

右美托咪定联合瑞芬太尼对结肠癌患者术后认知功能及血流动力学的影响

屈 惠*,杨 怡,吉恩秀,魏堰琴(四川省人民医院城东病区麻醉科,成都 610110)

中图分类号 R614.2;R735.3*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1101-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.26

摘 要 目的:探讨右美托咪定联合瑞芬太尼对结肠癌患者术后认知功能和血流动力学的影响及安全性。方法:选取我院2013年6月—2016年4月拟行结肠癌术患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者给予注射用盐酸瑞芬太尼2~4 μg/kg麻醉诱导,维持剂量为0.5~2 μg·kg/min;观察组患者给予盐酸右美托咪定注射液0.5 μg/kg+瑞芬太尼2~4 μg/kg麻醉诱导,维持剂量为盐酸右美托咪定注射液0.4 μg·kg/h+注射用盐酸瑞芬太尼0.5~2 μg·kg/min。观察两组患者术后1、2、3 d的简易智力状态检查量表(MMSE)评分及认知功能障碍(POCD)发生率,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者术后1、2、3 d POCD发生率分别为16.0%、4.0%、6.0%,显著低于对照组的36.0%、12.0%、10.0%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后1、3 d MMSE评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后2 d,观察组患者MMSE评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后1、2、3 d的血流动力学指标及血压增高、肌颤、恶心呕吐等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。

于瑞舒伐他汀钙片和芪参益气滴丸可从不同机制抑制心力衰竭患者炎症反应,延缓心室重构进程,改善心功能,两种药物可能存在协同作用。SOD可有效清除慢性心力衰竭患者体内氧自由基,减轻氧化应激损伤,其血清水平能反应心肌细胞抗脂质过氧化的能力。MPO是内皮细胞在氧化应激的条件下产生的,其可促进炎症反应和氧化应激损伤而加速心室重构,MMP-9可加速心肌细胞外基质的降解,参与心肌血管的再生和炎症反应,加速心室重构的进程。本研究结果还显示,观察组患者治疗后血清MPO、MMP-9水平明显低于对照组,血清SOD水平明显高于对照组,这主要由于瑞舒伐他汀钙片和芪参益气滴丸均有抗氧化的效应,两药联用能明显抑制慢性心力衰竭患者氧化应激损伤,从而延缓心室重构进程。

综上所述,瑞舒伐他汀钙片联合芪参益气滴丸治疗慢性心力衰竭疗效显著,能有效降低患者炎症水平,减轻氧化应激损伤,延缓心室重构进程,改善心功能,且安全性较好。然而本研究样本量较小,且两组患者治疗时间较短,故仍需大样本、高质量的随机对照研究加以验证。

参考文献

[1] Hummel A, Empe K, Dorr M, *et al.* De novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112(17):298-310.
[2] 严晓伟,许顶立,黄峻. 中国慢性心力衰竭患者应用贝那普利的有效性和安全性荟萃分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(37):2907-2913.
[3] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care

Medicine (ESICM)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(10): 933-989.

[4] Kawashiro N, Kasanuki H, Ogawa H, *et al.* Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC-HF registry[J]. *Circ J*, 2008, 72(12):2015-2020.
[5] 刘冬冬,马凌,张卫泽,等. 瑞舒伐他汀对慢性心力衰竭合并阵发性心房颤动的疗效观察[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(4):407-410.
[6] 张晓颖,魏万林,束长城,等. 芪参益气滴丸对肾性高血压大鼠心肌钙调节蛋白激酶Ⅱ的影响[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(6):469-473.
[7] 张澍,华伟. 2012 ESC 急性和慢性心力衰竭诊断与治疗指南解读[J]. *中华心律失常学杂志*, 2012, 16(5):379-381.
[8] 褚松筠,彭芬,赵静,等. 慢性心力衰竭患者性别差异对预后的影响因素研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014(10):1028-1031.
[9] Kaldara E, Sanoudou D, Adamopoulos S, *et al.* Outpatient management of chronic heart failure[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(1):17-41.
[10] Schwartz PJ, La Rovere MT, De Ferrari GM, *et al.* Autonomic modulation for the management of patients with chronic heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3): 619-628.
[11] 陈涛,倪美玲,朱立场. 瑞舒伐他汀钙与阿托伐他汀钙治疗高脂血症合并高血压的疗效比较[J]. *中国老年学杂志*, 2015(8):2017-2019.
[12] 张新友. 芪参益气滴丸治疗糖尿病心脏病合并心功能不全的临床疗效观察[J]. *中国伤残医学*, 2016, 24(2):99-100.
[13] 郑俊华,唐浩然,景丽英,等. 芪参益气滴丸联合阿托伐他汀对慢性心力衰竭患者心功能和BNP、TNF-α和IL-6的影响[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2014(16): 2972-2975.

