

· 临床研究 ·

天麻素注射液促进体外循环瓣膜置换患者术后早期认知功能的恢复

汤和青¹, 林雷²

(1. 三峡大学第一临床医学院麻醉科, 湖北宜昌 443003; 2. 湖北省宜昌市中心人民医院麻醉科 443003)

摘要:目的 研究天麻素注射液对体外循环下行心脏瓣膜置换术患者术后认知功能障碍(POCD)的影响。方法 拟择期全麻体外循环行二尖瓣置换术患者 120 例, 随机分为实验组和对照组, 两组分别于体外循环开始前 10 min 开始静脉滴注天麻素注射液 600 mg(溶于 250 mL 生理盐水中)和 250 mL 生理盐水, 并在阻断升主动脉前 10 min 输完。采用简易智能状态检查法(MMSE)进行术前, 术后 3 d、7 d、10 周及 6 个月认知功能评估, 并记录两组并发症发生率及住院时间等。结果 对照组术后 3 d、7 d、10 周及 6 个月随访 POCD 的发生率分别为 45.0%、20.0%、7.0%、1.9%, 实验组分别为 26.7%、11.7%、5.1%、1.8%, 术后 3 d POCD 的发生率实验组明显低于对照组($P < 0.05$), 术后 7 d、10 周、6 个月 POCD 的发生率两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组术后机械通气时间、ICU 停留及住院时间、术后并发症发生率等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 天麻素注射液可促进体外循环瓣膜置换术患者术后早期认知功能恢复, 但对远期 POCD 的发生率没有明显影响。

关键词:天麻素; 体外循环; 术后认知功能障碍

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.19.014

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)19-1933-03

Effects of gastrodin on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac valve replacement with cardiopulmonary bypass

Tang Heqing¹, Lin Lei²

(1. Department of Anesthesia, the First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University, Yichang, Hubei 443003, China; 2. Department of Anesthesia, Yichang Central People's Hospital, Yichang, Hubei 443003, China)

Abstract: Objective To determine the effects of gastrodin on postoperative cognitive dysfunction(POCD) in patients undergo cardiopulmonary bypass. Methods A total of 120 patients, scheduled to undergo cardiopulmonary bypass for cardiac surgery, were randomly allocated to receive gastrodin(experimental group, $n=60$), and saline(control group, $n=60$). The incidence of POCD at pre-surgery, 3 days post-surgery, 7 days post-surgery, 10 weeks post-surgery and 6 months after surgery were assessed by MMSE. Morbidity and length of stay were recorded. Results The incidence of POCD at pre-surgery, 3 days post-surgery, 7 days post-surgery, 10 weeks post-surgery and 6 months after surgery in experimental group was 26.7%, 11.7%, 5.1%, 1.8%, respectively. The incidence of POCD in control group was 45%, 20%, 7%, 1.9%, respectively. The incidence of neurocognitive dysfunction at 3 days post-surgery was significantly lower for gastrodin compared with saline($P < 0.05$). There were no differences in morbidity and length of stay. Conclusion Gastrodin may contribute to early cognitive recovery after open-heart surgery with cardiopulmonary bypass, but has no effect on the incidence of long-term POCD.

Key words: gastrodin; extracorporeal circulation; postoperative cognitive dysfunction.

