

非小细胞肺癌靶向治疗相关肝损伤情况及其早期标志物的临床价值研究

鲁志兵, 占志强, 曾建伦, 黄行志, 李瑞娟, 彭济勇

(江西省萍乡市人民医院肿瘤科, 江西 萍乡 337000)

摘要: **目的** 探究非小细胞肺癌(NSCLC)靶向治疗相关肝损伤情况及其早期标志物的临床价值。**方法** 选取2019年12月至2021年1月本院收治的90例NSCLC患者作为研究对象,按治疗方式的不同分为单纯化疗组(A组)、单纯靶向组(B组)和靶向化疗联合组(C组),每组30例。比较3组相关肝损伤情况及治疗前(T_0)、治疗后1个月(T_1)、治疗后2个月(T_2)、治疗后3个月(T_3)和治疗后6个月(T_4)的肝损伤早期标志物并分析其评估早期肝损伤的灵敏度和特异性。**结果** C组肝损伤1级发生率(16.67%)低于A组(33.33%)和B组(50.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。 $T_1\sim T_4$ 时,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转肽酶(GT)、谷氨酸脱氢酶(GLDH)水平逐渐下降,且 $T_1\sim T_3$ 时,ALT、AST、GLDH水平均高于 T_0 时,GT水平均低于 T_0 时($P<0.05$); $T_1\sim T_4$ 时,对氧磷酶-1(PON-1)水平逐渐上升,且 $T_1\sim T_4$ 时,PON-1水平均低于 T_0 时($P<0.05$); $T_1\sim T_4$ 时,C组ALT、AST、GDH水平均高于A组、B组,且A组高于B组,C组PON-1水平低于A组、B组,且A组低于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ALT的诊断灵敏度为83.4%,特异度为50.1%;AST的诊断灵敏度为78.6%,特异度为65.0%;GT的诊断灵敏度为71.9%,特异度为74.0%;GLDH的诊断灵敏度为62.0%,特异度为81.1%;PON-1的诊断灵敏度为85.8%,特异度为54.1%;5项指标联合检测的诊断灵敏度为93.0%,特异度为63.2%。**结论** 非小细胞肺癌靶向治疗、化学治疗和靶向联合化学治疗均可能导致肝损伤,其中靶向联合化学治疗导致肝损伤的可能性更大,程度更重;ALT、AST、GT、GLDH、PON-1可反映非小细胞肺癌靶向治疗相关肝损伤的情况,具有一定的诊断价值,可为NSCLC靶向治疗中早期防治肝损伤提供参考。

关键词: 非小细胞肺癌;靶向治疗;肝损伤;早期标志物

Liver injury associated with targeted therapy for non-small cell lung cancer and its clinical value of early markers

LU Zhibing, ZHAN Zhiqiang, ZENG Jianlun, HUANG Xingzhi, LI Ruijuan, PENG Jiyong

(Department of Oncology, Pingxiang People's Hospital, Jiangxi Province, Pingxiang, Jiangxi, 337000, China)

Abstract: **Objective** To explore the liver injury associated with targeted therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) and its clinical value of early markers. **Methods** A total of 90 patients with NSCLC treated in our hospital from December 2019 to January 2021 were selected as the research subjects, and they were divided into simple chemotherapy group (group A), simple targeted chemotherapy group (group B) and combined targeted chemotherapy group (group C) according to the treatment method, with 30 cases in each group. The related liver injury was compared among the three groups, and the early markers of liver injury before treatment (T_0), after 1 month treatment (T_1), after 2 months treatment (T_2), after 3 months treatment (T_3) and after 6 months (T_4) treatment were compared among the three groups, and the sensitivity and specificity of evaluating early liver injury was analyzed. **Results** The incidence of grade 1 liver injury in group C (16.67%), which was lower than that of group A (33.33%) and group B (50.00%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). From T_1 to T_4 , the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), glutamyl transpeptidase (GT) and glutamate dehydrogenase (GLDH) decreased gradually, and T_1 to T_3 , the levels of ALT, AST and GLDH were higher than those at T_0 , the levels of GT was lower than that at T_0 ($P<0.05$); and from T_1 to T_4 , the level of paraoxonase-1 (PON-1) increased gradually, and T_1 to T_4 , the level of PON-1 were lower than those at T_0 ($P<0.05$). The diagnostic sensitivity and specificity of ALT were 83.4% and 50.1% respectively, the diagnostic sensitivity and specificity of AST were 78.6% and 65.0% respectively, the diagnostic sensitivity and specificity of GT were 71.9% and 74.0% respectively, the diagnostic sensitivity and specificity of GLDH were 62.0% and 81.1% respectively, the diagnostic sensitivity and specificity of PON-1 were 85.8% and 54.1% respectively, the diagnostic sensitivity of combined detection of five indicators were 93.0% and 63.2%. **Conclusion** Targeted therapy, chemotherapy and targeted combined chemotherapy for non-small cell lung cancer may lead to liver injury, among which targeted combined chemotherapy is more likely to cause liver injury, and the degree is more severe; ALT, AST, GT, GLDH and PON-1 can reflect the liver injury related to targeted therapy of non-small cell lung cancer, which has certain diagnostic value, and can

