

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.23.012

右美托咪定复合地佐辛对高龄全膝关节置换术后 早期认知功能的影响*

谢恒韬, 贾一帆, 潘侠, 何旋, 王娟, 王龙[△]

(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430223)

摘要:目的 探讨右美托咪定复合地佐辛对高龄全膝关节置换术(TKA)后患者早期认知功能的影响。方法 选取医院2015年3月至2017年10月行TKA治疗的膝骨关节炎患者90例,随机分为观察组和对照组,各45例。两组患者均在麻醉诱导前静脉输注负荷剂量右美托咪定0.5 μg/kg,10 min内输注完毕,以0.4 μg/(kg·h)的速率维持至手术结束前30 min;观察组患者于切口前静脉推注地佐辛0.1 mg/kg;对照组患者输注相同剂量的0.9%氯化钠注射液。结果 两组患者术后第1日(T₁)至第7日(T₄)血清S-100β蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血清皮质醇(Cor)水平均明显高于麻醉诱导前(T₀)($P < 0.05$),且观察组患者明显低于对照组患者($P < 0.05$);第3日(T₂),观察组患者简明心智评分测验量表(MMSE)评分明显高于对照组($P < 0.05$);观察组患者术后认知功能障碍(POCD)发生率为17.78%,明显低于对照组的37.78%($P < 0.05$);观察组患者术后舒芬太尼用量及补救镇痛率明显低于对照组($P < 0.05$);两组患者围术期不良反应发生率比较无明显差异($P > 0.05$)。结论 右美托咪定复合地佐辛可有效降低高龄TKA后患者血清S-100β蛋白、NSE、Cor水平,降低术后认知功能障碍的发生率,减少术后镇痛药物的用量,值得临床推广。

关键词:右美托咪定;地佐辛;全膝关节置换;认知

中图分类号:R969.4;R971.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)23-0037-04

Effect of Dexmedetomidine Combined with Dezocine on Early Cognitive Function in Elderly Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty

Xie Hengtao, Jia Yifan, Pan Xia, He Xuan, Wang Juan, Wang Long

(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China 430223)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of dexmedetomidine combined with dezocine on early cognitive function in elderly patients undergoing total knee arthroplasty(TKA). **Methods** Totally 90 elderly patients undergoing TKA admitted to our hospital from March 2015 to October 2017 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 45 cases in each group. The two groups received intravenous infusion of 0.5 μg/kg dexmedetomidine before induction of anesthesia within 10 min, and the rate of 0.4 μg/(kg·h) was maintained until 30 min before the end of the operation. The observation group received intravenous infusion of 0.1 mg/kg dezocine before the skin incision while the control group was injected with the same dose of 0.9% Sodium Chloride Injection. **Results** The levels of serum S-100β protein, NSE, Cor from 1 d after operation(T₁) to 7 d after operation(T₄) were higher than those before anesthesia induction(T₀)($P < 0.05$), and those in the observation group were lower than those in the control group($P < 0.05$). 3 d after operation(T₃), the MMSE score of the observation group was higher than that of the control group($P < 0.05$). The incidence rate of POCD in the observation group was 17.18%, which was significantly lower than 37.78% in the control group($P < 0.05$). The dosage of sufentanil and the rate of remedial analgesia in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$). During perioperative period, there was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine combined with dezocine can significantly reduce the levels of S-100β protein, NSE and Cor in elderly patients undergoing TKA, reduce the incidence rate of POCD and the dosage of postoperative analgesic drugs, which is worthy of clinical promotion.

Key words: dexmedetomidine; dezocine; total knee arthroplasty; cognition

全膝关节置换术(TKA)是治疗中重度膝骨关节炎(OA)的主要治疗手段,手术患者年龄大多较大,常伴有椎间隙变窄、骨质增生、韧带钙化等腰椎退行性病变,同时围术期需常规应用抗凝药物预防血栓,故高龄患者

行TKA多采用全身麻醉,瑞芬太尼复合麻醉是导致术后认识功能障碍(POCD)的独立危险因素^[1-2]。右美托咪定为新型α₂-肾上腺素受体激动剂,具有镇静、抗焦虑、镇痛、催眠、维持血流动力学平稳、减轻应激反应、抗

