



右美托咪定联合乌司他丁对心肺转流下瓣膜置换术病人的脑保护作用

殷凤伟, 欧毅, 王南海, 刘刚

引用本文:

殷凤伟,欧毅,王南海,刘刚. 右美托咪定联合乌司他丁对心肺转流下瓣膜置换术病人的脑保护作用[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(2): 175-181.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.008>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

右美托咪定对冠状动脉旁路移植病人术后认知功能障碍的影响

Effect of different doses of dexmedetomidine on the postoperative cognitive dysfunction in patients treated with coronary artery bypass transplantation

蚌埠医学院学报. 2021, 46(12): 1698-1702 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.014>

右美托咪定对体外循环冠状动脉旁路移植术病人炎性反应和急性肾损伤的影响

Effect of dexmedetomidine on the inflammatory response and acute kidney injury in patients treated with coronary artery bypass grafting under cardiopulmonary bypass

蚌埠医学院学报. 2020, 45(4): 464-468 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.04.011>

SEDline镇静监测下右美托咪定在胸腔镜肺叶切除术病人中的应用

Application value of the dexmedetomidine under SEDline sedation monitoring in patients treated with thoracoscopic lobectomy

蚌埠医学院学报. 2021, 46(2): 162-165 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.006>

右美托咪定联合瑞芬太尼和丙泊酚泵注对甲状腺术中神经电生理监测的影响

Effect of the pump injection of dexmetomidine combined with remifentanyl and propofol on intraoperative nerve monitoring during thyroidectomy

蚌埠医学院学报. 2020, 45(2): 207-210 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.019>

右美托咪定复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞对结肠癌根治术后镇痛效果的观察

Observation on the analgesic effect of transversus abdominis plane block with combination of dexmedetomidine and ropivacaine after radical resection of colorectal cancer

蚌埠医学院学报. 2021, 46(9): 1169-1172,1177 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.09.005>

右美托咪定联合乌司他丁对心肺转流下瓣膜置换术病人的脑保护作用

殷凤伟, 欧毅, 王南海, 刘刚

(蚌埠医科大学第一附属医院 麻醉科, 安徽 蚌埠 233004)

[摘要] **目的:** 研究右美托咪定联合乌司他丁对心肺转流下瓣膜置换术病人的脑保护作用。 **方法:** 择期行心脏瓣膜置换术的病人 80 例, 随机分为对照(N)组、右美托咪定(D)组、乌司他丁(U)组、右美托咪定复合乌司他丁(U+D)组。D 组病人诱导前予以 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定静脉泵入 15 min, 之后以 0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续输注至术毕, U 组诱导后给予乌司他丁 20 000 U/kg, D+U 组右美托咪定和乌司他丁使用方法同上, N 组等量 0.9% 氯化钠溶液。在 4 组病人体外循环前(T_1)、升主动脉开放(T_2)、停机(T_3)、术毕 6 h(T_4) 行血气分析检测颈内静脉血氧饱和度(SjvO_2)、动脉-颈内静脉血氧含量差(Da-jvO_2)、脑氧摄取率(CERO_2), 并记录局部脑氧饱和度(rSO_2), 同时于 $T_1 \sim T_4$ 、术毕 24 h(T_5) 时间点采用 ELISA 法测定血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、S-100 β 蛋白、神经特异性烯醇化酶(NSE)含量。最后于术前 1 d(T_0)、术后第 7 天(T_6) 评定术后神经认知, 统计术后 1 周内谵妄的发生情况。 **结果:** $T_2 \sim T_3$ 时, 与 N 组相比, D 组、U 组、D+U 组的 SjvO_2 明显升高, Da-jvO_2 、 CERO_2 明显降低; 与 D 组、U 组相比, D+U 组的 SjvO_2 明显升高, 而 Da-jvO_2 、 CERO_2 明显降低($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。 T_2 时, 与 N 组相比, D 组、U 组、D+U 组的 rSO_2 明显升高; 与 D 组、U 组相比, D+U 组的 rSO_2 明显升高($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。 $T_2 \sim T_4$ 时, 与 N 组相比, D 组、U 组、D+U 组的 NSE、S-100 β 、IL-6、TNF- α 水平显著降低; 与 D 组、U 组相比, D+U 组的 NSE、S-100 β 、IL-6、TNF- α 水平显著降低($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。 T_6 时, 与 N 组相比, D 组、U 组、D+U 组 MMSE 评分增高; 与 D 组相比, D+U 组 MMSE 评分增高($P < 0.01$), 与 U 组相比, D+U 组 MMSE 评分增高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。 T_6 时, 与 N 组相比, D 组和 U 组谵妄发生率差异无统计学意义, 而 D+U 组术后 1 周内谵妄发生率降低($P < 0.01$); 与 D 组相比, D+U 组谵妄发生率降低($P < 0.05$)。 **结论:** 右美托咪定联合乌司他丁可进一步抑制心瓣膜病病人瓣膜置换手术 CPB 期间的交感神经活性及炎症反应, 显著改善病人围术期脑氧代谢, 减轻脑损伤, 具有一定的脑保护作用。

[关键词] 心肺转流; 瓣膜置换术; 右美托咪定; 乌司他丁; 脑保护

[中图法分类号] R 614.27

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.008

Brain protective effect of dexmedetomidine combined with ulinastatin on patients undergoing valve replacement under cardiopulmonary bypass

