

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.05.015

不同剂量右美托咪定对脑额叶 α_1 和 θ 频率的影响 *

王宏玉 滕秀飞 麻婷婷 朱俊超[△]

(中国医科大学附属盛京医院麻醉科 辽宁 沈阳 110004)

摘要 目的:比较静脉滴注不同剂量盐酸右美托咪定对大脑额叶 α_1 、 θ 频率定量脑电图(quantitative electroencephalography, QEEG)和血流动力学的影响。**方法:**选择择期下肢手术行椎管内麻醉患者 60 例并将其随机分为静脉输注盐酸右美托咪定 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的高剂量组(H 组, $n=30$)和 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的低剂量组(L 组, $n=30$),麻醉方式均采用腰-硬联合阻滞麻醉,入室后监测脑电图至手术结束,选取患者入室 5 min 时(T_0)、给药 30 min 时(T_1)、手术结束时(T_2)三个时刻前后无伪差脑电图 60 s,观察并记录额叶 θ 和 α_1 频段的功率。**结果:**H 组血管活性药给药比例及阿托品给药次数 ≥ 2 次的比例均显著高于 L 组($P<0.05$),而两组手术时间、术中失血量及术中输液量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与 T_0 时刻相比,两组 T_1 时 α_1 频段均下降, θ 波频率升高,差别有统计学意义($P<0.05$),两组 T_2 时 α_1 频段和 θ 波频率均无明显变化。高剂量组低血压和心动过缓的发病率均高于低剂量组,差别有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**高、低剂量的盐酸右美托咪定对脑额叶 α_1 和 θ 频率的影响相当,提示均可以预防术后认知功能障碍,但低剂量的盐酸右美托咪定对血流动力学影响更小。

关键词:盐酸右美托咪定;术后认知功能障碍;定量脑电图; α_1 、 θ 频率

中图分类号:R614;R714.044 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)05-872-04

Effects of Different Doses of Dexmedetomidine on the Frequency of α_1 -band and θ -band in the Frontal Lobe*

WANG Hong-yu, TENG Xiu-fei, MA Ting-ting, ZHU Jun-chao[△]

(Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110004, China)

ABSTRACT Objective: To compare the effects of different doses of dexmedetomidine on the α_1 -band and θ -band on Frontal lobe by Quantitative Electroencephalography (QEEG) and hemodynamics. **Methods:** 60 patients undergoing elective lower limbs surgery were randomly divided into the intravenous infusion dexmedetomidine 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in high dose group (group H, $n=30$) and the 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in low dose group (group L, $n=30$). The anesthesia method we used was the combined spinal-epidural anesthesia. Both groups were monitored the QEEG from the beginning to the end of surgery. The θ -band and α_1 -band frequency on frontal lobe for 60 s without artifact were observed and recorded. Three time points were selected: at 5 min after the patients enter the operating room (T_0), at 30 min after administration (T_1) and at the end of the operation (T_2). **Results:** The proportion of vasoactive drugs and the number of atropine administration ≥ 2 times in the group H were significantly higher than those in the group L ($P<0.05$). But there was no significant difference between the two groups in the operation time, intraoperative blood loss and intraoperative infusion ($P>0.05$). Compared with T_0 time, the frequency of α_1 -band decreased and the frequency of θ -band increased at T_1 in both groups were statistically significant ($P<0.05$). But both the frequency of α_1 -band and θ -band showed no significant change at T_2 in the two groups. The incidence of hypotension and bradycardia in the high dose group was significantly higher than that in the low dose group ($P<0.05$). **Conclusions:** Both high and low doses of dexmedetomidine had comparable effect on the frequency of α_1 and θ band in frontal lobe, suggesting that both high dose and low dose of dexmedetomidine can prevent the postoperative cognitive dysfunction. However, low dose of dexmedetomidine had less effect on the hemodynamics.

