右美托咪定对急性颅脑损伤术后氧化应激的影响

邓庆华[1],戴建强[2],吴新文[1],李建玉[1] (1. 解放军 421 医院麻醉科,广东 广州 510318;2. 广州军区总医院骨科重症监护病房,广东 广州 510010)

[摘 要] **目的** 探讨右美托咪定对急性颅脑损伤患者术后氧化应激反应的影响。**方法** 选择本院急性颅脑损伤后 24 h 内行开颅血肿清除加去骨瓣减压术的成年患者 60 例,术后维持镇静 12 h。按照术后采用的镇静药物不同将患者分为咪达唑仑组和右美托咪定组,每组 30 例。分别于术毕(T0)、术后 3 h(T1)、术后 6 h (T2)、术后 12 h(T3)监测每位患者平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血糖、血清 S-100B 蛋白(S-100B)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)浓度。**结果** 患者术后 HR、MAP 及血糖维持稳定,右美托咪定组患者比咪达唑仑组患者明显偏低($P<0.05$)。2 组患者术后 S-100B、MDA 浓度均逐渐降低,SOD 活性逐渐升高,而右美托咪定组患者较右美托咪定组患者变化更为显著($P<0.05$)。**结论** 右美托咪定能有效维持急性颅脑损伤患者术后血流动力学稳定,减轻机体的氧化应激反应,有益于脑损伤康复。

[关键词] 右美托咪定;颅脑损伤;氧化应激

[中图分类号] R651.15 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)02-0198-03

Effects of dexmedetomidine on oxidative stress response after operation in patients with acute craniocerebral trauma

DENG Qing-hua, DAI Jian-qiang, WU Xin-wen, LI Jian-yu (1. Department of Anesthesiology, 421th Hospital of PLA, Guangzhou Guangdong 510318; 2. Department of ICU, General Hospital of Guangzhou Military Area Command, Guangzhou Guangdong 510010, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of dexmedetomidine on oxidative stress response after operation in patients with acute craniocerebral trauma. **Methods** Sixty patients who underwent intracranial hematoma and decompressive craniectomy within 24 h after acute craniocerebral trauma, were randomly divided into midazolam group and dexmedetomidine group ($n=30$). All patients were maintained sedation for 12 h after operation. Mean arterial blood pressure (MAP), heart rate (HR), blood glucose, S-100B protein (S-100B), malondia1ehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) were recorded at the end of operation (T0), 3 h (T1), 6 h (T2), 12 h (T3) after operation. **Results** Postoperative MAP, HR and blood glucose were stability in two groups. MAP, HR and blood glucose of dexmedetomidine group were lower than those of midazolam group ($P<0.05$). The serum concentrations of S-100B and MDA gradually reduced, and the serum levels of SOD gradually increased at T1 ~ T3 in two groups. Compared with midazolam group, these changes were significantly higher in dexmedetomidine group ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can protect the brain by maintaining haemodynamic stability and attenuating oxidative stress response after operation in patients with acute craniocerebral trauma.

Keywords: dexmedetomidine; craniocerebral trauma; oxidative stress

急性颅脑损伤是临床上常见的危重急症创伤,致死率、致残率很高。这类患者颅内血肿清除术的麻醉选择既要保证术中血流动力学的平稳和麻醉的完善,还要起到脑保护的作用。研究表明,新型高选择性中枢 a2-肾上腺素能受体激动剂——右美托咪定(dexmedetomidine)具有剂量依赖性的镇静催眠作用,还具有镇痛、抑制交感活性、改善手术期间的心血管稳定性等药理性质[1],可明显减轻急性颅脑损伤引起的脑水肿[2]。在颅脑创伤后继发性脑损伤的病理生理过程中,氧化应激反应起着重要作用,右美托咪定是否通过抑制脑创伤后的氧化应激反应而产生脑保护作用尚有待研究证实。本研究拟探讨右美托咪定对急性颅脑损伤患者术后氧化应激反应的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择本院急性颅脑损伤后 24 h 内行开颅血肿清除加去骨瓣减压术的成年患者 60 例,男 37 例,女 23 例,年龄 20 ~ 79 岁。美国麻醉医师协会(ASA)分级Ⅰ ~ Ⅲ级,均伴有不同程度的意识障碍、心率和血压升高、恶心、呕吐等症状。排除标准:合并其他脏器或器官严重损伤,失血性休克,心、肺、肝、肾等功能异常,凝血功能异常或合并脊髓损伤,伤前有感染的患者。本研究获本院伦理委员会批准,并与患者家属签署知情同意书。

