

· 综述 ·

右美托咪定对老年患者围术期神经认知功能障碍的影响

安丽媛¹, 李兵^{2*}, 苏纲²

(¹ 云南大学附属医院麻醉科, 昆明 650031; ² 昆明市第一人民医院麻醉科, 昆明 650034)

【摘要】 围术期神经认知功能障碍是老年患者术后常见的并发症, 不仅增加患者住院时间, 还会增加经济负担。它的发生可能与无菌手术或麻醉介导的炎症反应、血脑屏障受损、中枢神经系统炎症反应、胶质细胞激活、氧化应激及中枢神经系统相关通路激活和神经递质的释放等因素有关。右美托咪定是一种高选择性 α_2 -肾上腺受体激动剂, 自美国食品药品监督管理局批准上市以来被广泛运用临床, 且具有心、脑及肾等重要器官保护作用。目前, 有报道称对减低围术期认知功能障碍有一定的作用, 但未来还需更多的试验以探究其对于认知功能的远期影响。

【关键词】 老年人; 右美托咪定; 围术期神经认知功能障碍

【中图分类号】 R454

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.03.049

Effect of dexmedetomidine on perioperative neurocognitive disorders in the elderly

AN Li-Yuan¹, LI Bing^{2*}, SU Gang²

(¹Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming 6500314, China; ²Department of Anesthesiology, Kunming First People's Hospital, Kunming 650034, China)

【Abstract】 Perioperative neurocognitive disorders are common postoperative complications in the elderly after surgery, which not only prolong the length of hospital stay but also enhance economic burden. What's more, their occurrence may be related to inflammatory response, blood-brain barrier damage, central nervous system inflammation, microglia activation, oxidative stress, and activation of central nervous system related pathways and neurotransmitter release induced by aseptic surgery or anesthesia surgery. Dexmedetomidine is a selective α_2 adrenal agonists and widely used in clinical practice since being approved by the U. S. Food and Drug Administration, and shows protective effects on important organs such as the heart, brain and kidneys. At present, evidence shows that dexmedetomidine has certain effect on reducing perioperative cognitive impairment, but more researches are needed in the future to explore its long-term impact on cognitive function.

【Key words】 aged; dexmedetomidine; perioperative neurocognitive disorders

This work was supported by the Postgraduate Innovation Fund of Kunming Medical University (2020S068).

Corresponding author: LI Bing, E-mail: 15877991518@139.com

根据我国国家卫生统计局 2018 年调查数据显示, 我国 >65 岁人口占我国总人口的 11.9%^[1]; 在美国每年约有 1 900 万 >65 岁的老年人接受麻醉^[2]。老年患者术后并发症较多, 围术期神经认知功能障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND) 是其中常见的一种。老年患者术后 7 d 该并发症的发生率为 17%~43%, 术后 3 个月也高达 17%, 在心脏大血管手术中的发病率则更高, 可对患者的健康、经济及社会能力造成影响, 增加死亡风险^[3,4]。这就使得降低 PND 发生率以及增加老年患者术后安全性成为目前老年患者相关的热门研究课题。右美托咪

定(dexmedetomidine, DEX) 是现阶段临床常用的一种麻醉辅助佐剂, 目前多项动物和临床试验证明, 其可改善术后认知损伤水平。现就 DEX 对术后神经认知功能障碍的影响进行综述。

1 围术期认知功能障碍发生机制

术后认知功能下降首次由 Bedford 教授提出, 于 1998 年由 Moller 等^[5]组成的术后认知功能障碍(post-operative cognitive dysfunction, POCD) 国际多中心研究小组正式命名为 POCD。2018 年, 多学科专家研究小组推荐将 POCD 更名为围术期神经认知

收稿日期: 2020-12-26; 接受日期: 2021-03-12

基金项目: 昆明医科大学研究生创新基金(2020S068)

