

右美托咪定复合麻醉对老年PFNA手术患者发生术后谵妄的影响机制

马雪萍,喇宏玲,徐桂萍

(新疆维吾尔自治区人民医院麻醉科,新疆 乌鲁木齐 830001)

【摘要】目的 探究右美托咪定复合麻醉对老年股骨近端髓内钉(PFNA)手术患者术后谵妄的影响机制。方法 回顾性分析本院2021年1月至2022年8月接受PFNA治疗的120位老年患者,根据不同的麻醉方案,将入组患者分为观察组($n=60$)和对照组($n=60$)。观察组在麻醉诱导和维持过程中加用右美托咪定,对照组采用常规麻醉方式。比较两组术后谵妄的发生率和类型,并检测术后不同时间点外周血中氧化应激指标、神经元损伤标志物水平,评估疼痛程度。结果 观察组术后谵妄发生率显著低于对照组($P<0.05$),DRS评分也明显低于对照组($P<0.05$),而两组术后谵妄类型无明显差异。观察组术后外周血中Cor、TNF- α 、IL-6、NE、E、IL-10、CXCL13含量均显著低于对照组($P<0.05$)。观察组术后外周血NSE、GFAP、Tau、S100 β 含量均显著低于对照组($P<0.05$)。两组术后疼痛程度差异无统计学意义。结论 右美托咪定复合麻醉可以降低老年PFNA手术患者的术后谵妄发生率和严重程度。其机制可能与抑制氧化应激反应和降低神经元损伤有关。

【关键词】右美托咪定;老年患者;PFNA手术;术后谵妄;氧化应激反应;神经元损伤

中图分类号:R614

文献标识码:B

文章编号:2095-512X(2023)04-0378-05

随着人口老龄化的加剧,老年患者的骨质疏松性骨折日益增多。股骨颈骨折(femoral neck fracture, FNF)是老年骨折中较为常见的一种类型,PFNA手术治疗是其主要的治疗方式之一。然而,老年患者在接受手术治疗时,往往伴随着较高的手术风险,如术后谵妄(postoperative delirium, POD)等并发症^[1],这些并发症可能会导致患者术后恢复缓慢、延长住院时间,甚至加重病死率等。同时,氧化应激反应、神经元损伤和炎症反应等因素也被认为是导致手术相关并发症的重要因素^[2-3]。因此,寻找有效的预防手段,以及治疗手术相关并发症的方法是当前临床医学领域的热点问题。右美托咪定(Dexmedetomidine)是一种高选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑、降压等作用,近年来已广泛应用于麻醉和术后镇痛等临床治疗中^[4]。本研究旨在探究右美托咪定复合麻醉对老年PFNA手术患者术后谵妄的影响及其机制。通过比较观察组和对照组的临床数据和实验室检测结果,探究右美托咪定复合麻醉对氧化应激反应、神经元损伤的调节作用,为老年股骨颈骨折患者手术治疗提供

新的治疗思路和方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究使用回顾性分析方法,研究了2021年1月至2022年8月在本院接受PFNA治疗的120位老年患者。根据不同的麻醉方案,将入组患者分为观察组($n=60$)和对照组($n=60$)。观察组包括31例男性和29例女性,年龄65~88岁,平均年龄为(71.56 \pm 7.65)岁;ASA麻醉分级为I级的33例、II级的21例和III级的6例。对照组包括30例男性和30例女性,年龄65~86岁,平均年龄为(71.30 \pm 7.85)岁;ASA麻醉分级为I级的30例、II级的21例和III级的9例。比较两组的基线资料,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)年龄均 >65 岁;(2)单侧股骨粗隆间骨折,入院后评估有在全麻+神经阻滞麻醉下行PFNA内固定手术适应症并且接受手术治疗方案;(3)ASA麻醉分级为I~III级。

收稿日期:2023-04-27;修回日期:2023-06-27

基金项目:新疆少数民族科技人才特殊培养计划科研项目(2021D03018)

