

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.04.07

右美托咪定对心肺转流下瓣膜置换术后谵妄及认知功能的影响

任 超, 梁家立, 张 勇, 张 波, 郑德志

[摘要]:目的 研究应用右美托咪定对瓣膜置换术后发生谵妄及认知功能的影响。方法 选取实施心肺转流下心脏瓣膜置换手术患者,随机分为右美托咪定组和对照组,其中右美托咪定组于麻醉诱导后给予右美托咪定,持续输注直至撤除呼吸机,后改为每日 21:00 至次日早 6:00 输注,直至搬出监护病房。对照组则接受同剂量生理盐水。通过谵妄评估量表评估谵妄发生情况;通过简易精神状态检查量表评估患者认知功能。结果 与对照组相比,右美托咪定组患者谵妄发生率及持续时间降低,且认知评分提高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 在实施心脏瓣膜置换的患者中,术中及术后给予右美托咪定可以降低术后谵妄的发生率及持续时间,提高患者的认知功能,改善患者预后。

[关键词]: 右美托咪定;心肺转流;瓣膜置换术;谵妄;认知功能

Effect of dexmedetomidine on postoperative delirium and cognitive function after cardiac valvular operations with cardiopulmonary bypass

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

Department of Cardiovascular Surgery, The 960th Military hospital of Joint Logistics Support Force, Jinan 250031, China

Corresponding author: Liang Jiali, Email: liangjiali826@163.com

[Abstract]: **Objective** To investigate the effect of dexmedetomidine on postoperative delirium and postoperative cognitive function in patients after cardiac valvular operations. **Methods** Patients who underwent cardiac valvular operations with cardiopulmonary bypass (CPB) were randomly divided into two groups. The dexmedetomidine group received dexmedetomidine since the induction of anesthesia until weaning from the mechanical ventilation. Then, patients received dexmedetomidine during 21:00 to 6:00 am since the next day until leaving ICU, while the control group were given normal saline instead. Patients were evaluated by Confusion Assessment Method of the Intensive Care Unit (CAM-ICU) for diagnosis of postoperative delirium, and Mini-mental State Examination (MMSE) was used to assess their cognitive function. **Results** The incidence and duration of postoperative delirium in dexmedetomidine group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The level of MMSE in the dexmedetomidine group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients underwent cardiac valvular operations with CPB, the dexmedetomidine could reduce the incidence and duration of postoperative delirium, and improve the cognitive function.

[Key words]: Dexmedetomidine; Cardiopulmonary bypass; Cardiac valve Surgery; Delirium; Cognitive Function

由于社会老龄化的不断加快,我国心血管疾病的发病率持续上升,已经成为我国死亡率最高的病种^[1]。体外循环又称为心肺转流(cardiopulmonary bypass, CPB)下的外科手术是治疗心脏瓣膜疾病的主要手段^[2-3]。CPB 容易引发谵妄和认知功能障碍

等神经系统并发症^[4-6],是术后恢复的重要关注点。右美托咪定是一种中枢 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有神经保护作用^[7-8]。在这里笔者对 CPB 心脏瓣膜置换手术的患者进行临床随机化对照研究,观察并探讨右美托咪定对其术后发生谵妄及认知功能的影响。

作者单位:国家自然科学基金资助项目(81900339)

作者单位:250031 济南,中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院心脏外科

通讯作者:梁家立,Email: liangjiali826@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究得到了医院伦理委员会的批准(审批号 2018-50),所有患者均提供了书面知

