

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.014

帕瑞昔布对老年膝关节置换患者血浆炎症因子及早期认知功能影响*

陈学均, 李鹏[△], 徐广民

(四川省人民医院麻醉科, 成都 610072)

摘要:目的 探讨 COX-2 特异性抑制剂帕瑞昔布对老年膝关节置换患者术后血清炎症因子及早期认知功能的影响。方法 选取 72 例择期行膝关节置换老年患者, 分为生理盐水组(I 组)与帕瑞昔布组(II 组)。比较两组术前 1 d 及术后 1 d、3 d、7 d 简明精神状态检查量表(MMSE)评分。在麻醉诱导前(T₁)、术后 6 h(T₂)、术后 1 d(T₃)、术后 3 d(T₄)、7 d(T₅)行血清 IL-1 β 、IL-6 浓度测定, T₂ 时测定血 S-100 β 水平, 两组间进行比较。结果 术后 1 d、3 d I 组 MMSE 评分较术前降低明显(P<0.05)。I 组 IL-6 与 IL-1 β 于 T₂ 开始升高, T₅ 降至术前水平, 而 II 组 T₃ 开始升高, T₄ 降至术前水平。I 组 IL-6 在 T₂、T₃、T₄ 时, IL-1 β 在 T₃、T₄ 均高于 II 组(P<0.05)。I 组 T₂ S-100 β 为(1 625 \pm 364)pg/mL, II 组为(1 263 \pm 174)pg/mL, 差异有统计学意义(P<0.05)。结论 COX-2 特异性抑制剂帕瑞昔布对老年骨科手术患者术后认知功能的下降具有保护作用, 可能与其抑制外周细胞因子释放有关。

关键词: 老年人; 认知障碍; 炎症; 帕瑞昔布

中图分类号: R687.4

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)06-0758-03

Effects of parecoxib on plasma inflammatory factors and early cognitive function
in the elderly patients undergoing knee replacement*

Chen Xuejun, Li Peng[△], Xu Guangmin

(Department of Anesthesiology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan
Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Objective To investigate the impact of the COX-2 specific inhibitor parecoxib on postoperative serum cytokines and early cognitive function in the elderly patients undergoing knee replacement. **Methods** Seventy-two elderly patients undergoing knee replacement were divided into a control group (group I) and parecoxib group (group II). MMSE score were compared at preoperative 1 d and postoperative 1 d, 3 d, 7 d. Before induction of anesthesia (T₁), postoperative 6 h (T₂), 1 d (T₃), 3 d (T₄), 7 d (T₅), the serum IL-1 β , IL-6 concentrations were measured, meanwhile the serum S-100 β were measured in T₂. **Results** At postoperative 1 d, 3 d, the MMSE score in group I was significantly lower compared with the preoperative (P<0.05). IL-6 in T₂, IL-1 β in T₃ increased in both group. In group II, three days later, the exaltation of plasma inflammatory factors returned to the preoperative level, but this process last untill T₅ in group I. The plasma concentration of IL-6 in T₂, T₃, T₄ and IL-1 β in T₃, T₄ in group I were higher than group II (P<0.05). At T₂, the serum S-100 β in group I was (1 625 \pm 364)pg/mL higher than group II (1 263 \pm 174)pg/mL (P<0.05). **Conclusion** The protective effect of COX-2-specific inhibitor parecoxib upon postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing orthopedic surgery may be related to inhibition of peripheral cytokine release.

Key words: older people; cognition disorders; inflammation; parecoxib

术后认知功能障碍(POCD)可发生于心脏和非心脏手术患者术后。目前研究发现手术创伤导致外周炎症释放进而损害术后认知功能^[1]。COX-2 作为参与炎性反应的主要催化酶之一, 通过抑制 COX-2 理论上可以减轻外周及中枢炎性反应进而保护术后认知功能。最近动物研究表明, COX-2 抑制剂美罗西康可减轻手术创伤引起的中枢炎性反应, 并对动物记忆功能产生保护作用^[2]。帕瑞昔布是临床常用的 COX-2 特异性抑制剂, 是否具有类似的临床作用尚不清楚。因此本研究拟通过应用帕瑞昔布, 观察其对老年骨科手术后炎症因子释放及认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2011 年 1 月至 2012 年 7 月行膝关节置换手术的老年患者共 72 例。经医院伦理委员会批准, 均签署知情同意书。患者分为生理盐水组(I 组)与帕瑞昔布组(II 组)。患者年龄均大于或等于 60 岁, ASA 分级 I~III 级, 心功能 I~III 级, 体质量(55.2 \pm 14.43)kg。排除标准: 听视觉障碍, 文盲, 药物依赖, 严重的系统疾病, 存在精神疾病或有精

