·临床研究·

体外循环下心脏瓣膜置换术后应用右美托咪定联合氯胺酮或瑞芬太尼的脑保护作用

吴卞梁[1,2],黄义洲[2],刘月[2],袁林芳[2],赵文静[1*]
(徐州医科大学附属医院:[1]重症医学科,[2]麻醉科,徐州 221000)

【摘 要】 **目的** 比较体外循环下心脏瓣膜置换术(CVR)后应用右美托咪定联合氯胺酮或瑞芬太尼的脑保护作用。**方法** 选择2017年3月至2018年2月在徐州医科大学附属医院麻醉科择期行体外循环下CVR的患者90例,术后返回重症监护室(ICU)进行镇静。根据镇静剂的不同将患者分为右美托咪定联合氯胺酮组(DK组)和右美托咪定联合瑞芬太尼组(DR组),各组45例。其中DK组给予右美托咪定0.2~0.7 μg/(kg·h)、氯胺酮0.3~0.5 mg/(kg·h)静脉泵注;DR组右美托咪定用法与DK组相同,瑞芬太尼以2.5~5.0 μg/(kg·h)静脉泵注。监测患者的血流动力学指标平均动脉压(MAP)和平均心率(MHR),并分别于镇静前(T_0)、镇静后2 h(T_1)、6 h(T_2)、12 h(T_3)、24 h(T_4)检测脑损伤指标中枢神经特异蛋白S100β及神经元特异性烯醇化酶(NSE)的浓度;记录在ICU期间患者谵妄情况,右美托咪定、地佐辛及氟哌啶醇用量,苏醒时间、拔管时间、ICU停留时间、术后住院时间及不良事件发生率。采用SPSS 19.0软件进行统计分析。组间比较采用t检验、χ^2检验或秩和检验,组内比较采用重复测量方差分析。**结果** T_{1-4}时2组患者S100β及NSE水平较T_0均显著降低($P<0.05$),且相较于DR组,DK组在T_{1-4}时的S100β及T_{1-3}时的NSE下降更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。镇静前2组患者MAP及MHR差异不显著,镇静后DK组患者30 min~9 h的MAP及30 min~8 h的MHR显著高于DR组,差异有统计学意义($P<0.01$)。且DK组患者MAP及MHR较DR组波动较平缓。与DR组比较,镇静过程中DK组患者右美托咪定[(374.3±52.7) *vs* (504.6±69.3)μg]、地佐辛[(9.6±2.7) *vs* (15.6±3.3)mg]及氟哌啶醇[(29.7±3.2) *vs* (46.6±3.4)mg]、低血压率[6.6% (3/45) *vs* 24.4% (11/45)]、心动过缓[4.4% (2/45) *vs* 20.0% (9/45)]、苏醒时间[(457.2±14.5) *vs* (504.2±16.9)min]、拔管时间[(511.7±15.9) *vs* (553.5±20.9)min]显著降低($P<0.05$),但谵妄比例、恶心/呕吐、ICU停留时间及术后住院时间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 体外循环下CVR后患者应用右美托咪定联合氯胺酮或瑞芬太尼具有相似的镇静镇痛效果,但前者脑保护作用更加显著,其血流动力学更合理、平稳,且不良反应发生率明显下降。

【关键词】 体外循环;心脏瓣膜置换术;氯胺酮;右美托咪定;瑞芬太尼
【中图分类号】 R619+.5 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.09.148

Cerebral protection by dexmedetomidine-ketamine and dexmedetomidine-remifentanil after cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass: a comparative study

WU Bian-Liang[1,2], HUANG Yi-Zhou[2], LIU Yue[2], YUAN Lin-Fang[2], ZHAO Wen-Jing[1*]
([1]Department of Intensive Medcine, [2]Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

【**Abstract**】 **Objective** To compare the brain protection by the combination of dexmedetomidine with ketamine or remifentanil in the patients after cardiac valve replacement(CVR) under cardiopulmonary bypass. **Methods** Ninety patients were selected for the study, who were transferred to ICU for sedation after elective CVR under cardiopulmonary bypass in the Anesthesiology Department of Xuzhou Medical University Hospital from March 2017 to February 2018. The patients were divided into dexmedetomidine-ketamine group (DK group) and dexmedetomidine-remifentanil group (DR group), with 45 patients in each group. Both groups received dexmedetomidine 0.2 -0.7 μg/(kg · h) *via* intravenous pumping, but ketamine 0.3 -0.5 mg/(kg · h) was administered in the DK group and remifentanil 2.5 -5.0 μg/(kg · h) in DR group *via* intravenous pumping. The patients were monitored for the hemodynamic parameters