第一作者:马雪萍(1988—),女,硕士,主治医师。研究方向:急危重症病人重要脏器保护。E-mail:18855245967@163.com

排除标准:(1)有精神疾病、认知障碍、神经系统疾病等;(2)曾接受过类似手术或其他相关手术;(3)过敏或不能耐受右美托咪定或其他药物。

1.2 麻醉方法

1.2.1 对照组 麻醉诱导:使用七氟醚吸入诱导,浓度逐渐增加至患者失去意识;同时给予静脉内注射芬太尼,剂量为2~4 μg/kg,以达到镇痛效果。麻醉维持:七氟醚吸入维持,浓度根据患者反应调整;静脉内注射芬太尼,按需给药以保持镇痛。

1.2.2 观察组 麻醉诱导:使用七氟醚吸入诱导,浓度逐渐增加至患者失去意识;同时给予静脉内注射芬太尼,剂量为2~4 μg/kg,以达到镇痛效果。同时给予静脉内注射右美托咪定,剂量为0.03~0.06 mg/kg。麻醉维持:七氟醚吸入维持,浓度根据患者反应调整;静脉内注射芬太尼,按需给药以保持镇痛。右美托咪定以微量泵持续输注,剂量为0.02~0.04 μg/kg·min,根据患者反应调整。

1.3 观察指标

1.3.1 术后谵妄发生情况 采用意识状态评估法^[5]进行谵妄的诊断,确诊谵妄需同时满足以下特征:(1)急性发作,病程波动;(2)注意力不集中或不注意;(3)思维无序;(4)意识水平改变。如果患者存在(1)和(2),加上(3)或(4)的任意一条,可诊断为谵妄。

为发生谵妄的患者进行症状严重程度的评定。采用谵妄评定量表(delirium rating scale,DRS-R-98)^[6]对意识清晰度、认知障碍、情感状态、行为能力和躯体功能方面等进行评分,每个项目均有严重程度评分标准,评分为0~3分,总分为39分,分数越高,表明谵妄症状越明显。

统计发生谵妄的类型。兴奋型:表现为患者情绪波动大、易激惹、焦虑不安、多言多动、甚至出现幻觉和妄想等症状。抑制型:表现为患者意识模糊、反应迟钝、语言简洁、活动减少、睡眠增加等症状。混合型:表现为患者同时出现兴奋和抑制症状,如焦虑、易激惹、语言简洁、反应迟钝等。

1.3.2 应激水平相关指标检测 于术前24 h、术后24 h采集患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附实验

检测外周血中皮质醇(Cortisol, Cor)水平。采用放射免疫法检测外周血中肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、C-X-C趋化因子配体13(C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13)水平。

1.3.3 神经功能相关指标检测 于术前24 h、术后24 h采集患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附实验检测外周血中神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、微管相关蛋白tau(tau protein, Tau)、S100β蛋白(S100 calcium binding protein β, S100β)水平。

1.3.4 VAS评分 术后第1天、第2天、第3天时,使用疼痛视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)^[7]进行两组在静息状态、运动状态时的VAS评分。VAS是一种常用于评估疼痛强度的量表。该量表通常包括一条水平的直线,两端分别标注为“无痛”和“最严重疼痛”,患者可以在该直线上标记自己感受到的疼痛程度(0~10分)。分数越高表示患者疼痛程度越严重。

1.4 统计学方法

选用SPSS 25.0软件对数据进行统计学分析,正态计量资料用(均数±标准差)($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较采用独立样本t检验。计数资料用率[n(%)]表示,组间比较采用χ²检验。检验水准为α=0.05,以P<0.05说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后谵妄发生情况比较

经统计,观察组术后谵妄发生率显著低于对照组(P<0.05)。观察组术后DRS评分明显低于对照组(P<0.05)。两组发生术后谵妄的类型比较差异无统计学意义(P>0.05)(见表1)。

表1 两组患者术后谵妄发生情况比较 [$\bar{x} \pm s, n$ (%),分]