Key words: Dexmedetomidine; Postoperative cognitive dysfunction; Quantitative electroencephalography; α_1 -band, θ -band

Chinese Library Classification(CLC): R614; R714.044 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)05-872-04

前言

右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)作为高选择性 α_2 受体激动剂具有镇静、催眠、抗焦虑及镇痛等作用,并且已证实可以

剂量依赖性的发挥抗炎和脑保护等作用,但是大剂量输注时低血压和心动过缓发生率增加。临床研究表明静脉输注 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 的右美托咪定可以减少术中及术后镇痛及麻醉药物的剂量,维持血流动力学稳定^[1,2]。定量脑电图(quantitative Elec-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81401231)

作者简介:王宏玉,硕士, E-mail: 13940481065@163.com

[△] 通讯作者:朱俊超, E-mail: zhujc@sj-hospital.org

(收稿日期:2017-07-18 接受日期:2017-08-12)

troencephalography, QEEG)是计算机技术、信号处理技术与传统脑电图检测技术相结合的产物。近年来很多研究通过定量脑电图监测应用某种药物前后脑电频率的变化,推测药物对脑功能的影响。我们既往的研究表明静脉输注 0.3 $\mu\text{g/kg/h}$ 右美托咪对脑额叶 α_1 和 θ 频率产生的影响提示能够预防术后认知功能障碍(Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD)。本研究进一步比较了不同剂量的右美托咪对脑额叶 α_1 和 θ 频率及血流动力学的影响,旨在探究腰麻下行下肢手术应用右美托咪定的适宜剂量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入 2015 年 12 月~2017 年 4 月我院下肢手术行椎管内麻醉患者 60 例,按随机数字表分为高剂量组(H 组)和低剂量组(L 组),每组各 30 例,ASA 分级 I~II 级,BMI 18~25 kg/m^2 ,年龄 20~60 岁。所有患者在术前均无神经精神系统疾病,且未服用相应药物,并排除麻醉效果稳定后平面高于 T6 阶段和术前严重心功能不良及心律失常的患者。两组患者一般情况的比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般状况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the general characteristic between the two groups($\bar{x}\pm s$)

General Information	Group L	Group H
Age(years of age, $\bar{x}\pm s$)	41.83 $\pm$ 10.05	43.29 $\pm$ 11.67
Male / Female, n	14/16	14/16
BMI(kg/m^2)	21.97 $\pm$ 1.73	22.65 $\pm$ 2.06
ASA physical status I / II, n	18/12	16/14

1.2 方法

入室后常规开放外周静脉通道,连接监护仪监测 ECG、BP、HR、 SpO_2 。采用腰硬联合阻滞麻醉的方法向蛛网膜下腔注入 0.5% (0.75% 布比卡因 2 mL+0.9% 生理盐水 1 mL)布比卡因 10~15 mg,放置硬膜外导管,阻滞平面调整在 $T_8\sim T_{10}$ 左右。连接脑电信号放大器(ND-1616)监测定量脑电图,在头皮上放置 19 个 AgCl 盘状电极(Fp1、Fp2、F3、F4、C3、C4、P3、P4、F7、F8、T3、T4、T5、T6、O1、O2),其中两侧耳垂放置参考电极,额头放置地极。入室 5 min 后高剂量组静脉给予右美托咪定 0.6 $\mu\text{g/kg}$,低剂量组给予 0.3 $\mu\text{g/kg}$,10min 内泵注完毕,面罩吸氧(3 L/min)。当患者血压 $<90/45$ mmHg,静脉注射麻黄碱 6~12 mg/次;当患者 HR <45 次/min 时,静脉注射阿托品 0.2~0.5 mg/次。缝皮时给予 0.3 mg 的盐酸雷莫司琼止吐,根据手术创伤程度酌情给予 30~60 mg 酮铬酸氨丁三醇注射液术后镇痛。若患者 $\text{SpO}_2<92\%$,则采取唤醒、吸氧、辅助呼吸等措施。

