

右美托咪定对老年高血压患者结直肠癌术后 认知功能及炎症因子的影响

刘芳, 辛险锋^①

(佳木斯大学附属第一医院, 黑龙江 佳木斯 154003)

E-mail: 1071324754@qq.com)

摘要:目的 研究右美托咪定对老年高血压患者结直肠癌术后认知功能影响及可能机制。方法 选取2017年2月—2017年12月就诊于佳木斯大学附属第一医院的老年高血压行择期结直肠癌手术的患者53例,随机分成右美托咪定组(DEX组, $n=27$)和生理盐水对照组($n=26$)。采用简易精神状态检查量表(MMSE)评估患者认知功能,分别于术前1d和术后1d测量患者MMSE评分值,同步抽取患者静脉血检测血清IL-6、TNF- α 和S100 β 浓度。根据术后1d患者是否出现术后认知功能障碍(POCD),将患者分成POCD组和非POCD组,并比较两组间血清IL-6、TNF- α 和S100 β 水平。结果 与术前相比,53例患者术后1d IL-6、TNF- α 、S100 β 均有所增加($P<0.001$)。对照组出现POCD患者11例(42.31%),DEX组出现POCD患者4例(14.81%)。同对照组比,术后1d DEX组IL-6、TNF- α 和S100 β 水平均降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与非POCD组比,POCD组患者术后1d血清IL-6、TNF- α 和S100 β 均明显升高($P<0.001$ 或 $P<0.05$)。结论 右美托咪定能降低老年高血压患者结直肠癌术后认知功能障碍发生率,其机制可能与降低围术期炎症因子水平有关。

关键词: 右美托咪定;老年人;高血压;结直肠肿瘤;结直肠外科手术;认知功能;炎症因子

中图分类号: R971 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2018)02-0138-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.02.011

The effects of dexmedetomidine on cognitive function and inflammatory cytokines after colorectal cancer surgery for patients with senile hypertension

Liu Fang, Xin Xianfeng

(First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154003, Heilongjiang)

E-mail: 1071324754@qq.com)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of dexmedetomidine on cognitive function after colorectal surgery for patients with senile hypertension and its possible mechanism. **Methods** Fifty-three patients with senile hypertension who underwent elective colorectal surgery at the First Affiliated Hospital of Jiamusi University from February 2017 to December 2017 were selected in this study. All the patients were randomly divided into dexmedetomidine group (DEX group, $n=27$) and normal saline control group (control group, $n=26$). Mini-mental State Examination (MMSE) was used to evaluate the patients' cognitive function. MMSE score was measured at the day before surgery and the first day after surgery, respectively. Serum IL-6, TNF- α and S100 β concentrations were measured by simultaneously drawing venous blood samples. Patients were divided into post operative cognitive dysfunction (POCD) group and non-POCD group according to whether patients had cognitive impairment one day after surgery or not, and serum IL-6, TNF- α and S100 β levels were compared between the two groups. **Results** Compared with the preoperative, postoperative IL-6, TNF- α and S100 β in all 53 patients increased on the 1st postoperative day ($P<0.001$). Eleven patients (42.31%) developed POCD

^① 通信作者, E-mail: xinxianfeng1967@126.com

in the control group, and 4 patients (14.81%) developed POCD in the DEX group. Compared with the control group, the levels of IL-6, TNF- α and S100 β in DEX group all decreased on the 1st postoperative day, there were statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with non-POCD group, the levels of IL-6, TNF- α and S100 β in POCD group were significantly increased at the first day after operation ($P < 0.001$ or $P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can reduce the incidence of post operative cognitive dysfunction in elderly hypertensive patients after colorectal surgery, which may be related to the reduction of perioperative inflammatory cytokines.

Key words: dexmedetomidine; aged; hypertension; colorectal neoplasms; colorectal surgery; cognitive function; inflammatory cytokines

随着人口老龄化和医学技术的发展,老年患者在外科手术中所占的比例越来越高。老年患者由于身体机能减退,容易出现手术后精神状态改变,如焦虑、性格改变、意识模糊、记忆力减退、注意力不集中等,有研究把这些改变称为术后认知功能障碍(POCD)^[1]。当出现 POCD 时,会使患者生活质量变差,甚至延长住院时间。POCD 的发生可能与手术创伤、麻醉以及疾病本身有关。因此,对于临床工作者来说,降低患者 POCD 的发生率尤为重要。