资助项目: 江西省卫生健康委科技计划(SKJP220200599)

provide reference for the early prevention and treatment of liver injury in targeted therapy of NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Targeted therapy; Liver injury; Early markers

肺癌是目前全球病死率第一的癌症,我国肺癌的发病率约占全球的40%,且呈上升趋势,严重威胁患者的生命安全^[1]。根据组织学分类可将肺癌分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌,其中NSCLC占肺癌总数的80%左右^[2]。NSCLC早期可采用手术切除,中晚期只能进行放化疗治疗。但近年来,肺癌化疗研究并未取得突破性进展,且具有较为严重的不良反应。随着医疗水平的不断进步,靶向治疗的出现不仅为肺癌治疗提供了新选择,还将其治疗提高到分子水平,取得了较好的临床疗效^[3]。但靶向药物治疗也存在一定的不良反应,如增高患者心脏毒性风险,诱发肝损伤^[4]。基于此,本研究选取本院收治的90例NSCLC患者作为研究对象,旨在探究非小细胞肺癌靶向治疗相关肝损伤情况及其早期标志物预测早期肝损伤的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2019年12月至2021年1月本院收治的90例NSCLC患者作为研究对象,按治疗方式分为单纯化疗组(A组)、单纯靶向组(B组)和靶向化疗联合组(C组),每组30例。A组男12例,女18例;年龄26~80岁,平均(61.45±11.34)岁;腺癌22例,鳞癌6例,腺鳞癌2例;TNM分期:I期11例,II~III期15例,IV期4例。B组男17例,女13例;年龄30~82岁,平均(59.76±11.67)岁;腺癌23例,鳞癌5例,腺鳞癌2例;TNM分期:I期10例,II~III期16例,IV期4例。C组男10例,女20例;年龄28~81岁,平均(60.59±10.97)岁;腺癌21例,鳞癌7例,腺鳞癌2例;TNM分期:I期12例,II~III期14例,IV期4例。3组患者临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 均符合《美国国立综合癌症网络(NCCN)临床实践指南:非小细胞肺癌(2018.V6)》^[5]和《非小细胞肺癌2017版NCCN治疗指南中文版》^[6]中NSCLC相关诊断标准。经细胞学或组织病理学检查确诊;预期生存期≥3个月;经证实表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因等突变且接受过分子靶向治疗药物治疗;患者均自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 妊娠期或哺乳期女性;存在严重

心、肾等功能障碍;合并其他恶性肿瘤或影响血清肿瘤标志物疾病;合并严重并发症。

1.2.3 剔除及脱落标准 治疗期间接受其他治疗影响研究疗效;由于患者自身因素无法完成治疗。

1.3 方法

1.3.1 A组 实施肿瘤基础治疗+化疗治疗(PP方案)。500 mg/m²培美曲塞(国药一心制药有限公司,国药准字H20080169,规格:0.5 g)中加入100 ml 0.9%氯化钠溶液静滴,每次10~15 min,每3周重复1次,治疗过程需补充叶酸和维生素B₁₂,治疗前1 d、当日和治疗后次日口服地塞米松(广东南国药业有限公司,国药准字H44024618,规格:0.75 mg×100片/瓶)每次4 mg,每天2次,同时在75 mg/m²顺铂(齐鲁制药有限公司,国家准字H20023461,规格:20 mg)中加入500 ml 0.9%氯化钠注射液静滴,并给予止吐和水化处理。均第1天给药,21 d为1个治疗周期,治疗过程中根据患者化验指标给予抗感染治疗。

