右美托咪定联合芬太尼对高血压脑出血患者术后认知功能的影响

河北省衡水市冀州区医院 李萌盟*,衡水 053200

摘要 目的:探讨右美托咪定联合芬太尼对高血压脑出血患者术后认知功能的影响。方法:将 120 例行微创抽吸术治疗的高血压脑出血患者,随机分为观察组和对照组,每组 60 例,观察组使用右美托咪定联合芬太尼麻醉,对照组采用丙泊酚联合芬太尼麻醉;比较 2 组患者血液动力学指标的变化;在麻醉前和术后 1、3 和 5 d 进行时简易智力状态测试(MMSE)评分;监测并比较 2 组患者糖氧代谢指标和 Toll 样受体表达。结果:T_0 至 T_4 期间,对照组患者的心率、平均动脉压(MAP)、收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均发生明显变化($P<0.05$),而观察组变化不明显($P>0.05$)。T_4 时刻,观察组患者糖氧代谢指标均显著优于对照组($P<0.05$);术后 1d 和 3d,观察组 MMSE 评分均显著高于对照组($P<0.05$)。T_1 至 T_4 期间,2 组患者的 TLR2 和 TLR4 水平较 T_0 明显升高($P<0.05$),但观察组较对照组明显更低($P<0.05$);2 组不良反应率差异明显($P<0.05$)。结论:老年高血压脑出血患者术中应用右美托咪定联合芬太尼麻醉,可保持术中血液动力学稳定,改善糖代谢,加快术后认知功能恢复。

关键词 右美托咪定;芬太尼;高血压脑出血;脑糖氧代谢;Toll 样受体

中图分类号 R743.34 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180411

Effect of dexmedetomidine combined with fentanyl on postoperative cognitive function in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage

LI Meng-meng. Jizhou District Hospital of Hengshui City, Hengshui 053200, China*

Abstract Objective: To investigate the effect of dexmedetomidine combined with fentanyl on postoperative cognitive function in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. Methods: 120 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage subject to the minimally invasive aspiration treatment were selected, and randomly divided into observation group and control group, 60 cases for each group. The patients in the observation group were anesthetized by dexmedetomidine combined with fentanyl, and those in the control group by propofol combined with fentanyl. The hemodynamic changes were compared between the two groups. The score of MMSE was measured before and 1, 3 and 5 days after anesthesia. The expression of Toll-like receptor in the two groups was detected and compared. Results: During T_0 to T_4, the heart rate, MAP, SBP and SBP in the control group significantly changed ($P<0.05$), but those in the observation group had no obvious change ($P>0.05$). At T_4, the indexes for glucose and oxygen metabolism in the observation group were significantly superior to those in the control group. The MMSE scores in the observation group were significantly higher than those in the control group at 1st and 3rd day after operation ($P<0.05$). The levels of TLR2 and TLR4 from T_1 to T_4 in the two groups were significantly higher than those at T_0 ($P<0.05$), and those in the observation group were significantly lower than in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions showed significant different between the two groups ($P<0.05$). Conclusion: In elderly patients with hypertensive intracerebral hemorrhage, dexmedetomidine combined with fentanyl anesthesia can maintain intraoperative hemodynamic stability, improve glucose metabolism, and accelerate postoperative cognitive function recovery.

Key words Dexmedetomidine; Fentanyl; Hypertensive cerebral hemorrhage; Cerebral oxygen and glucose metabolism; Toll like receptor

高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)是高血压患者最危重的并发症之一[1],致残率和死亡率很高[2]。外科手术多采用丙泊酚联合小剂量芬太尼全身麻醉,尽管该方案麻醉效果良好,但患者的耐受力相对较差,血液动力学会受到影响,可能还会造成认知功能障碍[3]。右美托咪定作为一种高选择性 α 肾上腺素能受体激动药[4],除镇静、抗交感以外,还具有抗炎、抑制炎症因子释放、保护脑功能和防治认知功能障碍等作用。本研究探讨右美托咪定联合芬太尼对高血压脑出血患者术后认知功能的影响。

资料与方法

一般资料 选取河北省衡水市冀州区医院神经外科 2013 年 1 月 ~2016 年 1 月期间行微创抽吸术治疗的高血压脑出血患者 120 例(男 76,女 44),年龄 43 ~76 岁,平均(59.6 ±3.5)岁,体重 45 ~81 kg,平均(63.2 ±5.3)kg,入院时格拉斯哥昏迷评分

