右美托咪定对体外循环冠状动脉旁路移植术老年患者的脑保护效应

赵聚钊 李硕鹏 王洪武 薛玉良 王国林

摘 要 目的 探讨右美托咪定术中持续静脉输注对体外循环冠状动脉旁路移植术(CABG)老年患者血清 S-100β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)浓度及术后认知功能的影响,以评价其脑保护效应。**方法** 择期行 CABG 术老年患者 40 例,患者年龄 65~75 岁,体重指数 22.4~27.5kg/m^2,性别不限,ASA Ⅱ或Ⅲ级,采用随机数字表法分为两组(n=20):对照组(N 组)和右美托咪定组(D 组)。D 组诱导后右美托咪定以 0.2μg/kg 剂量输注负荷量后再以 0.4μg/(kg·h)速率持续输注至术毕,N 组输注等容量生理盐水。分别于手术切皮前即刻(T_0)、术毕即刻(T_1)、术后 24h(T_2)、72h(T_3)时采颈内静脉血 4ml,采用化学发光免疫分析技术测定血清 S-100β 蛋白和 NSE 浓度。采用 MMSE 于术前 1 天和术后第 3 天评价患者认知功能障碍发生率。**结果** 与 T_0时比较,N 组和 D 组 $T_{1\sim3}$时血清 S-100β 蛋白和 NSE 浓度均升高($P<0.01$)。与 N 组比较,D 组 $T_{1\sim3}$时 S-100β 蛋白及 NSE 血清浓度明显降低($P<0.01$)。与术前第 1 天值相比,N 组术后第 3 天 MMSE 评分值降低($P<0.01$);与 N 组相比,D 组术后第 3 天评分值升高($P<0.05$),术后第 3 天认知功能障碍发生率 N 组高于 D 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 常规麻醉诱导后静脉输注右美托咪定 0.2μg/kg 负荷量,随后以 0.4μg/(kg·h)输注至术毕可降低体外循环下 CABG 老年患者术后认知功能障碍发生率,具有脑保护效应。

关键词 右美托咪定 冠状动脉旁路移植术 心肺转流术 认知功能障碍 老年人

中图分类号 R614.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.025

Cerebral Protective Effect of Dexmedetomidine in Elderly Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting with Cardiopulmonary Bypass. *Zhao Juzhao, Li Shuopeng, Wang Hongwu, et al. Department of Anesthesiology of Clinical College of Cardiology, Tianjin Medical University and TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China*

Abstract Objective To evaluate the cerebral protective effect of dexmedetomidine in the elder patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Forty elder patients of both sexes, aged 65-75years old, with body mass index of 22.4-27.5kg/m^2, of ASA physical status Ⅱ or Ⅲ, scheduled for elective coronary artery bypass grafting with CPB, were randomly divided in 2 group (n=20 each) using a random number table: normal saline group (group N) and dexmedetomidine group (group D). Dexmedetomidine was infused intravenously at a loading dose of 0.2μg/kg over 10 min after induction of anesthesia, followed by 0.4μg/(kg·h) infusion until the end of surgery. The equal volume of normal saline was given instead in group N. The postoperative cognitive dysfunction (POCD) of patients were evaluated by using Mini-Mental State Examination at a day before operation and the 3rd day after operation. Blood samples were collected from the internal juguler vein to determine the concentrations of S100β protein and neuron-speccific enzyme (NSE) in serum by chemiluminescence immunoassay at immediate operation before skin incision (baseline, T_0), immediately after operation(T_1), 24h (T_2) and 72h (T_3) after operation. **Results** Compared with the baseline at T_0, the serum concentrations of S100β and NSE were significantly increased at T_{1-3}($P<0.01$). Compared with group N, the serum concentrations of S100β and NSE were significantly decreased at T_{1-3} and the incidence of POCD at the 3rdday after operation was significantly decreased in group D ($P<0.01$). **Conclusion** Dexmedetomidine infused intravenously at a loading dose of 0.2ug/kg over 10min after induction of anesthesia, followed by 0.4μg/(kg·h) infusion until the end of surgery can provide cerebral protection and decrease the incidence of POCD in the elder patients undergoing coronary artery bypass grafting with CPB.

