

· 论 著 ·

氟马西尼对丙泊酚麻醉后认知功能的影响

甯交琳, 易斌, 崔剑, 张序昊, 王恩琴, 陶国才[△]

(第三军医大学西南医院麻醉科, 重庆 400038)

摘要:目的 研究氟马西尼对丙泊酚麻醉下经腹腔镜行子宫手术患者认知功能的影响。方法 将 50 例 45~55 岁经腹腔镜行子宫手术的女性患者(ASA I~II 级), 随机分为氟马西尼组(F 组)和对照组(C 组)。术中采用以丙泊酚为主的全凭静脉麻醉。术毕待 4 个成串刺激出现 4 个后分别给予氟马西尼 0.3 mg 或生理盐水 3 mL, 拔管后观察 2 h。测定术前 1 d, 给药后 30 min、2 h 和 24 h 空间表象效率、单词再忆能力、简单计算能力和图片再认能力的变化。结果 两组患者术后认知功能均有不同程度的下降, 24 h 后逐渐恢复, 给予氟马西尼后 30 min、2 h 患者空间认知能力、单词再忆能力、简单计算能力和图片再认能力均有一定程度的改善, 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 丙泊酚全身麻醉下经腹腔镜行子宫手术术后早期患者的认知功能有所降低, 给予氟马西尼后, 可改善患者认知功能降低。

关键词: 氟马西尼; 丙泊酚; 认知功能

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.021

中图分类号: R749.5; R614.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)17-2294-03

Effects of flumazenil on postoperative cognitive function in patients anesthetized with propofol

NING Jiao-lin, YI Bin, CUI Jian, et al.

(Department of Anesthesiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of flumazenil on postoperative cognitive recovery in the patients who underwent operation on uterus anesthetized with propofol. **Methods** Fifty ASA I or II female patients aged 45–55 years, underwent operation on uterus were divided into two groups: group received flumazenil (group F) and control group (group C). Anesthesia was maintained with propofol, vecuronium and remifentanyl. 0.3 mg flumazenil or 3 mL NS were infused after operation when four twitches of train-of-four appeared respectively. All patients were stayed for 120 min. Four cognitive (revolved Chinese character test, word recall test, picture recall test and calculate ability test) tests were performed for all patients at 1d before operation, 30 min, 2 h and 24 h after operation. **Results** Cognitive function of the patient anesthetized with propofol was impaired after operation on uterus, and recovered at 24 h after operation. Cognitive function of the patients treated with flumazenil at 30 min, 2 h after infusion was improved compared with group C. **Conclusion** Cognitive function of patients anesthetized with propofol is impaired, flumazenil treatment may improve cognitive function after propofol anesthesia.

Key words: flumazenil; propofol; cognitive function

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指手术麻醉后出现定向、思维、记忆、注意力、自知力等认知能力的改变, 长期认知功能障碍常发生于麻醉和手术后的老年人。丙泊酚可引起注意力、反应力、协调性以及记忆力降低^[1-2], 从而引起 POCD。氟马西尼是苯二氮卓类受体拮抗剂, 也是目前惟一用于临床的苯二氮卓类受体拮抗剂。氟马西尼可竞争性阻断苯二氮卓类与 γ -氨基丁酸(GABA)受体的结合, 从而拮抗苯二氮卓类的作用, 使突触后膜的氯离子通道关闭, 产生去极化, 从而解除抑制性突触后电位, 发挥催醒作用。有动物实验研究表明, 给予氟马西尼能提高某些类型的记忆^[3-4], 但氟马西尼是否能改善丙泊酚麻醉后的认知功能障碍, 目前尚不清楚。本研究对丙泊酚全身麻醉(全麻)后认知功能变化和氟马西尼对其苏醒和认知功能的影响进行了研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2004 年 9 月至 2008 年 12 月本科择期全麻下经腹腔镜行筋膜内子宫全切除术及子宫肌瘤挖出术的 45~55 岁女性患者 50 例, ASA I~II 级, 麻醉时间 2~3 h。排除标准: 严重心肺疾病, 2 周前用过苯二氮卓类药物或经常使用苯二氮卓类药物, 精神系统疾病, 有听觉、视觉障碍者。入选对象均经本人签署知情同意书。将入选患者随机分为氟马