* 主治医师。研究方向:老年麻醉。电话:028-88424500。
E-mail:841193697@qq.com

(收稿日期:2016-06-23 修回日期:2016-11-09)
(编辑:黄 欢)

义($P>0.05$)。结论:右美托咪定联合瑞芬太尼对结肠癌患者术后POCD具有明显的改善作用,对患者术后的血流动力学影响较小,安全性较好。

关键词 右美托咪定;瑞芬太尼;结肠癌;术后认知功能障碍;血流动力学

Effects of Dexmedetomidine Combined with Remifentanyl on Postoperative Cognition and Hemodynamics in Patients Underwent Colon Cancer

QU Hui, YANG Yi, JI Enxiu, WEI Yaqin (Dept. of Anesthesiology, Chengdong Branch, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610110, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects and safety of dexmedetomidine combined with remifentanyl on postoperative cognition and hemodynamics in patients underwent colon cancer surgery. METHODS: One hundred undergoing colon cancer surgery in our hospital during Jun. 2013-Apr. 2016 were selected and divided into control group and observation group according to random number table, with 50 cases in each group. Control group was given Remifentanyl hydrochloride for injection 2-4 $\mu\text{g/kg}$ for anesthesia induction, with maintenance dose of 0.5-2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg/min}$; observation group was treated with Dexmedetomidine hydrochloride for injection 0.5 $\mu\text{g/kg}$ and remifentanyl 2-4 $\mu\text{g/kg}$ for anesthesia induction, with maintenance dose of Dexmedetomidine hydrochloride for injection 0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg/h}$ +Remifentanyl hydrochloride for injection 0.5-2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg/min}$. MMSE score and the incidence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) were observed in 2 groups 1, 2, 3 d after surgery, and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: The incidence of POCD in observation group 1, 2, 3 d after surgery were 16.0%, 4.0%, 6.0%, which was significantly higher than 36.0%, 12.0%, 10.0% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in MMSE score between 2 groups 1, 3 d after operation ($P>0.05$). 2 d after surgery, MMSE score of observation group was significantly higher than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in hemodynamic indexes, the incidence of ADR as blood pressure increasing, amyostasia, nausea and vomiting between 2 groups 1, 2, 3 d after surgery ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Dexmedetomidine combined with remifentanyl can significantly improve postoperative POCD in patients underwent colon cancer surgery and have little effect on hemodynamics with good safety.

KEYWORDS Dexmedetomidine; Remifentanyl; Colon cancer; Postoperative cognitive dysfunction; Hemodynamics

术后认知功能障碍(Postoperative cognitive dysfunction, POCD)表现为方向感、记忆力、思维、注意力以及其他与中枢神经系统相关的功能障碍^[1]。年龄>60岁的外科手术患者中,术后1周POCD的发生率高达25.8%,且在术后3个月仍有9.9%的发生率^[2]。POCD的发病机制十分复杂,目前关于POCD发病机制的研究主要集中于麻醉方法、麻醉药物以及围手术期等因素^[3],如抗胆碱药等麻醉药物已被证实与POCD密切相关,除此之外,年龄较大的患者更容易并发POCD。结肠癌是一种常见的好发于结肠部位的消化道恶性肿瘤,结肠癌患者年龄偏大,且在手术中全身麻醉应用十分普遍^[4],结肠癌术后常伴发POCD,患者血流动力学的改变也会导致麻醉药物效应的改变,可能对POCD产生影响。鉴于此,本研究探讨了右美托咪定联合瑞芬太尼对于结肠癌患者术后认知功能和血流动力学的影响及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)确诊为结肠癌,且拟行结肠手术者;(2)年龄为40~60岁。

