

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.013

# 七氟醚联合右美托咪定对老年全膝关节置换术患者炎症应激反应和脑损伤标志物的影响\*

石川<sup>1</sup> 吴刚<sup>1</sup> 吴绪才<sup>1</sup> 徐敏燕<sup>1</sup> 黄良库<sup>2</sup> 徐涛<sup>1Δ</sup>

(1 西安交通大学医学院附属红会医院手术麻醉科 陕西 西安 710001;

2 西安交通大学医学院附属红会医院骨科 陕西 西安 710001)

**摘要 目的:**观察右美托咪定、七氟醚复合麻醉对老年全膝关节置换术(TKA)患者脑损伤标志物、炎症应激反应的影响。**方法:**选取98例于2020年4月~2023年3月期间在我院接受治疗的老年TKA患者,采用随机数字表法将患者分为研究组(n=49,七氟醚联合右美托咪定麻醉)、对照组(n=49,七氟醚麻醉)。比较两组应激反应指标[皮质醇(Cor)、促肾上腺皮质激素(ACTH)]、脑损伤标志物[神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100β蛋白]、炎症因子[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C反应蛋白(CRP)]水平,同时记录两组认知功能障碍(POCD)发生情况。**结果:**研究组术后1d ACTH、Cor、TNF-α、CRP、S100β蛋白、NSE较对照组更低( $P<0.05$ )。研究组的POCD发生率较对照组更低( $P<0.05$ )。**结论:**老年TKA患者采用七氟醚联合右美托咪定麻醉,可减轻炎症应激反应和脑损伤,降低术后POCD发生风险。

**关键词:**七氟醚;右美托咪定;老年;全膝关节置换术;炎症应激反应;脑损伤标志物

**中图分类号:**R687;R684.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)20-3860-03

## Effects of Sevoflurane Combined with Dexmedetomidine on Inflammatory Stress Response and Brain Injury Markers in Elderly Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty\*

SHI Chuan<sup>1</sup>, WU Gang<sup>1</sup>, WU Xu-cai<sup>1</sup>, XU Min-yan<sup>1</sup>, HUANG Liang-ku<sup>2</sup>, XU Tao<sup>1Δ</sup>

(1 Department of Surgical Anesthesiology, Honghui Hospital Affiliated to Medicine School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710001, China; 2 Department of Orthopaedics, Honghui Hospital Affiliated to Medicine School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710001, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the effects of dexmedetomidine and sevoflurane combined anesthesia on brain injury markers and inflammatory stress response in elderly patients undergoing total knee arthroplasty (TKA). **Methods:** 98 elderly TKA patients who were treated in our hospital from April 2020 to March 2023 were selected. Patients were divided into study group (n=49, sevoflurane combined with dexmedetomidine anesthesia) and control group (n=49, sevoflurane anesthesia) by random number table method. The levels of stress response [cortisol (Cor), adrenocorticotropic hormone (ACTH)], brain injury markers [neuron-specific enolase (NSE), S100β protein], inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α), C-reactive protein (CRP)] were compared between two groups, and the incidence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) were recorded. **Results:** The levels of ACTH, Cor, TNF-α, CRP, S100β protein and NSE in study group were lower than those in control group 1 d after operation ( $P<0.05$ ). The incidence of POCD in study group was lower than that in control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Sevoflurane combined with dexmedetomidine anesthesia in elderly TKA patients can reduce inflammatory stress response and brain injury, maintain hemodynamic stability, and reduce the risk of postoperative POCD.

**Key words:** Sevoflurane; Dexmedetomidine; Elderly; Total knee arthroplasty; Inflammatory stress response; Brain injury markers

**Chinese Library Classification(CLC):** R687; R684.3 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)20-3860-03

### 前言

全膝关节置换术(TKA)是骨科常见的手术之一,常用于治疗严重膝关节退行性病变,其受众群体多为老年患者,具有麻

醉风险高、术后恢复慢等特征<sup>[1]</sup>。全身麻醉是TKA的常用麻醉方式,可减少患者在手术过程中的焦虑,缓解不安情绪,有利于手术的顺利进行<sup>[2]</sup>。七氟醚具有血气分配系数低、麻醉深度易调节等优点,但单一用药对老年患者的脑保护效果有限<sup>[3,4]</sup>。右美

\* 基金项目:陕西省自然科学基金面上项目(2022JM-546)

作者简介:石川(1984-),女,本科,主治医师,从事临床麻醉方向的研究,E-mail: shichuan2025@163.com

Δ 通讯作者:徐涛(1985-),女,硕士,主治医师,从事临床麻醉方向的研究,E-mail: xthhy2011@163.com

(收稿日期:2024-04-03 接受日期:2024-04-30)