1.2 麻醉及分组

麻醉前肌肉注射阿托品 0.5 mg,静脉注射地塞米松 10 mg,必要时静脉输注甘露醇降低脑水肿。每位患者均静脉注射丙

doi:10.11659/jjssx.09E014029

[收稿日期] 2014-10-20 [修回日期] 2014-11-05

泊酚 1 ~ 2 mg/kg、罗库溴铵0.2 mg/kg、芬太尼 4 μg/kg 行麻醉诱导,气管插管后机械通气,依据生命体征酌情增减全身麻醉药用量以调整麻醉深度。术中均以丙泊酚、瑞芬太尼维持麻醉,间断追加罗库溴铵。术后继续维持镇静镇痛,保留气管导管转送重症监护病房。采用随机数字表法,根据采用不同药物将患者分为咪达唑仑组和右美托咪定组,每组 30 例。2 组患者术前一般情况如性别、年龄、体质量及 GCS 评分等无显著性差异,具有可比性。咪达唑仑组手术结束后静脉注射咪达唑仑 0.1 mg/kg和舒芬太尼 0.1 μg/kg,继以咪达唑仑 20 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 和舒芬太尼 0.1 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 的速率静脉输注,维持 12 h。右美托咪定组手术结束前 10 min 静脉输注右美托咪定(批号 13030732,江苏恒瑞医药股份有限公司) 1 μg/kg, 继以 0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 的速率静脉输注,维持 12 h。

1.3 观察指标

于术毕(T0)、术后 3 h(T1)、术后 6 h(T2)、术后 12 h(T3)各时点记录每位患者平均动脉压(MAP)和心率(HR),并用床旁电子血糖测量仪测定血糖水平,同时抽取静脉血样 5 mL,经 3 000 R/min 离心 10 min,离心半径 13.5 cm,分离血清,40 ℃冰箱内保存待测。采用酶联免疫双抗体夹心法检测 S-100B 蛋白水平[试剂盒由晶美生物工程(北京)有限公司提供];采用硫代巴比妥酸比色法(TBA)(试剂盒购自南京建成生物工程研究所)测定丙二醛(MDA)含量;采用黄嘌呤氧化酶法(试剂盒购自南京建成生物工程研究所)测定超氧化物歧化酶(SOD)活性。具体步骤参照试剂盒说明书。用 INFINITE M200 酶标仪检测,每份血清均检测 3 次,取平均值。记录 2 组患者术前及手术后 24 h 格拉斯哥昏迷(GCS)评分。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用重复测量设计的方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者术后 24 h GCS 评分的比较

咪达唑仑组术后 24 h GCS 评分为(10.7 ± 3.5)分,右美托咪定组为(11.2 ± 4.1)分,2 组之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 患者 MAP、HR、血糖及氧化应激反应指标比较

2 组患者 T0、T1、T2、T3 时点的 MAP、HR 及血糖均呈现逐渐降低的趋势,右美托咪定组 T3 时点血糖明显低于 T0 时点($P < 0.05$),组内其余时点间该三指标的差异均无统计学意义($P > 0.05$);2 组间比较,除 T0 时点血糖相差不显著外,其余时点右美托咪定组的 MAP、HR 及血糖值均显著低于咪达唑仑组($P < 0.05$),见表 1。

术后 2 组患者 S-100B 浓度逐渐降低,其中,咪达唑仑组 T3 时点和右美托咪定组的 T2、T3 时点与组内 T0 时点相比,降低幅度大,其差异具有统计学意义($P < 0.05$);2 组间比较,右美托咪定组患者 T1、T2、T3 时点 S-100B 浓度显著低于咪达唑仑组($P < 0.05$),见表 1。

