

右美托咪定联合帕瑞昔布钠对老年颈椎间盘突出症患者术后应激及认知功能的影响

杨伟伟,王楠,田明

(西安市第九医院麻醉科,陕西 西安 710054)

摘要:目的 观察右美托咪定(DEX)联合帕瑞昔布钠(PAX)对老年颈椎间盘突出症患者术后应激及认知功能的影响。方法 60例择期行手术治疗的颈椎间盘突出症老年患者,年龄66~83岁,美国麻醉医师学会(ASA)Ⅱ或Ⅲ级,按随机数字表分为3组,每组20例:对照组(C组)、DEX(D组)、DEX+PAX(DP组)。D组在诱导前静脉泵入DEX负荷量 $0.2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,输入时间10min,接着以 $0.2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持,手术结束前30min停止。DP组泵入DEX(同D组),分别于手术开始和结束前10min静脉注射帕瑞昔布钠20mg。C组仅给予等量生理盐水。评估术后1、4、12、24h视觉模拟(VAS)疼痛评分,24h内舒芬太尼用量及不良反应情况。于术前1d(T_0)、术后4h(T_1)、1d(T_2)、2d(T_3)、3d(T_4)时,评估简易精神状态量表(MMSE)评分,在 $T_0\sim T_4$ 时采集静脉血检测血浆葡萄糖(Glu)和C-反应蛋白(CRP)浓度。结果 在术后1~12h各时点,DP组VAS评分明显低于C组和D组($P<0.05$);在 $T_1\sim T_4$ 时,DP组Glu[(6.6 ± 0.1)、(6.7 ± 0.4)、(5.6 ± 0.5)、(5.4 ± 0.2) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$]和CRP[(11.5 ± 3.1)、(28.3 ± 4.2)、(24.8 ± 4.0)、(253.3 ± 5.2) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$]明显低于C组和D组($P<0.05$),DP组MMSE评分[(24.8 ± 0.3)、(26.9 ± 0.8)、(27.6 ± 0.6)、(27.8 ± 0.7)分]明显高于C组和D组($P<0.05$)。结论 联合应用小剂量DEX和PAX能更有效抑制老年颈椎间盘突出症患者术后炎症和应激,改善术后认知功能。

关键词:老年;认知功能障碍;帕瑞昔布钠;右美托咪定

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.052

Effect of dexmedetomidine combined with parecoxib sodium on postoperative stress and cognitive function in elderly patients undergoing cervical disc herniation surgery

YANG Weiwei, WANG Nan, TIAN Ming

(Department of Anesthesiology, The Ninth Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi 710054, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of dexmedetomidine (DEX) combined with parecoxib sodium (PAX) on post-operative stress and cognitive function in elderly patients undergoing cervical disc herniation surgery. **Methods** Sixty elderly patients, aged 66-83 yr, ASA II-III, scheduled for elective cervical disc herniation surgery, were randomly assigned into 3 groups ($n=20$): control group (group C), DEX group (group D), DEX+PAX group (group DP). In group D, patients were given a load dosage of DEX $0.2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ intravenously within 10 min before anesthesia induction, followed by a continuous infusion of $0.2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ till 30 min before the end of operation. In group DP, patients were given DEX in accordance with group D, and were given PAX 20 mg at the beginning and the end of surgery, respectively. Patients in group C were given the same volume of isotonic saline. The VAS scores were evaluated at 1, 4, 12, 24 h after surgery, and dosage of sufentanil, incidence of side effects within 24 h were recorded and evaluated. Patients' cognitive functions were evaluated with mini mental state examination (MMSE) at 1 d before and 4 h (T_1), 1 d (T_2), 2 d (T_3), 3 d (T_4) after surgery, and the level of blood glucose (Glu), C-reactive protein (CRP) were detected at the same time. **Results** The VAS scores in group DP were significantly lower than group C and group D at all time points from 1 to 12 hours after surgery ($P<0.05$); Glu levels were [(6.6 ± 0.1)、(6.7 ± 0.4)、(5.6 ± 0.5)、(5.4 ± 0.2) $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively] and CRP levels were [(11.5 ± 3.1)、(28.3 ± 4.2)、(24.8 ± 4.0)、(253.3 ± 5.2) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively] in group DP at T_1 to T_4 , which were lower than in group C and group D ($P<0.05$), MMSE scores were [(24.8 ± 0.3)、(26.9 ± 0.8)、(27.6 ± 0.6)、(27.8 ± 0.7) points, respectively] in group DP at T_1 to T_4 , which was higher than in group C and group D ($P<0.05$). **Conclusions** Combined application of DEX and PAX can more effectively inhibit post-operative stress and inflammation, and can improve post-operative cognitive function in elderly patients undergoing cervical disc herniation surgery.

