doi:10.11659/jjssx.11E015141

右美托咪定对腰麻下老年患者髋关节置换术后认知功能的影响

杨 彪,王冬婷,张 瑗,包晓航,李 洪,杜智勇,黄 河,杨天德 (第三军医大学新桥医院麻醉科,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 探讨右美托咪定对腰麻下老年患者髋关节置换术后认知功能障碍的影响。**方法** 选择在腰麻下择期行髋关节置换,且 ASA 分级Ⅰ~Ⅲ级的老年患者 40 例,随机分为右美托咪定组及对照组,每组 20 例。右美托咪定组患者麻醉后予以右美托咪定以 1 μg/kg 静脉注射,维持浓度为 0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$;对照组患者以同样方式泵注生理盐水。记录 2 组患者术前 1 d、术后 3 d、7 d MMSE 评分;检测手术开始前(T0)、手术结束时(T1)、术后第 3 天(T2)、第 7 天(T3)静脉血 TNF-α、IL-6、MDA 水平。**结果** 术前 2 组患者 MMSE 评分差异无统计学意义($P>0.05$),术后第 3 天 2 组患者 MMSE 评分比较差异有统计学意义($P<0.05$),术后第 7 天 2 组评分恢复正常。2 组患者血清 TNF-α、IL-6、MDA 水平在 T0 时差异无统计学意义($P>0.05$),对照组患者 TNF-α、IL-6、MDA 在 T1、T2 与同组 T0 水平相比升高明显,差异有统计学意义($P<0.05$),右美托咪定组 IL-6 在 T1 与同组 T0 水平相比有所下降,差异有统计学意义($P<0.05$);右美托咪定组患者 T1、T2 时的 TNF-α、IL-6 及 T2 时的 MDA 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 静脉注射右美托咪定可以降低腰麻下老年患者髋关节置换术术后血清 TNF-α、IL-6、MDA 水平,减少术后认知功能障碍的发生。

[关键词] 右美托咪定;认知功能障碍;老年;腰麻;髋关节置换

[中图分类号] R614.4+1;R687.4 [文献标识码] A [收稿日期] 2015-11-03

Influence of dexmedetomidine on postoperative cognitive function in elder patients after hip replacement surgery under spinal anesthesia

YANG Biao, WANG Dong-ting, ZHANG Yuan, BAO Xiao-hang, LI Hong, DU Zhi-yong, HUANG He, YANG Tian-de

(Department of Anesthesiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate influence of dexmedetomidine on postoperative cognitive function in elder patients after hip replacement surgery under spinal anesthesia. **Methods** Forty elderly patients with ASA Ⅰ~Ⅲ, undergoing hip replacement with spinal anesthsia, were randomly divided into dexmedetomidine group (group A) and normal saline group (group B), with 20 patients in each group. Dexmedetomidine was given with 1 μg/kg after anesthesia and followed with 0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ in group A. The equal volume of normal saline was infused in group B. Cognitive function was evaluated before anesthesia, 3 and 7 days after surgery by mini-mental state examination (MMSE). The intraoperative concentration of TNF-α, IL-6, MDA were detected at the time of before surgery (T0), end of surgery (T1), 3 days after surgery (T2), 7 days after suegery. **Results** There was no significant difference in MMSE score before anesthesia between the two groups ($P>0.05$). The difference of MMSE score at postoperative 3 days between two groups was statistical significance ($P<0.05$). The MMSE score recovered normal in both groups 7 days later. There was no significant difference of TNF-α, IL-6, MDA concentration at T0 between two groups ($P>0.05$). Compared with T0, the concentration of TNF-α, IL-6, MDA at T1, T2 in group B increased, the difference was significant. And the concentration of IL-6 at T1 in group A decreased, compared with that at T0, the difference was significant ($P<0.05$). The concentration of TNF-α, IL-6 at T1, T2 and MDA at T2 in group A were lower than those in group B, the difference was significant. ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can decreased the concentration of TNF-α, IL-6, MDA, and improve the postoperative cognitive dysfunction of elderly patients who finished the hip replacement surgery under spinal anesthesia.

