

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.017

View this article at: https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.017

两种镇静药物对颅内出血患者肾功能和全身性炎症反应的影响

左和平, 张浩, 江灿灿, 李景荣

(安徽医科大学第二附属医院急诊重症监护室, 合肥 230601)

[摘要] 目的: 比较丙泊酚和右美托咪定镇静对颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)患者肾功能的影响, 并探讨相关的机制。方法: 选择2020年1月至2021年12月在安徽医科大学第二附属医院重症监护室(intensive care unit, ICU)入住的80例ICH患者, 随机分为丙泊酚镇静组(P组)和右美托咪定镇静组(D组), 每组40例, P组患者接受15 min内给予1 mg/kg的丙泊酚负荷剂量, 后续以1~3 mg/(kg·h)维持剂量进行镇静治疗; D组患者接受15 min内给予1.5 μg/kg的右美托咪定负荷剂量, 后续以0.6 μg/(kg·h)维持剂量进行镇静治疗。记录所有患者的一般资料, 分别在用药前(T0)、用药后12 h(T1)、用药后24 h(T2)抽取血浆并利用酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定两组患者血浆白细胞介素-6、降钙素原和血肌酐的水平。结果: 相较于T0, 在T1和T2时点, 两组患者的白细胞介素-6、降钙素原和血肌酐表达水平均明显升高; 组间比较两组患者在T1和T2时点的白细胞介素-6、降钙素原的表达水平均无差异; 在T1和T2时点, P组患者的血肌酐表达水平均显著高于D组患者。结论: 与丙泊酚镇静相比, 右美托咪定镇静能够显著降低ICH患者的血肌酐水平, 保护肾功能, 这一作用与两种药物对全身性炎症反应的调节作用无关。

[关键词] 颅内出血; 丙泊酚; 右美托咪定; 肾功能; 全身性炎症反应

Influence of two different sedative drugs on the renal function and systemic inflammatory response of patients with intracranial hemorrhage

ZUO Heping, ZHANG Hao, JIANG Cancan, LI Jingrong

(Emergency Intensive Care Unit, Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

Abstract **Objective:** To compare the effects of propofol and dexmedetomidine sedation on renal function in patients with intracranial hemorrhage (ICH), and to explore the related mechanism. **Methods:** A total of 80 patients with ICH admitted to the intensive care unit (ICU) of the Second Hospital of Anhui Medical University from January

收稿日期 (Date of reception): 2021-12-22

通信作者 (Corresponding author): 李景荣, Email: 412201761@qq.com

基金项目 (Foundation item): 安徽医科大学校科研基金 (2019xkj134)。This work was supported by the Anhui Medical University School Research Fund, China (2019xkj134).

2020 to December 2021 were selected and randomly divided into a propofol sedation group (Group P) and a dexmedetomidine sedation group (Group D), each group with 40 patients. The patients in the Group P received a loading dose of 1 mg/kg propofol within 15 min, followed by sedation with a propofol maintenance dose of 1–3 mg/(kg·h); The patients in the Group D received a loading dose of 1.5 µg/kg dexmedetomidine within 15 min, followed by sedation with a dexmedetomidine maintenance dose of 0.6 µg/(kg·h); The general information of all patients was recorded. Before sedative drugs administration (T0), 12 h after administration (T1) and 24 h after administration (T2), the levels of plasma interleukin-6, procalcitonin and blood creatinine were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** Compared with T0, the expression levels of interleukin-6, procalcitonin and blood creatinine in the 2 groups significantly increased at T1 and T2 time points. There was no difference in the expression levels of interleukin-6 and procalcitonin between the 2 groups at T1 and T2. At T1 and T2 time points, the expression level of blood creatinine in Group P was significantly higher than that in Group D. **Conclusion:** Compared with propofol sedation, dexmedetomidine sedation can significantly reduce the level of serum creatinine and protect renal function in patients with intracranial hemorrhage. This effect is not related to the regulatory effect of the two drugs on systemic inflammatory response.