1.3.2 B组 实施肿瘤基础治疗+靶向药物治疗。根据患者基因检测状况选择个性化靶向药物,如口服吉非替尼[齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20163465,规格:0.25 g×10片/盒],每次250 mg,每天1次;口服埃克替尼(贝达药业股份有限公司,国药准字20110061,规格:0.125 g×21片/盒),每次125 mg,每天3次;口服厄洛替尼(上海创诺制药有限公司,国药准字H20193262,规格:0.15 g×7片/盒),每次150 mg,每天1次,连续治疗4~8个月,耐药后出现T790M突变的患者更改为奥希替尼(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20180027,规格:80 mg×30片/盒),每次80~40 mg,每天1次;ALK/ROS-1突变患者选择克唑替尼(美国Pfizer Inc,注册证号H20130076,规格:0.25 g×60粒/盒),每次250 mg,每天2次;HER2表达患者选择阿法替尼(齐鲁制药有限公司,国药准字H20203459,规格:40 mg×7片/盒),每次40 mg,每天1次。

1.3.3 C组 实施肿瘤基础治疗+靶向药物治疗+化疗治疗。培美曲塞+铂类化疗治疗同B组,间隔3周为1个周期,治疗4个周期,最后一次化疗结束后2周口服TKI药物进行维持治疗,靶向药物治疗同A组,连续治疗4~8个月。

1.4 药物肝损伤分级 ①1级轻度肝损伤:血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和/或碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)出现可恢复性升高,总胆红素(total bilirubin, T-Bil)<2.5×ULN

(2.5 mg/dl 或 42.75 μ mol/L),且国际标准化比值(international normalized ratio, INR) <1.5 ,多数患者可适应或有乏力、厌食、右上腹痛、黄疸、皮疹等症状。②2级中度肝损伤:血清ALT和/或ALP升高, T-Bil $\geq 2.5 \times$ ULN,或T-Bil无升高,但INR ≥ 1.5 ,患者临床症状加重。③3级重度肝损伤:血清ALT和/或ALP升高, T-Bil $\geq 5 \times$ ULN(5 mg/dl 或 85.5 μ mol/L),可能伴有INR ≥ 1.5 ,患者临床症状更重,需要住院治疗。④4级急性肝衰竭:血清ALT和/或ALP水平升高, T-Bil $\geq 10 \times$ ULN(10 mg/dl 或 171 μ mol/L),或每天升高1.0 mg/dl(17.1 μ mol/L), INR ≥ 2.0 或凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA) $<40\%$,可同时出现腹水或肝性脑病;或与药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)相关的其他器官功能衰竭。

1.5 观察指标 ①比较3组相关肝损伤情况。②分别于治疗前(T_0)及治疗后1个月(T_1)、治疗后2个月(T_2)、治疗后3个月(T_3)和治疗后6个月(T_4)采患者清晨空腹静脉血,并采用丙酮酸氧化酶法检测肝损伤传统指标,包括ALT、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GT);采用酶联免疫法检测肝损伤新型指标,包括谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH)、对氧磷酶-1(paraoxonase-1, PON-1),操作步骤按试剂盒说明进行;丙酮酸氧化酶法试剂盒购自上海茁彩生物科技有限公司,货号:ZCS0378, GLD试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,货号:ML076495, PON-1试剂盒购自上海钦诚生物科技有限公司,货号:QC14576。③分析早期标志物评估早期肝损伤的灵敏度和特异性。灵敏度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数) $\times 100\%$;特异性=真阴性例数/(假阳性例数+真阴性例数) $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析,计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,采用t检验,多组比较采用F检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;早期标志物诊断药物性肝损伤采用ROC曲线, AUC值 >0.5 时, AUC越接近于1,说明诊断效果越好; AUC=0.5时,说明无诊断价值; AUC <0.5 时不符合真实情况,在实际中极少出现。

2 结果

2.1 3组相关肝损伤情况比较 C组肝损伤1级发生率(16.67%)低于A组(33.33%)和B组(50.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$);C组肝损伤2级、3级发生率均稍高于A组、B组,但组间比较差异无统计

学意义,见表1。

表1 3组相关肝损伤情况比较[n(%)]

Table 1 Comparison of related liver injury among the three groups [n(%)]

组别	例数	1级	2级	3级	4级
A组	30	10(33.33)	12(40.00)	4(13.33)	4(13.33)
B组	30	15(50.00)	10(33.33)	4(13.33)	1(3.33)
C组	30	5(16.67)	13(43.33)	7(23.33)	5(16.67)
χ^2 值		7.500	0.655	1.440	2.925
P值		0.024	0.721	0.487	0.232