1.3 观察指标

入室后监测脑电图至手术结束,记录患者的基本信息,包

括:患者年龄、体重、身高。选取患者入室 5 min 时(T_0)、给药 30 min 时(T_1)、手术结束时(T_2)三个时刻前后无伪差脑电图 60 s,观察并记录额叶 θ 和 α_1 频段的功率,研究选择 F3、F4、FP1、FP2 共 4 个位点进行分析。记录两组患者阿托品及麻黄碱的给药人数及给药次数、手术时间、术中失血量和入液量。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用两个独立样本的 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术中情况的比较

L 组使用麻黄素及阿托品各 2 人并且均给药 1 次。H 组使用麻黄素 5 人,给药次数 ≥ 2 次的为 1 人;使用阿托品 6 人,给药次数 ≥ 2 次的为 3 人。H 组血管活性药给药比例及阿托品给药次数 ≥ 2 次的比例均显著高于 L 组($P<0.05$),而两组手术时间、术中失血量及术中输液量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者术中情况比较

Table 2 Comparison of the intraoperative situation between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Observation indexes	Group L	Group H
Number of vasoactive drugs use[n(%)]		
Atropine	2(7%)	6(20%)*
Ephedrine	2(7%)	5(17%)*
Frequency of vasoactive drugs use[time(%)]		
Atropine ≤ 1	2(7%)	3(10%)
≥ 2	0(0%)	3(10%)*
Ephedrine ≤ 1	2(7%)	3(10%)
≥ 2	0(0%)	1(3%)
Operation time(min)	157 $\pm$ 32	169 $\pm$ 40
Intraoperative blood loss(mL)	179 $\pm$ 51	167 $\pm$ 46
Intraoperative infusin volume(mL)	937 $\pm$ 98	986 $\pm$ 79

Note: compared with Group L, * $P<0.05$.

2.2 两组额叶 α_1 频段和 θ 频率变化的比较

与 T_0 时刻相比,两组 T_1 时 α_1 频段均下降, θ 波频率升高,

差别有统计学意义($P<0.05$),两组 T_2 时 α_1 频段和 θ 波频率均无明显变化。

表 3 盐酸右美托咪定对额叶 α_1 频率的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of dexmedetomidine on the frontal lobe α_1 -band($\bar{x} \pm s$)

Brain areas	Groups	Cases	T_0	T_1	T_2
Left frontal lobe	Group H	30	11.39 $\pm$ 2.17	9.38 $\pm$ 2.06 [#]	11.43 $\pm$ 3.52
	Group L	30	12.3 $\pm$ 1.59	10.06 $\pm$ 1.15 [#]	12.44 $\pm$ 1.71
Right frontal lobe	Group H	30	11.58 $\pm$ 2.32	9.25 $\pm$ 2.27 [#]	11.61 $\pm$ 2.43
	Group L	30	12.03 $\pm$ 1.43	10.02 $\pm$ 1.43 [#]	11.89 $\pm$ 1.51

Note: T_1 compared with Group T_0 . [#] $P<0.05$.

表 4 盐酸右美托咪定对额叶 θ 频率的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of dexmedetomidine on frontal lobe θ -band($\bar{x} \pm s$)

Brain areas	Groups	Cases	T_0	T_1	T_2
Left frontal lobe	Group H	30	5.51 $\pm$ 1.73	7.32 $\pm$ 2.17 [#]	5.39 $\pm$ 1.58
	Group L	30	4.69 $\pm$ 0.69	7.03 $\pm$ 1.01 [#]	4.96 $\pm$ 0.75
Right frontal lobe	Group H	30	4.92 $\pm$ 1.81	7.25 $\pm$ 2.19 [#]	4.79 $\pm$ 1.65
	Group L	30	5.24 $\pm$ 1.03	7.07 $\pm$ 0.69 [#]	5.23 $\pm$ 0.83

Note: T_1 compared with Group T_0 . [#] $P<0.05$.