* 通信作者:李萌盟,E-mail:clean8412@163.com

(Glasgow coma scale, GCS) 6 ~ 8 分, 平均(7.1 ± 0.2)分, 发病至住院时间 0.5 ~ 14 h, 平均(8.7 ± 1.4)h, 颅内出血量 31 ~ 60 mL, 平均(42.6 ± 2.6) mL, 美国麻醉医师学会(ASA)分级Ⅱ级 68 例, Ⅲ级 52 例, 麻醉时间 60 ~ 74 min, 平均(67.4 ± 2.2) min。按照简单随机法分为观察组和对照组, 每组 60 例, 观察组采用右美托咪定联合芬太尼作为全麻药物, 对照组以丙泊酚联合芬太尼进行全身麻醉。2 组患者基线资料具有可比性($P > 0.05$), 见表 1。

纳入与排除标准 纳入标准:①首次发生脑出血, 既往有高血压病史;② 入院时未发生脑疝;③头部 CT 或 MRI 检查证实为幕上出血;④ 出血量 > 30 mL, 但 < 60 mL。⑤所有病例均符合 1995 年第四届全国脑血管病学术会议关于高血压脑出血的诊断标准[5], 发病 24 h 以内就诊, 入院时 GCS 评分 5 ~ 8 分。排除标准:①心、肺、肾等重要脏器功能障碍及其他严重基础疾患;② 有糖尿病病史;③有慢性镇静、镇痛药物服用史;④有酗酒史者;⑤ 临床资料不全或随访失访者。排除各种非高血压原因引起的颅内出血。⑥难以配合简易智力状态测试(mini-mental state examination, MMSE)者。本次研究经过患者及家属知情同意, 医院医学伦理委员会批准。

方法

1. 麻醉方案。120 例患者均术前 30 min 肌内注射 0.5 mg 阿托品;建立静脉通道, 常规监测生命体征;麻醉诱导;平衡盐静脉滴注 10 mL/(kg · h);面罩吸氧 3 L/min;芬太尼静脉注射 1 μg/kg;观察组右美托咪定 2μg/(kg · h)静脉泵入, 持续 15 min;对照组丙泊酚 6 mg/(kg · h)静脉注射。安放头架, 等待呼吸平稳, 颅脑 CT 扫描定位, 取钻孔处局部麻醉, 行颅内血肿微创抽吸术。观察组以右美托咪定 0.5 μg/(kg · h)静脉泵入维持麻醉直到手术结束, 对照组以丙泊酚 3 mg/(kg · h)静脉注射维持麻醉直到手术结束。术中和术后对患者进行严密监护, 若出现体位变动、低血压、高血压、心率减慢、心率过快等情况, 及时处理。

2. 血流指标和血气指标的监测。颈静脉球不含颅外静脉回流的血液, 能够较好的反映全脑氧供需平衡[6]。操作采用逆行置管:Seldinger 技术将 14 号导管插进颈静脉 8 ~ 12 cm, 头端至颈静脉球, 肝素 5 U/mL封管, 套肝素帽。以此导管采血, 监测颈内静脉的各项指标;另做桡动脉穿刺, 留置导管采血做血气分析。

3. 血液动力学、糖氧代谢和 Toll 样受体等指标的监测。分别在麻醉前(T_0)、给予右美托咪定或丙泊酚时(T_1)、钻孔时(T_2)、术后 12h(T_3)、术后 24 h(T_4)时测定血液动力学 Toll 样受体指标, 手术结束后监测糖氧代谢指标。

血液动力学指标:平均动脉压(MAP)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。

Toll 样受体:在右侧颈内静脉取血 5 mL, 置于 EDTA 抗凝管中, 静置后分离血浆;以 3 000 r/min 离心 15 min, 离心半径 10 cm, 离心后弃上清液, 于 -20℃的冰箱保存。吸取 3 mL 血清放入试管中, 向试管中加入 FITC 标记的抗人 TLR2 和 PE 标记的抗人 TLR4 各 5 mL 混匀, 常温下避光放置 20 min;然后加入红细胞裂解液 500 mL 混匀, 常温下避光放置 10 min, 离心 5 min 后弃红色上清液;再加入 PBS 1 mL, 悬浮沉淀, 离心后弃上清液;最后加入 PBS 500 mL, 重新悬浮细胞。用流式细胞仪检测单核细胞中 TLR2 和 TLR4 的表达水平。

术后 T_4 时刻监测糖氧代谢指标:计算颈内静脉氧饱和度($SjvO_2$)、脑氧利用率(CEO_2)、脑动脉与脑静脉的氧差($AVDO_2$)和血糖差(A-VGIu)、乳酸差(A-VLac)、颈内静脉与动脉的 CO_2 分压差(A-VP-CO_2)的绝对值。$CEO_2 = SaO_2\text{-}SjvO_2$;$AVDO_2$ = 血红蛋白(Hb) × 1.34 × $CE0_2$ + 0.003/(PaO_2 − Pj-vO_2)。监测 Hb。