情同意书。自 2018 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 1 日,在本院心脏外科对 CPB 心脏瓣膜置换手术的患者被前瞻性地纳入研究。排除标准包括:①术前有精神疾病、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左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)小于 35%的患者;④二次转机、二次手术或围手术期死亡的患者;⑤年龄小于 45 岁患者;⑥数据收集不完整的患者。符合要求的患者共 120 例。其中二尖瓣置换 53 例,主动脉瓣置换 36 例,双瓣置换 31 例;男性 86 例,女性 34 例。患者随机分成右美托咪定组 60 人,对照组 60 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 CPB 方法 研究期间采取标准化胸骨正中切口手术及 CPB 方法。全身肝素化(3 mg/kg),并且维持 CPB 期间全血凝固时间至少 480 s。升主动脉和上、下腔静脉分别插管建立 CPB。灌注流量 2.2~2.6 L/(m²·min),中低温 30~32℃,血细胞比容(hematocrit, HCT)>0.20,平均动脉压 50~70 mm Hg。所有患者均在阻断主动脉后,经主动脉根部或冠状动脉开口顺行灌注高钾停搏液。CPB 期间用 α 稳态处理酸碱血气状态。CPB 后鱼精蛋白中和肝素,并使用多巴胺和硝普钠维持循环稳定。

1.4 药物给予 在手术过程中麻醉师和手术医生对分组情况不知情。右美托咪定组 60 例于麻醉诱导后开始给予 1 μ g/kg 盐酸右美托咪定注射液(2 ml,200 μ g 批号:190409BP 江苏恒瑞医药股份有限公司),输注 10 min。输注后以 0.5 μ g/(kg·h)速率持续输注至手术结束,并继续持续输注至撤除呼吸机,后改为每日 21:00 至次日早 6:00 输注,直至搬出监护病房。对照组 60 例则接受同剂量生理盐水处理。

1.5 评估谵妄 在本研究中,使用谵妄评估方法(confusion assessment method, CAM)于重症监护病房(intensive care unit, ICU)内评估谵妄,此方法为国际常用的评分方法,有助于监测谵妄的发展和消退^[9]。CAM 方法分为两步,麻醉清醒后每 4 h 使用 1 次,直至患者离开 ICU。第一步,使用镇静程度评估表(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^[10],见表 1。若患者的 RASS 评分为-4 或者-5,则不纳入谵妄评估,可下一时间段进行评估。若患者 RASS 评分为-3 至+4,则进行第二步,使用 CAM-ICU 评

估谵妄^[9]。谵妄的标准包括以下特征:①意识状态急性改变或波动;②注意力障碍;③意识水平改变;④思维混乱。谵妄的评估由受过训练的人员进行。

表 1 RASS 评估患者意识

分值	标准	具体表现
+4	有攻击性	有暴力行为
+3	非常躁动	试着拔出呼吸管、胃管、静脉点滴
+2	躁动焦虑	身体激烈移动,无法配合呼吸机
+1	不安焦虑	焦虑紧张但身体只有轻微的移动
0	清醒平静	清醒自然状态
-1	昏昏欲睡	没有完全清醒,但可保持清醒超过 10 s
-2	轻度镇静	无法维持清醒超过 10 s
-3	中度镇静	对声音有反应
-4	重度镇静	对声音无反应,但对身体刺激有反应
-5	昏迷	对声音及身体刺激都无反应

1.6 评估认知功能 目前国内最常用来评估患者认知功能的量表为简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)^[11]。评估患者认知功能水平的时间点为拔出气管插管后第 12 h、24 h、48 h、72 h。判定标准:最高得分为 30 分,分数在 27~30 分为正常,分数<27 为认知功能障碍^[11]。

1.7 采集数据 为排除其他因素的干扰,采集与患者术后谵妄及认知功能障碍有关的危险因素信息。①术前采集:性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史。②术中采集:单瓣/双瓣置换、有/无三尖瓣成形、有/无房颤射频消融术、有/无冠状动脉旁路移植术、CPB 时间、主动脉阻断时间。③术后采集:ICU 持续时间、谵妄发生率、谵妄持续时间以及 MMSE 评分。

1.8 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,组间比较采用独立样本 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

