

· 临床论著 ·

右美托咪定复合电针刺激对脑外介入治疗患者术后认知功能的影响

袁 军 吴 昱 李继勇 陈 曦 张 力 刘宇锋 童胜雄 邓方方

摘要 **目的** 探讨右美托咪定复合电针刺激对脑外介入治疗患者术后认知功能的影响。**方法** 将择期行介入治疗的 122 例脑外疾病患者随机分为观察组及对照组, 每组 61 例。对照组给予右美托咪定麻醉, 观察组在右美托咪定麻醉前给予电针百会穴、印堂穴及内关穴刺激。以简易智能量表(MMSE)对患者术前 1 天、术后 1 天的认知功能进行评价, 并采用酶联免疫吸附法对患者术前、术毕时血清神经元烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、S-100 β 蛋白、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平进行检测。**结果** 与本组术前 1 日比较, 两组术后 1 日 MMSE 评分显著降低, 观察组术后 1 日 MMSE 评分为(23.15 \pm 1.87)分高于对照组(19.34 \pm 1.64)分($P < 0.05$); 观察组术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)发生率为 16.4% (10/61) 低于对照组 39.3% (24/61) ($P < 0.05$)。与术前比较, 两组术后 NSE、S-100 β 蛋白表达、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平升高($P < 0.05$), 观察组术后 NSE、S-100 β 蛋白表达及 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定复合电针刺激能有效地预防患者术后认知障碍的发生, 降低 NSE、S-100 β 、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平。

关键词 右美托咪定; 电针刺激; 认知功能障碍; 脑外介入治疗

Effect of Dexmedetomidine Combined Electrical Stimulation on Cognitive Function of Patients Receiving Extracerebral Intervention YUAN Jun, WU Yu, LI Ji-yong, CHEN Xi, ZHANG Li, LIU Yu-feng, TONG Sheng-xiong, and DENG Fang-fang *Department of Anesthesia, First Hospital of Wuhan City, Wuhan (430022)*

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of dexmedetomidine combined electrical stimulation on cognitive function of neurosurgical diseases patients treated by extracerebral intervention. **Methods** Totally 122 patients with neurosurgical diseases who underwent selective intervention were randomly assigned to the observation group and the control group, 61 cases in each group. Patients in the control group received anesthesia by dexmedetomidine. Those in the observation group received electrical stimulation at Baihui (DU20), Yintang (EX-HN3), and Neiguan (PC6) before dexmedetomidine anesthesia. The cognitive function of patients at preoperative day 1 and postoperative day 1 was respectively evaluated by Mini-Mental State Examinations (MMSE). Serum NSE, S-100 β , IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels were detected in the two groups before intervention and immediately after intervention using ELISA. **Results** MMSE scores of two groups were significantly reduced at post-intervention day 1, as compared with one day before intervention. MMSE score of the observation group at post-intervention day 1 was (23.15 \pm 1.87) points, significantly higher than that of the control group [(19.34 \pm 1.64) points, ($P < 0.05$)]. The postoperative cognitive dysfunction (POCD) incidence rate of the observation group was 16.4% (10/61), significantly lower than that of the control group [39.3% (24/61); $P < 0.05$]. Compared with before intervention, NSE and S-100 β protein levels, IL-1 β , IL-6 and α -TNF levels of the two groups increased ($P < 0.05$). Post-intervention NSE and S-100 β protein levels, IL-1 β , IL-6 and α -TNF levels were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexme-

作者单位: 武汉市第一医院麻醉科(武汉 430022)

通讯作者: 吴 昱, Tel: 13971361302, E-mail: 71250485@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.03.0285

detomidine combined electrical stimulation could effectively prevent the occurrence of postoperative cognition, and reduce levels of NSE, S-100 β , IL-1 β , IL-6, and TNF- α .

KEYWORDS dexmedetomidine; electrical stimulation; cognitive dysfunction; extracerebral intervention

脑外科疾病患者临床主要以神经介入法进行治疗,虽然能有效的控制患者的病死率,但是术后易出现认知功能障碍^[1]。术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)为患者术后常见性中枢神经系统的并发症,在一定程度上能增高患者临床的病死率,不利于患者术后的康复^[2]。当前,POCD的诱因尚不明确,其临床治疗仍处于探索阶段。有研究表明药物麻醉复合电针刺激能有效地改善腹部手术患者术后的认知功能^[3]。右美托咪定复合电针刺激是否能预防脑损伤,改善患者术后认知功能值得探讨。

资料与方法

1 诊断标准 简易智能量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)^[4]在术前1日和术后3日对患者认知功能情况进行评价,术后患者MMSE得分下降1个标准差或以上,即可诊断为POCD^[5]。

