

- [13] Dias I M, Coelho P R, Picorelli Assis N M, et al. Evaluation of the correlation between disc displacements and degenerative bone changes of the temporomandibular joint by means of magnetic resonance images[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 41(9):1051
- [14] Cho B H, Jung Y H. Osteoarthritis changes and condylar positioning of the temporomandibular joint in Korean children and adolescents[J]. *Imaging Sci Dent*, 2012, 42(3):169
- [15] 刘展, 钱英莉, 张远理, 等. 关节盘移位对颞下颌关节内应力分布的影响[J]. *医用生物力学*, 2013, 28(5):528
- [16] Lim M J, Lee J Y. Computed tomographic study of the patterns of osteoarthritic change which occur on the mandibular condyle[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2014, 42(8):1897
- [17] Cevidanes L H, Gomes L R, Jung B T, et al. 3D superimposition and understanding temporomandibular joint arthritis[J]. *Orthod Craniofac Res*, 2015, 18(Suppl 1):18
- [18] Kurita H, Koike T, Narikawa J, et al. Relationship between alteration of horizontal size and bony morphological change in the mandibular condyle[J]. *Dentomaxillofac Radiol*, 2003, 32(6):355
- [19] Lee P P. Greater mandibular horizontal condylar angle is associated with temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2017, 123(4):502
- (2017-07-21 收稿)

文章编号 1006-8147(2018)02-0174-03

论 著

右美托咪定对行肿瘤细胞减灭术联合术中腹腔热灌注化疗老年患者术后认知功能的影响

黄庆先, 王 鹏

(南阳市第二人民医院麻醉科, 南阳 473000)

摘要 目的: 观察右美托咪定对肿瘤细胞减灭术联合术中腹腔热灌注化疗手术(CRS-HIPEC)老年患者术后认知功能的影响。方法: 择期行 CRS-HIPEC 手术患者 40 例, ASA 分级 II 或 III 级, 采用随机数字法将患者均分为对照组(N 组)和右美托咪定组(D 组)。D 组于麻醉诱导前泵注右美托咪定注射液负荷剂量 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10 min 泵完), 随后改为维持剂量 0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 泵注至手术结束。N 组泵注等速度等容量的生理盐水。于麻醉诱导前(T_0)、腹腔热灌注开始时(T_1)、腹腔热灌注结束时(T_2)、手术结束时(T_3)、术后 24 h(T_4)抽取颈内静脉血样, ELISA 法测定血清 S-100 β 蛋白、TNF- α 和 IL-6、IL-10 水平; 术前 1 d 及术后 3、5、7 d 用简易智力状态量表(MMSE)对患者进行评分。结果: 与 T_0 时相比, 两组患者 T_{1-4} 时 TNF- α 、IL-6、IL-10、S-100 β 蛋白明显升高($P<0.05$); 与 N 组比较, D 组 T_{1-4} 时 TNF- α 、IL-6 明显降低, IL-10 明显升高($P<0.05$)。两组患者术后 3 d、术后 5 d MMSE 评分较术前 1 d 明显下降, 且 N 组下降更为明显($P<0.05$)。结论: 右美托咪定可一定程度上改善 CRS-HIPEC 手术老年患者术后认知功能。

关键词 右美托咪定; 腹腔热灌注化疗; 术后认知功能障碍; 老年

中图分类号 R614

文献标志码 A

肿瘤细胞减灭术联合术中腹腔热灌注化疗(cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy, CRS-HIPEC)是治疗腹膜表面恶性肿瘤的主要手术方式, 但是 CRS-HIPEC 手术时间长, 创伤大, 术中常伴随体液丢失, 可引发机体严重炎症反应, 增加了术后认知功能障碍(POCD)发生的风险^[1]。右美托咪定是特异性、高选择性 α_2 受体激动剂, 现有研究证实其能减轻患者血清炎症反应^[2], 发挥脑保护作用^[3], 但是右美托咪定能否改善 CRS-HIPEC 患者术后认知功能还有待研究。本研究观察右美托咪定对 CRS-HIPEC