YIN Fengwei, OU Yi, WANG Nanhai, LIU Gang

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the brain protective effect of dexmedetomidine combined with ulinastatin on patients undergoing valve replacement under cardiopulmonary bypass. **Methods:** Eighty patients undergoing elective cardiac valve replacement were randomly divided into control group (group N), dexmedetomidine group (group D), ulinastatin group (group U), and dexmedetomidine combined with ulinastatin group (group U+D). Group D was pumped 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for 15 minutes before induction, and then 0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ until the end of the operation. Group U was given 20 000 U/kg intravenously immediately after induction. The usage of dexmedetomidine and ulinastatin in group U+D was the same as above, and group N had the same amount of 0.9% sodium chloride solution. Before cardiopulmonary bypass (T_1), ascending aorta opening (T_2), shutdown (T_3), and 6 hours after surgery (T_4), blood gas analysis was performed to detect internal jugular vein oxygen saturation (SjvO_2), arterial internal jugular vein oxygen content difference (Da-jvO_2), and cerebral oxygen uptake rate (CERO_2) in four groups of patients, and local cerebral oxygen saturation (rSO_2) was recorded. Serum interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), S-100 β , and neuron specific enolase (NSE) were measured by ELISA at the time point T_1 to T_4 and 24 hours after surgery (T_5). Finally, postoperative neurocognition was assessed

[收稿日期] 2021-09-16 [修回日期] 2022-11-27

[基金项目] 蚌埠医学院科技发展基金项目(BYKF18100); 蚌埠医学院自然科学研究重点项目(BYKY2019105ZD)

[作者简介] 殷凤伟(1992-), 男, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 刘刚, 硕士研究生导师, 主任医师. E-mail: liu_gang03@163.com

on the first day before surgery (T_0) and the seventh day after surgery (T_6), and the incidence of delirium within one week after surgery was statistically analyzed. **Results:** At $T_2 - T_3$, compared with group N, the levels of $SjvO_2$ were remarkably raised in other three groups, while the levels of $Da-jvO_2$ and $CERO_2$ were remarkably descend; compared with group D and group U, the levels of $SjvO_2$ were remarkably raised in group D + U, while the levels of $Da-jvO_2$ and $CERO_2$ was remarkably descend ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). At T_2 , compared with group N, the levels of rSO_2 was remarkably raised in other three groups; compared with group D and group U, the levels of rSO_2 were remarkably raised in group D + U ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). At $T_2 - T_4$, compared with group N, the concentration of NSE, S100 β , IL-6 and TNF- α was lower in group D, group U and group D + U; compared with group D and group U, the concentration of NSE, S100 β , IL-6 and TNF- α was lower in Group D + U ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). At T_6 , compared with group N, the MMSE score of others three groups raised; compared with group D, the MMSE score of group D + U increased ($P < 0.01$), compared with group U, the MMSE score of group D + U increased, there was significant difference ($P < 0.01$). At T_6 , compared with group N, there was no significant difference in the incidence of delirium in group D and group U, but the incidence of delirium in group D + U was decreased within one week after operation ($P < 0.01$), and the incidence of delirium in group D + U was lower than that in group D ($P < 0.05$).

Conclusions: Dexmetomidine combined with ulinastatin can further inhibit the sympathetic activity and inflammatory reaction of patients with rheumatic valvular disease during CPB, significantly improve perioperative cerebral oxygen metabolism, reduce brain injury, and have a certain brain protective effect.

[**Key words**] cardiopulmonary bypass; valve replacement; dexmetomidine; ulinastatin; brain protection

近年来,随着麻醉技术和心脏外科水平的提高,心脏手术并发症及死亡率明显减少,但心肺转流(CPB)心脏手术常常引起不同程度的脑损伤,严重影响病人的预后,包括脑卒中和亚临床脑损伤^[1]。亚临床脑损伤包括无症状脑梗死和术后认知功能障碍。有研究^[2]表明,在体外循环心脏手术后,33%~83%的病人会发生术后认知功能障碍。如何加强围手术期脑保护,缩短住院时间,促进病人术后恢复不仅仅是心脏外科医生面临的难题,更是麻醉科医生关注的焦点。盐酸右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种高度选择性的 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,研究表明 DEX 可降低交感神经活性,降低脑代谢率,抑制神经细胞凋亡^[3];乌司他丁(ulinastatin, UTL)是一种兼有减轻炎症反应和保护器官功能的非特异性蛋白酶抑制剂,可以减轻缺血再灌注损伤。以前的研究^[4-5]证实,DEX 和 UTL 单独应用对体外循环下行心脏瓣膜置换术的病人都具有一定脑保护作用,但两种药物联合使用能否发挥协同作用进一步地保护病人的脑功能目前缺乏研究。本研究中将 DEX 和 UTL 联合应用于 CPB 行心脏瓣膜置换术的病人,探讨其脑保护作用,旨在为临床合理用药提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 5 月至 2021 年 5 月在蚌埠医科大学第一附属医院择期行 CPB 下瓣膜置换术的心脏瓣膜病人 80 例,年龄 45~70 岁, BMI 18~30 kg/m²,