Keywords: dexmedetomidine; cognitive dysfunction; elder patients; spinal anesthesia; hip replacement

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是手术后常见的并发症,尤其在髋关节手术后其发生率更高,但因发病机制不详,现尚无有效的治疗方法。近年研究认为,认知功能下降可能与应激、炎症因子升高有关,而且研究人员发现右美托咪定有一定的抗交感及中枢神经保护作用[1]。术中使用右美托咪定预防术后认知功能障碍发生成为一项研究热点。但多数研究在全麻下完成,腰麻下使用右美托咪定观察其对术后认知功能影响的研究尚不多见。本次研究在腰麻下对老年患者泵注右美托咪定实施髋

[基金项目] 国家自然科学基金(81572978)

[通信作者] 杨天德,E-mail:31011@sina.com

关节置换术,通过观察围术期 MMSE 评分及血清 TNF-α、IL-6、MDA 水平的变化,探讨右美托咪定对老年患者术后认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究选取 2014 年 11 月至 2015 年 5 月入我院就诊拟择期在腰麻下行髋关节置换手术的老年患者 40 例,其中男 24 例,女 16 例。所有患者美国麻醉医师学会(ASA)分级Ⅰ~Ⅲ级,随机分为右美托咪定组及对照组,每组 20 例,年龄 65 ~ 80 岁,BMI 指数 18.06 ~ 29.43 kg/m^2。2 组患者年龄、体质指数、手术时间、出血量等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表 1)。排除标准:①酗酒者;②存在严重心律失常、高血压病、冠心病等心脑血管疾病;③严重肝肾功能障碍患者;④对右美托咪定或其他肾上腺素 α2 受体激动药存在使用禁忌者;⑤存在精神障碍或术前长期服用镇痛、镇静药的患者;⑥视觉、听觉有障碍者。本研究取得我院伦理委员会通过,并且患者与家属知情同意。

表 1 患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$,$n=20$)

组别	年龄(岁)	BMI (kg/m^2)	出血量 (mL)	手术时间 (min)
右美托咪定组	71.75 ±7.97	20.71 ±4.13	273.77 ±44.58	69.40 ±12.73
对照组	72.44 ±6.59	22.06 ±3.47	281.21 ±53.11	68.75 ±14.02

1.2 麻醉方法

患者术前常规禁食水 8 h,术前不使用药物,入室后开放静脉通路,并连接监护仪,持续监测术前及术中患者心电图、呼吸、心率以及无创血压、血氧饱和度等指标。于 L_3 ~ L_4 行蛛网膜下腔阻滞,见脑脊液回流通畅,回抽脑脊液将 1% 罗哌卡因 15 mg 稀释至 0.5%,匀速注入,调整平面于 T_8 以下。平面固定后右美托咪定组使用右美托咪定以 1 μg/kg 缓慢静脉注射,注射时间大于10 min,维持浓度为 0.5 μg · kg^{-1} · h^{-1},手术结束前30 min停药;对照组在平面固定后使用生理盐水 50 mL 泵注。术中出现高血压、低血压,心率过缓时予以相应处理。

1.3 认知功能评定

应用简易智能精神状态检查量表(Man-Machine-SystemEngineering,MMSE)评定患者术前 1 天、术后第 3 天、术后第 7 天的认知能力。评分较术前下降 2 分以上者,认为存在认知功能下降[2]。

1.4 血清 TNF-α、IL-6、MDA 的检测

分别于手术开始前(T0)、手术结束时(T1)、术后第 3 天(T2)、术后第 7 天(T3),取静脉血,采用化学发光法测定 TNF-α(西门子公司,英国)、IL-6(西门子公司,英国)、MDA(健成生物工程研究所,南京)水平。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行处理分析;计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对 t 检验;计数资料用百分比(%)表示,计数资料组间比较采用χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 MMSE 评分比较

2 组患者术前 MMSE 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者术后第 3 天 MMSE 评分较术前均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),术后右美托咪定组发生认知功能下降的患者数明显少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),术后第 3 天 MMSE 评分明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),术后第 7 天 2 组患者均恢复正常(表 2)。

