

右美托咪定对前列腺癌患者术后认知功能及血清神经功能指标的影响*

么安亮¹ 蔡立松² 席文娟² 李乐乐² 吴景华¹ 常俊齐³

[摘要] 目的:研究右美托咪定对前列腺癌患者术后认知功能及血清神经功能指标的影响。方法:选取2016年4月~2018年3月我院收治的80例行腹腔镜前列腺癌根治术患者,根据是否应用右美托咪定随机分为右美托咪定组和对照组,每组40例。比较两组患者术前1 d、术后1 d、术后3 d的简易精神状态量表(MMSE)评分及血清神经功能指标情况。结果:两组患者术后1、3 d的MMSE评分均低于术前,右美托咪定组术后1、3 d的MMSE评分显著高于对照组($P < 0.05$)。两组患者术后1、3 d的人神经特异性烯醇化酶(NSE)水平较术前显著升高($P < 0.05$),人胰岛素样生长因子1(IGF-1)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)较术前显著降低,其中右美托咪定组NSE升高幅度显著小于对照组($P < 0.05$),IGF-1、TGF- β 1降低幅度显著小于对照组($P < 0.05$)。结论:在前列腺癌患者术中应用右美托咪定能有效改善患者认知功能,对患者的脑组织有很好的保护作用。

[关键词] 右美托咪定;前列腺癌;认知功能;神经功能

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.06.007

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Effects of dexmedetomidine on postoperative cognitive function and serum neurologic indexes in patients with prostate cancer

YAO Anliang¹ CAI Lisong² XI Wenjuan² LI Lele² WU Jinghua¹ CHANG Junqi³

(¹Department of Urology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei, 063000, China; ²Department of Anesthesia, KaiLuan General Hospital; ³Department of Surgery, Charitable Hospital of Qinhuangdao)

Corresponding author: YAO Anliang, E-mail: anliangyao@163.com

Abstract Objective: To study the effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive function and serum neurologic indexes in patients with prostate cancer. **Method:** Selected 80 patients who received laparoscopic radical prostatectomy from April 2016 to March 2018, were randomly divided into the dexmedetomidine group and the control group with 40 cases in each group. The MMSE score and serum nerve function index of the two groups on 1 day before surgery, 1 day after surgery and 3 days after surgery were compared. **Result:** The MMSE score 1 day and 3 days after surgery were lower than those before surgery in both groups, and the MMSE score of the dexmedetomidine group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). One day and 3 days after surgery, the level of NSE in the two groups were significantly higher ($P < 0.05$), but IGF-1 and TGF- β 1 were significantly lower. The increase of NSE in the dexmedetomidine group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the decrease of IGF-1 and TGF- β 1 were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of dexmedetomidine can effectively improve the cognitive function and protect the brain of patients with prostate cancer.

Key words dexmedetomidine; prostate cancer; cognitive function; nerve function

术后认知功能障碍(POCD)作为老年患者术后中枢神经系统常见的并发症已经被现代医学所公认,其主要表现为注意力不集中,记忆力、定向力、理解能力、判断能力等方面均有所下降^[1]。相关研究表明,在老年患者中POCD的可能性高达25%~50%^[2]。而前列腺癌患者因其手术和疾病

的特殊性,POCD的发生率可能更高,研究发现前列腺癌患者更容易发生抑郁、焦虑等精神障碍和认知障碍,影响其生存质量^[3]。右美托咪定是一种高选择 α_2 肾上腺素能受体激动药,具有镇静、镇痛、降低手术应激反应等作用。研究发现,老年患者术中使用右美托咪定可以改善术后认知功能^[4]。本研究拟观察右美托咪定用于腹腔镜前列腺癌根治术对患者术后认知功能及血清神经功能指标的影响,为临床提供参考。现报告如下。

*基金项目:河北省卫计委科技计划项目(编号20170907)

¹华北理工大学附属医院泌尿外科(河北唐山,063000)

²开滦总医院麻醉科

³秦皇岛慈善医院外科

通信作者:么安亮, E-mail: anliangyao@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究选取我院 2016 年 4 月~2018 年 3 月在全麻下行腹腔镜前列腺癌根治术患者 80 例,根据是否应用右美托咪定随机分为右美托咪定组和对照组,每组 40 例。其中右美托咪定组患者年龄 54~72 岁,平均(64.35±4.55)岁;对照组患者年龄 56~73 岁,平均(64.78±4.52)岁。排除标准:①患脑梗死等神经疾病有认知功能障碍的患者;②过度紧张、有精神疾病的患者;③长期服用镇静睡眠药物患者;④长期饮酒以及水电解质、酸碱平衡紊乱的患者;⑤存在交流障碍的患者。本研究经我院伦理委员会批准同意,并且所有入选患者均签署知情同意书。两组患者的一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