托咪定镇静、镇痛作用显著,既往研究证实其具有脑保护作用<sup>[9]</sup>。本研究主要观察老年 TKA 患者采用七氟醚联合右美托咪定麻醉的脑损伤标志物、炎症应激反应的变化情况,旨在为临床麻醉方案提供有效的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 4 月~2023 年 3 月期间在我院接受治疗的 98 例老年 TKA 患者。纳入标准:(1)均符合 TKA 手术指征,且

均为首次行单侧 TKA 治疗的患者;(2)年龄 $\geq 60$ 岁;(3)美国麻醉医师协会(ASA)<sup>[10]</sup>分级为 I 级或 II 级。排除标准:(1)既往存在精神病史;(2)合并心肝肾等脏器功能障碍者;(3)近期应用过阿片类药物、抗胆碱能药物;(4)对本次研究用药存在过敏者;(5)酒精、药物滥用者;(6)合并精神疾病;(7)术前存在认知功能障碍(POCD)。98 例老年 TKA 患者采用随机数字表法分为研究组(n=49,七氟醚联合右美托咪定麻醉)、对照组(n=49,七氟醚麻醉)。两组一般资料对比未见差异( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组一般资料对比 [ $\bar{x}\pm s, n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of general data in two groups [ $\bar{x}\pm s, n(\%)$ ]

Groups	Male/female	Age (years)	ASA classification:	Side of the disease:	Disease type:
			I level/II level	left knee/right knee	rheumatoid arthritis/osteoarthritis
Control group(n=49)	26(53.06)/23(46.94)	70.58 $\pm$ 2.74	26(53.06)/23(46.94)	25(51.02)/24(48.98)	29(59.18)/20(40.82)
Study group(n=49)	27(55.10)/22(44.90)	70.13 $\pm$ 2.86	27(55.10)/22(44.90)	26(53.06)/23(46.94)	27(55.10)/22(44.90)
$\chi^2/t$	0.041	0.795	0.041	0.041	0.167
<i>P</i>	0.839	0.428	0.839	0.840	0.683

### 1.2 方法

患者进入手术室后利用深圳市惟拓力医疗电子有限公司采购的 XH-60A 型生命体征监护仪实时监测收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)。所有患者均接受相同麻醉诱导方案:1.5~2.5 mg/kg 丙泊酚乳状注射液,0.05 mg/kg 咪达唑仑注射液,0.4  $\mu$ g/kg 注射用盐酸瑞芬太尼,0.6 mg/kg 罗库溴铵注射液。插管后接机械通气。两组采用不同麻醉维持方案。对照组采用 Maruishi Pharmaceutical Co., Ltd. Imazu Plant 生产的吸入用七氟醚(批准文号 H20150020,规格:250 mL/瓶)全麻方案,每隔 0.5 h 外加罗库溴铵、枸橼酸舒芬太尼注射液。研究组在对照组的方案基础上增加使用湖南科伦制药有限公司生产的盐酸右美托咪定注射液[国药准字 H20183150,规格:1 mL:100  $\mu$ g(按 C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>计)],于气管插管后以每分钟 0.5  $\mu$ g/kg 的速率静脉滴注,直至手术结束前 0.5 h。所有患者术后常规进行麻醉唤醒。

### 1.3 观察指标

(1)术前、术后 1 d 抽取患者静脉血 5 mL,采用放射免疫法检测 C 反应蛋白(CRP),试剂盒生产批号:200115,购自上海信

帆生物科技有限公司。采用酶联免疫吸附法检测血清促肾上腺皮质激素( ACTH)、皮质醇(Cor)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、S100 $\beta$  蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE),试剂盒生产批号:200216、200314、200118、200219、200416,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。(2)采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)<sup>[11]</sup>评估两组的认知功能,总分 30 分,得分越高表明认知功能越好,总分 $<26$ 分可判断为术后 POCD,记录两组 POCD 发生率。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计分析软件处理数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验。计数资料以例数及率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 炎症应激反应对比

两组术后 1 d ACTH、Cor、TNF- $\alpha$ 、CRP 较术前升高( $P<0.05$ )。研究组术后 1 d ACTH、Cor、TNF- $\alpha$ 、CRP 较对照组更低( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 炎症应激反应对比