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指术后出现的中枢神经系统的并发症, 表现为精神紊乱、焦虑、人格改变及记忆力损害等, 是心脏手术后常见并发症之一。体外循环后 1 周出现脑功能紊乱率高达 50%~80%, 2 个月后仍有 30%~40% 的患者有 POCD, 其中部分症状甚至可持续 1 年^[1-2]。天麻素注射液是中药天麻的提取物, 国内外多位学者通过动物模型实验证实天麻素具有脑保护作用^[3-5], 作者亦通过临床实验证实其能改善体外循环期间的脑的氧化代谢^[6], 但是否影响行体外循环瓣膜置换术患者 POCD 的发生率尚未见报道。本实验以生理盐水为对照, 研究天麻素注射液对瓣膜置换患者 POCD 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 10 月至 2010 年 2 月收住于湖北省宜昌市中心人民医院, 择期行二尖瓣置换术的患者 120 例, 年龄 17~53 岁。病例选择标准: 美国麻醉医师协会(ASA)分级 II~III 级, 无肝功能、肾功能、呼吸功能不全, 无内分泌功能异常、明显风湿活动、局部或全身的炎症表现, 无免疫系统病史, 无缺血性与出血性脑血管疾病病史, 无颅脑外伤史,

无其他神经精神疾病病史, 近期无服用镇静镇痛药史, 小学以上文化水平。病例随机分为实验组和对照组, 每组各 60 例。实验组为天麻素注射液处理组(北京悦康药业集团提供, 批号: 20071053), 对照组用生理盐水处理。所有入选患者均知情同意。

1.2 麻醉及实验方法 所有患者麻醉前 30 min 肌内注射吗啡 10 mg 和东莨菪碱 0.3 mg, 入室后常规面罩吸氧, 连接多功能监护仪, 监测血压(BP)、心率(HR)、心电图(ECG)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂)、鼻咽温度和肛温。开放外周静脉通路, 局部浸润麻醉行左侧桡动脉穿刺, 连接压力换能器监测平均动脉压(MAP)。依次缓慢静脉注射咪达唑仑 0.05~0.10 mg/kg、舒芬太尼 0.5~1.0 μg/kg、维库溴铵 0.10~0.15 mg/kg、依托咪酯 0.1~0.3 mg/kg 进行麻醉诱导。气管内插管成功后接麻醉机行容量控制机械通气, 呼吸频率 12~16 次/分, 潮气量 7~10 mL/kg。经锁骨上切迹入路行右颈内静脉穿刺置管, 监测中心静脉压。微量泵持续静脉注射丙泊酚 4~12 mg·kg⁻¹·h⁻¹、舒芬太尼 0.5~1.0 μg·kg⁻¹·h⁻¹、维库溴铵 0.06~0.08 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 维持麻醉。

分别于切皮、锯胸骨、转机时追加芬太尼 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。术中维持 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 4.67~5.60 kPa(35~42 mm Hg), MAP 9.33~13.33 kPa(70~100 mm Hg), HR 60~100 次/分。实验组在体外循环开始前 10 min 开始静脉滴注天麻素注射液 600 mg(溶于 250 mL 生理盐水中给予),并在阻断升主动脉前 10 min 输完;对照组则以同样方法静脉滴注 250 mL 生理盐水。术后患者送 ICU,采用舒芬太尼配制镇痛泵进行术后镇痛。

1.3 体外循环方法 采用 Stockert ST III 型体外循环机和 Medtronic 膜式氧合器建立体外循环。预充液为羟乙基淀粉(HES)130/0.4 20~25 mL/kg,林格氏液 10 mL/kg。转机前静脉注射地塞米松 0.4 mg/kg,转机开始时放血,保持红细胞压积(Hct)于 18%~22%之间。行中低温体外循环,维持鼻咽温于 28 $^{\circ}\text{C}$ 左右,灌注流量 2.8~3.2 $\text{L} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$, PaCO_2 4.67~5.6 kPa(30~40 mm Hg), PaO_2 40 kPa(300 mm Hg)左右, MAP 6.67~10.67 kPa(50~80 mm Hg)。转机时阻断上下腔静脉,适时阻断升主动脉,灌注心搏停跳液,心肌保护采用含血冷停跳液。体外循环期间保持肺膨胀状态,维持气道压力 5 cm H_2O 。全身肝素化剂量为 3 mg/kg,转机过程中根据激活全凝血时间(ACT)测量结果追加肝素,保持转机时 $\text{ACT}>600$ s。心脏操作完成后复温至鼻咽温度 37 $^{\circ}\text{C}$ 、肛温 35 $^{\circ}\text{C}$,复温完成且血流动力学稳定时停止体外循环。体外循环结束后按鱼精蛋白/肝素为 1.5:1.0 静脉缓慢注射鱼精蛋白中和肝素。

