

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.14.015

右美托咪定联合血必净对胃肠癌根治术后谵妄的影响*

李广伟, 田玉红, 赵 军

(河北省秦皇岛市第二医院麻醉科, 河北 秦皇岛 066600)

摘要:目的 探讨右美托咪定联合血必净对胃肠癌根治术后谵妄的影响。方法 选取医院2015年1月至2017年12月收治的胃肠癌根治术患者216例,随机分为常规麻醉组、右美托咪定组、血必净组和联合组,各54例。4组患者均予枸橼酸舒芬太尼注射液、丙泊酚乳状注射液、苯磺顺阿曲库铵,常规麻醉组患者麻醉诱导时加用等量0.9%氯化钠注射液,右美托咪定组患者加用盐酸右美托咪定注射液(1.0 μg/kg,泵注20 min),血必净组患者加用血必净注射液50 mL静脉滴注,联合组患者加用盐酸右美托咪定注射液联合血必净注射液(两药用法分别同前)。结果 常规麻醉组、血必净组、右美托咪定组、联合组患者术后3 d白细胞介素6、肿瘤坏死因子-α及C反应蛋白均较术前显著升高,但各组指标水平依次降低,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合组、右美托咪定组术后6 h,1 d,3 d,5 d谵妄发生率显著低于常规麻醉组($P < 0.05$);4组患者术后不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 右美托咪定联合血必净可显著降低胃肠癌根治术后谵妄发生率,降低炎症因子水平,且不增加不良反应。

关键词:右美托咪定;血必净;胃肠癌根治术;谵妄;炎症反应

中图分类号:R969.4;R2-031;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)14-0044-03

Effect of Dexmedetomidine Combined with Xuebijing on Delirium After Radical Resection of Gastrointestinal Cancer

LI Guangwei, TIAN Yuhong, ZHAO Jun

(Department of Anesthesiology, The Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, China 066600)

Abstract: Objective To investigate the effect of dexmedetomidine combined with Xuebijing on delirium after radical resection of gastrointestinal cancer. **Methods** Totally 216 patients with gastrointestinal cancer admitted to our hospital from January 2015 to December 2017 were selected and randomly divided into routine anesthesia group, dexmedetomidine group, Xuebijing group and combination group, 54 cases in each group. Sufentanil Citrate Injection, Propofol Emulsion Injection and cisatracurium besylate were given to all the patients in the 4 groups, on this basis, the patients in the routine anesthesia group were additionally given 0.9% Sodium Chloride Injection during induction of anesthesia, the patients in the dexmedetomidine group were additionally given Dexmedetomidine Hydrochloride Injection (1 μg/kg, 20 min by pump), the patients in the Xuebijing group were additionally given Xuebijing Injection (50 mL, intravenous drip), the patients in the combination group were additionally given Dexmedetomidine Hydrochloride Injection and Xuebijing Injection (the use of the two drugs was the same as before). **Results** On the 3rd day after operation, the levels of interleukin-6, tumor necrosis factor-α (TNF-α) and C-reactive protein in routine anesthesia group, Xuebijing group, dexmedetomidine group and combination group were significantly higher than those before operation, but the levels of indexes in each group decreased in turn, and there was significant difference among the 4 groups ($P < 0.05$). The incidence of delirium in the combination group and dexmedetomidine group was significantly lower than that in the routine anesthesia group at 6 h, 1 d, 3 d and 5 d after operation ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the 4 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine combined with Xuebijing can significantly reduce the incidence of delirium after radical resection of gastrointestinal cancer, reduce the level of inflammatory factors without increasing the adverse reactions.