神病家族史, 有心血管、神经系统疾病及手术史, 帕瑞昔布使用禁忌证。如患者出现肺部、手术部位感染, 大量输血(\geq 800 mL), 术后入 ICU 治疗, 术后需应用阿片类镇痛药物及安定类药物, 心肺功能及肾功能恶化等情况均剔除本研究。术前患者均避免应用安定剂、抗抑郁药物, 以及其他影响术后认知功能的药物, 如阿托品、东莨菪碱、多巴胺等。

1.2 方法

1.2.1 麻醉及处理 所有患者术前不给予任何术前用药。患者入手术室常规补液及监测, II 组在麻醉前加用注射用帕瑞昔布钠(辉瑞药业)40 mg 稀释至 5 mL 生理盐水中缓慢静推, 术后 3 d 均以相同方法给予帕瑞昔布钠 40 mg。I 组给予等量生理盐水对照。所有患者采用股神经阻滞复合全身麻醉, 股神经阻滞参照文献方法给予股神经置管^[3], 术后 0.2% 罗哌卡因行连续股神经阻滞镇痛。所有患者均进行气管插管全身麻醉。诱导采用咪唑安定、芬太尼、依托咪酯、维库溴铵快速诱导气管插管。维持以瑞芬芬太尼及异丙酚靶控输注, 间断静脉推注维库溴铵维持麻醉, 脑电双频谱指数(BIS)值维持在 40~60。潮气

表 1 两组组患者血液 IL-1 β 、IL-6 水平变化($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	n	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
IL-1 β (pg/mL)	I 组	29	268.18 \pm 36.28	290.82 \pm 57.87	358.81 \pm 47.67 ^b	312.68 \pm 42.83 ^b	279.19 \pm 43.23
	II 组	30	255.83 \pm 31.87	282.72 \pm 44.21	315.16 \pm 53.81 ^{ab}	274.63 \pm 38.42 ^a	265.83 \pm 41.81
IL-6(pg/mL)	I 组	29	36.69 \pm 16.89	129.69 \pm 22.36 ^b	143.84 \pm 17.09 ^b	99.84 \pm 191.53 ^b	39.84 \pm 14.83
	II 组	30	41.48 \pm 19.29	87.09 \pm 17.32 ^{ab}	65.19 \pm 16.76 ^{ab}	37.93 \pm 12.14 ^a	45.57 \pm 19.62

^a: $P<0.05$,与 I 组比较;^b: $P<0.05$,与同组术前比较。

表 2 两组患者 MMSE 评分变化($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	n	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
MMSE 绝对值	I 组	29	26.83 \pm 3.32	21.65 \pm 5.87 ^b	22.84 \pm 4.68 ^b	25.68 \pm 2.81
	II 组	30	25.14 \pm 3.71	23.83 \pm 4.36	24.18 \pm 3.85	24.63 \pm 3.04
术前与术后差值	I 组	29	0	4.87 \pm 1.39	3.84 \pm 1.52	1.82 \pm 0.39
	II 组	30	0	1.23 \pm 0.43 ^a	0.87 \pm 0.37 ^a	0.93 \pm 0.35

^a: $P<0.05$,与 I 组比较;^b: $P<0.05$,与同组术前比较。

量 8~10 mL/kg,呼吸频率 10~12 次/分钟,并根据呼气末二氧化碳对呼吸频率及潮气量进行调整。术中维持血压波动幅度不超过基础值 20%,SpO₂ 不低于 95%。术后患者自主呼吸恢复后常规拔管,完全清醒后送回病房。

1.2.2 观察指标 与术前 1 d 及术后 1 d、3 d、7 d 由不明分组情况的随访人员进行患者认知功能评分。采用简明精神状态检查量表(MMSE)对患者进行评分,术后评分值与术前评分值计算差值作为结果。分别与麻醉诱导前(T₁)、术后 6 h(T₂)、术后 24 h(T₃)、术后 3 d(T₄)、7 d(T₅)各时间点抽取静脉血,血样离心后采用 ELISA 法检测血清 IL-1 β 、IL-6(美国 RB 公司)。同时在 T₂ 时采用 ELISA 法测定血清 S-100 β 浓度。所有数据采用公式进行校正:校正值=实测值 \times 术前 Hct/采样时 Hct。分别在术后 6 h、12 h、1 d、3 d、7 d 采用视觉模拟评分法(VAS)疼痛评分评价两组疼痛情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行分析,计量资料均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用单因素方差分析,组间比较采用 *t* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组患者年龄、性别、受教育程度、ASA 分级、麻醉及手术时间比较差异无统计学意义。I 组有 5 例、II 组有 4 例患者术后追加吗啡镇痛;I 组有 2 例、II 组有 1 例术后发热;II 组 1 例患者术中输血超过 800 mL;以上患者被剔除实验。I 组、II 组分别剩余患者 29 例和 30 例。术后 VAS 评分两组在不同时间段比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。