Keywords: elderly; postoperative cognitive dysfunction; parecoxib sodium; dexmedetomidine

老年颈椎间盘突出症患者术后,由手术、麻醉、疼痛等引起的应激和炎症反应,是术后认知功能障碍

碍(POCD)的重要影响因素^[1]。有报道右美托咪定(DEX)不仅具有镇静、镇痛作用,尚有抗炎、抗应激、神经保护作用,能够改善术后认知功能^[2]。帕瑞昔布(PAX)是高选择性COX-2抑制剂,能够抑制术后痛觉过敏,减少术后炎症和应激^[3]。本研究旨

在观察 DEX 联合 PAX 对老年颈椎间盘突出症患者术后应激和认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取西安市第九医院 2016 年 1 月至 2017 年 1 月择期行前路颈椎手术患者 60 例,年龄 66 ~ 83 岁,ASA I 或 II 级。排除标准:严重心血管疾病,神经系统疾病,消化系统疾病,凝血功能障碍,严重的视觉或听觉功能障碍,糖尿病患者,近期(2 个月)服用镇痛药、镇静药、抗抑郁药患者,不能完成配合调查患者。按随机数字表法分为 3 组,每组 20 例:对照组(C 组)、DEX(D 组)、DEX + PAX(DP 组)。本研究经医院伦理委员会批准,并与近亲属或患者本人签署知情同意书。

1.2 研究方法 患者入室后建立静脉通路,监测有创动脉血压、血氧饱和度(SpO₂)、心电图(ECG)和呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂)。麻醉诱导:依次静脉注射咪达唑仑 0.04 mg · kg⁻¹、依托咪酯 0.3 mg · kg⁻¹、舒芬太尼 0.4 μg · kg⁻¹、罗库溴铵 0.8 mg · kg⁻¹。气管插管后机械通气,潮气量 6 ~ 8 mL · kg⁻¹,频率 12 ~ 14 次/分,维持 P_{ET}CO₂35 ~ 45 mmHg。麻醉维持:静脉输入丙泊酚 2 ~ 4 mg · kg⁻¹ · h⁻¹和瑞芬太尼 0.1 ~ 0.2 μg · kg⁻¹ · min⁻¹,吸入七氟醚 1% ~ 2%,维持术中脑电双频指数(BIS)值在 45 ~ 55,维持血压和心率浮动在 20%。D 组静脉输入 DEX(江苏恩华药业股份有限公司,批号:20160802),在麻醉诱导前给予负荷剂量 0.2 μg · kg⁻¹,输入时间 10 min,维持剂量 0.2 μg · kg⁻¹ · h⁻¹,手术结束前 30 min 停止;DP 组静脉输入 DEX(同上),分别于手术开始前和结束前静脉注射 PAX(美国辉瑞公司,批号:M10269)20 mg,C 组只给与等量生理盐水。患者清醒拔出气管导管后,接入静脉自控镇痛泵(舒芬太尼 150 g,阿扎司琼 10 mg,容量 100 mL,输入速度 1.5 mL · h⁻¹,按压给药量 2 mL,锁定时间 15 min,负荷量 3 mL)。

