

· 论 著 ·

七氟醚与异丙酚对老年人腹部手术术后认知功能的影响

陈贵珍, 鲁开智[△], 王恩琴, 唐 希, 顾健腾, 崔 剑, 陶国才

(第三军医大学西南医院麻醉科, 重庆 400038)

摘要:目的 探讨七氟醚与异丙酚对老年人腹部手术术后认知功能的影响及 S100 β 蛋白与术后认知功能障碍(POCD)的相关性。方法 选择择期行腹腔镜下腹部手术的 ASA I ~ II 级老年患者 40 例, 随机分为七氟醚组(S 组)和异丙酚组(P 组), 每组 20 例。麻醉诱导后分别予 1~1.3 MAC 七氟醚(S 组)和靶控输注 2~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 异丙酚(P 组)麻醉维持。记录手术结束后自主呼吸恢复时间、轻唤睁眼时间及拔管时间, 于麻醉前、术后 1、3、6、12、24、48 h 采用简易智力状态检查表(MMSE)评价认知功能, 并测定术前及术后 1、6、24 h 的血清 S100 β 蛋白。结果 两组患者术后自主呼吸恢复时间、睁眼时间、拔管时间及术前 MMSE 评分比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。与术前基础值比较, P 组患者术后 1、3 h 和 S 组术后 1、3、6 h MMSE 评分均有明显下降($P < 0.05$), 且 S 组术后 1、3 h MMSE 评分较 P 组低($P < 0.05$)。P 组患者术后 12 h 已恢复至术前水平。S 组术后 24 h 仍有 1 例患者存在 POCD。两组患者术前 S100 β 比较无差异。与术前基础值比较, P 组和 S 组术后 1 h S100 β 蛋白测定值均有明显升高($P < 0.01$), 且 S 组术后 1、6 h S100 β 蛋白测定值均较 P 组高($P < 0.05$), 但 P 组术后 6 h S100 β 蛋白测定值基本回落到术前基础值水平($P > 0.05$), S 组术后 6 h S100 β 蛋白测定值虽有下降, 但仍较测定的基础值有升高($P < 0.05$)。术后 24 h 两组 S100 β 蛋白测定值回落到接近基础值水平, 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 七氟醚与异丙酚均能引起老年人术后早期认知功能障碍, 但七氟醚对认知功能的影响更大, 持续时间更长; 血清 S100 β 蛋白浓度与早期 POCD 发生有一定相关性。

关键词: 七氟醚, 异丙酚, 老年, 认知功能障碍

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.018

中图分类号: R971.2; R749.5

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)17-2287-03

Effect of sevoflurane and propofol on postoperative cognitive function in elderly patients received abdominal surgery

CHEN Gui-zhen, LU Kai-zhi[△], WANG En-qin, et al.

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

Abstract: Objective To investigate the influence of sevoflurane and propofol on post-operative cognitive dysfunction in the elderly patients and to evaluate the correlation between protein S100 β and POCD. Methods Forty ASA I-II patients undergoing lower abdominal surgery under laparoscope were randomly assigned to two groups, group sevoflurane (group s, $n=20$) and group propofol (group p, $n=20$). After the induction of anesthesia, 1-1.3 MAC sevoflurane (group s) and propofol (group p) 2-4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (TCI) were given for anesthetic maintenance. The time for spontaneous breath, eye opening and extubation after the operation were recorded. The mini-mental state examination (MMSE) was used to assess the cognitive function before and 1, 3, 6, 12, 24 h and 48 h after the operation. The concentration of protein S100 β before and 1 h, 6 h and 24 h after the operation were determined. Results The time for spontaneous breath, eye opening and extubation had no difference. Compared with the preoperative values, MMSE scores were significantly reduced at 1, 3 h and 6 h in group s and at 1h and 3h in group p ($P < 0.05$), and MMSE scores at 1 h and 3 h in group s were lower than those in group p ($P < 0.05$). The MMSE scores at 12h in group P returned to baseline, but one patient in group S still had POCD. Compared with the preoperative values, the S100 β at 1h in both groups were dramatically changed ($P < 0.05$), and the values at 1h and 6h in group S were higher than that in group P ($P < 0.05$). The S100 β at 6h in group P returned to baseline, but in group S, it did not return until 24 h after the operation. Conclusion Sevoflurane and propofol both can result in POCD, and sevoflurane has a more serious extent and a longer effect than propofol; serum protein S100 β has a certain correlation with POCD in early stage.