通信作者: 李兵, E-mail: 15877991518@139.com

功能障碍^[6]。我国以俞卫锋教授为组长的 PND 研究协作组经过多次的讨论后也推荐将其更名。POCD 至提出之日起,学者们^[7,8]进行了大量的基础和临床试验,提出了神经递质学说、表观遗传学说、血脑屏障学说及中枢炎症反应等学说。中枢神经系统炎症学说指出 PND 的发生可能与麻醉及无菌手术等导致外周炎症反应有关。外周炎症反应的发生可使炎症因子和炎症介质释放增加,它们通过直接损伤血脑屏障上相关受体及炎症通路等方式,破坏血脑屏障完整性,介导中枢神经系统和海马区炎症反应、激活海马区小胶质和星型胶质细胞,大脑炎症细胞释放大量炎症产物,外周和中枢抗炎-促炎平衡紊乱,最终产生围术期神经认知功能障碍^[9]。

2 DEX 对围术期认知功能障碍的影响

DEX 化学结构与可乐定相似,是一种高效及高选择性的 α_2 -肾上腺受体激动药,为咪唑类衍生物,具有镇静、镇痛、抗交感神经活性和抗焦虑的药理特性^[10,11]。DEX 的药物说明术中推荐麻醉诱导前 10~15 min 静脉持续泵入 0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷量,0.2~0.7 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 维持;但老年患者肾功能降低,围术期低血压及心动过缓发生率较高,因此建议>65 岁老年患者在使用过程中适当减少负荷量,以 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 泵注 10 min 以上,且严密监测患者肾功能及血流动力学。研究表明 DEX 可通过各种方式减低术后神经认知功能的发生率,甚至对改善术后谵妄也有作用,可能主要与调控以下几个方面相关^[12,13]。

2.1 减低外周炎症反应

大量研究表明,麻醉、手术导致组织损伤诱导局部和全身炎症反应,与认知功能紊乱密切相关;如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症介质的表达水平与认知功能障碍有关^[14]。学者们提出 DEX 可降低认知功能障碍的发生,其主要可能与以下抗炎机制相关:(1)可激活 α_2 -肾上腺素能受体、抑制交感神经兴奋、激活胆碱能受体兴奋迷走神经、上调抗炎通路及降低促炎因子的水平;(2)调节单核巨噬细胞趋化和吞噬功能;(3)直接和间接抑制炎症因子的释放^[15-17]。Wang 等^[18]通过 DEX 对异氟醚诱导小鼠的认知功能障碍的研究中发现,DEX 可显著抑制衰老大鼠的 TNF- α 、IL-1 β 、MDA 及 SOD 表达和 caspase-3 的活性,最终通过抗氧化、抗炎和抗凋亡作用减轻高龄大鼠中异氟烷引起的认知障碍。解春艳等^[19]通过对

小鼠肺组织苏木精-伊红染色发现 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 EDX 可降低肺组织中性粒细胞等炎症细胞激活、迁移及聚集;Kawasaki 等^[20]提出 DEX 可抑制内毒素/脂多糖诱导的 IL-6、TNF- α 、IL-8 和高迁移率族 box 1 蛋白(high mobility group box-1, HMGB1)的释放,发挥抗炎作用,减轻人体全血中炎症介质含量。

2.2 改善血脑屏障

正常情况下因为血脑屏障的存在和中枢神经系统缺乏淋巴管道,所以中枢神经系统对外周炎症因子是不通透的状态。He 等^[21]通过对高龄小鼠的研究发现,麻醉或手术可激活系统炎症反应,损伤相关分子模式,包括 HMGB1,释放入循环系统,其可导致血脑屏障结构和功能障碍, HMGB1 与海马区晚期糖基化受体(advanced glycation end products, RAGE)结合,激活中枢炎症反应,最终影响认知功能。王慧娴等^[22]建立肠穿孔相关性脓毒症小鼠模型,经小鼠腹腔注射 DEX,发现使用 DEX 的脓毒症小鼠脑组织水肿情况和伊文氏蓝含量较对照组减少;增加海马 CA1 区 Claudin-5 蛋白和紧密连接蛋白 ZO-1 表达。伊文氏蓝正常情况下不可通过血脑屏障,当血脑屏障受损时,可在脑组织中监测到 ZO-1 和 Claudin-5 参与了血脑屏障神经性血管的组成。因此,推测 DEX 可能通过改善血脑屏障的通透性发挥保护血脑屏障及脑功能作用。

