

本文引文格式:郭立莎,林飞雪,李宝绚,等.右美托咪定对机械通气脓毒症患者炎症因子和预后的影响[J].右江民族医学院学报,2024,46(3):343-346.

【论著与临床报道】

右美托咪定对机械通气脓毒症患者炎症因子和预后的影响

郭立莎¹,林飞雪²,李宝绚¹,常鲁杰¹,周国军¹

(1. 滨州医学院附属医院,山东 滨州 256600;

2. 山东省滨州市福利院,山东 滨州 256600)

摘要:目的 探讨右美托咪定对机械通气脓毒症患者炎症因子和预后的影响。方法 脓毒症行机械通气患者60例,随机分为右美托咪定组31例和咪达唑仑组29例,分别予右美托咪定和咪达唑仑,保持患者状态于RASS评分-2~0分。两组患者分别于用药前(T0)及用药后3 d(T1)、7 d(T2)时抽取静脉血检测血清CRP、PCT、TNF- α 的水平。比较两组患者接受镇静治疗后第7天时APACHE II评分和SOFA评分,并统计两组患者不良反应发生率和28天病死率。结果 治疗后两组患者CRP、PCT及TNF- α 水平均显著下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者治疗后APACHE II评分及SOFA评分较治疗前明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后右美托咪定组患者各时间点PCT、CRP、TNF- α 水平以及APACHE II评分、SOFA评分明显低于咪达唑仑组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良事件发生率及28 d病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 右美托咪定和咪达唑仑对机械通气脓毒症患者有良好的抗炎作用,右美托咪定抗炎作用较咪达唑仑强。

关键词:右美托咪定;咪达唑仑;脓毒症;炎症因子

中图分类号:R631 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2024)03-0343-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.03.010

Effects of dexmedetomidine on inflammatory factors and outcomes in mechanically ventilated sepsis patients

GUO Lisha¹, LIN Feixue², LI Baoxuan¹, CHANG Lujie¹, ZHOU Guojun¹

(1. Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, China;

2. Binzhou Welfare Institution, Binzhou 256600, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of dexmedetomidine (Dex) on inflammatory factors and outcomes in mechanically ventilated sepsis patients. **Methods** Sixty mechanically ventilated sepsis patients were randomly divided into the dexmedetomidine group ($n = 31$) and the midazolam group ($n = 29$), receiving either dexmedetomidine or midazolam to maintain a RASS score of -2 to 0. Venous blood samples were collected before treatment (T0), and at 3 days (T1) and 7 days (T2) post-treatment to measure serum levels of CRP, PCT, and TNF- α . APACHE II and SOFA scores were compared between the two groups on the 7th day of sedation. Additionally, the incidence of adverse reactions and the 28-day mortality rate were recorded. **Results** CRP, PCT, and TNF- α levels significantly decreased in both groups post-treatment, with statistically significant differences compared to pre-treatment levels ($P < 0.05$). Both APACHE II and SOFA scores showed significant improvement post-treatment in both groups ($P < 0.05$). The declines of CRP, PCT, TNF- α , and APACHE II and SOFA scores were significantly greater in the dexmedetomidine group compared to the midazolam group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse e-

基金项目:滨州医学院科技计划项目(BY2021KJ05)

第一作者:郭立莎,医学博士,副主任医师,研究方向:AKI和脓毒症相关机制及治疗,E-mail:xzfcc@126.com

通讯作者:周国军,副主任医师,研究方向:脓毒症相关机制及治疗,E-mail:616735916@qq.com

vents and the 28-day mortality rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Both dexmedetomidine and midazolam have effective anti-inflammatory effects in mechanically ventilated sepsis patients, with dexmedetomidine showing superior efficacy.