3 讨论

定量脑电图(quantitative electroencephalography, QEEG)是计算机对脑电信号进行时域和频域进行计算与显示^[3],主要应用于脑血管性疾病、占位性病变、代谢性脑病、癫痫、痴呆症、失语症、精神分裂症、抑郁症和其它一些神经精神科疾病的诊断与鉴别诊断。定量脑电图包括一个广泛的技术领域:脑电频率分析、脑电分布(地形)图、压缩谱阵、统计差异图和其它一些复杂的分析技术。本研究数据的计算方法是脑电图信号采集后借助计算机软件行快速傅里叶转换得出每个频带的绝对功率值,结果显示在 T_1 和 T_2 时刻通过定量脑电图监测两种不同剂量的盐酸右美定对额叶 α_1 和 θ 频率产生相同的影响。研究显示脑电图 α 频率下降, θ 和 δ 频率增加可以提示认知功能下降^[4]。 α 波的功能与觉醒、皮层失活或抑制有关,因此是与认知功能相关的一个重要因素^[5]。苗茂华对 569 名老人进行 EEG 检查结果认为 θ 波功率的增加对了解认知功能下降有重要参考价值^[6]。本研究中, T_1 时刻 α_1 和 θ 频率的变化提示可能存在认知功能的降低,而 T_2 时刻脑电图变化与 T_0 时刻相比没有统计学差异,因此两种剂量的盐酸右美托咪定均可以预防术后认知功能障碍的发生。这与钟学武等人^[7]研究认为右美托咪定对老年患者腰硬联合麻醉下全髋关节置换术中辅助镇静在一定程度上可以避免早期认知功能障碍发生的结论是一致的。

术后认知功能障碍和术后谵妄导致数百万患者出现残疾和精神障碍等并发症^[8]。术后认知功能障碍病理生理机制尚不明确,传统的药物治疗如氟哌利多是有用的,但是其有效性缺乏依据^[9]。近年来的研究显示右美托咪定可以预防和降低患者术后谵妄的发病率^[10]。右美托咪定的交感抑制作用通过降低患者应激反应,减少炎性因子的释放,从而减少老年患者术后认知功能障碍的发生^[11]。研究证实盐酸右美托咪定可以逆转麻醉药物引起的血浆神经源性营养因子的降低^[12]。脑源性神经营养

因子与老年小鼠术后谵妄及术后认知功能障碍均相关,因此右美托咪定可以减少脑功能障碍患者相关的并发症^[13]。预防术后认知功能障碍发生还可采用一些非药物干预,如定期记录患者的生命体征并与患者交流沟通及记录患者的睡眠周期等,对于躁狂型患者会采取一些机械控制^[14]。本研究从患者入室 5 min 后输注右美托咪定,在术前对患者实施药物干预,使患者维持一定的镇静状态,减少了患者的紧张焦虑,从根本上预防了术后认知功能障碍的发生。

右美托咪定作为 α_2 受体阻滞剂具有高度选择性,对 α_2 受体选择性较 α_1 受体高出 1600 倍,这一特点很大程度上避免在临床麻醉中同时激动 α_1 受体而产生一系列心血管不良反应。实验证实右美托咪定能够抑制心血管不良反应的发生,降低交感神经的兴奋性^[15],但是在抑制中枢神经系统突触后膜的 α_2 受体的同时使交感活性降低可导致低血压和心动过缓^[16]。右美托咪定通过对 α_2 受体的抑制可以产生镇静、镇痛、催眠及抗焦虑的作用。研究表明右美托咪定产生的镇静作用可能与激动脑干蓝斑核产生的可唤醒状态有关,可以根据术者需要对患者实施唤醒,并且对呼吸没有抑制作用,而且作为术中麻醉的辅助药物能够明显减少手术前后其他镇静药物及阿片类止痛药物的用量^[17,18];可以通过抑制脊髓神经元痛觉传导通路,产生镇痛作用。因此,右美托咪定自上市以来应用于全身麻醉、局部麻醉和区域阻滞麻醉中作为辅助用药。研究显示盐酸右美托咪定对血流动力学的影响具有剂量依赖性^[19],如果浓度过高,可能会引起心动过缓甚至窦性停搏等不良后果,原因可能与低血容量、注射负荷剂量(1 $\mu\text{g/kg}$)和迷走神经张力过高有关^[20],但本研究使用的药物浓度远远低于临床使用的负荷药物浓度(1 $\mu\text{g/kg}$),因此未出现严重心血管不良事件。本研究从血管活性药物使用情况分析高剂量(0.6 $\mu\text{g/kg}$)的盐酸右美托咪定更易造成心动过缓和低血压,并且阿托品的给药次数也多于低剂量组(0.3 $\mu\text{g/kg}$)。因此,与 0.6 $\mu\text{g/kg}$ 的盐酸右美托咪定相比,0.3 $\mu\text{g/kg}$