1.3 观察指标 记录手术时间、麻醉时间、拔管时

间、术中瑞芬太尼用量。采用视觉模拟评分法(VAS)评估术后 1、4、12、24 h 疼痛评分(0 分为无痛,10 分为最痛)。记录术后 24 h 内恶心呕吐、寒战、心动过缓和舒芬太尼用量。评估术前 1 d(T₀)、术后 4 h(T₁)、1 d(T₂)、2 d(T₃)、3 d(T₄)简易精神状态量表(MMSE)评分(27 ~ 30 分,正常;≤24 分,认知功能障碍),在 T₀ ~ T₄ 时点采集外周静脉血标本,测定血糖(Glu)、C-反应蛋白(CRP)浓度。术后不能配合进行评分的患者排除研究范畴。所有数据由未参与麻醉过程的医师收集完成。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较为单因素方差分析,重复测量资料分析为两因素重复测量方差分析 + 组间两两比较 LSD-*t* 检验 + 时间两两比较差值 *t* 检验,计数资料比较采用整体 + 分割 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料和手术相关因素比较 3 组患者年龄、体质量、身高、麻醉时间、手术时间、拔管时间、瑞芬太尼用量差异无统计学意义(*P* > 0.05)。C 组 2 例、D 组 1 例、DP 组 1 例患者因不配合退出研究,见表 1。

2.2 VAS 评分比较 在术后 1 ~ 12 h 各时点,D 组 VAS 评分明显低于 C 组(*P* < 0.05),DP 组 VAS 评分明显低于 D 组(*P* < 0.05),见表 2。

2.3 不良反应和舒芬太尼用量比较 DP 组和 D 组恶心呕吐发生率明显低于 C 组(*P* < 0.05);在 24 h 内,D 组舒芬太尼用量明显少于 C 组(*P* < 0.05),DP 组舒芬太尼用量明显少于 D 组(*P* < 0.05),见表 3。

2.4 葡萄糖和 C-反应蛋白水平比较 在 T₁ ~ T₄ 时,3 组患者 Glu 和 CRP 明显升高(*P* < 0.05),D 组在不同时点 Glu 和 CRP 明显低于 C 组(*P* < 0.05),DP 组在不同时点 Glu 和 CRP 明显低于 D 组(*P* < 0.05),见表 4。

表 1 患者一般资料和手术相关因素比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量/ (kg, $\bar{x} \pm s$)	性别/例 男 女	手术时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)	麻醉时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)	拔管时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)	瑞芬太尼用量/ (mg, $\bar{x} \pm s$)
C 组	18	76.2 ± 6.0	60.3 ± 5.8	8 10	122.0 ± 12.6	136.5 ± 10.6	14.5 ± 6.9	1.4 ± 0.2
D 组	19	74.4 ± 7.4	61.8 ± 6.1	9 10	123.5 ± 13.8	137.3 ± 11.6	13.9 ± 7.1	1.5 ± 0.2
DP 组	19	75.3 ± 6.6	61.3 ± 6.4	10 9	125.6 ± 11.4	140.0 ± 10.3	14.4 ± 9.1	1.5 ± 0.2
<i>F</i> (χ^2) 值		0.333	0.287	(0.256)	0.379	0.534	0.026	1.527
<i>P</i> 值		0.718	0.751	0.880	0.687	0.590	0.974	0.227

表 2 三组患者不同时点 VAS 评分比较/(分, $\bar{x}\pm s$)					
组别	例数	1 h	4 h	12 h	24 h
C 组	18	3.3±0.6	3.1±0.5	2.9±0.6	2.2±0.6
D 组	19	2.5±0.5 ^a	2.4±0.5 ^a	2.2±0.4 ^a	2.1±0.4
DP 组	19	1.9±0.7 ^{ab}	1.8±0.6 ^{ab}	1.8±0.4 ^{ab}	1.8±0.7
组间 <i>F,P</i> 值			21.764, <0.05		
时间 <i>F,P</i> 值			34.561, <0.05		
交互 <i>F,P</i> 值			6.706, <0.05		

注:与 C 组比较,^a*P*<0.05;与 D 组比较,^b*P*<0.05。

2.5 MMSE 评分比较 与术前比较,三组患者术后 MMSE 评分均不同程度下降。在 T₁~T₄ 时,D 组 MMSE 评分明显高于 C 组(*P*<0.05),DP 组 MMSE

评分明显高于 D 组(*P*<0.05),见表 5。

3 讨论

POCD 是术后出现的以认知、意志、行为改变和记忆缺失等为主要表现的大脑功能紊乱综合征。研究提示,患者高龄(>65 岁),麻醉/手术时间过长,术中缺氧/缺血,术后剧烈疼痛,及引发的炎症和应激等是 POCD 的影响因素^[4]。在手术治疗的老年颈椎间盘突出症患者,因术中头过仰体位、牵拉、压迫止血等,有导致术中脑供血/供氧不足的可能性。控制不良的术后疼痛会加剧患者应激和炎症反应,促使了 POCD 的发生,甚至引起老年痴呆^[5]。近来,预防老年患者 POCD 已成为临床关注重点。