2018 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 1 日本科共有 147 名接受 CPB 心脏瓣膜置换的患者,其中脑中风病史 2 人,LVEF 小于 35% 12 人,年龄小于 45 岁 3 人,二次转机、二次开胸或行主动脉球囊反搏术 16 人。符合条件的患者共 120 人,随机分成两组后,研究未提示两组患者在术前数据:性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史;术中数据:单瓣/双瓣置换、有/无三尖瓣成形、有/无房颤射频消融术、

有/无冠状动脉脉旁路移植术、CPB 时间、主动脉阻断时间之间的比较有统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

术后两组患者采集各数据进行比较(表 3)。右美托咪定组的患者其 ICU 持续时间、谵妄发生率及持续时间均明显少于对照组 ($P < 0.05$); 且其 MMSE 评分明显高于对照组 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义。

表 2 两组患者术前及术中各数据比较 (n=60)

项目	右美托咪定组	对照组	P 值
术前			
性别男/女(n)	45/15	41/19	0.418
年龄(岁)	56.9±9.70	58.00±8.60	0.765
吸烟史[n(%)]	36(60.0)	34(56.8)	0.385
饮酒史[n(%)]	31(51.7)	28,46.7	0.584
高血压病史[n(%)]	46(76.7)	43(71.7)	0.532
糖尿病史[n(%)]	11(18.3)	17(28.3)	0.195
术中			
单瓣/双瓣置换(n)	47/13	40/20	0.152
有/无三尖瓣成形(n)	33/27	39/21	0.264
有/无房颤射频消融术(n)	54/6	51/9	0.408
有/无 CABG 术(n)	52/8	45/15	0.104
CPB 时间(min)	125.4±30.8	140.0±31.6	0.917
主动脉阻断时间(min)	73.9±13.9	76.1±5.7	0.151

注: CABG: 冠状动脉旁路移植术。

表 3 两组患者术后各数据比较 (n=60)

项目	右美托咪定组	对照组	P 值
ICU 持续时间(d)	4.87±1.26	5.64±1.72	0.003
谵妄发生率[n(%)]	9(15)	19(31.7)	0.031
谵妄持续时间(d)	1.54±0.41	3.31±1.29	0.017
MMSE 评分	28.3±1.18	27.3±1.92	0.000
术后 12 h MMSE 评分	27.6±1.17	26.3±2.14	0.000
术后 24 h MMSE 评分	28.0±1.12	27.2±2.29	0.015
术后 48 h MMSE 评分	28.6±0.94	27.5±1.48	0.000
术后 72 h MMSE 评分	29.1±0.85	28.4±0.79	0.000

3 讨论

心脏手术患者术后谵妄及认知功能障碍是一种急性精神疾病, 是 CPB 术后常见、严重甚至致命的并发症, 可能导致患者无法耐受体腔引流管和气管插管^[12], 增加心血管病、肺炎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^[13-14], 致使患者痛苦, 增加家属及家庭负担, 甚至增加死亡率, 具有极高的负面临床影响, 严重影响患者术后康复^[15-16]。长期的认知障碍, 更有可能需要术后长期的住院治疗^[17]。

发生术后谵妄及认知功能障碍与 CPB 脑损伤密切相关^[18]。其因素主要有: ①栓子脱落: CPB 过程中, 可能因为主动脉插管导致斑块脱落、心内吸引产生的气栓等微栓子进入大脑循环, 导致局限性缺血缺氧性脑损伤^[19]; ②非生理灌注: CPB 期间, 脑灌注压力发生变化, 可能会导致脑组织中血流分配异常, 改变脑组织正常灌注, 影响脑细胞^[19-20]; ③氧气供需: CPB 时, 人体血液稀释, 导致血液中氧气携带能力下降, 导致脑组织摄氧量减少引起供氧失衡^[20-21]; ④炎症反应: 人工管道内血液流动、组织缺血再灌注损伤、手术创伤、体温低等均会引起组织器官的炎症反应, 产生的炎性因子会对脑组织有不同程度的损害^[22-23]; ⑤术后疼痛、陌生的监护室环境等因素。