右美托咪定是高选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂,当它与受体结合后,能发挥镇静催眠作用,并且具有剂量依赖性。动物实验结果表明^[2],右美托咪定能增强老龄大鼠脾切除术后的认知功能。临床试验也有报道^[3],右美托咪定有潜在地预防 POCD 的作用,对围术期炎症因子也有抑制作用,它能发挥神经系统保护功能。本研究拟观察右美托咪定对老年高血压患者结直肠癌术后认知功能的影响,并探讨其可能机制。

1 资料和方法

1.1 临床资料 经我院伦理委员会批准,选取 2017 年 2 月—2017 年 12 月就诊于我院的老年高血压拟行择期结直肠癌手术患者 60 例,告知患者研究过程并签署知情同意书。纳入标准:① ASA 分级 II~III 级;② 年龄在 60~80 岁之间;③ 符合高血压诊断标准^[4]。排除标准:① 有精神疾病者;② 合并严重心、脑血管疾病;③ 不能配合以及近期服用精神类药物者;④ 患者术前 MMSE 评分低于 24 分。随机分成右美托咪定组(DEX 组)30 例和生理盐水对照组(对照组)30 例。有 3 例患者放弃手术,4 例患者不配合,最终 53 例患者入组,对照组 26 例,右美托咪定组 27 例。两组患者年龄、性别、高血压值、ASA 分级比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 麻醉 所有入组患者均术前禁食 8 h,采用相同的麻醉方式。进入手术室后常规监测心电图、无创血压等生命体征,开放静脉通路,面罩吸氧。麻醉诱导依次静注舒芬太尼(宜昌人福药业,117018)0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、依托咪酯(江苏恩华药业,20170925)0.3 mg/kg 、罗库溴

表 1 两组患者年龄、性别、血压值、ASA 分级比较

指标	右美托咪定组 ($n=27$)	对照组 ($n=26$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	69.0 \pm 4.5	70 \pm 5.8	0.703	0.485
性别(n ,%)			0.469	0.494
男性	15(55.56)	12(46.15)		
女性	12(44.44)	14(53.85)		
血压值(kPa)	20.08 \pm 1.73	21.01 \pm 1.33	2.188	0.033
ASA 分级(n ,%)			0.151	0.697
II 级	19(70.37)	17(65.38)		
III 级	8(29.63)	9(34.62)		

铵(浙江仙琚药业,170502)0.6 mg/kg ,气管插管后行机械通气。麻醉机(迈瑞,WATO,EX-55)设置:潮气量 8 ml/kg ,初始通气频率 12 次/分,呼气末二氧化碳分压在 4.66~5.32 kPa 之间。手术过程中继续以丙泊酚(四川国瑞药业,1705231)、瑞芬太尼(国药集团工业有限公司,20170501)维持麻醉,使脑电双频谱指数(BIS)值维持在 40~55 之间。术中血压维持在 13.97~17.29/7.98~11.97 kPa,如果给药期间血压低于基础值 30%或心率低于 50 次/分,给予麻黄碱或阿托品。麻醉诱导前,右美托咪定组给予 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定(江苏恒瑞医药,170829BP)静脉泵注 10 min,麻醉诱导开始后给予 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 右美托咪定持续泵注至手术结束前 30 min。对照组给予同等剂量的生理盐水。

1.3 围术期炎症因子测定 所有患者术前 1 d 及术后 1 d 采集肘部静脉血 5 ml,30 min 内送至我院检验科离心并测定血清 IL-6、TNF- α 和 S100 β 浓度。

1.4 认知功能评估 使用简易精神状态检查量表(MMSE)^[5]评估所有患者术前 1 d 及术后 1 d 认知功能,分值在 0~30 分之间,当患者术后评分下降大于 1 分时,考虑出现了术后认知功能障碍。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 21.0 进行数据分析,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,两组数据间比较采用独立样本 t 检验,组内术前术后比较使用配对 t 检验;百分率的比较采用 χ^2 检验;当 $P < 0.05$ 时,认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术前1 d及术后1 d炎症因子水平比较 如表2所示,两组组内术后1 d血清IL-6、TNF- α 及S100 β 均较术前1 d明显升高($P < 0.001$)。两组患者术前因子水平组间差异无统计学意义($P > 0.05$),右美托咪定组术后1 d血清IL-6、TNF- α 及S100 β 浓度较对照组明显降低($P < 0.001$)。

