

· 临床研究 ·

右美托咪定对脓毒症相关性脑病患者炎症因子及 S100β 蛋白的影响

张林娜, 耿晓娟*

(徐州医科大学附属医院重症医学科, 徐州 221000)

【摘要】目的 分析右美托咪定和异丙酚对脓毒症相关性脑病(SAE)患者炎症因子及 S100β 蛋白的影响。**方法** 入选徐州医科大学附属医院重症监护病房(ICU)2017年7月至2018年12月行机械通气的 SAE 患者 50 例,随机数表法分为异丙酚组和右美托咪定组,每组 25 例。分别接受异丙酚和右美托咪定治疗,比较 2 组患者用药后 1 h(T1)、12 h(T2)、24 h(T3)、3 d(T4)白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和中枢神经特异性蛋白 S100β 水平,以及不良反应、死亡率和留住 ICU 时间。应用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析。依据数据类型,采用 *t* 检验或 χ^2 检验进行组间比较。**结果** 右美托咪定组相比异丙酚组患者 T2、T3、T4 时间点 TNF-α [(17.83±2.09)和(19.96±2.65) ng/L; (14.95±3.37)和(18.83±4.46) ng/L; (8.62±3.07)和(17.75±5.06) ng/L]、S100β 蛋白 [(0.69±0.05)和(0.61±0.04) μg/L; (0.62±0.03)和(0.55±0.03) μg/L; (0.56±0.02)和(0.42±0.01) μg/L] 水平低, T3、T4 时间点 IL-6 [(340.71±10.37)和(390.89±12.26) ng/L; (240.62±10.54)和(331.15±12.64) ng/L] 水平低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。右美托咪定组患者 1 例呼吸抑制,4 例心动过缓,2 例低血压;异丙酚组患者 2 例呼吸抑制,3 例心动过缓,4 例低血压。右美托咪定组相比异丙酚组患者不良反应发生率[28%(7/25)和 36%(9/25)]差异无统计学意义($P>0.05$)。右美托咪定组患者 4 例死亡,入住 ICU 时间(13.19±2.26) d,异丙酚组患者 2 例死亡,入住 ICU 时间(13.07±2.16) d,2 组预后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 右美托咪定用于 SAE 患者可一定程度减轻炎症反应,获得理想的镇静效果。

【关键词】 脓毒症相关性脑病;炎症反应;右美托咪定;异丙酚;S100β 蛋白

【中图分类号】 R614

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.028

Effects of dexmedetomidine on inflammatory response and S100 beta protein in patients with sepsis associated encephalopathy

ZHANG Lin-Na, GENG Xiao-Juan*

(Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

【Abstract】Objective To determine the effects of dexmedetomidine and propofol on inflammatory response and S100β protein in patients with sepsis associated encephalopathy (SAE). **Methods** A total of 50 SAE patients undergoing mechanical ventilation admitted to the intensive care unit (ICU) of our hospital from July 2017 to December 2018 were prospectively enrolled in this study. They were randomly divided into propofol group and dexmedetomidine group, 25 cases in each group. The levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and central nervous system specific protein S100β at 1 (T1), 12 (T2) and 24 h (T3), and 3 d (T4) after the treatment, incidence of adverse reactions, mortality and length of ICU stay were compared between the 2 groups. SPSS statistic 20.0 was used to analyze the data. Student's *t* test or Chi-square test was employed for intergroup comparison. **Results** The levels of TNF-α at T2, T3 and T4 [(17.83±2.09) vs (19.96±2.65) ng/L, (14.95±3.37) vs (18.83±4.46) ng/L, (8.62±3.07) vs (17.75±5.06) ng/L], those of S100β [(0.69±0.05) vs (0.61±0.04) μg/L, (0.62±0.03) vs (0.55±0.03) μg/L, (0.56±0.02) vs (0.42±0.01) μg/L] at the same time points, and those of IL-6 [(340.71±10.37) vs (390.89±12.26) ng/L, (240.62±10.54) vs (331.15±12.64) ng/L] at T3 and T4 were significantly lower in the dexmedetomidine group than the propofol group ($P<0.05$). There were 1 case of respiratory depression, 4 cases of bradycardia and 2 cases of hypotension in the dexmedetomidine group, and 2 cases of respiratory depression, 3 cases of bradycardia, and 4 cases of hypotension in the propofol group. No statistical difference was seen in the incidence of adverse reactions between the 2 groups [28%(7/25) vs 36%(9/25), $P>0.05$]. In the dexmedetomidine group, 4 patients died, and the length of ICU stay was (13.19±2.26) d. For the propofol group, 2 patients died, and ICU length was

