

右美托咪定对心脏瓣膜置换术者围术期的神经保护作用及认知水平的影响

刘超, 刘锴, 罗纲, 黄维勤

武汉亚洲心脏病医院麻醉科, 湖北 武汉 430000

摘要: **目的** 探究右美托咪定在心脏瓣膜置换术麻醉中的神经保护作用及对患者术后认知水平的影响。**方法** 选取 2015 年 8 月至 2018 年 3 月实施心脏瓣膜置换术患者 88 例,分为研究组和对照组,各 44 例。研究组麻醉诱导前加用右美托咪定并使用维持量至手术完毕,对照组为等量生理盐水代替,对比患者术前麻醉诱导(T_0)、手术停止后(T_1)、术后第 3 天(T_2)、术后第 7 天(T_3)中心静脉血中白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、颈内静脉氧饱和度($SjvO_2$)、动脉-颈内静脉血氧含量差($Da-jvO_2$)、脑氧摄入率($CE-RO_2$),利用简易精神状态量表(MMSE)、认知情况判定量表(MoCA)对术前 1 天及 T_2 、 T_3 时的精神及认知水平进行评定。**结果** 重复测量数据方差分析结果显示,两组 IL-6、TNF- α 、 $SjvO_2$ 、 $Da-jvO_2$ 水平、MMSE 评分、MoCA 评分的时间效应、交互效应及组间效应均有统计学意义(P 均 < 0.01)。两组 $CE-RO_2$ 时间效应及组间效应均有统计学意义(P 均 < 0.01),交互效应无统计学意义($P > 0.05$)。(1)IL-6、TNF- α 水平:两组于 T_1 时均增高, T_0 、 T_2 、 T_3 时比 T_1 显著减少,且研究组 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 时均比对照组明显降低(P 均 < 0.01)。(2) $SjvO_2$ 水平:两组 T_1 时显著增高,随后呈进行性减少,且对照组 T_1 、 T_2 、 T_3 时比研究组明显减少(P 均 < 0.05)。(3) $Da-jvO_2$ 、 $CE-RO_2$ 水平:两组 T_1 时显著减少,随后呈进行性增高,且对照组 T_1 、 T_2 、 T_3 时比研究组明显增加(P 均 < 0.05)。(4)MMSE 及 MoCA 评分: T_2 、 T_3 时对照组比研究组明显下降(P 均 < 0.01)。**结论** 右美托咪定于心脏瓣膜置换术中可起到保护神经作用,有利于改善患者脑缺氧再灌注状态,发挥保护脑组织效果,降低患者术后认知水平障碍发生率,对提高心脏瓣膜置换患者术后生活质量具有重要意义。

关键词: 右美托咪定; 心脏瓣膜置换术; 神经保护; 认知水平

中图分类号: R 614.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)07-0913-04

Effects of dexmedetomidine on perioperative neuroprotection and cognitive level in patients undergoing cardiac valve replacement

LIU Chao, LIU Kai, LUO Gang, HUANG Wei-qin

Department of Anesthesiology, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China

Corresponding author: HUANG Wei-qin, E-mail: 13986115788@139.com

Abstract: Objective To investigate the effects of dexmedetomidine on neuroprotection in anesthesia of patients undergoing cardiac valve replacement and on post-operative cognitive function. **Methods** Eighty-eight patients undergoing cardiac valve replacement from August 2015 to March 2018 were selected and divided into study group and control group ($n = 44$, each). Dexmedetomidine was used before anesthesia induction and maintained until the end of operation in study group, while the same amount of normal saline was given in control group. At anesthesia induction before operation (T_0), after cessation of operation (T_1), the third day (T_2) and the seventh day after operation (T_3), the levels of IL-6 and TNF- α , jugular venous oxygen saturation ($SjvO_2$), arterio-jugular venous oxygen content difference ($Da-jvO_2$) and cerebral oxygen extraction rate ($CE-RO_2$) were compared between two groups. At 1 day before operation, T_2 and T_3 , the mental and cognitive levels were evaluated by mini mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment scale (MoCA). **Results** Repeated measurement analysis of variance showed that there were statistical differences in time-, interaction- and inter-group-effect of levels of IL-6, TNF- α , $SjvO_2$, $Da-jvO_2$ and MMSE score, MoCA score (all $P < 0.01$); there were statistical differences in time effect and inter-group effect of $CE-RO_2$ (all $P < 0.05$), but not in its interaction