2.3 降低中枢炎症反应

外周炎症因子导致的血脑屏障内皮细胞激活和功能紊乱被认为是中枢神经系统炎症反应的基础。围术期患者在多种刺激因素影响下,血脑屏障完整性受损,外周炎症介质进入中枢,导致中枢炎症反应,刺激小胶质和星型胶质细胞活化,通过产生更多炎症因子或者是通过上调 HMGB1-toll 样小体受体(toll-like receptors, TLR)/RAGE-核周因子-kB(nuclear factor Kappa B, NF- κB)通路的表达,导致中枢炎症反应更加剧烈,时间更长。过度炎症反应影响中枢免疫系统促炎-抗炎的动态平衡,最终对认知功能产生影响。Chen 等^[23]通过 DEX 对高龄肝叶切除小鼠术后认知功能障碍海马区的观察,发现 DEX 能降低小鼠海马区小胶质细胞的激活,抑制海马区炎症和小胶质细胞释放炎症介质,调控认知功能下降程度。临床试验表明 BDNF 参与调节大脑神经可塑性和高阶脑功能,如学习、记忆和行为,POCD 的减低与脑脊液 BDNF 浓度减低有关^[24]。学者们通过对 10 个研究中心 536 例接受胃肠道手术的老年患者术后 3 d 至 6 个月认知功能和术后 3、7 d 血清脑源性神经营养因子(brain derived neuro-

trophic factor, BDNF)的研究发现,DEX可降低患者术后3、7 d BDNF血清浓度和术后1个月POCD的发生,对减低术后立即发生的谵妄也有统计学意义^[25]。中枢神经特异性蛋白(calcium binding protein β , S100- β)星形胶质细胞和少突胶质细胞合成分泌一种蛋白,具有促进星形胶质细胞的生长、增殖和分化作用,同时对学习和记忆也有影响;但当S100- β 表达过度时,可检测到神经元和神经胶质细胞的凋亡数量增加,产生神经毒性,是反应脑损伤的重要标志物^[26]。汪懿等^[27]在一项meta分析中指出,DEX组和对照组相比患者血浆中S100- β 的浓度显著减低。综上,DEX可通过减轻中枢炎症反应,尤海马区炎症反应,抑制小胶质细胞活化,下调中枢炎症因子的释放,减少BDNF和S100- β 的表达,保护炎症所致的脑功能异常。

2.4 减弱应激反应

拟行手术患者进入手术室后,生理和心理都处于较强的应激状态,交感神经兴奋性增加,相当强度的应激对于患者适应环境、增强抵抗力和维持内环境稳定、术后快速恢复有一定的好处,但是过强的应激则对机体有害。McEwen等^[28]指出海马是应激时释放的相关激素重要作用靶点,是中枢神经系统易损区域。在强烈应激状态下,海马区细胞结构和功能发生改变,最终对学习和记忆产生影响。有研究通过DEX对患者应激反应的研究发现,DEX可能通过降低应激水平,减少患者血清中皮质醇、儿茶酚胺类物质、血糖、C-反应蛋白及血管紧张素等应激相关产物的浓度,达到减轻PND发生率的作用^[29,30]。

2.5 对炎症通路影响

研究指出DEX可破坏交感-副交感神经平衡,使迷走神经突触前膜释放乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)增加,Ach与巨噬细胞表面的 α -7烟碱型乙酰胆碱受体(α 7nAChR)结合,通过 α 7nAChR依赖性胆碱能抗炎途径抑制炎症介质的分泌,但不影响IL-10的释放,可降低炎症反应,改善认知功能。HMGB1可通过HMGB1-TLR/RAGE-NF- κ B炎症通路释放大量的炎症介质,参与PND的发生^[31]。有研究通过建立肠穿孔小鼠并发脓毒血症模型,并且使用不同剂量的DEX(5 μ g/kg组和10 μ g/kg组),发现DEX可降低小鼠全血、肺泡灌洗液及肺组织中的IL-6和TNF- α 浓度,同时也可抑制TLR-4mRNA、髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)mRNA的表达,抑制肺组织NF- κ B的激活,抑制TLR4/MyD88/MAPK/NF- κ B信号通路^[32]。Kokkola等^[33]提出,HMGB1不仅与TLR结合,也可