4. 认知功能的评判和不良反应。分别在麻醉前和术后 1、3 和 5 d 时进行 MMSE 评分。观察患者围手术期间的意识神志、呼吸、循环等方面的情况;如有异常, 视为麻醉的不良反应, 并做好记录。

统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料采用百分数(%)表示, 2 组之间比较采用 χ^2 检验, 多组比较采用方差Z分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计

表 1 2 组患者基线资料比较

组别	例	性别(例)		年龄(岁)	体重(kg)	GCS 评分(分)	发病至住院时间(h)	脑出血量(mL)	ASA 分级		麻醉时间(min)
		男	女						Ⅱ级	Ⅲ级	
观察组	60	36	24	58.6 ± 3.4	63.8 ± 6.3	10.4 ± 1.3	8.5 ± 1.3	41.6 ± 2.3	33	27	66.5 ± 2.7
对照组	60	40	20	60.3 ± 3.7	59.4 ± 5.9	10.5 ± 1.4	8.8 ± 1.4	43.2 ± 2.4	35	25	68.4 ± 3.1

学意义。

结 果

血液动力学指标 手术开始至术后 24h 期间，对照组患者 HR、MAP、SBP 和 DBP 均发生明显变化（$P<0.05$），观察组变化不明显（$P>0.05$），观察组 T_2、T_3 时刻 HR，T_2 时刻 MAP、SBP 和 DBP 均显著优于对照组（$P<0.05$），见表 2。

表 2 2 组患者血液动力学指标比较 （$\bar{x}\pm s$）

组别	例	HR（次/min）				
		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
观察组	60	67.2±9.1	69.2±9.1	57.2±8.1*	69.3±8.5*	72.8±8.2
对照组	60	68.3±8.2	70.4±9.3	90.5±13.2	85.4±13.1	75.9±12.4
组别	例	MAP（mmHg）				
		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
观察组	60	99.6±17.2	102.5±12.1	101.3±13.1*	100.5±12.2	99.9±15.1
对照组	60	99.8±12.1	98.4±14.2	81.5±8.1	98.8±9.4	97.8±10.1
组别	例	SBP（mmHg）				
		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
观察组	60	134.8±18.2	135.9±19.2	135.6±16.1*	135.9±15.1	125.9±16.3
对照组	60	136.8±17.3	120.9±12.5	101.5±9.2	130.8±15.2	130.5±12.2
组别	例	DBP（mmHg）				
		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
观察组	60	81.9±6.8	78.8±9.1	67.8±9.2*	79.8±8.2	80.8±5.5
对照组	60	80.9±9.2	69.8±10.1	62.1±8.1	80.8±11.2	83.9±12.4

注：与对照组比较，*$P<0.05$

认知功能 术后 1d 和 3d 时，观察组 MMSE 评分均显著高于对照组（$P<0.05$），见表 3。

表 3 2 组患者 MMSE 评分比较 （分，$\bar{x}\pm s$）

组别	例	麻醉前	术后 1d	术后 3d	术后 5d
观察组	60	29.4±1.3	27.4±1.8*△	28.3±1.5*△	29.0±1.2
对照组	60	29.3±1.4	25.4±1.5*	26.7±1.9*	28.9±1.7

注：与对照组比较，△$P<0.05$；与本组麻醉前比较，*$P<0.05$

糖氧代谢指标 观察组术后 T_4 时刻糖氧代谢指标（$SjvO_2$、CEO_2、A-VGlu、$AVDO_2$、A-$VPCO_2$ 和 A-VLac）与对照组相比，有明显改善（$P<0.05$），见表 4。

Toll 样受体表达 2 组患者 T_2、T_3、T_4 时刻的 TLR2 和 TLR4 水平较 T_0 时刻明显升高（$P<0.05$），但与对照组比较，观察组 T_2、T_3、T_4 时刻的 TLR2 和 TLR4 水平均明显降低（$P<0.05$），见表 5。

表 4 2 组患者术后 T_4 时刻糖氧代谢指标比较 （$\bar{x}\pm s$）

组别	例	$SjvO_2$（%）	CEO_2（%）	A-VGlu（mmol/L）	$AVDO_2$（mmol/L）	A-$VPCO_2$（mmol/L）	A-VLac（mmol/L）
观察组	60	69.9±4.1*	28.8±2.2*	0.2±0.1*	59.7±1.3*	6.8±1.2*	0.3±0.3*
对照组	60	55.5±4.2	37.2±3.5	0.4±0.1	72.3±1.1	4.9±1.1	1.0±0.4