收稿日期: 2018-03-07; **修回日期**: 2018-05-27
基金项目: 六大人才高峰省级D类资助项目(2009059);徐州市科技厅课题(KC16SY150)
通信作者: 赵文静,E-mail: zhaowj886@sina.com

including the mean arterial pressure (MAP) and mean heart rate (MHR). The brain injury severity indices including central nerve specific protein (S100β) and neuron-specific enolase (NSE) were measured before sedation (T_0), and 2 h (T_1), 6 h (T_2), 12 h (T_3) and 24 h (T_4) after sedation. Records were kept of the delirium incidence, dosage of dexmedetomidine, haloperidol and dezocine, awakening time, extubation time, duration of ICU stay, postoperative hospital stay and incidence of adverse events. SPSS statistics 19.0 was used for data processing. Student's *t* test, Chi-square test or rank-sum test were used for intergroup comparison, and repeated measurement variance analysis for intragroup. **Results** The levels of S100β and NSE at T_{1-4} in both groups were significantly lower than those at T_0 ($P<0.05$). The decrease of S100β at T_{1-4} and the NSE at T_{1-3} in the DK group was greater than that in the DR group, difference being statically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in MAP and MHR between 2 groups before sedation. MAP at 30 min-9 h and MHR 30 min-8 h after sedation in the DK group were significantly higher than those in the DR group, and the differences were statistically significant ($P<0.01$). The fluctuation of MAP and MHR in the DK group was more moderate than in the group DR. During sedation, the recordings in the DK group were significantly lower than those in the DR group of the concentration of dexmedetomidine [(374.3±52.7) *vs* (504.6±69.3) μg], dezocine [(9.6±2.7) *vs* (15.6±3.3) mg] and haloperidol [(29.7±3.2) *vs* (46.6±3.4) mg]; occurrences of hypotension [6.6% (3/45) *vs* 24.4% (11/45)] and bradycardia [4.4% (2/45) *vs* 20.0% (9/45)]; and awakening time [(457.2±14.5) *vs* (504.2±16.9) min] and extubation time [(511.7±15.9) *vs* (553.5±20.9) min] ($P<0.05$), but no significant differences were observed in delirium ratio, nausea/vomiting, ICU stay time and postoperative hospital stay ($P>0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidin-ketamine and dexmedetomidin-remifentanil have similar sedative and analgesic effects after CVR with cardiopulmonary bypass, but the former provides more significant cerebral protection with more reasonable and stable hemodynamics and significantly decreased occurrences of adverse reactions.

【Key words】 cardiopulmonary bypass; cardiac valve replacement; ketamine; dexmedetomidine; remifentanil

This work was supported by the Project of Six Major Talents Summit of Jiangsu Province, Level D (2009059) *and the Projects of the Bureau of Science and Technology of Xuhzou Municipality* (KC16SY150).