Key words: sevoflurane; propofol; elderly patients; POCD

认知功能是大脑特定的生理功能, 包括感知觉、思维、注意力、学习、记忆、智能、定向、自制力等, 手术后出现的精神活动、人格、社交活动、认知能力的变化统称为术后认知功能障碍(post-operative cognitive dysfunction, POCD)。根据调查, POCD 年龄上主要分布于大于 60 岁的老年患者, 好发于心脏、骨科及腹部大手术后, 但其发生率的报道有较大差异。吸入麻醉药和静脉麻醉药皆可引起 POCD。七氟醚和异丙酚作为新型的吸入和静脉麻醉药, 因其诱导及代谢快已广泛应用于临床, 但其与 POCD 的关系尚无定论。本研究通过比较七氟醚

和异丙酚对老年患者术后早期认知功能的影响, 为临床应用提供参考, 并通过对血清 S100 β 蛋白的测定来评价其与 POCD 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2008 年 9 月至 2009 年 7 月择期行腹腔镜下胃癌或结肠癌根治术的 ASA I ~ II 级老年患者 40 例, 年龄 60~75 岁, 体质量指数(BMI) 18~25 kg/m^2 。排除标准: (1) 老年痴呆症; (2) 有精神疾病或精神疾病家族史; (3) 合并有各种引起认知功能障碍的其他疾病(高血压、糖尿病、脑卒

[△] 通讯作者, 电话: 13608380096; E-mail: lukaizhi@163.com。

表 1 两组资料一般情况的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	受教育年限(年)	ASA 分级 I / II (n)
P 组	12/8	68.25±2.43	22.29±1.54	9.50±3.50	5/15
S 组	12/8	69.55±4.26	21.12±2.06	10.8±3.98	6/14

中和颅内占位性病变);(4)有长期饮酒史和精神活性药物滥用;(5)水电解质、酸碱平衡紊乱;(6)贫血(Hb<10 g/L)。将 40 例患者随机分为七氟醚组(S 组)和异丙酚组(P 组),每组 20 例。两组患者性别比例、年龄、体质量指数、受教育年限、ASA 分级比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 麻醉方法 患者入室后开放静脉通路,监测无创血压(NIBP)、心率(HR)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、心电图(ECG)、呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂)。麻醉诱导:长托宁 0.01 mg/kg,咪达唑仑 2 mg,依托咪酯 0.3 mg/kg,芬太尼 3~4 μg/kg,维库溴铵 0.1 mg/kg。插管成功后接麻醉机,调节呼吸参数:潮气量(VT)8~10 mL/kg,呼吸频率(RR)10~12 次/分,P_{ET}CO₂35~40 mm Hg。术中 S 组予 1~1.3 MAC 七氟醚,P 组予靶控输注 2~4 μg/mL 异丙酚维持麻醉,手术开始时靶控输注瑞芬太尼(2.5~4.0 ng/mL),按需追加维库溴铵,依脑电双频指数(BIS)、血流动力学改变及手术刺激强度调整麻醉深度。术中 BIS 值维持在 50~60,BP 低于基础值 20%予以麻黄碱,高于基础值 20%予以降压处理;HR 低于 50 次/分给予阿托品处理。当开始缝合时停止七氟醚吸入和异丙酚靶控输注,缝完最后一针时停止瑞芬太尼输注。所有患者术后均应用患者自控硬膜外镇痛(PCEA),罗哌卡因 500 mg 加芬太尼 0.5 mg/250 mL,手术结束时给负荷量 4 mL,持续输注 4 mL/h,自控量 4 mL,锁定时间 25 min。

1.3 记录两组患者的恢复情况 患者自主呼吸恢复时间、唤醒睁眼时间、拔管时间。

1.4 简易智力状态检查表(MMSE)评分 对所有患者于术前及术后 1、3、6、12、24、48 h 应用 MMSE 评分评估认知功能情况。

1.5 血清 S100β 蛋白测定 在术前及术后 1、6、24 h 各时点抽取患者静脉血,离心提取血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA 试剂盒:CanAg DIA GNO STICS AB,瑞典)测定血清 S100β 蛋

白,灵敏度 0.02 μg/L。

1.6 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。组内及组间比较均采用 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 两组患者自主呼吸恢复时间、睁眼时间、拔管时间比较 两组患者比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组资料自主呼吸恢复时间、睁眼时间及拔管时间的比较($\bar{x}\pm s$,min)

组别	n	自主呼吸恢复时间	睁眼时间	拔管时间
P 组	20	9.10±4.19	14.95±7.88	17.55±10.47
S 组	20	8.55±5.63	20.50±9.04	23.80±12.90