Key words: dexmedetomidine; midazolam; sepsis; inflammatory factors

全球每年有2千万脓毒症患者伴有严重器官功能障碍,其中20%的患者需要机械通气呼吸支持^[1]。镇静治疗可以改善机械通气患者的舒适度。苯二氮䓬类镇静剂中的右美托咪定和咪达唑仑是ICU镇静中最常用的镇静剂^[2]。右美托咪定具有镇静、镇痛、抗焦虑的作用,有多项研究发现,右美托咪定可抑制脓毒症实验动物模型的炎症反应,激活动物模型的某种信号通路,发挥脏器保护作用^[3-6]。咪达唑仑有抗焦虑、镇静、催眠和抗惊厥的作用,研究表明其也有抗炎作用^[7],本研究将探讨右美托咪定和咪达唑仑对进行机械通气治疗的脓毒症患者炎症因子和预后的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择2021年8月至2023年8月滨州医学院附属医院EICU收治的60例脓毒症患者作为研究对象。按照随机数字表法分为右美托咪定组31例和咪达唑仑组29例;其中男性38例,女性22例,年龄18~76岁,平均(55.68±16.48)岁。本研究经滨州医学院附属医院伦理委员会批准(审批号:[2021]伦审字(KYLL-077)号),纳入标准:①患者代理人签订知情同意书;②年龄18~80岁;③接受有创机械通气治疗,且时间>48h;④符合2016版脓毒症诊断标准^[8]。排除标准:①对本使用药物过敏者;②存在免疫系统相关疾病者;③3个月内使用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物。

1.2 治疗方法 所有患者均根据指南推荐的治疗和生命体征监测^[8],给予机械通气和其他适当的对症措施,血流动力学不稳定者给予去甲肾上腺素或多巴胺微量注射等方法维持MAP≥9.65kPa。在上述治疗的基础上:右美托咪定组(观察组)使用右美托咪定(批号:22020807,国药集团工业有限公司),机械通气后,将药液配成4μg/mL的浓度并以1μg/kg剂量滴注,10min后根据患者病情调整剂量在每小时0.2~0.7μg/kg,维持患者Richmond躁动镇静评分在-2~0分;咪达唑仑组(对照组)使用咪达唑仑注射液(批号:MZ210904,江苏恩华药业股份有限公司),起始速度为每小时0.02~0.1mg/kg,维持剂量为起始速度的25%~50%上下调整。

1.3 观察及检测指标 两组的基础资料包括年龄、性别、急性生理学和慢性健康评估II评分(acute physiology and chronic health evaluation II,APACHE II)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assess-

ment,SOFA),比较两组患者治疗前和治疗后第7天的机械通气时间、血清C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、降钙素原(procalcitonin,PCT)、TNF-α以及镇静期间的不良反应发生率和28d病死率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组间性别、年龄、BMI、治疗前SOFA评分和APACHE II评分、原发感染部位差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1、表2。

表1 两组临床资料比较

临床特征	观察组 (n=31)	对照组 (n=29)	t/ χ^2	P
年龄/岁	55.52±17.18	55.86±15.93	-0.081	0.936
男/女	21/10	18/11	0.212	0.788
BMI/(kg·m ⁻²)	23.49±1.79	24.03±1.78	-1.194	0.237
SOFA评分/分	13.61±1.98	13.07±1.71	1.136	0.261
APACHE II评分/分	19.19±2.48	18.86±1.99	0.568	0.572

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

表2 两组原发感染部位比较

组别	n	肺部 感染	腹部 感染	尿路 感染	颅内 感染	合并 感染	病因 不明	χ^2	P
观察组	31	10	6	4	4	6	1	2.998	0.700
对照组	29	6	5	5	6	4	3		

2.2 两组患者不同时点CRP、PCT、TNF-α的比较 T0时两组患者CRP、PCT及TNF-α水平显著升高,T1、T2时显著下降,与T0时比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组在T1、T2时CRP、PCT、TNF-α水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.3 两组患者SOFA评分、APACHE II评分比较 治疗后7d两组患者SOFA评分及APACHE II评分均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的SOFA评分及APACHE II评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表 3 两组患者各时点 CRP、PCT 及 TNF- α 水平比较