的盐酸右美托咪定对腰麻下肢手术患者低血压和心动过缓的发生率影响更小。

右美托咪定全身麻醉时常采用的临床应用剂量为 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 输注时间超过 10 min。由于纳入本研究的患者均采用腰硬联合阻滞麻醉, 当局麻药物在蛛网膜下腔阻滞胸、腰段交感神经缩血管纤维后, 产生血管扩张, 可引起患者血压降低和反射性的心率减慢, 因此本研究应用了两个相对较小的剂量组进行对比, 可避免大剂量泵注右美托咪定与局麻药物对血流动力学的影响产生协同作用。输注右美托咪定后通过统计两组患者血管活性药物的使用人数及频次表明高剂量组(0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$)的右美托咪定对血流动力学影响更明显, 虽未造成严重的心血管不良事件, 如严重的心动过缓及窦性停搏, 但应谨慎泵注, 预防不良心血管事件的发生。与低剂量(0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$)相比, 在 T_1 和 T_2 两个时刻两个剂量组右美托咪定对脑额叶 α_1 和 θ 频率的影响没有统计学差异, 提示两个剂量组均可以预防术后认知功能障碍的发生。

综上所述, 高剂量(0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$)和低剂量(0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$)的右美托咪定对脑额叶 α_1 和 θ 频率的影响相当, 提示均可以预防术后认知功能障碍, 但与高剂量(0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$)的右美托咪定相比低剂量(0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$)的右美托咪定对患者术中血流动力学影响更小, 在下肢手术行腰硬联合阻滞麻醉时应用更安全。

参考文献(References)