effect in two groups (all $P > 0.05$). At T_0, T_1, T_2 and T_3 , the level compared with those in control group (all $P < 0.01$). In both groups, the levels of IL-6 and TNF- α increased at T_1 and decreased significantly at T_0, T_2 and T_3 compared with T_1 (all $P < 0.05$); S jvO_2 level increased significantly at T_1 , and then decreased progressively and were significantly lower in control group than that in study group at T_1, T_2 and T_3 (all $P < 0.05$); Da-jv O_2 and CE-RO $_2$ decreased significantly at T_1 , and then increased progressively and were significantly higher in control group than those in study group at T_1, T_2 and T_3 (all $P < 0.05$). At T_2 and T_3 , the scores of MMSE and MoCA in control group were significantly lower than those in study group (all $P < 0.01$). **Conclusion** Dexmedetomidine can protect the nerves, improve the state of cerebral hypoxia reperfusion, play the role of protecting brain tissue in anesthesia of patients undergoing cardiac valve replacement, reduce the incidence of post-operative cognitive disorders and improve the quality of life of patients.

Key words: Dexmedetomidine; Cardiac valve replacement; Neuroprotection; Cognitive level

Fund program: Hubei Natural Science Fund Project (2017DFC051)

治疗心脏瓣膜疾病最有效的方法为体外循环下行心脏瓣膜置换手术。目前心脏瓣膜置换术成功率越来越高,患者并发症发生率显著降低,其麻醉手段、手术与监测技术逐渐成熟,但也出现不少颅内损伤并发症,如心脏瓣膜置换术后患者发生脑损伤,将在很大程度上对患者术后认知水平产生不良影响,严重降低患者术后生存质量。关于如何降低心脏瓣膜置换术的脑损伤为目前临床研究重点。右美托咪定为临床普遍应用的麻醉药品^[1-2],具有肾上腺素受体激动药理作用,尤其对手术中患者镇静、镇痛存在较明显优势,大多数报道认为右美托咪定能对心脏瓣膜置换术患者发挥神经保护作用^[3],其在全麻手术中抗交感神经效果显著,可降低全麻手术患者围手术期应激反应发生率^[4],对提高手术患者预后具有重要意义。本文主要探讨右美托咪定在心脏瓣膜置换术者麻醉中的神经保护作用及对患者术后认知水平的影响,旨在为临床应用提供参考。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2018 年 3 月本院实施心脏瓣膜置换术患者 88 例,全部择期于体外循环下手术,随机分成研究组和对照组,每组 44 例。纳入标准:年龄 ≤ 75 岁;符合美国心脏协会相关诊断标准;均自愿参与此次研究,并签署知情同意文件。排除标准:存在神经或精神类相关疾病;肝肾功能指标异常;并发全身其他器官疾病;入院后监测心率 ≤ 55 次/min;患者言语沟通障碍,配合程度低;存在 I 度以上房室传导阻滞;患者入院前存在心脏手术病史。

1.2 方法 手术麻醉为全麻插管,体外循环方式:体外循环流量为 $2.0 \sim 2.4 \text{ L} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$,手术完成胸骨暴露后应用肝素 3.0 mg/kg ,结合患者血凝功能调整抗凝药物剂量,应用浅低温方式降低患者术中体

温,心内操作接近完毕时实施复温,适当给予多巴胺静脉注射,有助于心脏快速提高收缩功能,同时应用硝酸甘油微量泵入使循环维持正常,整个体外循环将患者平均动脉压控制于 $50 \sim 80 \text{ mm Hg}$ 。手术患者术前 30 min 肌内注射吗啡,按照每千克体重给予 0.1 mg ,术前将患者静脉通路开放,实时监测患者基本生命体征,采用左桡动脉穿刺方法于局麻下实施有创动脉压监测。研究组:麻醉诱导前对手术患者给予右美托咪定(艾贝宁, $200 \mu\text{g}$)静脉输注,注入 10 min 后调整剂量,持续输注剂量为 $100 \mu\text{g}$ 直至整个手术完毕。对照组:术前应用等量生理盐水静脉滴注,麻醉诱导方案为咪达唑仑按照每千克体重给予 0.05 mg 静脉推注,舒芬太尼按每千克体重给予 $1 \mu\text{g}$ 静脉推注,罗库溴铵按每千克体重给予 $1 \mu\text{g}$ 静脉推注。气管插管于麻醉诱导完毕后进行,同时给予机械通气,颈内静脉穿刺后将 7F 三腔中心静脉导管置入,体外循环建立完毕后进行手术。选择静吸复合麻醉方式维持手术麻醉,对异丙酚输注进行靶控,异丙酚用量为 $4 \sim 8 \text{ mg/kg}$,每小时对剂量进行相应调整,并给予七氟烷吸入,浓度范围为 $1\% \sim 2\%$,对患者行脑电双频监测,维持指数以 $40 \sim 60$ 为最佳,舒芬太尼、罗库溴铵采用间断静脉推注方式。手术过程中随血流动力学情况及时加用血管活性药品,对患者术中内环境稳态进行维持,于手术完毕后再次评估患者循环是否稳定,确认患者循环系统恢复正常后结束体外循环。

