

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.08.008

❖ 临床研究 ❖

右美托咪定对闭环靶控吸入七氟醚麻醉老年腹部手术患者术后谵妄发生和炎症因子、AChE 活性的影响

李玉霞, 彭景燕, 王春平, 宋君梅, 郭君

(石家庄市人民医院麻醉科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】目的: 观察术中应用右美托咪定对闭环靶控吸入七氟醚麻醉老年腹部手术患者术后谵妄(POD)的影响,并探讨可能的机制。**方法:** 选取 120 例拟行腹部手术的老年患者为研究对象,根据是否输注右美托咪定分为对照组与观察组,每组各 60 例。麻醉诱导开始,观察组予以右美托咪定 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续输注;对照组予以等量生理盐水输注;两组患者均予以闭环靶控吸入七氟醚麻醉。比较两组患者拔管后 5 min 和 30 min 疼痛视觉模拟评分(VAS)和镇静躁动评分(RSAS);术后 72 h 内 POD 发生率;谵妄持续时间和术后住院时间;术前及术后 1 h 血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及乙酰胆碱酯酶(AChE)水平;不良反应发生情况。**结果:** 与对照组比较,观察组患者拔管后 30 min VAS 评分及拔管后 5 min、30 min RSAS 评分均降低($P < 0.05$);术后 3 d POD 发生率降低($P < 0.05$),谵妄持续时间和住院时间缩短($P < 0.05$)。术后 1 h,两组患者血清 IL-6、TNF- α 水平相比术前增高($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$);AChE 水平相比术前降低($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。两组患者术后不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 对于闭环靶控吸入七氟醚麻醉的老年腹部手术患者,术中使用右美托咪定有助于减少 POD 发生,抑制炎症反应和改善 AChE 活性可能是其潜在机制。

【关键词】 右美托咪定;老年人;腹部手术;谵妄;闭环靶控;七氟醚;炎症反应;乙酰胆碱酯酶

【中图分类号】 R614.2 **【文献标志码】** A

Effect of dexmedetomidine on postoperative delirium, inflammatory factors and AChE activity in elderly patients undergoing abdominal surgery under closed-loop target-controlled inhalation of sevoflurane anesthesia

LI Yu-xia, PENG Jing-yan, WANG Chun-ping, SONG Jun-mei, GUO Jun

(Department of Anesthesiology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To observe the effect of dexmedetomidine on postoperative delirium(POD) in elderly patients undergoing abdominal surgery under closed-loop target-controlled inhalation of sevoflurane anesthesia, and to explore the possible mechanism. **Methods:** A total of 120 elderly patients scheduled for abdominal surgery were divided into control group ($n = 60$) and observation group ($n = 60$) according to whether or not dexmedetomidine infusion. At the beginning of anesthesia induction, the observation group was given continuous infusion of dexmedetomidine $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, while the control group was given equal volume of normal saline. Both groups were given closed-loop target-controlled inhalation of sevoflurane anesthesia. The visual analogue scale (VAS) and riker sedation-agitation scale (RSAS) were recorded at 5 min and 30 min after extubation. POD incidence, delirium duration and postoperative hospital stay within 72 h after operation were recorded in the two groups. The serum levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and acetylcholinesterase (AChE) were detected before and 1 hour after operation. The adverse reactions in the two groups were recorded. **Results:** Compared with the control group, the VAS score at 30 min and the RSAS score at 5 min and 30 min after extubation in the observation group were significantly decreased ($P < 0.05$). The incidence of POD in the observation group was significantly reduced, the duration of delirium and hospitalization time were shortened ($P < 0.05$). At 1 h after operation, serum IL-6 and TNF- α in the two groups were higher than those before operation ($P < 0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). AChE was lower than that before operation ($P < 0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of postoperative adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** For elderly patients undergoing abdominal surgery under closed-loop target-controlled inhalation of sevoflurane anesthesia, intraoperative use of dexmedetomidine helps to reduce the occurrence of POD, inhibiting inflammatory response and im-

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20181001)

作者简介: 李玉霞(1984-),女,主治医师。E-mail:liyuxia19841001@163.com

proving AChE activity may be the potential mechanism.