2.2 3组不同时间肝损伤早期标志物水平比较 T_0 时,3组ALT、AST、GT、GDH、PON-1水平比较差异无统计学意义; $T_1 \sim T_4$ 时,3组ALT、AST、GT、GDH水平逐渐下降,且 $T_1 \sim T_3$ 时,上述4项指标均高于 T_0 时,差异有统计学意义($P < 0.05$); $T_1 \sim T_4$ 时,3组PON-1水平逐渐上升,但 $T_1 \sim T_4$ 时,PON-1水平均低于 T_0 时,差异有统计学意义($P < 0.05$); T_4 时,A组、C组ALT、AST、GDH水平均高于 T_0 时,GT水平低于 T_0 时,差异有统计学意义($P < 0.05$); $T_1 \sim T_4$ 时,C组ALT、AST、GDH水平均高于A组、B组,且A组高于B组,C组PON-1水平低于A组、B组,且A组低于B组,差异有统计学意义见($P < 0.05$),见表2。

2.3 肝损伤早期标志物诊断药物性肝损伤的价值 ALT的诊断灵敏度为83.4%,特异度为50.1%;AST的诊断灵敏度为78.6%,特异度为65.0%;GT的诊断灵敏度为71.9%,特异度为74.0%;GLDH的诊断灵敏度为62.0%,特异度为81.1%;PON-1的诊断灵敏度为85.8%,特异度为54.1%;5项指标联合检测的诊断灵敏度为93.0%,特异度为63.2%,5项指标联合检测的诊断灵敏度均高于5项指标单独诊断的灵敏度($P < 0.05$),见表3、图2。

3 讨论

药物性肝损伤是临床癌症化疗和靶向治疗过程中一种常见的并发症,不仅影响患者肝功能,还会延长治疗时间,导致患者病情加重,严重威胁患者的生命安全^[7-9]。目前临床上缺少特异性生物标志物,药物性肝损伤仅依靠排除法进行诊断,存在一定的诊疗误差,因此,寻找药物性肝损伤的早期生物标志物非常关键,也是目前临床研究的热点^[10-11]。目前临床上,常用的肝损伤血清标志物包括ALT、AST、GT等传统标志物和GLDH、PON-1等新型标志物^[12]。

本研究结果表明,C组肝损伤1级发生率(16.67%)低于A组(33.33%)和B组(50.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$),提示化学、靶向和靶向联合化学治

表2 3组肝损伤早标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of early markers of liver injury among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)					AST(U/L)					GT(U/L)				
		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
A组	30	25.45±4.36	151.07±13.32 ^a	118.43±12.43 ^a	50.98±8.32 ^a	26.32±3.35 ^a	24.61±3.46	151.43±19.67 ^a	138.34±19.05 ^a	70.46±18.29 ^a	26.38±4.30 ^a	20.34±3.64	183.45±13.34 ^a	163.65±13.34 ^a	110.34±9.56 ^a	11.65±3.38 ^a
B组	30	24.30±2.23	149.45±10.32 ^a	116.33±9.41 ^a	48.43±7.21 ^a	24.87±4.23	23.28±2.65	132.06±18.34 ^a	112.67±14.45 ^a	50.35±12.54 ^a	25.45±3.76	19.36±4.65	171.57±11.37 ^a	152.38±14.83 ^a	98.35±10.54 ^a	10.64±4.37
C组	30	26.25±3.46	178.56±14.89	150.23±10.95 ^a	68.32±8.43 ^a	27.43±8.67 ^a	25.38±2.76 ^a	172.49±22.32 ^a	153.95±20.39 ^a	89.44±16.35 ^a	27.65±5.66 ^a	20.54±3.47	201.64±16.36 ^a	173.54±12.46 ^a	122.36±8.45 ^a	12.54±3.24 ^a
F值		2.41	47.63	89.47	54.83	1.42	1.08	30.13	39.60	45.30	1.70	0.77	35.91	18.24	47.36	1.98
P值		0.10	<0.001	<0.001	<0.001	0.25	0.35	<0.001	<0.001	<0.001	0.19	0.47	<0.001	<0.001	<0.001	0.14