组别	例数	发生谵妄情况		DRS评分(分)	谵妄类型		
		是	否		兴奋型	抑制型	混合型
对照组	60	15(25.00)	45(75.00)	27.11 ± 2.03	4(6.66)	8(13.33)	3(5.00)
观察组	60	6(10.00)	54(90.00)	24.02 ± 2.15	2(3.33)	3(5.00)	1(1.66)
检验统计量		χ ² =4.675		t = 3.102	χ ² =0.175	χ ² =2.502	χ ² =0.259
P		0.031		0.006	0.402	0.114	0.309

2.2 两组围术期外周血中应激指标水平比较

与术前相比,两组术后外周血Cor、TNF-α、IL-6、NE、E、IL-10、CXCL13含量均显著升高($P < 0.05$)。

与对照组术后相比,观察组术后外周血Cor、TNF-α、IL-6、NE、E、IL-10、CXCL13含量均显著低于对照组同期($P < 0.05$)(见表2)。

表2 两组围术期外周血应激指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察时间	例数	Cor (μg/dL)				TNF-α(pg/mL)			
		术前	术后	t	P	术前	术后	t	P
对照组	60	15.56 ± 1.21	28.33 ± 2.28	30.554	<0.001	17.76 ± 1.38	29.93 ± 2.34	26.813	<0.001
观察组	60	15.44 ± 1.26	24.45 ± 1.94	21.864	<0.001	17.65 ± 1.40	27.06 ± 2.15	22.084	<0.001
t		0.532	10.039			0.433	6.996		
P		0.596	<0.001			0.666	<0.001		

观察时间	例数	IL-6 (pg/mL)				NE(mg/L)			
		术前	术后	t	P	术前	术后	t	P
对照组	60	11.06 ± 0.81	15.44 ± 1.20	24.289	<0.001	311.54 ± 24.48	405.25 ± 31.84	15.092	<0.001
观察组	60	10.92 ± 0.86	13.35 ± 1.05	16.274	<0.001	309.92 ± 24.75	375.66 ± 30.01	10.799	<0.001
t		0.918	10.153			0.361	5.239		
P		0.361	<0.001			0.719	<0.001		

观察时间	例数	E (pg/mL)				IL-10(pg/mL)			
		术前	术后	t	P	术前	术后	t	P
对照组	60	35.54 ± 3.79	50.62 ± 3.92	21.065	<0.001	7.35 ± 0.57	16.23 ± 1.26	41.353	<0.001
观察组	60	34.26 ± 3.72	44.31 ± 3.53	15.139	<0.001	7.42 ± 0.58	14.06 ± 1.12	28.651	<0.001
t		1.867	9.266			0.667	9.971		
P		0.064	<0.001			0.506	<0.001		

观察时间	例数	CXCL13(pg/mL)			
		术前	术后	t	P
对照组	60	155.02 ± 12.17	285.65 ± 22.44	35.846	<0.001
观察组	60	151.36 ± 12.08	233.47 ± 18.64	22.164	<0.001
t		1.653	13.855		
P		0.101	<0.001		

2.3 两组围术期外周血中神经功能相关指标水平比较

与术前相比,两组术后外周血NSE、GFAP、Tau、

S100β含量均显著升高($P < 0.05$)。与对照组术后相比,观察组术后外周血NSE、GFAP、Tau、S100β含量均显著低于对照组同期($P < 0.05$)(见表3)。

表3 两组围术期外周血神经功能相关指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察时间	例数	NSE(mmol/mL)				GFAP(ng/mL)			
		术前	术后	t	P	术前	术后	t	P
对照组	60	5.75 ± 0.69	20.54 ± 2.36	39.075	<0.001	0.18 ± 0.04	0.39 ± 0.04	32.533	<0.001
观察组	60	5.56 ± 0.85	15.22 ± 1.98	25.145	<0.001	0.17 ± 0.03	0.27 ± 0.03	13.943	<0.001
t		1.344	13.377			1.549	18.590		
P		0.181	<0.001			0.124	<0.001		