ASA II~III 级,无精神病史、听力障碍、语言障碍,左心室射血分数均 $\geq 50\%$,简易智力量表(MMSE)评分 > 25 分,无肝、肾等重要器官功能障碍等。排除标准:(1)急性或进展性心肌梗死、左心室射血分数(LVEF) $< 45\%$ 的病史;(2)术前有肝肾功能不全、外周血管疾病、糖尿病或动脉高血压病史;(3)术后苏醒拔管延迟及二次剖胸探查止血等病史。该研究由蚌埠医科大学第一附属医院医学研究伦理委员会审查批准(编号 2020KY106),病人及家属均签署知情同意书,病人对分组情况并不知情,采用随机数字表法将病人分为 4 组:0.9%氯化钠溶液组(N 组)、DEX 组(D 组)、UTL 组(U 组)、DEX 联合 UTL 组(D + U 组),每组 20 例。4 组病人在性别、年龄、BMI、LVEF、体外循环及主动脉阻断时间上比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1),具有可比性。

1.2 麻醉方法

入室后开放静脉,常规监测,同时将脑氧监测传感器置于病人双侧额头以监测脑氧饱和度(rSO_2)。给予咪唑安定、依托咪酯、舒芬太尼、罗库溴铵诱导插管,机械通气。全麻后在超声引导下行右侧颈内静脉逆行插管,确保中心静脉导管前端位于颈静脉球部,麻醉维持均采用 1%~2%的七氟烷,2~4 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹丙泊酚,8~10 mg/h 顺式阿曲库铵和 0.4~1.0 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹舒芬太尼维持合理麻醉水平。Narcotrend 仪监测麻醉深度,麻醉深度维持在 D2~E1 水平。术中注意控制输液,可静脉输注晶体液、胶体液及相关血液制品以保持合适的血容量,

并适当给予去甲肾上腺素、多巴胺和硝酸甘油等血管活性药物,以纠正病人血流动力学失衡。采用乳酸林格液、复方电解质液等晶体液和血浆、白蛋白等胶体液预充体外循环管道。全部病人都采用提供连

续血流的非搏动性体外循环灌注技术,设定泵流量 $2.0 \sim 2.4 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,维持平均动脉搏动压在 $50 \sim 80 \text{ mmHg}$ 范围内波动,术中 Hct 保持在 20% 以上,根据血气结果维持机体电解质及酸碱平衡^[6]。

表 1 4 组病人一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	男	女	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	LVEF/%	主动脉 阻断时间/min	体外循环 时间/min
N 组	20	11	9	57.2 ± 7.2	23.7 ± 3.7	56.6 ± 3.4	63.4 ± 7.3	98.6 ± 13.5
D 组	20	10	10	57.4 ± 6.5	24.5 ± 3.8	56.5 ± 4.3	65.9 ± 9.3	102.8 ± 14.6
U 组	20	12	8	56.8 ± 6.8	24.1 ± 3.5	56.1 ± 3.5	66.5 ± 9.5	100.4 ± 14.2
D + U 组	20	13	7	58.3 ± 7.5	24.2 ± 3.2	57.4 ± 4.7	65.7 ± 8.6	100.5 ± 15.3
<i>F</i>	—	1.02*		0.16	0.17	0.37	0.49	0.29
<i>P</i>	—	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
<i>MS</i> _{组内}	—	—		49.145	12.655	16.097	75.997	207.785

*示 χ^2 值

1.3 实验药物

D 组诱导前开始泵入 DEX(江苏恒瑞医药股份有限公司),负荷剂量 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ (设置时间 15 min),维持剂量 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 输注,直至术毕。U 组麻醉诱导后即刻静脉注射 UTL(天普药业)20 000 U/kg。D + U 组 2 种药物使用方法同上。N 组予以等量的 0.9% 氯化钠溶液。

1.4 观察指标

(1)在 4 组病人麻醉诱导后 CPB 前(T_1)、升主动脉开放(T_2)、停机(T_3)、术毕 6 h(T_4)时采集桡动脉和颈静脉球部血各 1 mL。用血气分析仪(SIEMENS RAPIDPoint500)测定相关指标如颈内静脉血氧饱和度(S_{jvO_2}),按照 FICK^[7]公式计算出动脉-颈内静脉血氧含量差($Da-jvO_2$)和脑氧摄取率($CERO_2$)。脑氧监测仪分别记录 4 个时间点 rSO_2 ,取双侧 rSO_2 平均值。(2)于 $T_1 \sim T_4$,手术结束 24 h(T_5)时经右颈内静脉逆行插管采集颈静脉球部血(每个时间点 2 mL)。标本收集在普通试管中,室温下用离心机在 1 800 g 下离心 10 min, $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存直至分析。根据制造商的说明,使用商用 ELISA 试剂盒,ELISA 法测定血清 S-100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的浓度。(3)采用简易智能量表(MMSE)和意识模糊评估法(CAM)评价 4 组病人术后 1 周内的认知功能。术后第 7 天(T_6)时,与术前 1 d(T_0)相比,MMSE 评分越低,表明术后神经认知功能越差。采用 CAM 法统计术后 1 周内 4 组病人谵妄发生的例数^[8]。CAM 针对谵妄的 4 个特征分别对应 4 个条目:①急性起病或精神状态的波动性