T₁ 时两组患者血浆 IL-1 β 、IL-6 比较差异无统计学意义。T₂ 时两组 IL-6 均开始升高,T₃ 与 T₁ 比较差异有统计学意义($P<0.05$);T₃ 时两组 IL-1 β 出现增高,T₄、T₅ 时逐渐下降。而与 II 组比较,I 组 IL-6 在 T₂、T₃ 时升高显著($P<0.05$)。II 组 IL-1 β 、IL-6 在 T₄ 时较 T₂ 明显降低,与 I 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。T₅ 时两组 IL-1 β 、IL-6 均明显下降,与术前比较差异无统计学意义(表 1)。T₂ 时两组 S-100 β 分别为(1 625 \pm 364)pg/mL、(1 263 \pm 174)pg/mL,差异有统计学意义($P<0.05$)。

术前及术后 MMSE 评分比较,I 组与 II 组术前评分分别为(26.83 \pm 3.32)分和(25.14 \pm 3.71)分,差异无统计学意义。术前与术后 MMSE 差值比较,术后 1 d、3 d 两组均出现 MMSE 评分下降,但 II 组术后与术前差值小于 I 组($P<0.05$)。7 d 时两组评分均与术前接近,两组间未见差异有统计学意义,见表 2。

3 讨 论

围术期多种病理生理变化可能导致老年患者认知功能损

害^[4]。尽管研究发现多种围术期病理生理改变均与 POCD 相关,但 POCD 的发生机制仍不清楚^[5]。目前越来越多的研究证据表明外科创伤引起的中枢炎性反应损害在 POCD 发生中可能发挥重要的作用,研究发现无论在成年还是老年大鼠在腹部手术后均因为中枢炎性反应而导致动物认知功能损害^[6]。手术创伤导致的外周炎症因子释放可能通过多种机制介导中枢炎性反应^[7],因此通过抑制围术期外周及中枢炎性反应可能对术后认知功能产生保护作用。

本研究发现应用 COX-2 特异性抑制剂后,II 组患者血浆 IL-1 β 、IL-6 在 T₃ 明显低于 I 组,并在 T₄ 恢复接近术前水平,而 I 组外周炎症因子的升高延续时间更长。同时 I 组术后 1 d 与 3 d MMSE 评分较术前出现明显下降,而帕瑞昔布组术后 MMSE 评分的下降得到改善。既往动物研究发现 IL-1 β 介导的手术创伤引起的海马炎性反应可能是 POCD 发病的重要机制之一^[8]。临床研究也发现髋关节置换术后 6 h,老年患者血浆 IL-6 等多种炎症因子增高的同时出现认知功能下降^[9],提示 IL-6 以及 S-100 β 可以作为 POCD 的血浆标志物。尽管 POCD 尚缺乏特异性的生化诊断标志物,但 S-100 β 已经被广泛作为脑功能损害的诊断标志物之一^[10]。本研究结果表明在 T₂ 帕瑞昔布组血浆 S-100 β 浓度低于 I 组,提示帕瑞昔布可能减轻了脑组织损害。目前对与 POCD 的诊断尚缺乏统一测量工具和标准,有些研究设定术前及术后认知功能评分的差值的百分比(如 20%)作为诊断标准,而某些研究设定术后认知功能评分的绝对值低于某一标准作为诊断依据。这些诊断方法尽管一定程度上反映了术后认知功能的变化,但也存在缺点,例如地板效应等^[11]。因此本研究仅对术后与术前 MMSE 评分差值进行组间对比,以观察处理因素对术后认知水平的保护作用。为防止人为因素影响,本研究采取盲法让不知分组情况的两人进行 MMSE 评分。

帕瑞昔布作为目前临床常用的 COX-2 抑制剂,经常作为围术期镇痛药物使用。为防止术后疼痛对术后认知功能的不利影响,本研究所有患者均采用股神经连续阻滞镇痛。在生理状态下 COX-2 被外周及中枢多种细胞因子诱导而产生保护性炎性反应,同时 COX-2 在中枢参与了神经发生及突触可塑性调节,并对细胞周期产生调控。尽管其有多种重要的生理作用,但过度的神经炎性反应及 COX-2 的表达也会对中枢产生损害作用^[12]。最新研究发现美罗西康对小鼠术后认知能力具有保护作用:其可以抑制外周 COX-2 活性,减少了系统性炎性反应;抑制下丘脑-垂体-肾上腺皮质及交感系统的应激反应,并能透过血脑屏障直接减轻中枢炎性反应;同时通过 COX-2 非依赖性机制调节了过氧化酶体增殖子受体活性介导的炎性