注：与对照组比较，*$P<0.05$

表 5 2 组患者 Toll 样受体表达比较 （%，$\bar{x}\pm s$）

组别	例	LR2				
		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
观察组	60	8.1±0.7	8.3±0.9	9.0±0.7*△	8.9±0.5*△	8.8±0.6*△
对照组	60	8.2±0.7	8.4±0.8	10.9±0.8*	11.2±1.2*	9.9±0.9*
组别	例	TLR4				
		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
观察组	60	23.3±1.4	24.5±1.3	25.7±1.3*△	26.6±1.7*△	26.3±1.4*△
对照组	60	24.1±1.2	24.6±1.5	27.6±1.4*	28.2±1.6*	27.9±1.6*

注：与本组 T_0 时刻比较，*$P<0.05$；与对照组同时刻比较，△$P<0.05$

围手术期间不良反应 观察组围手术期出现 3 例躁动,1 例咳嗽,1 例心动过缓,1 例高血压,不良反应率为 10.0%;对照组出现 3 例躁动,4 例咳嗽,4 例心动过缓,4 例高血压,不良反应发生率为 25.0%,2 组不良反应发生率差异明显($P<0.05$)。

讨 论

高血压脑出血手术治疗的关键在于术中清除血肿、降低颅内压,若术中血压控制不当可能引发颅内再出血、脑肿胀等并发症,不利于其预后。目前,手术中的麻醉通常选择丙泊酚联合小剂量芬太尼,但是长期观察后发现,此方案在呼吸、循环方面存在一定的抑制作用[7],影响患者术后的认知功能。所以选择一种安全有效、能维持血液动力学稳定、提高糖氧代谢和减轻炎症反应的麻醉药物具有十分重要的意义。

右美托咪定作为 α-肾上腺素能受体激动剂,具有良好的抑制交感神经活性和稳定血液动力学的作用[8];即可单独或合并用于全麻诱导期,也可合并用于全麻维持期和苏醒期。麻醉诱导前静脉泵注右美托咪定,可使麻醉诱导平稳,对于高血压患者,效果更显著;全麻维持期持续静脉泵注右美托咪定,可使麻醉维持期更易于管理,术中血液动力学更稳定,术后恢复质量更高;全麻苏醒期使用右美托咪定,可使患者苏醒较平稳,特别是对于高血压和行开颅手术的患者,可以避免拔管时出现血压、心率异常升高等不良反应。本研究中,对照组患者手术开始至术后 24 h 期间,血液动力学指标均发生明显变化,而观察组变化不明显,表明右美托咪定比丙泊酚更加有利于稳定血液动力学。右美托咪定可有效降低机体的儿茶酚胺的分泌水平,降低呼吸道反应,减少应激反应。已有研究表明,右美托咪定可以降低 HR 水平,提高心脏迷走张力,增加术中心血管稳定性[9]。

右美托咪定降低认知功能障碍的发生率可能与其抑制炎症反应,减少脑细胞凋亡,改善脑细胞代谢有关。本研究中,2 组患者 MMSE 评分在术后 1d 和 3d 时,观察组均显著高于对照组($P<0.05$),说明右美托咪定比丙泊酚更有利于减轻患者术后早期的认知功能障碍。李爱梅等[10]研究表明,术中持续静脉输注右美托咪啶后可提高患者术后的早期 MMSE 评分,降低术后认知功能障碍的发生率,与本研究结果类似。

炎症反应与中枢神经系统疾病的病理过程有关,是引起认知功能障碍的重要机制,与 NF-κB 信号通路有关[11]。单核细胞 Toll 样受体成员中 TLR2 和 TLR4 是 TLRs 家族中重要的成员[12],可启动细胞内信号通路,激活 NF-κB,诱导细胞合成和释放大量炎性因子,诱发炎症反应。喻红彪等[13]研究表明,右美托咪定可以缓解肺叶切除术患者的全身炎性反应,其机制可能是由于 Toll 样受体介导的脂多糖引起的炎性因子的表达,右美托咪定还可降低炎性细胞的反应性,抑制促炎因子的释放和氧自由基的生成。本研究中,观察组 TLR2 和 TLR4 水平均较对照组明显降低($P<0.05$),可能是由于右美托咪定药物通过对炎症因子的正常分泌的方式产生抑制,进而下调 Toll 样受体的表达水平。