排除标准:(1)吸烟、酗酒、药物成瘾者;(2)合并肝、肾重大功能性疾病者;(3)有POCD史者。

1.2 研究对象

选取2013年6月—2016年4月我院拟行结肠癌手术患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。两组患者性别、病程、年龄、肿瘤细胞等级、肿瘤分期等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),

具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别,例		病程,年	年龄,岁	肿瘤细胞等级,例			肿瘤分期,例	
		男	女			G1	G2	G3	Ⅱ	Ⅲ
对照组	50	27	23	0.69±0.14	42.47±11.51	2	38	10	18	32
观察组	50	26	24	0.72±0.24	44.59±9.56	3	37	10	17	33
χ^2		1.342		2.104	2.415	0.213			0.044	
P		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05			>0.05	

1.3 麻醉方法

对照组患者给予注射用盐酸瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20030197,规格:按 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_{205}$ 计1 mg)2~4 $\mu\text{g/kg}$ 麻醉诱导,维持剂量为0.5~2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg/min}$;观察组患者给予盐酸右美托咪定注射液[江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20090248,规格:2 mL:200 μg (按右美托咪定计)]0.5 $\mu\text{g/kg}$ +注射用盐酸瑞芬太尼2~4 $\mu\text{g/kg}$ 麻醉诱导,维持剂量为盐酸右美托咪定注射液0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg/h}$ +注射用盐酸瑞芬太尼0.5~2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg/min}$ 。在麻醉过程中,对心电图、血压、心率(HR)和血氧饱和度进行监测,保持潮气量为8~10 mL/kg,呼吸频率为10~12次/min。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者术后1、3、5 d简易智力状态检查量表(MMSE)评分;计算POCD发生率。MMSE评分包括定向力、注意力、计算力、记忆力、回忆能力和语言能

力等项目,总分为30分,MMSE评分<27分即认为是POCD。(2)观察两组患者麻醉过程中血流动力学指标,包括上肢动脉血压(AP)、HR、中心静脉压(CVP)、右心房压(RAP)、右心室压(RVP)水平。(3)记录两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后MMSE评分比较

术后1、3 d,两组患者MMSE评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后2 d,观察组患者MMSE评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者术后MMSE评分比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 2 Comparison of MMSE score between 2 groups after operation($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术后1 d	术后2 d	术后3 d
对照组	50	27.35±4.54	15.47±2.33	25.04±2.62
观察组	50	26.59±3.22	26.41±1.98	26.54±1.74
<i>t</i>		1.830	2.365	1.902
<i>P</i>		0.061	0.024	0.053

2.2 两组患者术后POCD发生率比较

观察组患者术后1、3、5 d POCD发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者术后POCD发生率比较[例(%)]
Tab 3 Comparison of the incidence of POCD between 2 groups after operation[case(%)]

组别	<i>n</i>	术后1 d	术后2 d	术后3 d
对照组	50	18(36.0)	6(12.0)	5(10.0)
观察组	50	8(16.0)*	2(4.0)*	3(6.0)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$
Note: vs. control group,* $P < 0.05$

2.3 两组患者麻醉过程中的血流动力学指标比较

两组患者麻醉过程中AP、HR、CVP、RAP、RVP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 两组患者麻醉过程中的血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 4 Comparison of hemodynamic indexes between 2 groups during surgery($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AP,mmHg	HR,次/min	CVP,cmH ₂ O	RAP,mmHg	RVP,mmHg
对照组	50	100.12±3.56	70.34±2.44	10.23±0.45	6.21±0.43	16.27±2.31
观察组	50	110.36±2.55	75.53±1.99	11.24±1.03	7.15±0.74	17.29±1.27
<i>t</i>		1.902	1.901	1.895	1.899	1.903
<i>P</i>		0.053	0.055	0.060	0.061	0.056