反应,以及应激与细胞因子导致的 NF- κ B 相关的细胞反应^[2];帕瑞昔布钠作为 COX-2 特异性抑制剂,可能通过相同机制抑制外周与中枢炎症因子的释放而发挥认知功能保护作用。

综上所述,本研究发现 COX-2 特异性抑制剂帕瑞昔布可能通过减轻外周炎性反应而对老年骨科患者术后认知功能产生保护作用,也可能直接或间接抑制中枢炎症反应而发挥作用。尽管本研究发现 COX-2 抑制剂对 POCD 保护的积极效应,但鉴于 COX-2 在脑内具有广泛的生理作用,因此目前研究结果尚不能支持采用 COX-2 抑制剂作为 POCD 的防治药物。

参考文献:

- [1] Cao XZ, Ma H, Wang JK, et al. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(8):1426-1432.
- [2] Kamer AR, Galoyan SM, Haile M, et al. Meloxicam improves object recognition memory and modulates glial activation after splenectomy in mice[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2012, 29(7):332-337.
- [3] Blumenthal S, Borgeat A, Neudörfer C, et al. Additional femoral catheter in combination with popliteal catheter for analgesia after major ankle surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(3):387-393.
- [4] Newman S, Stygall J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(3):572-590.
- [5] Kadoi Y, Goto F. Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac sur-

gery[J]. *Surg Today*, 2006, 36(12):1053-1057.

- [6] Wan YJ, Xu J, Ma DQ, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(3):436-443.
- [7] Dilger RN, Johnson RW. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 10(84):4932-4939.
- [8] Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1 beta in postoperative cognitive dysfunction[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(3):360-368.
- [9] Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(5):595-600.
- [10] 马素美, 徐志新, 张际春, 等. 乌司他丁对心肺转流患者血浆 S-100 β 蛋白, 炎症因子及认知功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(9):878-880.
- [11] Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 103 Suppl 1:41-46.
- [12] Minghetti L. Role of COX-2 in inflammatory and degenerative brain diseases[J]. *Subcell Biochem*, 2007, 42:127-141.

(收稿日期:2014-08-08 修回日期:2014-12-10)

(上接第 757 页)

462(3):343-348.

- [3] 汪金荣, 何乐业, 戴英波. 膀胱全切原位 W 形回肠新膀胱术治疗膀胱癌临床分析[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2013, 39(4):379-383.
- [4] Herdiman O, Ong K, Johnson L, et al. Orthotopic bladder substitution (Neobladder): part II: postoperative complications, management, and long-term follow-up [J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2013, 40(2):171-180.
- [5] 徐月敏, 乔勇, 吴登龙, 等. 输出管悬吊可控膀胱术的临床研究[J]. *上海医学*, 2003, 26(5):309-311.
- [6] 曾星, 胡志全, 王志华, 等. 改良式 Bricker 回肠膀胱术与经典式 Bricker 回肠膀胱术并发症的比较[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(1):57-60.
- [7] Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder[J]. *World J Urol*, 2006, 24(3):305-314.
- [8] Minervini A, Mariani C, Pagni R, et al. Long-term functional outcomes in patients with a W-shaped ileal orthotopic neobladder with no antireflux mechanism[J]. *Urology*, 2013, 82(4):928-932.
- [9] Fang DB, Cai SL, Jin XD, et al. Hand-assisted-drawing-needle running suture with a curved needle: an effective technique to create a W-ileal neobladder[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(12):2225-2227.

- [10] 杨帆, 管维, 何玮, 等. 膀胱全切回肠膀胱术病人康复影响因素的调查分析[J]. *护理研究: 下旬版*, 2013(12):4118-4119.
- [11] Purkayastha S, Tilney HS, Darzi AW, et al. Meta-analysis of randomized studies evaluating chewing gum to enhance postoperative recovery following colectomy [J]. *Arch Surg*, 2008, 143:788-793.
- [12] Singh V, Yadav R, Sinha RJ, et al. Prospective comparison of quality-of-life outcomes between ileal conduit urinary diversion and orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: a statistical model[J]. *BJU Int*, 2014, 113(5):726-732.
- [13] 韩平, 蒲春晓. 原位新膀胱只是理论上先进, 还不能代替回肠流出道手术[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2012, 17(5):506-508.
- [14] Gou X, Wang M, He WY, et al. Laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer with prostatic and neurovascular sparing: initial experience[J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(3):787-792.
- [15] Horstmann M, Kugler M, Anastasiadis AG, et al. Laparoscopic radical cystectomy: initial experience using the single-incision triangulated umbilical surgery (SITUS) technique[J]. *World J Urol*, 2012, 30(5):619-624.

(收稿日期:2014-10-13 修回日期:2014-12-10)