术后 2 组患者 MDA 浓度逐渐下降,而 SOD 活性逐渐升高,其中尤以 2 组 T2、T3 时点 MDA 的下降以及咪达唑仑组 T3 时点、右美托咪定组 T2、T3 时点 SOD 的升高最为显著,各自与组内 T0 时点相比,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。2 组间比较,在 T2、T3 时点,右美托咪定组 MDA 显著低于咪达唑仑组,而 SOD 却显著高于咪达唑仑组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者 MAP、HR、血糖及氧化应激反应指标的比较($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	时间点	MAP(mmHg)	HR(次/min)	血糖(mmol/L)	S-100B(ng/ml)	MDA(μmol/L)	SOD(KU/L)
咪达唑仑组	T0	95.9 ± 7.9	85.7 ± 8.3	7.5 ± 3.9	2.98 ± 0.71	3.65 ± 0.23	146.9 ± 46.5
	T1	95.2 ± 6.3	83.1 ± 7.6	7.5 ± 3.6	2.83 ± 0.51	3.47 ± 0.23	158.5 ± 38.4
	T2	94.9 ± 6.5	84.1 ± 9.6	6.8 ± 3.4	2.75 ± 0.43	3.38 ± 0.33#	169.6 ± 26.7
	T3	91.7 ± 6.3	75.1 ± 8.6	6.3 ± 2.4	2.69 ± 0.38#	3.22 ± 0.52#	176.4 ± 19.6#
右美托咪定组	T0	87.1 ± 6.9*	71.7 ± 7.8*	7.6 ± 4.1	2.96 ± 0.42	3.62 ± 0.27	158.6 ± 53.1
	T1	86.3 ± 5.8*	68.7 ± 8.6*	6.3 ± 3.7*	2.68 ± 0.33*	3.24 ± 0.21	173.3 ± 33.5
	T2	86.1 ± 5.3*	67.9 ± 7.4*	5.6 ± 2.8*	2.52 ± 0.32*#	2.81 ± 0.14*#	193.7 ± 26.4*#
	T3	83.8 ± 4.9*#	65.9 ± 6.3*#	5.2 ± 1.9*#	2.23 ± 0.27*#	2.54 ± 0.15*#	218.2 ± 24.6*#

*:与咪达唑仑组比较,$P < 0.05$;#:与组内 T0 时点比较,$P < 0.05$

3 讨 论

研究表明,清醒健康志愿者静脉输注右美托咪定 0.4 ~ 1.5 μg/kg 时可产生明显的镇静效应,同时以 0.2 ~ 0.6 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 的速率静脉输注时能明显抑制应激反应,维持血流动力学稳定[3-4]。因此,本研究选择手术结束前 10 min 经静脉输注右美托咪定1 μg/kg,继以 0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ 的速率静脉输注 12 h。

颅脑损伤后常常引起继发性脑缺血、缺氧,使脑损害加重,多伴有较严重的后遗症[5]。急性颅脑损伤患者术中炎性因子水平明显升高,其继发性损伤的机制主要是起始阶段的炎性反应,继之免疫活性细胞的激

活,大量免疫介质的释放,这种级联反应一旦激活就会加重创伤性脑实质损害。本研究中,右美托咪定组术后 MAP、HR 及血糖维持稳定,且明显低于咪达唑仑组,表明术后持续静脉输注右美托咪定能降低机体应激反应,维持血流动力学稳定,有利于改善颅脑损伤患者脑组织的灌注,促进脑功能恢复,且其效果要优于静脉输注咪达唑仑。可能是因为右美托咪定可激活突触受体,产生镇痛、镇静作用,降低交感活性,从而能有效抑制手术刺激引起的交感神经系统兴奋[6-7]。同时,右美托咪定能降低急性颅脑损伤患者炎性因子水平,改善脑氧代谢,由此起到减轻急性颅脑损伤患者继发性脑损伤的作用[8-10]。

脑脊液和血清中 S-100B 蛋白作为中枢神经系统损伤的标志物已广泛地应用于临床研究。血清S-100B 蛋白是直接反映脑损伤程度的一种灵敏的、特异性指标[11]。有研究表明,重症颅脑损伤患者术后血清 S-100B蛋白浓度明显高于术前,表明发生了继发性脑损伤[12]。本研究中,2 组患者术后血清 S-100B 蛋白浓度逐渐降低,而右美托咪定组患者血清 S-100B 蛋白浓度降低幅度明显高于咪达唑仑组,表明术后持续输注右美托咪定或咪达唑仑都有益于急性颅脑损伤患者术后脑损伤的恢复,尤以右美托咪定效果更好。