【Key words】 Dexmedetomidine; Elderly; Abdominal surgery; Delirium; Closed-loop target control; Sevoflurane; Inflammatory reaction; Acetylcholinesterase

术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 指术后中枢神经系统并发症, 主要临床表现为意识模糊、感觉错乱、认知功能下降、定向力丧失和睡眠紊乱等, 极不利于患者术后恢复, 且会延长卧床及住院时间, 增加褥疮、肺部感染等并发症发生率, 甚至增加病死风险^[1]。随着我国社会老龄化进程的发展, 接受手术治疗的老年患者越来越多。高龄为 POD 的危险因素, 老年患者易发生^[2]。开腹操作和手术时间长也是 POD 的危险因素, 腹部手术由于操作复杂, 手术时间较长, 患者 POD 发生率较高^[3], 对术后恢复有着严重影响。因此, 探寻减少老年腹部手术患者 POD 发生的干预手段是临床迫切需要解决的问题。右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 可发挥镇静、镇痛、抗焦虑等多重作用^[4]。已有研究^[5]报道, 右美托咪定能够改善手术患者麻醉苏醒质量和睡眠质量, 对减少心脏手术老年患者 POD 发生有积极意义。前期实践^[6]发现, 闭环靶控吸入七氟醚应用于老年腹部手术中有助于血流动力学稳定, 但 POD 略高, 若能通过使用右美托咪定降低 POD 的发生率, 将有助于优化麻醉管理。本研究旨在观察术中应用右美托咪定对闭环靶控吸入七氟醚麻醉老年腹部手术患者 POD 的影响, 并探讨可能的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2020 年 12 月石家庄市人民医院收治的 120 例拟行腹部手术的老年患者为研究对象, 根据麻醉诱导时是否输注右美托咪定分为对照组与观察组, 每组各 60 例。本研究通过本院伦理审批, 患者及家属签署知情同意书, 两组患者一般情况及围术期基本资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准: (1) 年龄 60 ~ 80 岁; (2) 体重 50 ~ 80 kg; (3) ASA 分级为 I ~ III 级; (4) 采取闭环靶控吸入七氟醚麻醉; (5) 术前认知功能正常。排除标准: (1) 术前伴严重心肺肾疾病者; (2) 严重精神异常无法配合者; (3) 有精神性药物滥用史者或长期酗酒史者; (4) 严重视听障碍者; (5) 术前简易精神状态评分 ≤ 23 分者; (6) 近期有重大手术史者。

表 1 两组患者一般情况及围术期基本资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	观察组 (n=60)	对照组 (n=60)	t/ χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	76.41 ± 6.23	75.54 ± 5.96	0.782	0.436
男/女 (例)	29/31	27/33	0.134	0.714
BMI (kg/m ²)	22.36 ± 2.36	22.56 ± 3.12	0.396	0.693
I/II/III (ASA 分级, 例)	18/35/7	14/37/9	0.806	0.668
受教育年限 (年)	5.24 ± 1.62	5.38 ± 1.71	0.460	0.646
手术时间 (min)	201.56 ± 15.74	204.67 ± 14.55	1.124	0.263
麻醉时间 (min)	219.54 ± 12.36	216.57 ± 13.58	1.253	0.213
术中失血量 (mL)	181.36 ± 23.68	184.54 ± 21.69	0.767	0.445
术前 MMSE 评分 (分)	26.34 ± 1.65	25.87 ± 1.71	1.532	0.128
手术类型			0.312	0.958
结肠癌根治术	20 (33.33)	22 (36.67)		
直肠癌根治术	16 (26.67)	14 (23.33)		
胃癌根治术	12 (20.00)	13 (21.67)		
其他	12 (20.00)	11 (18.33)		