脑细胞的糖氧代谢障碍,也会进一步加剧脑损伤,这是造成认知功能障碍的另一个重要原因[14]。有报道指出:在颅脑外伤中,脑氧代谢指标的监测具有重要的意义和作用[15]。通过对脑出血和颅脑外伤的脑代谢研究后发现两者具有共同的脑组织损伤机制[16]。脑出血后的病理生理过程类似于脑外伤后从原发性脑损伤到继发性脑损伤的过程,血肿本身的“毒性”作用和脑组织缺血、水肿等一系列损害共同导致脑细胞出现代谢障碍,最终引起患者出现认知功能障碍。本研究中,观察组糖氧代谢指标与对照组相比,有明显改善($P<0.05$),提示右美托咪定对于改善脑细胞的代谢有一定的作用。

综上所述,老年高血压脑出血患者术中应用右美托咪定联合芬太尼麻醉,可保持术中血液动力学稳定,改善糖代谢,加快术后认知功能恢复。

参 考 文 献

1 赵芳芳,罗玉敏,徐敏,等. 高血压性脑出血病理生理研究进展[J]. 卒中与神经疾病,2013,20(3):189-192.

2 张荣军,王晓峰,唐宗椿,等. 6374 例高血压脑出血患者临床特点的分析及治疗方法的选择[J]. 中华神经医学杂志,2013,12(1):57-61.

3 陈友利,郭瑞,王立勋. 丙泊酚在高血压脑出血手术患者中的应用观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(15):10-12.

4 Fukuda M, Vazquez AL, Zong X, et al. Effects of the α2-adrenergic receptor agonist dexmedetomidine on neural, vascular and BOLD fMRI responses in the somatosensory cortex[J]. Eur J Neurosci, 2013, 37(1):80-95.

5 中华神经科学会,中华神经外科学会. 脑血管疾病分类(1995)[J]. 中华神经科杂志,1996,29(5):376-377.

6 Miller M, Pearl MS, Wyse E, et al. Decompression of the jugular bulb for enhanced infralabyrinthine access to the petroclival region: a quantitative analysis[J]. J Neurol Surg B Skull Base, 2016, 77(3):249-

259.
7 王力伟,李学良,郝晓,等. 瑞芬太尼复合丙泊酚对高血压脑出血手术患者血液动力学及苏醒时间的影响观察[J]. 河北医药,2015,37(14):2143-2145.
8 Giovannitti Jr JA,Thoms SM,Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists:a review of current clinical applications[J]. Anesth Prog,2015,62(1):31-38.
9 Nair AS. Benefits of using dexmedetomidine during carotid endarterectomy:A review[J]. 2014,8(2):264-267.
10 李爱梅,石翊飒,高瑞萍,等. 不同剂量右美托咪定对脑膜瘤切除术患者术后认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2013,29(7):4-7.
11 Shichita T,Yoshimura A. Inflammation in central nervous system diseases[J]. Clin Exp Neuroimmunol,2016,7(1):18-27.
12 Ramstead AG,Robison A,Blackwell A,et al. Roles of Toll-Like Receptor 2 (TLR2),TLR4,and MyD88 during pulmonary coxiella burnetii Infection[J]. Infect Immun,2016,84(4):940-949.
13 喻红彪,李刚,杨毅,等. 右美托咪定对肺叶切除术患者单肺通气时中性粒细胞 NF-κB 活性的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2014,34(11):1293-1296.
14 许德奖,杨威,赵国栋. 丙泊酚与气体麻醉后老年患者术后早期认知功能障碍发生率比较的 meta 分析[J]. 麻醉与监护论坛,2013,19(5):364-367.
15 邓晰明,邹琪,段立彬,等. 右美托咪定对重型颅脑外伤术后脑氧代谢的影响[J]. 中山大学学报:医学科学版,2016,37(4):630-636.
16 肖骏,李德科. 丙泊酚-异氟醚复合全麻对急性脑出血患者脑氧代谢的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,18(17):18-20.

(2017-01-17 收稿 2017-10-18 修回)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,不应一义多词或一词多义。

2. 未经审定公布的词语,可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。

3. 尚无统一译名的名词术语,于文内第 1 次出现时注明原词或注释。

4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,不得使用商品名。

5. 中药药典未收录者附注拉丁文。

6. 冠以外国人名的体征、病名等人名后不加“氏”或“s”,如帕金森病;若为单字名,则保留“氏”字,如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。

7. 名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可用缩略语或简称,第 1 次出现时写出全称,并加括号写出简称,后文用简称。已通用的中文简称可用于文题,但在文内仍应写出全称,并注简称。

8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。

9. 复合名词用半字线连接,如下丘脑-垂体-肾上腺轴。

10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词首字母大写。

本刊编辑部