改变;②注意力集中困难;③思维混乱;④意识状态的改变。诊断要求必须满足①和②,并且至少满足③或④其中 1 条。

1.5 统计学方法

采用方差分析、SNK-*q* 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 4 组病人血气指标及 rSO_2 值比较

T_1 、 T_4 时,4 组病人 S_{jvO_2} 、 $Da-jvO_2$ 、 $CERO_2$ 及 rSO_2 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。 T_2 时,与 T_1 相比,4 组病人 S_{jvO_2} 显著升高,而 $Da-jvO_2$ 、 $CERO_2$ 及 rSO_2 显著降低($P < 0.05$)。 $T_2 \sim T_3$ 时,与 N 组相比较,D 组、U 组、D + U 组的 S_{jvO_2} 明显升高, $Da-jvO_2$ 、 $CERO_2$ 明显降低($P < 0.05 \sim P < 0.01$);与 D 组相比,D + U 组的 S_{jvO_2} 明显升高,而 $Da-jvO_2$ 、 $CERO_2$ 明显降低($P < 0.01$);与 U 组相比,D + U 组的 S_{jvO_2} 明显升高,而 $Da-jvO_2$ 、 $CERO_2$ 明显降低($P < 0.05$)。 T_2 时,与 N 组相比,D 组、U 组、D + U 组的 rSO_2 明显升高($P < 0.01$);与 D 组相比,D + U 组的 rSO_2 明显升高($P < 0.05$),与 U 组相比,D + U 组的 rSO_2 明显升高($P < 0.05$)(见表 2)。

2.2 4 组病人血清中 NSE、S-100 β 、TNF- α 、IL-6 水平比较

T_1 时,4 组病人 NSE、S-100 β 蛋白、IL-6 及 TNF- α 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。 $T_2 \sim T_4$ 时,与 T_1 相比,4 组病人 NSE、S-100 蛋白、IL-6 及 TNF- α 水平显著升高($P < 0.01$);与 N 组相比,D 组、U 组、D + U 组的 NSE、S-100 β 、IL-6、TNF- α 水平显著降低($P < 0.01$);与 D 组相比,D + U 组的 NSE、

S-100β、IL-6、TNF-α 水平显著降低 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$);与 U 组相比,D + U 组的 NSE、S-100β、IL-6、TNF-α 水平显著降低 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见表 3)。

表 2 4 组病人血气指标及 rSO₂ 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	F	P	MS _{组内}
SjvO ₂ /%								
N 组	20	65.2 ± 5.6	70.7 ± 5.4 [▲]	57.5 ± 6.8 ^{▲▲▽▽}	65.4 ± 6.0 ^{▽▽★★}	16.57	<0.01	35.743
D 组	20	65.6 ± 5.4	78.1 ± 5.9 ^{**▲▲}	64.3 ± 6.9 ^{*▽▽}	65.1 ± 5.5 ^{▽▽}	24.35	<0.01	35.638
U 组	20	65.5 ± 4.3	77.5 ± 7.4 ^{**▲▲}	64.0 ± 7.6 ^{**▽▽}	65.3 ± 4.5 ^{▽▽}	21.13	<0.01	37.946
D + U 组	20	64.2 ± 5.3	83.9 ± 4.8 ^{**##▽▽▲▲}	70.8 ± 7.4 ^{**##▽▽▲▽}	64.8 ± 6.0 ^{▽▽}	43.91	<0.01	37.567
F	—	0.31	16.47	11.40	0.05	—	—	—
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	—	—	—
MS _{组内}	—	26.775	35.442	51.772	30.570	—	—	—
Da-jvO ₂ /(mmol/L)								
N 组	20	51.4 ± 7.0	35.4 ± 5.6 ^{▲▲}	52.4 ± 7.4 ^{▽▽}	56.4 ± 7.7 ^{▽▽}	35.12	<0.01	48.780
D 组	20	50.2 ± 6.6	26.6 ± 5.8 ^{**▲▲}	45.8 ± 6.3 ^{**▲▽▽}	55.6 ± 6.6 ^{▲▽▽★★}	79.01	<0.01	40.296
U 组	20	50.8 ± 7.2	27.1 ± 6.0 ^{**▲▲}	46.6 ± 6.0 ^{**▲▽▽}	55.2 ± 7.5 ^{▲▽▽★}	67.92	<0.01	45.193
D + U 组	20	49.7 ± 5.9	21.4 ± 6.1 ^{**##▽▽▲▲}	40.0 ± 6.7 ^{**##▽▽▲▽}	54.7 ± 6.4 ^{▲▽▽**}	109.28	<0.01	39.552
F	—	0.24	19.38	11.72	0.20	—	—	—
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	—	—	—
MS _{组内}	—	45.035	34.605	43.978	50.203	—	—	—
CERO ₂ /%								
N 组	20	37.3 ± 6.2	27.3 ± 5.6 ^{▲▲}	41.5 ± 5.6 ^{▲▽▽}	40.7 ± 5.7	25.40	<0.01	33.530
D 组	20	35.6 ± 5.9	19.9 ± 5.4 ^{**▲▲}	36.0 ± 5.2 ^{**▽▽}	40.3 ± 5.9 ^{▲★}	50.79	<0.01	31.573
U 组	20	36.3 ± 6.3	20.6 ± 6.2 ^{**▲▲}	36.6 ± 6.3 ^{**▽▽}	39.6 ± 5.5	39.58	<0.01	37.170
D + U 组	20	34.8 ± 5.4	15.2 ± 4.4 ^{**##▽▽▲▲}	31.2 ± 4.7 ^{**##▽▽▲▽}	39.4 ± 4.9 ^{▲★★}	93.10	<0.01	23.757
F	—	0.63	16.73	11.75	0.24	—	—	—
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	—	—	—
MS _{组内}	—	35.659	29.669	30.182	30.521	—	—	—
rSO ₂ /%								
N 组	20	74.4 ± 5.2	59.7 ± 5.8 ^{▲▲}	70.3 ± 5.5 ^{▽▽}	72.5 ± 6.3 ^{▽▽}	26.18	<0.01	32.794
D 组	20	74.2 ± 5.1	65.1 ± 5.8 ^{**▲▲}	70.6 ± 5.7 [▽]	72.3 ± 6.4 ^{▽▽}	9.17	<0.01	33.576
U 组	20	75.0 ± 5.4	65.0 ± 6.3 ^{**▲}	71.1 ± 6.6 [▽]	72.1 ± 6.2 [▽]	9.29	<0.01	37.806
D + U 组	20	75.3 ± 5.5	70.3 ± 6.0 ^{**#▽▲}	70.5 ± 5.9	73.3 ± 6.7	3.11	<0.05	36.694
F	—	0.18	10.43	0.07	0.13	—	—	—
P	—	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	—	—	—
MS _{组内}	—	28.269	35.852	35.603	41.146	—	—	—