1.2 方法

入室后建立外周静脉通路, 行心电图 (ECG)、血压 (HR)、心率 (RR)、脉搏血氧饱和度 (SpO₂) 和脑电双频指数 (BIS) 等监测。观察组于麻醉诱导开始予以右美托咪定 0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续输注, 对照组则予以生理盐水等容量生理盐水输注, 直至术毕。麻醉诱导依次予以舒芬太尼 (宜昌人福药业有限责任公司) 0.5 ~ 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、咪达唑仑 (江苏恩华药业有限公司) 0.04 ~ 0.05 mg/kg 、依托咪酯 (江苏恩华药业有限公司) 0.2 ~ 0.3 mg/kg 、罗库溴铵 (浙江仙琚制药有限公司) 0.6 mg/kg 缓慢静注。然后行气管插管, 连接麻醉机进行机械通气, 潮气量 (VT) 为 6 ~ 8 mL/kg, RR 为 10 ~ 14 次/min, 呼吸比 = 1:2, 氧流量为 2 L/min, 吸入氧浓度为 50%, PET-CO₂ 维持 35 ~ 45 mmHg。麻醉维持采用闭环靶控吸入七氟醚, 采用脑电双频指数监护仪每 2 s 测量 1 次 BIS 值, 并将数据传递给吸入麻醉执行者, 软件对实测 BIS 与设定目标进行比较, 采用比例-积分-微分控制法则运算, 通过串行口将输出指令输送到 TCI 靶控输注泵 (北京思路高科技发展有限公司), 形成自动闭环反馈回路。当 BIS 下降至 60 且连续 15 s ≤ 60 时自动进入闭环系统, 以 BIS 45 ~ 55 为反馈目标自动调节七氟醚靶控浓度, 吸入维持时七氟醚靶控浓度设置为 3.0%, 术毕设置为 0, 并加大氧流量快速排出七氟醚, 根据肌松监测结果使用罗库溴铵维持肌松。两组术后均连接自控静脉镇痛

泵,镇痛配方为舒芬太尼 2.0 μg/kg,格拉司琼 2 mg,用生理盐水稀释至 100 mL。镇痛泵参数:首次负荷剂量为 5 mL,背景剂量为 2 mL/h,PCA 为 0.5 mL,锁定时间设置为 15 min。持续镇痛至术后 48 h。

1.3 观察指标

(1)疼痛和镇静情况:于拔管后 5 min 和 30 min 分别采用疼痛视觉模拟评分(VAS)和镇静躁动评分(RSAS)评估。VAS 评分范围为 0(无痛)~10 分(剧痛难以忍受);RSAS 评分:1 分(无法唤醒)、2 分(非常镇静)、3 分(镇静)、4 分(安静合作)、5 分(躁动)、6 分(非常躁动)、7 分(危险躁动)。(2)POD 发生情况和术后住院时间:术后 72 h 内采用意识紊乱测评法(CAM)^[7]评估患者 POD 发生情况,具备①和②,且存在③或④之一时,即可判定为 POD:①意识状态存在急性改变;②注意力出现不集中;③思维出现紊乱;④意识水平有发生改变。(3)血清炎症因子水平:于术前及术后 1 h,采集患者外周血标本,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和乙酰胆碱酯酶(AChE)水平,试剂盒为南京建成生物科技有限公司产品。(4)不良反应发生情况:包括恶心呕吐、皮肤瘙痒、低血压、窦性心动过速等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以 [*n*(%)]表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疼痛及镇静情况比较

观察组患者拔管后 30 min VAS 评分及拔管后 5 min、30 min RSAS 评分均低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者镇痛及镇静情况比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	VAS 评分		RSAS 评分	
	拔管后 5 min	拔管后 30 min	拔管后 5 min	拔管后 30 min
观察组(<i>n</i> = 60)	3.12 ± 0.49	1.91 ± 0.56	3.47 ± 0.69	3.72 ± 0.41
对照组(<i>n</i> = 60)	3.24 ± 0.51	2.31 ± 0.48	3.98 ± 0.72	4.02 ± 0.29
<i>t</i> 值	1.314	4.201	3.961	4.627
<i>P</i> 值	0.191	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 两组患者 POD 发生情况和术后住院时间比较