Key words: dexmedetomidine; Xuebijing; radical resection of gastrointestinal cancer; delirium; inflammatory reaction

谵妄是患者术后常见并发症,暂时性急性神经功能紊乱,老年患者在接受大型腹部手术后1周内谵妄的发生率为10%~30%,术中发生率高达40%^[1]。术后谵妄不仅会延长住院时间,还影响术后康复,甚至导致痴呆、死亡^[2]。目前临床主要通过控制围术期的炎症反应而降低其发生率。右美托咪定有中枢性抗交感作用,有一定预防术后谵妄的作用^[3]。血必净是临床常用化瘀解毒类中药复方制剂,对多器官功能不全及感染诱发的全身炎

性反应等有一定疗效,且有脏器保护作用^[4]。本研究中观察了右美托咪定联合血必净对胃肠癌根治术后谵妄的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[5]:确诊为胃肠癌;行胃肠癌根治术;美国麻醉医师协会(ASA)分级I~II级。本研究经医院医学伦理学委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

*基金项目:河北省科技计划项目[142777125]。

第一作者:李广伟,男,大学本科,主治医师,研究方向为老年患者术后康复,(电子信箱)gxfy915@163.com。

排除标准:严重肝、肾功能不全;其他恶性肿瘤;伴有免疫性、感染性疾病;血液系统疾病;对本研究拟用药物存在禁忌;精神病史;长期服用阿片类或安定类药物。

病例选择与分组:选取医院2015年1月至2017年12月收治的胃肠癌根治术患者216例,随机分为常规麻醉组(A组)、右美托咪定组(B组)、血必净组(C组)及联合组(D组),各54例。4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 4组患者一般资料比较($n = 54$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	ASA分级(例)		根治术种类(例)	
				I级	II级	胃癌	肠癌
A组	24/30	55.78±3.75	21.63±0.78	31	23	33	21
B组	26/28	56.53±4.27	21.82±0.64	32	22	30	24
C组	28/26	54.76±4.22	21.78±0.73	30	24	34	20
D组	25/29	57.02±5.41	21.77±0.75	29	25	32	22
χ^2/F 值	0.649	2.635	0.287	0.381		0.672	
P 值	0.885	0.051	0.775	0.945		0.879	

1.2 方法

4组患者术前12h禁食、禁饮,入手术室后常规监测心率、平均动脉压、心电图、血氧饱和度等指标。4组患者均予麻醉诱导,静脉注射枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20054171,规格按C₂₂H₃₀N₂O₂S计每支1mL:50μg)0.3~0.4μg/kg;靶控输注丙泊酚乳状注射液(四川国瑞药业有限责任公司,国药准字H20030114,规格为每瓶50mL:0.5g),血浆靶质量浓度为4.0μg/mL;静脉注射苯磺顺阿曲库铵注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20183042,规格为每支5mL:10mg)0.15~0.2mg/kg;气管插管,全身麻醉后进行机械通气。B组患者麻醉诱导时加静脉泵注盐酸右美托咪定注射液(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20183219,规格为每支2mL:0.2mg)1.0μg/kg,泵注20min;C组患者麻醉诱导时加静脉滴注血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字Z20040033,规格为每支10mL)50mL;D组患者联用盐酸右美托咪定注射液和血必净注射液(两药用法分别同前);A组静脉输注等量0.9%氯化钠注射液(广东世信药业有限公司,国药准字H20043712,规格为每瓶500mL:4.5g)。麻醉维持,静脉注射舒芬太尼注射液10μg,靶控输注乳状注射液,丙泊酚血浆靶质量浓度为4.0μg/mL,静脉滴注注射用盐酸瑞芬太尼(宜昌人福药业有限公司,国药准字H20030200,规格为按C₂₀H₂₈N₂O₅计每支5mg)3.5μg/mL。术后不使用镇痛和精神类药物,术后观察患者麻醉恢复情况,待呼吸恢复、循环较稳定时即可拔除导管。

1.3 观察指标

炎症因子:于术前及术后3d采集患者清晨空腹静脉血各3mL,2800r/min离心7min,取上清液。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)、C反应蛋白(CRP)水平。试剂盒均购自上海酶联生物科技工程有限公司,严格按说明书操作。

术后谵妄:观察患者术后6h,1d,3d,5d时谵妄发生情况。谵妄评判标准^[6],下列情况具备2项以上——意识状态的急性改变或波动;注意力障碍;意识水平改变;思维混乱。

安全性评价:记录患者恶心呕吐、低血压、心动过缓等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,多组检验行 F 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。

表2 4组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 54$)