Corresponding author: *ZHAO Wen-Jing*, *E-mail*: *zhaowj886@sina.com*

体外循环下心脏瓣膜置换术(cardiac valve replacement, CVR)创伤很大,多数患者术后需进入重症监护室(intensive care unit, ICU)监护并实施有创机械通气。除了心脏之外,脑损伤是体外循环的严重并发症之一[1],虽然脑保护策略在体外循环心脏手术围术期中的应用越来越广泛[2,3],但体外循环术后神经系统并发症发生率并未明显降低[3]。而且目前临床上使用的镇静镇痛药物有一定的呼吸及循环抑制作用,不利于术后各脏器功能的恢复。右美托咪定是高选择性α2肾上腺素能受体激动剂,对呼吸循环影响较小,具有镇静和镇痛作用,常用于CVR[4];近期研究发现,使用亚麻醉剂量的氯胺酮可明显减轻其诱发的精神系统症状[5],且对血流动力学的影响较小[6],其中中枢神经特异蛋白S100β与神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)已被证实为体外循环后脑损伤的指标,可敏感检测出轻度脑损伤[7]。本研究拟探讨体外循环下CVR后患者联合应用右美托咪定及氯胺酮的脑保护作用,并与目前临床常规应用右美托咪定联合瑞芬太尼方案比较,以期为临床用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年3月至2018年2月在徐州医科大学附属医院麻醉科行体外循环下CVR的患者90例,其中男性39例,女性51例,年龄45~75岁。纳入标准:(1)术前美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级Ⅱ或Ⅲ级;纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级Ⅱ或Ⅲ级。(2)体质量指数(body mass index, BMI)18~28 kg/m^2。(3)术前简易智能状态检查量表得分>27分,预计体外循环时间>30 min。排除标准:(1)合并肝肾功能严重障碍;(2)有脑血管、神经精神疾病或脑外伤手术史;(3)非首次心脏手术;(4)近期服用抗精神失常类药物;(5)高血压未控制或控制不良。患者术后转入ICU,根据镇静药物不同将患者分为右美托咪定联合氯胺酮(dexmedetomidine combined with ketamine, DK)组和右美托咪定联合瑞芬太尼(dexmedetomidine combined with remifentanil, DR)组,各组45例。研究获得本院医学伦理委员会批准(XYFY2018-KL007-01),患者或家属均签署知情同意书。

1.2 方法

患者术后直接转入ICU,由指定医师根据急性生理学及慢性健康评估Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)系统进行疾病严重程度评估;常规方法监测患者脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO_2);患者均采用压力控

制模式支持呼吸，维持潮气量6～8 ml/kg，吸入氧浓度40%，呼气末正压通气（positive end expiratory pressure，PEEP）3～5 cmH_2O（1 cmH_2O =0.098 kPa）。DK组患者给予右美托咪定（江苏恩华药业股份有限公司）0.2～0.7 μg/（kg·h）、氯胺酮（江苏恒瑞医药股份有限公司）0.3～0.5 mg/（kg·h）静脉匀速泵入；DR组右美托咪定用法与DK组相同，瑞芬太尼（江苏恩华药业股份有限公司）2.5～5.0 μg/（kg·h）静脉匀速泵入；2组药物由研究人员装入外观相同的注射器内，均用生理盐水稀释至40 ml。分别根据行为疼痛量表（behavioral pain scale，BPS）及Ramsay镇静评分表对患者每2 h进行一次镇痛或镇静评估。如药物使用量已达最大限度，患者仍出现痛苦面容、烦躁不安时追加地佐辛5 mg/次，保证患者处于浅镇静状态。当患者清醒且无明显躁动，肌力完全恢复，循环功能稳定，动脉血氧分压（arterial partial pressure of oxygen，PaO_2）>90 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）时拔除气管导管。拔管后每6 h根据ICU谵妄诊断的意识状态评估法（confusion assessment method for the dia-gnosis of delirium in the ICU，CAM-ICU）对患者进行谵妄评估，直到患者出院或死亡，评估间歇期若有谵妄表现亦做记录并给予药物治疗。谵妄评估标准：（1）精神状态突然改变或起伏不定；（2）注意力散漫；（3）思维无序；（4）意识变化（完全清醒以外的任何意识状态，如警觉、嗜睡、昏睡或昏迷）。当具备特征（1）和（2），且符合（3）或（4）者，即可诊断为谵妄。对发生谵妄患者给予氟哌啶醇5～10 mg（单次）肌肉注射治疗。

1.3 指标检测

所有数据采集均由专门的研究人员进行。主要指标：（1）分别于镇静前（T_0），镇静后2 h（T_1）、6 h（T_2）、12 h（T_3）及24 h（T_4）采集颈内静脉球部血样3 ml，5000转/min离心10 min，分离血浆，严格按照S100β及NSE试剂盒（上海岚派公司）说明书检测S100β及NSE；（2）镇静前及镇静后24 h患者平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）及平均心率（mean heart rate，MHR）水平；（3）记录术后住院期间患者谵妄发生情况。次要指标：患者入ICU后24 h内右美托咪定、地佐辛及术后住院期间氟哌啶醇用量、苏醒时间、拔管时间、ICU停留时间、术后住院时间及不良事件发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用t检验，组内比较采用重复测量方差分析。计数资料以例数（百分率）表示，组间比较采用χ^2检验，等级资料采用秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组患者一般资料比较