表 3 三组患者不良反应和舒芬太尼用量					
组别	例数/例	恶心呕吐/例(%)	术后寒战/例(%)	心动过缓/例(%)	舒芬太尼用量/(g, $\bar{x}\pm s$)
C 组	18	4(22.2)	3(16.7)	1(5.6)	140.5±9.7
D 组	19	0 ^a	1	0(0)	119.6±8.5 ^a
DP 组	19	0 ^a	0	1(5.2)	111.5±3.7 ^{ab}
<i>F</i> (χ^2) 值		(9.094)	(4.024)	(1.067)	69.544
<i>P</i> 值		0.011	0.134	0.586	<0.010

注:与 C 组比较,^a*P*<0.05;与 D 组比较,^b*P*<0.05。

表 4 三组患者葡萄糖和 C-反应蛋白水平比较/ $\bar{x} \pm s$						
指标	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
Glu/mmol · L ⁻¹						
C 组	18	3.7 ± 0.6	10.2 ± 0.8	9.9 ± 0.4	9.6 ± 0.7	8.7 ± 0.5
D 组	19	4.0 ± 0.4	8.1 ± 0.4 ^a	7.9 ± 0.5 ^a	6.9 ± 0.4 ^a	7.0 ± 0.4 ^a
DP 组	19	4.1 ± 0.5	6.6 ± 0.1 ^{ab}	6.7 ± 0.4 ^{ab}	5.6 ± 0.5 ^{ab}	5.4 ± 0.2 ^{ab}
时间 <i>F,P</i> 值				777.731, <0.05		
组间 <i>F,P</i> 值				102.268, <0.05		
交互 <i>F,P</i> 值				21.219, <0.05		
CRP/mg · L ⁻¹						
C 组	18	6.2 ± 0.7	22.5 ± 3.3	51.1 ± 5.0	50.8 ± 3.6	44.3 ± 3.7
D 组	19	5.6 ± 0.9	18.5 ± 3.6 ^a	37.1 ± 5.3 ^a	36.8 ± 3.6 ^a	34.3 ± 4.1 ^a
DP 组	19	6.0 ± 0.9	11.5 ± 3.1 ^{ab}	28.3 ± 4.2 ^{ab}	24.8 ± 4.0 ^{ab}	25.3 ± 5.2 ^{ab}
时间 <i>F,P</i> 值				1149.239, <0.05		
组间 <i>F,P</i> 值				250.716, <0.05		
交互 <i>F,P</i> 值				50.267, <0.05		

注:与 C 组比较,^a*P*<0.05;与 D 组比较,^b*P*<0.05。

表 5 三组患者不同时点 MMSE 评分比较/(分, $\bar{x}\pm s$)						
组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
C 组	18	27.6±0.9	20.6±0.4	22.6±0.3	23.7±0.3	25.1±0.4
D 组	19	28.1±0.7	22.7±0.5 ^a	24.6±0.6 ^a	25.6±0.5 ^a	26.6±0.6 ^a
DP 组	19	27.3±1.0	24.8±0.3 ^{ab}	26.9±0.8 ^{ab}	27.6±0.6 ^{ab}	27.8±0.7 ^{ab}
时间 <i>F,P</i> 值				248.328, <0.05		
组间 <i>F,P</i> 值				73.690, <0.05		
交互 <i>F,P</i> 值				451.947, <0.05		

注:与 C 组比较,^a*P*<0.05;与 D 组比较,^b*P*<0.05。

药物预防 POCD 的效果及作用机制尚未明确,但研究提示 DEX 可能有一定预防作用^[6],且不同剂量效果不同。术中输注 DEX($0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 负荷剂量, $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持量)能够减少老年全麻患者丙泊酚和瑞芬太尼用量,提升 MMSE 评分,减少 POCD^[7];大剂量 DEX($0.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 负荷剂量, $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持量)对高龄髋关节置换术后谵妄的预防效果好于低剂量组^[8]($0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 负荷剂量, $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持量),但大剂量 DEX 显著延迟术后苏醒,且易发生心动过缓。为了避免大剂量 DEX 带来的相关副作用,缩短苏醒时间,提高苏醒质量,结合文献报道,全麻诱导前静脉注射 PAX 40 mg 能够改善老年腹腔镜手术患者术后认知功能,提升术后 MMSE 评分^[3],所以,本研究选择小剂量 DEX 复合 PAX 预防性镇痛方法,结果显示,联合用药组在观察时间点内的疼痛评分更低,MMSE 评分高于 D 组和 C 组,改善术后认知功能的效果与大剂量 DEX 相当,同时,不影响苏醒质量,表明了本研究的有效性和实用性。

