

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.05.013

❖ 临床研究 ❖

右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者术后谵妄和炎症因子的影响

梁冰¹, 李玲¹, 吴玉龙¹, 贾玲¹, 王靠¹, 陈康¹, 陈宇²

(1. 江苏省人民医院重庆医院麻醉科, 重庆 401420; 2. 南京医科大学第一附属医院麻醉与围手术期医学科, 江苏 南京 210029)

【摘要】目的: 探讨右美托咪定对心脏瓣膜置换术患者术后谵妄 (POD) 的预防作用及其可能机制。**方法:** 将 130 例行心脏瓣膜置换术患者按照麻醉方式不同分为对照组与观察组, 每组各 65 例。麻醉诱导后, 观察组予以右美托咪定输注; 对照组则予以等量生理盐水泵注。比较两组患者术后 7 d 内 POD 发生情况, 于术前及术后 24 h 检测血清神经损伤标志物 [神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、S100 钙结合蛋白 B (S100β)] 和炎症因子 [肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、白细胞介素 6 (IL-6)], 并比较术后一般情况和不良反应发生情况。**结果:** 观察组患者拔管后 5 min 和 30 min 的 RSAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$), 拔管后 30 min 的 VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者 POD 发生率低于对照组 (18.46% vs. 36.92%, $P < 0.05$), 谵妄持续时间短于对照组 ($P < 0.05$); 术后 24 h, 两组患者血清 NSE、S100β 和 TNF-α、IL-6 水平均升高, 但观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者术后舒芬太尼用量少于对照组 ($P < 0.05$), ICU 停留时间短于对照组 ($P < 0.05$); 两组术后 48 h 内不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 右美托咪定输注降低心脏瓣膜置换术患者 POD 发生率, 抑制炎症反应。

【关键词】 心脏瓣膜置换术; 术后谵妄; 右美托咪定; S100β; 炎症

【中图分类号】 R614 **【文献标志码】** A

Effects of dexmedetomidine on postoperative delirium and inflammatory factors in patients undergoing cardiac valve replacement under CPB

LIANG Bing¹, LI Ling¹, WU Yu-long¹, JIA Ling¹, WANG Que¹, CHEN Kang¹, CHEN Yu²

(1. Department of Anesthesiologist, Chongqing Hospital, Jiangsu Provincial Hospital, Chongqing 401420; 2. Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the preventive effect of continuous infusion of dexmedetomidine on postoperative delirium (POD) in patients undergoing cardiac valve replacement and its possible mechanism. **Methods:** 130 patients with cardiac valve replacement were divided into control group and observation group according to different anesthesia methods, with 65 cases in each group. After anesthesia induction, the observation group was given infusion of dexmedetomidine, and the control group was given the same amount of normal saline pumping. The occurrence of POD within 7 days after operation was compared between the two groups. Serum nerve injury markers [neuron-specific enolase (NSE), S100β] and inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6)] were detected before and 24 hours after operation, and the general condition and adverse reactions after operation were compared. **Results:** The RSAS scores at 5 and 30 minutes after extubation of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.05$), and the VAS scores at 30 minutes after extubation were lower than those of the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the incidence of POD in the observation group was decreased (18.46% vs. 36.92%, $P < 0.05$), and the duration of delirium was shortened ($P < 0.05$). At 24 h after operation, the levels of serum NSE, S100β, TNF-α and IL-6 in both groups increased, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the dosage of sufentanil in the observation group was reduced ($P < 0.05$), and the ICU stay time was shortened ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups within 48 hours after operation ($P > 0.05$). **Conclusion:** Dexmedetomidine infusion can reduce the incidence of POD in patients undergoing cardiac valve replacement, and inhibiting inflammatory response.

