

组治疗前后尿液检查 WBC(+)/HP 计数和前列腺液细菌培养转阴值, 差异显著($P<0.01$)。前列舒颗粒在改善下尿路感染症状、减轻患者疼痛、改善患者阴囊潮湿等症状方面效果明显, 同时可以降低前列腺炎症状评分(NIH-CPSI)又可以提高患者生活质量。

综上, 前列舒颗粒联用氧氟沙星及心理、生活指导治疗慢性前列腺炎疗效满意; 依中医证型治疗用药更有针对性, 未见明显不良反应。

REFERENCES

- [1] XU Z J, ZHENG W H, LI X Z. Research progress on treatment of chronic bacterial prostatitis [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm(中医药导报), 2014, 20(13): 65-68.
- [2] KRIEGER J N. Prostatitis syndrome: HOLMES K K, SPARLING P R, MARDH P A, et al. Sexually Transmitted Diseases [M]. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1999. 859-866.
- [3] 郑谊, 郭玉生, 江立富, 等. 前列舒颗粒剂的制备及临床疗效观察[J]. 解放军药学学报, 1998, 14(4): 215-216.
- [4] NICKL J C. Prostatitis: lessons from the 20th century [J]. BJU Int, 2000, 85(2): 179-185.
- [5] 方药中, 邓铁涛. 实用中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 148.
- [6] 姚乃礼. 中医证候鉴别诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 277.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 人民卫生

出版社, 2002.

- [8] 胡勇, 郑秀芬, 王瑞华, 等. 普适泰联合规律排精治疗III A型慢性前列腺炎的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25(28): 2621-2623.
- [9] XU N Z, JIN Z H, WANG Z J. Study on drug resistance of *Acinetobacter baumannii* before and after special anti-bacterial drugs remediation [J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2014, 32(3): 203-205.
- [10] LIN R F, HUANG P F, FANG S J, et al. Investigation of rational drug in pediatrics based on selected drug use indicators and children drug utilization index [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(7): 867-870.
- [11] GIANOPOULOS A, KORATZANIS G, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, et al. Pharmacokinetics of intravenously administered pefloxacin in the prostate; perspectives for its application in surgical prophylaxis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 28(3): 221-224.
- [12] 梁五爱, 陈清好, 吴晓红. 慢性前列腺炎患者的心理健康状况和心理护理[J]. 国际医药卫生导报, 2007, 3(13): 93.
- [13] HE L Q, FU Y L, MA Y, et al. The effects of Danggui Beimu Kushen decoction on TNF- α in prostates in rats with chronic bacterial prostatitis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2012, 18(2): 212-214.
- [14] 储开博. 八正散煎剂对实验性慢性细菌性前列腺炎大鼠前列腺组织病理形态的影响[J]. 光明中医, 2010, 25(3): 429-430.
- [15] FANG J W, ZHANG Z Q, PAN J H, et al. Analysis of the clinical manifestations of platelet and coagulation function in *Pynura segetum* Merr. induced hepatic venular occlusive disease [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(7): 874-875.

收稿日期: 2015-06-16

右美托咪定对开颅动脉瘤夹闭术患者的脑保护作用

徐涛, 黄杭飞, 杨运(中国人民武装警察部队浙江省总队杭州医院, 杭州 310051)

摘要: 目的 观察右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)对开颅动脉瘤夹闭术患者围术期炎症因子及神经损伤标记物表达的影响, 研究其脑保护作用。方法 择期开颅动脉瘤夹闭术患者 60 例, 随机数表法将其均分为对照组和右美托咪定组。右美托咪定组患者麻醉诱导前给予 DEX $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 然后以 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 速度持续输注至手术结束; 对照组患者在同时段给予等量生理盐水。分别于麻醉后切皮前(T_0)、载瘤动脉阻断开始时(T_1)、载瘤动脉阻断结束时(T_2)、手术结束时(T_3)、手术结束后 24 h(T_4)及手术结束后 72 h(T_5)6 个时间点从颈静脉球部采集血液标本, 采用 ELISA 法检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、星形胶质细胞 S100 蛋白的 β 亚型(beta isoform of S100 protein in astrocytes, S-100 β 蛋白)及神经元特异性烯醇化酶(neuronspecific enolase, NSE)。结果 $T_1\sim T_3$ 2 组 TNF- α 、IL-6、IL-10、S-100 β 及 NSE 均高于组内 T_0 ($P<0.05$), 右美托咪定组 TNF- α 、IL-6、S-100 β 及 NSE 均低于同时点对照组($P<0.05$), 右美托咪定组 IL-10 均高于同时点对照组($P<0.05$); T_4 时间点, 除右美托咪定组 TNF- α 、S-100 β 及 NSE 外, 2 组各指标均高于组内 T_0 ($P<0.05$), 右美托咪定组 IL-6 及 NSE 低于同时点对照组($P<0.05$), 右美托咪定组 IL-10 高于同时点对照组($P<0.05$); T_5 时间点, 对照组 IL-6 及右美托咪定组 IL-6 和 IL-10 高于组内 T_0 ($P<0.05$)。结论 DEX 可以在一定程度上抑制开颅动脉瘤夹闭术患者围术期促炎因子和神经损伤标记物表达, 同时促进抗炎因子表达, 具有脑保护作用。