2 纳入标准 患者均符合POCD的诊断标准,年龄29~72岁,美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)等级^[6]为I~Ⅲ级,患者及家属知情、并同意参加本研究。

3 排除标准 排除中枢神经系统疾病者、肝肾功能障碍者、血液系统功能障碍者、伴心脏疾病者、心电图异常者、心理疾病者、严重视力听力障碍者、糖尿病者。

4 一般资料 122例2010年1月—2013年12月在武汉市第一医院行介入治疗的脑外科患者。男性68例,女性54例;年龄29~72岁,平均(56.4±10.9)岁;文化程度:小学6例,初中及以上116例。ASA等级为I~Ⅲ级。按随机数字表法分为对照组和观察组,每组61例。对照组男性33例,女性28例;年龄32~72岁,平均(55.1±12.4)岁;文化程度:小学2例,初中及以上59例。ASA I级14例,Ⅱ级31例,Ⅲ级16例。观察组男性35例,女性26例;年龄29~70岁,平均(56.9±11.4)岁;文化程度:小学4例,初中及以上57例。ASA I级17例,Ⅱ级29例,Ⅲ级15例。两组在性别、年龄、ASA分级、文化程度方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 药物 右美托咪定(2 mL:0.2 mg,四川国瑞药业有限责任公司,批号:1508271);咪达唑仑

(2 mL:0.2 mg,江苏恩华药业股份有限公司,批号:20150702);丙泊酚(20 mL:0.2 g,北京费森尤斯卡比医药有限公司,批号:16HK0187);苯磺酸阿曲库铵(10 mg,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:15070917);瑞芬太尼(1 mg,宜昌人福药业有限公司,批号:6150618);芬太尼(1 mg:50 μ g,宜昌人福药业有限公司,批号:6150618);盐酸麻黄碱(0.1 g/片,东北制药集团沈阳第一制药有限公司盐酸麻黄碱,批号:1501018);盐酸乌拉地尔(25 mg,山东罗欣药业股份有限公司)。

6 干预方法 对照组仅给予右美托咪定麻醉,观察组在右美托咪定麻醉前给予电针刺激。所选电针治疗认知功能障碍的特效穴位为“百会”、“印堂”、“内关”^[7]。操作:电极片贴覆前,对患者皮肤表面进行清洗,贴覆相应穴位后要压紧处理。参数设定:疏密波,频率1.5 Hz,强度2~4 mA,30 min。随后两组患者正常右美托咪定麻醉,具体方法为:患者术前禁食、禁水。取8~10 mL/kg林格液对患者上肢静脉通道进行扩容,对患者平均动脉血压(MAP)、心率(HR)、心电图(ECG)、血氧饱和度(SpO₂)进行检测。麻醉诱导前,给予负荷剂量0.6 μ g/kg右美托咪定静脉注射(以生理盐水配制成4 μ g/mL溶液,10 min泵注完毕),接着维持0.4 μ g/(kg·h)的剂量速度至结束。麻醉诱导:给予患者0.05 mg/kg咪达唑仑和1 mg/kg丙泊酚,患者入睡后给予0.15 mg/kg顺式苯磺酸阿曲库铵和0.4 μ g/kg芬太尼,进行气管插管。麻醉维持:患者术中给予0.1 mg/(kg·h)的顺式苯磺酸阿曲库铵、0.05~0.2 μ g/(kg·min)的瑞芬太尼及4~8 mg/(kg·h)的丙泊酚。若术中患者血压<基础值的30%,则给予5~10 mg盐酸麻黄碱,若患者血压>基础值的20%,则给予0.1~0.15 mg/kg盐酸乌拉地尔。手术结束前20 min,停止右美托咪定的泵注;手术结束前10 min,停止顺式苯磺酸阿曲库铵的泵注,手术结束后停止瑞芬太尼和丙泊酚的泵注。

7 观察指标及方法

7.1 认知功能评价 以MMSE^[5]对患者术前1天、术后1天的认知功能进行评价。

7.2 NSE、S-100 β 蛋白、IL-1 β 、IL-6及TNF- α 检测 术前、术毕取静脉血5 mL,以酶联免疫吸附法

对血清 NSE、S-100 β 蛋白、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平进行检测^[8]。

8 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件包对数据进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 组内比较采用配对 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组认知功能评价结果比较(表 1) 与本组术前 1 日比较, 两组术后 1 日 MMSE 评分显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与对照组比较, 观察组术后 1 日的 MMSE 评分显著增高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。观察组 10 例发生 POCD, 发生率为 16.4%; 对照组 24 例发生 POCD, 发生率为 39.3%, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 7.992, P = 0.005$)。