1.4 观察指标 主要观察指标是术后 10 周的 POCD 发生率,采用简易智能状态检查法(MMSE)进行评估,判定认知功能降低的标准是 MMSE 评分值降低大于或等于术前该组评分的标准差^[7-8]。次要指标有出院前的 POCD 发生率(即术后 3 d 和 7 d 的 POCD 发生率)和术后 6 个月的 POCD 发生率,评定方法同前;采用谵妄评定量表(CAM)记录的术后第 1 天的谵妄情况^[9];记录 ICU 机械通气时间、ICU 停留时间和住院时间(从手术当天算起);记录术后并发症发生率,包括死亡、心律失常、出血量大于 200 mL/h、再次手术、机械通气大于 24 h、气管拔管后使用持续气道正压通气、需要治疗的气胸或胸腔积液、肺水肿、呼吸衰竭、伤口感染、脑卒中、短暂时性脑缺血发作、昏迷、焦虑或谵妄、心肌酶大于术前的 1.5 倍、血液透析、输血等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS13.0 进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,部分资料采用 Fisher 确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 实验组男 37 例,女 23 例;年龄(56.3 \pm 2.5)岁;体质量(60.9 \pm 9.3) kg。对照组男 32 例,女 28 例;年龄(55.9 \pm 2.3)岁;体质量(60.2 \pm 9.0) kg。两组患者的性别、年龄、身高、体质量、ASA 评分、术前血红蛋白浓度、心肌酶水平、HR、BP、体外循环时间、体外循环期间肛温、手术时间、麻醉药总量等比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 神经认知功能测定 对照组和实验组术前 MMSE 评分分别为(29.0 \pm 1.3)分和(28.9 \pm 1.5)分,两组比较差异无统计学意义($t=0.793, P>0.05$)。对照组术后 3 d、7 d、10 周、6 个月随访 POCD 的发生率分别为 45.0%、20.0%、7.0%、1.9%,实验组分别为 26.7%、11.7%、5.1%、1.8%;术后 3 d POCD 的发生率实验组明显低于对照组($P<0.05$),术后 7 d、10 周、6 个月 POCD 的发生率两组比较差异均无统计学意义($P>$

0.05)。术后 10 周共有 4 例失访,6 个月时共有 13 例失访。认知功能下降主要表现为记忆功能和计算能力下降。

2.3 两组患者并发症情况及部分次要指标的比较 两组患者并发症情况及部分次要指标的比较见表 1。

表 1 两组患者并发症情况及部分次要指标的比较($n=60$)

指标	对照组	实验组	P
术后第 1 天的谵妄[n(%)]	7(11.7)	4(6.7)	0.343
ICU 机械通气时间(min)	432 \pm 139	388 \pm 162	0.111
ICU 停留时间(h)	40 \pm 17	36 \pm 16	0.227
住院时间(d)	14 \pm 5	13 \pm 4	0.180
并发症发生情况[n(%)]			
死亡	0(0.0)	0(0.0)	1.000
心律失常	31(51.7)	27(45.0)	0.465
出血量大于 200 mL/h	5(8.3)	7(11.7)	0.543
再次手术	0(0.0)	0(0.0)	1.000
机械通气大于 24 h	0(0.0)	1(1.7)	1.000
气管拔管后使用持续气道正压通气	8(13.3)	9(15.0)	0.793
需要治疗的气胸或胸腔积液	2(3.3)	5(8.3)	0.439
肺水肿	2(3.3)	3(5.0)	1.000
呼吸衰竭	0(0.0)	0(0.0)	1.000
伤口感染	9(15.0)	5(8.3)	0.255
脑卒中、短暂时性脑缺血发作、昏迷	0(0.0)	0(0.0)	1.000
焦虑或谵妄	11(18.3)	10(16.7)	0.810
心肌酶大于术前的 1.5 倍	3(5.0)	4(6.7)	1.000
血液透析	0(0.0)	0(0.0)	1.000
输血	9(15.0)	14(23.3)	0.246