【Key words】 Heart valve replacement; Postoperative delirium; Dexmedetomidine; s100β; Inflammation

基金项目: 江苏省卫生健康发展中心 2021 年度开放课题 (JSHD2021006)

作者简介: 梁冰 (1983 -), 男, 主治医师。E-mail: 13983232934@163.com

通讯作者: 李玲。E-mail: mzk0429@163.com

术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 是术后出现的一种急性脑功能障碍,以意识改变、情绪障碍及注意力不集中等为主要表现^[1]。POD 在体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 下心脏手术后较为常见,发生率可达到 37% ~ 52%,其发生可使得患者住院时间延长,医疗费用增加,且与较高的死亡率紧密关联,严重影响患者预后^[2]。因此,POD 的预防是围手术期管理研究的热点。右美托咪定是一种具有镇静、镇痛及抗焦虑等多重药理作用的辅助镇静药,可通过调节睡眠、抑制炎症反应和调节交感神经的兴奋性,而产生围术期脑保护作用^[3-4]。已有研究^[5]显示,右美托咪定的使用可提高全麻手术患者苏醒质量,对于预防 POD 的发生有积极作用。但目前关于右美托咪定对 CPB 下心脏手术患者 POD 的预防研究尚少。为此,本研究拟探讨术中输注右美托咪定对 CPB 下心脏瓣膜置换术患者发生 POD 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2021 年 1 月至 2023 年 8 月江苏省人民医院重庆医院收治并行心脏瓣膜置换术的 130 例患者作为研究对象。按照麻醉方式不同将患者分为对照组与观察组,每组各 65 例。纳入标准:(1)择期行心脏瓣膜置换术;(2)年龄 40 ~ 75 岁;(3)体质指数 (BMI) 为 18 ~ 25 kg/m²;(3)美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 分级为 II 或 III 级;(4)心功能纽约心脏病学会 (New York heart association, NYHA) 分级为 II 或 III 级。排除标准:(1)既往有心脏手术史者;(2)既往有中枢神经系统病史者;(3)左室射血分数 (left ventricular ejection fractions, LVEF) < 45%;(4)伴有严重精神障碍者;(5)严重肝肾障碍者;(6)严重急慢性感染者;(7)有右美托咪定禁忌症者。本研究符合《赫尔辛基宣言》的相关要求。

1.2 麻醉方法

入室后,对患者进行心电图、脉搏血氧饱和度和血压等常规监测,予以面罩吸氧,开放静脉通路。局麻下,经桡动脉进行穿刺置管,对有创血压进行监测。麻醉诱导:依次使用咪达唑仑、舒芬太尼、依托咪酯静脉注射,剂量分别为 0.04 ~ 0.06 mg/kg、0.5 ~ 1.0 μg/kg、0.2 ~ 0.3 mg/kg,并予以罗库溴铵 (剂量为 0.6 ~ 1.0 mg/kg),气管插管后,予以机械通气,潮气量为 6 ~ 8 mL/kg,呼吸比为 1:2,通气频率为 12 ~ 16 次/min,将呼气末二氧化碳分压维持在 35 ~ 45 mmHg。麻醉诱导后,观察组予以右美托咪

定 (上海恒瑞医药有限公司) 输注,先予以负荷剂量 1 μg/kg,10 min 以后按 0.5 μg · kg⁻¹ · h⁻¹ 进行持续泵注,直至术毕;对照组则予以等量生理盐水泵注。麻醉维持使用丙泊酚 (剂量为 4 ~ 12 mg/kg) 静脉注射,予以七氟烷 1.0 ~ 1.3 最低肺泡气有效浓度 (minimum alveolar concentration, MAC) 吸入,并予以罗库溴铵 (剂量为 0.3 ~ 0.6 mg/kg),将脑电双频指数维持在 40 ~ 60。术后予以自控静脉镇痛,使用舒芬太尼 (剂量为 2.0 μg/kg),生理盐水稀释到 100 mL,背景剂量为 2 mL/h,锁定时间设定为 15 min。

