

右美托咪定预防术后神经认知功能障碍的研究进展

周广伟¹ 张树波²

1 华北理工大学 2 华北理工大学附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v3i2.4177

[摘要] 术后神经认知功能障碍是老年患者手术麻醉后的常见并发症。右美托咪定是一种高选择性 α_2 受体激动剂,在麻醉中辅助应用时具有很多优点。近年来有研究证实右美托咪定对预防术后认知功能障碍有积极的作用。但其具体机制和治疗效果尚未完全明确,还需大量研究支持。

[关键词] 右美托咪定; 老年; 术后神经认知功能障碍; 炎症反应

中图分类号: R619+.4 文献标识码: A

Research Progress of Dexmedetomidine in Preventing Postoperative Neurocognitive Dysfunction

Guangwei Zhou¹ Shubo Zhang²

1 North China University of Science and Technology

2 North China University of Science and Technology Affiliated Hospital

[Abstract] Postoperative neurocognitive dysfunction is a common complication in elderly patients after surgical and anesthesia. Dexmedetomidine is a kind of highly selective α_2 receptor agonist, which has many advantages in adjuvant application in anesthesia. In recent years, some studies have confirmed that dexmedetomidine plays a positive role in preventing postoperative neurocognitive dysfunction. However, its specific mechanism and therapeutic effect are not completely clear, which need a lot of research support.

[Key word] Dexmedetomidine; elderly; postoperative neurocognitive dysfunction; Inflammatory response

引言

1955年Bedford首次提出麻醉手术后出现认知功能下降的现象,1998年Moller等科学家在一项由12家欧洲和美国医学中心参与的国际多中心研究中将其命名为术后神经认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCN)。随后经过一系列的演化和发展,2018年最终更名为术后神经认知功能障碍(postoperative neurocognitive dysfunction, PONC)^[1]。

PONC是指术前无精神障碍的患者在手术麻醉后出现焦虑、低落、记忆受损、人格改变、语言障碍、认知障碍等一系列症状,是老年人麻醉手术后常见的并发症^[2,3]。

右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,常常作为麻醉辅助用药,具有镇静、镇痛、抗炎和稳定循环等作用。右美托咪定对术后PONC具有积极的预防作

用^[4,5,6]。下面将右美托咪定预防PONC的研究进展进行综述。

1 PONC主要危险因素

PONC在65岁以上的老年患者发生率为9%~46%,且随年龄增长逐渐增高。PONC不仅使患者住院时间延长,也使术后6~12个月的死亡风险和医疗费用显著增加^[7]。PONC的发生原因众多,但主要与下列因素相关:

1.1 自身因素。随着年龄的增长,脑生理功能发生改变。老年患者器官老化,脑血流下降,脑实质萎缩,从而导致PONC的发生随年龄增长而增加。

研究发现,年龄相关的脑血流量降低、氧化还原失衡和血脑屏障通透性改变等都是导致老年患者易发生PONC的重要原因^[8]。Chi等^[9]通过对142名行前列腺增生等离子电切术患者神经元特异性神经酶(NSE)和S100- β 蛋白的变化和精神状态检查(MMSE)和蒙特利尔认知评估

(MoCA)分析得出,年龄是PONC发生的独立危险因素。Kotekar等^[10]通过对200名60岁或以上的非心脏手术患者术前、术后认知功能评价的研究,分析得出PONC是老年人手术和麻醉后的一种明显并发症,性别和受教育程度低是重要的危险因素,年龄的增长是导致PONC的主导因素。Feinkohl等^[11]通过术后认知功能障碍风险的meta分析得出,受教育的时间越长患PONC的风险越低。

研究发现,术前存在轻度认知功能障碍的老年患者,发生PONC的风险增加。酗酒同样会造成脑血管内皮细胞的病变和脑血管重塑,进而造成酒精相关性大脑结构和功能的损害,增加了PONC发生的风险^[12]。而吸烟患者由于尼古丁介导的胆碱能抗炎通路激活并抑制中枢神经系统炎症因子释放反而可以降低PONC的发生^[13]。