Table 2 Comparison of inflammatory stress response

Groups	ACTH(pmol/L)		Cor(nmol/L)		TNF- $\alpha$ (pg/mL)		CRP(mg/L)	
	Before operation	1 d after operation	Before operation	1 d after operation	Before operation	1 d after operation	Before operation	1 d after operation
Control group (n=49)	11.06 $\pm$ 2.26	27.91 $\pm$ 3.28 <sup>a</sup>	287.29 $\pm$ 14.61	389.05 $\pm$ 21.84 <sup>a</sup>	28.15 $\pm$ 3.34	48.64 $\pm$ 4.53 <sup>a</sup>	8.26 $\pm$ 1.22	21.08 $\pm$ 2.45 <sup>a</sup>
Study group (n=49)	11.34 $\pm$ 2.27	19.33 $\pm$ 2.97 <sup>a</sup>	286.38 $\pm$ 13.55	342.32 $\pm$ 20.58 <sup>a</sup>	28.48 $\pm$ 3.57	39.15 $\pm$ 4.36 <sup>a</sup>	8.22 $\pm$ 1.23	14.79 $\pm$ 2.17 <sup>a</sup>
<i>t</i>	-0.612	13.573	0.320	10.901	-0.473	10.566	0.159	13.454
<i>P</i>	0.542	0.000	0.750	0.000	0.638	0.000	0.864	0.000

Note: Compared with before operation, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

## 2.2 脑损伤标志物对比

研究组 S100β 蛋白、NSE 低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

术后 1 d, 两组 S100β 蛋白、NSE 升高 ( $P < 0.05$ ); 术后 1 d,

表 3 脑损伤标志物对比

Table 3 Comparison of brain injury markers

Groups	S100β protein(μg/L)		NSE(μg/L)	
	Before operation	1 d after operation	Before operation	1 d after operation
Control group(n=49)	0.33±0.06	0.62±0.11 <sup>a</sup>	16.88±2.37	34.12±4.29 <sup>a</sup>
Study group(n=49)	0.32±0.08	0.48±0.09 <sup>a</sup>	16.84±2.28	23.36±3.52 <sup>a</sup>
t	0.700	6.895	0.085	13.573
P	0.486	0.000	0.932	0.000

Note: Compared with before operation, <sup>a</sup> $P < 0.05$ .

## 2.3 两组术后 POCD 发生率比较

研究组的 POCD 发生率为 4.08% (2/49), 低于对照组的 16.33% (8/49), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.009, P = 0.045$ )。

## 3 讨论

TKA 是目前改善终末期膝关节病变患者的膝关节功能有效的方式之一, 但其作为骨科手术, 可能导致患者发生一系列应激反应, 使得手术进程停滞或延长。七氟醚具有诱导快、呼吸道刺激小、溶解度低等特点<sup>[8]</sup>, 但七氟醚进入人体后可作用于海马、纹状体、蓝斑等与觉醒、记忆相关的区域, 加大剂量有可能增加 POCD 的发生风险。因此, 常考虑复合其他麻醉药物进行使用。右美托咪定一般用于术前镇静、局部麻醉、神经阻滞、麻醉维持等辅助镇静中<sup>[9]</sup>。因此, 本研究探讨七氟醚联合右美托咪定在老年 TKA 患者中的应用效果, 以期提升现有麻醉方案的有效性和安全性。

手术创伤对神经末梢的刺激可激活下丘脑 - 垂体系统, 促进 Cor、ACTH 释放, Cor 可通过负反馈刺激下丘脑与垂体, 加强应激反应<sup>[10,11]</sup>。此外, 应激状态下, 机体可诱发多种炎症因子如 CRP 和 TNF-α 分泌, 加重机体损伤<sup>[12]</sup>。本研究发现, 联合麻醉可有效控制炎症应激反应, 可能是因为右美托咪定主要作用于中枢神经系统, 激动突触后膜 α2 受体, 使神经元细胞膜超极化, 抑制下丘脑 - 垂体系统激活和交感神经兴奋, 终止疼痛信号传导, 减轻炎症应激因子大量释放<sup>[13]</sup>。右美托咪定可直接作用于中枢蓝斑核脊髓背角的 α2 受体, 降低伤害肽类含量水平, 发挥镇痛作用<sup>[14]</sup>。此外, 右美托咪定通过阻滞交感神经, 减弱交感神经活性, 进而起到镇静的作用<sup>[15]</sup>, 良好的镇静、镇痛作用有利于减轻机体的应激反应。