Keywords intracerebral hemorrhage; propofol; dexmedetomidine; renal function; systemic inflammatory response

据统计, 每年有近2百万例颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)患者, 这些患者的死亡和残疾是加重社会经济负担的一个重要因素^[1]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是ICH后一个严重的非神经系统并发症, 其在颅脑损伤和出血的患者中发病率可高达10%, 这一并发症严重地影响了患者的转归, 甚至引起患者的死亡^[2]。

全身性炎症反应被认为是诱发AKI的主要因素^[3]。抑制全身性炎症反应可能是预防AKI的重要策略。对于在重症监护室(intensive care unit, ICU)的ICH患者, 适当镇静是常用的治疗手段。右美托咪定, α₂肾上腺素受体激动剂和丙泊酚是目前ICU常用的镇静药物。已有研究^[4]发现: 右美托咪定具有明显的抑制全身性炎症反应的作用, 而丙泊酚对炎症反应的调节作用尚不明确。并且这两种镇静药对ICH患者肾功能的影响也尚不清楚。

本研究旨在比较丙泊酚和右美托咪定镇静对在ICU治疗的ICH患者的全身性炎症反应以及肾功能的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究获得安徽医科大学第二附属医院医学伦理委员会批准(审批号: YX2021-132), 所有患者及家属均知情并在术前签署知情同意书。纳入标准: 2020年1月至2021年12月因ICH进入安徽医

科大学第二附属医院ICU接受治疗的患者。排除标准: 右美托咪定或者丙泊酚过敏, 肝功能衰竭, 肾功能衰竭, 严重心肺功能不全患者(New York心脏功能分级为IV; 慢性阻塞性肺疾病指南分级为III~IV), 拟接受手术, 以及近期使用过乌司他丁和血必净的患者。利用急性生理学与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)对所有纳入患者的疾病严重程度进行评估, 并使用序贯器官衰竭估计(sequential organ failure assessment, SOFA)对患者的器官功能进行评估。

1.2 方法

采用随机数字表法将80例患者随机分为丙泊酚组(P组)和右美托咪定组(D组), 每组40例。丙泊酚镇静组患者接受15 min内给予1 mg/kg丙泊酚的负荷剂量, 后续以1~3 mg/(kg·h)的丙泊酚维持剂量进行镇静治疗; 右美托咪定镇静组患者接受15 min内给予1.5 µg/kg右美托咪定的负荷剂量, 后续以0.6 µg/(kg·h)的右美托咪定维持剂量进行镇静治疗。利用Ramsay评分表对患者的镇静深度进行评估, 维持患者的镇静深度在2~4分, 并利用行为疼痛量表评价患者的疼痛情况, 所有患者均给予1~3 µg/(kg·h)瑞芬太尼镇痛治疗, 根据行为疼痛量表评分中的面部表情、上肢运动、对气管插管的耐受程度来调整镇痛药物的使用剂量。分别在血浆用药前(T0)、用药后12 h(T1)、用药后24 h(T2)

留取患者血浆和血清标本, 利用酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定两组患者血浆白细胞介素-6、降钙素原和血肌酐的水平, 试剂盒均购自于南京建成生物工程研究所。患者基本资料(包括APACHE II评分和SOFA评分)、Ramsay评分表和行为疼痛量表评分均由经过培训的专科护士采集, 血液标本收集和测定均由研究生完成, 以上人员对整个研究的设计和分组均不知情。

1.3 统计学处理

本研究的主要观察指标是用药后24 h(T2)的血肌酐的水平, 根据研究^[5]报道, 相较于生理盐水对照组, 右美托咪定可在用药后24 h降低血肌酐的浓度, 并有统计学差异。因此, 本研究参考了该文献中设置的样本量。

应用SPSS 22.0统计学软件进行分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间年龄、APACHE II和SOFA评分比较采用 t 检验, 不同时间点血浆白细胞介素-6、降钙素原和血肌酐的水平比较采用重复测量的方差分析, 组间比较采用LSD- t 检验, 计数资料以例数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般临床资料比较