表 1 两组 MMSE 评分结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE 评分(分)	
		术前 1 日	术后 1 日
对照	61	25.48 \pm 2.16	19.34 \pm 1.64 *
观察	61	25.74 \pm 2.01	23.15 \pm 1.87 * Δ

注: 与本组术前 1 日比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.01$

2 两组血清 NSE、S-100 β 蛋白表达比较(表 2) 与本组术前比较, 两组术毕 NSE、S-100 β 蛋白表达升高, 且观察组 NSE、S-100 β 蛋白表达低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组血清 NSE、S-100 β 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	组别	NSE	S-100 β
对照	61	术前	4.89 \pm 0.94	0.17 \pm 0.09
		术毕	7.93 \pm 2.01 *	0.31 \pm 0.11 *
观察	61	术前	4.63 \pm 0.85	0.16 \pm 0.08
		术毕	6.41 \pm 1.83 * Δ	0.25 \pm 0.09 * Δ

注: 与术前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

3 两组炎症因子水平比较(表 3) 与本组术前比较, 两组术毕炎症因子 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平升高, 且观察组 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组炎症因子水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	组别	IL-1 β	IL-6	TNF- α
对照	61	术前	24.93 \pm 5.24	21.49 \pm 3.16	32.98 \pm 4.28
		术毕	33.89 \pm 5.97 *	29.67 \pm 4.89 *	41.95 \pm 5.83 *
观察	61	术前	24.79 \pm 5.06	21.37 \pm 3.09	33.16 \pm 4.62
		术毕	29.41 \pm 5.57 * Δ	26.41 \pm 4.03 * Δ	38.41 \pm 5.29 * Δ

注: 与本组术前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

POCD 为术前无神经精神系统疾病患者临床治疗中, 受围术期因素影响, 于麻醉或术后出现的一种神经系统并发症, 该并发症临床具有可逆性、波动性、暂时性精神错乱的特点^[9]。脑损伤患者介入治疗后 POCD 的发病因素尚不明确, 防治措施较少, 加之随着老年患者比例的增加, POCD 的问题日益突出。国外相关研究中, 以部分肝切除大鼠作为研究对象, 对其炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平进行了研究, 发现手术创伤能刺激细胞因子的反应, 尤其是神经炎症的反应能造成认知功能的变化^[10-12]。临床研究显示, 约 30%~80% 的患者术后会发生谵妄的临床症状, 30%~40% 会发生术后认知功能障碍, 由于术后功能障碍起病急、且发病因素很难预测, 严重降低了患者的生活质量, 并易引发患者及家属的不理解^[13]。因此, 患者术后认知功能障碍的恢复受到了广泛的关注。

美托咪定为新型 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 当前已被广泛应用在各种麻醉术中^[14]。临床研究显示右美托咪定可以对交感神经的活性进行抑制, 并能有效降低麻醉气管插管和拔管时的心血管应激反应, 可有效的稳定患者血流动力学^[15]。顾俊峰等^[16] 在其研究中探讨了美托咪定对颅内动脉瘤栓塞术患者的影响, 结果显示美托咪定组患者 MAP 和 HR 水平显著性低于未使用美托咪定组患者。电针为祖国传统针灸和现代电刺激有机结合的产物, 当前已广泛用于临床治疗中, 大量的研究结果显示针灸能有效地对患者免疫功能进行调节^[17]。有研究发现, 针灸能够对机体线粒体的数量及线粒体酶的活性进行改变, 进而对疾病进行治疗; 也能改善患者脑中葡萄糖的代谢及脑能量代谢来激发其脑部功能, 进而对脑细胞损伤进程进行干预^[18]。

POCD 属中医学中“健忘”和“痴呆”等的范畴, 治疗以通络启闭、醒神开窍为主^[19]。督脉起于胞中, 上行入脑达巅, 因此历代医家素有“病变在脑, 首取督脉”之说。百会、印堂均属督脉要穴, 刺激该处穴位能有效地提升督脉的气血。内关穴属手厥阴经, 刺激该穴位具有宁心安神、疏通气血、调节脏腑的功能。本研究中, 对脑外介入治疗患者在“百会”、“印堂”、“内关”进行刺激 30 min 后进行麻醉。结果发现: 术后观察组术后 1 天观察组 MMSE 评分显著低于术前, 但 MMSE 评分显著高于对照组; 观察组术后 POCD 发生率显著低于对照组。结果提示了右美托咪定复合电针