手术老年患者术后认知功能的影响, 为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 择期行 CRS-HIPEC 手术患者 40 例, ASA 分级 II 或 III 级, 男 22 例, 女 18 例, 年龄 65~80 岁, 受教育程度 ≥ 6 年。纳入标准: 术前检查未见肺转移、肝转移或明显的腹膜后淋巴结转移的腹膜癌患者。排除标准: 有脑部外伤及脑血管意外史患者; 有神经系统、精神疾病史患者; 有精神类、镇静药物服用史患者; 术前简易精神状态评价量表(MMSE)评分小于 24 分患者; 伴有严重视力、听力缺陷和不能配合患者。采用随机数字法将患者均分为两组($n=20$): 对照组(N 组)和右美托咪定组(D 组)。本研究经我

作者简介 黄庆先(1973-), 男, 副主任医师, 学士, 研究方向: 围手术期器官保护; 通信作者: 王鹏, E-mail: wp3076704@126.com。

院医学伦理学委员会批准,所有患者均签订知情同意书。

1.2 麻醉方法 两组患者术前用药。入室后连续监测 NIBP、ECG、SPO₂。局麻下左侧桡动脉穿刺及右颈内静脉穿刺置管。D 组于麻醉诱导前泵注右美托咪定注射液负荷剂量 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10 min 泵完),随后改为维持剂量 0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 泵注至手术结束。N 组泵注等速度等容量的生理盐水。麻醉诱导:咪达唑仑 0.05 mg/kg、芬太尼 4~6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、依托咪酯 0.2 mg/kg、阿曲库铵 0.5 mg/kg。气管插管后机械通气。通气参数:V_T8~10 mL/kg,RR10~15 次/min,维持 P_{ET}CO₂35~45 mmHg。麻醉维持:泵注丙泊酚[4~10 mg/(kg·h)]、瑞芬太尼[(0.05~0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$],阿曲库铵间断静推。术中维持 BIS 值在 40~60,血压变化不超过基础血压 $\pm 20\%$ 。术中持续腹腔热灌注化疗 1.5 h,化疗方案药物为顺铂 120 mg+丝裂霉素 30 mg。所有患者术后采用静脉自控镇痛(PCA):舒芬太尼 100 μg +地佐辛 0.3 mg/kg+托烷司琼 8 mg 共 100 mL,背景量 2 mL/h,PCA 1 mL/次,锁定时间 15 min,维持术后 72 h 内 VAS 评分 ≤ 3 分。

1.3 观察指标 于麻醉诱导前(T₀)、腹腔热灌注开始时(T₁)、腹腔热灌注结束时(T₂)、手术结束时(T₃)、

术后 24 h(T₄)抽取颈内静脉血样,ELISA 法测定血清 S-100 β 蛋白、TNF- α 和 IL-6、IL-10 的水平;术前 1 d 及术后 3、5、7 d 用简易智力状态量表(MMSE)对患者进行评分。MMSE 量表问卷含 30 项问题共计 30 分,每项回答正确得 1 分,回答错误或不知道 0 分。MMSE 评分由同一位有资质的麻醉科医师于每日上午 8:00~10:00 完成。

1.4 统计学分析 采用 SPSS11.0 统计软件处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者一般情况、手术时间、失血量等指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

表 1 两组患者一般情况和手术各指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	性别构成 (例,男/女)	年龄/ 岁	ASA 分级 (例,Ⅱ/Ⅲ)	手术时间/ min	失血量/ mL
N 组	12/8	70 \pm 5	11/9	520 \pm 68	550 \pm 120
D 组	10/10	71 \pm 6	10/10	530 \pm 66	562 \pm 128

2.2 与 T₀ 时相比,两组患者 T_{1~4} 时 TNF- α 、IL-6、IL-10、S-100 β 蛋白明显升高($P<0.05$);与 N 组比较,D 组 T_{1~4} 时 TNF- α 、IL-6 明显降低,IL-10 明显升高($P<0.05$)(表 2)。

