

右美托咪定复合帕瑞昔布钠对老年患者开腹手术后认知功能的影响

李蓉蓉

老年患者(年龄>60岁)在外科手术后易出现中枢神经系统并发症,即术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)^[1],但其病因尚不完全清楚,手术麻醉所致应激和炎症反应可能是引起POCD原因之一^[2]。如何预防和减少POCD发生一直是麻醉工作者关心的问题。右美托咪定是一种 α_2 肾上腺素能受体激动剂^[3],帕瑞昔布钠则是一种环氧合酶-2抑制剂^[4]。本次研究探讨两者联用于开腹手术对老年患者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2016年3月至2017年10月在绍兴市中心医院择期全麻下行上腹部开腹手术治疗的患者164例,其中男性97例、女性67例;年龄

62~76岁,平均(68.23±7.51)岁;体重指数<28 kg/m²,美国麻醉医师协会评分I~II级,术前均采用蒙特利尔认知功能评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分评估纳入患者认知功能。所有患者术前均无对所用药物过敏;无严重心血管、呼吸系统疾病,肝肾功能正常,术前MoCA评分均≥26分。手术类型为胃/十二指肠溃疡切除术66例和胆囊切除术98例。本次研究经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。按随机数表法将手术患者分为右美托咪定组(D组)、帕瑞昔布钠(P组)、两药联用组(PD组)和对照组(C组),每组各41例。四组患者性别、年龄等情况比较见表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	n	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	41	23/18	67.89 ± 7.45	24.88 ± 1.53	26	15
P组	41	24/17	68.58 ± 8.04	24.59 ± 1.49	24	17
PD组	41	26/15	68.04 ± 6.92	24.67 ± 1.79	27	14
C组	41	24/17	68.42 ± 7.62	24.73 ± 1.68	21	20

1.2 方法 所有患者入室连续监测血压、心率、脉搏及氧饱和度(percutaneous oxygen saturation, SpO₂),监测呼气末二氧化碳浓度(end-tidal CO₂ pressure, PetCO₂),连接脑电双频谱指数监测仪监测镇静深度。麻醉诱导前30 min, PD组予帕瑞昔布钠(由辉瑞制药有限公司生产)40 mg,用0.9%氯化钠注射液稀释至5 ml,静脉输注。同时静脉泵以0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 的速率输注盐酸右美托咪定(由江苏恒瑞医药股份有限公司生产)至术毕。P组予帕

瑞昔布钠, D组予盐酸右美托咪定,剂量与给药途径同PD组。C组仅静脉泵注等容量0.9%氯化钠注射液。而后静脉注射咪达唑仑0.05 mg/kg、舒芬太尼0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、异丙酚1.5 mg/kg进行麻醉诱导, PetCO₂维持在35~45 mm Hg;术中给予异丙酚5~8 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 静脉输注,间断静脉注射瑞芬太尼0.05~0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 进行麻醉维持,间断输注维库溴铵,以维持平均动脉压波动幅度维持在基础值的±20%,脑电双频谱指数在40~55范围内。手术结束前30 min停用相关药物,术毕待患者自主呼吸潮气量>6 ml/kg, PetCO₂维持在<45 mmHg,呼之能睁眼,握拳有力时拔

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.05.025

作者单位:312030 浙江绍兴,绍兴市中心医院麻醉科

除气管导管,送入麻醉恢复室。患者术后均采用患者自控皮下镇痛,镇痛药物为舒芬太尼 $2\mu\text{g}/\text{kg}$,用0.9%氯化钠注射液稀释至100 ml,输注速率为2 ml/h,患者自控镇痛量0.5 ml,锁定时间15 min。

1.3 观察指标 观察各组患者自主呼吸恢复时间、苏醒时间、应答时间和拔管时间等情况。各组患者均于术前(T_0)、术后1天(T_1)、术后3天(T_2)、术后5天(T_3)及术后7天(T_4)由同一名不知分组的麻醉医师评定MoCA评分,术后比术前减少 ≥ 2 分判定为发生POCD。记录患者围术期麻醉药和镇痛药的用量。分别于麻醉前、术后即刻和术后24 h抽血分离血浆, -20°C 保存,采用酶联免疫吸附测定法检测血清高迁移率族蛋白-1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平, HMGB1和IL-6检测试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物公司,由严格按说明书操作。

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 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。

多组间比较采用 F 检验;组间两两比较采用 t 检验;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	自主呼吸恢复时间	拔管时间	应答时间	苏醒时间
D组	3.70 ± 0.47	12.97 ± 3.58	20.76 ± 4.51	8.71 ± 2.14
P组	3.66 ± 0.51	12.74 ± 3.73	20.83 ± 3.97	8.66 ± 2.27
PD组	3.75 ± 0.64	12.99 ± 3.61	20.89 ± 3.85	8.62 ± 2.31
C组	3.58 ± 0.55	12.65 ± 4.05	21.12 ± 3.69	8.89 ± 2.59