- [1] Manne GR, Upadhyay MR, Swadia V, et al. Effects of low dose dexmedetomidine infusion on haemodynamic stress response, sedation and postoperative analgesia requirement in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy [J]. Indian J Anaesth 2014, 58 (15): 726-731
- [2] Kim DJ, Kim SH, So KY, et al. Effects of dexmedetomidine on smooth emergence from anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery[J]. BMC Anesthesiol, 2015, 15(4): 139-142
- [3] 刘秀琴. 神经系统临床电生理学(脑电图学)[M]. 人民军医出版社, 2004, 22(9): 288-293
Liu Xiu-qin. Clinical Electrophysiology of Neurological System (EEG)[M]. People's Military Medical Publishing House, 2004, 22(9): 288-293
- [4] 柳琳, 陈宇. 轻度认知功能障碍患者动态脑电图的定量分析[J]. 医学综述, 2013, 19(7): 4354-4357
Liu Lin, Chen Yu. Quantitative analysis of dynamic electroencephalogram in patients with mild cognitive impairment[J]. Medical Review, 2013, 19(7): 4354-4357
- [5] Liu Y, Bengson J, Huang H, et al. Topdown modulation of neural activity in anticipatory visual attention: control mechanisms revealed by simultaneous EEG-fMRI[J]. Cereb Cortex, 2016, 26(10): 517-529
- [6] 苗茂华, 曲成毅, 任艳峰, 等. 老年人脑电图与认知功能的关系研究[J]. 临床神经电生理学杂志, 2006, 15(3): 142-145
Miao Mao-hua, Qu Cheng-yi, Ren Yan-feng, et al. Effects of electroencephalogram and cognitive function in the elderly [J]. Journal of Clinical Electrocardiology, 2006, 15 (3): 142-145
- [7] 钟学武. 右美托咪定对老年患者髋关节置换术后认知功能障碍的影响[J]. 海峡药学, 2012, 24(5): 109-111
Zhong Xue-wu. Effects of dexmedetomidine on cognitive dysfunction after hip replacement in elderly patients[J]. Strait Pharmacy, 2012, 24 (5): 109-111
- [8] Müller A, Lachmann G, Wolf A, et al. Peri- and postoperative cognitive and consecutive functional problems of elderly patients [J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22(4): 406-411
- [9] Lorenzo M, Aldecoa C, Rico J. Delirium in the critically ill patient[J]. Trends Anaesth Crit Care, 2013, 3(5): 257-264
- [10] 朱东, 郝江, 边革元, 等. 右美托咪定治疗术后谵妄 1 例[J]. 四川医学, 2012, 33(6): 1087-1088
Zhu Dong, Hao Jiang, Bian Ge-yuan, et al. Treatment of postoperative delirium with dexmedetomidine [J]. Journal of Sichuan Medicine, 2012, 33(6): 1087-1088
- [11] Hofer S, Steppan J, Wagner T, et al. Central sympatholytics prolong survival in experimental sepsis[J]. Crit Care, 2009, 13(1): 11-13
- [12] Yang L, Xu JM, Jiang X, et al. Effect of dexmedetomidine on plasma brain-derived neurotrophic factor: a doubleblind, randomized and placebo-controlled study[J]. Ups J Med Sci, 2013, 118(4): 235-239
- [13] Tian A, Ma H, Cao X, et al. Vitamin D improves cognitive function and modulates Th17/T reg cell balance after hepatectomy in mice[J]. Inflammation, 2015, 38(2): 500-509
- [14] Wang W, Wang Y, Wu H, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Current Developments in Mechanism and Prevention [J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 1908-1912
- [15] 李云鹏, 孙志丽, 徐志刚, 等. 生物羊膜在眼表疾病治疗效果观察[J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(4): 48-49
Li Yun-peng, Sun Zhi-li, Xu Zhi-gang, et al. Biological amniotic membrane in the treatment of ocular surface disease observation[J]. Heilongjiang Medical Science, 2012, 35(4): 48-49
- [16] Paranjpe JS. Dexmedetomidine: Expanding role in anesthesia [J]. Med J DY Patil Univ, 2013, 32(6): 5-13
- [17] 马立靖, 马璨, 李冬梅, 等. 预注右美托咪定预防的镇静效应及其对全麻患者气管插管反应的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(7): 637-639
Ma Li-jing, Ma Can, Li Dong-mei, et al. Effects of preconditioning dexmedetomidine on sedation and its effect on tracheal intubation in general anesthesia [J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2012, 28 (7): 637-639
- [18] 崔云凤, 宋智敏, 周妹, 等. 右美托咪定辅芬太尼用于全麻病人的术后镇痛[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(2): 321-323
Cui Yun-feng, Song Zhi-min, Zhou Mei, et al. Postoperative analgesia of dexmedetomidine and fentanyl for general anesthesia patients[J]. Chinese Journal of Experimental Diagnosis, 2013, 17(2): 321-323
- [19] Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha - 2 and imidazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role [J]. Anesthesia, 1999, 54(8): 146-165
- [20] Gerlach AT, Murphy CV. Dexmedetomidine-associated bradycardia progressing to pulseless Electrical activity: case report and review of the literature[J]. Pharmacotherapy, 2009, 29(12): 1492-1498