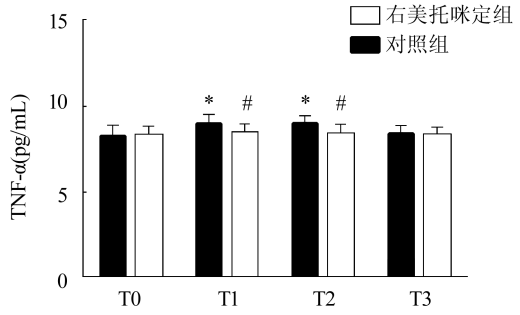
2.2 2 组患者 TNF-α、IL-6、MDA 水平比较

2 组患者 T0 血清 TNF-α、IL-6、MDA 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。右美托咪定组血清中 TNF-α、MDA 浓度各个时间点比较差异无统计学意义($P>0.05$),IL-6 在 T1 时较 T0 浓度有所下降,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 T1、T2 血清中 TNF-α、IL-6、MDA 浓度较 T0 上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组组间比较时,右美托咪定组 T1、T2 时的 TNF-α、IL-6 及 T2 时的 MDA 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1 ~3 。

表 2 患者 MMSE 评分及发生认知能力下降情况比较($n=20$)

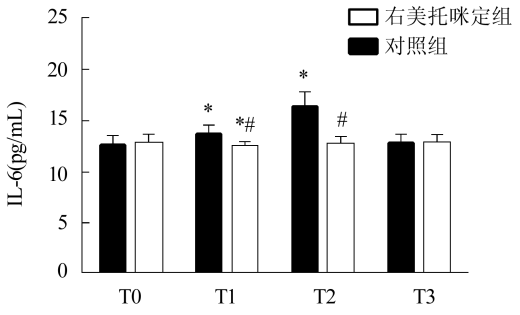
组别	术前 1 d MMSE 评分(分)	术后 3 d		术后 7 d	
		MMSE 评分(分)	认知功能下降患者(例)	MMSE 评分(分)	认知功能下降患者(例)
右美托咪定组	23.70 ±2.07	22.65 ±1.84 *#	3#	23.20 ±1.90	0
对照组	23.95 ±2.35	21.45 ±1.93 *	10	23.00 ±2.31	0

*:与同组术前比较,$P<0.05$;#:与对照组比较,$P<0.05$



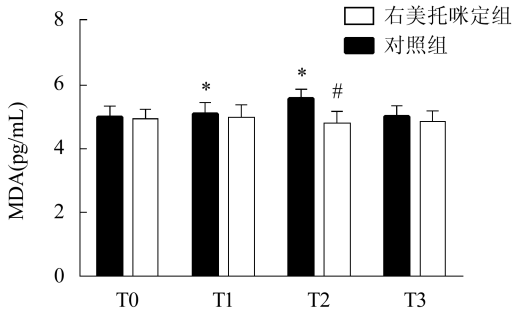
*:与同组 T0 比较,$P<0.05$;#:与同时间对照组比较,$P<0.05$

图 1 2 组患者 TNF-α 水平比较



*:与同组 T0 比较,$P<0.05$;#:与同时间对照组比较,$P<0.05$

图 2 2 组患者 IL-6 水平比较



*:与同组 T0 比较,$P<0.05$;#:与同时间对照组比较,$P<0.05$

图 3 2 组患者 MDA 水平比较

3 讨论

随着人民生活水平不断提高,人口老龄化问题也日益突出。近年来因退行性病变,而行关节置换术的老年患者比例明显增加,发生术后认知功能障碍的患者也越来越多。高龄、麻醉及手术操作可能是导致患者术后认知功能障碍的原因[3]。人工髋关节置换是骨科常见手术,其特点为患者年龄大、手术创伤大,术后认知功能障碍的发生率高于一般手术。这可能与手术过程中扩髓、使用骨水泥等相关。发生术后认知功能障碍的患者,常表现为思维能力、记忆力、定向力及语言能力的下降,甚至有的患者会出现人格及精神的改变。术后认知功能障碍不仅影响患者的生活质量,而且还可能增加并发症和病死率,延长住院时间,增加医疗费用[4-5]。术后认知功能障碍对大多数患者来说是可逆的,但仍有少数患者存在长期甚至永久的认知功能障碍[6]。POCD 随年龄的增高发病率逐步增高,且程度逐渐加重,其发病除与 TNF-α、IL-6 等因子有关外,还与应激、循环波动等因素有关[7-9]。