2.2 两组患者 MMSE 评分比较 两组患者术前 MMSE 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与术前基础值比较,P 组患者术后 1、3 h 和 S 组术后 1、3、6 h MMSE 评分均有明显下降($P<0.05$),且 S 组术后 1、3 h MMSE 评分较 P 组低($P<0.05$)。P 组患者术后 6 h MMSE 评分虽然较术前下降,但差异无统计学意义,且术后 12 h 已恢复至术前水平;S 组术后 24 h 仍有 1 例患者存在 POCD,结果见表 3。

2.3 两组患者血清 S100β 蛋白测定值的比较 两组患者术前 S100β 比较无差异。与术前基础值比较,P 组和 S 组术后 1 h S100β 蛋白测定值均有明显升高($P<0.01$),且 S 组术后 1、6 h S100β 蛋白测定值均较 P 组高($P<0.05$),但 P 组术后 6 h S100β 蛋白测定值基本回落到术前基础值水平($P>0.05$),S 组术后 6 h S100β 蛋白测定值虽有下降,但仍较测定的基础值有升高($P<0.05$)。术后 24 h 两组 S100β 蛋白测定值回落到接近基础值水平,组间差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表 4。

表 3 两组资料的 MMSE 评分($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术前	术后 1 h	术后 3 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
P 组	20	28.00±1.69	24.40±1.20*	22.65±0.90*	27.40±0.90	28.20±1.30	28.25±1.55	28.50±1.43
S 组	20	27.75±2.00	22.30±0.80*△	24.10±0.70*△	26.80±0.60*	27.00±1.50	27.90±1.30	28.00±1.10

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

表 4 两组 S100β 测定值的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术前	术后 1 h	术后 6 h	术后 24 h
P 组	20	0.059±0.025	0.098±0.025**	0.063±0.017	0.076±0.024
S 组	20	0.066±0.015	0.156±0.054**▲	0.123±0.047*▲	0.064±0.020

与术前比较,*: $P<0.05$,**: $P<0.01$;与 P 组比较,▲: $P<0.05$ 。

3 讨 论

POCD 是老年人术后早期一个较为显著的问题,自 1955 年 Bedford^[1]首先报道了全身麻醉后 18 例老年患者出现痴呆的典型病例,POCD 受到了人们越来越多的关注。但引起

POCD 的原因及发病机制仍不清楚,可能与年龄、文化程度、酗酒、术前认知功能下降、术前疾病(高血压、糖尿病)、缺氧、手术种类等因素相关。麻醉也是引起 POCD 的重要因素,研究表明不同的麻醉方式及麻醉用药对老年人术后认知功能的影响

不同^[2-5],但尚有争议。本研究中严格控制可能影响术后认知功能的因素,两组患者的一般资料也无明显差异,除麻醉维持时分别应用七氟醚和异丙酚外,其余皆相同,因此两组间结果差异可认为是这两种药物引起的。

本研究中,两组患者术后的自主呼吸恢复时间、睁眼时间及拔管时间差异均无统计学意义($P>0.05$),表明七氟醚和异丙酚均不影响老年患者术后苏醒,是老年患者麻醉的良好选择。

临床上 POCD 的诊断标准还缺乏统一,这使得 POCD 的发病率报道差异较大。本研究采用的 MMSE 评分是目前最具影响的认知缺损筛选工具之一,简便易行且具有较高的可靠性,有研究表明,其敏感性为 87%,特异性为 82%^[6]。本研究中,术后 1 h S 组与 P 组所有患者 MMSE 评分均有不同程度的降低,这可能与麻醉药物的残留有关。虽然七氟醚和异丙酚在人体的代谢和排除速率不同,但药物残留不能解释 P 组在术后 6 h、S 组在术后 24 h 仍有患者存在 MMSE 评分降低。P 组患者在术后 12 h MMSE 评分全部恢复至术前水平,而 S 组患者在术后 48 h 才完全恢复,且在术后 1、6 h P 组的 MMSE 评分显著低于 S 组,这表明与七氟醚相比,异丙酚对老年患者术后认知功能影响更小。

异丙酚主要是通过易化和直接激活 γ -氨基酪酸_A (GABA_A) 受体使兴奋性突触活动减弱从而实现麻醉作用。长时间增强 (long-term potentiation, LTP) 和长时间抑制 (long-term depression, LTD) 是突触可塑性的两种表现形式,二者的协调表达是学习和记忆能够正常表达的基础。Wei 等^[7]研究表明异丙酚在易化 LTD 表达的同时也损害了 LTP 的维持,并提示这种影响可能是导致 POCD 的原因。吸入麻醉药可明显抑制神经末梢对胆碱的摄取,以致限制乙酰胆碱的合成速度。有研究表明,七氟醚可阻断突触后胆碱能神经元的突触传递及抑制海马突触的 LTP,从而影响学习和记忆^[8]。七氟醚与异丙酚作用机制的不同可能就解释了本研究中 S 组较 P 组术后 MMSE 评分恢复慢且在术后同一时点 S 组较 P 组 MMSE 评分低。