两组患者年龄、性别、APACHE II和SOFA评分均无统计学差异(均 $P > 0.05$, 表1)。

2.2 两组患者治疗期间基本生命体征和用药情况比较

相较于T0时点, 两组患者的心率和平均动脉压在T1和T2时点均有所下降; 组间比较, 在各时点均无统计学差异。丙泊酚组用药量为($5\ 297 \pm 369$) mg; 右美托咪定组用药量为($6\ 202 \pm 485$) μg 。两组患者的镇痛药物(瑞芬太尼)使用情况无差异, 丙泊酚组用药量为($8\ 972 \pm 992$) μg ; 右美托咪定组用药量为($9\ 103 \pm 1\ 041$) μg (表2)。

2.2 两组患者不同时点血浆白细胞介素-6、降钙素原和血肌酐的水平比较

相较于T0时点, 在T1和T2时点, 两组患者的血浆白细胞介素-6、降钙素原和血肌酐表达水平均明显降低(均 $P < 0.05$)。在T0、T1和T2时点, 两组患者白细胞介素-6、降钙素原水平均无显著性差异; 然而, 在T1和T2时点, P组患者的血肌酐水平均显著高于D组(均 $P < 0.05$, 表3)。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the 2 groups of patients

组别	<i>n</i>	年龄/岁	性别(男/女)/例	APACHE II评分	SOFA评分
P组	40	60 ± 11	14/26	25 ± 7	9 ± 3
D组	40	55 ± 14	14/26	23 ± 9	9 ± 4
<i>F</i> / χ^2		0.963	0.474	0.494	0.012
<i>P</i>		0.573	0.991	0.965	0.949

表2 治疗期间两组患者生命体征和镇静药物使用情况

Table 2 Vital signs and use of sedative drugs in both groups during treatment

组别	心率/(次·min ⁻¹)	平均动脉压/mmHg	丙泊酚/mg	右美托咪定/ μg	瑞芬太尼/ μg
P组	88 ± 21	79 ± 26	5 297 ± 369	—	8 972 ± 992
D组	92 ± 19	84 ± 23	—	6 202 ± 485	9 103 ± 1 041
<i>F</i> / χ^2	0.893	0.761	—	—	0.902
<i>P</i>	0.559	0.431	—	—	0.951

1 mmHg=0.133 kPa.

表3 两组患者白细胞介素-6, 降钙素原和血肌酐水平比较

Table 3 Comparison of IL-6, procalcitonin, and serum creatinine between the 2 groups

组别	白细胞介素-6/(ng·L ⁻¹)			降钙素原/(μg·mL ⁻¹)			血肌酐/(μmol·L ⁻¹)		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
P组	107 ± 34	79 ± 21*	59 ± 28*	2.21 ± 0.64	1.11 ± 0.25*	1.07 ± 0.21*	151 ± 27	102 ± 19*	97 ± 14*
D组	120 ± 52	87 ± 18*	61 ± 39*	2.07 ± 0.98	1.24 ± 0.49*	1.12 ± 0.38*	146 ± 21	67 ± 24**	57 ± 11**

与T0比较, *P<0.05; 与Group P比较, #P<0.05。

Compared with T0, *P<0.05; Compared with Group P, #P<0.05.

3 讨论

在本研究中, 两组ICH患者分别接受了丙泊酚和右美托咪定镇静, 这两种镇静药物均能够抑制患者的外周炎症反应水平, 且在抑制外周炎症反应的程度上没有差异。相较于丙泊酚, 右美托咪定镇静能够明显改善患者的肾功能, 提示右美托咪定对ICH患者的肾功能的保护作用可能不仅仅是依赖于抑制外周炎症反应实现的。

