

右美托咪定对老年患者腰椎术全麻镇痛及术后认知功能的影响[△]

宋莺春^{1*}, 陆淑蕊², 李玉军³, 石莹⁴, 李文萍⁵, 谢新新⁶(1.承德医学院附属医院麻醉科, 河北承德 067000; 2.承德市第三医院麻醉科, 河北承德 067000; 3.兴隆县妇幼保健院麻醉科, 河北兴隆 067300; 4.宽城满族自治县医院康复理疗科, 河北宽城 067600; 5.宽城满族自治县医院心电图室, 河北宽城 067600; 6.宽城满族自治县医院麻醉科, 河北宽城 067600)

中图分类号 R971⁺.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1521-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.26

摘要 目的:考察右美托咪定对老年患者腰椎术全麻镇痛及术后认知功能的影响。方法:64例行腰椎手术的患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各32例。两组患者均常规给予芬太尼及顺式阿曲库铵进行麻醉诱导,观察组患者于麻醉诱导前后加用右美托咪定静脉注射,对照组患者给予等量0.9%氯化钠注射液静脉注射。分别于术前(T₀)、手术开始2h(T₁)、术后24h(T₂)测定患者血清中肾上腺糖皮质激素的浓度;采用疼痛视觉模拟评分法(VAS)对患者术后2、8、24h的疼痛状态进行评定;采用简易智能精神状态量表(MMSE)对患者术后1、2d的认知状态进行评估,计算患者术后认知功能障碍(POCD)发生率;观察组患者不良反应发生情况。结果:观察组患者在T₁时肾上腺糖皮质激素的浓度明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);观察组患者术后2h的VAS评分明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),但术后8、24h的VAS评分与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05);观察组患者术后1、3d的POCD发生率明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。术后两组患者均未见除POCD以外的麻醉相关不良反应。结论:右美托咪定有较强的抗氧化能力,能有效减轻老年患者腰椎手术过程中的氧化应激,降低其术后POCD的发生率。

关键词 右美托咪定;镇痛;术后认知功能障碍;老年患者;腰椎手术

Effect of Dexmedetomidine on General Anesthesia Analgesia of Lumbar Spinal Surgery and Postoperative Cognitive Function in Elderly Patients

SONG Yingchun¹, LU Shurui², LI Yujun³, SHI Ying⁴, LI Wenping⁵, XIE Xinxin⁶(1.Dept. of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Hebei Chengde 067000, China; 2.Dept. of Anesthesiology, Chengde Municipal Third Hospital, Hebei Chengde 067000, China; 3.Dept. of Anesthesiology, Xinglong County Maternal and Child Care Service Centre, Hebei Xinglong 067300, China; 4.Dept. of Rehabilitation and Physiotherapy, Kuancheng Manchu Autonomous County Hospital, Hebei Kuancheng 067600, China; 5.Electrocardiographic Room, Kuancheng Manchu Autonomous County Hospital, Hebei Kuancheng 067600, China; 6.Dept. of Anesthesiology, Kuancheng Manchu Autonomous County Hospital, Hebei Kuancheng 067600, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of dexmedetomidine on general anesthesia analgesia of lumbar spinal surgery and postoperative cognitive function in elderly patients. METHODS: 64 patients underwent lumbar spinal surgery were randomly divided into observation group and control group with 32 cases in each group. Both group were routinely given fentanyl and cisatracurium for anesthesia induction; observation group was additionally given intravenous injection of dexmedetomidine before and after anesthesia induction; control group was additionally given same volume of 0.9% sodium chloride injection with intravenous injection. The serum concentration of adrenocortical hormone was detected before surgery (T₀), 2 h after surgery began (T₁), 24 h after surgery (T₂); VAS was used for analgesic effect evaluation 2, 8 and 24 h after surgery; MMSE was used to evaluate cognitive function 1 and 2 d after operation, and the incidence of POCD was calculated. The occurrence of ADR was observed. RESULTS: The serum concentration of adrenocortical hormone in observation group was significantly lower than in control group at T₁, with statistical significance (P<0.05). VAS score of observation group 2 h after surgery were significantly lower than that of control group, with statistical significance (P<0.05); there was no statistical significance in VAS score 8 and 24 h after surgery (P>0.05); the incidence of POCD in observation group was significantly lower than in control group 1 and 3 d after surgery, with statistical significance (P<0.05). No anesthesia-related ADR was found except POCD. CONCLUSIONS: Dexmedetomidine has strong antioxidant capacity, can effectively reduce oxidative stress in elderly patients during lumbar spinal surgery, and reduce the incidence of POCD.