Key words Dexmedetomidine; Coronary artery bypass grafting; Cardiopulmonary bypass; Cognition disorder; Aged

---

基金项目:天津市滨海新区卫生局科技项目(2012BWKY026)

作者单位:300457 天津医科大学心血管病临床学院、泰达国际心血管病医院麻醉科(赵聚钊、李硕鹏、王洪武、薛玉良);300070 天津医科大学总医院麻醉科(王国林)

通讯作者:王洪武,电子信箱:wanghw1967@163.com

右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)是高选择性α_2肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗交感神经等作用,常用于麻醉辅助用药[1]。右美托咪定具有减轻缺血/再灌注损伤、抗炎、脑保护作用,是一种有希望减少谵妄及术后认知功能障碍的药物[2]。体外循环(CPB)期间老年患者可发生脑组织低灌注,易发生脑损伤,术后认知功能障碍(POCD)发生率高。研究表明,右美托咪定可降低正常脑功能手术患者术后认知功能异常的发生率[3]。右美托咪定对CPB下冠状动脉旁路移植术(CABG)老年患者的脑保护作用尚需深入探讨。本研究拟评价右美托咪定对CPB下CABG老年患者的脑保护效应,为临床合理选择麻醉药物提供依据。

资料与方法

1. 对象:本研究已获笔者医院医学伦理委员会批准,并与患者监护人签署知情同意书。择期行CABG术老年患者40例,患者年龄65~75岁,体重指数22.4~27.5kg/m^2,性别不限,ASA Ⅱ或Ⅲ级,术前简易智力状态量表(MMSE)评分值需>24分。病例排除标准:新近或陈旧性脑梗死病史、有精神病史,颅脑损伤病史者;EF<40%、巨大室壁瘤预计术后拔管时间延迟者;术前难于沟通老年患者。采用随机数字表法将患者分为两组(n=20):对照组(N组)和右美托咪定组(D组)。

2. 方法:患者均于麻醉前1h口服地西泮2.5~5mg,入室后面罩吸氧,常规监测心电图(ECG)、脉搏氧饱和度(SpO_2)、脑氧饱和度(rSO_2)、脑电双频指数(BIS值),肘静脉18G套管针建立通畅静脉通路,以8~10ml/(kg·h)速率输注复方乳酸钠注射液,静脉注射咪达唑仑0.03mg/kg,局部麻醉下以20G动脉穿刺针行桡动脉穿刺置管。静脉缓慢、间断注射依托咪酯0.3mg/kg、罗库溴铵0.6mg/kg,舒芬太尼0.8~1.2μg/kg麻醉诱导,注射完毕3min后明视下经口气管插管,容量控制模式机械通气,潮气量6~8ml/kg,呼吸频率12次/min,维持呼气末CO_2分压在35~45mmHg(1mmHg=0.133kPa)。诱导完毕后D组10min内按0.2μg/kg剂量输注负荷剂量右美托咪定(批号:13020634,江苏恒瑞药业股份有限公司)后开始以0.4μg/(kg·h)持续输注,N组:(对照组)输注等量生理盐水。Datex-Ohmeda S/5监测仪(芬兰)常规监测桡动脉收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)、HR、ECG、SpO_2、BIS、rSO_2值。麻醉维持:两组老年患者均采用静吸复合麻醉,吸入0.5%~1%七氟醚,丙泊酚1.5~3.0mg/(kg·h)、舒芬太尼0.8~1.0μg/(kg·h)、顺苯磺酸阿曲库胺0.1mg/(kg·h)持续输注,间断注射咪达唑仑0.02mg/kg,维持BIS值在40~55。rSO_2数值波动范围以不超过基础值20%为宜。术中保持血流动力学平稳,HR<40次/分时,静脉注射山莨菪碱2毫克/次或阿托品0.25毫克/次;HR>90次/分时,适度加深麻醉或静脉注射艾司洛尔5~15毫克/次;MAP低于基础值20%持续3min时,静脉注射去氧肾上腺素0.5μg/kg,必要时静脉输注去甲肾上腺素;MAP升高幅度超过基础值的20%持续3min时,静脉注射尼卡地平0.2~0.3毫克/次,使HR和MAP波动幅度不超过基础值的20%。术毕回ICU后48h内采用舒芬太尼PCIA,舒芬太尼100μg用生理盐水稀释为100ml,输注速率2ml/h,VAS评分<4分为宜。CPB采用Stocket人工心肺机和Maquet膜式氧合器,CPB期间平均动脉压维持于50~80mmHg,术中均用冷氧合血高钾停跳液行主动脉根部首次灌注10~20ml/kg,主动脉阻断时间>35min,再半量灌注1次。分别于手术前即刻(T_0)、术毕即刻(T_1)、术后24h(T_2)、术毕72h(T_3)时采颈内静脉血4ml,离心20min(4000r/min),收集上清液于-80℃冰箱保存。采用化学发光免疫分析技术测定血清S-100β蛋白和NSE浓度。(试剂盒购自深圳新产业生物医学工程有限公司)。采用MMSE法于术前第1天和术后第3天。采用MMSE评估术前1天、术后第3天评价患者神经精神功能状况(总分0~30分,术后第3天MMSE评分较术前降低2分及以上定义为认知功能障碍[4])。

