

- [15] 赵连爽,赵梅芬,谢莹,等.重症急性胰腺炎患者血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6 浓度与外周血单核细胞 TLR4 表达的变化及临床意义[J].医学临床研究,2011,28(6):1019-1020.
- [16] Awla D,Abdulla A,Regnér S,et al. TLR4 but not TLR2 regulates inflammation and tissue damage in acute pancreatitis induced by retrograde infusion of taurocholate. [J]. Inflamm Res,2011,60(12):1093-1098.
- [17] Sharif R,Dawra R,Wasiluk K,et al. Impact of toll-like receptor 4 on the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury in mice. [J]. Gut,2009,58(6):813-819.
- [18] Li Y,Zhou ZG,Xia QJ,et al. Toll-like receptor 4 detected in exocrine pancreas and the change of expression in cerulein induced pancreatitis[J]. Pancreas,2005,30(4):375-

381.

- [19] Sawa H,Ueda T,Takeyama Y,et al. Role of toll like receptor 4 in the pathophysiology of severe acute pancreatitis in mice[J]. Surg Today,2007,37(10):867-873.
- [20] Matsumura N,Takeyama Y,Ueda T,et al. Decreased expression of Toll-like receptor 2 and 4 on macrophages in experimental severe acute pancreatitis[J]. Kobe J Med Sci,2007,53(5):219-227.
- [21] Zhang X,Liu D,Wu D,et al. Effect of salvia miltiorrhizae on the expressions of TLR4 protein in the liver of rats with SAP or OJ[J]. Inflammation,2009,32(3):151-162.

(收稿日期:2013-06-11 修回日期:2013-07-21)

· 综 述 ·

## 麻醉药物对老年患者术后认知功能障碍影响的研究进展

王 刚<sup>1</sup>综述,何开华<sup>2</sup>审校

(1. 重庆荣昌县永荣矿业公司总医院麻醉科 402460;2. 重庆医科大学附属第一医院麻醉科 400016)

关键词:麻醉药;老年;术后认知

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.33.047

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)33-4091-02

术后认知功能障碍(postoperation cognitive dysfunction, POCD)是指患者在麻醉手术之后出现的精神、人格、活动,以及认知能力的明显降低。其临床主要表现是记忆力、注意力、语言理解能力等的损害和社交能力的降低,POCD可以在术后数天到数周发生,也可能长久持续<sup>[1]</sup>,导致病死率增加、康复延迟、其他并发症增多、住院天数延长和医疗费用明显增加。POCD在老年患者的围术期有较高的发生率,对患者、家庭产生严重危害性。同时,POCD也是老年患者术后最为严重的神经系统并发症,其基础和临床研究也成为麻醉学科以及相关学科研究的重点内容。本文就麻醉药物对老年患者术后 POCD 的影响作一综述。

### 1 咪达唑仑

咪达唑仑具有顺行遗忘、镇静、催眠、抗惊厥等药理作用,因其起效快、消除半衰期短、可控性强等特性,已经成为目前临床麻醉应用最广的苯二氮卓类药物。咪达唑仑主要作用于网状结构和边缘系统的苯二氮卓受体,并通过与  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体特异性结合,发挥增强 GABA 的作用,使突触后膜的 Cl 通道打开产生超级化,诱发抑制性突触性后电位,达到催眠效果。早在 1993 年,Ghoneim 等<sup>[2]</sup>采用多种认知功能测验即发现咪达唑仑能产生广泛的记忆损害,导致认知功能下降。冯丽等<sup>[3]</sup>发现,咪达唑仑静脉复合、丙泊酚静脉复合麻醉、两者复合吸入异氟烷 3 种全身麻醉方法对老年患者术后 3 d 内的认知功能均有一定影响 其中咪达唑仑静脉复合麻醉的影响程度较大,持续时间也较长;丙泊酚静脉复合麻醉对认知功能的影响较小;采用咪达唑仑、丙泊酚静脉复合吸入异氟烷全身麻醉的老年患者认知功能恢复最快。国内研究者则指出咪达唑仑用于辅助老年患者硬膜外麻醉镇静,可增加老年患者术后 POCD 的发生率,并推测可能正是因为咪达唑仑增强了 GABA 作用,产生记忆损害,导致 POCD 的发生<sup>[4-5]</sup>。

