

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.021

乌司他丁对老年胃癌患者术后认知功能障碍的影响*

付 征,高金贵,张焜辉,张惠军

(河北医科大学第二医院麻醉科,石家庄 050000)

摘要:目的 探讨乌司他丁对老年胃癌患者术后认知功能障碍的影响。方法 将符合标准的 200 例老年胃癌手术患者分成观察组(100 例)和对照组(100 例),观察组患者在术前与术后均给予乌司他丁,对照组仅给予生理盐水。结果 在术中,观察组的尿量为(441.7±78.5)mL,显著性低于对照组的(613.2±81.2)mL($P<0.05$)。在治疗后,观察组的联想学习及对照组的简易精神状态检查(MMSE)、视觉再生、联想学习评分均低于治疗前($P<0.05$);治疗后观察组的 MMSE、视觉再生、联想记忆的评分分别为 24.4±1.5、9.7±1.7、12.4±1.8,均显著高于对照组的 21.1±1.0、8.7±1.5、11.3±1.7,差异有统计学意义($P<0.05$)。在术毕、术后 1 d、术后 3 d,观察组患者的血清 S100 β 蛋白水平分别为(0.099±0.024)、(0.074±0.026)、(0.061±0.022) $\mu\text{g/L}$,均显著低于对照组的(0.138±0.042)、(0.110±0.034)、(0.075±0.031) $\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$)。结论 乌司他丁不仅能够改善老年患者术后认知功能障碍,同时也能够降低术后血清 S100 β 蛋白的水平,对患者的脑组织起到保护作用。

关键词:胃肿瘤;乌司他丁;认知功能障碍;血清 S100 β 蛋白

中图分类号:R614

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)06-0777-03

Effect of ulinastatin on postoperative cognitive function in elderly gastric cancer surgery*

Fu Zheng, Gao Jingui, Zhang Yunhui, Zhang Huijun

(Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Hebei

Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: Objective To integrative the effect of ulinastatin on postoperative cognitive function in elderly gastric cancer surgery. **Methods** Two hundred elderly patients with gastric cancer surgery were randomly divided into observed group (100 cases) and control group (100 cases). Patients in observed group received the intravenous drip of ulinastatin before and after the surgery, while others only received the intravenous drip of physiological saline before and after the surgery. **Results** The urine output of observed group was (441.7±78.5)mL, which was significantly lower than that in control group as the result was (613.2±81.2)mL($P<0.05$). After the treatment, the score of MMSE, visual regeneration and association learning in both observed group and control group were significantly lower than that before the treatment($P<0.05$). The scores of MMSE, visual regeneration and association learning in observed group were 24.4±1.5, 9.7±1.7 and 12.4±1.8, which were significantly higher than that in control group as the scores were 21.1±1.0, 8.7±1.5 and 11.3±1.7 ($P<0.05$). The level of S100 β in serum of observed group at the end of surgery, 1 day and 3 day after the surgery were (0.099±0.024) $\mu\text{g/L}$, (0.074±0.026) $\mu\text{g/L}$ and (0.061±0.022) $\mu\text{g/L}$, which were significantly lower than that in control group as the results were (0.138±0.042) $\mu\text{g/L}$, (0.110±0.034) $\mu\text{g/L}$ and (0.075±0.031) $\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$). **Conclusion** Ulinastatin can not only improve the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with postoperative, but can also reduce the level of S100 β in serum. It provides brain protection for patients.

Key words: gastric neoplasms; ulinastatin; postoperative cognitive function; serum S100 β

术后认知功能障碍(POCD)是一种在手术后患者出现的神经认知功能紊乱,其主要表现为定向、注意力、记忆力、思维、自制力等方面出现改变。该疾病往往会持续数周至数十周,临床症状主要包括焦虑、记忆减退或受损、精神错乱及人格的改变^[1-2]。POCD 是一种常见的外科手术后的种属神经系统并发症,不仅会延缓患者的康复,造成永久性的认知障碍,甚至引起患者的死亡。近年来,POCD 的发生率逐年升高,但其发病机制及病理生理目前尚不明确^[3-4]。乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂,从人类的尿液中提取,目前已经广泛应用于急性胰腺炎及急性循环衰竭的治疗中^[5]。相关研究表明,乌司他丁能够抑制炎症介质过度释放及改善微循环和组织灌注,对手术创伤具有较好的效果。本次研究选取老年胃癌手术患者 200 例,观察术

