

右美托咪定复合氯胺酮麻醉对老年烧伤患者术后认知功能的影响

胡志超, 孔 莉, 许鹏程, 丰浩荣

作者单位: 476100 河南, 商丘市第一人民医院麻醉科(胡志超, 孔 莉); 221002 徐州, 徐州医学院江苏省麻醉学重点实验室(许鹏程); 313000 湖州, 中国人民解放军第九八医院(丰浩荣)

作者简介: 胡志超(1978-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 脑保护及术后认知功能。E-mail: huzhichao2006@126.com

通讯作者: 许鹏程(1956-), 男, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 脑保护。E-mail: xpc97@163.com

【摘要】 目的 观察右美托咪定复合氯胺酮麻醉对老年烧伤患者术后认知功能的影响。**方法** 选择年龄 ≥ 65 岁的老年烧伤患者 60 例, 随机分为氯胺酮组(K 组)和右美托咪定复合氯胺酮组(DK 组)各 30 例, 采用简易精神状态量表(MMSE)评分方法, 观察两组分别应用氯胺酮麻醉和右美托咪定复合氯胺酮麻醉术前 1 d、术后 1 d、3 d 及 7 d 对老年烧伤患者认知功能的影响, 并进行比较分析。**结果** 与术前 1 d 比较, 两组患者术后 1 d、3 d 及 7 d MMSE 评分均下降($P < 0.05$), 但 DK 组下降的幅度小于 K 组($P < 0.05$)。K 组与 DK 组术后认知功能障碍(POCD)发生率分别为 26.7% 和 23.3%, 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 右美托咪定复合氯胺酮麻醉可改善氯胺酮引起的老年烧伤患者 POCD, 但不能降低氯胺酮引起的 POCD 发生率。

【关键词】 右美托咪定; 氯胺酮; 老年患者; 烧伤; 术后认知功能障碍; 简易精神状态量表

【中图分类号】 R 971⁺.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2015)04-0321-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.04.09

Effects of dexmedetomidine combined with ketamine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with burns HU Zhi-chao, KONG Li, XU Peng-cheng, et al. Department of Anesthesiology, First People's Hospital of Shangqiu City, Henan 476100, China

【Abstract】 Objective To study the effects of dexmedetomidine combined with ketamine on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with burns. **Methods** Sixty cases of the elderly patients with burns were administered anesthetic ketamine (group K, $n = 30$) and the other cases were administered anesthetic dexmedetomidine combined with ketamine (group DK, $n = 30$). The postoperative cognitive dysfunctions in the groups were observed respectively on the first, the third and the seventh day after operation. **Results** Scores of MMSE in the two groups were both decreased compared with pre-operation ($P < 0.05$). On the third and seventh day the scores in the two groups were increased than those on the first day in some extent, but they were both significantly lower than those before operation ($P < 0.05$). The score of group K was significantly decreased compared with group DK ($P < 0.05$). The percentages of POCD in both group K and group DK had no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine combined with ketamine in anesthesia improves postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with burns compared with using ketamine alone. It has no effect on the occurrence of POCD.

【Key words】 Dexmedetomidine; Ketamine; Elderly patients; Burn; Postoperative cognitive dysfunction (POCD); Mini-mental state examination (MMSE)

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年患者术后出现的暂时性中枢神经系统并发症, 发生机制尚不清楚。有研究显示麻醉药物能引起 POCD^[1]。烧伤手术位置表浅, 要求体表镇痛完善。氯胺酮(ketamine)以强大确切的镇痛效果, 在手术中被广泛应用^[2], 而氯胺酮能引

起老年烧伤患者 POCD 已有报道^[3]。右美托咪定是新型的高选择性 α_2 肾上腺能受体激动剂, 具有镇静镇痛作用, 无呼吸抑制, 有脑肾保护功能, 它能否改善氯胺酮引起的老年烧伤患者 POCD, 尚未见到相关性研究。本研究观察右美托咪定复合氯胺酮麻醉对老年烧伤患者术后认知功能的影响, 进一步观

察其对脑的保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选择美国麻醉医师学会 (ASA) 分级为 I ~ II 级, 年龄 ≥ 65 岁, 择期行切痂或切痂植皮手术烧伤患者 60 例, 男 31 例, 女 29 例。采用随机数字表法随机分为氯胺酮组 (K 组) 和右美托咪定复合氯胺酮组 (DK 组) 各 30 例。所有患者均为深 II 度的轻中度烧伤。K 组患者年龄 (72 ± 6) 岁, 体重 (71 ± 7) kg, 男/女为 17/13, 烧伤面积 (10.1 ± 0.6)%; DK 组患者年龄 (69 ± 5) 岁, 体重 (69 ± 5) kg, 男/女为 16/14, 烧伤面积 (10.4 ± 0.5)%, 两组各项指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。所有患者文化程度均在中学或以上 (受教育 > 6 年)。既往均无精神、神经系统疾病史和 (或) 服用相应药物, 无重要器官功能障碍病史, 无视觉和听觉障碍, 无氯胺酮及右美托咪定用药禁忌证。