*基金项目:湖北省自然科学基金[2014CKB497]。

第一作者:谢恒韬,男,博士研究生,主治医师,研究方向为慢性疼痛机制,(电子信箱)heng_823@163.com。

[△]通信作者:王龙,博士研究生,教授,硕士研究生导师,主任医师,研究方向为围术期脏器保护与疼痛机制,(电话)027-88041911(电子信箱)wanglonghu@163.com。

交感作用、保护神经等功能^[3]。王昆等^[4]的前瞻性随机对照研究发现,右美托咪定复合舒芬太尼静脉自控镇痛可有效改善老年脊柱手术患者的术后镇痛效果和术后早期认知功能,降低POCD的发生率。地佐辛是一种可减轻围术期痛觉过敏、抑制伤害性刺激传导的 κ 受体激动剂和 μ 受体拮抗剂,已广泛应用于关节置换术中的麻醉及术后镇痛^[5]。本研究中探讨了右美托咪定复合地佐辛对TKA后早期认知功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄60~80岁;膝关节疼痛明显,影像

学检查提示单OA;择期行TKA术;本研究经我院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:双膝OA;术前简明心智评分测验量表(MMSE) ≤ 23 分;本研究药物禁忌证;合并中枢神经系统疾病或精神障碍;有长时间服用镇静药物、抗抑郁药物史等;酒精或毒品依赖史。

病例选择与分组:选取医院2015年3月至2017年10月行TKA治疗OA患者90例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=45$)

组别	性别(例)		年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	侧别		体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	ASA 分级(例)		术中输液量 ($\bar{X} \pm s$, mL)	术中出血量 ($\bar{X} \pm s$, mL)	麻醉时间 ($\bar{X} \pm s$, min)	手术时间 ($\bar{X} \pm s$, min)
	男	女		左	右		II级	III级				
观察组	20	25	68.5 $\pm$ 8.7	19	26	22.3 $\pm$ 2.0	29	16	1875 $\pm$ 220	475 $\pm$ 120	140 $\pm$ 18	125 $\pm$ 19
对照组	17	28	67.6 $\pm$ 9.3	22	23	21.5 $\pm$ 2.3	31	14	1900 $\pm$ 135	469 $\pm$ 155	138 $\pm$ 14	130 $\pm$ 17
t/χ^2 值	0.41		0.47	0.40		1.76	0.20		0.19	0.21	0.59	1.32
P 值	0.52		0.64	0.53		0.08	0.66		0.87	0.84	0.56	0.19

注:ASA为美国麻醉医师协会。

1.2 麻醉及镇痛方法

术前未用药,常规禁食禁饮,进入手术室后开放外周静脉通道,连接心电监护仪常规检测血压、心电图及血氧饱和度,局部麻醉下行右颈内静脉穿刺便于输液及监测中心静脉压(CVP)。两组患者麻醉诱导前均静脉输注负荷剂量0.5 μ g/kg盐酸右美托咪定注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20090248,规格为每支2mL:200 μ g),10min内输注完毕,以0.4 μ g/(kg $\cdot$ h)的速率维持至手术结束前30min。静脉注射异丙酚1~2mg/kg,芬太尼2~5 μ g/kg,维库溴铵0.08~0.14mg/kg以进行麻醉诱导,气管插管后行机械通气,氧流量1~2L/min,通气频率10~12次/分,潮气量8~10mL/kg,呼吸比1:2,维持呼气末二氧化碳分压35~45mmHg。静脉输注异丙酚0.05~0.06mg/(kg $\cdot$ min)和瑞芬太尼0.05~0.10 μ g/(kg $\cdot$ min),每隔0.5h静脉输注维库溴铵0.04mg/kg进行麻醉维持,脑电双频谱指数(BIS)值维持40~60。两组患者进入外科麻醉期后静脉输注复方乳酸钠林格溶液,术中依据患者血压和心率等循环功能指标情况调整药物及液体输注速度,必要时应用血管活性药物。观察组患者于切皮前静脉注射地佐辛注射液(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20080329,规格为每支1mL:5mg)0.1mg/kg,对照组患者输注相同剂量的0.9%氯化钠注射液。两组患者手术结束前均0.5h静脉注射舒芬太尼0.2 μ g/kg,缝皮开始静脉注射氟比洛芬酯50mg并停止输注麻醉药