观察时间	例数	Tau(pg/mL)				S100β(ng/L)			
		术前	术后	t	P	术前	术后	t	P
对照组	60	3.32 ± 0.31	5.74 ± 0.46	27.001	<0.001	19.06 ± 1.03	40.65 ± 3.86	29.645	<0.001
观察组	60	3.29 ± 0.25	4.39 ± 0.52	11.938	<0.001	18.85 ± 1.55	35.27 ± 3.77	22.965	<0.001
t		0.584	15.062			0.874	7.724		
P		0.561	<0.001			0.384	<0.001		

2.4 两组术后VAS评分比较

经统计,术后第1天、第2天、第3天时,两组

在静息状态、运动状态时的VAS评分均差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表4)。

表4 两组术后VAS评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

观察时间	例数	状态	术后第1天	术后第2天	术后第3天
对照组	60	静息状态	2.62 ± 0.19	2.31 ± 0.16	1.65 ± 0.11
		运动状态	3.66 ± 0.28	2.85 ± 0.22	2.26 ± 0.165
观察组	60	静息状态	2.65 ± 0.20	2.29 ± 0.18	1.67 ± 0.13
		运动状态	3.64 ± 0.31	2.83 ± 0.23	2.29 ± 0.18

3 讨论

右美托咪定是一种高选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,常用于镇静和麻醉等目的。它通过作用于大脑皮层和下丘脑中的 α_2 -肾上腺素能受体,减少交感神经活性,从而产生镇静和催眠作用^[8]。右美托咪定还可以通过减少神经元释放谷氨酸等兴奋性神经递质,从而减少疼痛的感觉。它通常用于手术前的镇静、术中麻醉的辅助和术后镇痛等方面。右美托咪定对 α_2 -肾上腺素能受体有高度选择性,几乎没有作用于其他受体,如 β 肾上腺素能受体和胆碱能受体,这使得它不会引起其他不良反应,如心率和血压的变化,以及干咳、视力模糊等;右美托咪定对呼吸系统的影响较小,不会引起呼吸抑制,这使得它在麻醉过程中比其他药物更加安全;右美托咪定能够降低交感神经活性,从而减少心率和血压的变化,这使得它在心血管系统不稳定的患者中使用更为安全^[9,10];右美托咪定可以减少神经元释放谷氨酸等兴奋性神经递质,从而减轻患者的疼痛感;右美托咪定对神经功能有一定的保护作用。研究表明^[11],右美托咪定可以通过下调炎症反应、抑制神经元兴奋性、减少自由基的生成和减轻氧化应激等机制来发挥保护作用。在应激状态下,神经系统会释放大量的神经递质和激素,导致神经元的过度兴奋和氧化应激,从而引起神经功能受损。研究表明^[12],右美托咪定可以通过抑制神经元兴奋性和减少自由基的生成来减轻这种受损情况。同时,还可以降低血浆中的炎症因子水平,减少炎症反应和组织损伤。这些保护作用使得右美托咪定在应对各种应激状态下,如手术、创伤、中风和脑损伤等方面具有一定的临床应用价值。

本研究中,右美托咪定复合麻醉可以有效预防老年PFNA手术患者术后谵妄的发生,观察组术后谵妄发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。这一结果说明,右美托咪定在老年PFNA手术麻醉中具有预防术后谵妄的作用,可以为老年患者手术治疗提供更为安全和有效的麻醉方案。此外,观察组术后DRS评分明显低于对照组($P < 0.05$),也表明右美托

咪定复合麻醉能够减轻老年PFNA手术患者术后谵妄的程度,从而降低患者的痛苦和不适程度,提高患者的术后康复质量。值得注意的是,本研究还发现,两组发生术后谵妄的类型无明显统计学差异($P > 0.05$)。这一结果表明,右美托咪定复合麻醉对不同类型的术后谵妄都具有一定的预防效果,不仅仅是对特定类型的谵妄有效。这对于临床医生来说具有重要的指导意义,意味着在老年PFNA手术患者中使用右美托咪定复合麻醉可以广泛适用于不同类型的术后谵妄。