关键词: 颅内动脉瘤; 手术夹闭; 右美托咪定; 脑保护

作者简介: 徐涛, 男, 副主任医师 Tel: (0571)86685599 E-mail: anesxt@163.com

Neuroprotective Effect of Dexmedetomidine on Patients Undergoing Craniotomy and Clipping of Intracranial Aneurysm

XU Tao, HUANG Hangfei, YANG Yun(Hangzhou Hospital of Chinese Armed Police Force of Zhejiang Province Corps, Hangzhou 310051, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the neuroprotective effect of dexmedetomidine(DEX) on patients undergoing craniotomy and clipping of intracranial aneurysm. **METHODS** Sixty patients undergoing craniotomy and intracranial aneurysm clipping were randomized into 2 groups each containing 30 subjects. In dexmedetomidine group, before induction of anesthesia DEX was administered with a loading dose of $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ followed by maintenance dose of $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, while the same dose of normal saline was administered in control group. Before anesthesia induction(T_0), beginning of blocking the artery of intracranial aneurysm(T_1), end of blocking the artery of intracranial aneurysm surgery(T_2), end of surgery(T_3), 24 h after end of surgery(T_4) and 72 h after end of surgery(T_5), venous blood samples from jugular bulb catheters were drawn, serum content of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6(IL-6), interleukin-10(IL-10), beta isoform of S100 protein in astrocytes(S-100 β protein) and neuron-specific enolase(NSE) were determined by ELISA. **RESULTS** From T_1 to T_3 , the serum concentrations of TNF- α , IL-6, IL-10, S-100 β and NSE in 2 groups were significantly higher than those at T_0 ($P<0.05$); the serum content of TNF- α , IL-6, S-100 β and NSE were significantly lower in dexmedetomidine group than that in control group($P<0.05$); the serum concentrations of IL-10 was significantly higher in dexmedetomidine group than that in control group($P<0.05$). **CONCLUSION** DEX can reduce the expression of proinflammatory factors and nerve injury markers, and increase the expression of anti-inflammatory molecules. It has neuroprotective effect on patients undergoing craniotomy and clipping of intracranial aneurysm.

KEY WORDS: intracranial aneurysm; surgical clipping; dexmedetomidine; neuroprotection

开颅动脉瘤夹闭术是神经外科的最常见手术之一,常可造成患者不同程度的缺血缺氧性脑损害,表现为脑静脉血中相关炎症因子及神经损伤标记物高表达^[1-2]。右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种高选择性 α_2 -肾上腺素受体激动剂,动物实验表明其可通过减轻大鼠及兔子创伤后缺血缺氧性脑损害产生脑保护作用^[2-3]。虽然目前DEX已被广泛应用于各类手术围术期镇静和镇痛^[4],但关于其对开颅动脉瘤夹闭术患者脑保护作用的研究甚少。为科学研究DEX对开颅动脉瘤夹闭术患者的脑保护作用,笔者以围术期炎症因子及神经损伤标记物表达水平为观察对象,设计了本实验。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究获笔者所在医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。2014年1月—2015年6月在笔者所在医院择期开颅动脉瘤夹闭术患者60例,年龄18~72岁,平均(42.3±9.2)岁,体质量40~98 kg,平均(56.8±12.2)kg。由随机数表分配至对照组或右美托咪啶组,每组各30例。排除标准:术前合并感染;术前合并肝、肾功能障碍;术前3 d内应用肾上腺皮质激素或非甾体类抗炎