西尼组(F 组)和对照组(C 组), 每组 25 例, 两组患者年龄、身高、体质量、受教育程度等方面比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 麻醉方法与镇痛方法 术前不用任何镇痛、镇静药, 入室后两组患者均采用静脉注射咪唑达唑仑 0.03 mg/kg、芬太尼 4 μ g/kg、丙泊酚 1~2 mg/kg、维库溴铵 1.2 mg/kg。麻醉诱导后经口气管内插管, 行间歇正压通气, 呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)维持在 30~40 mm Hg。麻醉维持采用丙泊酚和雷米芬太尼靶控输注 两者的效应浓度分别为 2 μ g/(kg·min)和 3.5 ng/(kg·min), 术中酌情追加维库溴铵 0.04 mg/kg。缝合皮肤时给予芬太尼 1 μ g/kg。术毕停止输入丙泊酚和雷米芬太尼, 待 4 个成串刺激出现 4 个时, 常规用新斯的明 0.04 mg/kg、阿托品 0.01 mg/kg 拮抗肌松; F 组静脉推注氟马西尼(江西, 恩华药业)0.3 mg(3 mL), C 组给予等容量(3 mL)生理盐水。待有呛咳动作后, 自主呼吸频率 12~24 次/分、潮气量大于 6 mL/kg、脉搏血氧饱和度(SpO_2)为 95% 以上时拔除气管导管, 送麻醉恢复室观察 120 min。

1.3 观察项目与指标

1.3.1 监测指标 用 Solar 8000 多功能监测仪监测心电图(ECG)、血压(BP)、心率(HR)、 SpO_2 、 $P_{ET}CO_2$, 记录术中失血

[△] 通讯作者, 电话: 13908393339; E-mail: 13908393339@vip.163.com。

量、拔管时间(丙泊酚停止输入到拔除气管导管的时间)、清醒时间(给予氟马西尼至能按照指令睁眼、握手以及陈述自己的姓名、生日、认识环境的时间)。记录药物拮抗期间患者出现的不良反应,如头痛、烦躁、恶心、呕吐、寒战、皮疹等。

1.3.2 认知功能测试 术前 1 d(T1)测定基础值,给予氟马西尼或生理盐水后 30 min (T2)、2 h(T3)、24 h(T4)测定认知功能。整个测试需 10 min 左右,所有测试均由同一试验者进行。(1)汉字旋转测验(空间表像效率):空间认知能力是一般认知功能的重要组成部分,用汉字旋转测验反映空间认知能力。方法是汉字分别旋转 0°、90°、180°,正反各一次,每次记 2 分,270°正反各一次,每次记 4 分,共 20 分。(2)单词再忆测试:让患者念 5 个单词,2 min 后,要求回忆那 5 个单词,能正确回忆的单词记 2 分。测试选用的词汇均为实词且不易产生歧义者,测验工作记忆能力。(3)简单计算能力(思维效率):做几道简单的数学加减法来检验受试者的智力状态,了解其思维能力。包括两个一位数加减法,两个二位数减法,三个二位数加减法,答案尽量为一位数。思维效率为总分除以总时间(s)^[6]。(4)图片再认能力:采用的照片颜色鲜艳,细节清楚,能在 30 s 内描述清楚。先让患者看 5 张图片,再混入 5 张未看过的图片,让患者从 10 张图片中挑选出看过的图片,每张图片记 2 分^[6]。

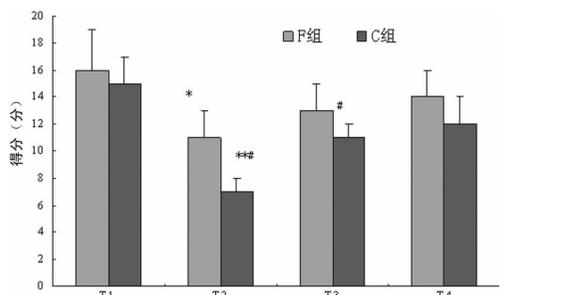
1.4 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用成组 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。空间表像效率、单词再忆测试、简单计算能力及图片再认能力测验结果采用重复测量数据的方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况 两组患者术中出血量、手术时间、麻醉时间、试验用药时间、拔气管导管时间比较差异均无统计学意义($P < 0.05$)。清醒时间 F 组为(8.3 ± 4.2)min,短于 C 组[(12.7 ± 6.3)min],与 C 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 认知功能测试结果 术前 F 组和 C 组各项认知功能测试结果比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后两组各测试答案的正确率均减少,答题速度减慢;而 F 组患者的认知功能有一定改善。

2.2.1 空间表像效率测试 与术前比较,两组患者 T2 空间表像效率测试正确率显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 C 组比较,F 组患者 T2、T3 空间表像效率测试正确率显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。