检验项目	组别	n	T0	T1	T2
			(治疗前)	(治疗后 3 d)	(治疗后 7 d)
CRP/(mg·L ⁻¹)	观察组	31	52.61±28.79	10.58±4.33 ^a	4.09±2.62 ^a
	对照组	29	58.34±27.62	15.00±8.17 ^{ab}	7.34±6.07 ^{ab}
PCT/(ng·mL ⁻¹)	观察组	31	5.39±3.12	2.33±1.85 ^a	0.30±0.28 ^a
	对照组	29	5.28±2.72	3.63±2.70 ^{ab}	0.49±0.38 ^{ab}
TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	观察组	31	2.13±0.32	1.37±0.37 ^a	0.49±0.33 ^a
	对照组	29	2.08±0.27	1.47±0.30 ^{ab}	0.66±0.30 ^{ab}

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示。②与本组 T0 比较,a: $P < 0.05$;与观察组相同时点比较,b: $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者 SOFA 评分及 APACHE II 评分比较

单位:分

量表	组别	n	治疗前	治疗后 7 d
APACHE II 评分	观察组	31	13.61±2.02	8.74±2.29 ^a
	对照组	29	13.11±1.74	10.28±2.64 ^{ab}
SOFA 评分	观察组	31	19.27±2.54	14.61±1.65 ^a
	对照组	29	18.99±1.95	15.55±1.80 ^{ab}

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示。②与本组治疗前比较,a: $P < 0.05$;与观察组比较,b: $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者不良事件发生率及 28 d 病死率比较
观察组发生低血压 2 例,低血压伴心动过缓 1 例,对照组发生心动过缓 2 例,谵妄 2 例,两组不良发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组 28 d 病死率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

表 5 两组患者不良事件发生率及 28 d 病死率比较

组别	n	发生率	病死率
观察组	31	3(9.68)	7(22.58)
对照组	29	4(13.79)	9(31.03)
χ^2		0.001	0.548
P		0.925 ^a	0.459

注:①表内计数资料数据用[$n(\%)$]表示。②a:采用连续性校正 χ^2 检验。

3 讨论

重症脓毒症患者以机械通气治疗为主,镇静镇痛是治疗脓毒症机械通气患者的基本方式。右美托咪定和咪达唑仑均为 2018 版中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南^[2]中推荐的基本镇静药物。右美托咪定具有起效快、半衰期短、易唤醒、呼吸抑制少等特点,与其他镇静药物具有协同作用,常见低血压、心动过缓等副作用。咪达唑仑起效快、持续时间相对短、血浆清除率较高,也有易蓄积、代谢慢等缺点。目前尚缺少大量的临床证据说明右美托咪定和咪达唑仑可以改善脓毒症患者的预后。本研究将右美托咪定和咪达唑仑应用于行机械通气的脓毒症患者,观察两者对脓毒症行机械通气者的疗效,并比较两种镇静药物的差异。本研究两

组患者治疗后 CRP、PCT 及 TNF- α 水平均较治疗前下降,并且与咪达唑仑组患者同时点比较,治疗后右美托咪定组各时点 CRP、PCT 及 TNF- α 水平下降的更低一些,说明右美托咪定较咪达唑仑更能抑制炎症反应。治疗后 7 d,右美托咪定组的 SOFA 评分及 APACHE II 评分较咪达唑仑组明显下降,说明右美托咪定对脓毒症患者的治疗方面更有优势。有研究显示^[9],右美托咪定可通过抑制大鼠交感神经控制心率,减少体内去甲肾上腺素的需求。其具体机制可能是右美托咪定可竞争性结合 α_2 受体,抑制去甲肾上腺素释放,抑制交感神经兴奋,从而激活胆碱能抗炎通路,从而减轻患者体内炎症反应及预后^[10]。炎症因子是在脓毒症的病理生理进展过程中非常关键的物质,右美托咪定通过影响调节细胞增殖、分化、凋亡和衰老的 PI3K/Akt 信号通路,具体是磷酸化 Akt 的 Ser 473 位点从而激活 Akt 形成 P-Akt,进而抑制细胞凋亡,减少氧化应激反应^[11]。右美托咪定可通过降低 Caspase-3 活性来减少细胞凋亡,还可通过抑制 P65 磷酸化和 P65 核易位从而抑制 NF- κ B 通路激活,降低炎症因子水平^[12]。