药。术后72 h内因各种原因再次手术或死亡的患者定义为失访,从最终分析中排除。

1.2 麻醉方法

入室后开放外周静脉,局麻下左桡动脉穿刺置管监测有创血压。快诱导气管插管后,右锁骨下静脉置入双腔中心静脉导管监测中心静脉压,右颈内静脉逆行置入单腔中心静脉导管至颈静脉球部用于取得血液检测标本。所有麻醉及手术均由同一组人员完成。术毕所有患者均带气管插管送麻醉后恢复室,待完全清醒、肌力恢复、达到拔管条件后拔除气管导管。

1.3 干预药物

麻醉诱导前建立有创血压监测后,右美托咪啶组患者先予DEX $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:13102134,规格: $200 \mu\text{g}\cdot 2 \text{mL}^{-1}$)10 min输完,然后以 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 速度持续输注至手术结束;对照组患者在同时段给予等量生理盐水。

1.4 观察指标

1.4.1 一般指标 记录患者的年龄、性别、体表面积(body surface area, BSA)、载瘤动脉阻断时间、手术时间及术中出血量。

1.4.2 炎症及神经损伤标记物 分别于麻醉诱导前(T₀)、载瘤动脉阻断开始时(T₁)、载瘤动脉阻断结束时(T₂)、手术结束时(T₃)、手术结束后24 h(T₄)及72 h(T₅)6个时间点从颈静脉球部采集血液标本5 mL,以3 000 r·min⁻¹离心10 min,取血浆注入无菌硅化塑料管,密封置于-70 °C冰箱冻存。采用ELISA法检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-10(Interleukin-10, IL-10)、星形胶质细胞S100蛋白的 β 亚型(beta isoform of S100 protein in astrocytes, S-100 β 蛋白)及神经元特异性烯醇化酶[neuronspecific enolase, NSE, 美国伯乐公司,用iMark酶标仪(武汉伊莱瑞特生物科技有限公司)检

测,Elabscience试剂盒批号:130814756]。微孔板上的抗体及加入的酶标抗体与血清中的细胞因子等形成复合物,经洗涤后加入酶的底物呈色,根据呈色深浅测定待测物浓度。

1.5 统计学方法

采用SPSS 15.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

排除失访患者后,对照组和右美托咪啶组最终纳入分析者分别为28例和29例。2组患者各项一般资料组间比较均无统计学差异,结果见表1。

表1 2组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of patient characteristics and surgical data of two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄/岁	性别(男/女)/例	BSA/m ²	载瘤动脉阻断时间/min	手术时间/min	术中出血量/mL
对照组	28	41.3±10.2	16/12	1.75±0.13	20.2±3.8	218.3±28.2	398.7±79.7
右美托咪啶组	29	43.1±8.7	15/14	1.74±0.12	18.5±4.7	203.4±21.3	420.2±82.3
t 值/ χ^2 值		0.435 7	0.756 8	1.023 6	0.678 9	0.753 8	0.897 2
P 值		0.812 0	0.753 2	0.897 5	0.624 8	0.433 7	0.576 3

2.2 炎症因子及神经损伤标记物

T₁~T₃ 时间点,2组各指标均高于组内T₀($P < 0.05$),右美托咪啶组TNF- α 、IL-6、S-100 β 及NSE均低于同时点对照组($P < 0.05$),右美托咪啶组IL-10均高于同时点对照组($P < 0.05$);T₄时间点,除右美托咪啶组TNF- α 、S-100 β 及NSE外,2

组各指标均高于组内T₀($P < 0.05$),右美托咪啶组IL-6及NSE低于同时点对照组($P < 0.05$),右美托咪啶组IL-10高于同时点对照组($P < 0.05$);T₅时间点,对照组IL-6及右美托咪啶组IL-6和IL-10高于组内T₀($P < 0.05$)。结果见表2。