前与术后不同时间点患者认知功能、血清 S100 β 蛋白的变化及乌司他丁对上述变化的影响,拟初步探讨 POCD 的预防和治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2010 年 1 月至 2013 年 1 月收治的胃癌手术的患者 200 例,其中男 113 例,女 87 例,年龄 65~78 岁,平均(71.3±3.2)岁。所有患者的简易精神状态检查(MMSE)评分均大于 23 分,无酗酒史、服用镇静剂与抗抑郁药物、其他相关的中枢神经系统疾病,符合本次试验的要求。将 200 例患者分成两组:观察组 100 例,其中男 60 例,女 40 例,年龄 65~76 岁,平均(70.7±3.0)岁;对照组 100 例,其中男 53 例,女 47 例,年龄 65~78 岁,平均(71.5±3.4)岁。两组患者

表 1 两组患者术中一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	手术时间(min)	苏醒时间(min)	出血量(mL)	AEP 指数	尿量(mL)
观察组	100	215.6±34.1	63.2±22.1	293.1±91.1	16.1±4.4	441.7±78.5
对照组	100	221.7±30.7	66.6±21.5	305.4±85.4	16.7±4.8	613.2±81.2
χ^2		1.20	1.10	0.99	0.92	15.18
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

在年龄、性别、临床症状等基本资料方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患者在术前均进行常规的禁食、禁饮,在手术前 0.5 h 肌肉注射 0.5 mg 阿托品,入手术室后检测患者的血压、心电图及脉搏血氧饱和度。静脉注射咪唑安定 0.06 mg/kg、舒芬太尼 0.6 μ g/kg 及罗库溴铵 0.6 mg/kg 进行全身麻醉。待患者失去意识后进行器官插管,接麻醉机行机械通气,调节呼吸参数,设定潮气量 8~10 mg/kg,呼吸频率为 11~13 bpm,呼吸比为 1:2,维持呼气末 CO_2 为 35~45 mm Hg。在手术过程中使用静脉微量泵泵入丙泊酚 2~5 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 和吸入七氟醚 0.5%~1.5%,并适时间追加罗库溴铵维持肌松深度。

1.2.1 观察组 在手术前,将乌司他丁溶于生理盐水中,按 10 000 U/kg 给予患者一次性静脉注射,在 20 min 内注射完成。在手术后的第 1、2、3 天分别静脉滴注乌司他丁 5 000 U/kg。

1.2.2 对照组 在与观察组相同时间静脉注射等量生理盐水。

1.3 疗效评价标准 (1)观察与记录两组患者的手术时间、苏醒时间、出血量、听觉诱发电位(AEP)指数及尿量,比较两组患者在术中的情况。(2)患者在手术前与手术后 3 d 由同一医师用 MMSE 量表、韦氏成人记忆量表及智力量表进行神经精神检测,通过比较术前与术后的得分值,判断其术后神经精神状况。(3)分别在术前、术毕、术后 1 d 及术后 3 d 4 个时段抽取患者静脉血 3 mL 立刻离心(4 000 rpm×10 min)取上清液于 EP 管置于-70 °C 冰箱保存,批量待测,采用酶联免疫吸附法进行血清 S100 β 蛋白水平测定,比较观察组与对照组患者 S100 β 的变化情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,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 两组患者术中情况比较 观察组的尿量显著性低于对照组($P<0.05$),手术时间、苏醒时间、出血量、AEP 指数在两组之间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 两组患者手术前后神经精神功能测试比较 结果如表 2 所示,在治疗前,观察组与对照组在各项指标上差异无统计学意义($P>0.05$)。在治疗后,观察组的联想学习及对对照组的 MMSE、视觉再生、联想学习评分均显著低于治疗前($P<0.05$);治疗后观察组的 MMSE、视觉再生、联想记忆均显著高于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组患者手术前后血清 S100 β 蛋白变化比较 在术前,两组患者的血清 S100 β 蛋白水平差异无统计学意义($P>0.05$);在术毕、术后 1 d、术后 3 d,观察组患者的血清 S100 β 蛋