表 2 两组患者各时点血清炎症因子、S-100 β 蛋白的比较($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
TNF- α /(ng/mL)	N 组	1.02 \pm 0.39	1.54 \pm 0.25 ^a	2.09 \pm 0.31 ^a	1.46 \pm 0.39 ^a	1.35 \pm 0.14 ^a
	D 组	1.03 \pm 0.41	1.38 \pm 0.34 ^{ab}	1.54 \pm 0.33 ^{ab}	1.12 \pm 0.14 ^{ab}	1.02 \pm 0.21 ^{ab}
IL-6/(pg/mL)	N 组	5.0 \pm 0.6	7.4 \pm 0.8 ^a	10.4 \pm 0.7 ^a	10.0 \pm 0.6 ^a	8.5 \pm 0.5 ^a
	D 组	5.1 \pm 0.7	6.0 \pm 0.6 ^{ab}	9.3 \pm 0.8 ^{ab}	8.7 \pm 0.5 ^{ab}	7.0 \pm 0.4 ^{ab}
IL-10/(pg/mL)	N 组	22.1 \pm 4.2	25.3 \pm 4.5 ^a	30.2 \pm 5.2 ^a	36.0 \pm 6.1 ^a	26.9 \pm 5.2 ^a
	D 组	21.9 \pm 4.5	29.1 \pm 5.21 ^{ab}	42.0 \pm 7.4 ^{ab}	46.3 \pm 6.9 ^{ab}	35.2 \pm 5.6 ^{ab}
S-100 β 蛋白/(pg/mL)	N 组	62.2 \pm 6.1	70.3 \pm 5.0 ^a	78.7 \pm 5.0 ^a	79.6 \pm 7.6 ^a	79.0 \pm 7.0 ^a
	D 组	62.1 \pm 5.8	65.4 \pm 4.8 ^{ab}	72.1 \pm 6.0 ^{ab}	72.5 \pm 6.3 ^{ab}	70.0 \pm 6.3 ^{ab}

与 T₀ 时比较,^a $P<0.05$;与 N 组比较,^b $P<0.05$

2.3 两组患者术后 3 d、5 d MMSE 评分较术前 1 d 明显下降,且 N 组下降更为明显($P<0.05$)(表 3)。

表 3 两组患者术前后 MMSE 评分比较($n=20$, $\bar{x}\pm s$)

组别	术前 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
N 组	28.2 \pm 0.3	22.2 \pm 1.1 ^a	24.0 \pm 0.8 ^a	26.7 \pm 0.6
D 组	28.3 \pm 0.4	25.3 \pm 0.6 ^{ab}	26.7 \pm 0.9 ^{ab}	27.0 \pm 0.5

与术前 1d 相比,^a $P<0.05$;与 N 组相比,^b $P<0.05$

3 讨论

既往对右美托咪定的药动学研究发现,采用 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的负荷剂量 (10 min),10~15 min 起效,可

有效降低手术应激,降低机体炎症反应^[4]。既往文献多采用 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的负荷剂量,但考虑到本研究对象为老年患者,为了避免右美托咪定剂量相关性低血压和窦性心动过缓的发生,本研究于麻醉诱导前泵注右美托咪定负荷量 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10 min 泵完),继之以维持剂量 0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 泵注至手术结束。

MMSE 是临床上评估术后认知功能的常用工具,该量表分别从时间定向力、地点定向力、即刻记忆、注意力及计算力、延迟记忆、语言、视空间等方面进行综合评定,用于 POCD 的早期筛查和诊断^[5]。S-100 β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,主要由神经胶

质细胞合成和分泌,与神经元及神经胶质细胞的生长、分化和活化密切相关。S-100 β 蛋白通常在血液中不能测到,只有当脑损伤时该蛋白才由胞液进入脑脊液和血液而被检测到。S-100 β 蛋白通过调节小胶质细胞 RAGE(晚期糖基化终产物受体)信号引起神经炎症,临床上常用以评估神经损伤情况并预测 POCD 的发生概率^[6]。本研究结果表明,行 CRS-HIPEC 手术老年患者术后认知功能明显降低,血清 S-100 β 蛋白明显升高;与 N 组相比,诱导前给予负荷剂量并持续静脉泵注右美托咪定后,血清 S-100 β 蛋白明显降低,MMSE 评分明显升高,提示右美托咪定可明显改善行 CRS-HIPEC 手术老年患者术后认知功能。