右美托咪定是一种具有镇静、抗焦虑、催眠、镇痛、抑制交感神经的 $\alpha-2$ 肾上腺能受体激动剂^[7]。笔者将右美托咪定用于麻醉后心肺转流及 ICU 恢复期间, 是根据其药理学作用指定用药方案: ①右美托咪定可以在心脏手术中 CPB 脑损伤过程中, 通过阻断脑中 α 受体来抑制中枢交感神经, 从而抑制突触前神经元释放去甲肾上腺素, 进一步抑制中枢神经系统的突触后神经元, 产生其中枢神经保护作用^[24-25]; ②疼痛是谵妄发展的独立危险因素^[26-27], 术后应用右美托咪定可以抑制外周和中枢神经系统敏感性, 减轻并改善患者疼痛症状^[28], 增加患者的舒适程度; ③右美托咪定诱导的镇静状态的神经生理学和行为特征类似于非快速眼睛运动睡觉^[29-31], 可能模拟自然的睡眠结构, 促进自然睡眠-觉醒周期, 夜间给予右美托咪定有利于患者与其自然昼夜节律保持一致, 从而促进更多的安宁和恢复性睡眠, 降低谵妄或认知障碍的发生^[32]; ④右美托咪定具有减轻氧化应激, 抑制炎症反应, 抑制细胞凋亡等作用^[33-37], 通过多种途径保护神经系统功能。

在本次研究中, 引起谵妄及认知功能障碍的术前、术中独立危险因素本研究均进行两组对比, 未见显著性差异(均 $P > 0.05$)。右美托咪定组的谵妄发生率、谵妄持续时间显著低于对照组 ($P < 0.05$)。在认知功能评分方面, 也同样观察到右美托咪定组的 MMSE 评分显著高于对照组 ($P < 0.05$), 进一步提示了右美托咪定的神经保护作用。

需要注意的是, 本研究还存在一定的局限性。首先, 因心脏瓣膜病的发病率相对低, 样本量受到一定的限制。其次, 因个体情况差异, 研究中使用其他药物: 咪达唑仑、吗啡、丙泊酚、氯胺酮、双氯芬酸钠、吲哚美辛、阿司匹林等。例如苯二氮卓类或阿片类药物等药物均对认知功能障碍及谵妄发展

有一定作用^[24,38]。由于术后用药的复杂性(单一或者联合用药),未进行两组之间的对照研究。理论上对照组使用其他镇静镇痛药物量的增大会对实验结果产生影响。

目前,本研究有充分的证据支持 CPB 手术过程中和之后的使用右美托咪定可以显著降低谵妄的发生率、持续时间和认知功能障碍,具有一定的临床应用价值。

参考文献:

