

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.01.04

右美托咪定对 A 型主动脉夹层孙氏手术后谵妄及神经功能的影响

任 超,张 勇,梁家立,张 波,郑德志

[摘要]:目的 研究探讨右美托咪定对 Stanford A 型急性主动脉夹层患者实施孙氏手术后发生谵妄及神经功能失调的影响。**方法** 选取 40 名在本院实施孙氏手术的急性 A 型主动脉夹层患者,随机分为右美托咪定组和对照组,其中右美托咪定组 20 例于麻醉诱导后开始给予 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定,输注 10 min。输注后以 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 速率持续微量泵入至手术结束,并在呼吸机控制呼吸期间维持此剂量,脱机后使用时间调整为每日 21:00 至次日早 6:00,直至搬出监护病房。对照组 20 例则接受同剂量生理盐水处理。记录并对比观察两组患者清醒时间、机械通气时间、ICU 持续时间、谵妄发生率及谵妄持续时间;于手术前、术后 6 h 和 24 h 检测血清脑损伤蛋白 S-100 β 和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。**结果** 右美托咪定组患者清醒时间和谵妄发生率并无显著性差别,但其机械通气时间、ICU 持续时间和谵妄持续时间却显著降低,且术后血清 S-100 β 和 NSE 水平较低,结果有统计学差异($P < 0.05$)。**结论** 急性 A 型主动脉夹层患者实施孙氏手术中及术后给予右美托咪定可以降低术后谵妄持续时间,减少脑损伤特异指标的表达,缩短机械通气及 ICU 持续时间,改善患者预后。

[关键词]: 右美托咪定;A 型主动脉夹层;谵妄;神经功能;孙氏手术

Therapeutic effect of dexmedetomidine on postoperative delirium and neurological dysfunction in patients with Stanford type A aortic dissection operated by Sun's procedure

Ren Chao, Zhang Yong, Liang Jiali, Zhang Bo, Zheng Dezhi

Department of Cardiothoracic Surgery, No. 960 Hospital of PLA, Jinan 250031, China

Corresponding author: Zhang Yong, Email: zhywhzh@163.com

[Abstract]: Objective To investigate the therapeutic effects of dexmedetomidine on postoperative delirium and neurological dysfunction in patients with acute Stanford type A aortic dissection operated by Sun's Procedure. **Methods** 40 patients with Stanford type A aortic dissection underwent Sun's procedure in our hospital were randomly divided into dexmedetomidine group and control group. Dexmedetomidine group (20 patients) received iv dexmedetomidine 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ over 10 min after induction of anesthesia and followed by 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ until tracheal extubation. In the second-stage, dexmedetomidine were given from 21:00 to 6:00 the next day until leaving ICU. The control group (20 patients) received the same dose of saline. The arousal time, duration of mechanical ventilation, length of ICU stay, delirium incidence and delirium duration between the two groups were recorded and compared. Blood levels of specific brain injury markers such as S-100 β and neuron specific enolase (NSE) were detected at three time points: before operation, 6 h post-operation and 24 h post-operation. **Results** There was no difference between the 2 groups in arousal time and delirium incidence. The duration of mechanical ventilation, length of ICU stay and delirium duration were significantly shorter in patients of dexmedetomidine group in comparison with the control group, and the postoperative serum S-100 β and NSE levels were significantly lower ($P < 0.05$). **Conclusion** Our results suggested that intraoperative and postoperative dexmedetomidine administration could reduce postoperative delirium duration, mechanical ventilation and ICU stay. It can also reduce blood specific brain injury markers and improve the quality of recovery for patients with acute Stanford type A aortic dissection operated by Sun's Procedure.

[Key words]: Dexmedetomidine; Type A aortic dissection; Delirium; Neurological dysfunction; Sun's procedure

作者单位:250031 济南,解放军联勤保障部队第九六零医院心胸外科

通信作者:张 勇,Email: zhywhzh@163.com

主动脉疾病,特别是 A 型主动脉夹层是死亡率最高的心脏疾病之一,其具有发病紧急、进展迅速、预后不佳等特点^[1-2]。就目前技术而言,临床手术

是最有效的治疗方法。虽然外科手术技术进展迅速,但术后仍存在许多潜在的并发症。

在主动脉手术期间,脑保护是重要的关注点。特别是在急性 A 型主动脉夹层的手术,其神经系统并发症的发生率高达 2%~40%^[3-4]。谵妄是其中最受人关注的一项。尽管深低温停循环(hypothermic circulatory arrest, DHCA)和选择性逆行性脑灌注(selective antegrade cerebral perfusion, SACP)降低了围手术期中风的风险,在许多报告中,谵妄的发生率仍然高达 12%~37%^[4-5]。谵妄及神经功能失调可能会导致患者无法有效配合相关治疗,不能耐受胸腔引流管以及气管插管,增加肺炎、心血管病和尿路感染等并发症的发病率,延长住院时间,增加医疗费用和提高死亡率,具有极高的负面临床影响^[5-6]。