刺激可有效预防脑认知功能的降低。血清 NSE 与 S-100 β 会经受损神经元及血脑屏障进入到血液中,造成血液中 NSE、S-100 β 水平的增大,能对患者中枢神经系统的损害进行准确的反应^[20,21]。术后患者炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6 及 α -TNF 和 NSE、S-100 β 的水平都有一定的增大,说明患者脑部受到一定损伤^[22],但观察组各指标因子的水平显著性低于对照组,提示了电针刺刺激能有效对患者大脑进行局部刺激,对全身组织损伤具有较好的保护作用。

综上所述,右美托咪定复合电针刺刺激可有效预防脑组织损伤,改善患者术后的认知功能。但本研究同样存在着一定的不足,如电针使用过程中的疲劳效应、针刺的稳定性以及穴位优化选择等。因此,在后期的研究中应对针对上述不足进行深入研究。

参 考 文 献

[1] 林舜艳,高巨,尹正录,等.老年患者肠癌切除术后早期认知功能障碍的危险因素[J].中华麻醉学杂志,2011,31(11):1320-1322.

[2] 赵昌林,彭磷基,张子丽.针灸对结肠癌肝转移患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞活性的影响[J].中国针灸,2010,30(1):10-12.

[3] Gao XZ, Ma H, Wang JK, et al. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(8): 1426-1432.

[4] 单江桂,薛松,徐根兴,等.针药复合麻醉对心脏手术患者围术期炎症因子的影响[J].中国针灸,2010,30(7):585-588.

[5] 蔡捍东.高龄危重病人手术后认知功能障碍的原因分析[J].中国医刊,2008,43(8):62-67.

[6] 林舜艳,尹正录,高巨,等.针药复合麻醉对老年患者术后早期认知功能障碍及炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的影响[J].中国中西医结合杂志,2014,34(7):795-799.

[7] 林舜艳,高巨,尹正录,等.针药复合麻醉中不同频率电针对腹部手术患者术后认知功能的影响[J].中国针灸,2013,33(12):1109-1112.

[8] 张芳芳,张娟,杨柳英.S-100 β 蛋白、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达在全膝置换术后认知功能障碍的相关性研究[J].

浙江中医药大学学报,2012,36(12):1292-1294.

[9] Saravay SM, Kaplowitz M, Kurek J, et al. How do delirium and dementia increase length of stay of elderly general medical inpatients [J]. Psychosomatics, 2004, 45(3): 235-242.

[10] 林舜艳,高巨.老年患者术后认知功能障碍研究新进展[J].广东医学,2010,31(2):243-244.

[11] 林舜艳,尹正录,高巨,等.针刺麻醉对老年患者肠癌切除术后认知功能障碍的影响及 S-100 β 蛋白的变化[J].中国针灸,2013,33(1):63-66.

[12] 樊文朝,马文,赵创,等.针药复合麻醉中不同频率电针对肺切除患者免疫功能的影响[J].中国针灸,2012,32(8):132-134.

[13] 方剑乔,邵晓梅,张乐乐,等.经皮穴位电刺激复合药物全麻行控制性降压对心功能及心肌抗氧化能力的影响[J].中国针灸,2012,32(10):913-917.

[14] 李坤,李艳朔,兰海涛,等.右美托咪定复合依托咪酯乳剂在内镜逆行胰胆管造影中的麻醉效果[J].解放军医药杂志,2012,24(5):26-29.

[15] 张业贵,丁艳霞,侯良芹.针药结合对慢性脑缺血大鼠大脑皮质 BDNF、TrkB 及 VEGF 表达的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2013,18(4):376-381.

[16] 顾俊峰,李文辉,付俊,等.右美托咪定对颅内动脉瘤栓塞术患者围术期的影响[J].中国医药导报,2013,10(13):85-87.

[17] 张毅敏,陈爱莲,唐纯志,等.电针对重型颅脑损伤昏迷患者促醒作用的临床观察[J].针刺研究,2013,38(2):158-162.

[18] 相永梅,郝长宏,王健,等.电针配合穴位注射治疗颅脑外伤性昏迷 40 例[J].中国针灸,2012,32(05):475-476.

[19] Gazzolo D, Florio P, Ciotti S, et al. S100 β protein in urine of preterm newborns with ominous outcome[J]. Pediatr Res, 2005, 58(6): 1170-1174.

[20] 杨庆国,杭燕南,孙大金,等.针药复合麻醉对心脏手术病人 IFN- γ 、IL-2、IL-6 及 IL-10 的影响[J].中国针灸,2006,26(7):503-504.

[21] 刘堂义,杨华元,褚立希,等.针刺麻醉的现状与分析[J].中国针灸,2007,27(12):914-916.

[22] 张芳芳,郭小文,刘永林,等.电针预防老年患者术后认知功能障碍的临床观察[J].中华中医药学刊,2014,32(2):370-371.

(收稿:2014-04-10 修回:2015-12-30)