### 2 氯胺酮

氯胺酮是 N-甲基-D-天门冬氨酸盐(NMDA)受体的非竞

竞争性拮抗剂,同时也能显著抑制乙酰胆碱受体功能,这两种受体对维持和学习记忆功能都至关重要。国内外学者对于氯胺酮是否引发术后认知功能障碍仍存在争议。Curran 等<sup>[6]</sup>、Morgan 等<sup>[7]</sup>先后采用双盲、安慰剂对照实验的研究指出,氯胺酮能产生间断记忆及认知记忆的损害,增加 POCD 的发生率,但最近的研究则发现氯胺酮能减轻心脏手术后 POCD 的发生<sup>[8]</sup>。同时,胡志超等<sup>[9]</sup>指出氯胺酮导致患者认知功能短期内下降,而老年患者认知功能下降更为明显,持续时间较长,POCD 发生率也更高。而严六狮等<sup>[10]</sup>采用亚麻醉剂量氯胺酮预处理的方法发现,该方法对老年患者术后认知功能有保护作用,降低 POCD 发生率,并推测可能与氯胺酮的抗炎性反应有关。

### 3 丙泊酚

丙泊酚是一种高脂溶性的静脉麻醉药,主要通过增强 GABA 受体功能而发挥麻醉作用<sup>[11]</sup>。由于具有麻醉后苏醒快、抗呕吐作用等优点,目前被越来越广泛地应用于临床各类手术的麻醉处理。临床上报道丙泊酚引发老年患者 POCD 的发生率较低,程度较轻及持续时间较短,恢复快<sup>[12]</sup>,同时有研究指出丙泊酚能有效抑制全麻术中应激反应,对患者术后认知功能影响小<sup>[13]</sup>,亦可通过抑制术后早期促炎性细胞因子释放而促进抗炎性细胞因子分泌,对老年患者的记忆产生一定改善作用<sup>[14]</sup>,是老年全麻用药较为理想的选择。

### 4 芬太尼和瑞芬芬太尼

芬太尼为阿片受体激动剂,属强效的麻醉性镇痛药,通过作用于中枢神经系统内的阿片受体而起效,可选择性地抑制某些兴奋性神经的冲动传递,发挥竞争性抑制作用,从而解除对疼痛的感受和伴随的心理行为反应。Silbert 等<sup>[15]</sup>指出小剂量芬太尼(10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )与大剂量芬太尼(50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )对术后认知功能影响并无差别。而瑞芬芬太尼作为超短效  $\mu$  受体激动剂,镇痛效果显著,可控性强,对血压和心率有剂量依赖性降低的作用。临床上就瑞芬芬太尼与芬太尼对老年患者 POCD 的影响进行比

较发现,二者均会引发 POCD,但瑞芬太尼老年患者认知功能的恢复明显优于芬太尼<sup>[16-18]</sup>。

## 5 异氟烷和七氟烷

临床上对异氟烷引发 POCD 的研究较多,其研究结果表明异氟烷能导致老年患者 POCD 的发生率增加,但对于七氟烷的研究结果不一。刘建喜<sup>[19]</sup>比较安氟烷、异氟烷与七氟烷 3 种吸入麻醉药对老年患者术后早期认知功能,指出七氟烷并未引发老年 POCD 的发生。赵燕星等<sup>[20]</sup>亦对老年小鼠进行了研究,发现道七氟烷麻醉后老年小鼠未出现 POCD。但于学超等<sup>[21]</sup>在研究中发现,七氟烷可影响老年患者全身麻醉术后早期认知功能<sup>[22]</sup>,但其发生率较丙泊酚低,恢复更快。许艳淑等<sup>[23]</sup>发现吸入麻醉和全凭静脉麻醉用于老年患者,术后短期内均可出现认知功能减退,但全凭静脉麻醉较吸入麻醉恢复更快,吸入麻醉中七氟烷较异氟烷恢复更快。高焯等<sup>[24]</sup>更指出吸入高浓度七氟烷较吸入低浓度七氟烷更易引起 POCD,血清同型半胱氨酸浓度与七氟烷的吸入浓度存在相关性。

## 6 展 望

随着老年人口的日益增多,老年患者麻醉手术量亦在节节攀升,对于麻醉工作者的挑战也在增加,如何在满足老年患者手术麻醉需要的基础上降低术后认知功能障碍的发生率,已成为麻醉管理亟待解决的难题。当然,POCD 是一种多因素疾病,包括患者因素,麻醉因素,手术因素,术后因素等,其发病机制也仍未确定,其中全麻药物的影响日益受到广泛关注<sup>[25]</sup>。目前关于 POCD 的研究重点在于病因学分析、分子机制学说和有效防治手段的寻找与建立,这同时也是 POCD 今后研究的重点内容<sup>[26]</sup>。

