4

由表4可见, 四组 T_0 时点血浆GFAP、HMGB1和IL-6水平比较, 差异无统计学意义(F 分别=6.21、5.92、5.75, P 均 > 0.05); 四组 T_2 时点血浆GFAP、HMGB1和IL-6水平与同组 T_0 比较, 差异均有统计学意义(t 分别=2.97、3.12、3.34、4.12、2.99、3.09、3.27、3.18、3.57、3.91、4.12、4.25, P 均 < 0.05); D组、U组和DU组 T_2 时点的GFAP、HMGB1和IL-6水平均

明显低于C组, 差异均有统计学意义(t 分别=3.18、4.23、4.56、5.16、4.57、5.29、4.75、5.07、5.33, P 均 < 0.05)。DU组 T_2 时点的GFAP、HMGB1、IL-6水平与D组、U组比较, 差异均无统计学意义(t 分别=8.87、9.21、10.22、11.08、9.54、12.14, P 均 > 0.05)。

表4 四组患者各时间点血浆GFAP、HMGB1和IL-6水平比较/ng/L

组别		GFAP	HMGB1	IL-6
D组	T_0	1.28 ± 0.70	8.87 ± 2.13	88.14 ± 21.35
	T_1	1.58 ± 0.25	6.46 ± 1.14	95.22 ± 23.17
	T_2	2.87 ± 1.35* [#]	7.02 ± 1.55* [#]	105.55 ± 25.41* [#]
U组	T_0	1.27 ± 0.19	9.03 ± 1.56	92.67 ± 23.17
	T_1	1.53 ± 0.21	7.13 ± 1.61	94.67 ± 22.38
	T_2	2.98 ± 1.38* [#]	7.16 ± 1.74* [#]	123.75 ± 27.13* [#]
DU组	T_0	1.24 ± 0.17	9.13 ± 1.78	86.54 ± 19.54
	T_1	1.51 ± 0.20	8.09 ± 1.83	122.32 ± 30.54
	T_2	2.88 ± 1.29* [#]	8.24 ± 1.89* [#]	139.21 ± 44.27* [#]
C组	T_0	1.26 ± 0.29	8.93 ± 2.01	90.29 ± 20.33
	T_1	1.64 ± 0.47	11.33 ± 2.42	118.23 ± 25.39
	T_2	3.79 ± 1.22*	10.87 ± 2.33*	151.56 ± 31.66*

注: *: 与 T_1 比较, $P < 0.05$; #: 与C组同时点比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前, 术后POCD的发病机制尚不完全清楚, 涉

及中枢神经系统、内分泌系统和免疫系统紊乱,可能与手术所致应激、外周和中枢炎症反应有关^[5]。右美托咪定是一种新型高选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂,起效快,特异性高,能明显降低激动 α_1 受体引起的不良反应^[6],并通过减少去甲肾上腺素释放,降低交感神经张力,利于血皮质醇水平稳定,产生镇静作用,从而稳定血流动力学反应,因而有助于减轻手术、创伤、麻醉等应激所诱发的不良反应。乌司他丁作为一种糖蛋白水解酶抑制剂,能抑制炎症发生发展、减轻氧化应激、清除自由基等途径减少POCD的发生^[7],临床中常被大剂量使用于心脏外科手术。

本次研究采用MoCA评分来监测早期阶段认知功能损害和评价术后POCD的发生情况,并结合BIS监测麻醉深度(BIS 45~55),避免了因麻醉深度不同而影响术后认知功能变化。本次研究发现右美托咪定组、乌司他丁组和右美托咪定/乌司他丁联用组术后第3天MoCA评分均明显高于对照组,且术后7天内右美托咪定组、乌司他丁组和右美托咪定/乌司他丁联用组POCD的发生率均明显低于对照组(P 均 <0.05),表明乌司他丁和右美托咪定均能改善术后认知功能,减少POCD的发生。

GFAP蛋白是一种特异性表达于星形胶质细胞中的重要细胞骨架成分。当中枢神经系统细胞损伤时,GFAP蛋白从胞液中渗出进入脑脊液,再经血脑屏障进入血液,因此其血清表达量变化可作为脑损伤后胶质细胞反应的标志^[8],因此能反映脑组织损伤严重程度,与POCD可能存在密切关系。HMGB1是一种核蛋白,是导致记忆损伤、慢性神经退行性改变和神经系统炎症的一种高危因子^[9],会因手术和麻醉应激导致的中枢神经系统炎症而与IL-6等炎症因子一起被释放入血,加重损伤。

本次研究显示,右美托咪定组和乌司他丁组患者术后24 h的GFAP、HMGB1和IL-6水平均明显低于对照组(P 均 <0.05),表明右美托咪定和乌司他丁均能有效抑制血浆GFAP、HMGB1和IL-6水平增高,提示两者能减轻手术、麻醉等应激损伤,并能抑制炎症反应,最终降低术后一周内老年患者POCD发生率。但两药联用的POCD发生率与单用右美托咪定或乌司他丁相比,差异无统计学意义(P 均 >0.05),表明两药联用并没有进一步降低老年开腹手术患者术后7 d内POCD的发生率。本次研究存在

以下不足:第一,观察例数较少,后续还需加大病例数作进一步深入研究;第二,目前对于POCD的诊断,更加推荐多量表联合评估,本次研究仅选择MoCA量表评估认知功能,也是本次研究的不足之处。

综上所述,乌司他丁和右美托咪定均能改善老年开腹手术患者术后认知功能,减少POCD的发生,但两药联用并无相加或协同效应。

参考文献

- 1 Xu J, Dong H, Qian Q, et al. Astrocyte-derived CCL2 participates in surgery-induced cognitive dysfunction and neuroinflammation via evoking microglia activation[J]. Behav Brain Res, 2017, 332(2): 145-153.
- 2 Liang X, Zhou M, Feng JJ, et al. Efficacy of dexmedetomidine on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 12113-12134.
- 3 Wang KY, Yang QY, Tang P, et al. Effects of ulinastatin on early postoperative cognitive function after one-lung ventilation surgery in elderly patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(2): 427-435.
- 4 Zhang YH, Guo XH, Zhang QM, et al. Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients[J]. Int J Neurosci, 2015, 125(7): 501-506.
- 5 Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders[J]. Curr Opin Crit Care, 2011, 17(4): 376-381.
- 6 Dunn LK, Durieux ME, Nemergut EC. Non-opioid analgesics: Novel approaches to perioperative analgesia for major spine surgery[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2016, 30(1): 79-89.
- 7 张涛, 宋华勇, 王芳, 等. 乌司他丁对术后认知功能障碍保护作用的研究进展[J]. 河北医药, 2015, 37(8): 1223-1225.
- 8 Dvorak F, Haberer I, Sitzer M, et al. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(1): 37-41.
- 9 Fang P, Schachner M, Shen YQ. HMGB1 in development and diseases of the central nervous system[J]. Mol Neurobiol, 2012, 45(3): 499-506.

(收稿日期 2019-01-15)

(本文编辑 蔡华波)