1.3 评价指标 (1)对术前麻醉诱导(T_0)、手术停止后(T_1)、术后第 3 天(T_2)、术后第 7 天(T_3)抽取静脉血进行化验,于每时点抽取患者 5 ml 血液标本经离心处理后放置冰箱储存,选取酶联免疫吸附方式检测,对 T_0, T_1, T_2, T_3 各时点白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平进行检测。(2)对 T_0, T_1, T_2, T_3 时点颈内静脉氧饱和度(S jvO_2)、动脉-颈内静脉血氧含量差(Da-jv O_2)、脑氧摄入量(CE-RO $_2$)指标

进行检测。(3) 借助简易精神状态量表 (MMSE)、认知情况判定量表 (MoCA), 对患者术前 1 d 和 T₂、T₃ 精神及认知水平实施评价, 如 MMSE 术后评定分值低于术前 1 分或以上, 则评估为认知功能障碍 (POCD); MoCA 总分为 30, 总分 ≥ 26 分判定认知水平正常, 总分 < 26 分判定认知水平异常。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组不同时间点比较采用两因素重复测量方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 IL-6、TNF- α 水平比较 重复测量数据方差分析结果显示, 两组 IL-6、TNF- α 水平的时间效应、交互效应及组间效应差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。两组 IL-6、TNF- α 水平于 T₁ 时均增高, T₀、T₂、T₃ 时比 T₁ 显著减少 (P 均 < 0.05), 且研究组于 T₀、T₁、T₂、T₃ 时低于对照组 (P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 两组 S_{iv}O₂、Da-jvO₂、CE-RO₂ 比较 重复测量数据方差分析结果显示, 两组 S_{iv}O₂、Da-jvO₂ 的时间效应、交互效应及组间效应差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01); 两组 CE-RO₂ 时间效应及组间效应均有统计学意义 (P 均 < 0.01), 交互效应无统计学意义 (P > 0.05)。T₀ 时两组 S_{iv}O₂、Da-jvO₂、CE-RO₂ 水平对比差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 两组 T₁ 时 S_{iv}O₂ 水平显著增加, 随后呈进行性减少, 对照组 T₁、T₂、T₃ 时 S_{iv}O₂ 水平低于研究组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05); 两组 T₁ 时 Da-jvO₂、CE-RO₂ 水平显著减少, 随后呈进行性增加, 对照组 T₁、T₂、T₃ 时 Da-jvO₂、CE-RO₂ 水平高于研究组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 两组 MMSE 评分比较 重复测量数据方差分析结果显示, 两组 MMSE 评分的时间效应、交互效应及组间效应差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。两组术前 1 d MMSE 评分比较差异无统计学意义 (P > 0.05), T₂、T₃ 时对照组 MMSE 评分显著低于研究组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 两组 MoCA 评分比较 重复测量数据方差分析结果显示, 两组 MoCA 评分的时间效应、交互效应及组间效应差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。两组术前 1 d MoCA 评分比较差异无统计学意义 (P > 0.05), T₂、T₃ 时对照组 MoCA 评分显著低于研究组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 4。

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
TNF- α	研究组	26.59 ± 6.20	46.57 ± 9.61	28.64 ± 6.52	27.70 ± 5.70
	对照组	28.43 ± 8.61	60.57 ± 13.93	30.36 ± 8.28	28.14 ± 6.47
F 值		F _{时间} = 344.844、F _{交互} = 21.803、F _{组间} = 10.505			
P 值		P _{时间} < 0.01、P _{交互} < 0.01、P _{组间} < 0.01			
IL-6	研究组	13.89 ± 2.91	122.50 ± 15.62	15.61 ± 3.44	15.59 ± 3.53
	对照组	25.05 ± 3.00	154.57 ± 14.12	17.41 ± 3.17	16.20 ± 4.12
F 值		F _{时间} = 6909.249、F _{交互} = 99.552、F _{组间} = 99.154			
P 值		P _{时间} < 0.01、P _{交互} < 0.01、P _{组间} < 0.01			