3 讨论

天麻素是我国传统中药材天麻的有效单体,具有镇静、抗惊厥、抗癫痫、增加脑血流量、改善椎基底动脉、小脑前(后)下动脉、迷路动脉及内耳供血不足,保护神经细胞和促进心肌细胞能量代谢的功能。临床上广泛应用于眩晕(梅尼埃病、病毒性眩晕、前庭神经元炎、椎基底动脉供血不足等)、神经痛(三叉神经痛、枕大神经痛等)、头痛(神经衰弱综合征、血管性头痛、紧张性头痛、脑外伤综合征、偏头痛等)、高血压、脑卒中和周围神经病变的辅助治疗^[10-11]。

围术期由于一些能影响认知性能药物的使用,而使术后 3 d 和 7 d POCD 的研究结果存在争议。众所周知在术后 3~7 d POCD 的发生率很高^[12-13],且部分患者可能发展为持久的认知功能障碍。出院前较低的 POCD 发生率说明患者能从麻醉导致的昏迷状态中更快更好地恢复认知功能。尽管有些患者 10 周后仍可能存在继续愈合,但术后 10 周左右的功能障碍更有可能代表一种永久状态^[14]。

认知功能能反映大脑的完整性,POCD 的诊断是基于患者完成的一系列认知功能测试。本研究采用 MMSE 评价认知功能,该法侧重于大脑功能的认知,排除了情绪和精神异常等因素的干扰,具有较高的有效性和可靠性,简便易行,适用于全身麻醉术后认知功能的评估。本研究对照组术后 3 d 的 POCD 发生率为 45.0%,与唐希和鲁开智^[15]的报道基本一致。实验

组术后 3 d POCD 的发生率明显低于对照组,术后 7 d 的 POCD 发生率在两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但有降低趋势,提示天麻素可促进患者早期的认知功能恢复,可能与该药能改善术中脑的氧代谢和保护缺血脑细胞的功能有关^[3,6]。

综上所述,天麻素注射液对体外循环瓣膜置换术患者术后远期 POCD 的发生率没有明显影响,但可能促进早期认知功能恢复。

参考文献:

- [1] Mills SA. Cerebral injury and cardiac operations[J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 56(5 Suppl):S86-91.
- [2] Murkin JM. Anesthesia, the brain, and cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 56:1461-1463.
- [3] 薛柳华,唐一鹏,孙承琳,等. 天麻素对缺血-再灌注神经细胞膜的保护作用[J]. *北京中医药大学学报*, 1998, 21(3):18-21, 72.
- [4] 黄建梅,唐一鹏,洪庆涛. 抗呆 I 号对体外模拟脑缺血-再灌注损伤海马神经元凋亡调控基因表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2002, 25(1):38-42.
- [5] 李运曼,陈芳萍,刘国卿. 天麻素抗谷氨酸和氧自由基诱导的 PC12 细胞损伤的研究[J]. *中国药科大学学报*, 2003, 34(5):456-460.
- [6] 汤和青,侯俊,龚园,等. 天麻素注射液对二尖瓣置换术体外循环期间患者脑氧代谢的影响[J]. *四川医学*, 2009, 30(7):1015-1017.
- [7] Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3):

189-198.