续表

组别	例数	GDH(U/L)					PON-1(U/ml)				
		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
A组	30	7.45±2.82	30.54±12.63 ^a	19.87±9.46 ^a	14.45±7.90 ^a	9.37±4.78 ^a	176.34±17.55	130.55±12.34 ^a	143.51±19.21 ^a	156.76±11.48 ^a	151.45±10.56 ^a
B组	30	7.56±3.02	27.36±10.56 ^a	17.34±9.66 ^a	10.68±6.34 ^a	9.84±4.39	178.53±17.45	135.37±10.56 ^a	150.43±13.45 ^a	160.37±12.39 ^a	152.47±9.64 ^a
C组	30	7.74±2.64	39.46±12.65 ^a	29.64±10.62 ^a	20.08±8.67 ^a	10.59±5.65 ^a	175.45±17.57	98.54±18.71 ^a	105.53±12.43 ^a	143.56±15.54 ^a	150.58±10.47 ^a
F值		0.08	8.22	12.85	11.33	0.46	0.25	58.75	74.66	13.38	0.26
P值		0.92	0.001	<0.001	<0.001	0.63	0.78	<0.001	<0.001	<0.001	0.77

注:ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;GT,谷氨酰转肽酶;GDH,谷氨酸脱氢酶;PON-1,对氧磷酶-1;T₀,治疗前;T₁,治疗后1个月;T₂,治疗后2个月;T₃,治疗后3个月;T₄,治疗后6个月。与本组T₀时比较,^aP<0.05

表3 早期标志物诊断药物性肝损伤的价值

Table 3 Value of early markers in the diagnosis of drug-induced liver injury

标志物检测	AUC	95%CI	灵敏度	特异度
ALT单独检测	0.753	0.666~0.839	0.834	0.501
AST单独检测	0.760	0.674~0.847	0.786	0.650
GT单独检测	0.770	0.680~0.859	0.719	0.740
GLDH单独检测	0.681	0.564~0.798	0.620	0.811
PON-1单独检测	0.811	0.735~0.886	0.858	0.541
联合检测	0.832	0.763~0.900	0.930	0.632

注:ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;GT,谷氨酰转肽酶;GDH,谷氨酸脱氢酶;PON-1为对氧磷酶-1

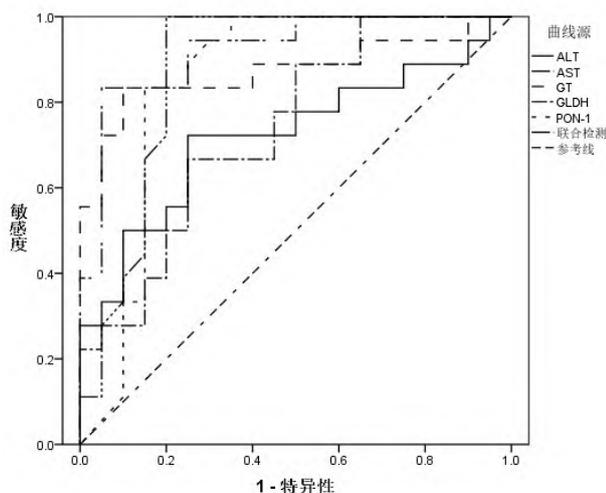


图1 早期标志物诊断药物性肝损伤的ROC曲线图

Figure 1 ROC curve of early markers in the diagnosis of drug-induced liver injury

疗都可能引发肝损伤,其靶向联合化疗治疗更易引发程度更重的肝损伤。此外,本研究结果表明,与T₀比较,T₁~T₄时,3组肝损伤早期标志物ALT、AST、GT、GLDH水平均上升,PON-1水平均下降,T₁~T₄时,C组ALT、AST、GDH水平均高于A组、B组,且A组高于B组,C组PON-1水平低于A组、B组,且A组低于B组,差异有统计学意义(P<0.05)。说明ALT、AST、GT、GLDH、PON-1可反映靶向治疗相关肝损伤状况。本研究结果还显示,5项指标联合检测的诊断灵敏度均高于5项指标单独诊断的灵敏度(P<0.05)。说明早期标志物对于靶向治疗致相关肝损伤的诊断价值较高。

综上所述,非小细胞肺癌靶向治疗、化学治疗和靶向联合化学治疗均可能导致肝损伤,其中靶向联合化学治疗引发肝损伤的可能性更大,程度更重;ALT、AST、GT、GLDH、PON-1可反映治疗相关肝损伤的情况,具有一定的诊断价值,可为NSCLC靶向治疗中早期防治肝损伤提供参考。

参考文献

- [1] 刘丽娅,朱颖,涂长玲,等.小分子抗血管生成药物在非小细胞肺癌中的研究进展[J].现代肿瘤医学,2020,28(4):663-667.
- [2] 马杰,曾瑄,张波.非小细胞肺癌免疫治疗新兴生物标志物:肿瘤突变负荷及相关研究进展[J].中华病理学杂志,2019,48(12):987-992.
- [3] 陈雪琴,杨邵瑜,马胜林.肺癌靶向药物肝毒性作用研究进展[J].中国肺癌杂志,2014,17(9):685-688.