表 2 两组 S_{iv}O₂、Da-jvO₂、CE-RO₂ 比较 (n = 44, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	S _{iv} O ₂ (%)	Da-jvO ₂ (mol/L)	CE-RO ₂ (%)
研究组	T ₀	63.14 ± 7.27	51.82 ± 4.81	38.21 ± 8.71
	T ₁	77.59 ± 8.56	36.14 ± 7.69	26.19 ± 6.83
	T ₂	75.61 ± 7.63	41.66 ± 6.91	36.59 ± 4.82
	T ₃	71.36 ± 8.63	44.66 ± 6.51	38.27 ± 4.65
对照组	T ₀	63.57 ± 6.49	51.66 ± 4.36	39.64 ± 8.46
	T ₁	70.25 ± 7.95	39.64 ± 7.36	30.23 ± 6.45
	T ₂	68.52 ± 8.63	45.67 ± 6.19	40.31 ± 4.69
	T ₃	66.57 ± 8.68	48.67 ± 7.52	40.92 ± 4.65
F 值		F _{时间} = 75.336	F _{时间} = 174.475	F _{时间} = 114.039
		F _{交互} = 11.453	F _{交互} = 5.841	F _{交互} = 1.365
		F _{组间} = 10.673	F _{组间} = 65.915	F _{组间} = 8.181
P 值		P _{时间} < 0.01	P _{时间} < 0.01	P _{时间} < 0.01
		P _{交互} < 0.01	P _{交互} < 0.01	P _{交互} > 0.05
		P _{组间} < 0.01	P _{组间} < 0.01	P _{组间} < 0.01

表 3 两组 MMSE 评分比较 (n = 44, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前 1 d	T ₂	T ₃
研究组	25.61 ± 1.57	22.95 ± 2.68	24.16 ± 2.51
对照组	25.98 ± 1.25	20.61 ± 2.16	22.41 ± 2.54
F 值		F _{时间} = 150.170、F _{交互} = 18.096、F _{组间} = 32.723	
P 值		P _{时间} < 0.01、P _{交互} < 0.01、P _{组间} < 0.01	

表 4 两组 MoCA 评分比较 (n = 44, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前 1 d	T ₂	T ₃
研究组	26.50 ± 2.50	25.48 ± 1.58	25.70 ± 1.32
对照组	26.55 ± 2.91	24.59 ± 1.44	23.20 ± 1.47
F 值		F _{时间} = 45.333、F _{交互} = 16.515、F _{组间} = 11.431	
P 值		P _{时间} < 0.01、P _{交互} < 0.01、P _{组间} < 0.01	

3 讨论

认知水平异常为心脏手术后发生率较高的并发症之一。心脏手术需要于术中建立体外循环, 并维持术中循环稳定, 整个手术操作过程非常复杂, 须经历降温、复温、再灌注等多项重要步骤。在体外循环下心血管手术常受到手术应激反应、麻醉药品等各因素影响, 多种因素会对机体脑神经产生不同程度损伤, 全身炎性因子释放、免疫因子产生、防御系统建立、体温急剧波动等均在术中起到关键作用。炎性介质提高人体血脑屏障通透性, 可导致颅内水肿, 并且脑血栓产生、体外循环导致体温变化会造成脑缺氧再灌注损伤, 脑氧供平衡障碍属心脏手术后脑损伤的重要原

因之一。脑组织损伤患者会表现出一系列认知障碍症状,主要为人格变化、精神错乱、记忆及社交能力下降等,认知功能障碍将严重降低患者术后生活质量,对心脏手术患者社会活动造成极大影响。

右美托咪定对肾上腺素受体存在较高选择性,可有效对抗交感神经作用,对突触前膜 α_2 受体进行抑制,阻止去甲肾上腺素生成,使手术创伤反应减少,不会抑制呼吸,从而提高脑氧摄取率^[5-7]。右美托咪定对中枢系统生成兴奋性氨基酸也产生一定影响,使神经毒性作用减少,并对凋亡蛋白平衡起到调控效果,延缓脑神经损伤^[8]。目前不少研究指出右美托咪定可使机体外周血管压力降低,调节血流动力,其能对气管插管中应激反应进行抑制,使围麻醉期血液循环趋于稳定^[9],减少心脏手术患者术中脑再灌注,有效改善脑氧代谢情况,降低心脑血管并发症发生率。现今右美托咪定于心脏手术应用范围逐渐扩大。有研究报道,心血管手术后分别选择右美托咪定、丙泊酚、咪达唑仑三类药物,结果证明右美托咪定组精神障碍发生率最低^[5]。小剂量右美托咪定具有轻度降压效果,安全性相对较高,大剂量应用时会升高血压,且引发房室传导阻滞,尤其低血容量、血糖异常患者容易发生心动过缓等不良反应^[10],对右美托咪定使用的最佳剂量和使用时机仍需深入研究。