本研究还通过检测外周血中的氧化应激指标和炎症指标,探究右美托咪定复合麻醉对老年PFNA手术患者术后氧化应激和炎症反应的影响。本研究发现,与术前相比,两组术后外周血Cor、TNF- α 、IL-6、NE、E、IL-10、CXCL13含量均显著升高($P < 0.05$)。由此可知,在老年PFNA手术中,手术本身可能引起氧化应激和炎症反应的发生,导致氧化应激和炎症反应的指标水平升高。进一步的实验结果显示,与对照组术后相比,观察组术后外周血Cor、TNF- α 、IL-6、NE、E、IL-10、CXCL13含量均显著低于对照组同期($P < 0.05$)。这一结果表明,右美托咪定复合麻醉可以抑制老年PFNA手术患者术后氧化应激和炎症反应的发生,减轻其对机体的损伤。从而说明,在老年PFNA手术中,手术创伤、麻醉和术后恢复等过程都会导致机体应激反应的增强,产生氧化应激和炎症反应等生理效应,导致神经系统的损伤和功能紊乱。右美托咪定在抑制交感神经兴奋的同时,还可以通过抑制氧化应激和炎症反应等机制,降低老年PFNA手术患者术后神经损伤的程度。例如,右美托咪定可以减少氧自由基的产生,提高细胞内抗氧化能力,降低细胞膜的脂质过氧化和DNA的氧化损伤,从而保护神经系统的正常结构和功能^[13-14]。此外,右美托咪定还可以抑制炎症细胞的激活和炎症介质的释放,减轻炎症反应和细胞凋亡,保护神经元免受炎症介质的侵害^[15]。

本研究还通过检测外周血中神经损伤指标,如NSE、GFAP、Tau、S100 β 等,评估右美托咪定复合麻醉对老年PFNA手术患者术后神经损伤的影响。数

据分析结果显示,与术前相比,两组患者术后外周血NSE、GFAP、Tau、S100 β 含量均显著升高($P<0.05$)。可见,老年PFNA手术可能会导致术后神经损伤的发生,神经损伤指标的水平升高可能是神经损伤的早期反应。进一步的实验结果显示,与对照组术后相比,观察组术后外周血NSE、GFAP、Tau、S100 β 含量均显著低于对照组同期($P<0.05$)。可以认为,右美托咪定复合麻醉可以有效减轻老年PFNA手术患者术后神经损伤的程度,具有一定的保护作用。目前,关于右美托咪定对术后神经损伤的保护机制有一些研究,主要包括以下几个方面^[16-18]:减少炎症反应:右美托咪定具有减轻炎症反应的作用,可以抑制术后炎症反应的发生,从而减少神经元的损伤。抗氧化作用:右美托咪定可以通过抑制氧自由基的产生,增强细胞的抗氧化能力,减轻氧化应激引起的细胞损伤。降低血浆肾上腺素、去甲肾上腺素水平:老年患者常常存在肾上腺素分泌过多的现象,可能导致术后神经元的损伤。右美托咪定作为肾上腺素能受体激动剂,能够减少血浆肾上腺素、去甲肾上腺素水平,从而降低神经元的损伤。

我们还发现,在静息状态和运动状态下,观察组和对照组在术后第1天、第2天、第3天的VAS评分均无明显差异。这一结果可能与右美托咪定的镇痛作用有关。右美托咪定是一种高选择性的 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,具有很强的镇痛作用。本研究结果表明,右美托咪定复合麻醉对老年PFNA手术患者的镇痛效果是良好的,可以减轻患者的术后疼痛,同时又不会引起镇静和意识障碍等不良反应,具有很好的临床应用前景。