1.2 手术和麻醉风险。研究发现手术

创伤引起的免疫反应和强烈的应激反应会使糖皮质激素水平增加,从而会导致神经元树突棘缩短、丢失和形态改变,影响突触可塑性,进而影响认知功能。手术创伤还会导致年龄相关的大脑屏障通透性增加^[14]。尽管医疗技术在不断进步,但心脏手术后PNCD发生率仍然居高不下,可能与心脏手术时间长、创伤大和体外循环技术的介入有关^[15]。

患者身处麻醉手术情况,脑组织灌注减少,造成脑缺血缺氧。此时神经元内的血清NSE以及S100- β 蛋白的合成速度加快,会发生认知功能障碍^[16]。Yang等^[8]通过对小鼠手术麻醉后大脑屏障变化对认知功能影响的研究发现,手术麻醉可能导致年龄相关的大脑屏障功能障碍,进而导致年龄相关的认知障碍。与其他因素相比,麻醉的影响最为复杂,不同麻醉药物对认知功能造成影响的程度也会不同。

2 PNCD的主要发生机制

目前PNCD诊断多依靠临床表现与测试结果,而这种方法对PNCD的诊断相对滞后。近年来研究发现外周血中炎症因子、脑相关蛋白、神经细胞损伤标志物等也可以协助诊断PNCD,由此为PNCD发病机制的研究提供了方向。

2.1炎症反应。研究发现组织损伤诱导释放的促炎因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等跨过血脑屏障进入中枢神经系统可以引起中枢炎症反应,从而导致PNCD的发生。Tang等^[17]通过比较预先存在弱点小鼠与正常小鼠在部分肝细胞切除术后神经炎症反应和氧化应激反应。结果显示,部分肝叶切除对实验组小鼠的执行功能、学习记忆均有明显的损伤。而对照组小鼠则无明显影响,肯定了炎症反应在PNCD发病中的作用。

2.2神经递质失衡。神经递质学说认为,PNCD发生的主要病理生理基础之一是脑内递质水平的异常。近几年的研究发现,乙酰胆碱功能减退和去甲肾上腺素、多巴胺过量释放是PNCD核心行为表现的基础。Xiong等^[18]研究发现,基底前脑胆碱能神经元数量减少,海马和杏仁核内乙酰胆碱转移酶活性下降、乙酰胆

碱含量减少会加重神经功能损伤,导致认知功能障碍的发生。Zhang等^[19]通过对乙酰胆碱酯酶抑制剂处理的实验组小鼠和未经特殊处理的对照组小鼠行胫骨开放骨折内固定术发现,对照组小鼠短时记忆明显受损,而实验组小鼠正常。说明乙酰胆碱酯酶抑制剂可以预防麻醉和手术造成的认知功能下降。

3 右美托咪定预防PNCD的机制

由于右美托咪定具有呼吸抑制作用轻、抑制应激反应、稳定血流动力学、镇痛和可以唤醒的镇静等特点而成为手术麻醉的重要辅助用药。近年来有研究证实右美托咪定预防术后认知功能障碍有多方面的作用。下面将主要作用机制介绍如下:

3.1抑制炎症反应。Chen等^[20]通过测定PNCD模型大鼠手术后海马中的白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF)等表达水平得出结论。右美托咪定可以抑制手术创伤引起的海马炎症,并有效地改善大鼠术后认知功能。唐等^[21]分析了2017年4月之前共2026例患者,结果显示右美托咪定能显著降低患者术后血清肿瘤坏死因子水平,从而得出结论围术期应用右美托咪定能缓解老年患者早期PNCD,其中降低血清炎症因子来拮抗术后炎症反应可能起到重要作用。