白水平平均显著低于对照组($P<0.05$)。与术前相比,术后两组患者的血清 S100 β 蛋白水平平均显著升高($P<0.05$)。到术后第 3 天,观察组患者血清 S100 β 蛋白水平降到正常,与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$);对照组患者血清 S100 β 蛋白水平仍然显著高于术前($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者手术前后神经功能测试比较($\bar{x}\pm s$)

测试项目	观察组(n=100)		对照组(n=100)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MMSE	25.6±1.4	24.4±1.5	25.2±1.2	21.1±1.0
视觉再生	9.8±2.0	9.7±1.7	10.1±2.1	8.7±1.5
联想学习	13.8±2.1	12.4±1.8	13.9±1.9	11.3±1.7
数字广度-顺向	5.5±0.9	5.3±1.0	5.6±1.1	5.7±1.0
数字广度-逆向	3.0±0.7	3.1±0.7	3.0±0.8	2.9±0.9
数字符号	17.8±5.8	17.6±5.1	17.5±5.5	17.2±5.6
连线实验 A	63.0±12.2	62.2±13.0	63.1±13.3	62.4±12.8
钉板-利手	64.2±10.1	66.0±10.2	63.1±11.5	64.1±12.4
钉板-非利手	73.4±12.2	75.4±13.8	73.0±13.9	75.3±13.5

表 3 观察组与对照组患者术前术后血清 S100 β 蛋白变化比较($\bar{x}\pm s, \mu$ g/L)

组别	n	术前	术毕	术后 1 d	术后 3 d
观察组	100	0.060±0.022	0.099±0.024	0.074±0.026	0.061±0.022
对照组	100	0.062±0.020	0.138±0.042	0.110±0.034	0.075±0.031
t		0.67	8.06	8.41	3.68
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

近年来,POCD 已经越来越受到人们的重视,特别是老年患者,POCD 对老年患者的恢复有较大影响^[6-7]。由于目前对 POCD 的发生机制并不十分了解,因而缺乏针对性的防护与治疗措施^[8]。相关学者认为,POCD 与多种因素有关,如炎症反应、过度磷酸化、激素的刺激、相关的因子的神经毒性等^[9]。手术能够刺激机体出现促炎性细胞因子反应,增加患者血清中白细胞介素的水平。

S100 β 蛋白是一种钙离子结合蛋白,存在两种亚型,其功能目前尚不明确。S100 β 蛋白的体内半衰期一般在 2 h 左右,代谢后由肾脏排出体外。S100 β 蛋白的主要作用是影响中枢神经系统的神经胶质细胞的生长、增殖、分化,同时在维持钙稳态中发挥一定的作用,并且参与学习记忆的过程^[10-11]。血清 S100 β 蛋白水平的变化不仅能够反映脑损伤的程度,同时对患

者的预后也有影响。研究表明,术后 S100 β 蛋白的变化能够反映患者脑损害的程度,同时与患者术后中枢神经功能障碍有关^[12]。目前,在一些手术中 S100 β 蛋白已成为术后脑损伤的重要的参考指标。

乌司他丁又称为尿抑制素,是一种从成年男性尿中提取的蛋白酶抑制剂,安全性高,且不存在免疫原性^[13]。乌司他丁的作用主要包括以下两个方面:(1)抑制包括胰蛋白酶在内的多种胰酶的活性^[14];(2)能够拮抗氧自由基,抑制患者体内促炎性细胞因子的释放,同时促进抗炎性细胞因子的表达^[15]。目前,乌司他丁已经广泛应用于治疗急性胰腺炎及危重手术中。