由表2可见,四组自主呼吸恢复时间、拔管时间、应答时间和苏醒时间比较,差异无统计学意义(F 分别=2.23、2.11、1.83、2.02, P 均 >0.05)。

2.2 四组患者麻醉前后认知状态和围手术期用药的比较见表3

表3 四组患者麻醉前后MoCA评分和围手术期麻醉、镇痛药用量比较

组别	麻醉前后MoCA评分对比/分					术后镇痛用舒芬太尼/ μg	瑞芬太尼/ μg	丙泊酚/mg
	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4			
D组	28.14 ± 1.39	26.79 ± 1.65	$27.94\pm 1.27^*$	28.01 ± 1.42	28.20 ± 1.53	35.02 ± 7.31	$611.82\pm 53.49^{*#}$	$385.45\pm 36.48^{*#}$
P组	28.18 ± 1.55	26.95 ± 1.75	$27.97\pm 1.22^*$	28.02 ± 1.35	28.16 ± 1.39	34.69 ± 8.55	796.59 ± 55.85	473.69 ± 38.32
PD组	28.11 ± 1.42	26.88 ± 1.61	$27.91\pm 1.31^*$	27.98 ± 1.31	28.14 ± 1.44	34.87 ± 6.26	$576.41\pm 48.69^{*#}$	$374.13\pm 32.74^{*#}$
C组	28.01 ± 1.37	26.49 ± 1.59	26.68 ± 1.23	27.73 ± 1.26	28.02 ± 1.37	35.14 ± 7.52	817.27 ± 57.73	489.26 ± 41.51

注: *:与C组比较, $P<0.05$; #:与P组比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,四组患者术前MoCA评分和术后 T_1 、 T_3 、 T_4 比较,差异均无统计学意义(F 分别=1.21、1.88、1.79、1.53, P 均 >0.05),四组MoCA评分在术后 T_2 时比较,差异有统计学意义($F=3.63$, $P<0.05$),其中D组、P组和PD组在 T_2 的MoCA评分均明显高于C组,差异均有统计学意义(t 分别=3.28、2.98、4.52, P 均 <0.05)。围手术期四组间术后舒芬太尼

用量比较差异无统计学意义($F=1.21$, $P>0.05$),围手术期四组间术后瑞芬太尼和丙泊酚用量比较,差异均有统计学意义(F 分别=4.21、3.63, 均 $P<0.05$)。D组和PD组患者术中瑞芬太尼和丙泊酚用量均明显少于P组和C组(t 分别=2.87、3.07、3.42、4.18、2.95、3.36、3.79、4.37, P 均 <0.05)。

2.3 四组患者各时间点HMGB1和IL-6水平比较见表4

表4 四组患者各时间点血浆HMGB1和IL-6水平比较/ng/L

组别	HMGB1			IL-6		
	麻醉前	术后即刻	术后24 h	麻醉前	术后即刻	术后24 h
D组	8.79 ± 2.02	$6.89\pm 1.03^*$	$7.05\pm 1.31^*$	88.08 ± 17.13	$93.92\pm 21.52^*$	$114.71\pm 22.36^*$
P组	8.95 ± 1.91	$7.04\pm 1.52^*$	$7.33\pm 1.43^*$	91.53 ± 18.65	$93.54\pm 22.21^*$	$121.94\pm 26.52^*$
PD组	8.82 ± 1.66	$6.58\pm 1.77^*$	$6.67\pm 1.76^{*#}$	85.41 ± 16.22	$90.10\pm 24.37^*$	$107.38\pm 33.47^{*#}$
C组	8.88 ± 1.86	10.52 ± 2.28	10.14 ± 2.21	89.98 ± 18.49	114.61 ± 23.78	140.61 ± 36.80

注: *:与C组比较, $P<0.05$; #:与P组比较, $P<0.05$ 。

由表4可见,四组麻醉前血浆 HMGB1 和 IL-6 水平差异均无统计学意义 (F 分别=1.15、1.69, P 均 > 0.05); 四组术后即刻、术后 24 h 血浆 HMGB1 和 IL-6 水平差异均无统计学意义 (F 分别=3.02、2.96、2.88、3.41, P 均 > 0.05); D 组、P 组和 PD 组术后即刻的血浆 HMGB1 和 IL-6 水平均低于 C 组 (t 分别=3.24、2.68、4.16、5.33、3.52、2.97, P 均 < 0.05); D 组、P 组和 PD 组术后 24 h 时的血浆 HMGB1 和 IL-6 水平均低于 C 组 (t 分别=3.18、4.25、3.84、2.93、4.56、4.24, P 均 < 0.05), PD 组术后 24 h 时的血浆 HMGB1 和 IL-6 水平均低于 P 组, 差异均有统计学意义 (t 分别=3.62、4.38, P 均 < 0.05)。