通过抑制HMGB1-RAGE-NF- κ B途径^[34],调节炎症反应的进行,减轻认知水平。

综上,随着老年患者在择期手术患者中占比增加问题的日益严重,探索术后认知功能障碍的病因及治疗方案,成为了目前亟待解决的医学问题。因为DEX独特的药理特性,使其成为改善PND的一种新型药物,且被运用于围术期,其机制可能与其抑制外周和中枢炎症反应,调节相关炎症通路、改善血脑屏障及下调应激反应有关。此外,全身麻醉苏醒期延长被认为与术后认知功能下降和谵妄的发生相关,大脑皮层和上行觉醒系统在全身麻醉苏醒中起到关键作用。因此,在今后的研究中我们可考虑探索DEX对其的影响。

【参考文献】

- [1] 国家统计局. 2018年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. [2019-02-28]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201902/t201902281651265.html>. National Bureau of Health Statistics. Statistical Bulletin on National Economic and Social Development [EB/OL]. [2019-02-28]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201902/t201902281651265.html>.
- [2] Number of procedures UaF. 2012[EB/OL]. [2017-06-01]. http://www.cdc.gov/nchs/data/nhds/4procedures/2010pro4_numberprocedure.pdf.
- [3] Evered L, Scott DA, Silbert B, *et al.* Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(5): 1179-1185. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318215217e.
- [4] Kapoor I, Prabhakar H, Mahajan C. Postoperative cognitive dysfunction[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2019, 23(Suppl 2): S162-S164. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23196.
- [5] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, *et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction[J]. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)07382-0.
- [6] Evered L, Silbert B, Knopman DS, *et al.* Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery — 2018[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(5): 872-879. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.087.
- [7] 孙晓玉, 高灿. 神经炎症反应在术后认知功能障碍中作用的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37(12): 1130-1134. DOI: 10.3760/cam.j. Issa. 1673-4378. 2016. 12. 017. Su XY, Gao C. Research progression of the neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction [J]. *Int J Anesth Resus*, 2016, 37(12): 1130-1134. DOI: 10.3760/cam.j. Issa. 1673-4378. 2016. 12. 017.
- [8] Riedel B, Browne K, Silbert B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014, 27(1): 89-97. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000032.
- [9] Skvarc DR, Berk M, Byrne LK, *et al.* Post-operative cognitive dysfunction: an exploration of the inflammatory hypothesis and