表2 两组患者手术前后IL-6、TNF- α 和S100 β 浓度的变化

组别	IL-6(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	S100 β (μ g/L)
DEX组($n=27$)			
术前1 d	47.84 \pm 5.60	10.84 \pm 1.18	0.98 \pm 0.11
术后1 d	70.04 \pm 5.62	14.98 \pm 1.58	1.94 \pm 0.54
t	13.314	12.792	18.761
P	<0.001	<0.001	<0.05
对照组($n=26$)			
术前1 d	50.69 \pm 6.70	11.70 \pm 1.88	1.14 \pm 0.41
术后1 d	92.58 \pm 7.68 ^a	20.72 \pm 2.28 ^a	3.13 \pm 1.44 ^a
t	38.972	12.794	7.893
P	<0.001	<0.001	<0.05

注:与DEX组术后1 d比较,a: $P < 0.001$

2.2 两组手术前后MMSE评分及术后POCD发生率比较 如表3所示,两组患者术前MMSE评分差异无统计学意义($P > 0.05$);两组术后1 d MMSE评分差异有统计学意义($P < 0.001$)。术后1 d右美托咪定组出现了4例POCD(14.81%),对照组出现11例POCD(42.31%),两组术后POCD发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 两组患者手术前后MMSE评分及POCD发生率

组别	n	MMSE评分		POCD ($n, \%$)
		术前1 d	术后1 d	
DEX组	27	28.77 \pm 1.76	28.22 \pm 2.11	4(14.81)
对照组	26	28.08 \pm 1.73	26.12 \pm 1.78	11(42.31)
t/χ^2		1.439	3.909	4.934
P		0.156	<0.001	0.026

2.3 POCD组和非POCD组患者术后血清炎症因子水平比较 根据患者是否出现POCD,分成POCD组和非POCD组,两组之间血清炎症因子水平比较如表4。POCD组患者术后1 d IL-6、TNF- α 和S100 β 浓度均高于非POCD组,差异具有统计学意义($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。

2.4 不良反应 与生理盐水对照组比,右美托咪定组患者未见明显过敏反应、低血压及心律失常等。

表4 POCD组和非POCD组患者术后IL-6、TNF- α 和S100 β 浓度比较

组别	n	IL-6(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	S100 β (μ g/L)
POCD组	15	91.11 \pm 11.62	22.42 \pm 2.90	3.69 \pm 1.24
非POCD组	38	77.12 \pm 11.70	16.05 \pm 2.49	2.07 \pm 0.74
t		3.929	8.007	4.738
P		<0.001	<0.001	<0.05

3 讨论

$\alpha 2$ 肾上腺素受体广泛分布于中枢及周围神经系统,尤其是海马旁的脑回和蓝斑。右美托咪定主要作用于 $\alpha 2$ 肾上腺素受体,发挥镇静、催眠,达到麻醉效果,同时对抗交感神经活动^[6]。正常浓度的IL-6对神经系统具有保护作用,然而浓度增高时却会损伤血管内皮,影响神经元修复。TNF- α 是由单核巨噬细胞所分泌的,它能损伤器官、组织和细胞。本研究结果显示,右美托咪定用于老年腹部手术患者,能明显降低IL-6和TNF- α 浓度,可能是因为右美托咪定结合突触后膜的 $\alpha 2$ 受体后抑制促炎症因子释放。手术创伤也会导致机体炎症反应,右美托咪定通过抑制痛觉感受器也能减少促炎症因子水平。右美托咪定镇静及镇痛作用能有效减轻气管插管所带来的疼痛和苏醒阶段拔管时的心血管反应,抑制应激反应。因此,右美托咪定可以通过不同途径发挥抗炎作用^[7-9]。

有研究表明,老年患者术后1周认知功能障碍的发生率约为25.8%,术后3个月认知功能障碍的发生率约为9.9%^[10]。术后认知功能障碍评定没有统一标准,本研究采用简易精神状态检查量表评估患者认知功能,理论上当患者术后MMSE评分降低,就诊断为POCD。POCD会影响患者预后,导致病程延长和生活质量下降。本研究结果表明,右美托咪定能降低老年患者结直肠术后认知功能障碍发生率。血清S100 β 是由神经胶质细胞所分泌的,当神经系统受损时,会使血清S100 β 浓度升高^[10],本研究显示,右美托咪定也能降低术后S100 β 水平,提示右美托咪定可能发挥了对神经系统的保护作用。Hoffman等^[11]首次提出了右美托咪定有脑保护作用,并通过大鼠大脑缺血模型,证明右美托咪定预处理能改善大鼠神经系统功能的结局,与当前研究结果基本一致。杨田生等根据术后有无POCD,将老年患者分成POCD组和非POCD组,结果表明POCD组患者的炎症因子明显高于非POCD组,提示POCD的发生可能与炎症因子的水平有关,右美托咪定通过下调炎症因子水平减少POCD发生^[12]。杨中良等学者的研究结果也强调了降低神志昏迷患者炎症因子水平的重要性^[13-14]。