大量的基础和临床研究表明ICH可以导致外周炎症反应水平的增高, 其中, 血脑屏障损伤、脑组织水肿、以及由于血肿清除和脑组织修复引起的细胞损伤和死亡均是导致这一外周炎症水平高的主要原因^[6]。而高外周炎症反应水平, 不仅会导致脑损伤的进一步加重, 还将严重伤害其他脏器如肾的功能^[7], 因此, 有效地抑制外周炎症反应是改善ICH患者预后的重要策略。近年来, 对ICU常用的镇静药物的外周炎症调节作用一直是研究的热点, 已有动物研究^[8]表明: 右美托咪定可以抑制颅脑创伤后小鼠的外周炎症反应。同时, 在一项针对膝关节手术患者的临床研究^[9]中发现: 右美托咪定可以明显减轻下肢止血带引起的缺血再灌注损伤, 其主要的机制是抑制止血带高压导致的剧烈炎症反应。并且, 近年来有报道^[10-12]发现右美托咪定可以为接受手术和在ICU的患者的肾功能以及其他重要脏器功能提供保护作用, 机制研究^[5,13-16]表明: 抑制外周炎症反应是右美托咪定发挥重要脏器保护作用的重要原因之一。在本研究中, 对于ICH的患者, 右美托咪定镇静治疗同样可以明显降低这些患者外周血中炎症因子水平, 降低炎症反应。

AKI是ICH患者在ICU治疗期间常见的并发症, ICH后高水平的全身性炎症反应被认为是引起AKI的主要原因^[3]。在本研究中, 我们发现接受右美托咪定镇静的患者, 其血肌酐水平明显低于接受丙泊酚镇静的患者。然而, 值得注意的是, 丙

泊酚镇静同样可以抑制患者的全身性炎症反应, 并且与右美托咪定的抑制作用差异没有统计学意义。已有相关研究^[17]证实了丙泊酚抑制全身性炎症反应的作用, 在一项对接受冠状动脉旁路移植手术患者的前瞻性对照研究中发现: 丙泊酚可以明显降低患者的全身性炎症反应的水平。同样, 在止血带引起的外周炎症反应方面, 丙泊酚也可以发挥抑制作用^[18]。

由此, 我们可以推测右美托咪定对ICH的患者的肾功能保护作用存在着独立于抑制炎症反应之外的机制。这一现象在围手术期神经认知功能的相关研究^[19]中被证实: 对于髋关节手术的患者, 右美托咪定可以发挥脑保护的作用, 但是这一作用不依赖于抑制外周炎症反应。后续的动物实验^[20]发现: 右美托咪定可以直接刺激中枢神经系统的α₂A肾上腺素受体, 发挥神经认知功能的保护作用。α₂A肾上腺素受体在肾细胞上广泛表达^[21], 右美托咪定是否是通过直接刺激肾脏的α₂A肾上腺素受体发挥肾的保护作用, 尚需要进行进一步的研究。

本研究也存在一些不足之处: 1) 在评价肾功能方面, 我们没有对两组患者尿量的数据进行统计。尿量是反映患者肾功能的一项重要指标, 但是在ICH患者的重症监护治疗中, 利尿药物以及脱水药物是常规使用药物, 这些药物的使用会对患者的尿量产生严重的影响。因此, 在本研究中, 我们以血肌酐的水平作为反映肾功能的主要观察指标。2) 我们没有进一步对右美托咪定的肾功能保护作用的具体机制进行研究, 在今后的研究工作中, 我们将结合动物和体外细胞实验进行进一步研究。

综上, 对于ICH后在ICU治疗的患者, 在对肾功能保护方面, 相较于丙泊酚, 右美托咪定具有一定的优势, 并且这一作用可能不仅仅是依赖抑制外周炎症反应实现的, 具体机制需要在临床和基础研究中进一步探讨。