术后 3 d,观察组患者 POD 发生率低于对照组(*P* < 0.05),谵妄持续时间和住院时间短于对照组(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组患者 POD 发生情况和术后住院时间比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	POD 发生率	谵妄持续时间(d)	术后住院时间(d)
观察组(<i>n</i> = 60)	11(18.33)	1.89 ± 0.76	11.32 ± 1.26
对照组(<i>n</i> = 60)	23(38.33)	3.02 ± 0.93	13.51 ± 1.89
<i>t</i> / χ^2 值	5.910	7.288	7.468
<i>P</i> 值	0.015	< 0.001	< 0.001

2.3 两组患者血清炎症因子及 AChE 水平比较

术前,两组患者血清 IL-6、TNF-α 和 AChE 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。术后 1 h,两组患者血清 IL-6、TNF-α 水平均增高(*P* < 0.05),且观察组低于对照组(*P* < 0.05);AChE 水平均降低(*P* < 0.05),且观察组高于对照组(*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 两组患者血清炎症因子及 AChE 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	AChE(ng/mL)
观察组(<i>n</i> = 60)			
术前	42.21 ± 5.54	31.67 ± 4.87	51.54 ± 4.15
术后 1 h	115.54 ± 26.88*#	82.54 ± 21.36*#	13.89 ± 1.71**
对照组(<i>n</i> = 60)			
术前	44.68 ± 5.91	33.58 ± 5.12	53.49 ± 5.26
术后 1 h	145.31 ± 31.25*	103.54 ± 25.87*	9.41 ± 1.36*

* *P* < 0.05,与术前相比;# *P* < 0.05,与对照组相比。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者术后不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 [*n*(%)]

组别	恶性呕吐	皮肤瘙痒	低血压	窦性心动过缓
观察组(<i>n</i> = 60)	7(13.33)	2(3.33)	4(6.67)	3(10.00)
对照组(<i>n</i> = 60)	9(16.67)	3(5.00)	5(8.33)	5(8.33)
χ^2 值	0.288	-	-	-
<i>P</i> 值	0.591	1.000	1.000	0.717

“-”为 Fisher 确切概率法。

3 讨论

研究^[7]发现,闭环靶控吸入七氟醚用于老年腹部手术患者,能够减轻应激反应,增强麻醉效果,但对术后神经功能的影响略大。探讨有效干预措施来解决闭环靶控吸入七氟醚麻醉下 POD 发生率较高的问题,进一步优化麻醉管理有着重要意义。本研究结果表明,术中应用右美托咪定能够有效降低老年腹部手术患者 POD 发生率(*P* < 0.05),缩短谵妄持续时间(*P* < 0.05),有利于术后恢复。相关研

究^[8-9]表明,POD 的发生与术后疼痛、低氧、阿片类药物使用、睡眠节律紊乱等多种因素有关。右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,可发挥镇静、镇痛、抗焦虑等多重作用,应用于麻醉中能够减少阿片类药物的使用,且可通过激活蓝斑 α_2 受体而对睡眠产生促进作用,模拟人体正常睡眠状态^[10]。本研究显示,相比对照组,观察组拔管后 30 min VAS 评分及拔管后 5 min、30min RSAS 评分降低($P < 0.05$),表明右美托咪定的使用能够提供更好的苏醒管理,有助于减少 POD 发生。

随着近年对术后中枢神经系统并发症研究的不断深入,神经炎症反应被认为是术后中枢神经异常改变的重要病理生理基础。手术及麻醉所引起的炎症,可导致血-脑屏障结构和功能改变,进而影响大脑微循环血流,使神经递质平衡发生改变^[11]。研究^[12]认为,血-脑屏障内皮细胞的功能改变是由周围炎症刺激引起,且手术、麻醉所致的神经炎症反应对神经突触产生作用,使得突触连接功能受到影响,进而引起神经功能障碍。动物实验^[13]表明,异氟烷麻醉可激活小胶质细胞,诱发中枢神经系统炎症,进而引起中枢神经功能障碍。有研究^[14]发现,血清促炎症因子 IL-6 水平的增高与 ICU 患者谵妄发生密切相关。本研究检测促炎因子 IL-6、TNF- α 水平,来评价右美托咪定预防谵妄的可能机制。结果显示,术后 1 h,两组患者血清 IL-6、TNF- α 相比术前增高($P < 0.05$),但观察组 IL-6、TNF- α 低于对照组($P < 0.05$),提示右美托咪定能够抑制炎症反应,可能是其降低 POD 发生率的潜在机制。