KEYWORDS Dexmedetomidine; Analgesia; Postoperative cognitive dysfunction; Elderly patients; Lumbar spinal surgery

△基金项目:承德市科学技术研究与发展计划项目(No.20142057)

*主治医师,硕士。研究方向:临床麻醉。电话:0314-2279294。E-mail:songyingchun0420@sina.com

α_2 肾上腺素受体主要分布于交感神经末梢的突触前膜上,兴奋时可抑制去甲肾上腺素的释放及其引起的交感兴奋等效,因此 α_2 肾上腺素受体激动药具有抗交感及镇静、镇痛的作用,可减少手术过程中麻醉药品的用量,且抑制呼吸的副反

应轻微^[1]。可乐定是应用最为广泛的 α_2 受体激动药,常用于手术麻醉辅助镇静,但其半衰期长,且易引起反跳性高血压,因而临床应用受限。右美托咪定是美托咪定的活性右旋异构体,作为一种新型的 α_2 肾上腺素能受体激动药,除了镇静、镇痛的作用之外,还有抗焦虑和催眠的功能,其对 α_2 受体高度的选择性大大降低了兴奋 α_1 受体后引起的不良反应^[2]。

术后认知功能障碍(Post operative cognitive dysfunction, POCD)是患者在术后发生性格、社交能力、认知能力受损的中枢神经系统并发症,主要表现为焦虑、精神错乱、记忆力和注意力下降以及智力的退化,在老年患者中尤为常见^[3]。本研究考察了右美托咪定对老年患者腰椎术全麻镇痛及术后认知功能的影响,旨在为临床手术麻醉安全、有效地用药提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准^[4]

纳入标准:(1)择期行腰椎手术的患者;(2)年龄60~80岁;(3)体质量指数(Body mass index, BMI)19~25 kg/cm²;(4)无脑外伤、脑中风史及中枢神经系统疾患;(5)近1个月内未服用镇静、安眠、抗精神病及抗炎药物;(6)患者对本研究知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)镇静药物滥用或依赖者;(2)酒精成瘾者;(3)对所用药物过敏者;(4)术前存在认知功能障碍或有精神疾患或倾向者;(5)有视力、听力及语言功能障碍者;(6)心功能不全、肝肾功能或凝血功能障碍者;(7)术后不能按要求随访者。

1.2 研究对象

本研究方案经承德医学院附属医院(以下简称“我院”)医学伦理委员会审核通过后,选取我院脊柱外科2013年2月—2014年3月拟择期行腰椎手术的老年患者64例作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组与对照组,各32例。其中,观察组男性18例,女性14例;年龄62~77岁,平均年龄(67.5±4.9)岁;平均体质量(66.4±3.9)kg;平均受教育时间(7.1±2.9)年;ASA分级Ⅱ级26例,Ⅲ级6例。对照组男性20例,女性12例;年龄61~76岁,平均年龄(66.7±5.5)岁;平均体质量(65.6±3.4)kg;平均受教育时间(6.7±3.1)年;ASA分级Ⅱ级24例,Ⅲ级8例。两组患者在性别、年龄、体质量、教育程度及术前风险评估上比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 麻醉及用药方法

所有患者术前12 h禁食、8 h禁饮,排空肠道及膀胱。观察组患者于麻醉诱导前静脉注射盐酸右美托咪定注射液(四川国瑞药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20110097,规格:2 ml:0.2 mg)1.0 μ g/kg 负荷剂量,输注时间为15 min,之后给予5 μ g/kg的枸橼酸芬太尼注射液(江苏恩华药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20113508,规格:2 ml:0.1 mg)和0.2 mg/kg的注射用顺苯磺酸阿曲库铵(浙江仙琚制药股份有限公司,批准文号:国药准字H20090202,规格:5 mg)诱导麻醉;术中根据麻醉需要选择静脉泵注5 mg/kg的丙泊酚注射液(西安力邦制药有限公司,批准文号:国药准字H20123318,规格:50 ml:1.0 g)镇静、0.1 mg/kg的注射用盐酸瑞芬太尼(国药集团工业有限公司廊坊分公司,批准文号:国药准字H20123421,规格:2 mg)维持镇痛,并可间断静脉注射顺苯磺酸阿曲库铵维持肌松;结束麻醉诱导后持续静脉滴注1.0 μ g/(kg·h)右美托咪定,直至手术结束。对照组患者采用相同的麻醉诱导方法,

不同的是采用等量0.9%氯化钠注射液代替右美托咪定进行试验。之后患者均行气管插管,调节呼吸机至合适频率,进行腰椎手术。术中全程监测各项生命体征,术后送麻醉后监测治疗室(PACU)。