3. 统计学方法:采用SPSS 17.0统计学软件对数据进行统计分析处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内不同时点连续变量的比较采用重复测量设计方差分析,组间比较采用成组t检验,计数资料采用χ^2检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

结　　果

两组老年患者一般情况和术中情况各指标、术中麻醉药物用量、术后ICU机械通气时间、停留时间比较差异无统计学意义(P>0.05,表1)。

与T_0时比较,N组和D组$T_{1\sim3}$时血清S-100β蛋白和NSE浓度升高(P<0.01)。与N组比较,D组$T_{1\sim3}$时S-100β蛋白及NSE血清浓度明显降低(P<0.01,表2)。

表 1 两组老年患者一般情况及术中情况各指标的比较（$n=20, \bar{x} \pm s$）

组别	男性/女性	年龄（岁）	BMI（kg/m^2）	麻醉时间（h）	手术时间（h）	转机时间（min）	阻断时间（min）
N 组	14/6	68.4 ± 3.9	25.6 ± 3.2	6.0 ± 1.2	5.0 ± 1.2	96.9 ± 30.9	76.3 ± 25.2
D 组	15/5	67.2 ± 3.6	26.1 ± 3.7	6.1 ± 1.1	5.2 ± 1.1	95.9 ± 23.9	77.7 ± 21.5

表 2 两组患者不同时点血清 S－100B 蛋白和 NSE 浓度比较（μg/L，$n=20, \bar{x} \pm s$）

指标	组别	T_0	T_1	T_2	T_3
S－100	N 组	0.069 ± 0.016	1.818 ± 0.518 *	0.245 ± 0.078 *	0.208 ± 0.048 *
	D 组	0.068 ± 0.013	1.153 ± 0.276 *#	0.181 ± 0.052 *#	0.143 ± 0.037 *#
NSE	N 组	5.2 ± 0.9	14.2 ± 2.8 *	8.7 ± 2.7 *	7.0 ± 1.1 *
	D 组	5.1 ± 0.6	10.7 ± 1.1 *#	6.8 ± 1.1 *#	6.4 ± 0.9 *#

与 T_0 比较，* $P<0.01$；与 N 组比较，# $P<0.01$

与术前第 1 天值比较，N 组术后第 3 天 MMSE 评分降低（$P<0.01$）；与 N 组比较，D 组术后第 3 天评分值升高（$P<0.01$，表 3）。术后第 3 天认知功能障碍发生率 N 组（8 例，40%）高于 D 组（2 例，10%），差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 3 两组患者术前 1 天 和术后第 3 天 MMSE 评分比较（$n=20, \bar{x} \pm s$）

组别	术前 1 天	术后第 3 天
N 组	28.3 ± 2.4	26.2 ± 3.0 *
D 组	28.2 ± 2.7	27.9 ± 3.2#

与术前 1 天比较，* $P<0.01$；与 N 组比较，# $P<0.05$

讨 论

本研究结合预试验结果并参照文献，综合考虑术中血流动力学平稳和药效学基础上，右美托咪定采用静脉输注负荷剂量 0.2μg/kg，继以 0.4μg/（kg·h）的速率静脉输注至术毕[5,6]。本研究中，术中两组患者血流动力学平稳，提示本研究剂量右美托咪定用于 CPB 下 CABG 老年患者麻醉时不增加麻醉管理的复杂性。同时加强监测，BIS 值保持在 40～55，维持稳定的镇静水平。脑氧饱和度值波动范围不超过基础值 20% 左右，避免脑氧供需失衡等因素对本研究的干扰。本研究选取同一医院单一病种、冠脉三支病变的老年患者，选择同一手术组医生手术，样本均匀、可重复性高，结论可靠。