急性颅脑损伤时由于脑血管损伤、脑缺血缺氧、再灌注等病理变化,体内通过黄嘌呤氧化酶系统及花生四烯酸代谢瀑布等各种途径可产生大量氧自由基,损伤生物膜,使脂质过氧化加强,MDA 含量升高,从而严重破坏细胞功能[13-15]。再灌注时恢复组织氧供应,也提供了大量电子受体,遂使氧自由基在短时间内又爆发性增多[16]。SOD 是体内重要的抗氧化酶,可有效清除多种自由基,减轻缺血缺氧时脂质过氧化的损伤。

MDA 及 SOD 是临床上用于评价脑组织损伤及药物疗效的重要指标[17]。本研究中,2 组患者术后 MDA 浓度逐渐下降,SOD 活性逐渐升高,但右美托咪定组此两指标变化的幅度大于咪达唑仑组,表明术后持续输注右美托咪定或咪达唑仑都可以抑制急性颅脑损伤患者术后的氧化应激反应,减轻氧自由基对脑组织的损伤,发挥脑保护作用,其中右美托咪定的效果要好于咪达唑仑。

综上所述,负荷剂量后持续输注右美托咪定能有效维持急性颅脑损伤患者术后血流动力学和血糖的稳定,减轻机体的氧化应激反应,有益于患者脑功能的保护和康复。

[参考文献]

[1] 吴新民,许 幸,王俊科,等. 静脉注射右美托咪定辅助全身麻醉的有效性和安全性[J]. 中华麻醉学杂志,2007,27(9):773 - 777.

[2] Benggon M, Chen H, Applegate R, et al. Effect of dexmedetomidine on brain edema and neurological outcomes in surgical brain injury in rats[J]. Anesth Analg, 2012, 115(1): 154 - 159.

[3] khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imiduazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role[J]. Anesthesia, 1999, 54(2): 146 - 165.

[4] Alex B, Mary S, Marc B, et al. The effect of dexmedetomidine on perioperative hemodynamics in patients undergoing craniotomy[J]. Anesth Analg, 2008, (107): 1340.

[5] Albanese J, Leone M, Alliez JR, et al. Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: evaluation of the effects at one year[J]. Grit Care Med, 2003, 31(10): 2535 - 2538.

[6] Wi1kins BW, Hesse C, Charkoudian N, et al. Autonomic cardiovascular control during a novel pharmacologic alternative to ganglionic blockade[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 83(5): 692 - 701.

[7] 庞红利,洪道先. 右美托咪定对颅脑全麻手术患者围手术期应激反应的影响[J]. 中国现代药物应用,2014,8(4):154 - 155.

[8] 魏红芳,陈永学,李书河,等. 右美托咪定对急性颅脑损伤患者围术期炎性反应的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2012,32(10):1249 - 1251.

[9] 章玲宾,刘子贵,樊理华,等. 右美托咪定对颅脑手术患者围手术期炎性反应的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(13):2752 - 2754.

[10] 魏兵华,李长科,徐明清,等. 右美托咪定对全麻老年患者脑氧代谢的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2013,33(10):1177 - 1179.

[11] 韩如泉,凌大林,李树人,等. 异氟醚控制性降压对颅内动脉瘤夹闭术血中 S-100B 含量的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2004,20(1):13 - 15.

[12] 许忠玲,范冰冰,郭 华,等. 右美托咪定对重症颅脑损伤患者围术期血浆 S 蛋白及炎性细胞因子的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2012,28(9):872 - 874.

[13] 黄茸茸,明 亮,曹 曦,等. 黄芪提取物对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤炎症反应的影响[J]. 安徽医科大学学报,2005,40(6):508 - 512.

[14] Yanaisana M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent constrictor peptide produced by vascular endothelial cells[J]. Nature, 2002, 322(6): 411 - 415.

[15] 尹艳艳,李卫平,王绍斌,等. 黄芪提取物对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后炎症因子及细胞凋亡的作用[J]. 中国药理学通报,2005,21(12):1486 - 1489.

[16] Langley B, Ratan RR. Oxidative stress-induced death in the nervous system: cell cycle dependent or independent? [J]. J Neurosci Res, 2004, 77(5): 621 - 629.

[17] 张斯萌,王 文,黄 丹. 急性脑卒中患者氧化应激指标测定及临床意义[J]. 循环学杂志,2012,22(4):42 - 43.

(编辑:周小林)