AChE 是生物神经传导过程中的关键酶,在胆碱能突触间,能够对乙酰胆碱产生降解作用,影响神经递质对突触后膜的兴奋刺激。既往研究^[15]表明,AChE 活性降低可能与老年患者 POD 发生存在关联,AChE 活性降低同时伴随着 TNF- α 等炎症因子水平增高,也提示炎症反应可能通过影响 AChE 活性,而诱导谵妄发生。本研究结果显示,两组患者术后 1 h 的 AChE 水平相比术前降低($P < 0.05$),但观察组高于对照组($P < 0.05$),提示手术、麻醉能够引起 AChE 活性降低,而右美托咪定能够减轻这种影响。

综上,对于闭环靶控吸入七氟醚麻醉老年腹部手术患者,术中应用右美托咪定能够有效降低 POD 发生率,促进术后恢复,其机制可能与抑制炎症反应和改善 AChE 活性有关。

参考文献

- [1] 朱娜娜,沈华春,程勇,等. 胰岛素样生长因子-1 水平与老年腹部术后谵妄的相关性[J]. 中国老年学杂志,2019,39(9): 2141-2144.
- [2] Duan X, Coburn M, Rossaint R, et al. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials [J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2018, 121(2): 384-397.
- [3] 高星,管慧莲,代明胜,等. 听力减退与全麻腹部手术患者术后谵妄的相关性[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(6): 535-539.
- [4] 徐保芹,王洁,张超,等. 右美托咪定对妇科腹腔镜手术患者血浆胃动素及术后不良反应的影响[J]. 医学研究生学报,2019,32(5): 526-531.
- [5] Aouad MT, Zeeni C, Nawwar RA, et al. Dexmedetomidine for Improved Quality of Emergence From General Anesthesia: A Dose-Finding Study [J]. *Anesth Analg*, 2019, 129(6): 1504-1511.
- [6] 丁容,张文奇,颜聪,等. 靶控输注异丙酚与七氟醚吸入对老年患者术后苏醒和认知功能影响比较[J]. 现代仪器与医疗, 2019, 25(2): 62-65.
- [7] Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(4): 192-214.
- [8] 洪亮,孙加奎,沈骁,等. 心脏手术后谵妄的危险因素分析及预测模型构建[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(12): 1195-1200.
- [9] 程敏,张驰,董乃夫,等. 老年术后睡眠障碍与术后谵妄的研究进展[J]. 中国实验诊断学,2020,24(12): 2076-2078.
- [10] Vallapu S, Panda NB, Samagh N, et al. Efficacy of Dexmedetomidine as an Adjuvant to Local Anesthetic Agent in Scalp Block and Scalp Infiltration to Control Postcraniotomy Pain: A Double-Blind Randomized Trial [J]. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 2018, 9(1): 73-79.
- [11] Hughes CG, Morandi A, Girard TD, et al. Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness [J]. *Anesthesiology*, 2013, 118(3): 631-639.
- [12] Saxena S, Maze M. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery [J]. *La Presse Médicale*, 2018, 47(4): 73-81.
- [13] Wang F. Postoperative Cognitive Dysfunction: Current Developments in Mechanism and Prevention [J]. *Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research*, 2014, 20(10): 1908-1912.
- [14] Ritter C, Tomasi CD, Dal-Pizzol F, et al. Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients [J]. *Critical care (London, England)*, 2014, 18(3): 106-113.
- [15] 邢志群,李德军,赵宝,等. 45 例老年患者术后谵妄与乙酰胆碱酯酶活性及炎症指标关联性[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(3): 92-98.

(收稿日期:2022-02-24

修回日期:2022-04-07)