2.4 术后 1 周内 POCD 发生率 C 组有 11 例 (26.83%) 患者发生 POCD, D 组、P 组和 PD 分别有 7 例 (17.07%)、7 例 (17.07%) 和 8 例 (19.51%) 患者发生 POCD, D 组、P 组和 PD 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=3.41、4.17、4.38, P 均 < 0.05)。

3 讨论

POCD 临床表现多为早期谵妄, 认知等功能紊乱^[5], 多见于老年患者^[6], 其发病可能术后应激和炎症反应有关。右美托咪定能减少去甲肾上腺素释放^[7], 降低交感神经张力, 产生镇静作用, 有助减轻手术、麻醉等应激所诱发的不良反应。帕瑞昔布钠则是一种环氧化酶抑制剂, 适用于手术、创伤后急性短期疼痛治疗。已有研究表明其可减少术后阿片类镇痛药用量, 减轻全麻苏醒期应激反应^[4], 有双重镇痛的作用^[8]。

本次研究发现右美托咪定组、帕瑞昔布钠组和两药联用组术后第 3 天 MoCA 评分均明显高于对照组 (P 均 < 0.05), 且术后一周内右美托咪定组、帕瑞昔布钠组和两药联用组 POCD 发生率均明显低于对照组 (P 均 < 0.05), 表明两药均能改善术后认知功能, 减少 POCD 的发生。

HMGB1 是一种与认知障碍和炎症高度相关的核因子^[9], 会因手术和麻醉应激而与炎症因子一起释放入血, 因此可评价 POCD 的严重程度。本次研究发现右美托咪定组、帕瑞昔布钠组和两药联用组术后即刻和术后 24 h 的血浆 HMGB1 和 IL-6 水平均明显低于对照组 (P 均 < 0.05), 两药联用组术后 24 h 血浆 HMGB1 和 IL-6 水平均低于帕瑞昔布钠组 (P 均 < 0.05), 表明两药均能有效抑制 HMGB1 和 IL-6 水平增高, 提示均能减轻手术、麻醉等应激损伤, 并能抑

制炎症反应。本次研究还发现右美托咪定组和两药联用组患者术中瑞芬太尼和丙泊酚用量均明显少于帕瑞昔布钠组和对照组 (P 均 < 0.05), 表明两者联用可部分减少麻醉药用量, 提示帕瑞昔布钠预先给药联合右美托咪定具有一定优势, 可明显减轻应激损伤, 降低老年患者术后早期 POCD 的发生。当然本次研究存有例数较少等缺点, 还需进一步加大病例数来进一步研究。

综上所述, 帕瑞昔布钠和右美托咪定均降低老年患者术后血浆 GFAP、HMGB1 和 IL-6 水平, 减少术后早期 POCD 的发生, 两药联用效果更佳。

参考文献

- 1 Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Hypertension and risk of post-operative cognitive dysfunction (POCD): a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2017, 13(1):27-42.
- 2 Pappa M, Theodosiadis N, Tsounis A, et al. Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction[J]. Electron Physician, 2017, 9(2):3768-3775.
- 3 Haenecour AS, Seto W, Urbain CM, et al. Prolonged Dexmedetomidine Infusion and drug withdrawal in critically ill children[J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2017, 22(6):453-460.
- 4 吴新民, 岳云, 张利萍, 等. 术后镇痛中帕瑞昔布钠对吗啡用量的节俭作用和安全性[J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(1):7-10.
- 5 Liebert AD, Chow RT, Bicknell BT, et al. Neuroprotective effects against POCD by photobiomodulation: evidence from assembly/disassembly of the cytoskeleton[J]. J Exp Neurosci, 2016, 10(1):1-19.
- 6 Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders[J]. Curr Opin Crit Care, 2011, 17(4):376-381.
- 7 Fan H, Zhao Y, Sun M, et al. Dexmedetomidine based sedation for post-surgery critically ill adults: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Iran J Public Health, 2017, 46(12):1611-1622.
- 8 Wei W, Zhao T, Li Y. Efficacy and safety of parecoxib sodium for acute postoperative pain: a meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(2):525-531.
- 9 Kong ZH, Chen X, Hua HP, et al. The oral pretreatment of glycyrrhizin prevents surgery-induced cognitive impairment in aged mice by reducing neuroinflammation and alzheimer's-related pathology via HMGB1 inhibition[J]. J Mol Neurosci, 2017, 63(3-4):385-395.

(收稿日期 2018-03-08)

(本文编辑 蔡华波)