2组患者年龄、性别、BMI、ASA分级、NYHA分级、手术时间、体外循环时间、主动脉钳夹时间、APACHEⅡ、Ramsay评分、BPS评分及SpO_2等比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$；表1），具有可比性。

2.2 2组患者不同时间点S100β和NSE水平比较

镇静前2组患者S100β蛋白及NSE水平无明显差异（$P>0.05$）。$T_{1\sim4}$时2组患者S100β及NSE水平较T_0均显著降低（$P<0.05$）；与DR组比较，DK组在$T_{1\sim4}$时S100β蛋白及$T_{1\sim3}$时NSE水平下降

表1 2组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between 2 groups （n=45）

Item	DK group	DR group	P value
Age（years，$\bar{x} \pm s$）	57.8±7.9	59.2±8.3	0.414
Gender（male/female，n）	20/25	21/24	0.832
BMI（kg/m^2，$\bar{x} \pm s$）	23.4±2.3	23.6±2.1	0.738
ASA grade（Ⅱ/Ⅲ，n）	10/35	12/33	0.624
NYHA grade（Ⅱ/Ⅲ，n）	8/37	10/35	0.598
Time of cardiopulmonary bypass（min，$\bar{x} \pm s$）	83.7±8.2	86.1±7.3	0.146
Operation time（min，$\bar{x} \pm s$）	147.8±10.3	150.2±9.7	0.263
Aorta clamping time（min，$\bar{x} \pm s$）	56.9±6.5	57.6±7.5	0.610
APACHEⅡ（scores，$\bar{x} \pm s$）	12.6±3.5	12.7±3.6	0.930
Ramsay score（2/3/4，n）	10/15/20	9/17/19	0.965
BPS score（3/4/5，n）	14/22/9	15/19/11	0.910
SpO_2（%，$\bar{x} \pm s$）	97.3±2.3	96.7±3.2	0.328

DK：dexmedetomidine combined with ketamine；DR：dexmedetomidine combined with remifentanil；BMI：body mass index；ASA：American Society of Anesthesiologists；NYHA：New York Heart Association；APACHEⅡ：acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ；BPS：behavioral pain scale；SpO_2：pulse oxygen saturation

显著,差异有统计学意义($P<0.05$;表2)。

2.3 2组患者镇静前后血流动力学指标比较

镇静前2组患者血流动力学指标差异不显著,镇静后DK组患者30 min~9 h MAP显著高于DR组,30 min~8 h MHR显著高于DR组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。DK组患者MAP及MHR较DR组波动较平缓(图1)。

2.4 2组患者镇静情况比较

与DR组比较,镇静过程中DK组患者右美托咪定、地佐辛及氟哌啶醇、低血压率、心动过缓(心率<55次/min)、苏醒时间、拔管时间显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。但2组患者谵妄比例、恶心/呕吐、ICU停留时间及术后住院时间差异无统计学意义($P>0.05$;表3)。

表2 2组患者不同时间点S100β和NSE水平比较

Table 2 Comparison of plasma S100β and NSE at different time points between two groups ($n=45$, μg/L, $\bar{x}\pm s$)

Group	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
DK					
S100β	1.78±0.13	1.09±0.29*#	0.61±0.11*#	0.44±0.11*#	0.23±0.07*#
NSE	15.81±3.82	11.33±5.31*#	8.65±4.88*#	6.37±4.15*#	5.13±3.65#
DR					
S100β	1.73±0.35	1.30±0.30#	0.88±0.24#	0.57±0.06#	0.35±0.08#
NSE	15.70±4.04	13.20±6.49#	11.22±5.32#	9.03±4.86#	5.47±3.18#

NSE: neuron-specific enolase; DK: dexmedetomidine combined with ketamine; DR: dexmedetomidine combined with remifentanil; T_0: before sedation; T_1: 2 h after sedation; T_2: 6 h after sedation; T_3: 12 h after sedation; T_4: 24 h after sedation. Compared with DR group, *$P<0.05$; compared with T_0, #$P<0.05$