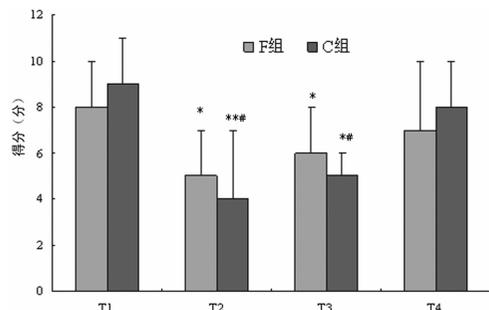
与术前比较,* : $P < 0.05$,** : $P < 0.01$,与 F 组比较,# : $P < 0.05$ 。

图 1 空间表像效率测试结果

2.2.2 单词再忆测试 与术前比较,两组患者 T2、T3 单词再忆测试正确率显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 C 组比较,F 组患者 T2、T3 单词再忆测试正确率显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2。

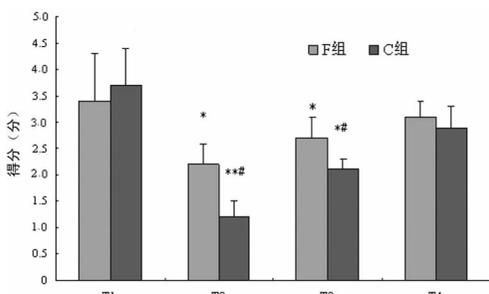
2.2.3 简单计算能力测试 与术前比较,两组患者 T2、T3 简

单计算能力显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 C 组比较,F 组患者 T2、T3 简单计算能力显著改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。



与术前比较,* : $P < 0.05$,** : $P < 0.01$,与 F 组比较,# : $P < 0.05$ 。

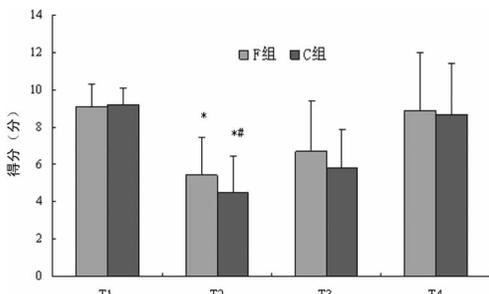
图 2 单词再记测试结果



与术前比较,* : $P < 0.05$,** : $P < 0.01$,与 F 组比较,# : $P < 0.05$ 。

图 3 简单计算能力测试结果

2.2.4 图片再认能力测试 与术前比较,两组患者 T2 图片再认能力显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 C 组比较,F 组患者 T2 图片再认能力显著改善,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 4。



与术前比较,* : $P < 0.05$;与 F 组比较,# : $P < 0.05$ 。

图 4 图片再认能力测试结果

3 讨论

随着社会和医疗卫生的飞速发展,接受手术治疗的老年人日益增加,由于老年人特殊的生理特点,常在术后发生 POCD。大多数 POCD 患者表现为记忆损害或健忘综合征,严重者表现为谵妄、判断力丧失和语言概括能力及人格改变等。轻者持续时间短,可自愈,仅给生活、工作带来不便;严重者可致患者社会活动、工作及生活自理能力降低或丧失,而且近年来研究发现 POCD 同老年痴呆的发生密切相关,而且发生 POCD 患者术后 1 年的死亡率也显著升高。因此,POCD 越来越成为麻醉和外科医生关注的焦点和热点问题之一。

研究发现目前常用的全麻药物咪达唑仑、丙泊酚、硫喷妥钠和吸入麻醉药物异氟烷等均对认知功能有影响。氟马西尼是苯二氮卓类特异性的拮抗剂,可通过竞争性的拮抗苯二氮卓

受体,从而阻断苯二氮卓类与 GABA 受体的结合,使突触后膜氯离子通道关闭,产生去极化,从而解除抑制性突触后电位,达到催醒效果^[7-8]。静脉麻醉药丙泊酚均可直接激活 GABA 受体,诱导内向性氯离子电流,造成患者认知功能下降,严重者即可发生 POCD。近年来研究发现氟马西尼可增强某些类型的记忆力^[9],但氟马西尼是否可改善丙泊酚麻醉后认知功能的降低或障碍目前尚不清楚。本研究发现丙泊酚麻醉后早期,患者空间认知能力、记忆和思维能力均有不同程度的降低,24 h 后逐渐恢复。给予氟马西尼后,患者清醒时间缩短;空间认知能力、记忆和思维能力均有不同程度的改善,以给予该药物后 30 min 作用最明显,说明给予氟马西尼不仅具有催醒作用,同时确能改善丙泊酚麻醉后早期认知功能。但与术前认知功能比较,仍存在差异,说明氟马西尼只能在一定程度上改善术后认知功能减退或障碍,而不能完全逆转。提示术后 POCD 发生的机制涉及多方面,而且氟马西尼对丙泊酚麻醉后认知功能减退的改善作用发生在给予药物后 2 h 内,这可能与氟马西尼的作用时间较短有关。