术后认知功能障碍的发生机制尚未完全阐明。但应激和炎症反应对术后认知功能产生伤害作用^[9]。在应激和炎症下,机体过度生成的细胞因子、炎症介质等,可能干扰大脑海马等与认知功能相关的区域,甚至可能诱发细胞凋亡,产生不可逆损害^[10]。血浆葡萄糖测定容易且成本低,是反映应激的可靠指标。C-反应蛋白是反映炎症和损伤的指标,可靠性和灵敏性较好。所以本研究选择葡萄糖和 C-反应蛋白作为监测应激和炎症的指标。结果显示,DP 组葡萄糖和 C-反应蛋白水平明显低于 C 组和 D 组,表明对应激和炎症发挥了协同性抑制作用。DP 组术后疼痛评分更低,可能与 DEX 与 PAX 能够抑制瑞芬太尼诱发的术后痛觉过敏^[11],减少手术和创伤等引起的伤害性信号向中枢的传递,从而减弱中枢痛觉^[12]。同时,减少了术后舒芬太尼用量,降低了阿片相关的副作用,有助于促进术后认知功能恢复。

综上所述,在老年颈椎间盘突出症手术患者,

术中联合应用小剂量 DEX 和 PAX,能够抑制术后炎症和应激,预防术后认知功能障碍。但是,本研究样本量偏小,仍需进一步的观察和研究,以便为临床提供更可靠的研究结论。

参考文献

- [1] STEINMETZ J, RASMUSSEN LS. Peri-operative cognitive dysfunction and protection[J]. *Anaesthesia*, 2016, 71(Suppl 1): 58-63.
- [2] 王民, 杨永安, 耿垚, 等. 右美托咪定对颈内动脉剥脱术患者术后认知功能及炎症反应的影响[J]. *安徽医药*, 2016, 20(4): 776-779.
- [3] 宋杰, 姜秀丽, 杜伯祥, 等. 帕瑞昔布钠对老年腹腔镜手术患者炎症因子及认知功能障碍的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2015, 36(6): 188-191.
- [4] IDA M, KAWAGUCHI M. Postoperative cognitive dysfunction after non-cardiac surgery[J]. *Masui*, 2014, 63(11): 1228-1234.
- [5] HUDETZ JA, PATTERSON KM, AMOLE O, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: effects of metabolic syndrome[J]. *J Anesth*, 2011, 25(3): 337-344.
- [6] QIAN XL, ZHANG W, LIU MZ, et al. Dexmedetomidine improves early postoperative cognitive dysfunction in aged mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 746: 206-212.
- [7] 张海山, 屈凤, 杜梅青, 等. 右美托咪定对全麻老年患者术后认知功能障碍的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(6): 670-673.
- [8] 夏勇军, 白永峰, 雷茜, 等. 不同剂量右美托咪定对髋关节置换术老年高血压患者术后谵妄的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37(3): 225-229.
- [9] 吴运香, 魏昕, 章敏, 等. 帕瑞昔布钠对老年患者胃癌术后早期认知功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(4): 320-322.
- [10] DING L, ZHANG H, MI W, et al. Effects of dexmedetomidine on anesthesia recovery period and postoperative cognitive function of patients after robot-assisted laparoscopic radical cystectomy[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11388-11395.
- [11] LI Y, HE R, CHEN S, et al. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(5): 1635-1642.
- [12] 蒋永, 谭忆, 张世勇, 等. 帕瑞昔布钠给药时机对腹腔镜下急性化脓性阑尾炎切除术患者术后炎症因子的影响[J]. *安徽医药*, 2016, 20(8): 1600-1603.

(收稿日期: 2017-03-21, 修回日期: 2017-08-11)