S100 β 蛋白主要存在于神经胶质细胞和施万细胞,一般认为当中枢神经系统损伤后 S100 β 蛋白从胞液中渗出进入脑脊液再进入血液中。因此,脑脊液和血液 S100 β 蛋白增高是中枢神经系统损伤特异和灵敏的生化指标,但其与 POCD 的关系争议较大。Jonsson 等^[9]发现 S100 β 蛋白不仅存在于脑内,还存在于外周组织中,其血内浓度并不能反应脑损伤的程度。我国学者王成天等^[10]也发现 POCD 的发生与血浆 S100 β 蛋白浓度无关。但有研究却表明,心脏与非心脏手术后常常检测血液和脑脊液中的特殊蛋白发现,血浆中 S100 β 蛋白浓度升高,且与 POCD 的发生密切相关^[11-13]。本研究中,S 组患者术后 1、6 h 及 P 组患者术后 1 h 的血清 S100 β 蛋白浓度较术前明显升高,说明血清 S100 β 蛋白浓度与早期 POCD 的发生呈正相关。S 组术后 6 h 时血清 S100 β 蛋白浓度与术前相比仍有显著性差异,而 P 组已恢复正常,说明七氟醚对血清 S100 β 蛋白浓度的影响较异丙酚大。早期 MMSE 评分结果与血清 S100 β 蛋白测定值的结果基本一致,说明两者具有一定相关性。但研究时点较少,具有一定的局限性。

总之,七氟醚与异丙酚皆可引起老年患者术后早期认知功能改变,且七氟醚对认知功能的影响更严重,且持续时间更长。异丙酚是老年患者全身麻醉的最佳选择。血清 S100 β 蛋白浓

度在术后早期与 POCD 有一定的相关性。但本研究样本较小,术后观察时间短,结论尚需进一步验证。

参考文献:

- [1] Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people[J]. Lancet,1955,269(6884):259.
- [2] 陈晓光,王俊科,王淑月. 地氟醚与七氟醚麻醉对老年患者术后认知功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2002,22(4):211.
- [3] 张凤林,刘春丽,蒯建科. 异丙酚靶控输注麻醉对术后意识和认知功能的影响[J]. 现代医药卫生,2008,24(2):162.
- [4] Campbell DN, Lim M, Muir MK, et al. A prospective randomised study of local versus general anaesthesia for cataract surgery[J]. Anaesthesia,1993,48(5):422.
- [5] Rasmussen LS, Johson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? [J]. Acta Anaesthesiol Scand,2003,47(3):260.
- [6] Cohen IT, Hannallah RS, Hummer KA. The incidence of emergence agitation associated with desflurane anaesthesia in children is reduced by fentanyl[J]. Anesth Analg,2000,93:88.
- [7] Wei H, Xiong W, Yang S, et al. Propofol facilitates the development of long-term depression(LTD) and impairs the maintenance of the long-term potentiation(LTP) in the CA1 region of the hippocampus anesthetized rats[J]. Neurosci Lett,2002,324:181.
- [8] Naruo H, Onizuka S, Prince D, et al. Sevoflurane blocks cholinergic synaptic transmission postsynaptically but does not affect short-term potentiation[J]. Anesthesiology,2005,102(5):920.
- [9] Jonsson H, Johnsson P, Ailing C, et al. S100beta after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination and relation to neuropsychological outcome[J]. Ann Thorac Surg,1999,68(6):2202.
- [10] 王成天,章军建,王焱林,等. 血浆稳态氧化氮产物和 S100 β 蛋白与老年前列腺电切术后认知功能障碍的关系[J]. 武汉大学学报,2007,28(4):426.
- [11] Basmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, et al. Do blood concentration of neuron specific enolase and S-100 β protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? [J] Br J Anaesth,2000,84(2):242.
- [12] Linstedt U, Meyer O, Kropp P, et al. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anaesthesia in different types of surgery [J]. Acta Anaesthesiol Scand,2002,46(4):384.
- [13] Ishida K, Gohara T, Kawata R, et al. Are serum S-100 proteins and neuron-specific enolase predictors of cerebral damage in cardiovascular surgery? [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2003,17(1):4.