TNF- α 是全身炎症反应最早产生的始动因子,IL-6 可用来反映机体早期的损伤程度,IL-10 为抑炎因子,用以反映机体的抗炎水平^[7-8]。本研究结果表明,行 CRS-HIPEC 手术老年患者 T₁₋₄ 时 TNF- α 、IL-6、IL-10 均明显升高,诱发了严重的炎症反应。外周炎症介质一方面能够增加血脑屏障的通透性从而进入中枢神经系统,另一方面又能够激活中枢神经系统炎症反应。目前的研究已经证实中枢系统炎症反应对 POCD 发生起着重要作用^[9]。其机制可能是中枢神经系统炎症反应激活小神经胶质细胞并导致大量具有神经毒性的炎症介质进一步释放,引发神经元细胞凋亡,导致 POCD。现有研究已经证实右美托咪定具有显著的抗炎作用^[10],但是其抗炎作用的机制尚不清楚。有学者通过动物实验证实右美托咪定可降低小鼠海马内炎症反应而降低 POCD 的发生^[11]。右美托咪定发挥抗炎作用的机制还包括:抑制交感神经兴奋、激活胆碱能抗炎通路以及直接抑制巨噬细胞、单核细胞合成细胞因子等。本研究中 D 组通过静脉泵注右美托咪定,患者血清促炎因子 TNF- α 、IL-6 明显降低,抗炎细胞因子 IL-10 明显升高,提示右美托咪定可有效抑制

CRS-HIPEC 手术患者炎症反应。本研究结果也提示,右美托咪定可能通过抗炎作用而降低患者 POCD 的发生。

综上所述,右美托咪定可一定程度上改善 CRS-HIPEC 手术老年患者术后认知功能。

参考文献:

- [1] Steinmetz J, Rasmussen L S. Peri-operative cognitive dysfunction and protection[J]. *Anaesthesia*, 2016,71(Suppl 1):58
- [2] 刘玉婷,刘玉革,维拉.右美托咪定对食管癌根治术单肺通气患者血清炎症反应的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016,32(11):1053
- [3] Pandharipande P P, Pun B T, Herr D L, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2007,298(22):2644
- [4] Samia-Elbaradie M D, Dexmedetomidine V S. Pmpofol for short-term sedation of postoperative mechanically ventilated patients [J]. *Cancer Inst*, 2004, 16: 153
- [5] Radtke F M, Franck M, Herbig T S, et al. Incidence and risk factors for cognitive dysfunction in patients with severe systemic disease[J]. *J Int Med Res*, 2012,40(2):612
- [6] Thelin E P, Johannesson L, Nelson D, et al. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(7):519
- [7] Ma Y Z, Cheng Q H, Wang E M, et al. Inhibiting tumor necrosis factor- α signaling attenuates postoperative cognitive dysfunction in aged rats[J]. *Mol Med Rep*, 2015,12(2):3095
- [8] Gu Y, Zhang Y, Bi Y, et al. Mesenchymal stem cells suppress neuronal apoptosis and decrease IL-10 release via the TLR2/NF kappa B pathway in rats with hypoxic-ischemic brain damage[J]. *Mol Brain*, 2015,8(1):65
- [9] Gao L, Taha R, Gauvin D, et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery[J]. *Chest*, 2005,128(5):3664
- [10] Lai Y C, Tsai P S, Huang C J. Effects of dexmedetomidine on regulating endotoxin-induced up-regulation of inflammatory molecules in murine macrophages[J]. *J Surg Res*, 2009,154(2):212
- [11] Qian X L, Zhang W, Liu M Z, et al. Dexmedetomidine improves early postoperative cognitive dysfunction in aged mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015,746:206

(2017-07-20 收稿)