品,所有手术均由同一术者完成。手术结束后将患者送至麻醉恢复室,待其自主呼吸恢复后拔出气管插管,并连接电子镇痛泵,镇痛药物配方:舒芬太尼2 μ g/kg混合0.9%氯化钠注射液至100mL,负荷剂量为10mL,背景输注速度为2mL/h,PCA剂量为0.5mL,锁定时间为15min,镇痛持续至术后48h。

1.3 观察指标

麻醉诱导前(T_0)、术后第1日(T_1)、第3日(T_2)、第5日(T_3)、第7日(T_4)抽取颈内静脉球部血,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定S-100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和血清皮质醇(Cor)水平采用放射免疫法测定,检测仪器为Immulin1000型全自动分析仪(德国西门子),试剂盒由德国罗氏公司提供; T_1 、 T_2 、 T_3 时点两组患者MMSE评分、术后POCD发生情况(MMSE ≤ 24 分定义为POCD);术后镇痛药物使用次数及舒芬太尼使用剂量;术后不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 来表示,组间比较采用 t 检验,重复测量数据采用方差分析;计数资料以百分数表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

右美托咪定可与中枢神经元突触前膜 α_2 受体高度

表2 两组患者血清生化指标比较($n=45$)

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
S-100 β 蛋白 ($\mu\text{g/L}$)	观察组	0.13 $\pm$ 0.05	0.85 $\pm$ 0.15 ^{*Δ}	0.64 $\pm$ 0.10 ^{*Δ}	0.44 $\pm$ 0.08 ^{*Δ}	0.35 $\pm$ 0.09 ^{*Δ}
	对照组	0.14 $\pm$ 0.06	1.35 $\pm$ 0.27 [*]	1.12 $\pm$ 0.23 [*]	0.93 $\pm$ 0.16 [*]	0.56 $\pm$ 0.11 [*]
NSE($\mu\text{g/L}$)	观察组	5.6 $\pm$ 1.7	8.5 $\pm$ 3.1 ^{*Δ}	12.3 $\pm$ 3.5 ^{*Δ}	10.7 $\pm$ 2.8 ^{*Δ}	7.3 $\pm$ 2.2 ^{*Δ}
	对照组	5.5 $\pm$ 1.5	14.4 $\pm$ 3.6 [*]	18.5 $\pm$ 3.5 [*]	15.8 $\pm$ 3.2 [*]	11.2 $\pm$ 2.9 [*]
Cor(mmol/L)	观察组	305.5 $\pm$ 58.7	392.5 $\pm$ 54.3 ^{*Δ}	372.3 $\pm$ 55.9 ^{*Δ}	347.5 $\pm$ 52.3 ^{*Δ}	334.2 $\pm$ 42.8 ^{*Δ}
	对照组	308.3 $\pm$ 62.5	465.7 $\pm$ 55.7 [*]	427.6 $\pm$ 43.5 [*]	400.8 $\pm$ 50.6 [*]	380.2 $\pm$ 50.7 [*]

注:与本组 T₀ 时点比较, * $P < 0.05$; 与对照组同时点比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表3 两组患者 MMSE 评分及 POCD 发生情况比较($n=45$)

组别	MMSE 评分($\bar{X} \pm s$, 分)			POCD 发生情况 [例(%)]
	T ₁	T ₂	T ₃	
观察组	28.2 $\pm$ 1.5	26.5 $\pm$ 1.3	27.2 $\pm$ 1.6	8(17.78)
对照组	28.5 $\pm$ 1.8	24.4 $\pm$ 1.2	26.8 $\pm$ 1.8	17(37.78)
F/χ^2 值	0.86	7.96	1.11	4.49
P 值	0.39	0.00	0.27	0.03

表4 两组患者术后镇痛情况比较($n=45$)

组别	舒芬太尼用量($\bar{X} \pm s$, mL)	补救镇痛[例(%)]
观察组	85.7 $\pm$ 12.7	10(22.22)
对照组	96.3 $\pm$ 10.5	20(44.44)
t/χ^2 值	4.32	5.00
P 值	0.00	0.03

表5 两组患者术后不良反应发生情况比较[例(%), $n=45$]