S－100β 蛋白是神经胶质细胞的特异性蛋白。当脑组织遭受缺血/缺氧损害时，神经胶质细胞受到损害时，S－100β 蛋白和 NSE 从受损的脑细胞内释放并进入脑脊液，再通过血－脑脊液屏障进入外周血液循环。因此，血清 S－100β 蛋白和 NSE 浓度是反映脑损伤的敏感血生化指标[7,8]。多项研究也证实了 S－100β 蛋白是脑损伤的早期标志物，且脑神经胶质细胞的损伤程度与 S－100β 蛋白在血液中的浓度相关[9,10]。因此，可以用 S－100β 蛋白和 NSE 这两个指标血清浓度来评价右美托咪定是否具有脑保护效应。

本研究中，与手术切皮前即刻比较，两组患者 CPB 后血清 S－100β 蛋白和 NSE 浓度均有不同程度的升高，术毕达最高值，后逐步下降，提示 CPB 后 CABG 老年患者术中及术后均发生了不同程度的脑损伤。本研究结果显示，与 N 组比较，D 组血清 S－100β 蛋白和 NSE 浓度明显降低，提示右美托咪定对 CPB 下 CABG 老年患者具有确切的脑保护效应。MMSE 是目前最常用的筛查认知功能障碍的简易量表，与术前 1 天值相比，N 组术后第 3 天 MMSE 评分降低；与 N 组相比，D 组术后第 3 天评分值升高，同时术后第 3 天认知功能障碍发生率 N 组明显高于 D 组，均表明右美托咪定术中持续输注改善了 CPB 下 CABG 老年患者术后 MMSE 评分，降低了认知功能障碍的发生率，有利于患者早日康复。Maldonado 等[11]发现心脏手术患者 Dex 组术后谵妄的发生率明显低于丙泊酚和咪达唑仑组，其结论与本研究一致。

综上所述，常规麻醉诱导后静脉输注右美托咪定 0.2μg/kg 负荷剂量，随后以 0.4μg/（kg·h）输注至术毕可减轻 CPB 下 CABG 老年患者术后血清 S－100β 蛋白和 NSE 浓度升高，降低术后认知功能障碍的发生率，具有脑保护的效应，可选作该类手术的麻醉辅助用药。

参考文献

1 Mahmoud M，Mason KP. Dexmedetomidine：review，update，and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations［J］. Br J Anaest，2015，115（2）：171－182

（下转第 124 页）

变区域的血流量增加,阻力低,微泡灌注流量大,总量多[13]。故丰富的微血管在增强过程表现为高或等的增强,且癌灶内的微血管多为动静脉瘘的形式,没有完整的血管壁,故造影剂迅速灌注至病灶中心的过程无法显示清晰可辨认的供血血管,部分病例可在病灶周边显示粗大可辨认的滋养血管。本研究还对绝经前、后 EC 的病灶进行 TIC 曲线分析,发现两组在各参数间比较,差异无统计学意义,说明 EC 病灶的造影剂代谢特点是相同的。

但两组在灌注时相上表现比较差异有统计学意义,绝经后 EC 早进早退类型明显多于绝经前女性,灌注时相可分为增强期、消退期,具体表现如下:两组在灌注时相的消退期均以早消退为主,分布比较差异无统计学意义,但在增强期两组分布比较差异有统计学意义,绝经后女性早增强比例明显高于绝经前女性,考虑与绝经前女性子宫壁未受累肌层血供较丰富,而绝经后女性宫壁未受累肌层血供不丰富,故 EC 富血供的病灶与未受累肌层之间在增强期的对比中表现是有统计学差异的,绝经后 EC 早增强比例会高于绝经前女性。通过分析认为在灌注时相特点上的表现是存在年龄的差异的。

综上所述,不同年龄组的内膜癌具有共性,多表现均匀高或等增强;病灶中心未见粗大可辨认供血血管为主,灌注时相以早消退为主,但也存在一定的差异,灌注时相增强期绝经前以其他类型(同步或晚增强)为主,绝经前组以早增强为主,通过对 EC 不同年龄分组的分析比较,帮助全面认识 EC,且为绝经前 EC 增加诊断的信心,早诊断、早治疗,为有生育要求的女性保留子宫创造条件。

参考文献

1 Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, *et al*. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study[J]. Gynecol Oncol, 2011, 120 (1): 43 – 46

2 周克松,李明星. 子宫内膜癌超声造影与经阴道彩色多普勒超声表现比较[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(1): 50 – 52