收稿日期: 2019-06-14; 接受日期: 2019-10-08

通信作者: 耿晓娟, E-mail: gengxiaojuan2005@163.com

(13.07±2.16)d. There was no differences in the mortality and ICU length between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can attenuate inflammatory response to some extent and achieve ideal sedative effect in SAE patients.

【Key words】 sepsis associated encephalopathy; inflammatory reaction; dexmedetomidine; propofol; S100 β

Corresponding author: GENG Xiao-Juan, E-mail: gengxiaojuan2005@163.com

脓毒症相关性脑病(sepsis associated encephalopathy, SAE)是由全身炎症反应引起的弥散性神经功能障碍,患者可出现注意力无法集中、记忆力明显下降、精神恍惚甚至昏迷、定向障碍及易激惹等症状^[1]。如何减轻SAE患者中枢性炎症,改善患者脑损伤程度是急需解决的重要问题。目前使用异丙酚和右美托咪定对SAE机械通气患者进行镇静治疗。右美托咪定是新型 α_2 受体激动剂,2013年美国危重病医学学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)重症监护病房(intensive care unit, ICU)中成人患者疼痛、躁动、谵妄处理临床实践指南中指出,机械通气的危重患者用右美托咪定进行镇静,谵妄治疗也推荐用右美托咪定^[2]。而异丙酚为传统镇静药物,具有镇静、遗忘作用好、苏醒快等特点,其也具有抗炎作用^[3]。本研究以机械通气的SAE患者为研究对象,比较了异丙酚和右美托咪定对炎症因子及脑损伤的影响,旨在为SAE患者用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选徐州医科大学附属医院重症医学科2017年7月至2018年12月行机械通气的SAE患者50例,随机数表法分为异丙酚组和右美托咪定组,每组25例。参照Chaudhry等^[4]提出的SAE诊治流程,当脓毒症患者存在如精神行为异常、注意力、记忆力和定向力下降、昏睡和昏迷等异常神经系统症状和体征时,通过ICU意识模糊评估法(confusion assessment model for intensive care unit, CAM-ICU)排除其他因素后诊断为SAE^[5]。排除标准:肝肾功能衰竭;血流动力学不稳定;低血糖现象;重度营养不良或脑出血;颅内器质性病变;影响中枢神经系统功能药物使用史;高钠血症。家属均对镇静给药方案知情并签署同意书。

1.2 方法

异丙酚组患者使用异丙酚注射液(英国阿斯利康制药公司, H20080439)镇静,负荷剂量为0.025~1.000 mg/kg,药物的维持剂量为0.5~4.0 mg/(kg·h),静脉持续泵入。右美托咪定组患者均使用右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字

H20090248)镇静,药物负荷剂量为1.0 μ g/kg,静脉缓慢推注(药物推注时间应 >10 min),药物维持剂量0.2~0.7 μ g/(kg·h),静脉持续泵入。2组患者的目标镇静程度为Ramsay(Ramsay sedation score)评分3~4分^[5],每间隔1 h结合镇静评分调整药物使用剂量,2种药物均持续使用3 d。

1.3 观察指标

2组SAE患者用药后1 h(T1)、12 h(T2)、24 h(T3)、3 d(T4)检测白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和中枢神经特异性蛋白S100 β 水平,均采用酶联免疫吸附法,遵照试剂盒说明书开展相关操作。并记录2组患者不良反应情况、死亡率和留住ICU时间。

1.4 统计学处理

应用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料用例数(百分率)表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较

2组患者年龄、体温、心率、血肌酐、乳酸、格拉斯哥评分(Glasgow Score, GCS)等差异均无统计学意义($P>0.05$;表1)。

2.2 2组患者不同时间点IL-6、TNF- α 和S100 β 水平比较

右美托咪定组患者T2、T3、T4时间点TNF- α 、S100 β 蛋白水平均明显低于异丙酚组,T3、T4时间点IL-6水平低于异丙酚组,差异均有统计学意义($P<0.05$;表2)。