右美托咪定是一种高选择性的中枢 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有抗焦虑、镇静、镇痛、促进自然睡眠等作用,其呼吸抑制作用较小^[7]。本研究对急性 A 型主动脉夹层实施孙氏手术的患者进行前瞻性随机对照研究,观察并探讨右美托咪定对其术后谵妄及神经功能失调的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究得到了医院伦理机构审查委员会的批准(审批号 2015-61),所有患者均提供了书面知情同意书。自 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 6 月 1 日,在本院心脏外科对 A 型主动脉夹层实施孙氏手术的患者,经过筛选并同意参加试验后,由医院对其进行编号,并且以交替的方式分配到试验组和对照组。排除标准包括:①术前患有精神疾病、脑血管疾病或颅脑外伤的患者;②长期服用镇静药物或酗酒的患者;③围手术期死亡的患者;④数据收集不完整的患者。符合要求的患者共 40 例。患者随机分成右美托咪定组 20 人,对照组 20 人。

1.2 麻醉方法 采用标准麻醉技术:使用芬太尼、顺阿曲库铵、咪达唑仑、依托咪酯诱导麻醉,丙泊酚、顺阿曲库铵、芬太尼、七氟烷维持麻醉。

1.3 手术和体外循环方法 本次研究中采取标准化手术及心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)方法。通过上下腔静脉和右锁骨下动脉建立 CPB。逆行灌注 HTK 液保护心肌。视主动脉瓣病变情况进行主动脉瓣替换或保留主动脉瓣的升主动脉置换。视术前主动脉 CT 血管成像结果行单侧或双侧脑灌注(DHCA 下 SACP)。若合并冠心病需手术处理则同期行冠状动脉旁路移植术。CPB 期间以 α 稳态为主处理酸碱血气状态。CPB 后鱼精蛋白中和肝

素,并使用多巴胺和硝普钠维持循环。

1.4 药物给予 在手术过程中麻醉医师和手术医师对分组情况不知情。右美托咪定组 20 例于麻醉诱导后微量泵入 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定,输注 10 min。输注后以 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 速率持续微量泵入至手术结束,并在呼吸机控制呼吸期间维持此剂量,脱机后使用时间调整为每日 21:00 至次日早 6:00,直至搬出监护病房。对照组 20 例则接受同剂量生理盐水处理。

1.5 谵妄评估 在本研究中使用谵妄评估方法(The Confusion Assessment Method -CAM)于 ICU 内评估谵妄^[8]。CAM 由监护室护士进行评估,每 4 h 进行 1 次,直至患者离开 ICU。第一步,使用 Richmond 躁动-镇静量表(Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS)评估患者意识,可以量化患者的躁动或镇静水平。若患者的 RASS 评分为 -4 或者 -5,则不纳入 CAM 评估,可稍后进行评估。若患者 RASS 评分为 -3 至 +4,则进行第二步,使用 CAM 标准方式评估谵妄。谵妄的标准包括以下特征:①过去 24 h 内精神状态的急剧变化或波动;②注意力不集中;③思维混乱;④意识改变。谵妄的评估由受过培训的监护室护士进行。

1.6 数据采集 为排除其他因素的干扰,采集了与患者术后谵妄有关的危险因素信息。术前采集:性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史;术中采集:有/无主动脉瓣置换、单侧/双侧脑灌注、有/无冠状动脉旁路移植术、CPB 时间、主动脉阻断时间、选择性脑灌注时间。术后采集:患者清醒时间、机械通气时间、ICU 持续时间、谵妄发生率及谵妄持续时间。脑损伤特异指标检测:手术前、术后 6 h、术后 24 h 检测血清脑损伤蛋白 S-100 β 和神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计处理。计量资料数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料(率)采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率检验, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

纳入统计 40 例患者经分析,右美托咪定组和对照组患者术前及术中各数据比较,均无显著性差异($P > 0.05$)。见表 1。

右美托咪定组和对照组患者术后各数据属于正态分布。两组患者的清醒时间(自患者术后进入 ICU 至患者能配合眨眼、摇头、四肢活动等动作的时间)并无明显差别,但右美托咪定组的患者其机械