表2 2组患者脑静脉血炎症因子及神经损伤标记物浓度比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the serum concentrations of TNF- α , IL-6, IL-10, S-100 β and NSE of 2 groups($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
TNF- α /ng·L ⁻¹	对照组	28	13.3±4.5	42.1±16.4 ¹⁾	103.8±19.7 ¹⁾	96.7±20.3 ¹⁾	31.2±7.9 ¹⁾	19.8±5.8
	右美托咪啶组	29	14.1±5.1	31.2±11.6 ¹⁾²⁾	69.7±20.3 ¹⁾²⁾	62.3±18.2 ¹⁾²⁾	19.8±7.2	17.6±65.9
IL-6/ng·L ⁻¹	对照组	28	20.6±6.4	182.4±47.6 ¹⁾	798.7±85.3 ¹⁾	719.8±75.4 ¹⁾	80.7±9.0 ¹⁾	40.1±8.2 ¹⁾
	右美托咪啶组	29	22.7±7.2	113.4±38.4 ¹⁾²⁾	395.6±90.2 ¹⁾²⁾	354.2±63.4 ¹⁾²⁾	51.8±9.7 ¹⁾²⁾	42.3±8.5 ¹⁾
IL-10/ng·L ⁻¹	对照组	28	20.8±4.5	295.6±78.3 ¹⁾	787.5±92.4 ¹⁾	679.4±87.6 ¹⁾	70.7±7.8 ¹⁾	35.7±9.0
	右美托咪啶组	29	22.1±7.5	572.5±69.3 ¹⁾²⁾	1205.7±128.8 ¹⁾²⁾	1023.4±98.5 ¹⁾²⁾	92.4±10.7 ¹⁾²⁾	38.5±8.6 ¹⁾
S-100 β /ng·L ⁻¹	对照组	28	70.1±16.3	179.5±19.8 ¹⁾	358.7±32.4 ¹⁾	531.4±23.6 ¹⁾	100.2±9.9 ¹⁾	68.2±9.3
	右美托咪啶组	29	68.8±15.6	113.6±22.4 ¹⁾²⁾	218.7±40.3 ¹⁾²⁾	309.4±29.8 ¹⁾²⁾	79.8±10.2	67.9±7.2
NSE/ μ g·mL ⁻¹	对照组	28	8.1±1.6	18.3±6.3 ¹⁾	27.9±10.2 ¹⁾	25.9±8.9 ¹⁾	13.7±3.8 ¹⁾	7.9±2.3
	右美托咪啶组	29	7.7±1.8	14.1±5.9 ¹⁾²⁾	20.8±7.5 ¹⁾²⁾	19.8±6.9 ¹⁾²⁾	9.2±2.0 ²⁾	8.1±1.9

注:与T₀比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with T₀,¹⁾ $P < 0.05$; compared with control group,²⁾ $P < 0.05$.

3 讨论

由于相关区域脑动脉被人为阻断、发生破裂或痉挛,在暴露术野或止血时脑组织被牵拉或压

迫,加上麻醉和手术导致的血流动力学波动,开颅动脉瘤夹闭术常不可避免地造成患者不同范围的脑组织缺血、缺氧,从而导致不同程度的缺血

缺氧性脑损害,采取及时、有效的脑保护措施以避免或减轻脑损害是该类手术成功的关键之一。颈静脉球部血液可反映脑组织血液,研究表明该部位血液中相关炎症因子及神经损伤标记物的表达水平是反映缺血缺氧性脑损害程度的客观指标^[1-2]。

炎症因子中, TNF- α 和 IL-6 是与缺血缺氧性脑损害相关性较好的促炎因子, IL-10 是抗炎因子。其中 TNF- α 由小胶质细胞等产生, 是炎症反应的始动因子, 高表达时加重血管源性及细胞毒性脑水肿; IL-6 由胶质细胞等产生, 是最主要的促炎因子, 能促进多种免疫细胞的分化和激活; IL-10 由 T 细胞等产生, 是主要的抗炎因子, 可减轻机体炎症反应^[5]。神经损伤标记物中, S-100 β 蛋白及 NSE 分别是与脑胶质细胞及脑神经元损害相关性较好的神经损伤标记物。其中 S-100 β 蛋白主要存在于神经胶质细胞, 是一种酸性钙结合蛋白, 当脑组织缺血、缺氧时进入脑脊液, 是神经胶质细胞损害的标记酶; NSE 主要存在于脑神经元, 是一种糖酵解酶^[1,5]。