脑损伤发生早期, S100β 蛋白即可被少突胶质细胞、星形胶质细胞大量分泌透过血脑屏障入血<sup>[16]</sup>。NSE 具有烯醇化酶活性, 脑组织受损后, 坏死的神经元崩解并释放 NSE 通过血脑屏障进入血液<sup>[17]</sup>。S100β 蛋白、NSE 的大量释放会进一步导致脑组织受损严重, 部分患者可引起 POCD。本文的研究结果显示, 七氟醚联合右美托咪定可有效减轻老年 TKA 患者的脑损伤, 降低 POCD 的发生率, 推测右美托咪定具有脑神经保护功能, 减轻脑损伤。此外, 动物试验显示<sup>[18]</sup>, 右美托咪定干预能增加小鼠海马区、脑皮质和杏仁核细胞数目, 改善认知功能。

综上所述, 老年 TKA 患者采用七氟醚联合右美托咪定麻

醉, 可减轻炎症应激反应和脑损伤, 降低术后 POCD 发生率。

### 参考文献 (References)

- [1] 赵婧, 吴鸣, 倪朝民, 等. 全膝关节置换术围手术期作业治疗的效果 [J]. 中国康复理论与实践, 2023, 29(4): 491-496.
- [2] 吴红利, 李清平, 李大为. 股神经阻滞联合全身麻醉对膝关节置换术后认知功能和应激反应的影响 [J]. 重庆医学, 2021, 50(1): 97-99, 104.
- [3] Taylor J, Payne T, Casey C, et al. Sevoflurane dose and postoperative delirium: a prospective cohort analysis [J]. Br J Anaesth, 2023, 130(2): e289-e297.
- [4] 苏汉, 潘晓, 方雨心, 等. 丙泊酚与七氟醚全麻对全膝关节置换术患者术后恢复质量的影响 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(4): 375-379.
- [5] Bilodeau V, Saavedra-Mitjans M, Frenette AJ, et al. Safety of dexmedetomidine for the control of agitation in critically ill traumatic brain injury patients: a descriptive study [J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 46(4): 1020-1026.
- [6] Saklad M. Grading of patients for surgical procedures [J]. Anesthesiology, 1941, 2(3): 281-284.
- [7] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [8] 刘敏, 马逸飞, 游志坚, 等. 七氟醚对围手术期认知功能影响机制的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(10): 1070-1075.
- [9] Lee S. Dexmedetomidine: present and future directions [J]. Korean J Anesthesiol, 2019, 72(4): 323-330.
- [10] 罗业春. 单孔胸腔镜手术对老年 NSCLC 患者氧化损伤和外周血 NE、Cor 及 IMA 水平的影响 [J]. 中国医学物理学杂志, 2023, 40(9): 1156-1160.
- [11] 阮倩, 自华芬, 陈莉, 等. 髂筋膜间隙阻滞联合浅全麻对老年髌骨骨折手术患者围术期皮质醇、促肾上腺皮质激素浓度和术后睡眠质量的影响 [J]. 老年医学与保健, 2021, 27(4): 838-842.
- [12] 章丹丹, 祝平, 张立红, 等. 超声引导下隐神经联合 IPACK 阻滞对老年全膝关节置换术患者应激反应、炎症细胞因子及膝关节活动度的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(22): 4299-4303.
- [13] 赵伟新, 王朋飞, 夏贵山, 等. 右美托咪定对 PCI 老年急性心肌梗死患者氧化应激和炎症反应的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(12): 2921-2924.

### 3 讨论

中医认为脓毒症胃肠功能障碍的病机主要为脾失健运,胃失和降,运化失常,毒壅血络,因此治疗以扶正固本、益气健脾为法<sup>[8]</sup>。益气通腑汤既往用于改善胃肠道功能取得了较好的疗效,方中以大黄为君药,清热凉血,活血祛瘀,使得气血顺畅。厚朴、枳实行气导滞;党参补中益气;茯苓可增加健脾益胃、逐水燥脾之效,白术补脾健胃,燥湿利水,以上共为臣药。配伍甘草,是为使药,可以调和诸药<sup>[9]</sup>。诸药合用,共奏泄热攻下、益气健脾、养阴增液之效。

细菌内毒素破坏肠黏膜屏障是造成脓毒症合并胃肠功能障碍的主要病因之一。DAO、D-乳酸、DAO是肠屏障标记物的常见指标之一,D-乳酸是胃肠道中固有细菌的代谢物质,参与机体消化代谢过程,DAO在小肠黏膜上皮细胞广泛分布,当肠黏膜受损后,D-乳酸、DAO被大量释放入血<sup>[10]</sup>。本次研究发现,乌司他丁、益气通腑汤治疗可能通过改善胃肠激素和肠屏障标记物水平来帮助脓毒症胃肠功能障碍患者临床症状好转。考虑益气通腑汤可能主要通过以下成分发挥作用:枳实具有抗炎、抑菌的作用,并能促进胃肠蠕动,辅助机体消化,改善胃肠功能障碍症状<sup>[11]</sup>。大黄具有对抗巨噬细胞过度激活,促进胃肠蠕动的作用<sup>[12]</sup>。厚朴中存在的活性物质可增加肠蠕动使内毒素经肠道排出,减少肠道内毒素的再吸收,抑制炎症反应<sup>[13]</sup>。