3.2抑制氧自由基。脑组织使人体耗氧最多的器官,对氧自由基的抵抗力弱,容易受到氧自由基的损伤,从而引发PNCD。研究发现,术中辅助右美托咪定用于全身麻醉可以降低老年腹腔镜胃癌根治术患者的应激反应,降低术后认知功能障碍的发生率^[22]。Luo等^[23]通过分析颅内胶质瘤切除术患者麻醉过程中应用右美托咪定得出结论,右美托咪定可以显著稳定血液动力学,减少炎症,抑制氧自由基的生成,从而保护脑功能。陈等^[24]通过实验分析得出右美托咪定对线粒体膜氧化应激、线粒体相关酶系统活性、线粒体呼吸链酶I、II、III和IV活性的损伤具有保护作用,从而预防术后PNCD的发生。

3.3神经系统保护。在脑缺血损伤的动物模型中右美托咪定可以缓解未成熟大脑细胞的缺氧、缺血损伤,从而可以改善脑损伤后神经元的功能^[25]。研究发现,

右美托咪定可以通过调节特定蛋白激酶C(PKC)和谷氨酸释放来保护利多卡因诱导的脊髓神经毒性。右美托咪定介导的谷氨酸产生的抑制能缓解糖尿病引起的神经病变^[26-27]。Lu等^[28]研究发现右美托咪定可以通过促进ERK-CREB通路的信号转导从而改善脑缺血-再灌注损伤。

3.4降低麻醉相关脑损害。研究表明,术前应用右美托咪定可以提供更稳定的血流动力学,同时降低阿片类药物和全身麻醉药物的用量,同时右美托咪定通过降低术中氧耗、二氧化碳的产生和能量的消耗产生脑功能的保护作用^[29]。研究发现右美托咪定可以减轻气管插管、拔管时的应激反应,可以减少全身麻醉恢复期的寒战、谵妄等不良反应^[30],Pan等研究表明,右美托咪定可一降低氯胺酮对神经细胞产生的损害作用。

右美托咪定自上市以来得到了广泛的应用,突出的优点得到了充分的发挥。大量动物实验和临床研究均证实右美托咪定能明显降低老年患者术后神经认知功能障碍的发生。但具体机制仍未完全阐明,还有待进一步探究。因此,研究右美托咪定对老年术后神经认知功能障碍作用机制,对指导临床用药具有深远意义。

【参考文献】

- [1] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study[J]. Lancet, 1998, 351: 857-861.
- [2] Feinkohl Insa et al. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction[J]. Deutsches Arzteblatt international, 2017, 114(7): 110-117.
- [3] The American Geriatrics Society/ National Institute on Aging Bedside-to-Bench Conference: Research Agenda on Delirium in Older Adults[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2015, 63(5): 843-852.
- [4] Lisbeth A. Evered and Brendan S. Silbert. Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery[J]. Anesthesia & Analgesia, 2018.