炎症反应过程中 IL-6 为主要介质,IL-6 于浓度较高情况下能使脑内神经元细胞出现破坏,损伤小胶质细胞,对中枢神经系统细胞产生造成不利影响,正常浓度可保护神经元。TNF- α 可能影响大脑学习、记忆过程,相关报道认为 TNF- α 能在突触可塑性上发挥作用,在抑制神经元生长、分化过程扮演重要角色,TNF- α 越高预示神经元破坏越严重,术后认知水平障碍发生率越高^[11]。本文研究组 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 时 IL-6、TNF- α 水平显著低于对照组,差异有统计学意义,同时研究组患者术后认知水平评分较高, T_2 、 T_3 时对照组 MMSE 评分和 MoCA 评分显著低于研究组,这在一定程度上符合相关研究结果。有研究显示,心脏瓣膜置换术患者脑损害程度与脑氧代谢情况联系密切,体外循环下心脏瓣膜置换术患者体温变化后,脑基础代谢率也随之改变,SjvO₂、Da-jvO₂、CE-RO₂ 是机体脑血流量主要临床监测指标,在一定程度上有效反映患者大脑氧供需状态,在体外循环低温期,随温度下降 SjvO₂ 逐渐上升, Da-jvO₂、CE-RO₂ 逐渐下降;在复温期则相反。而 SjvO₂ 升高、Da-jvO₂ 和 CE-RO₂ 降低,提示脑灌注量增加,脑代谢率降低,脑血流相对脑氧耗

量
本研究在手术结束复温后,研究组 SjvO₂ 高于对照组, Da-jvO₂、CE-RO₂ 低于对照组,提示使用右美托咪定有利于避免复温期的脑氧供需失衡,降低脑基础代谢,减轻大脑的缺血性损伤,对因手术引发的脑损伤有一定的保护作用。

综上所述,右美托咪定于心脏瓣膜置换术中可起到保护神经作用,有利于改善患者脑再缺氧灌注状态,发挥保护脑组织效果,对提高心脏瓣膜置换术患者术后生活质量具有重要意义。但本研究中右美托咪定应用剂量分组少及随访时间不够长,有待日后进一步完善。

参考文献

- [1] 龚拯,舒芬太尼联合右美托咪定对体外循环心脏瓣膜置换术患者围术期器官保护和术后认知功能的影响[D]. 南宁:广西医科大学,2018.
- [2] 钟瑜婷,廖亿舜,林跃华,等. 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[J]. 中国临床研究,2018,31(3):351-354.
- [3] 朱雅萍,宋一民,宋磊军,等. 右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者的脑保护作用[J]. 药物评价研究,2017,40(3):356-360.
- [4] 黄德辉,麦永锴,黄润成. 心脏瓣膜置换术患者 65 例右美托咪定应用的效果分析[J]. 中国地方病防治杂志,2017,32(9):1027-1028,1031.
- [5] 周晓辉,郭琼梅,王莉,等. 盐酸右美托咪定在小儿体外循环内心直视手术快速通道麻醉中的应用[J]. 河北医科大学学报,2018,39(12):1447-1450,1454.
- [6] 陈秋,董燕斐,陈权涛. 右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者脑损伤的保护作用[J]. 右江医学,2018,46(3):334-337.
- [7] 程闪. 右美托咪定对全弓置换术患者血清 S-100 β 蛋白、NSE 及脑氧代谢的影响[D]. 郑州:郑州大学,2017.
- [8] 景建闯. 右美托咪定对心脏瓣膜置换术患者炎症反应及脑损伤的影响[D]. 新乡:新乡医学院,2017.
- [9] 毛金山. 右美托咪定用于体外循环下心脏瓣膜置换术脑保护作用的 meta 分析[D]. 南宁:广西医科大学,2017.
- [10] 翁亦齐. 右美托咪定对肝脏缺血再灌注诱发心肌损伤的保护作用及机制研究[D]. 天津:天津医科大学,2017.
- [11] 秦洁,马丹,李珠,等. iPSC-NSCs 脑立体定向注射对脑出血大鼠脑血肿周围组织中 IL-6、TGF- β 1 表达及神经功能的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2018,53(2):185-188.
- [12] 薛国剑,郝建华,李平,等. 右美托咪定对心脏瓣膜置换术患者脑代谢影响及脑保护作用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(2):193-195.

收稿日期:2019-11-05 修回日期:2019-12-30 编辑:王娜娜