## 参考文献:

- [1] 庄心良,曾因明,陈伯銮. 现代麻醉学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2003:2237.
- [2] Ghoneim MM, Block RI, Ping ST, et al. The interactions of midazolam and flumazenil on human memory and cognition[J]. *Anesthesiology*, 1993, 79(6):1183-1192.
- [3] 冯丽,田玉科,王鹏,等. 三种全身麻醉方法对老年患者腹腔镜胆囊切除术后认知功能的影响[J]. *医药导报*, 2011, 30(1):49-54.
- [4] 李景,王永战. 咪达唑仑对老年人术后早期认知功能的影响[J]. *吉林医学*, 2011, 32(11):2166-2167.
- [5] 付春梅,杨少辉,黄明理,等. 老年人髋关节置换术后认知功能障碍的研究[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(1):28-29.
- [6] Curran HV, Morgan C. Cognitive, dissociative and psychotogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later[J]. *Addiction*, 2000, 95(4):575-590.
- [7] Morgan CJ, Mofeez A, Brandner B, et al. Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers[J]. *Neurop*, 2004, 29(1):208-218.
- [8] Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, et al. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(7):864-872.
- [9] 胡志超,程富国,孔莉,等. 氯胺酮麻醉对不同年龄烧伤患者术后认知功能的影响[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(1):24-26.
- [10] 严六狮,朱耀民,王伟,等. 亚麻醉剂量氯胺酮预处理对老

年患者术后认知功能的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2012, 43(2):141-144.

- [11] Xie Z, Tanzi RE. Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction [J]. *Exp Gerontol*, 2006, 41(4):346-359.
- [12] 何静,王淑琼,鲁开智,等. 丙泊酚、异氟醚对老年患者术后早期认知功能的影响[J]. *重庆医学*, 2010, 39(17):2299-2301.
- [13] 谭嵘. 丙泊酚和异氟烷对老年患者术中应激反应和术后认知功能恢复的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(6):1247-1248.
- [14] 林兰英,林财珠. 丙泊酚对老年术后早期认知功能与炎症细胞因子的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(3):254-256.
- [15] Silbert BS, Scott DA, Evered LA, et al. A Comparison of the effect of high-and low-dose fentanyl on the incidence of postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery in the elderly[J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(6):1137-1145.
- [16] Bekker AY, Berklayd P, Osborn I, et al. The recovery of cognitive function after remifentanyl-nitrous oxide anesthesia is faster than an isoflurane-nitrous oxide-fentanyl combination in elderly patients[J]. *Anesth Analg*, 2000, 91(1):117.
- [17] 周辉,李静. 瑞芬太尼与芬太尼对老年人全身麻醉术后认知功能影响的比较[J]. *吉林医学*, 2010, 31(22):3634-3636.
- [18] 黄建忠,韩全国,刘永宏,等. 瑞芬太尼镇痛对老年人腹腔镜手术患者术后早期认知功能的影响[J]. *海南医学*, 2011, 22(1):14-16.
- [19] 刘建喜. 不同吸入麻醉药对老年患者术后早期认知功能及 S100 $\beta$  蛋白表达的影响[J]. *医学临床研究*, 2008, 25(8):1387-1389.
- [20] 赵燕星,王蓓蕾,苏殿三,等. 异氟烷和七氟烷对老年小鼠认知功能的影响及其机制研究[J]. *北京医学*, 2011, 33(8):638-642.
- [21] 于学超,王延国,高鲁渤,等. 七氟烷或丙泊酚麻醉对老年肺癌患者术后认知功能的影响[J]. *天津医科大学学报*, 2012, 18(1):102-105.
- [22] 陈晓光,王俊科,王淑月,等. 地氟醚与七氟醚麻醉对老年病人术后认知功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2002, 22(4):211-213.
- [23] 许艳淑,陈琦,王英伟. 全凭静脉麻醉与吸入麻醉对老年患者术后认知功能影响的比较[J]. *上海医学*, 2009, 32(1):50-53.
- [24] 高焯,张邓新,季永,等. 七氟烷对老年患者血清同型半胱氨酸与术后认知功能的影响[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2011, 31(11):1632-1635.
- [25] 何静,王淑琼,鲁开智,等. 丙泊酚、异氟醚对老年患者术后早期认知功能的影响[J]. *重庆医学*, 2010, 39(17):2299-2301.
- [26] 王蔚隽,薛庆生,于布为,等. 术后认知功能障碍的研究进展[J]. *中国继续医学教育*, 2011, 3(1):67-69.