1.2 麻醉方法 所有患者术前 30 min 肌肉注射阿托品 0.5 mg, 苯妥英钠 0.1 g。患者入手术室后, 面罩吸氧。开放外周静脉即麻醉诱导: 两组患者均首次肌肉注射氯胺酮 (福建古田药业有限公司, 产品批号: 120822) 100 mg, 而后 K 组静脉滴注氯胺酮 $15 \sim 45 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持, 加深麻醉时, 静脉追加 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$, 但不复合其他静脉麻醉药和局麻药。DK 组给予右美托咪定负荷量 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 静脉泵入 10 min 后, 随后以 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 静脉泵入; 并静脉滴注氯胺酮 $15 \sim 45 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持, 加深麻醉时, 静脉追加 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$, 也不复合其他静脉麻醉药和局麻药。两组术中保持麻醉深度适宜。两组患者术中保持自主呼吸, 监测脑电双频谱指数 (BIS)、BP、 SpO_2 、ECG、RR 和幅度、出血量、尿量和输入量、氯胺酮用量等。术后患者均采用芬太尼 ($15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 加入 100 ml 生理盐水中) 自控静脉镇痛 (PCIA)。术后镇痛评分采用视觉模拟评分法 (VAS)。当疼痛效果缓解欠佳时, 可按压 PCIA, 仍不能缓解时, 追加芬太尼 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。术中监测指标和术后 VAS 疼痛评分及术后 PCIA 芬太尼用量的比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.3 观察指标 所有患者均采用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) [4] 法, 由同一测试者在术前 1 d, 术后第 1 天、3 d 及 7 d, 对患者认知功能进行评价, 统计 POCD 发生率。MMSE 评分标准: MMSE 最高分 30 分, 为患者受教育的文化水平, 认为中学或以上文化程度 (受教育 > 6 年) 者 <

24 分时判断其发生了 POCD, 术后 MMSE 评分低于术前基础值 2 分时, 认为其认知功能下降。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用重复测量数据的方差分析, 组间比较采用成组 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术前后不同时点 MMSE 评分比较 与术前比较, 两组患者术后第 1 天、3 d 及 7 d 的 MMSE 评分均下降 ($P < 0.05$), 但 DK 组下降的幅度小于 K 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者手术前后不同时点 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	时点	MSSE 评分
K 组	30	术前第 1 天	28.2 ± 3.1
		术后第 1 天	22.3 ± 3.5 ^a
		术后第 3 天	23.3 ± 3.2 ^a
		术后第 7 天	23.7 ± 2.6 ^a
DK 组	30	术前第 1 天	28.5 ± 4.3
		术后第 1 天	25.2 ± 2.9 ^{ab}
		术后第 3 天	25.5 ± 3.3 ^{ab}
		术后第 7 天	26.3 ± 2.1 ^{ab}
$F_{\text{组间}}$		—	6.16
$F_{\text{时点}}$		—	12.08
$F_{\text{组间} \times \text{时点}}$		—	43.45
$P_{\text{组间}}$		—	0.019
$P_{\text{时点}}$		—	0.002
$P_{\text{组间} \times \text{时点}}$		—	0.000

注: 组内与术前 1 d 比较, $^a P < 0.05$; 与 K 组比较, $^b P < 0.05$

2.2 两组氯胺酮用量比较 K 组为 (287 ± 17) mg, DK 组为 (142 ± 13) mg, 两组比较差异有统计学意义 ($t = 25.566, P < 0.01$)。

2.3 两组术后 POCD 发生率比较 K 组 POCD 8 例, 发生率为 26.7%; DK 组 POCD 7 例, 发生率为 23.3%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 氯胺酮用于烧伤手术有较好的麻醉效果, 但有一过性呼吸抑制、分泌物增多等副作用, 其安全性令人担忧。右美托咪定复合氯胺酮在保持自主呼吸同时, 增强氯胺酮镇痛和催眠作用 [5], 既减少氯胺酮用量及不良反应, 又有较好的麻醉效果, 故应用较为广泛 [6]。本研究通过对老年烧伤患者采用氯胺酮麻醉及右美托咪定复合氯胺酮麻醉后认知功能的评估, 结果显示右美托咪定复合氯胺酮可以减少氯胺酮的用量, 并改善氯胺酮麻醉引起的老年烧伤患者

的认知功能,但不能降低其术后认知功能障碍的发生率。

3.2 有学者认为 POCD 与年龄、手术和麻醉药物等有关^[7,8]。氯胺酮是 N-甲基-D-门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体的阻断药,而 NMDA 受体是海马参与学习记忆功能的一个重要受体。研究表明氯胺酮通过非竞争性拮抗 NMDA 受体,使其介导的神经传导通路受损,使老年小鼠学习记忆能力下降^[9],原因可能是麻醉剂量氯胺酮引起海马肌钙蛋白 T 表达上调,使脑代谢失衡^[10];同时显著抑制烟碱型乙酰胆碱受体(nACh-R)功能,其低剂量时抑制 M 胆碱受体的作用而产生遗忘作用^[11],而这两类受体对神经元突触长时程增强(long term potential, LTP)的产生、维持和学习记忆功能至关重要。王海等^[12]观察到临床相关剂量氯胺酮可引起老年大鼠短期空间学习记忆功能障碍,随时间推移,功能渐恢复,其机制可能与中枢胆碱能系统功能损害有关。因此,我们推测氯胺酮可通过多种机制引起学习记忆功能障碍。