1.3 观察指标

(1) 苏醒情况:记录患者拔管后 5 min 和拔管后 30 min 的视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 和 Richmond 躁动-镇静评分 (Richmond agitation and sedation scale, RSAS) 评分, VAS 评分 0 ~ 10 分,数值越大,疼痛越严重;RSAS 评分 1 分 ~ 7 分,数值越小,说明镇静程度越深。(2) POD 发生情况,对患者术后 7 d 内 POD 发生情况进行评估,使用意识紊乱测评法 (confusion assessment method, CAM)^[6]:①出现意识状态的急性改变;②表现出注意力不集中;③有思维紊乱的表现;④意识改变。若具备①和②,及③或④之一时,即定义为阳性。(3) 神经损伤标志物:于术前和术后 24 h,对患者进行静脉血采集,抽取 3 mL,经 15 min 离心处理 (3 000 r/min) 得到血清,使用酶联免疫吸附法行神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 和 S100 钙结合蛋白 B (S100 calcium-binding protein B, S100β) 的检测。(4) 炎症因子:于术前和术后 24 h,对患者进行静脉血采集,抽取 3 mL,使用酶联免疫吸附法进行肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α, TNF-α) 的检测,并同法检测白细胞介素 6 (IL-6) 水平。(5) 术后一般情况和不良反应:记录两组术后舒芬太尼用量、机械通气时间和重症加强护理病房 (intensive care unit, ICU) 停留时间,并统计两组术后 48 h 内不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

使用 SPSS17.0 软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较使用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以 [*n* (%)] 表示,组间比较使用独立样本 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	观察组($n=65$)	对照组($n=65$)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.127	0.722
男	39 (60.00)	37 (56.92)		
女	26 (40.00)	28 (43.08)		
年龄(岁)	58.58 \pm 5.21	57.49 \pm 5.37	1.175	0.242
BMI(kg/m ²)	21.56 \pm 1.74	22.01 \pm 1.69	1.496	0.137
ASA分级			0.127	0.722
II	26 (40.00)	28 (43.08)		
III	39 (60.00)	37 (56.92)		
CPB时间(min)	69.12 \pm 11.25	70.24 \pm 10.74	0.581	0.563
手术时间(min)	214.25 \pm 18.69	210.78 \pm 19.13	1.046	0.298

2.2 两组患者镇静和镇痛评分比较

与对照组比较,观察组患者拔管后5 min和30 min的RSAS评分更低($P < 0.05$),且拔管后30 min的VAS评分更低($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者镇静和镇痛评分比较 ($\bar{x} \pm s$,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($n=65$)	3.48 \pm 1.10	1.84 \pm 0.59	3.61 \pm 0.74	3.82 \pm 0.36
对照组($n=65$)	3.53 \pm 1.08	2.31 \pm 0.64	4.08 \pm 0.77	4.01 \pm 0.25
t 值	0.261	4.353	3.548	3.495
P 值	0.794	<0.001	0.001	0.001

2.3 两组患者POD发生情况比较

与对照组比较,观察组患者POD发生率下降($P < 0.05$),谵妄持续时间缩短($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组患者神经损伤标志物比较

术后24 h,两组患者血清NSE和S100 β 水平均增高($P < 0.05$),但观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

表3 两组患者POD发生情况 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	POD	谵妄持续时间(d)
观察组($n=65$)	12 (18.46)	1.84 \pm 0.53
对照组($n=65$)	24 (36.92)	2.59 \pm 0.78
t/χ^2 值	5.532	6.412
P 值	0.019	<0.001

表4 两组患者血清神经损伤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	NSE		S100 β	
	术前	术后24 h	术前	术后24 h
观察组($n=65$)	9.34 \pm 1.39	38.46 \pm 11.39 *	0.16 \pm 0.04	0.55 \pm 0.17 *
对照组($n=65$)	9.25 \pm 1.43	47.68 \pm 12.58 *	0.17 \pm 0.05	0.71 \pm 0.24 *
t 值	0.364	4.380	1.259	4.386
P 值	0.717	<0.001	0.210	<0.001