- [8] Mitchell SJ, Merry AF, Frampton C, et al. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations; a follow-up study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87(3):820-825.
- [9] Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium[J]. *Ann Intern Med*, 1990, 113(12):941-948.
- [10] 吕国平,王春芹,蔡中琴. 天麻素注射液的药理及临床研究[J]. *中草药*, 2002, 33(5):3.
- [11] 汪军玲,周本宏. 天麻素的药理作用及临床应用研究[J]. *武汉生物工程学院学报*, 2009, 5(4):309-313.
- [12] Murkin JM, Newman SP, Stump DA, et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(5):1289-1295.
- [13] Newman SP. Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59(5):1351-1355.
- [14] Royse CF, Andrews DT, Newman SN, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *Anaesthesia*, 2011, 66(6):455-464.
- [15] 唐希,鲁开智. 盐酸戊二奎醚作为体外循环术前用药对认知功能障碍的影响[J]. *重庆医学*, 2010, 39(17):2304-2306.

(收稿日期:2011-10-09 修回日期:2012-01-29)

(上接第 1932 页)

阴茎两侧的筋膜与阴茎根部白膜椭圆型缝合可使阴囊有效下移,有利于阴茎的显露。使用分散注意力和静脉泵入吗啡可有效止痛、止痒,对阴茎勃起反应较重患儿采用阴囊涂风油精达到缓解勃起。适当延长包扎时间有利于减轻术后包皮水肿,经阴茎腹侧松懈固定成形术组多在术后 7~9 d 拆除敷料,效果明显;术后应鼓励患儿多饮水,保持尿管的通畅,适时挤压和冲洗尿管,可减少尿管堵塞,反复堵塞者可提前拔管。

参考文献:

- [1] Lipszyc E, Pfister C, Liard A, et al. Surgical treatment of buried penis[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 1997, 7(5):292-295.
- [2] 张聪,徐珊. 小儿隐匿阴茎的诊治进展[J]. *中华小儿外科杂志*, 2004, 25(1):79-81.
- [3] 李春明,徐凤梅,杨国三,等. 手术治疗隐匿性阴茎的疗效[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(4):252-253.
- [4] 马成海,王乐纯,杨强,等. 小儿隐匿阴茎手术方法的选择和评价[J]. *中华现代儿科学杂志*, 2005, 2(2):100-103.
- [5] 刘加胜,李旭良,陈瑜,等. 经阴茎腹侧松懈固定成形术手术治疗先天性隐匿阴茎[J]. *重庆医学*, 2010, 39(20):2769-2770.
- [6] 李金芳,祖雄兵,齐琳,等. Devine 术治疗小儿隐匿阴茎[J]. *临床泌尿外科科学杂志*, 2004, 19(11):695-696.

- [7] 张聪,徐珊,唐达星,等. Brisson 术治疗小儿隐匿阴茎[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2005, 26(8):566-568.
- [8] 陈常法. 小儿隐匿阴茎的术式选择与疗效分析[J]. *菏泽医学专科学校学报*, 2004, 16(3):23-25.
- [9] 梁朝朝,王克效,陈家应,等. 合肥地区 5 120 名男性青少年外生殖器疾病的流行病学调查[J]. *中华医学杂志*, 1997, 77(1):15-17.
- [10] 郭应禄,胡礼权. 男科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:1659-1660.
- [11] Joseph VT. A new approach to the surgical correction of buried penis[J]. *J Pediatr Surg*, 1995, 30(5):727-729.
- [12] Wollin M, Duffy PG, Malone PS, et al. Buried penis. A novel approach[J]. *Br J Urol*, 1990, 65(1):97-100.
- [13] 卫长福,朱选文,袁利荣,等. 隐匿阴茎的诊断与外科治疗(附 40 例报告)[J]. *中华男科学杂志*, 2006, 20(2):53-54.
- [14] 张艳. 隐匿阴茎围术期的护理[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(16):1759-1760.
- [15] 彭琳,刘加胜,张艳. 先天性隐匿阴茎术后常见不适与并发症的预防及护理[J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(15):1855-1856.

(收稿日期:2012-02-16 修回日期:2012-03-13)