SOFA 评分和 APACHE II 评分是 ICU 常见的评价重症患者的预后指标,两个量表均为分值越高越严重,本案中治疗后 APACHE II 评分、SOFA 评分均降低,且右美托咪定组比咪达唑仑组评分更低,说明右美托咪定和咪达唑仑对重症患者治疗都有帮助,但右美托咪定疗效更佳,有助于患者的疾病恢复。本研究中,两组患者不良事件发生率比较差异无统计学意义,但右美托咪定组出现的 3 例不良反应全部有低血压,应

引起关注,其机制可能与右美托咪定可抑制肾上腺素和去甲肾上腺素的分泌,激动 α_2 肾上腺素受体,抑制交感神经作用,从而使心率下降,血压降低。笔者在临床中也偶有遇到应用右美托咪定镇静发生低血压的情况,且通常减小剂量也改善不明显,最终只能停药或换药。本研究中两组患者的 28 d 病死率有差异,与刘展等^[13]和郑春等^[14]的研究结果相同,但与日本学者 KAWAZOE Y 等^[15]的一项关于右美托咪定对机械通气患者的多中心随机对照实验结论不同,更需大量的多中心的随机对照研究加以证实。

综上所述,右美托咪定与咪达唑仑均有抗炎作用,但右美托咪定对机械通气脓毒症患者抗炎作用更强。而对于右美托咪定引起的低血压等不良反应和 28 d 病死率等,需更多更合理的多中心随机对照实验予以证实。

参考文献:

[1] HUGHES C G, MAILLOUX P T, DEVLIN J W, et al. Dexmedetomidine or propofol for sedation in mechanically ventilated adults with sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(15):1424-1436.

[2] 中华医学会重症医学分会. 中国成人 ICU 镇痛和镇静治疗指南[J]. 中华医学会重症医学分会(网络版), 2018, 4(2):90-113.

[3] 李志强, 阮林, 刘震. 右美托咪定通过降低 IL-17 和 ROR γ t 的表达降低脓毒症小鼠的肺损伤[J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41(1):30-33.

[4] WANG R H, XIE Y X, QIU J W, et al. The effects of dexmedetomidine in a rat model of sepsis-induced lung injury are mediated through the adenosine monophosphate-activated protein kinase(AMPK)/silent information regulator1(SIRT1)pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e919213.

[5] SUN Y B, ZHAO H L, MU D L, et al. Dexmedetomidine inhibits astrocyte pyroptosis and subsequently protects the brain in in vitro and in vivo models of sepsis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3):167.

[6] MEI B, LI J, ZUO Z Y. Dexmedetomidine attenuates sepsis-associated inflammation and encephalopathy via central α_2A adrenoceptor[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91:296-314.

[7] OSHIMA Y, SANO M, KAJIWARA I, et al. Midazolam exhibits antitumour and anti-inflammatory effects in a mouse model of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Br J Anaesth*, 2022, 128(4):679-690.

[8] SINGER M, DEUTSEHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock(Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.

[9] ACKLAND G L, YAO S T, RUDIGER A, et al. Cardio-protection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2):388-394.

[10] LIU Z G, WANG Y Q, NING Q Q, et al. The role of spleen in the treatment of experimental lipopolysaccharide-induced sepsis with dexmedetomidine[J]. Springer-plus, 2015, 4:800.

[11] 瞿敏, 茅顺洪, 缴宝杰, 等. 右美托咪定对呼吸机相关性肺损伤大鼠肺组织内质网应激的影响及 PI3K/Akt 信号通路的关系[J]. 中国急救医学, 2019, 39(2):135-139.

[12] ZHAO W, JIA L, YANG H J, et al. Taurine enhances the protective effect of dexmedetomidine on sepsis-induced acute lung injury via balancing the immunological system[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103:1362-1368.

[13] 刘展, 司小萌, 司海超. 不同镇静药物对重症监护室脓毒症患者心功能及动脉血气的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(8):899-904.

[14] 郑春, 简万均, 朱俊. 右美托咪定对脓毒症致 ARDS 患者血浆 hs-CRP PCT IL-6TFC 及氧合指标的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(1):94-99.

[15] KAWAZOE Y, MIYAMOTO K, MORIMOTO T, et al. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis:a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(13):1321-1328.

收稿日期:2023-12-23;修回日期:2024-02-16