组别	IL-6(ng/L)		TNF-α(ng/L)		CRP(mg/L)	
	术前	术后3d	术前	术后3d	术前	术后3d
A组	72.72±5.65	90.83±5.17 ^a	21.42±3.12	32.76±3.12 ^a	3.71±0.54	11.78±0.63 ^a
B组	71.16±5.44	83.16±4.05 ^{ab}	21.63±3.15	28.99±3.09 ^{ab}	3.68±0.41	8.79±0.41 ^{ab}
C组	72.86±4.52	88.84±4.75 ^b	22.21±4.55	30.84±3.22 ^b	3.75±0.43	10.49±0.89 ^b
D组	71.83±5.46	76.31±5.23 ^{abcd}	21.24±4.61	25.34±3.11 ^{abcd}	3.69±0.44	6.53±0.73 ^{abcd}
F 值	1.231	98.622	3.656	54.907	0.247	59.009
P 值	0.299	0.000	0.130	0.000	0.863	0.000

注:与本组术前比较,^a $P < 0.05$;与A组比较,^b $P < 0.05$;与B组比较,^d $P < 0.05$;与C组比较,^c $P < 0.05$ 。

表3 4组患者谵妄发生情况比较[例(%), $n = 54$]

组别	术后6h	术后1d	术后3d	术后5d
A组	12(22.22)	10(18.52)	8(14.81)	4(7.41)
B组	4(7.41) [*]	3(5.56) [*]	2(3.70) [*]	0(0) [*]
C组	9(16.67)	8(14.81)	6(11.11)	3(5.56)
D组	3(5.56) [*]	2(3.70) [*]	1(1.85) [*]	0(0) [*]
χ^2 值	8.863	8.871	8.360	7.532
P 值	0.033	0.032	0.039	0.057

注:与A组同时点比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表4 4组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 54$]

组别	恶心呕吐	低血压	心动过缓	合计
A组	3(5.56)	7(12.96)	8(14.81)	18(33.33)
B组	4(7.41)	5(9.26)	6(11.11)	15(27.78)
C组	3(5.56)	6(11.11)	7(12.96)	16(29.63)
D组	4(7.41)	3(5.56)	7(12.96)	14(25.93)
χ^2 值				0.782
P 值				0.853

3 讨论

术后谵妄是由多种因素共同作用导致的一组临床综合征,其发病机制尚不清楚,多数研究者认为老年患者、脑部疾病、麻醉、创伤及炎症是主要诱因^[7]。近年来,炎性机制已成为研究热点,由于手术创伤、麻醉效应及机体应激等造成炎性细胞如T淋巴细胞、单核细胞等被激活,炎性因子IL-6, TNF- α , CRP等迅速释放入血,引发脑组织炎性损害,进而引发谵妄^[8]。右美托咪定具有一定抗交感作用,应用于麻醉手术中,可有效改善术后的认知功能,降低术后谵妄的发生率^[9]。血必净现已被临床广泛使用,具有抗炎、调节免疫及改善微循环等作用^[10]。可见,血必净可能对重要脏器的损伤有防护作用,可发挥一定的预防认知功能障碍作用。

本研究结果显示,患者术后炎性因子水平均升高,但A组、C组、B组、D组患者的IL-6, TNF- α , CRP水平依次降低。表明联合用药降低炎性因子水平效果优于单用右美托咪定或血必净。血必净注射液由赤芍、当归、红花、丹参、川芎组方,有活血化瘀、疏经通络等功效,其中红花、当归可抑制血小板聚集黏附、抑制内源性凝血系统、改善机体微循环;赤芍、丹参及川芎可降低毛细血管通透性,减少炎性因子渗出,保护血管内皮细胞^[11]。其具体抗炎机制较为复杂,可能为血必净注射液与炎性靶点5-脂氧合酶、环氧合酶-2等存在较好结合和抑制效应有关^[12]。右美托咪定为高选择性 α_2 受体激动剂,其镇痛、镇静、抗交感反射及抗焦虑作用确切,右美托咪定发挥药效的具体机制为通过激活突触前膜 α_2 受体,抑制手术及麻醉过程中机体所产生的氧化应激,从而抑制脑内小胶质细胞的炎性反应^[13]。两药联用可发挥协同作用,进一步提升抗炎效果。本研究结果显示,D组、B组术后谵妄发生率显著低于A组,提示右美托咪定联合血必净及单用右美托咪定均能减少术后谵妄发生。这可能是因为右美托咪定可通过抑制炎性反应、抗交感神经等途径发挥保护重要脏器(如脑、肺等),同时还可稳定术中血流动力学,维持脑组织供血及脑部氧代谢,继而减轻缺血再灌注损伤,最终较好地保护脑组织的认知功能,从而减少术后谵妄的发生^[14-15]。C组与A组不同时间点术后谵妄发生率相当。这可能是因血必净虽有一定抗炎作用,可保护脑组织,但对术后谵妄的发生影响不明显,也可能是由于本研究样本量偏小,数据存在一定偏倚,后续研究会增大样本量,以期获得更可靠的数据。4组患者术后不良反应发生率比较无显著差异,提示右美托咪定联合血必净安全性较好,对患者影响较小。