2.3 2组患者不良反应发生率和预后比较

右美托咪定组患者1例呼吸抑制,4例心动过缓,2例低血压,不良反应发生率为28%(7/25)。异丙酚组患者2例呼吸抑制,3例心动过缓,4例低血压,不良反应率为36%(9/25)。2组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。右美托咪定组患者4例死亡,入住ICU时间(13.19 $\pm$ 2.26)d,异丙酚组患者2例死亡,入住ICU时间(13.07 $\pm$ 2.16)d,2组患者预后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 2组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

(n=25, $\bar{x}\pm s$)

Item	Dexmedetomidine group	Propofolium group	t/ χ^2	P value
Age(years)	59.0 $\pm$ 4.8	58.8 $\pm$ 4.8	0.147	0.883
APACHE II (score)	21 $\pm$ 4	20 $\pm$ 5	0.781	0.438
SOFA(score)	8.8 $\pm$ 1.6	8.6 $\pm$ 1.8	0.415	0.680
GCS(score)	10.57 $\pm$ 0.84	10.62 $\pm$ 0.98	0.194	0.847
Body temperature($^{\circ}$ C)	37.72 $\pm$ 0.94	37.58 $\pm$ 1.08	0.489	0.627
Heart rate(beats/min)	115.53 $\pm$ 28.79	109.33 $\pm$ 27.83	0.774	0.443
Respiratory rate(beats/min)	26.58 $\pm$ 14.79	28.15 $\pm$ 20.34	0.312	0.756
MAP(mmHg)	73.56 $\pm$ 13.89	75.04 $\pm$ 15.82	0.352	0.727
WBC($\times 10^9$ /L)	16.04 $\pm$ 14.32	17.53 $\pm$ 12.19	0.396	0.694
Hemoglobin(g/L)	96.34 $\pm$ 6.32	99.30 $\pm$ 4.57	1.897	0.064
SCr(mmol/L)	149.00 $\pm$ 24.23	157.89 $\pm$ 21.79	1.227	0.226
Lac(mmol/L)	5.45 $\pm$ 1.89	5.16 $\pm$ 2.45	0.469	0.641

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; SOFA: sepsis related organ failure assessment; GCS: Glasgow score; MAP: mean arterial pressure; WBC: white blood cell; SCr: serum creatinine; Lac: lactic acid. 1 mmHg=0.133 kPa.

表2 2组患者不同时间点 IL-6、TNF- α 和 S100 β 水平比较Table 2 Comparison of IL-6, TNF- α and S100 β at different time points between two groups(n=25, $\bar{x}\pm s$)

Item	Group	T1	T2	T3	T4
IL-6(ng/L)	Dexmedetomidine	475.32 $\pm$ 26.43	405.41 $\pm$ 16.28	340.71 $\pm$ 10.37*	240.62 $\pm$ 10.54*
	Propofolium	475.58 $\pm$ 26.65	405.56 $\pm$ 16.39	390.89 $\pm$ 12.26	331.15 $\pm$ 12.64
TNF- α (ng/L)	Dexmedetomidine	20.59 $\pm$ 3.16	17.83 $\pm$ 2.09*	14.95 $\pm$ 3.37*	8.62 $\pm$ 3.07*
	Propofolium	20.64 $\pm$ 3.08	19.96 $\pm$ 2.65	18.83 $\pm$ 4.46	17.75 $\pm$ 5.06
S100 β (μ g/L)	Dexmedetomidine	0.74 $\pm$ 0.06	0.69 $\pm$ 0.05*	0.62 $\pm$ 0.03*	0.56 $\pm$ 0.02*
	Propofolium	0.75 $\pm$ 0.06	0.61 $\pm$ 0.04	0.55 $\pm$ 0.03	0.42 $\pm$ 0.01

IL-6: interleukin-6; TNF- α : tumor necrosis factor- α ; T1: 1 h after medication; T2: 12 h after medication; T3: 24 h after medication; T4: 3 d after medication. Compared with propofolium group, *P<0.05.