- [1] 欧丽. 中国心血管疾病防治的成果及展望[J]. 中国实用医药, 2019, 14(23): 199-202.
- [2] 喻翔, 廖顺琪, 谭赵霞, 等. 心脏再次手术的体外循环管理经验探讨[J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17(6): 345-348.
- [3] 张小贞, 王树伟, 余鹏飞, 等. 成人心脏瓣膜术后高乳酸血症的体外循环相关因素[J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17(6): 349-352.
- [4] Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, et al. Remote ischemic preconditioning prevents deterioration of short-term postoperative cognitive function after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass: results of a pilot investigation [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2015, 29(2): 382-388.
- [5] Oliveira FR, Oliveira VH, Oliveira LM, et al. Hypertension, mitral valve disease, atrial fibrillation and low education level predict delirium and worst outcome after cardiac surgery in older adults[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 15.
- [6] Brown CH 4th, Probert J, Healy R, et al. Cognitive decline after delirium in patients undergoing cardiac surgery[J]. Anesthesiology, 2018, 129(3): 406-416.
- [7] Parker RO, King AB, Hughes CG. Dexmedetomidine for the treatment of hyperactive delirium refractory to haloperidol in non-intubated patients[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(7): E596-E598.
- [8] 梁东科, 张炳东, 陈燕桦. 右美托咪定对瓣膜置换术患者体外循环期间体循环阻力和氧代谢的影响[J]. 中国体外循环杂志, 2017, 15(1): 34-37.
- [9] Liu Z, Pang X, Zhang X, et al. Incidence and risk factors of delirium in patients after type-a aortic dissection surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017, 31(6): 1996-1999.
- [10] 杨雪, 姜玮, 姜长青, 等. RASS 评估 MECT 治疗后谵妄的信效度研究[C]. 中华医学会第十三次全国精神医学学术会议, 2015.
- [11] 王玉龙. 康复功能评定学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [12] Liu L, Yuan Q, Wang Y, et al. Effects of dexmedetomidine combined with sufentanil on postoperative delirium in young patients after general anesthesia[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 8925-8932.
- [13] Brown CH 4th, LaFlam A, Max L, et al. Delirium after spine surgery in older adults: incidence, risk factors, and outcomes [J]. J Am Geriatr Soc, 2016, 64(10): 2101-2108.
- [14] 熊际月, 谭赵霞, 黄文霞, 等. 全主动脉弓置换手术灌注进展[J]. 中国体外循环杂志, 2020, 18(1): 55-59.
- [15] Dasgupta M, Brymer C. Prognosis of delirium in hospitalized elderly: worse than we thought[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2014, 29(5): 497-505.
- [16] Zhu Y, Jiang Z, Huang H, et al. Assessment of melatonergics in prevention of delirium in critically ill patients: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(2): e18700.
- [17] Brennan SE, McDonald S, Page MJ, et al. Long-term effects of alcohol consumption on cognitive function: a systematic review and dose-response analysis of evidence published between 2007 and 2018[J]. Syst Rev, 2020, 9(1): 33.
- [18] 段铭杰, 孙莹杰, 郑翔, 等. 改良穿刺法建立大鼠无血预充非停跳体外循环后认知功能障碍模型[J]. 中国体外循环杂志, 2017, 15(3): 179-184.
- [19] Al Tmimi L, Verbrugge P, Van de Velde M, et al. Intraoperative xenon for prevention of delirium after on-pump cardiac surgery: a randomised, observer-blind, controlled clinical trial [J]. Br J Anaesth, 2020. [Epub ahead of print].
- [20] 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.
- [21] Tang S, Huang W, Zhang K, et al. Comparison of effects of propofol versus sevoflurane for patients undergoing cardiopulmonary bypass cardiac surgery[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(4): 1072-1075.
- [22] Xiong J, Quan J, Qin C, et al. Dexmedetomidine exerts brain-protective effects under cardiopulmonary bypass through inhibiting the janus kinase 2/signal transducers and activators of transcription 3 pathway[J]. J Interferon Cytokine Res, 2020, 40(2): 116-124.
- [23] 张慧, 张涛元, 王森, 等. 联合瓣膜置换术后急性肾损伤发生的相关危险因素研究[J]. 中国体外循环杂志, 2017, 15(3): 148-152.
- [24] 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.
- [25] Nguyen J, Nacpil N. Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis [J]. JBI Database System Rev Implement Rep, 2018, 16(5): 1220-1239.
- [26] Chen P, Chen F, Lei J, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine combined with tramadol for patient-controlled intravenous analgesia in Chinese surgical patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(3): e18825.
- [27] Marouf R, Caron S, Lussier M, et al. Reduced pain inhibition is associated with reduced cognitive inhibition in healthy aging [J]. Pain, 2014, 155(3): 494-502.
- [28] Liu X, Hu X, Li R, et al. Combination of post-fascia iliaca compartment block and dexmedetomidine in pain and inflammation control after total hip arthroplasty for elder patients: a randomized control study [J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1): 42.