注:1 mmHg=0.133 kPa; 1 cmH₂O=0.098 kPa
Note: 1 mmHg=0.133 kPa; 1 cmH₂O=0.098 kPa

2.4 不良反应

两组患者血压增高、肌颤、恶心呕吐等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

3 讨论

我国结肠癌发病率居肿瘤发病率的第5位,且呈逐

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]
Tab 5 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	<i>n</i>	血压增高	肌颤	恶心呕吐
对照组	50	2(4.0)	3(6.0)	4(8.0)
观察组	50	3(6.0)	3(6.0)	5(10.0)
<i>t</i>		1.902	1.901	1.903
<i>P</i>		0.053	0.055	0.056

年上升趋势,发病年龄亦有年轻化趋势^[5]。结直肠癌的发病率仅次于肺癌和胃癌,病死率在肺癌、胃癌、肝癌和食管癌之后,位居第5位^[6]。手术、放疗和化疗等是目前结直肠癌的主要治疗手段,虽然取得了一定的疗效,缓解了临床症状,但并不能从根本上消除疾病对患者健康的危害。

术后POCD是术后较为常见的并发症之一,其发病机制仍不十分清楚,且尚未找到有效的治疗方案^[7-8]。患者的年龄、疾病史、手术、麻醉、镇痛和围术期生理状况等因素与术后POCD的发生相关,但还未能完全明确POCD的病因^[9]。麻醉方式为全身麻醉的非心脏病手术患者术后出现POCD的发生率较高^[10-11]。

本研究结果显示,术后1、2、3 d,观察组患者的POCD发生率均明显低于对照组,表明右美托咪定联合瑞芬太尼可降低结直肠癌术后POCD的发生率。瑞芬太尼是一种在全身麻醉诱导与维持中广泛应用的镇痛药物,属于阿片类镇痛药^[12]。有研究显示,瑞芬太尼静脉输注1 min即可达到血-脑平衡^[13]。因此,瑞芬太尼被大量应用于靶向静脉输注,同时被认为是一种相对安全的药物,对于患者术后认知功能的影响明显低于同类药物(如芬太尼)^[14]。尽管如此,瑞芬太尼对于患者术后认知功能的影响依然存在。

术后1、3 d,两组患者MMSE评分比较,差异无统计学意义;术后2 d,观察组患者MMSE评分显著高于对照组,差异有统计学意义;并且两组患者麻醉过程中血流动力学指标比较,差异无统计学意义,表明右美托咪定在改善结肠癌患者术后POCD的同时,对患者血流动力学并无太大的影响,因此可以得出结论,右美托咪定对于结肠癌患者POCD具有较好的预防效果,且血流动力学方面的影响较小。

综上所述,右美托咪定联合瑞芬太尼对结肠癌患者术后POCD具有明显的改善作用,且对患者术后的血流动力学影响较小,安全性较好。但本研究样本量较小,观察时间有限,仍有待进一步的深入探讨。

参考文献

[1] 张奕文,邢祖民,徐颖华,等. 不同剂量右美托咪定对老年患者腹腔镜下结直肠癌手术术后早期认知功能障碍的影响[J]. 南方医科大学学报,2014,34(5):743-746.
[2] 彭毅梅,赵倩. 右美托咪定对于结直肠癌手术术后早期认知功能障碍影响观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2015,18(1):30-32.
[3] 曹福羊,马丽,李娟,等. 右美托咪定辅助全身麻醉对老

靳三针结合加味乌梅丸治疗围绝经期失眠的临床观察

杜津莉^{1*}, 樊炜骏¹, 杜洪娟^{2#} (1. 天津中医药大学第一附属医院骨伤推拿科, 天津 300193; 2. 天津中医药大学第一附属医院妇科, 天津 300193)

中图分类号 R256.23 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1104-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.27