右美托咪定是新型的高选择性的 α2 受体激动剂,其通过激活外周及中枢神经系统蓝斑核的 α2 受体,抑制去甲肾上腺素释放,降低交感神经活性,达到抗交感、镇静、镇痛,稳定血流动力学及中枢神经系统保护等作用[10-11]。因右美托咪定可抑制中枢及外周神经系统活性,在术中使用可降低手术麻醉引起的应激反应,并且对炎症因子也有一定的抑制作用[12-14]。

本次研究显示,2 组患者术后 MMSE 评分比较差异明显,且右美托咪定组发生术后认知功能障碍的患者数也明显减少。手术、麻醉操作可通过刺激下丘脑引起血中促肾上腺皮质激素浓度迅速升高,糖皮质激素大量分泌,并引起一系列全身反应以抵抗有害刺激,即发生应激反应,但过度的应激反应对身体反而有害,甚至导致全身炎性反应综合征。大量的炎症因子可使血脑屏障的通透性发生改变,使白细胞更容易迁移到脑内,产生中枢神经系统炎症反应,最终导致神经元死亡,造成脑功能受损[15]。异常增高的炎症因子可以抑制长时程增强效应的形成,造成认知障碍,影响学习、记忆[16-17],而处于正常水平的这些炎症因子却能促进长时程增强效应的形成,对我们的学习、记忆起到促进作用。临床研究显示,IL-6、TNF-α 等炎症因子在术后 48 ~ 60 h 达到峰值,7 d、30 d 均存在不同程度升高[17]。本次研究观察到,对照组 T1、T2 时IL-6、TNF-α 水平较术前均有所上升,且术后第 3 天达到最高,与上述研究结果相似;右美托咪定组与术前相比无明显变化,手术结束时的 IL-6 水平较术前还略有下降。而 T3 时 2 组炎症因子水平再次下降到术前水平,可能与手术医生术后使用七叶皂苷钠等药物有关。MDA 是一种脂膜过氧化指标,具有一定的神经毒性。当发生氧化应激反应,使脂质过氧化加强,MDA 含量升高[18]。早先研究提供的数据表明外周血中 MDA 的升高与阿尔兹海默病及认知能力下降有关[19-20]。最近的研究发现,老年患者在接受整形手术及髋关节置换术后,随着血中 MDA 水平上升而出现认知能力的下降[21-22]。因此,减少血浆中 MDA 水平或能为术后认知功能障碍的预防提供一条新的途径。

虽然右美托咪定可以降低术后认知功能障碍的发生,但在术中可能会引起低血压及心动过缓。究其原因可能是首剂量给药过多或注入速度过快造成。因此,使用过程中一定要严格控制药量及速度,对于高龄患者可以减量给药,避免意外发生。

综上所述,右美托咪定应用于老年髋关节置换术中,可以有效降低术后认知功能下降的风险,为术后认知功能障碍的治疗提供了新的策略和方法。但其具体作用机制尚不明了,还有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] Cosar M,Eser O,Fidan H,et al. The neuroprotective effect of dexmedetomidine inthe hippocampus of rabbits after subarachnoid hemorrhage[J]. Surg Neruol,2009,71(1):54 - 59. doi:10. 1016/j. surneu. 2007. 08. 020.

[2] 刘 桦,黄金平,李丽妍. 右美托咪定对全麻下髋关节置换术术后认知功能的影响[J]. 中国医药科学,2014,4(15):68 - 70. doi:10. 3969/j. issn. 2095 - 0616. 2014. 15. 023.