3 陈丽霞,陈顺平,李慧敏,等. 超声造影血流灌注特点在子宫内膜癌与内膜息肉中的鉴别诊断价值[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(2): 112 – 115

4 张丹,李燕东,翟林,等. 子宫内膜癌与子宫内膜增生过长病变超声与病理对比分析[J]. 中华医学超声杂志:电子版, 2012, 9(11): 944 – 949

5 连利娟. 林巧稚妇科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999: 345 – 373

6 Isrow D, Burmeister C, Hanna RK, *et al*. Survival endpoints for young women with early stage uterine endometrioid carcinoma: a matched analysis[J]. Eur J Obstetr Gynecol Reproduc Biol, 2016, 207(12): 115 – 120

7 丁鹏. 子宫内膜癌患者多普勒超声参数及微血管密度与临床病理的关系[J]. 医学综述, 2016, 22(20): 4146 – 4149

8 李姣玲,耿秀平,伍素卿,等. 经阴道彩色多普勒超声联合血浆肿瘤标志物检测在子宫内膜癌诊断中的应用[J]. 中华医学超声杂志:电子版, 2015, 12(11): 894 – 900

9 Liu Y, Tian JW, Yi X, *et al*. Role of transvaginal contrast – enhanced ultrasound in the early diagnosis of endometrial carcinoma[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(3): 416 – 21

10 裴小青,谢艳君,李毓红,等,超声造影对Ⅰ期子宫内膜癌分型的价值探讨[J]. 中华超声影像学杂志, 2011, 20(7): 598 – 601

11 Liu Y, Xu Y, Cheng W, *et al*. Quantitative contrast – enhanced ultrasonography for the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and endometrial neoplasms[J]. Oncology Letters, 2016 12(5): 3763 – 3770

12 Song Y, Yang J, Liu Z, *et al*. Preoperative evaluation of endometrial carcinoma by contrast – enhanced ultrasonography[J]. J Obstetr Gynaecol, 2009, 116(2): 294 – 298

13 陈玲,胡兵,赵云. 超声造影和时间 – 强度曲线对子宫内膜良恶性病变的鉴别诊断价值[J]. 中国全科医学, 2014, 17(29): 3484 – 3486

(收稿日期:2017 – 09 – 25)
(修回日期:2017 – 11 – 02)

(上接第 111 页)

2 Lang Y, Wang TL. Dexmedetomidine given application and progress of anesthesia in elderly[J]. Chinese J New Drugs, 2013, 23(4): 168 – 169

3 Bong CL, Lira E, Allen JC, *et al*. A comparison of single – dose dexmedetomidine or propofol on the incidence of emergence delirium in children undergoing general anaesthesia for magnetic resonance imaging[J]. Anaesthesia, 2015, 70(4): 393 – 399

4 Rasmussen LS. Defining postoperative cognitive dysfunction[J]. Eur J Anaesthesiol, 1998, 15(6): 761 – 764

5 Ko KH, Jun IJ, Lee S, *et al*. Effective dose of dexmedetomidine to induce adequate sedation in elderly patients under spinal anesthesia[J]. Korean J Anesthesiol, 2015, 68(6): 575 – 580

6 Bharati S, Pal A, Biswas C, *et al*. Incidence of cardiac arrest increases with the indiscriminate use of dexmedetomidine: a case series and review of published ease reports[J]. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2011, 49(4): 165 – 167

7 Ondruschka B, Pohlers D, Sommer G, *et al*. S100B and NSE as useful postmortem biochemial markers of traumatic brain injury in autopsy cases[J]. J Neurotrauma, 2013, 30(22): 1862 – 1871

8 Gazzolo D, Abella R, Marinoni E, *et al*. Circulating biochemical markers of brain damage in infants complicated by ischemia reperfusion injury[J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2009, 7(2): 108 – 126

9 Cotena S, Piazza O, Storti M. TheS100β protein and traumatic brain injury[J]. J Neurosur, 2006, 104(Suppl 6): 435 – 436

10 Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, *et al*. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S – 100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group[J]. Br J Anaesth, 2000, 84(2): 242 – 244

11 Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, *et al*. Dexmedetomidine andthe reduction of postoperative delirium after cardiac surgery[J]. Psychosomatics, 2009, 50(3): 206 – 217

(收稿日期:2017 – 11 – 08)
(修回日期:2017 – 11 – 13)