肠道菌群是肠道保护屏障的主要组成部分之一,人体肠道菌群可分为两种,主要为厌氧菌和益生菌。本文的研究结果显示,益气通腑汤联合乌司他丁治疗可有效调节脓毒症胃肠功能障碍患者的肠道菌群。现代药理学研究显示,大黄可促进肠蠕动,清除细菌与内毒素,减少肠道细菌移位,调节肠道菌群;同时大黄可抑制胰蛋白酶、胰脂肪酶的活性,促使细胞外液转移至血管<sup>[14]</sup>。可见益气通腑汤可通过调节肠道菌群实现改善患者病情的目的。

综上所述,乌司他丁、益气通腑汤治疗可能通过改善肠道菌群、胃肠激素和肠屏障标记物水平促使脓毒症胃肠功能障碍

患者临床症状好转。

### 参考文献(References)

- [1] 唐永军,姚丽丹,张煜华,等.脓症患者发生凝血功能紊乱的临床特征及预后影响因素分析[J].现代生物医学进展,2024,24(2): 268-273.
- [2] Shan RF, Zhu YA, Qin J, et al. Traditional Chinese medicine for septic patients undergoing ulinastatin therapy: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(38): e27151.
- [3] 杜永明,张汉洪,王森.增液承气汤联合常规治疗对大肠燥热型脓毒症患者的临床疗效[J].中成药,2022,44(4): 1126-1130.
- [4] 李杨,陈冬梅,荣慧."益气通腑汤"治疗妇科腹腔镜术后气虚血瘀型胃肠功能障碍40例临床研究[J].江苏中医药,2022,54(10): 45-48.
- [5] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [6] 王永炎.中医内科学[M].上海:上海科学技术出版社,1997: 77.
- [7] 马晓春.欧洲危重病学会(2012)急性胃肠损伤共识解读[J].临床外科杂志,2013,21(3): 159-161.
- [8] 张俭,黄竞,常卫东,等.中医综合疗法治疗脓毒症胃肠功能障碍临床研究[J].新中医,2019,51(6): 154-158.
- [9] 蔡明明,杨会举.益气通腑汤对保护性肠造口术后患者康复及营养状况的影响[J].中医学报,2021,36(5): 1093-1096.
- [10] 冯丹丹,吴建浓,王妍妍,等.早期血浆二胺氧化酶D-乳酸与急性胃肠损伤的相关性分析[J].浙江临床医学,2020,22(11): 1561-1563.
- [11] 杨思雨,史汶龙,路平,等.枳实化学成分及药理作用研究进展[J].中成药,2023,45(7): 2292-2299.
- [12] 吴丛宇,周悦,上官璐茜,等.大黄的药理作用机制研究进展[J].中国药科大学学报,2023,54(5): 634-643.
- [13] 张晓娟,左冬冬,胡妮娜,等.厚朴的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2023,40(2): 85-89.
- [14] 潘威.基于网络药理学探讨大黄治疗溃疡性结肠炎的机制[J].西部中医药,2022,35(6): 80-85.

(上接第3862页)

- [14] Chima AM, Mahmoud MA, Narayanasamy S. What Is the Role of Dexmedetomidine in Modern Anesthesia and Critical Care?[J]. *Adv Anesth*, 2022, 40(1): 111-130.
- [15] 徐清华,李中安.右美托咪定超前镇痛对腹腔镜手术患者术后疼痛及应激反应的影响[J].河北医药,2023,45(19): 2920-2924.
- [16] Miller AC. What's New in Critical Illness and Injury Science Evidence and limitations for using S100 $\beta$  to diagnose and risk stratify

critically ill patients with delirium [J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2023, 13(3): 83-84.

- [17] 齐洪武,曾维俊,刘岩松,等.神经元特异性烯醇化酶在中枢神经系统损伤中的应用研究进展[J].疑难病杂志,2023,22(10): 1106-1110.
- [18] 杨悦,杨磊,吴昱,等.右美托咪定介导Wnt通路对七氟醚诱导的新生大鼠认知功能障碍的影响[J].中国医学科学院学报,2021,43(2): 235-246.