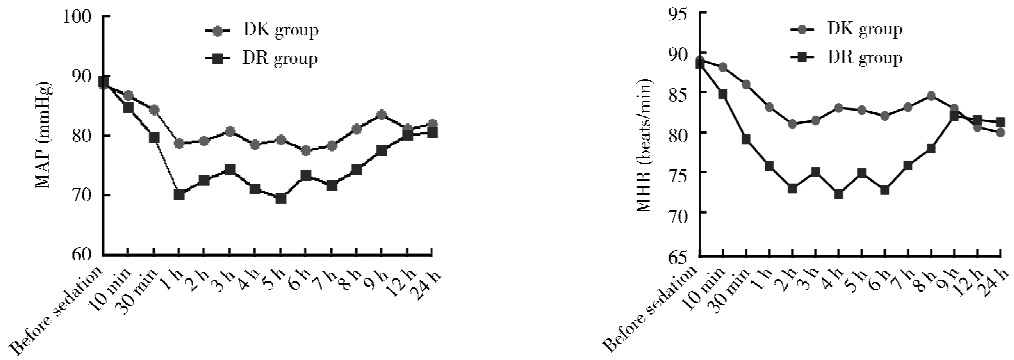


图1 2组患者镇静前及镇静后24 h内MAP及MHR比较

Figure 1 Comparison of MAP and MHR before and after sedation in 24 h between two groups

MAP: mean arterial blood pressure; MHR: mean heart rate. 1 mmHg=0.133 kPa

表3 2组患者镇静情况比较

Table 3 Comparison of sedation between two groups ($n=45$)

Item	DR group	DK group	P value
Delirium[n(%)]	13(28.9)	8(17.8)	0.213
Dexmedetomidine(μg, $\bar{x}\pm s$)	504.6±69.3	374.3±52.7	0.000
Dezocine(mg, $\bar{x}\pm s$)	15.6±3.3	9.6±2.7	0.000
Haloperidol(mg, $\bar{x}\pm s$)	46.6±3.4	29.7±3.2	0.000
Hypotension[n(%)]	11(24.4)	3(6.6)	0.020
Bradycardia[n(%)]	9(20.0)	2(4.4)	0.024
Nausea/vomiting[n(%)]	7(15.6)	4(8.9)	0.334
Awakening time(min, $\bar{x}\pm s$)	504.2±16.9	457.2±14.5	0.000
Time of extubation(min, $\bar{x}\pm s$)	553.5±20.9	511.7±15.9	0.000
Length of ICU stay(h, $\bar{x}\pm s$)	49.6±3.4	48.1±4.7	0.087
Postoperative hospital stay(d, $\bar{x}\pm s$)	7.3±1.3	6.9±1.2	0.094

DR: dexmedetomidine combined with remifentanil; DK: dexmedetomidineke combined with tamine; ICU: intensive care unit

3 讨 论

心脏手术是临床上创伤最大的手术之一，尤其是体外循环下的CVR，术后患者不仅疼痛程度剧烈，且血流动力学波动较大，加上患者术前均有一定程度的心功能不全，血流动力学不稳定，因此术后大部分患者需转入ICU继续治疗。在ICU期间适当的镇静镇痛对该类患者尤为重要[8]，可在一定程度上减轻患者的痛苦，减少术后应激反应，改善体外循环造成的脑损伤，提高患者术后的安全性[4]。但目前临床上使用的镇静镇痛性药物对心率、血压均有一定程度的抑制作用，且既往研究证实不同镇静镇痛性药物对心脏术后脑损伤作用有明显差别[9]。因此本研究通过检测患者镇静前后S100β、NSE浓度、血流动力学变化、相关并发症及术后住院时间等差异比较右美托咪定联合氯胺酮或瑞芬太尼对术后患者脑保护的作用。