3.3 也有学者认为 POCD 可能与手术、麻醉等引起的应激反应及炎性非特异性免疫反应有密切联系,手术会对人体内环境稳定产生影响,从而激发人体免疫级联反应,导致分泌大量的炎性介质,最终导致手术后患者 POCD^[13]。右美托咪定具有镇静、镇痛、抗焦虑、抑制交感神经活性等特点,是一种较好的全麻辅助药物。研究显示右美托咪定可有效减轻应激反应,降低促炎细胞因子分泌,有脑保护作用。方梅等^[14]发现右美托咪定可降低炎性因子血清白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。而 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 是具有广泛生物活性的炎性因子,可直接或间接透过血脑屏障,增加细胞膜通透性而导致水肿,从而干扰神经系统,影响突触连接,致中枢神经系统炎症反应,使认知功能受损;海马区高 IL-1 β 也可影响突触可塑性,造成长时程增强(LTP),引起记忆学习功能受损;TNF- α 、IL-1 β 可刺激大脑内除神经元以外的其他细胞的肌动蛋白再生,此种变化在神经退行性变中起重要作用^[15]。本试验中我们观察到右美托咪定可以减轻氯胺酮引起老年烧伤患者认知功能的损伤,可能与右美托咪定的使用减少了氯胺酮的用量,以及右美托咪定的神经保护及抗炎作用有关。我们推测右美托咪定镇静、镇痛、抗焦虑等作用抑制了患者对手术麻醉及精神应激,可能间接抑制了炎性细胞因子释放,减轻了中枢神经的炎性损伤和记忆损

伤。但右美托咪定不能减少氯胺酮麻醉引起的老年烧伤患者 POCD,可能是右美托咪定的神经保护和抗炎作用,以及氯胺酮用量的减少仍然不及氯胺酮对学习记忆能力损伤的缘故。

总之,右美托咪定复合氯胺酮麻醉可改善氯胺酮麻醉引起的老年烧伤患者 POCD,但不能降低其术后 POCD 的发生率。

参考文献

- 1 王 晖,徐志鹏,冯春生,等.老年大鼠麻醉后学习记忆能力与海马乙酰胆碱含量的关系[J].中华医学杂志,2009,89(33):2309-2314.
- 2 李丹亚,林成新,张炳东,等.氯胺酮配伍硫酸镁静脉复合麻醉方法的临床应用研究[J].中国临床新医学,2010,3(1):4-9.
- 3 胡志超,程富国,孔 莉,等.氯胺酮麻醉对不同年龄烧伤患者术后认知功能的影响[J].中国实用医药,2010,5(17):24-26.
- 4 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975,12(3):189-198.
- 5 蔡慧明,韩平平,周美艳,等.右美托咪定对氯胺酮镇痛及催眠的增强作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2011,25(6):547-550.
- 6 王春光,蒋治中,孙冬云,等.右美托咪定复合氯胺酮用于烧伤手术保留自主呼吸的临床效果[J].临床麻醉学杂志,2012,28(9):847-850.
- 7 王春燕,吴新民.全身麻醉术后对中老年病人认知功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2002,22(6):332-335.
- 8 高 芳,张月英,瑞芬太尼与异氟醚对老年患者全麻术后认知功能影响的比较[J].徐州医学院学报,2005,25(4):294-296.
- 9 陈 晨,桂 波,钱燕宁.不同剂量氯胺酮对老年大鼠认知功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2008,28(7):590-593.
- 10 Lowe XR, Lu X, Marchetti F, et al. The expression of Troponin T1 gene is induced by ketamine in adult mouse brain[J]. Brain Res, 2007,1174(10):7-17.
- 11 王贤裕,田玉科,安 珂,等.氯胺酮对术后大鼠海马 NMDAR 亚单位蛋白表达的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2005,34(3):372-374.
- 12 王 海,戴泽平.氯胺酮对老年大鼠空间学习记忆功能和海马胆碱乙酰转移酶的影响[J].皖南医学院学报,2008,27(4):235-238.
- 13 Xie G, Zhang W, Chang Y, et al. Relationship between perioperative inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction in the elderly[J]. Med Hypotheses, 2009,73(3):402-403.
- 14 方 梅,黄小冬,嵇海成,等.右美托咪定对老年髋关节手术患者早期认知功能和炎症因子的影响[J].放射免疫学杂志,2012,25(5):548-551.
- 15 Salminen A, Ojala J, Kauppinen A, et al. Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors[J]. Prog Neurobiol, 2009,87(3):181-194.