所有患者均无术前用药,患者进入手术室之后,开通静脉通路,连接监护仪,术中监测患者的各项生命体征。静注咪达唑仑 0.04 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μ g/kg、顺苯磺酸阿曲库铵 0.15 mg/kg,5 min 后行气管插管,患者插管后右美托咪定组泵注 0.8 μ g/(kg·h)右美托咪定 10 min,然后以 0.5 μ g/(kg·h)的速度持续泵注至手术结束前 30 min,对照组给予等容量生理盐水。麻醉维持:丙泊酚 4 mg/(kg·h)、瑞芬太尼 0.2 μ g/(kg·min),两组患者建立 CO₂ 气腹后采取 10~20°头低脚高位,气腹压力 12~14 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。手术期间按需给予顺苯磺酸阿曲库铵,术中维持脑电双频谱指数(BIS)40~60。术中根据血流动力学的变化,必要时给予血管活性药物维持血流动力学平稳。患者术后统一使用镇痛泵,配方为舒芬太尼 1.5 μ g/kg+地佐辛 20 mg+氟哌利多 2.5 mg+0.9%生理盐水至 100 ml。

1.3 观察指标

比较两组患者术前 1 d、术后 1 d、术后 3 d 认知功能及血清神经功能改善情况,采用简易精神状态量表(mini-mental state examination,MMSE)评分^[5]对两组患者术前 1 d、术后 1 d、术后 3 d 的认知功能进行检测,评分标准:24~27 分为轻度认知功能障碍;19~23 分为中度认知功能障碍;0~18 分为重度认知功能障碍。血清神经功能指标主要包括人神经特异性烯醇化酶(NSE)、人胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1),使用酶联免疫吸附法进行检测。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用例(%)表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后两组患者认知功能情况分析

术前两组患者 MMSE 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),术后 1 d 两组患者的 MMSE 评分较术前显著降低($P<0.05$),术后 3 d 两组患者 MMSE 评分较术后 1 d 有所回升,但仍远低于术前水平($P<0.05$);右美托咪定组与对照组术后 1 d 和术后 3 d 的 MMSE 评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 手术前后两组患者血清神经功能指标比较

手术前,两组患者的 NSE、IGF-1、TGF- β 1 血清神经功能指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),术后 1 d 和术后 3 d,两组患者的 NSE 水平较术前显著升高($P<0.05$),IGF-1、TGF- β 1 较术前显著降低,其中右美托咪定组 NSE 升高幅度显著小于对照组($P<0.05$),IGF-1、TGF- β 1 降低幅度显著小于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 1 手术前后两组患者 MMSE 评分比较

| 组别 | $\bar{x}\pm s$ | | |
|------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|
| | 术前 1 d | 术后 1 d | 术后 3 d |
| 右美托咪定组($n=40$) | 28.17±1.34 | 25.45±0.99 ¹⁾²⁾ | 26.10±0.89 ¹⁾²⁾ |
| 对照组($n=40$) | 28.22±1.44 | 22.11±2.67 ¹⁾ | 24.17±1.09 ¹⁾ |

与术前 1 d 比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 2 手术前后两组患者血清神经功能指标比较

| 组别 | $\bar{x}\pm s$ | | | | | | | | |
|------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|----------------------------|----------------------------|
| | NSE/(ng·L ⁻¹) | | | IGF-1/(mg·L ⁻¹) | | | TGF- β 1/(μ g·L ⁻¹) | | |
| | 术前 1 d | 术后 1 d | 术后 3 d | 术前 1 d | 术后 1 d | 术后 3 d | 术前 1 d | 术后 1 d | 术后 3 d |
| 右美托咪定组($n=40$) | 12.65±2.35 | 17.03±0.86 ¹⁾²⁾ | 16.54±1.58 ¹⁾²⁾ | 89.12±5.32 | 61.43±9.43 ¹⁾²⁾ | 70.04±7.83 ¹⁾²⁾ | 39.43±3.32 | 20.23±5.32 ¹⁾²⁾ | 22.32±4.89 ¹⁾²⁾ |
| | 12.69±2.31 | 20.21±1.43 ¹⁾ | 18.87±2.36 ¹⁾ | 88.15±5.35 | 50.47±6.43 ¹⁾ | 57.42±6.51 ¹⁾ | 39.15±3.36 | 15.43±4.57 ¹⁾ | 17.85±3.82 ¹⁾ |

与术前 1 d 比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

研究表明,老年患者 POCD 是患者自身、手术、麻醉等多种因素共同作用的结果,其发病机制虽不明确,但促其发生的危险因素已基本明确,主要有:①患者本身因素:高龄、教育程度、基础疾病、自身心理因素等;②手术因素:时间长、创伤大、出血多、术后疼痛等;③麻醉因素:麻醉方式和药物的选择,另外与术中低血氧、神经系统损伤、术后感染等并发症也有一定关系^[6]。POCD 往往表现为记忆力、定向力、注意力等功能下降,一般患者 1 周后症状缓解,少数患者持续数月,甚至持续终身,严重影响患者术后的生活质量,延长患者住院时间,增加患者经济负担。