综上所述,在采用丙泊酚麻醉后给予氟马西尼可在一定程度上改善老龄患者术后早期认知功能减退或障碍。

参考文献:

- [1] Ghouri AF, Ruiz MA, White PF, et al. Effect of flumazenil on recovery after midazolam and propofol sedation[J]. *Anesthesiology*, 1994, 81(2): 333.
- [2] Wei H, Xiong W, Yang S, et al. Propofol facilitates the development of long-term depression (LTD) and impairs the maintenance of long-term potentiation (LTP) in the CA1 region of the hippocampus of anesthetized rats[J].

(上接第 2293 页)

的术后认知能力下降在不同年龄大鼠中表现出不同的影响,而尤其以手术对认知功能影响较大,同时老年大鼠更易发生认知能力损害。

综上所述,本研究通过模拟临床麻醉、手术过程,成功构建了术后认知功能损害的大鼠模型,并比较了麻醉手术对成年和老年大鼠认知功能影响的差别,为今后研究 POCD 发生机制奠定了一定基础。由于 POCD 发生机制比较复杂,就目前研究水平来看,POCD 的模型建立尚缺乏一个标准的处理方法及评价金标准,目前国内外学者倾向于通过动物组间行为学差异来认定认知能力的下降,而建立一个公认的标准化处理方案及判断金标准仍然是努力的方向。

参考文献:

- [1] Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients[J]. *Anesthesiology*, 2002, 96: 135.
- [2] Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly[J]. *Can J Anaesth*, 2005, 52(2): 137.
- [3] 邓娟,周华东,李敬诚,等. 吸烟对 AD 大鼠认知功能和 tau 蛋白异常磷酸化的影响[J]. *中国行为医学科学*, 2007, 16(7): 591.
- [4] 诸葛正兵,方琦,金春雷,等. 杏仁核电点燃癫痫对大鼠穿

Neurosci Lett, 2002, 324(3): 181.

- [3] Herzog CD, Stackman RW, Walsh TJ. Intraseptal flumazenil enhances, while diazepam binding inhibitor impairs, performance in a working memory task[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 1996, 66(3): 341.
- [4] 李德明,刘昌,李贵芸. “基本认知能力测验”的编制及标准化工作[J]. *心理学报*, 2001, 33(5): 453.
- [5] Kubitz J, Epple J, Bach A, et al. Psychomotor recovery in very old patients after total intravenous or balanced anaesthesia for cataract surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2001, 86(2): 203.
- [6] 洪得厚. 记忆心理学: 实用心理学丛书[M]. 北京: 科学普及出版社, 1988: 142.
- [7] Veselis RA, Reinsel RA, Vladimir A, et al. The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equisedative concentrations[J]. *Anesthesiology*, 2001, 87(4): 749.
- [8] Rusch D, Forman SA. Classic benzodiazepines modulate the open-close equilibrium in alpha1beta2gamma2L gamma-aminobutyric acid type A receptors[J]. *Anesthesiology*, 2005, 102(4): 783.
- [9] Hall BJ, Chebib M, Hanrahan JR, et al. Flumazenil-independent positive modulation of gamma-aminobutyric acid action by 6-methylflavone at human recombinant alpha1beta2gamma2L and alpha1beta2 GABAA receptors[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 491(1): 1.

(收稿日期: 2010-03-25 修回日期: 2010-06-25)

梭箱被动回避反应的记忆保持能力的作用[J]. *浙江大学学报*, 2008, 37(5): 463.

- [5] 王昌铭,向静,王景周,等. 血管性痴呆大鼠颈内动脉灌注脐血单个核细胞与血脑屏障的相关性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(12): 1330.
- [6] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(1): 18.
- [7] Delphin E, Jackson D, Gubenko Y, et al. Sevoflurane provides earlier tracheal extubation and assessment of cognitive recovery than isoflurane in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery[J]. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21(5): 690.
- [8] Stygall J, Hirani S, Shaefi S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106: 572.
- [9] 耿德勤,王红梅,王志萍,等. 老龄大鼠麻醉术后认知障碍动物模型的建立及评价[J]. *实用临床医药杂志*, 2005, 9(1): 9.
- [10] 潘丽峰,王东信,李军. 不同麻醉和镇痛方法对老年患者非心脏手术后早期认知功能的影响[J]. *北京大学学报*, 2006, 10(38): 510.

(收稿日期: 2010-03-25 修回日期: 2010-06-25)