综上所述,右美托咪定复合麻醉可以降低老年PFNA手术患者术后谵妄的发生率和严重程度,同时减轻术后神经损伤,值得临床推广。然而,本研究也存在一些局限性,例如样本容量较小、研究设计为单中心回顾性研究等,需要进一步开展多中心、大规模、随机对照研究来验证这些结果。此外,本研究未对患者的长期生存和功能恢复进行评估,未来需要进行长期随访,以评估右美托咪定复合麻醉对老年PFNA手术患者的远期临床效果。同时,需要探索更多的药物和麻醉方案,以进一步提高老年手术患者的术后恢复和生存质量。总之,右美托咪定复合麻醉作为一种安全、有效的麻醉方案,可以为老年PFNA手术患者提供更好的手术治疗体验。未来,我们期待更多的研究来探索这一领域,为老年手术患者提供更为优质的医疗服务。

参考文献

- [1]陆燕娜,蒋莉,居馨星,等. ICU老年肺癌患者术后谵妄影响因素分析[J]. 中国临床医学, 2023, 30(1):104-110
- [2]张梓宸. 虎杖苷对创伤性颅脑损伤后神经元线粒体和肺损伤的保护作用研究[D]. 广州:南方医科大学, 2019
- [3]何家文,李得见,朱雅龙,等. 不同入路方式治疗老年肱骨近端骨折的术后应激反应、并发症及功能对比[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(12):2529-2532
- [4]李煌飞,徐燕群,朱容富. 右美托咪定在老年股骨粗隆间骨折合并糖尿病患者术后的效果评价[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(8):12-15
- [5]Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium[J]. Ann Intern Med, 1990, 113(12):941-948
- [6]Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, et al. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2001, 13(2):229-242
- [7]Carlsson AM. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale[J]. Pain, 1983, 16(1):87-101
- [8]郭号. 右美托咪定复合局麻药腹用于横肌平面阻滞术后镇痛效果的Meta分析[D]. 延边朝鲜族自治州:延边大学, 2022
- [9]韩媛媛. 三种不同剂量的盐酸右美托咪定联合盐酸罗哌卡因用于锁骨上臂丛神经阻滞的效果:Meta分析[D]. 承德:承德医学院, 2020
- [10]陈受琳. 胆碱能抗炎通路在右美托咪定抗心肌缺血再灌注损伤中的作用[D]. 南昌:南昌大学, 2016
- [11]吴昊澎. 右美托咪定对唤醒开颅患者术后机械痛觉阈值及细胞免疫的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2015
- [12]冯传涛,唐军伟. 右美托咪定对糖尿病神经痛大鼠疼痛水平、炎症反应及免疫功能影响的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(1):23-27
- [13]He Y, Yang Z, Li J, et al. Dexmedetomidine reduces the inflammation and apoptosis of doxorubicin-induced myocardial cells[J]. Exp Mol Pathol, 2020, 113:104371
- [14]Zhu YS, Liu Z, Min J, et al. Dexmedetomidine reduces the apoptosis of rat hippocampal neurons via mediating ERK1/2 signal pathway by targeting miR-155[J]. Acta Histochem, 2021, 123(5):151734
- [15]Liu MJ, Zhao XC, Gong HS, et al. Dexmedetomidine prevents hemorrhagic brain injury by reducing damage induced by ferroptosis in mice[J]. Neurosci Lett, 2022, 788:136842
- [16]李秋畅,闫顺昌,蒙亚珍,等. Nrf2-GPX4介导的铁死亡通路参与右美托咪定对脑出血大鼠神经保护作用的机制研究[J]. 天津医药, 2022, 50(8):817-821
- [17]张雷,朱咏仪,赵年章,等. 基于NF- κ B/ICAM-1通路探讨右美托咪定对子痫前期大鼠的神经保护作用[J]. 天津医药, 2021, 49(11):1158-1162
- [18]千磊,范丹. 右美托咪定的神经保护作用及其相关机制的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(3):229-231