* $P < 0.05$,与同组术前比较。

2.5 两组患者炎症因子比较

术后24 h,两组患者术后24 h血清IL-6和TNF- α 水平均增高($P < 0.05$),但观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组患者炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	IL-6		TNF- α	
	术前	术后24 h	术前	术后24 h
观察组($n=65$)	36.41 \pm 5.72	64.25 \pm 9.37 *	26.37 \pm 4.78	62.34 \pm 9.14 *
对照组($n=65$)	38.21 \pm 6.45	82.78 \pm 10.21 *	25.12 \pm 5.12	78.45 \pm 10.36 *
t 值	1.683	10.780	1.439	9.401
P 值	0.095	<0.001	0.153	<0.001

* $P < 0.05$,与同组术前比较。

2.6 两组患者术后一般情况和不良反应比较

相比于对照组,观察组患者术后舒芬太尼用量减少($P < 0.05$),ICU停留时间缩短($P < 0.05$);两组患者术后48 h内不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表6。

表6 两组术后一般情况和不良反应发生情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	术后舒芬太尼用量(μ g)	机械通气时间(h)	ICU停留时间(h)	不良反应	
				恶心呕吐	皮肤瘙痒
观察组($n=65$)	87.25 \pm 15.69	23.15 \pm 5.78	39.12 \pm 2.78	9 (13.85)	5 (7.69)
对照组($n=65$)	95.78 \pm 17.12	25.04 \pm 5.49	46.58 \pm 3.69	15 (23.08)	7 (10.77)
t/χ^2 值	2.961	1.911	13.018	1.840	0.367
P 值	0.004	0.058	<0.001	0.175	0.545

3 讨论

POD的发生与手术创伤应激、麻醉所致的中枢 β 淀粉样蛋白沉积、炎症反应等多种因素有关^[7]。心脏瓣膜置换术由于操作复杂、CPB时间长,创伤应激和炎症反应较明显,POD发生率高^[8]。临床实践中,优化围术期麻醉管理对预防POD有着重要意义。本研究表明右美托咪定输注能够有效预防心脏瓣膜置换术患者POD的发生。

右美托咪定具有一定脑神经保护作用^[9],可通过介导NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)途径促进自噬、抑制炎症,对围术期认知功能障碍产生预防作用^[10]。本研究对心脏瓣膜置换术患者予以右美托咪定泵注,观察组POD发生率低于对照组,且谵妄持续时间缩短,说明右美托咪定输注对于可有效预防心脏瓣膜置换术患者POD的发生。NSE是一种细胞内蛋白质,主要存在于神经元中;

S100 β 蛋白是一种钙结合蛋白,在神经胶质细胞中有着广泛表达;二者在各种类型脑损伤中均会出现表达增高,作为神经损伤标志物,能够反映脑损伤程度^[11]。本研究显示,术后 24 h,两组血清 NSE、S100 β 蛋白均出现增高,提示心脏瓣膜置换术对患者造成了神经损伤,而右美托咪定能够减轻这种神经损伤,这也从分子水平证实了右美托咪定的脑神经保护作用,从而预防 POD。

炎症反应是 POD 的重要发生机制^[12]。手术创伤应激、麻醉药物以及术后疼痛可引起炎症因子释放增加,导致中枢系统炎症反应,使得血脑屏障异常改变和海马损伤,进而诱发 POD^[13]。IL-6、TNF- α 是参与机体炎症反应的重要炎症因子,其水平增高,可介导中枢炎症,参与 POD 病理过程^[12]。本研究发现,术后 24 h,两组血清 IL-6、TNF- α 水平均显著增高,但观察组患者低于对照组,表明右美托咪定能够下调 IL-6、TNF- α 表达,减轻炎症反应。右美托咪定还可通过介导 NF- κ B 途径抑制炎症反应,调控胆碱能通路,发挥抗炎作用,抑制神经炎症的启动过程,缓解围术期神经炎症,从而发挥神经保护作用^[14-15]。故推测抑制炎症反应可能是右美托咪定预防 POD 的重要机制。