- novel therapies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84(1): 116–133. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.011.
- [10] Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 893–913. DOI: 10.1007/s40262-017-0507-7.
- [11] Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, *et al.* Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2001, 14(1): 13–21. DOI: 10.1080/08998280.2001.11927725.
- [12] Avramescu S, Wang DS, Choi S, *et al.* Preventing delirium: beyond dexmedetomidine[J]. *Lancet*, 2017, 389(10073): 1009. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30661-X.
- [13] Mansouri N, Nasrollahi K, Shetabi H. Prevention of cognitive dysfunction after cataract surgery with intravenous administration of midazolam and dexmedetomidine in elderly patients undergoing cataract surgery[J]. *Adv Biomed Res*, 2019, 8(4): 6. DOI: 10.4103/abr.abr_190_18.
- [14] Chen W, Liu B, Zhang F, *et al.* The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 4601–4605. DOI: 10.1017/cbo9781139628808.
- [15] Liu Z, Wang Y, Wang Y, *et al.* Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 35(7): 210–216. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.003. 4053.
- [16] Dong W, Chen MH, Yang YH, *et al.* The effect of dexmedetomidine on expressions of inflammatory factors in patients with radical resection of gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(15): 3510–3515.
- [17] Piazza O, Staiano RI, De Robertis E, *et al.* Effect of α 2-adrenergic agonists and antagonists on cytokine release from human lung macrophages cultured *in vitro*[J]. *Transl Med UniSa*, 2016, 15(7): 67–73.
- [18] Wang X, Zhao B, Li X. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced cognitive impairment through antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptosis in aging rat[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 17281–177288.
- [19] 解春艳,李云峰,梁江水,等. 右美托咪定对肠缺血再灌注损伤中自噬与凋亡的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(10): 761–764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.939-1001.2015.10.010.
Xie CY, Li YF, Luang JS, *et al.* The effect of dexmedetomidine on autophagy and apoptosis in intestinal ischemia reperfusion-induced lung injury[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2015, 38(10): 761–764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.939-1001.2015.10.010.
- [20] Kawasaki T, Kawasaki C, Ueki M, *et al.* Dexmedetomidine suppresses proinflammatory mediator production in human whole blood *in vitro*[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(5): 1370–1375. DOI: 10.1097/TA.0b013e31828db978.
- [21] He HJ, Wang Y, Le Y, *et al.* Surgery upregulates high mobility group box-1 and disrupts the blood-brain barrier causing cognitive dysfunction in aged rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(12): 994–1002. DOI: 10.1111/cns.12018. Epub 2012 Oct 19.
- [22] 王慧娟,侯立朝,熊利泽. 右美托咪定对脓毒症小鼠脑损伤的保护作用[J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(2): 143–147, 192. DOI: 10.13753/j. Issa1007-6611.2015.02.012.
Wang H, Hou LC, Xiong LZ. Protective effects of dexmedetomidine from brain injury in septic mice[J]. *J Shanxi Med Univ*, 2015, 46(2): 143–147, 192. DOI: 10.13753/j. Issa1007-6611.2015.02.012.
- [23] Chen N, Chen X, Xie J, *et al.* Dexmedetomidine protects aged rats from postoperative cognitive dysfunction by alleviating hippocampal inflammation[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(3): 2119–2126. DOI: 10.3892/mm.2019.0438.
- [24] Mitre M, Mariga A, Chao MV. Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(1): 13–23. DOI: 10.1042/CS20160044.
- [25] Cheng XQ, Mei B, Zuo YM, *et al.* A multicentre randomised controlled trial of the effect of intraoperative dexmedetomidine on cognitive decline after surgery[J]. *Anaesthesia*, 2019, 74(6): 741–750. DOI: 10.1111/anae.14606.
- [26] Ballard C, Jones E, Gauge N, *et al.* Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e37410. DOI: 10.1371/journal.pone.0037410.
- [27] 汪懿,文怀昌,金孝岷,等. 右美托咪定对全身麻醉下行非心脏手术老年患者术后早期认知功能影响的 meta 分析[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(1): 45–51. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5805.2017.01.013.
Wang Y, Wen HC, Jin XJ, *et al.* Effects of dexmedetomidine on early postoperative cognitive function after non-cardiac surgery in elderly patients: a meta-analysis[J]. *J Clin Anesthesiol*, 2017, 33(1): 45–51. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5805.2017.01.013.
- [28] McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity[J]. *Ann Rev Neurosci*, 1999, 22: 105–122. DOI: 10.1146/annurev.neuro.22.1.105.
- [29] Bekker A, Haile M, Kline R, *et al.* The effect of intraoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of recovery after major spinal surgery[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, 25(1): 16–24. DOI: 10.1097/ANA.0b013e31826318af.
- [30] 王毅源,陈元良,胡崇辉. 不同麻醉深度对腹腔镜胆囊切除术老年患者认知功能及应激反应的影响[J]. *全科医学临床与教育*, 2014, 12(4): 392–394. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2014.04.011.
Wang YY, Chen YL, Hu CH. Effect of different depth of anesthesia on cognition function and stress reaction in elders with laparoscopic cholecystectomy[J]. *Clin Educ Gen Pract*, 2014, 12(4): 392–394. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2014.04.011.
- [31] Rong H, Zhao Z, Feng J, *et al.* The effects of dexmedetomidine pretreatment on the pro- and anti-inflammation systems after spinal cord injury in rats[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 195–207. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.03.006.
- [32] Zhang J, Wang Z, Wang Y, *et al.* The effect of dexmedetomidine on inflammatory response of septic rats[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15(1): 68. DOI: 10.1186/s12871-015-0042-8.
- [33] Kukkola R, Andersson A, Mullins G, *et al.* RAGE is the major receptor for the proinflammatory activity of HMGB1 in rodent macrophages[J]. *Scand J Immunol*, 2005, 61(1): 1–9. DOI: 10.1111/j.0300-9475.2005.01534.x
- [34] Wang Y, Wang C, Zhang D, *et al.* Dexmedetomidine protects against traumatic brain injury-induced acute lung injury in mice[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(11): 4961–4967. DIO: 10.12659/MSM.908133.