3 讨论

SAE 是 ICU 中最常见的脑病,患者病情越重,死亡率越高,可达 70%,是脓毒症患者死亡的一项独立危险因素^[6]。脓毒症患者外周产生的促炎症细胞因子,尤其是 IL-6 和 TNF- α ,可将炎症信号传入大脑,启动中枢炎症因子的合成,引发 SAE,此时神经胶质细胞和血脑屏障结构受损,神经细胞分泌大量的 S100 β 蛋白入血^[7,11]。这些炎症介质还可通过影响神经内分泌通路,调节 β -肾上腺素、 γ -氨基丁酸和胆碱能神经递质以及促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素和去氨加压素的分泌,导致其他系统的炎症反应加重,反过来会进一步加重 SAE,形成恶性循环^[8]。SAE 诊断治疗过程中镇静可使患者应激反应减轻,机体氧耗降低,改善预后。右美托咪定和异丙酚是最常用的短效镇静药物,均有抗炎作用。高水平的 IL-6 可导致神经损伤,脓毒症患者血清 IL-6 水平同患者危重程度和中枢神经损伤均显著相关^[9]。TNF- α 在 SAE 炎症反应中中介中性粒细胞在脑组织中浸润、神经细胞的凋亡和

脑水肿^[10]。S100 β 蛋白是脑组织损伤的标志物,研究表明,S100 β 血清浓度可作为评估 SAE 患者脑损害的指标,其动态变化提示脑损害的转归,水平越高,存活时间越短^[11,12]。

本研究结果表明,异丙酚和右美托咪定均能降低 TNF- α 、IL-6 和 S100 水平,S100 β 变化趋势基本一致,推测它们均可通过抑制 TNF- α 、IL-6 的表达,降低中枢炎症反应,减少神经细胞分泌 S100 β ,减轻 SAE 患者的脑损伤,其中右美托咪定效果更好。异丙酚的脑保护作用机制可能是通过抑制钙离子内流,减轻胶质细胞损伤和减少兴奋性氨基酸释放;抑制 IL-6、TNF- α 等的释放而减轻脑损伤^[13,14]。右美托咪定可通过以下途径减轻机体炎症反应,降低脑内炎症因子水平,减少迟发性神经细胞死亡。(1)抑制神经递质由突触末端释放,从而抑制脑细胞信号通路,发挥镇静作用,降低大脑血流量、脑组织代谢率和氧耗;(2)抑制环氧合酶-2、诱导型一氧化氮合酶、抑制 Toll 样受体/髓样分化因子 88/核因子- κ B 通路活性和凋亡蛋白半胱氨酸蛋白酶-3 的表达、激活胆碱能抗炎通路,下调炎症介质表达,从

而降低 TNF- α 及 IL-6 水平^[15],减轻中枢炎症反应,保护血脑屏障,减少 S100 β 的释放。另外,右美托咪定降低 S100 β 蛋白水平,对脓毒症患者起脑保护作用还与下列因素相关:(1)右美托咪定可激活 α 2 肾上腺素能受体,抑制儿茶酚胺释放,调节凋亡前蛋白和抗凋亡蛋白的平衡,剂量依赖性的阻滞皮质神经细胞凋亡,从而减轻脑损害。(2)抑制电压门控钙通道,减少继发性脑损伤。(3)充分的镇静镇痛可减少过度烦躁、疼痛引起的并发症^[16]。

总之,右美托咪定用于 ICU 中 SAE 机械通气患者镇静效果良好,并产生良好的程序化镇静效果,与呼吸抑制无关,且耐受性良好。但本研究结果显示 2 组患者 ICU 停留时间、心脑血管不良事件发生率、住院期间死亡率差异无统计学意义,可能是由于样本量少而导致结果无较大差异,后期有待大样本研究结果证实。