通气及 ICU 持续时间明显少于对照组 ($P < 0.05$)。右美托咪定组的谵妄发生率无明显影响,但其谵妄持续时间明显少于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

两组患者脑损伤特异指标检测术前并无明显差别,但右美托咪定组的患者术后血清 S-100 β 和 NSE 水平均低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂^[9],具有抗交感,镇静、镇痛和催眠作

用^[7,10-11]。突触前膜 α_2 受体的激活,可以抑制去甲肾上腺素的释放,终止疼痛信号的传导。同时,它还可以刺激突触后膜受体,抑制交感神经活动,从而降低血压和心率,缓解焦虑^[12]。右美托咪定还可以增加脑组织的氧摄取,稳定神经组织的微循环血流动力学,并刺激大脑蓝斑核中的 α_2 肾上腺素能受体,即抑制 cAMP 水平的增加,阻断蛋白激酶 A 及下游的磷酸化,从而减少大脑中伤害性神经递质的释放^[13]。

本次研究根据之前的研究报道^[14],统计了与 A 型主动脉夹层术后谵妄的危险因素。两组患者的术前、术中各指标并无明显差别 ($P > 0.05$),可以基本

表 1 两组患者术前及术中各数据比较(n=20)

项目	右美托咪定组	对照组	P 值
术前			
男/女(n)	16/4	14/6	0.465
年龄(岁)	52.65±9.98	56.65±10.22	0.218
吸烟史[n(%)]	12(60.0)	9(45.0)	0.342
饮酒史[n(%)]	11(55.0)	7(35.0)	0.204
高血压病史[n(%)]	16(80.0)	14(70.0)	0.465
糖尿病史[n(%)]	1(5.0)	4(20.0)	0.342
术中			
有/无主动脉瓣置换(n)	7/13	12/8	0.113
单侧/双侧脑灌注(n)	17/3	19/1	0.598
有/无 CABG(n)	0/20	2/18	0.468
CPB 时间(min)	289.3±38.8	307.4±33.9	0.125
主动脉阻断时间(min)	143.8±20.8	151.0±19.3	0.266
选择性脑灌注时间(min)	25.7±2.61	26.3±2.38	0.491

注:CABG:冠状动脉旁路移植术;CPB:心肺转流

表 2 两组患者术后各临床数据比较(n=20)

项目	右美托咪定组	对照组	P 值
患者清醒时间(h)	6.3±2.47	6.5±2.14	0.786
机械通气时间(d)	4.05±0.71	4.70±1.00	0.024
ICU 持续时间(d)	7.36±1.52	8.32±1.46	0.048
谵妄发生率[n(%)]	4(20)	7(35)	0.288
谵妄持续时间(d)	1.50±0.58	3.14±1.35	0.048

注:*与术前比, $P < 0.05$; **与术前比, $P < 0.01$; #组间比, $P < 0.05$

表 3 两组患者脑损伤特异指标比较(n=20, $\bar{x} \pm s$)

时间点	右美托咪定组		对照组	
	S-100 β ($\mu\text{g/L}$)	NSE($\mu\text{g/L}$)	S-100 β ($\mu\text{g/L}$)	NSE($\mu\text{g/L}$)
术前	0.35±0.04	4.15±0.81	0.33±0.06	4.21±0.92
术后 6 h	1.67±0.21 **	11.87±2.54 **	2.43±0.47	14.63±2.78
术后 24 h	1.22±0.18 **	8.28±1.34 **	2.11±0.35	12.02±2.17

注:NSE:神经元特异性烯醇化酶;与同组术前比较 * $P < 0.05$;与同时间对照组比较# $P < 0.05$

排除其他独立危险因素对患者发生谵妄的影响。术后表 2 结果显示:右美托咪定虽然不能改善患者的谵妄发生率,但其可以降低患者机械通气及 ICU 持续时间,其主要原因是使患者在机械通气期间更加舒适、合作,并且改善了患者的睡眠质量^[15]。S-100 β 和 NSE 蛋白正常情况下不能通过血脑屏障,脑脊液和血液中存在明显的浓度差。当神经系统损伤后,神经细胞受损并释放大量的 S-100 β 和 NSE 蛋白,并且通过由于麻醉损伤的血-脑脊液屏障进入血液循环^[16-17]。因此,血清中 S-100 β 和 NSE 蛋白的水平可作为神经功能损伤的生物化学标志物^[18]。表 3 提示 A 型主动脉夹层孙氏手术后均会出现一定程度的神经功能损伤,而右美托咪定的应用可以显著改善这一不良影响。