前列腺癌是老年男性常见的恶性肿瘤之一,在西方国家,其发病率居男性恶性肿瘤首位,死亡率仅次于肺癌^[7]。目前治疗措施包括前列腺癌根治术和放疗,随着医学的飞速发展,一些更为精巧的技术,如达芬奇机器人也开始应用于前列腺癌手术中^[8,9],但其仍在探索阶段,而公认有效的治疗措施仍为腹腔镜前列腺癌根治术,术后予雄激素剥夺疗法(ADT)。腹腔镜前列腺癌根治术手术时间长、创伤大,且术中需用 CO₂ 气腹和头低脚高位,长时间的气腹必然使机体 PaCO₂ 升高,使脑血流量增加,颅内压升高^[10],头低脚高的手术体位也因重力原因增加了脑血流量,这些均增加了脑组织水肿的可能。ADT 针对前列腺癌患者疗效可靠,但同时也给患者带来了困扰,伴随 ADT 而来的体征改变、性功能减退等并发症使患者更易出现抑郁、焦虑等神经症状,影响患者的生存质量。基于以上因素,前列腺癌患者术后更易发生 POCD,这也是本次研究选择前列腺癌患者的原因所在。

右美托咪定是一种 α_2 受体激动药,因其具有镇静、镇痛、抗交感、抗焦虑等作用,且对呼吸功能影响小的特性,广泛应用于麻醉前诱导和麻醉维持。右美托咪定作用于脑血管 α_2 受体,可使其收缩,减少脑血流量,抵抗了 CO₂ 气腹和手术体位引起的颅内压升高,在一定程度上减少了脑水肿的发生,保护了脑组织。另外,研究还表明,右美托咪定能提高患者对高碳酸血症引起的颅内压升高的耐受力,使脑氧代谢维持在正常水平,从而保护患者神经功能^[11]。方兆晶等^[12]的研究也证实在前列腺癌患者术中应用右美托咪定虽对患者局部脑氧饱和度没有影响,但可以减少患者术后早期 POCD 的发生。

NSE、IGF-1、TGF- β 1 是公认与脑组织功能存在相关性的指标,相关研究证明,脑组织功能受损后,血清 NSE 水平呈现上升趋势,IGF-1、TGF- β 1 呈下降趋势^[13]。本次研究结果显示,两组患者术

后 NSE 均明显升高,IGF-1、TGF- β 1 均明显降低,而右美托咪定组 NSE 升高水平和 IGF-1、TGF- β 1 下降水平均小于对照组,提示在前列腺癌患者术中使用右美托咪定能发挥明显的脑保护作用。MMSE 评分的比较也证实,应用右美托咪定后能有效减少 POCD 的发生。

综上所述,在腹腔镜前列腺癌根治术患者麻醉过程中应用右美托咪定,能有效减少 POCD 的发生,从血清神经功能指标的检测也可以证实,右美托咪定对患者脑组织有很好的保护作用,值得临床推广。

[参考文献]

- Hansen M V. Chronobiology, cognitive function and depressive symptoms in surgical patients[J]. Dan Med J, 2014,61(9):B4914-B4914.
- Terrando N, Brzezinski M, Degos V, et al. Perioperative cognitive decline in the aging population[J]. Mayo Clin Proc, 2011,86(9):885-893.
- 唐健宏, 卓巧惠, 张新莲, 等. 前列腺癌根治术后患者生存质量评价及影响因素[J]. 齐鲁护理杂志, 2011, 17(11):7-8.
- Ding L, Zhang H, Mi W, et al. Effects of dexmedetomidine on recovery period of anesthesia and postoperative cognitive function after robot-assisted paroscopic radical prostatectomy in the elderly people[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2015,40(2):129-135.
- 李贵琴, 任春晖. 卒中后抑郁患病率与 NIHSS、BI 和 MMSE 评分关系的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014,23(30):3339-3341.
- 蔡立松, 王蕊, 郭平选, 等. 三种不同麻醉方式对中老年患者术后发生认知功能障碍的对比[J]. 实用医学杂志, 2018,34(11):1902-1906.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014,64(1):9-29.
- 姜帅, 郭剑明, 孙立安, 等. 达芬奇机器人手术治疗前列腺癌合并冠心病患者的初步体会[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017,32(8):592-594.
- 薛蔚. 达芬奇机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术治疗局部进展性前列腺癌[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(4):253-256.
- Streich B, Decailliot F, Perney C, et al. Increased carbon dioxide absorption during retroperitoneal laparoscopy[J]. Br J Anaesth, 2003,91(6):793-796.
- 王丽萍, 陈国忠. 右美托咪定与异丙酚镇静下允许性高碳酸血症患者颅内压及脑氧代谢的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2011,31(4):397-410.
- 方兆晶, 赵倩, 斯妍娜, 等. 右美托咪定对腹腔镜前列腺癌根治术老年患者局部脑氧饱和度和术后认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016,32(11):1049-1052.
- Rybakowski J K, Bodnar A, Krzywotulski M, et al. Ketamine Anesthesia, Efficacy of Electroconvulsive Therapy, and Cognitive Functions in Treatment-Resistant Depression[J]. J ECT, 2016,32(3):164-168.

(收稿日期:2018-09-04)