摘要 目的: 观察靳三针联合加味乌梅丸治疗围绝经期失眠的效果及安全性。方法: 选取我院2015年10月—2016年3月就诊的围绝经期失眠患者165例。按照随机数字表法分为A组($n=41$)、B组($n=41$)、C组($n=41$)和D组($n=42$)。A组患者给予艾司唑仑片1 mg, qd; B组患者采用靳三针疗法30 min/次, qd; C组患者给予加味乌梅丸1丸, 于早晚餐后温服; D组患者采用靳三针结合加味乌梅丸治疗(方法同B、C组)。4组患者均治疗4周。观察4组患者治疗前后的匹茨堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分、改良Kupperman评分、生活质量评分, 血清雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(FSH)水平, 并记录不良反应发生情况。结果: 治疗前, 上述评分和指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 4组患者PSQI评分、改良Kupperman评分均较治疗前明显降低, 且B、C、D组患者明显低于A组, D组患者明显低于B、C组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 4组患者生活质量评分均较治疗前明显升高, 且B、C、D组患者明显高于A组, D组患者明显高于B、C组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); B、C、D组患者的 E_2 水平均较治疗前及A组同期明显升高, FSH水平明显降低, 且D组患者改善程度明显优于B、C组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。A组患者不良反应发生率明显高于B、C、D组, 差异有显著统计学意义($P<0.01$); 但B、C、D组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学差异($P>0.05$)。结论: 靳三针结合加味乌梅丸治疗围绝经期失眠患者效果较好, 且安全性高。

关键词 靳三针; 加味乌梅丸; 艾司唑仑; 失眠; 围绝经期; 生活质量

Clinical Observation of Jin's Three-needle Combined with Jiawei Wumei Pill in the Treatment of Perimenopausal Insomnia

DU Jinli¹, FAN Weijun¹, DU Hongjuan² (1. Dept. of Orthopedics and Traumatology, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China; 2. Dept. of Gynaecology, the First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

年结直肠癌患者术后早期认知功能的影响[J]. 山东医药, 2015, 55(40): 76-78.

[4] Shokeir T, Shalaby H, Nabil H, *et al.* Reducing blood loss at abdominal myomectomy with preoperative use of dinoprostone intravaginal suppository: a randomized placebo-controlled pilot study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 166(1): 61-64.

[5] 张雄军, 王德明. POCD发病机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(10): 1986-1988.

[6] 于洪涛, 刘燕, 曹博. 右美托咪定干预老年全麻手术患者术后认知功能障碍的效果观察[J]. 中国民康医学, 2015, 27(11): 32-33.

[7] Xiong J, Xue FS, Liu JH. Transcutaneous vagus nerve stimulation may attenuate postoperative cognitive dysfunction in elderly patients[J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(6): 938-941.

[8] 任雪璞, 刘晓明. 右美托咪定对老年全麻术后苏醒期患者血流动力学及认知功能的影响[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(5): 592-592.

[9] Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17): 2553-2561.

[10] 王亮. 右美托咪定和丙泊酚用于硬膜外麻醉下妇科手术患者的镇静效果比较研究[J]. 中国现代医生, 2014, 52(21): 64-66.

[11] 艾长良, 陈晓芳, 范学峰. 咪达唑仑、丙泊酚、右美托咪定辅助硬膜外麻醉的镇静效果比较[J]. 当代医学, 2015, 21(3): 129-130.

[12] Shram MJ, Silverman B, Ehrich E. Use of remifentanyl in a novel clinical paradigm to characterize onset and duration of opioid blockade by samidorphan, a potent μ -receptor antagonist[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(3): 242-249.

[13] Bilotta F, Guerra C, Rosa G. Update on anesthesia for craniotomy[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2013, 26(5): 517-522.

[14] Kostopanagiotou G, Markantonis SL, Polydorou M. Recovery and cognitive function after fentanyl or remifentanyl administration for carotid endarterectomy[J]. *J Clin Anesth*, 2005, 17(1): 16-20.

* 主治医师。研究方向: 脊柱关节疾病的防治。电话: 022-27432606。E-mail: dujinli001@126.com
通信作者: 副主任医师。研究方向: 妇科。电话: 022-27432605。E-mail: 89835398@qq.com

(收稿日期: 2016-05-23 修回日期: 2016-09-18)
(编辑: 黄 欢)