【参考文献】

- [1] 陆程翔,孙德军,邱婷. 合并脓毒性脑病的严重脓毒症患者免疫状态变化的特点[J]. 海南医学, 2018, 29(12): 1664-1668. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.12.012.
- Lu CX, Sun DJ, Qiu T. Characteristics of immune status in severe septic patients with septic encephalopathy[J]. Hainan Med J, 2018, 29(12): 1664-1668. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.12.012.
- [2] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2013, 41(1): 263-306. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
- [3] Shin HJ, Kim EY, Hwang JW, *et al.* Comparison of upper airway patency in patients with mild obstructive sleep apnea during dexmedetomidine or propofol sedation: a prospective, randomized, controlled trial[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 120. DOI: 10.1186/s12871-018-0586-5.
- [4] Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis associated encephalopathy[J]. Adv Med, 2014, 2014: 762320. DOI: 10.1155/2014/762320.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 重症加强治疗病房病人镇静和镇痛治疗指南(2006)[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(12): 893-901. DOI: 10.3321/j.issn.1005-2208.2006.12.001.
- Chinese Society of Critical Care Medicine. Guidelines for sedation and analgesia in critical ill patients (2006)[J]. Chin J Pract Surg, 2006, 26(12): 893-901. DOI: 10.3321/j.issn.1005-2208.2006.12.001.
- [6] Mazeraud A, Bozza FA, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy is septic[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(6): 698-699. DOI: 10.1164/rccm.201712-2593ED.
- [7] Van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide[J]. Lancet, 2010, 375(9716): 773-775. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61158-2.
- [8] Pavlov VA, Ochani M, Gallowitsch-Puerta M, *et al.* Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(13): 5219-5223.
- [9] 刘占国,谭晓莹,蔡靓,等. 脓毒症患者血清 IL-6 与脑损伤的相关性分析[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(10): 1451-1453. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2012.10.014.
- Liu ZG, Tan XY, Cai L, *et al.* Correlation analysis between serum interleukin-6 and central nervous injury in septic patients[J]. J South Med Univ, 2012, 32(10): 1451-1453. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2012.10.014.
- [10] Pytel P, Alexander JJ. Pathogenesis of septic encephalopathy[J]. Curr Opin Neurol, 2009, 22(3): 283-287. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32832b3101.
- [11] Yao B, Zhang LN, Ai YH. Serum S100 β is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study[J]. Neurochem Res, 2014, 39(7): 1263-1269. DOI: 10.1007/S11064-014-1308-0.
- [12] 黄义洲,吴卜梁,刘月,等. 不同目标导向治疗对脓毒症低灌注患者脑氧代谢和 S100 β 蛋白的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(3): 174-179. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.03.034.
- Huang YZ, Wu BL, Liu Y, *et al.* Effects of different target-directed therapy on cerebral oxygen metabolism and S100 β protein in patients with hypoperfusion[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(3): 174-179. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.03.034.
- [13] Guerra MC, Tortorelli LS, Galland F, *et al.* Lipopolysaccharide modulates astrocytic S100 β secretion: a study in cerebrospinal fluid and astrocyte cultures from rats[J]. J Neuroinflammation, 2011, 8: 128. DOI: 10.1186/1742-2094-8-128.
- [14] 王帅,邱永升,贾英萍. 右美托咪定和丙泊酚对先天性心脏病患儿体外循环后脑保护作用的对比[J]. 当代医学, 2016, 22(24): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.24.001.
- Wang S, Qiu YS, Jia YP. Comparison of dexmedetomidine and propofol on brain protection after cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease[J]. Contemp Med, 2016, 22(24): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.24.001.
- [15] 鲁佳,陈亦蛟. 右美托咪定对老年结直肠癌根治术患者认知功能及 S100 β 水平的临床研究[J]. 浙江创伤外科, 2018, 23(2): 413-415. DOI: 10.3969/J.issn.10-09-7147.2018.02.106.
- Lu J, Chen YJ. Clinical study of dexmedetomidine on cognitive function and S100 β level in elderly patients undergoing radical resection of colorectal cancer[J]. Zhejiang J Traum Surg, 2018, 23(2): 413-415. DOI: 10.3969/J.issn.10-09-7147.2018.02.106.
- [16] 马骋,沈晶,陈益君,等. 右美托咪定对颅脑损伤患者血清 S100 β 蛋白及神经元特异烯醇化酶的影响[J]. 现代实用医学, 2015, 27(6): 708-710. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2015.06.005.
- Ma P, Shen J, Chen YJ, *et al.* Effects of dexmedetomidine on serum S100 β protein and neuron specific enolase in patients with traumatic brain injury[J]. Mod Pract Med, 2015, 27(6): 708-710. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2015.06.005.

(编辑:王彩霞)