组别	心动过速	高血压	心动过缓	低血压	恶心呕吐	呼吸抑制	皮肤瘙痒	头晕	合计
观察组	3(6.67)	2(4.44)	0(0)	0(0)	1(2.22)	1(2.22)	2(4.44)	6(13.33)	15(33.33)
对照组	0(0)	1(2.22)	2(4.44)	1(2.22)	2(4.44)	0(0)	3(6.67)	5(11.11)	14(31.11)
χ^2 值	3.10	0.35	2.05	1.01	0.35	1.01	0.21	0.10	0.05
P 值	0.08	0.56	0.15	0.32	0.56	0.32	0.64	0.75	0.82

POCD 的效果优于单纯应用右美托咪定。

海马是中枢神经系统记忆功能区,其表面存在大量糖皮质激素受体,手术创伤、疼痛等应激刺激高龄患者体内皮质醇水平明显上升,大量皮质醇长时间刺激海马表面受体易致海马神经元受损。S-100 β 蛋白、NSE 可在海马神经元损伤时从受损的神经元漏出,并经过血脑屏障进入血液循环,故血清 S-100 β 蛋白、NSE 水平可间接反映海马区神经元损伤情况^[11-12]。本研究结果显示,术后 T₁ 至 T₄,对照组患者血清 S-100 β 蛋白、NSE 及 Cor 水平明显高于观察组患者($P < 0.05$),说明右美托咪定复合地佐辛可有效减轻手术应激对高龄患者海马神经元的损伤。本研究结果显示,观察组患者术后舒芬太尼用量及补救性镇痛次数明显低于对照组,进一步说明两药联用可有效降低术后疼痛,减少镇痛药物的应用。两组患者术后不良反应发生率均无统计学差异,说明联合用药并未增加不良反应,安全性较高。

综上所述,右美托咪定复合地佐辛可有效降低高龄

特异性结合,激活突触前膜受体而抑制去甲肾上腺素的释放,阻断疼痛信号传导,激活突出后膜受体可明显抑制交感神经活性,避免心动过速及血压上升,抑制谷氨酸的释放而降低大脑皮质的敏感性,明显抑制血清白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的释放,具有明显的抗炎效应,避免围术期患者出现痛觉过敏^[6]。此外,右美托咪定可有效延缓局部麻醉药物代谢,延长药物作用时间,降低罗哌卡因等药物的半数有效浓度,其已被广泛应用于骶管阻滞及区域神经阻滞等^[7-8]。地佐辛是一种结构类似于喷他佐辛的新型的阿片类镇痛药物,可激活 κ 受体并拮抗 μ 受体,进而抑制伤害性刺激的传导,具有起效快、镇痛效果强、耐受性好、不良反应少、药物成瘾性低等特点,可有效减少麻醉苏醒期的躁动及术后镇痛药物的剂量,已被广泛应用于围术期镇痛、癌症三级止痛等^[9-10]。

POCD 是高龄患者手术后常见的中枢神经系统并发症,患者年龄、术前用药、麻醉药物、麻醉深度、麻醉时间、手术类型均与 POCD 的发生存在密切关系。本研究中观察组 POCD 的发生率为 17.78%,明显低于对照组的 37.78%;术后第 3 日,观察组患者 MMSE 评分明显高于对照组患者,说明右美托咪定复合地佐辛预防

TKA 后患者的血清 S-100 β 蛋白、NSE、Cor 水平,降低术后 POCD 的发生率,减少术后镇痛药物的应用,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 徐莹华,梁婧,杨泽勇.老年患者早期术后认知功能障碍与神经特异性烯醇化酶的表达[J].中国老年学杂志,2010,30(21):3158-3159.
- [2] 谭振,康鹏德,裴福兴,等.多模式镇痛下收肌管与股神经阻滞在全膝关节置换术后初期镇痛及早期康复中的作用[J].中华骨科杂志,2015,35(9):914-920.
- [3] Liang X, Zhou M, Feng JJ, et al. Efficacy of dexmedetomidine on postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 12113-12134.
- [4] 王昆,李成文,史继红,等.右美托咪定复合舒芬太尼自控静脉镇痛对老年脊柱手术患者术后认知功能的影响[J].中华医学杂志,2015,95(30):2437-2441.
- [5] 师小伟,孙海峰,董波,等.地佐辛超前镇痛对全髋关节置换术病人术后芬太尼的节俭效果[J].中华麻醉学杂志,