术后疼痛及阿片类药物的使用也是 POD 的影响因素^[16-17]。本研究发现,观察组患者拔管后 30 minVAS 评分和 RSAS 评分低于对照组,且术后 48 h 内舒芬太尼用量显示减少,提示右美托咪定的使用不仅能够为患者提供更好的苏醒管理,且能减少术后阿片类药物消耗,因而有助于减少 POD 的发生。本研究中,观察组 ICU 停留时间短于对照组,表明右美托咪定能够促进患者术后恢复。此外,本研究中,两组不良反应发生率无明显差异,说明右美托咪定输注安全性较高。

综上,右美托咪定输注可有效预防 CPB 下心脏瓣膜置换术患者 POD 的发生,抑制炎症反应,减少术后阿片类药物消耗,利于术后恢复。

参考文献

[1] Chanques G, Ely EW, Garnier O, et al. The 2014 updated version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit compared to the 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and other current methods used by intensivists[J]. *Annals of Intensive Care*, 2018, 8(1):33.

[2] Xiong X, Chen D, Shi J. Is perioperative dexmedetomidine associated with a reduced risk of perioperative neurocognitive disorders following cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8:645975.

[3] 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.

[4] Kho W, Von Haefen C, Paeschke N, et al. Dexmedetomidine restores autophagic flux, modulates associated microRNAs and the cholinergic anti-inflammatory pathway upon LPS-treatment in rats[J]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2022, 17(1-2):261-276.

[5] 李玉霞,彭景燕,王春平等.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[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(8):996-999.

[6] Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium[J]. *European Journal of Anaesthesiology*, 2017, 34(4):192-214.

[7] Hong H, Zhang DZ, Li M, et al. Impact of dexmedetomidine supplemented analgesia on delirium in patients recovering from orthopedic surgery: a randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiology*, 2021, 21(1):223.

[8] 刘伟,张雷,吴昊,等.基于视觉分析脑电图的镇静管理对体外循环心脏瓣膜置换术患者术后谵妄的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(2):136-139.

[9] Sato K, Kimura T, Nishikawa T, et al. Neuroprotective effects of a combination of dexmedetomidine and hypothermia after incomplete cerebral ischemia in rats[J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2010, 54(3):377-382.

[10] Zhang L, Xiao F, Zhang J, et al. Dexmedetomidine mitigated NLRP3-mediated neuroinflammation via the ubiquitin-autophagy pathway to improve perioperative neurocognitive disorder in mice[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12:646265.

[11] 杜良琴,刘卫华,李介华.血清 NSE、S100 β 与术后谵妄关系研究[J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(11):37-39.

[12] 朱姣,桂潇,李文迁,等.丙泊酚麻醉与老龄大鼠术后谵妄及炎症反应的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(10):1198-1200.

[13] Elsherbini A, Kirov AS, Dinkins MB, et al. Association of a β with ceramide-enriched astrosomes mediates a β neurotoxicity[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2020, 8(1):60.

[14] Wang L, Liu H, Zhang L, et al. Neuroprotection of dexmedetomidine against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats: involved in inhibition of NF- κ B and inflammation response[J]. *Biomolecules & Therapeutics*, 2017, 25(4):383-389.

[15] Bao N, Tang B. Organ-protective effects and the underlying mechanism of dexmedetomidine[J]. *Mediators of Inflammation*, 2020, 2020:6136105.

[16] Patel M, Onwochei DN, Desai N. Influence of perioperative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in adult patients undergoing cardiac surgery[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2022, 129(1):67-83.

[17] Chi YL, Li ZS, Lin CS, et al. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2017, 21(6):1346-1354.

(收稿日期:2023-12-17)

修回日期:2024-02-02)