本研究结果显示，在$T_{1\sim4}$时间点，2组患者S100β和NSE水平较术前均显著降低，与DR组比较，DK组患者S100β蛋白在$T_{1\sim4}$时间点、NSE在$T_{1\sim3}$时间点显著下降，差异有统计学意义（$P<0.05$），提示术后右美托咪定联合氯胺酮镇静对体外循环CVR患者脑损伤的改善作用较右美托咪定联合瑞芬太尼更强。其可能的机制如下：（1）右美托咪定是高选择性α2肾上腺素能受体激动剂，对心、肾和脑等器官有一定的保护作用[10]；（2）氯胺酮属于非竞争性N－甲基－D－天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic acid，NMDA）受体拮抗剂，一方面可以干扰兴奋性氨基酸（excitatory amino acids，EAA）与NMDA受体的正常结合，另一方面可以阻塞受体藕联的离子通道，减少NMDA受体介导的Ca^{2+}内流，对神经细胞起保护作用；（3）氯胺酮还可通过改变凋亡调节蛋白机制对神经系统起保护作用[7]。另有研究证实，亚麻醉剂量氯胺酮不仅有一定的神经保护作用而且血流动力学比较稳定[8]，本研究采用亚麻醉剂量氯胺酮联合右美托咪定，结果表明DK组患者MAP、MHR显著高于DR组，波动较小，低血压及心动过缓发生率也显著低于DR组，这与单可记[11]等人的研究结果类似，提示除了以上3种脑保护机制外，稳定的血流动力学可能也是改善脑损伤的因素。McVey等[12]研究认为，右美托咪定可以抑制氯胺酮引发的心动过速、高血压、分泌物过多及苏醒期躁动，而氯胺酮可以阻止右美托咪定引起的心动过缓和低血压，同时弥补右美托咪定镇静速度较慢、镇痛不足的缺点，两药物联用可以“取长补短”。Luscri等[13]研究也证实了这一点。

有文献报道，心脏外科术后患者谵妄的发生率为13.5%～53.0%[14]，老年住院患者发生率约为25%[15]。采用右美托咪定镇静和术后快速的苏醒策略可以减少心脏手术后谵妄的发生[16]，但目前关于氯胺酮对术后谵妄的作用报道不一。Hudetz等[17]研究表明，氯胺酮可通过抗炎作用减少体外循环术后谵妄的发生率，而Eisenach[18]研究发现氯胺酮对术后谵妄的改善几乎没有作用。在本研究中，我们发现虽然2组谵妄的发生率并无统计学意义，但DK组谵妄的发生趋势低于DR组，且24 h内氟哌啶醇的用量显著少于DR组，提示右美托咪定联合亚麻醉剂量氯胺酮可能有助于减少术后谵妄发生，这可能与DK组苏醒时间及拔管时间较短有关，具体机制及氯胺酮对术后谵妄的影响需进一步行大样本研究。试验中为保证每位患者的BPS为3～5分、Ramsay为2～4分，联合用药的药物剂量均可在一定范围内调整，当患者出现痛苦面容时追加地佐辛5 mg/次。结果显示DK组右美托咪定及地佐辛用量均明显少于DR组，提示右美托咪定联合氯胺酮可发挥更强的镇静镇痛作用。但2组患者在恶心/呕吐、ICU停留时间及术后住院时间等方面差异无统计学意义，表明2种镇痛镇静方案总体效果类似。

综上，对体外循环CVR后入ICU的患者，右美托咪定联合氯胺酮的镇静镇痛方式对其脑损伤的改善作用更好，且血流动力学更加稳定合理，术后不良反应发生率更低，ICU停留时间明显缩短，可作为此类患者临床用药的一种新型参考方式。

【参考文献】

[1] 张瑜，张铁铮，孙莹杰，等. 异丙酚不同镇静深度对体外循环心脏瓣膜置换术患者脑损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志，2013，33(9)：1040－1043. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2013.09.002.
Zhang Y, Zhang TZ, Sun YJ, *et al*. Effects of different sedation depths of propofol on brain injury in patients undergoing cardiac valve replacement with cardiopulmonary bypass [J]. Chin J Anesthesiol, 2013, 33(9): 1040－1043. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2013.09.002.

[2] Erdem AF, Sahin YN, Dogan N, *et al*. Effects of sevoflurane and propofol on S100β and neuron-specific enolase protein levels during cardiopulmonary bypass [J]. Niger J Clin Pract, 2016, 19(2): 278－283. DOI: 10.4103/1119-3077.164346.

[3] Liu Y, Xu Y, Li DZ, *et al*. Comparison of S100β and NSE between cardiac surgery and interventional therapy for children[J]. Pediatr Cardiol, 2009, 30(7): 893－897. DOI: 10.1007/s00246-009-9454-x.

[4] Mogahd MM, Mahran MS, Elbaradi GF. Safety and efficacy of ketamine-dexmedetomidine *versus* ketamine-propofol combinations for sedation in patients after coronary artery bypass graft surgery[J]. Ann Card Anaesth, 2017, 20(2): 182 – 187. DOI: 10.4103/aca.ACA_254_16.