注:与 N 组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 D 组比较# $P < 0.05$,## $P < 0.01$;与 U 组比较▽ $P < 0.05$,▼ $P < 0.01$;与 T₁ 比较▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;与 T₂ 比较▽ $P < 0.05$,▽▽ $P < 0.01$;与 T₃ 比较▽ $P < 0.05$,▽▽ $P < 0.01$;与 T₄ 比较★ $P < 0.05$,★★ $P < 0.01$

表 3 4 组病人血清中 NSE、S-100β、TNF-α、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	F	P	MS _{组内}
NSE/(μg/L)									
N 组	20	5.9 ± 2.3	20.6 ± 4.6 ^{▲▲}	23.8 ± 4.7 ^{▲▲}	27.9 ± 5.8 ^{▲▲▽▽△}	9.4 ± 3.2 ^{▲▲▽▽△△★★}	96.12	<0.01	18.600
D 组	20	6.4 ± 1.3	16.8 ± 3.5 ^{**▲▲}	19.7 ± 4.2 ^{**▲▲}	23.2 ± 4.8 ^{**▲▲▽▽△}	8.5 ± 3.3 ^{▽▽△△★★}	78.86	<0.01	13.218
U 组	20	6.3 ± 1.8	15.7 ± 3.0 ^{**▲▲}	18.9 ± 4.5 ^{**▲▲}	22.8 ± 5.4 ^{**▲▲▽}	8.2 ± 2.8 ^{▽▽△△★★}	70.46	<0.01	13.945
D + U	20	6.1 ± 2.1	12.5 ± 3.2 ^{**##▽▽▲▲}	15.1 ± 3.9 ^{**##▽▽▲▲▽}	18.1 ± 5.3 ^{**##▽▽▲▲▽}	7.8 ± 3.2 ^{▽▽△△★★}	36.19	<0.01	13.736
F	—	0.26	16.87	13.46	11.18	0.91	—	—	—