1.4 观察指标

(1)分别于术前(T_0)、手术开始2 h(T_1)、术后24 h(T_2)抽取患者静脉血,测定血清中肾上腺糖皮质激素的浓度,以评估患者体内的应激状态。(2)采用疼痛视觉模拟评分法(Visual analogue scale, VAS)对患者术后2、8、24 h的疼痛状态进行评定,以分析药物的镇痛效果。(3)采用简易智能精神状态量表(Mini-mental state examination, MMSE)对患者术后1、2 d的认知状态进行评估。该量表共包括5个维度11个条目,最高分为30分,分值越低说明认知功能缺失越严重;得分<10分视为POCD。计算两组患者POCD的发生率。(4)观察患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本的 t 检验或单因素方差检验;定性资料以%表示,采用独立资料的 $R\times C$ 列联表的 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清中肾上腺糖皮质激素浓度比较

T_0 时,两组患者血清中肾上腺糖皮质激素浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。 T_1 时,观察组患者血清中肾上腺糖皮质激素的浓度明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但 T_2 时两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者血清中肾上腺糖皮质激素浓度比较见表1。

表1 两组患者血清中肾上腺糖皮质激素浓度比较($\bar{x}\pm s, n=32, \text{nmol/L}$)

Tab 1 Comparison of serum concentration of adrenocortical hormone between 2 groups ($\bar{x}\pm s, n=32, \text{nmol/L}$)

组别	T_0	T_1	T_2
观察组	167.5±43.7	118.4±36.8	68.6±22.9
对照组	165.4±49.5	137.0±42.7	67.4±29.1
t	0.180	2.614	0.183
P	0.858	0.037	0.855

2.2 两组患者VAS评分比较

观察组患者术后2 h的VAS评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。但两组患者在术后8、24 h的VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者VAS评分比较见表2。

表2 两组患者VAS评分比较($\bar{x}\pm s, n=32, \text{分}$)

Tab 2 Comparison of VAS score between 2 groups ($\bar{x}\pm s, n=32, \text{score}$)

组别	术后2 h	术后8 h	术后24 h
观察组	4.0±0.8	1.2±0.5	0.2±0.2
对照组	4.5±0.7	1.4±0.6	0.2±0.3
t	2.661	1.449	0.000
P	0.001	0.153	1.000

2.3 两组患者POCD发生率比较

两组患者术后1、3 d的MMSE评分结果显示,观察组患者POCD的发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者POCD发生情况比较见表3。

表3 两组患者POCD发生情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the occurrence of POCD between 2 groups[case(%)]

组别	n	术后1 d	术后3 d
观察组	32	3(9.4)	1(3.1)
对照组	32	10(31.2)	7(21.9)
χ^2		4.730	5.143
P		0.030	0.023

2.4 不良反应

术后两组患者均未见除POCD以外的麻醉相关不良反应。

3 讨论

由于年龄增长所致的生理功能减退以及机体反应性下降,使得老年患者对麻醉、手术的耐受能力下降,手术后常发生各种并发症。尤其是中枢神经系统已发生退化的老年患者,常出现POCD等严重的神经功能并发症^[6],表现为记忆受损、焦虑、性格改变及社交机能、认知能力下降。随着人口老龄化的加剧,POCD给家庭和社会带来的负面影响不容小视,因此如何使老年患者术后迅速恢复、减少麻醉药品的副作用、降低POCD的发生率成为手术麻醉的研究热点^[6]。右美托咪定通过特异性地作用于 α_2 受体,可以有效降低组织中的儿茶酚胺水平,减少神经细胞膜的去极化及钙离子内流,从而减少神经突触间兴奋的传递,在外科麻醉中得到越来越广泛的应用^[7]。

POCD的具体发病机制尚不明确,但有研究表明,其与术中造成的氧化应激介导的神经内分泌激素的释放和炎症反应有关^[8]。肾上腺糖皮质激素的水平与机体的神经内分泌状态紧密相关,研究认为,手术应激可以刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴,增加糖皮质激素的合成和释放;而手术后期创伤等影响又会使糖皮质激素的水平有所降低^[9]。有学者指出,血清中高糖皮质激素不利于患者术后认知功能的恢复,与POCD的发生有一定联系^[10]。交感神经兴奋是刺激肾上腺分泌糖皮质激素的主要因素之一,肾上腺糖皮质激素水平的增高可能对大脑海马结构造成损伤,而大脑这一区域与人的记忆功能有重要联系^[11]。右美托咪定通过阻断交感神经突触前膜兴奋性神经递质的释放,抑制肾上腺糖皮质激素的合成与释放,从而减轻海马细胞的损伤,降低POCD的发生率。