综上所述,右美托咪定联合血必净可显著降低胃肠

癌根治术后谵妄发生率,降低炎性因子水平,且不增加不良反应。

参考文献:

- [1] 张静,胡晓云,汪润,等. 全麻复合硬膜外麻醉对老年患者肿瘤切除术麻醉苏醒期谵妄及术后谵妄的影响[J]. 山东医药, 2015, 55(18): 79-80.
- [2] KHAZI FM, AL-SAFADI F, AL-ASAAD MMR, et al. Is baseline cerebral oximetry a better predictor than carotid scan for postoperative delirium in cardiac surgery[J]. J Saudi Heart Assoc, 2018, 30(3): 260-263.
- [3] 姚凤珍,邹蓉,季淑娟,等. 右美托咪定对老年患者全髋关节置换术后谵妄的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(10): 993-995.
- [4] 唐艺丹,周建雄,张燕姿,等. 中药注射液治疗术后认知功能障碍和术后谵妄的研究概况[J]. 中医杂志, 2017, 58(7): 614-616.
- [5] 胡茜,张学康,陈秋红,等. 术中持续泵注艾司洛尔对老年腹腔镜胃肠癌根治术患者的心肌保护作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(1): 37-40.
- [6] 千雪琴,张文武,王伊娜,等. 谵妄评估工具在老年痴呆患者中的应用比较[J]. 中华现代护理杂志, 2017, 23(8): 1095-1098.
- [7] 张静,胡晓云,关雷,等. 右美托咪定对老年非心脏大手术患者苏醒期及术后谵妄的影响[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(6): 924-926.
- [8] 张海涛,唐远志,秦颖,等. 60岁以上结直肠癌患者术后谵妄的危险因素和临床结局[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(11): 1263-1268.
- [9] 郭勇,孙璐璐,陈志峰,等. 右美托咪定预防老年口腔肿瘤患者术后谵妄的疗效分析[J]. 上海口腔医学, 2015, 24(2): 236-239.
- [10] 杨立山,韩凤玉,吴嘉荔,等. 血必净治疗脓毒症患者的机制及转归[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(4): 368-372.
- [11] 史晓峰,王勇强. 血必净联合乌司他丁治疗百草枯中毒的效果观察[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(5): 375-377.
- [12] 唐虹. 乌司他丁、血必净联合治疗对烧伤后脓毒症凝血功能及全身炎症反应影响的临床研究[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(12): 1132-1136.
- [13] WANG BJ, LI CJ, HU J, et al. Impact of dexmedetomidine infusion during general anaesthesia on incidence of postoperative delirium in elderly patients after major non-cardiac surgery: study protocol of a randomised, double-blinded and placebo-controlled trial[J]. BMJ Open, 2018, 8(4): e019549.
- [14] 郭华静,马明祥,张俊伟,等. 右美托咪定联合舒芬太尼对腹腔镜手术患者应激反应的影响[J]. 中国药业, 2018, 27(2): 55-57.
- [15] 汤莉莉,顾尔伟,张雷,等. 右美托咪定对老年脆弱脑功能患者术后认知功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36(2): 140-143.

(收稿日期:2018-08-06)