续表 3

分组	n	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	F	P	MS _{组内}
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	—	—	—
MS _{组内}	—	3.719	13.221	18.899	28.680	9.857	—	—	—
SI00β/(μg/L)									
N 组	20	0.17±0.04	5.13±1.26▲▲	5.68±1.15▲▲	7.24±2.12▲▲△△	0.42±0.09▽▽△△★★	140.50	<0.01	1.484
D 组	20	0.18±0.05	3.95±1.15***▲▲	4.22±1.27***▲▲	5.72±1.48***▲▲▽△	0.41±0.10▽▽△△★★	118.35	<0.01	1.031
U 组	20	0.18±0.04	3.84±1.13***▲▲	4.40±1.30***▲▲	5.64±1.59***▲▲▽△	0.39±0.07▽▽△△★★	110.27	<0.01	1.013
D+U	20	0.17±0.06	2.76±1.28***#▽▼▲▲	3.0±1.27***#▽▼▲▲	4.12±1.41***#▽▼▲▲▽△	0.37±0.08▽▽△△★★	58.11	<0.01	1.052
F	—	0.22	12.90	14.27	11.57	1.27	—	—	—
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	—	—	—
MS _{组内}	—	0.002	1.460	1.563	2.805	0.008	—	—	—
TNF-α/(pg/mL)									
N 组	20	27.6±5.1	65.5±9.8▲▲	82.2±10.2▲▲▽▽	58.8±6.7▲▲▽△△	45.8±6.3▲▲▽▽△△★★	136.00	<0.01	62.316
D 组	20	26.7±4.4	51.4±8.2***▲▲	54.3±8.5***▲▲	43.4±5.9***▲▲▽▽△△	34.0±5.7***▲▲▽▽△△★★	59.41	<0.01	45.349
U 组	20	25.6±4.2	44.7±7.6***▲▲	50.2±7.9***▲▲▽	41.3±5.7***▲▲△△	32.8±5.5***▲▲▽▽△△★★	47.34	<0.01	40.239
D+U	20	25.2±4.0	36.4±7.4***#▽▼▲▲	41.8±7.5***#▽▼▲▲▽	35.4±5.4***#▽▼▲▲△△	27.7±5.4***#▽▼▲▲▽▽△△★★	24.57	<0.01	37.217
F	—	1.19	43.88	83.01	56.09	35.39	—	—	—
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—
MS _{组内}	—	19.830	69.075	73.865	35.542	33.089	—	—	—
IL-6/(pg/mL)									
N 组	20	65.5±8.7	528.7±46.5▲▲	642.5±70.5▲▲▽▽	156.0±36.6▲▲▽▽△△	60.8±13.5▽▽△△★★	864.68	<0.01	1747.098
D 组	20	64.4±8.5	395.3±37.6***▲▲	452.8±65.4***▲▲▽▽	124.5±29.7***▲▲▽▽△△	45.3±11.6***▲▲▽▽△△★★	547.89	<0.01	1357.119
U 组	20	63.2±8.2	363.7±30.3***#▲▲	396.4±55.5***#▲▲▽▽	117.8±26.4***▲▲▽▽△△	38.2±7.8***#▲▲▽▽△△★★	605.67	<0.01	965.358
D+U	20	61.4±7.9	286.2±22.4***#▽▼▲▲	321.5±47.7***#▽▼▲▲▽	95.7±22.5***#▽▼▲▲▽	29.7±5.9***#▽▼▲▲▽▽△△★★	538.21	<0.01	676.641
F	—	0.88	163.66	102.94	14.49	33.61	—	—	—
P	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	—	—	—
MS _{组内}	—	69.559	1250.066	3652.938	856.843	103.364	—	—	—

注:与 N 组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 D 组比较 # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;与 U 组比较 ▽ $P < 0.05$, ▽▽ $P < 0.01$;与 T₁ 比较 ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$;与 T₂ 比较 ▽ $P < 0.05$, ▽▽ $P < 0.01$;与 T₃ 比较 △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$;与 T₄ 比较 ★ $P < 0.05$, ★★ $P < 0.01$

2.3 4 组病人 MMSE 评分和谵妄发生率比较

T₀ 时,4 组病人 MMSE 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。T₆ 时,与 N 组相比,D 组、U 组、D+U 组 MMSE 评分增高($P < 0.01$);与 D 组相比,D+U 组 MMSE 评分增高($P < 0.01$);与 U 组相比,D+U 组 MMSE 评分增高($P < 0.01$)。T₆ 时,与 N 组相比,D 组和 U 组谵妄发生率差异无统计学意义,而 D+U 组术后 1 周内谵妄发生率降低($P < 0.01$);与 D 组相比,D+U 组谵妄发生率降低($P < 0.05$);与 U 组相比,D+U 组谵妄发生率降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 4)。

3 讨论

体外循环是心脏大血管手术的主要技术,CPB 下心脏瓣膜置换术可以提高多种心脏瓣膜疾病的治愈率。CPB 过程中血液与体外循环装置内表面接触

后,补体系统被激活,进而刺激促炎细胞因子的释放,从而影响炎症反应^[9]。转机期间脑血流持续性灌注不足以及复温心脏复跳后的脑组织缺血再灌注也是术后脑损伤的重要原因^[10]。因此,如何减少体外循环期间炎症反应和低血流灌注,更好地进行脑保护,从而改善心脏瓣膜置换病人的预后显得尤为重要。SjvO₂、Da-jvO₂、CERO₂ 和 rSO₂ 是临床工作中常用于监测脑氧代谢的指标。SjvO₂、Da-jvO₂ 和 CERO₂ 共同反映整体脑氧供需平衡,这对于准确评估全脑血流和代谢非常重要。其中 SjvO₂ 正常范围为 54% ~ 75%,SjvO₂ 升高说明脑氧摄取降低或脑血流增加,而 Da-jvO₂ 和 CERO₂ 反映脑血流量和脑耗氧量之间的关系,即氧平衡,Da-jvO₂ 和 CERO₂ 升高,说明脑氧摄取水平升高,脑血流相对脑耗氧量存在不足^[11]。rSO₂ 监测利用光谱学原理,通过在微血管水平上测定氧合血红蛋白与总血红蛋白的比率,