本研究结果显示,观察组患者在T₁时肾上腺糖皮质激素的浓度明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明右美托咪定能有效抑制交感神经活性,减少神经递质释放,降低肾上腺糖皮质激素水平。张国兴等^[12]研究不同浓度右美托咪定对老年患者术中氧化应激状态的影响,结果证实右美托咪定能通过调控儿茶酚胺的释放抑制氧化应激,且其抗氧化效应随药物浓度增加而增强,从而具有减少POCD的作用。本研究中,观察组患者术后2 h的VAS评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但术后8、24 h的VAS评分与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),表明右美托咪定有辅助麻醉药短效镇痛的功效。本研究结果还显示,观察组患者术后1、3 d的POCD发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。全承炫等^[13]认为,右美托咪定可以预防老年患者POCD的发生,与其抑制Toll样受体家族中重要的急性炎症调节分子TLR2和TLR4的表达有关,从而减轻了炎症反应。相关研究^[14]也证实,右美托咪定在降低POCD的发生率上有肯定的效果,与本研究结果一致。

需要指出的是,本研究样本量较小,虽然能够在一定程度

上反映右美托咪定在降低POCD发生率上的作用,但并未能肯定右美托咪定的可靠性。此外,本研究单纯进行了肾上腺糖皮质激素水平的测定,并没有同时进行乙酰胆碱水平的评价,而乙酰胆碱同样是广泛分布于脑内的一种重要神经递质,与人体记忆、学习能力密切相关,它可以增强谷氨酸等其他神经递质的作用,从而增强信号的选择能力。有文献指出,胆碱能神经元的退化是造成老年性痴呆(Alzheimer's disease, AD)及POCD的重要因素,而吸入麻醉药物能够明显减弱神经末梢对胆碱的摄取,从而影响乙酰胆碱的合成速率^[15]。因此,本研究尚需进一步深入研究,以证实右美托咪定对POCD的影响。

综上所述,右美托咪定具有一定的镇痛效果,更重要的是能减轻手术过程中机体的氧化应激,减少炎症效应,从而有效预防或减少老年患者腰椎术后POCD的发生,在麻醉辅助用药上具有较好的应用前景。

参考文献

- [1] 徐蓉蓉,黄文起.右美托咪定药代动力学和药效动力学的研究进展[J].广东医学,2012,33(8):1 037.
- [2] 邹鑫,王世端,冯伟.右美托咪定的临床麻醉应用进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2011,32(2):201.
- [3] 方梅,努尔波拉提·加列力汗,嵯海成,等.右美托咪定对老年患者全髋关节置换术后早期认知功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2013,28(12):1 175.
- [4] 徐亚丰,宋莺春,徐飞.右旋美托咪啉对老年腰椎手术中血流动力学及认知能力的影响[J].中国组织工程研究,2015,19(11):1 788.
- [5] 夏燕飞,黄浩,周嘉莉,等.全身麻醉和硬膜外麻醉对老年骨科患者术后短期认知功能的影响[J].中华老年医学杂志,2012,31(2):144.
- [6] 文利东,代传兴,林丽,等.不同全麻方式对腹部手术患者术后认知功能影响的比较[J].重庆医学,2013,42(29):3 508.
- [7] 袁作芝,王华.右旋美托咪啉预防术后认知功能障碍的研究进展[J].中国老年学杂志,2014,22(1):152.
- [8] 左蕾,李琪英,刘丹彦.麻醉与术后认知功能障碍相关机制的研究进展[J].医学综述,2013,19(10):1 847.
- [9] 李军,魏娟,刘鑫,等.七氟醚联合丙泊酚对老年患者腹腔镜胆囊切除术后早期认知功能的影响[J].中国药房,2015,26(9):1 167.
- [10] 周汾,李肇端,余剑波.术后认知功能障碍病理生理研究新进展[J].医学综述,2011,17(7):1 026.
- [11] 余德华.老年术后认知功能障碍及右美托咪啉在其治疗中的作用[J].中国医药导报,2015,12(6):164.
- [12] 张国兴,蔡俊赢,汤微.不同浓度的右美托咪啉对老年腰椎手术患者机体氧化应激与术后认知功能的影响[J].江西医药,2014,49(2):168.
- [13] 全承炫,杨小宇,陈明华,等.右美托咪啉对老年患者术后认知功能和围术期单核细胞Toll样受体2和Toll样受体4表达的影响[J].中华麻醉学杂志,2013,31(11):1 331.
- [14] 蔡伟红,郑伟萍,应颖.不同麻醉药物配伍对老年腹腔镜手术患者术后认知功能的影响[J].中华全科医学,2014,12(6):8 991.

(收稿日期:2015-08-18 修回日期:2015-11-02)

(编辑:胡晓霖)