本研究中, 对照组 TNF- α 、IL-6 及 IL-10 在载瘤动脉阻断开始时即增高, 载瘤动脉阻断结束时达峰值, 其中 IL-6 术后 72 h 仍明显高于术前, 说明开颅动脉瘤夹闭术患者围术期存在炎症因子高表达; 与对照组相比, 右美托咪啶组 TNF- α 及 IL-6 自载瘤动脉阻断开始至手术结束均低于对照组, IL-10 均高于对照组, 其中 IL-6 在术后 24 h 仍低于对照组, 说明 DEX 可在一定程度上抑制促炎因子表达及促进抗炎因子表达。Ueki 等^[6]报道 DEX 可通过抑制高迁移族蛋白 1 释放及降低其对中性粒细胞的刺激, 抑制促炎因子合成; 沈杰等^[1]报道 DEX 可通过下调 NF- κ B 表达抑制 TLR-4 通路, 减少促炎因子释放; 丛海涛等^[7]报道 DEX 可通过抑制交感神经活性减轻应激反应, 提高胆碱能抗炎因子活性。上述 3 方面可能是 DEX 抑制开颅动脉瘤夹闭术患者围术期促炎因子表达及促进抗炎因子表达的机制。

对照组 S-100 β 及 NSE 在载瘤动脉阻断开始时即迅速升高, 手术结束时达峰值, 此后逐渐下降, 至术后 72 h 恢复术前水平; 与对照组相比, 右美托咪啶组虽在大多数观察时点较术前升高, 但明显低于同时点对照组, 说明开颅动脉瘤夹闭术患者围术期存在神经损伤标记物高表达, 而 DEX 可

在一定程度上抑制这种表达。Schoeler 等^[8]报道 DEX 可通过激动 α_2 受体、咪唑啉受体, 抑制中枢炎症反应, 稳定脑细胞功能; Ueki 等^[6]报道 DEX 可通过上调抗凋亡蛋白和下调促凋亡蛋白表达, 提高脑细胞质量和数量; 尚宇等^[9]报道 DEX 可通过抑制星形胶质细胞胶质纤维酸性蛋白过表达, 维持神经胶质细胞增生, 修复缺血后损伤脑组织。上述 3 方面可能就是 DEX 抑制开颅动脉瘤夹闭术患者围术期神经损伤标记物表达的机制。

综上所述, 笔者认为 DEX 可以在一定程度上抑制开颅动脉瘤夹闭术患者围术期促炎因子和神经损伤标记物表达, 同时促进抗炎因子表达, 具有脑保护作用。

REFERENCES

- [1] SHEN J, DONG R, ZHANG F J, et al. Comparison of postoperative cognitive function in elderly patients undergoing sevoflurane-based anesthesia versus propofol-based anesthesia [J]. Chin J Anaesthesiol(中华麻醉学杂志), 2015, 35(3): 287-289.
- [2] WANG Z, KOU D, LI Z, et al. Effects of propofol dexmedetomidine combination on ischemia reperfusion-induced cerebral injury [J]. NeuroRehabilitation, 2014, 35(4): 825-834.
- [3] ZHU Y M, WANG C C, CHEN L, et al. Both PI3K/Akt and ERK1/2 pathways participate in the protection by dexmedetomidine against transient focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Brain Res, 2013(1494): 1-8.
- [4] ZONG J F, HU S Y, JIANG Z M. Comparison of preventive effects of dexmedetomidine and ketamine on remifentanyl-induced postanesthetic hyperalgesia [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(2): 234-237.
- [5] BELL M T, AGOSTON V A, FREEMAN K A, et al. Interruption of spinal cord microglial signaling by alpha-2 agonist dexmedetomidine in a murine model of delayed paraplegia [J]. J Vasc Surg, 2014, 59(4): 1090-1097.
- [6] UEKI M, KAWASAKI T, HABE K, et al. The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass [J]. Anaesthesia, 2014, 69(7): 693-700.
- [7] CONG H T, WANG H Q, FAN Z F, et al. Comparison of different doses of intranasal dexmedetomidine application before general anesthesia induction [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2015, 32(7): 882-886.
- [8] SCHOELER M, LOETSCHER P D, ROSSAINT R, et al. Dexmedetomidine is neuroprotective in an *in vitro* model for traumatic brain injury [J]. BMC Neurol, 2012(12): 20. Doi: 10.1186/1471-2377-12-20.
- [9] SHANG Y, GU P F, YUAN S T, et al. Effects of dexmedetomidine on astrocytes glial fibrillary acidic protein expression in focal cerebral ischemia/reperfusion rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2015, 32(7): 799-803.

收稿日期: 2015-10-09