在脑组织中产生混合血氧饱和度水平, rSO_2 的正常范围被认为是 60% ~ 80%^[12]。本研究中, 与 T_1 相比, 4 组病人 T_2 时 $SjvO_2$ 显著升高, 而 $Da-jvO_2$ 、 $CERO_2$ 及 rSO_2 显著降低, 说明 CPB 期间随着病人体温的降低, 4 组病人脑氧代谢率降低, 脑耗氧减少。NSE、S-100 β 蛋白在正常人血清中含量极低, 当神经细胞受损或血脑屏障通透性增加时, 可检测到血清 NSE 和 S-100 β 蛋白异常升高, 其水平可以反映脑损伤的程度^[13]。在体外循环下, CPB 被认为是引起围术期神经认知障碍 (PND) 的重要因素之一。其原因是 CPB 后可释放大量炎症因子, 脑组织中致炎因子如 IL-6 和 TNF- α 水平的升高会增加血脑屏障的通透性, 引发脑内炎症反应或直接损伤神经元, 导致大脑中的自身免疫反应, 从而可能加剧神经崩溃和神经元损伤^[14]。本研究中, $T_2 \sim T_4$ 时, 4 组病人 NSE、S-100 β 蛋白、IL-6 及 TNF- α 均较 T_1 时显著升高, 说明在 CPB 期间, 虽然采取了低温的脑保护方法, 但是病人仍然发生了一定程度的脑损伤。4 组病人的 NSE、S-100 β 蛋白、IL-6 及 TNF- α 水平在 CPB 后均开始上升, 其中 NSE 和 S-100 β 蛋白在术后 6 h (T_4) 达到高峰, IL-6 和 TNF- α 在 CPB 停机 (T_3) 时达到高峰, 且所有指标在体外循环 24 h (T_5) 后降低至接近体外循环前 (T_1) 水平, 说明脑损伤主要因体外循环而引起, 且为可逆性。

表 4 4 组病人 MMSE 评分和谵妄发生率比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	T_0	T_6	术后谵妄 (T_6) [<i>n</i> ; 百分率]
N 组	20	28.5 \pm 1.2	23.6 \pm 1.4	11 (55.00)
D 组	20	28.6 \pm 1.8	25.4 \pm 1.3**	7 (35.00)
U 组	20	28.5 \pm 1.3	25.3 \pm 1.3**	5 (25.00)
D + U 组	20	28.7 \pm 1.5	27.2 \pm 1.6**## ∇ ∇	1 (5.00)
<i>F</i>	—	0.09	21.90	12.38 \blacktriangle
<i>P</i>	—	>0.05	<0.01	<0.01
<i>MS</i> 组内	—	2.155	1.975	—

注: 与 N 组比较 * $P < 0.01$; 与 D 组比较 # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与 U 组比较 ∇ $P < 0.01$; \blacktriangle 示 χ^2 值

DEX 是一种新型的 2-肾上腺素能受体激动剂 (α_2 -AR), 主要作用于脑和脊髓中的 α_2 -肾上腺素能受体, 具有抗炎、抑制神经细胞凋亡、降低交感神经活性等作用。XIONG 等^[15] 研究发现 CPB 下炎症因子激活 JAK2/STAT3 通路, 而 DEX 可通过抑制 JAK2-STAT3 通路发挥强大的抗炎作用, 从而在体外循环中产生脑保护作用。除炎症反应外, 细胞凋亡还可能导致脑损伤, Bcl-2 家族主要由抗凋亡蛋白

(Bcl-2、Bcl-x/L) 和促凋亡蛋白 (Bax、Bad 等) 组成, 它们相互作用以调节细胞凋亡, 而右旋美托咪啶预处理可增强抗凋亡的 Bcl-2, 减少促凋亡 Bax 的表达来抑制 CPB 期间神经细胞的凋亡^[16]。UTL 是一种从健康成年男性尿液中分离纯化的尿胰蛋白酶抑制剂, 可通过稳定溶酶体膜来抑制多种蛋白酶作用、炎症细胞因子的产生和水解酶的溢出, 已被证明具有减轻炎症反应和保护器官功能的作用。

本研究显示, T_2 时, D + U 组病人 rSO_2 较 D 组、U 组显著升高, 说明 DEX 联合 UTL 可通过进一步提高转机期间的 rSO_2 来改善脑缺血缺氧的症状。 $T_2 \sim T_3$ 时, 与 D 组、U 组相比, D + U 组 $SjvO_2$ 明显升高, $Da-jvO_2$ 、 $CERO_2$ 明显降低, 提示 DEX 联合 UTL 可共同降低 CPB 期间急性应激反应, 进一步降低脑氧摄取率和脑耗氧量, 显著改善脑氧供应, 有效维持了瓣膜置换术病人体外循环期间的脑氧供需平衡。 $T_2 \sim T_4$ 时, 与 N 组相比, D 组的 IL-6、TNF- α 、NSE、S-100 β 水平降低, 说明 DEX 既能抑制 CPB 期间炎症反应, 降低炎症因子 IL-6、TNF- α 水平, 又能通过抑制神经细胞凋亡降低脑损伤标志物 NSE、S-100 β 的产生。与 N 组相比, U 组的 IL-6、TNF- α 、NSE、S-100 β 水平降低, 说明 UTL 可以抑制全身炎症反应, 减少脑内神经元凋亡, 原因可能是 UTL 降低体外循环中性粒细胞 NF- κ B 的活性, 抑制 TNF- α 和 IL-6 的表达, 与文献^[17] 研究结果相符。本研究还显示与 N 组、D 组相比, D + U 组术后 1 周 MMSE 评分增高, 术后谵妄发生率降低, 分析其原因可能是两种药物在改善脑血流、减轻急性炎症反应综合征、降低术后谵妄等方面有协同作用。其中, 与 U 组相比, D + U 组术后 1 周的谵妄发生率差异并无统计学意义, 原因可能是病例过少或者 UTL 剂量影响, 仍有待进一步研究。