[5] 任芹, 朱莉敏, 许华, 等. 单次亚麻醉剂量氯胺酮对结直肠肿瘤患者术后早期情绪反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(4): 317 – 320.
Ren Q, Zhu LM, Xu H, *et al*. Effect of a single sub-anesthetic dose of ketamine on emotion of patients with colorectal cancer during early period of postoperation[J]. J Clin Anesthesiol, 2016, 32(4): 317 – 320.

[6] 康芳, 李娟, 马骏, 等. 右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者脑损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(12): 1457 – 1459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2012.12.011.
Kang F, Li J, Ma J, *et al*. Effect of dexmedetomidine on cerebral injury in patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass[J]. Chin J Anesthesiol, 2012, 32(12): 1457 – 1459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2012.12.011.

[7] 殷积慧, 衣玉胜. 氯胺酮脑保护作用的可能机制[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2007, 28(2): 191 – 192, 121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2007.02.027.
Yin JH, Yi YS. Protective mechanisms of ketamine on ischemia induced cerebral damage[J]. Int J Anesth Resus, 2007, 28(2): 191 – 192, 121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2007.02.027.

[8] Liu X, Zhang K, Wang W, *et al*. Dexmedetomidine *versus* propofol sedation improves sublingual microcirculation after cardiac surgery: a randomized controlled trial[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2016, 30: 1509 – 1515. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.05.038.

[9] 张加强, 张卫. 右美托咪定对体外循环下心脏瓣膜置换术患者炎性反应的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(10): 1188 – 1191. DOI: 10.3760/ema.J.issn.0254-1416.2013.10.008.
Zhang JQ, Zhang W. Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patiens undergoing cardiac valve eplacement with cardiopulmonary bypass[J]. Chin J Anesthesiol, 2013, 33(10): 1188 – 1191. DOI: 10.3760/ema.J.issn.0254-1416.2013.10.008.

[10] 李宝永, 蒲国华, 刘铁军. 右美托咪定与亚麻醉剂量氯胺酮对老年患者腹腔镜胆囊术后认知功能的影响[J]. 中国医刊, 2015, 50(4): 86 – 89. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2015.04.026.
Li BY, Pu GH, Liu TJ. Dexmedetomidine and subanesthetic dose of ketamine on cognitive function in elderly patients after laparoscopic cholecystectomy[J]. Chin J Med, 2015, 50(4): 86 – 89. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2015.04.026.

[11] 单可记, 段慧, 顾珊珊, 等. 右美托咪定联合氯胺酮与右美托咪定联合芬太尼程序镇静比较[J]. 医学信息, 2015, 28(3): 67. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.03.088.
Shan KJ, Duan H, Gu SS, *et al*. Comparison of the sedation between dexmedetomidine combined with ketamine and dexmedetomidine combined with fentanyl[J]. Med Inf, 2015, 28(3): 67. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2015.03.088.

[12] McVey JD, Tobias JD. Dexmedetomidine and ketamine for sedation during spinal anesthesia in children[J]. J Clin Anesth, 2010, 22(7): 538 – 545. DOI: 10.1016/j.jclinane.2010.03.002.

[13] Luscri N, Tobias JD. Monitored anesthesia care with a combination of ketamine and dexmedetomidine during magnetic resonance imaging in three children with trisomy 21 and obstructive sleep apnea[J]. Paediatr Anaesth, 2006, 16(7): 782 – 786. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.01857.

[14] Koster S, Oosterveld FG, Hensens AG, *et al*. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(6): 1883 – 1887. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.08.020.

[15] Koster S, HensenAG, Shvormans MJ, *et al*. Risk factors of delirium after cardiac surgery: a systematic review[J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2011, 10(4): 197 – 204. DOI: 10.1016/j.ejcnurse.2010.09.001.

[16] Lin Y, Chen J. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery[J]. J Card Surg, 2012, 27(4): 481 – 492. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2012.01472.x.

[17] Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, *et al*. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2009, 23(5): 651 – 657. DOI: 10.1053/j.jvca.2008.12.021.

[18] Eisenach JC. Ketamine fails to prevent postoperative delirium[J]. Lancet, 2017, 390(10091): 206 – 208. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31504-0.

（编辑：张芙）