另外,需要注意苯二氮卓类和阿片类药物的使用可能导致谵妄的发生^[19],右美托咪定的使用显著降低了谵妄持续时间,并不能排除其使用可能降低了苯二氮卓类或阿片类药物的使用剂量所产生的效果。根据右美托咪定的药理学作用,推测其对谵妄的发生率会有有益影响。虽然本次实验中右美托咪定组谵妄的发生率并没有显著降低(与对照组相比, $P=0.228$),但不排除受样本量限制,存在假阴性的可能。

综上所述,在对 A 型主动脉夹层实施孙氏手术的患者中,适当给予右美托咪定虽不能降低谵妄的发生率,但可以显著降低谵妄的持续时间,减少脑损伤特异指标的表达式,改善神经功能损伤,降低患者机械通气及 ICU 持续时间,对临床应用有重要的指导意义。

参考文献:

- [1] Song SB, Wu XJ, Sun Y, *et al*. A modified frozen elephant trunk technique for acute Stanford type A aortic dissection[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2020, 15(1): 322.
- [2] Ma WG, Chen Y, Zhang W, *et al*. Extended repair for acute type A aortic dissection: long-term outcomes of the frozen elephant trunk technique beyond 10 years[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2020, 61(3): 292-300.
- [3] Yu Y, Lyu Y, Jin L, *et al*. Prognostic factors for permanent neurological dysfunction after total aortic arch replacement with regional cerebral oxygen saturation monitoring[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(7): e01309.
- [4] 沈立,王维俊,冯缘.等.探讨目标导向灌注管理对主动脉夹层手术脑保护的影响[J].*中国体外循环杂志*,2020,18(4):228-232.
- [5] Shi Q, Mu X, Zhang C, *et al*. Risk factors for postoperative delirium in type A aortic dissection patients: A retrospective study[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 3692-3699.
- [6] Koirala B, Hansen BR, Hosie A, *et al*. Delirium point prevalence studies in inpatient settings: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Nurs*, 2020, 29(13-14): 2083-2092.
- [7] Shin HJ, Koo BW, Bang SU, *et al*. Intraoperative dexmedetomidine sedation reduces the postoperative agitated behavior in elderly patients undergoing orthopedic surgery compared to the propofol sedation[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2017, 83(10): 1042-1050.
- [8] 常昕,郭震,施丹,等.体外循环心脏手术中脑组织氧饱和度最低值与术后认知功能障碍相关性分析[J].*中国体外循环杂志*,2019,17(1):26-31.
- [9] Lei D, Sha Y, Wen S, *et al*. Dexmedetomidine may reduce IL-6 level and the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients after surgery: A meta-analysis[J]. *Dose Response*, 2020, 18(1): 1559325820902345.
- [10] 孔超,王力基.右美托咪定在临床应用进展[J].*世界最新医学信息文摘*,2019,19(99):62-63.
- [11] Hammer G, Shafer SL. Playing with dexmedetomidine pharmacokinetics[J]. *Br J Anaesth*, 2020, 124(3): 238-240.
- [12] Li B, Li Y, Tian S, *et al*. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: A meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12342.
- [13] Ostojic SM, Knezevic DR, Perisic M, *et al*. The importance of choice of resection procedures in T1 and T2 stage of carcinoma of the ampulla of Vater[J]. *J BUON*, 2015, 20(5): 1206-1214.
- [14] Trabold B, Metterlein T. Postoperative delirium: risk factors, prevention, and treatment[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(5): 1352-1360.
- [15] Reznik ME, Slooter AJC. Delirium management in the ICU[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21(11): 59.
- [16] 杨建权,周毅,汪林涛,等.开颅术后感染患者 S-100 β 蛋白及 CSF 含量检测的意义研究[J].*河北医药*,2017,39(6):904-906.
- [17] 李琳瑕,王树泉,王斌,等.高血压脑出血患者 TIMP-1、MMP-9、NSE、IL-18 水平变化对神经功能影响[J].*心脑血管病防治*,2019,19(4):307-310.
- [18] Xu P, Yang J, Liu Z, *et al*. Influences of acute hypervolemic hemodilution on serum levels of S-100 β protein, NSE and POCD in elderly patients with spinal surgery [J]. *Zhongguo Gu Shang*, 2019, 32(10): 923-927.
- [19] Pasin L, Landoni G, Nardelli P, *et al*. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium, agitation and confusion in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(6): 1459-1466.

(收稿日期:2021-04-06)

(修订日期:2021-08-20)