本研究评价 DEX 联合 UTL 对心脏手术病人脑保护的影响。结果发现, 与其他组比较, 联合用药后 NSE、S-100 及炎症因子 IL-6、TNF- α 水平明显降低, 脑氧代谢显著改善, 术后 1 周谵妄发生率呈下降趋势。提示 DEX 和 UTL 联合应用更有利于心脏瓣膜手术病人 PND 的转归, 具有一定的脑保护作用。

[参 考 文 献]

- [1] INDJA B, WOLDENDORP K, VALLELY MP, *et al.* Silent brain infarcts following cardiac procedures: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(9): e010920.
- [2] KUMPAITIENE B, SVAGZDIENE M, SIRVINSKAS E, *et al.* Cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are related to postoperative

- cognitive deterioration: prospective observational study [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2019, 85(6):594.
- [3] BAO N, TANG B. Organ-protective effects and the underlying mechanism of dexmedetomidine [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020(1):1.
- [4] GONG J, ZHANG R, SHEN L, *et al*. The brain protective effect of dexmedetomidine during surgery for paediatric patients with congenital heart disease [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(4):1677.
- [5] 石林玉, 张莉, 金恒芳, 等. 患儿法洛四联症矫治术中乌司他丁对脑损伤 S100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(10):984.
- [6] 张娜, 刘金东. 体外循环心脏手术脑损伤及脑保护的研究进展 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(1):120.
- [7] 李超, 田首元, 刘淑芳, 等. 极小潮气量机械通气在输尿管软镜手术中的应用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(8):779.
- [8] 郭宗锋, 王祥, 曹苏, 等. 右美托咪定联合乌司他丁对行腹腔镜下结肠癌手术的老年患者围术期神经认知障碍的影响——多中心、随机、双盲、对照研究 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23(36):4578.
- [9] CHEN Y, ZHANG X, ZHANG B, *et al*. Dexmedetomidine reduces the neuronal apoptosis related to cardiopulmonary bypass by inhibiting activation of the JAK2-STAT3 pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11:2787.
- [10] KAMENSHCHIKOV NO, MANDEL IA, PODOKSENOV YK, *et al*. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: Randomized trial [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(6):2328.
- [11] 刘超, 刘锴, 罗纲, 等. 右美托咪定对心脏瓣膜置换术者围术期的神经保护作用及认知水平的影响 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(7):913.
- [12] 闵祥振, 贾智勇, 郭蕊, 等. 近红外光谱脑氧饱和度监测的临床应用进展 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(3):307.
- [13] KUMPAITIENE B, SVAGZDIENE M, DRIGOTIENE I, *et al*. Correlation among decreased regional cerebral oxygen saturation, blood levels of brain injury biomarkers, and cognitive disorder [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(9):3621.
- [14] 王龙. 乌司他丁对体外循环心脏手术患者心脏炎症状态的影响 [J]. *天津医科大学学报*, 2017, 23(5):446.
- [15] 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.
- [16] LIM H, KIM TY, KIM SY, *et al*. The protective effects of dexmedetomidine preconditioning on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(1):427.
- [17] LIU Y, WANG YL, ZOU SH, *et al*. Effect of high-dose ulinastatin on the cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response in patients undergoing open-heart surgery [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(12):1476.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 174 页)

- [5] LEÃO GS, LUNARDI FL, PICON RV, *et al*. Acute-on-chronic liver failure: A comparison of three different diagnostic criteria [J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(2):373.
- [6] SUNDARAM V, JALAN R, WU T, *et al*. Factors associated with survival of patients with severe acute-on-chronic liver failure before and after liver transplantation [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(5):1381.
- [7] 朱娅鸽, 王静, 刘锦锋, 等. 胱抑素 C 对病毒性肝炎患者早期肾损伤的诊断价值 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11):2453.
- [8] 张长升, 胡晶, 占志兵, 等. 血清胱抑素 C 与新型冠状病毒肺炎患者预后的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(11):1418.
- [9] 尚大宝, 项晓刚. 慢加急性肝衰竭的发病机制和治疗进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(4):765.
- [10] CHEN N, CHEN X, DING X, *et al*. Analysis of the high incidence of acute kidney injury associated with acute-on-chronic liver failure [J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(3):262.
- [11] SHALIMAR, ROUT G, JADAUN SS, *et al*. Prevalence, predictors and impact of bacterial infection in acute on chronic liver failure patients [J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(11):1225.
- [12] 陈雨晴, 蒋鑫, 徐欢, 等. 血清胱抑素 C 对急性胰腺炎并发急性肾损伤的预测价值 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(11):2505.
- [13] 史肖锦, 梁彩霞, 赵宾, 等. 血清胱抑素 C 水平与脑白质病变严重程度的相关性研究 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(8):1011.
- [14] BARGNOUX AS, BARGUIL Y, CAVALIER E, *et al*. Estimation of glomerular filtration rate using cystatin C [J]. *Annales de biologie clinique*, 2019, 77(4):375.
- [15] 罗仁杰, 杜晓刚, 陈雪梅. 急性肾损伤生物标志物在危重症患者中的研究进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(5):561.
- [16] MARKWARDT D, HOLDTL, STEIB C, *et al*. Plasma cystatin C is a predictor of renal dysfunction, acute-on-chronic liver failure, and mortality in patients with acutely decompensated liver cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2017, 66(4):1232.

(本文编辑 周洋)