综上所述,右美托咪定用于老年高血压结直肠癌患者手术中,通过下调患者血清炎症因子IL-6、TNF- α

和 S100 β 水平,从而降低 POCD 的发生率。

参考文献:

- [1] Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Hypertension and Risk of Post-Operative Cognitive Dysfunction (POCD): A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*, 2017, 13(1): 27-42.
- [2] Xiong B, Shi Q, Fang H. Dexmedetomidine alleviates postoperative cognitive dysfunction by inhibiting neuron excitation in aged rats [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(1): 70-80.
- [3] 李跃祥,戴华春.右美托咪定对老年患者全麻术后认知功能障碍的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(10): 964-967.
- [4] 《中国高血压基层管理指导》修订委员会.中国高血压基层管理指南(2014年修订版)[J]. *临床荟萃*, 2015, 30(7): 725-744.
- [5] Chapman KR, Bing-Canar H, Alosco ML, et al. Mini Mental State Examination and Logical Memory scores for entry into Alzheimer's disease trials [J]. *Alzheimers Research & Therapy*, 2016, 8:9.
- [6] 周纘,周新巧,庞庆丰,等. $\alpha 2$ 肾上腺素能受体在右美托咪定抑制大鼠肺缺血再灌注损伤时脂质过氧化反应中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(6): 751-753.
- [7] Lin S Y, Yin Z L, Gao J, et al. Effect of Acupuncture-anesthetic composite anesthesia on the incidence of POCD and TNF-alpha, IL-1beta, IL-6 in elderly patients [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2014, 34(7): 795-799.
- [8] 刘勇,罗慧贤,陈万区,等.不同剂量右美托咪定应用于甲状腺手术的临床效果比较[J]. *右江民族医学院学报*, 2014, 36(6): 853-855.
- [9] 黄敏坚,卢炳益,黄伟.丙泊酚与七氟醚对老年患者择期腹部手术后认知功能恢复的影响[J]. *右江民族医学院学报*, 2015, 37(6): 800-802.
- [10] Feinkohl I, Winterer G, Spies C D, et al. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction [J]. *Deutsches Arzteblatt International*, 2017, 114(7): 110-117.
- [11] Hoffman W, Kochs E, Werner C, et al. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat reversal by the $\alpha 2$ -adrenergic antagonist atipamezole [J]. *Anesthesiology*, 1991, 75(2): 328-332.
- [12] 杨田生.右美托咪定对老年患者术后认知功能及炎症因子的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(16): 3701-3702.
- [13] 杨中良,杨秀云,郭梅凤,等.脑出血昏迷患者发病早期血清炎症细胞因子的动态变化及意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(16): 29-33.
- [14] 赵雪艳,刘红林,贺维亚,等.老年急性脑出血患者脑组织炎症因子、C-反应蛋白表达及临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(10): 2578-2580.
- 收稿日期:2018-03-03;修回日期:2018-03-06
- (上接第 137 页)
- [9] Ma Q, Fan J, Wang J, et al. High levels of chorionic gonadotrophin attenuate insulin sensitivity and promote inflammation in adipocytes. [J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2015, 54(2): 161-170.
- [10] 李苗苗,安莲华,张红梅,等.脂肪因子与糖尿病动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(15): 4388-4390.
- [11] 潘宝龙,巫玲,马润玫.脂肪因子 Omentin-1、Visfatin 体外表达与老年 2 型糖尿病胰岛素抵抗的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(10): 2356-2359.
- [12] 王磊,王建刚.多器官功能障碍综合征患者应用连续性血液滤过的疗效分析[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2017, 27(17): 152-153.
- [13] Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, et al. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis [J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2010, 17(2): 115-130.
- [14] 尧国胜,李军,黄高,等.急性重症中毒血液净化治疗的进展[J]. *右江民族医学院学报*, 2015, 37(1): 131-134.
- [15] 石锋,吴永新.连续性静-静脉血液滤过治疗老年严重糖尿病乳酸性酸中毒的研究[J]. *实用老年医学*, 2017, 31(7): 674-677.
- [16] 黄晓丽.糖尿病酮症酸中毒的急救护理[J]. *右江民族医学院学报*, 2013, 35(3): 423-424.
- 收稿日期:2017-12-16;修回日期:2018-03-08