[3] 沈 圆,郭亚东. 浅谈测量不确定度评定中"数学模型的建立"[J]. 中国卫生检验杂志,2005,15(12):1534.

[4] Bryson GL,Wyand A. Evidence-based clinical update:general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitivedysfunction[J]. Can J Anaesth,2006,53(9):669 - 677.

[5] Fong HK,Sands LP,Leung JM. The role of postoperativeanalgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients:asystematic review[J]. Anesth Analg,2006,102(4):1255 - 1266.

[6] Monk TG,WeldonBC,GarvanCW,et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery[J]. Anesthesiology,2008,108(1):18 - 30.

[7] 朱俊超,马 虹,王俊科. 七氟醚预处理对急性心肌缺血再灌注损伤大鼠认知功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2008,2(2):145 - 148. doi:10. 3321/j. issn:0254 - 1416. 2008. 02. 015.

[8] Newman MF,Kramer D,Croughwell ND,et al. Differential ageeffects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunctionaftet cardiac surgery[J]. Anesth Analg,1995,81(2):236 - 242.

[9] Routledge FS,McFetridge-Durdle JA,Dean CR,et al. Night-timeblood pressure pattems and target organ damage a review[J]. Can J Cardio,2007,23(2):132 - 138.

[10] Eser O,Cosar M,Fidan H,et al. The effect of dexmedetomidineinthe prefrontal cortex of rabbits after subarachnoidal hemorrhage[J]. Neurol Psychiat Br,2006,13(4):189 - 194.

[11] Eser O,Fidan H,Coskun O,et al. Attenuation of vasospasmby demedeto-midine after experimental subarachnoidalhaemorrhagein rabbits[J]. Turk J Med Sci,2008,38(3):191 - 197.

[12] Kang SH,Kim YS,Hong TH,et al. Effects of dexmedetomidine oninflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. Acta Anaesthesiol Scand,2013,57(4):480 - 487. doi:10. 1111/aas. 12039.

[13] Ueki M,Kawasaki T,Habe K,et al. The effects of dexmedetommidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass[J]. Anaesthesia,2014,69(7):693 - 700. doi:10. 1111/anae. 12636.

[14] Sukegawa S,Higuchi H,Tnoue M,et al. Locallyinjectetdexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatoeyresponses in the injected region[J]. Anesth Analg,2014,118(2):473 - 480. doi:10. 1213/ANE. 0000000000000060.

[15] Terrando N,Eriksson LI,Ryu JK,et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline[J]. Ann Neurol,2011,70(6):986 - 995.

[16] Cumiskey D,Curran BP,Herron CE,et al. A role for inflammatory mediators in the IL-18 mediated attenuation of LTP in the rat dentate gyrus[J]. Neuropharmacology,2007,52(8):1616 - 1623.

[17] Belarbi K,Jopson T,Tweedie D,et al. TNF-alpha protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation[J]. J Neuroinflammation,2012,9:23.

[18] 邓庆华,戴建强,吴新文,等. 右美托咪定对急性颅脑损伤术后氧化应激的影响[J]. 局解手术学杂志,2015,24(2):198 - 200. doi:10. 11659/jjssx. 09E014029.

[19] Keller JN,Schmitt FA,Scheff SW,et al. Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment[J]. Neurology,2005,64(7):1152 - 1156.

[20] Schrag M,Mueller C,Zabel M,et al. Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment:A meta-analysis[J]. Neurobiol Dis,2013,59:100 - 110. doi:10. 1016/j. nbd. 2013. 07. 005.

[21] Cheng Q,Wang J,Wu A ,et al. Can urinary excretion rate of 8-isoprostrane and malonaldehyde predict postoperative cognitive dysfunction in aging? [J]. Neurol Sci,2013,34(9):1665 - 1669. doi:10. 1007/s10072 - 013 - 1314 - z.

[22] Ji MH,Yuan HM,Zhang GF,et al. Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunc-tion following total hip-replacement surgery[J]. J Anesth,2012,27(2):236 - 242. doi:10. 1007/s00540 - 012 - 1506 - 3.

(编辑:左艳芳)