参考文献

1. Cavayas YA, Del Sorbo L, Munshi L, et al. Intracranial hemorrhage on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey[J]. *Perfusion*, 2021, 36(2): 161-170.
2. Qureshi AI, Huang W, Lobanova I, et al. Systolic blood pressure reduction and acute kidney injury in intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2020, 51(10): 3030-3038.
3. Tinti F, Lai S, Noce A, et al. Chronic kidney disease as a systemic inflammatory syndrome: update on mechanisms involved and potential treatment[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(5): 419.
4. Lankadeva YR, Shehabi Y, Deane AM, et al. Emerging benefits and drawbacks of α 2-adrenoceptor agonists in the management of sepsis and critical illness[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(6): 1407-1425.
5. 赵伟红, 冯运林, 罗佛全, 等. 右美托咪定对失血性休克患者肾功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(7):5. ZHAO Weihong, FENG Yunling, LUO Foquan, et al. Effects of dexmedetomidine on renal function in patients with hemorrhagic shock[J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2017, 33(7):5.
6. Durocher M, Ander BP, Jickling G, et al. Inflammatory, regulatory, and autophagy co-expression modules and hub genes underlie the peripheral immune response to human intracerebral hemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 56.
7. Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury[J]. *Stroke*, 2011, 42(6): 1781-1786.
8. Alam A, Hana Z, Jin Z, et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment[J]. *EBioMedicine*, 2018, 37: 547-556.
9. Kim SH, Kim DH, Shin S, et al. Effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury: a randomized, double-blinded, controlled study[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2019, 85(3): 279-287.
10. Wang YC, Wang MJ, Lee CY, et al. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion on renal function and microcirculation in kidney transplant recipients: a randomised controlled trial[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1233-1243.
11. Shan XS, Dai HR, Zhao D, et al. Dexmedetomidine reduces acute kidney injury after endovascular aortic repair of Stanford type B aortic dissection: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *J Clin Anesth*, 2021, 75: 110498.
12. Tang C, Hu Y, Gao J, et al. Dexmedetomidine pretreatment attenuates myocardial ischemia reperfusion induced acute kidney injury and endoplasmic reticulum stress in human and rat[J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118004.
13. Yang YF, Wang H, Song N, et al. Dexmedetomidine attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial inflammation and apoptosis through inhibiting endoplasmic reticulum stress signaling[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1217-1233.
14. Feng X, Guan W, Zhao Y, et al. Dexmedetomidine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rats by inhibiting inflammation and oxidative stress via the GSK-3 β /Nrf2 signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18994-19009.
15. Mei B, Meng G, Xu G, et al. Intraoperative sedation with dexmedetomidine is superior to propofol for elderly patients undergoing hip arthroplasty: a prospective randomized controlled study[J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(9): 811-817.
16. Hu J, Vacas S, Feng X, et al. Dexmedetomidine prevents cognitive decline by enhancing resolution of high mobility group box 1 protein-induced inflammation through a vagomimetic action in mice[J]. *Anesthesiology*, 2018, 128(5): 921-931.
17. Corcoran TB, Engel A, Sakamoto H, et al. The effects of propofol on neutrophil function, lipid peroxidation and inflammatory response during elective coronary artery bypass grafting in patients with impaired ventricular function[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 97(6): 825-831.
18. Özkan D, Akkaya T, Yalcindag A, et al. Propofol sedation in total knee replacement: effects on oxidative stress and ischemia-reperfusion damage[J]. *Anaesthesist*, 2013, 62(7): 537-542.
19. Mei B, Xu G, Han W, et al. The benefit of dexmedetomidine on postoperative cognitive function is unrelated to the modulation on peripheral inflammation: a single-center, prospective, randomized study[J]. *Clin J Pain*, 2020, 36(2): 88-95.
20. Mei B, Li J, Zuo Z. Dexmedetomidine attenuates sepsis-associated inflammation and encephalopathy via central α 2A adrenoceptor[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 296-314.
21. Hering L, Rahman M, Hoch H, et al. α 2A-adrenoceptors modulate renal sympathetic neurotransmission and protect against hypertensive kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(4): 783-798.

本文引用: 左和平, 张浩, 江灿灿, 李景荣. 两种镇静药物对颅内出血患者肾功能和全身性炎症反应的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 1898-1902. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.017
Cite this article as: ZUO Heping, ZHANG Hao, JIANG Cancan, LI Jingrong. Influence of two different sedative drugs on the renal function and systemic inflammatory response of patients with intracranial hemorrhage[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(8): 1898-1902. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.017