右美托咪定辅助全身麻醉对心脏瓣膜置换术患者血流动力学和脑氧代谢及认知功能的影响

陈晓¹, 张新新¹, 于金贵¹, 郭亚秋², 赵晓莉^{3*}

(1. 山东大学齐鲁医院麻醉科, 山东 济南 250012; 2. 济南市妇幼保健院麻醉科, 山东 济南 250012; 3. 济南市中医医院麻醉科, 山东 济南 250012)

摘要: **目的** 探讨右美托咪定辅助全身麻醉对心脏瓣膜置换术患者血流动力学、脑氧代谢及认知功能的影响。**方法** 选取2018年3月至2019年5月于山东大学齐鲁医院拟行心脏瓣膜置换术的108例患者作为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组与观察组, 每组54例。对照组行常规全身麻醉, 观察组在对照组基础上于麻醉诱导前给予右美托咪定辅助麻醉。比较两组手术时间、麻醉时间、体外循环时间、血流动力学、血气和脑氧代谢指标及简易精神状态评价量表(MMSE)评分。**结果** 两组手术时间、麻醉时间及体外循环时间比较差异无统计学意义。T₂、T₄时, 观察组收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)均低于对照组, 且T₃时, 观察组SBP、DBP均低于对照组($P < 0.05$)。T₂、T₃、T₄时, 观察组动脉-颈内静脉血氧含量差(D_{a-i}O₂)、脑氧摄取率(CERO₂)均高于对照组($P < 0.05$)。术后24、72 h, 观察组简易精神状态评价量表(MMSE)评分均高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定辅助全身麻醉在心脏瓣膜置换术中麻醉效果良好, 可维持围术期血流动力学指标稳定, 保护脑功能, 减少认知功能损伤。

关键词: 心脏瓣膜置换术; 舒芬太尼; 右美托咪定; 血流动力学; 认知功能

Effect of dexmetomidine-assisted general anesthesia on hemodynamic, cerebral oxygen metabolism and cognitive function in patients with heart valve replacement

CHEN Xiao¹, ZHANG Xinxin¹, YU Jingui¹, Guo Yaqui², Zhao Xiaoli^{3*}

(1. Department of Anesthesiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong, 250012, China; 2. Department of Anesthesiology, Jinan Maternal and Child Health Hospital, Jinan, Shandong, 250012, China; 3. Department of Anesthesiology, Jinan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, 250012, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of dexmedetomidine-assisted general anesthesia on hemodynamic, cerebral oxygen metabolism, and cognitive function in patients with heart valve replacement. **Method** A total of 108 patients who planned heart valve replacement in Qilu Hospital of Shandong University from March 2018 to May 2019 were selected as the study subjects, and they were divided into control and observation groups according to random number tables method, with 54 cases in each group. The control group was given routine general anesthesia and the observation group was given dexmedetomidine-assisted general anesthesia on basis of control group before the induction of anesthesia. The operation time, anes-

资助项目: 济南市卫生健康委员会科技计划项目(2019-2-27)

***通信作者:** 赵晓莉, E-mail: xinshijie0329@163.com

- [4] 刘晓丽, 李莉, 袁双虎, 等. 放疗联合免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌研究进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(4): 1-5, 8.
- [5] 美国国立综合癌症网络. NCCN临床实践指南: 非小细胞肺癌(2018. V6)[EB/OL]. (2019-12-23)[2021-3-30]. <https://www.nccn.org/>.
- [6] 美国国立综合癌症网络. 非小细胞肺癌2017版NCCN治疗指南中文版[EB/OL]. (2017-09-22)[2021-3-30]. <https://www.nccn.org/>.
- [7] 章越. 生物标志物在药物性肝损伤的应用进展[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(4): 663-666.
- [8] 杨晨茜, 姚冬梅. 药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进

- 展[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(13): 726-732.
- [9] 陈琦琪, 陆慧慧, 孙芳芳, 等. 药物性肝损伤慢性化相关因素分析[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(1): 68-75.
- [10] 向亚兰, 方平飞. 基于药物代谢组学的肝毒性生物标志物研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(11): 641-646.
- [11] 雷玮, 王丹丹, 葛广波. 肝损伤血清标志物研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 252-256.
- [12] 邵珍, 邓中平. 药物性肝损伤新型生物标志物的研究进展[J]. 药学服务与研究, 2017, 17(5): 321-325.