- [5]Shehabi Yahya et al.Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients.[J].The New England journal of medicine,2019,380(26):2506–2517.
- [6]汪懿,文怀昌,金孝岷,等.右美托咪定对全身麻醉下行非心脏手术老年患者术后早期认知功能影响的Meta分析[J].临床麻醉学杂志,2017,33(1):45–51.
- [7] Newman S, Stygal J, Hirani S, et al.Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery:a systematic review[J].Anesthesiology,2007,106:572.
- [8]Siming Yang et al.Anesthesia and Surgery Impair Blood – Brain Barrier and Cognitive Function in Mice[J]. Frontiers in Immunology,2017,8.
- [9] Chi Y–L et al. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia.[J].European review for medical and pharmacological sciences,2017,21(6):1346–1354.
- [10]Nalini Kotekar and Caroline Kuruvilla and Vishakantha Murthy. Post-operative cognitive dysfunction in the elderly:A prospective clinical study[J].Indian Journal of Anaesthesia,2014,58(3):263.
- [11]Feinkohl Insa et al.Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction.[J].Deutsches Arzteblattinternational,2017,114(7):110–117.
- [12]张杨阳,孙瑛玮,韩树海.酗酒老年患者全麻术后早期认知功能的改变[J].临床麻醉学杂志,2016,32(5):445–448
- [13]Runjia Wang et al. Preoperative smoking history is associated with decreased risk of early postoperative cognitive dysfunction in patients of advanced age after noncardiac surgery: a prospective observational cohort study [J].Journal of International Medical Research,2019,47(2):689–701.
- [14]汪懿,文怀昌,金孝岷,等.右美托咪定对全身麻醉下行非心脏手术老年患者术后早期认知功能影响的Meta分析[J].临床麻醉学杂志,2017,33(1):45–51.
- [15]Petkus Vytas et al. Cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are associated with postoperative cognitive deterioration[J].Journal of the Neurological Sciences, 2021,(S).
- [16]Yuanlin Dong et al. Peripheral surgical wounding may induce cognitive impairment through interleukin–6–dependent mechanisms in aged mice[J].Medical Gas Research,2016,6(4):180–186.
- [17]Yujie Tang et al. Pre-existing weakness is critical for the occurrence of postoperative cognitive dysfunction in mice of the same age.[J].PLoS ONE, 2017,12(8):e0182471.
- [18]Lu Xiong et al. Nerve growth factor metabolic dysfunction contributes to sevoflurane–induced cholinergic degeneration and cognitive impairments[J]. Brain Research,2018,1707.
- [19]Xiao Zhang et al. Central cholinergic system mediates working memory deficit induced by anesthesia/surgery in adult mice[J]. Brain and Behavior,2018,8(5).
- [20]Chen Nianping et al. Dexmedetomidine protects aged rats from postoperative cognitive dysfunction by alleviating hippocampal inflammation.[J]. Molecular medicine reports,2019,20(3): 2119–2126.
- [21]唐娅星,何丽丽,刘玲,等.右美托咪定对老年患者术后早期认知功能障碍及炎症因子影响的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2018,18(03):351–362.
- [22]林玉志,陈兴波,关茜.右美托咪啉对老年腹腔镜胃癌根治术患者应激反应与术后认知功能的影响[J].海南医学,2019,30(12):1501–1503.
- [23]Xiahong Luo and Xia Zheng and Hougang Huang. Protective effects of dexmedetomidine on brain function of glioma patients undergoing craniotomy resection and its underlying mechanism [J].Clinical Neurology and Neurosurgery,2016,146:105–108.
- [24]Chen Jie et al. An investigation of the mechanism of dexmedetomidine in improving postoperative cognitive dysfunction from the perspectives of alleviating neuronal mitochondrial membrane oxidative stress and electrophysiological dysfunction.[J].Experimental and therapeutic medicine,2018,15(2):2037–2043.
- [25]江连祥. α_2 肾上腺素能受体激动剂对脑保护作用的有效性分析[D].皖南医学院,2016.
- [26]Haiping Xu et al. Dexmedetomidine ameliorates lidocaine–induced spinal neurotoxicity via inhibiting glutamate release and the PKC pathway[J].Neurotoxicology,2018.
- [27]Yuecheng Lu, Baohua Lin, Junmin Zhong. The Therapeutic Effect of Dexmedetomidine on Rat Diabetic Neuropathy Pain and the Mechanism[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin,2017, 40(9):1432–1438.
- [28]Lu Teng et al. Dexmedetomidine Improves Cerebral Ischemia–Reperfusion Injury in Rats via Extracellular Signal–Regulated Kinase/Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Protein Signaling Pathway[J]. World Neurosurgery,2019,127:e624–e630.
- [29]Seybold JL,Ramamurthi RJ,Hammer GB.The use of dexmedetomidine during laryngoscopy,bronchoscopy,and tracheal extubation following tracheal reconstruction.[J].Paediatric Anaesthesia,2007,17(12).
- [30]孙云.预注右美托咪定的镇静效应及其对全麻患者气管插管反应的影响[J].当代医学,2020,26(26):140–141.

作者简介:

周广伟(1986–),男,汉族,河北唐山人,硕士,研究方向:术后神经认知功能障碍。

通讯作者:

张树波(1976–),男,汉族,河北唐山人,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:老年病人及危重患者手术的麻醉管理。