在本次试验中,观察组患者的尿量显著性低于对照组($P < 0.05$),在其他方面两组患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组的 MMSE、视觉再生、联想记忆均显著性高于对照组($P < 0.05$),该结果说明患者在给予乌司他丁后,能够显著改善术后的神经精神功能,具有一定的临床意义。在术毕、术后 1 d、术后 3 d,观察组患者的血清 S100 β 蛋白水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。该结果说明,使用乌司他丁能够有效地降低患者血清 S100 β 蛋白水平,对患者的脑组织的保护有一定效果。

综上所述,乌司他丁不仅能够改善老年患者 POCD,同时也能够减少术后血清 S100 β 蛋白的水平,对患者的脑组织起到保护作用。

参考文献:

- [1] 蒋仁勇. 乌司他丁治疗急性重症胰腺炎的临床疗效观察[J]. 航空航天医药, 2010, 21(1): 72-73.
- [2] White PF, White LM, Monk T, et al. Perioperative care for the older outpatient undergoing ambulatory surgery[J]. Anesth Analg, 2012, 114(6): 1190-1215.
- [3] Funder KS, Steinmetz J. Post-operative cognitive dysfunction-Lessons from the ISPOCD studies[J]. Tren Anaesth Crit Care, 2012, 2(3): 94-97.
- [4] 周淑敏, 伍佳莉, 徐陶, 等. 异丙酚对氯胺酮致老龄大鼠认知功能障碍的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2010, 30(9): 1085.

(上接第 776 页)

菌操作,强化无菌观念,才能最大限度地减少手术切口感染的发生。

参考文献:

- [1] 朱志杨, 阮新贤, 林凌. 肝胆手术部位感染的临床特征及相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(3): 701-705.
- [2] 龙昊, 杨秀江, 王洪林, 等. 103 例急性梗阻性化脓性胆管炎手术治疗分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(5): 451-452.
- [3] 何新明. 阑尾炎手术切口感染相关因素探讨[J]. 重庆医学, 2011, 40(22): 2262-2263.
- [4] 朱会英, 李艳春, 向佩莹, 等. 肝胆外科手术部位感染目标性监测分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(21): 4755-4757.
- [5] 徐来喜, 余少鸿, 刘勇. 胆囊结石并糖尿病患者行腹腔镜

- [5] 陈靖军, 张三虎, 李克寒, 等. 盐酸右美托咪定对老年结肠癌患者术后认知功能的影响[J]. 中国实用医药, 2012, 7(6): 171.
- [6] Gao C, Li R, Wang S. Ulinastatin protects pulmonary tissues from lipopolysaccharide-induced injury as an immunomodulator[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(1): 169-176.
- [7] 储勤军, 谢广伦, 贾真. 乌司他丁对行开腹大手术老年患者术后炎症因子和认知功能的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(4): 446-447.
- [8] 缪建中, 吴震, 陈建庆, 等. 乌司他丁对老年患者开腹手术后认知功能的影响[J]. 江苏医药, 2010, 36(20): 2403-2405.
- [9] 吕擎文, 张霞婧, 冯燕. 乌司他丁对老年患者膝关节镜术后认知功能障碍的影响[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(6): 739-741.
- [10] 刘哲, 王彦霞, 万燕杰, 等. 乌司他丁对行腹部手术的老年患者炎症细胞因子和术后认知功能障碍的影响[J]. 上海医学, 2014, 37(2): 121-124.
- [11] 李文瑶, 易斌. 麻醉与老年人手术后认知功能障碍研究进展[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(6): 650.
- [12] 陈学均, 代月娥. 乌司他丁预防老年患者术后早期认知功能障碍的研究[J]. 四川医学, 2012, 33(12): 2092-2094.
- [13] 付征, 高金贵, 张韞辉, 等. 乌司他丁对老年胆囊切除术后认知功能障碍的影响[J]. 广东医学, 2014, 35(17): 2763-2765.
- [14] Semmler A, Widmann CN, Okulla T, et al. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(1): 62-69.
- [15] 李雅巍, 王东信. 炎症反应与术后认知功能并发症的关系研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(8): 673-677.

(收稿日期: 2014-09-18 修回日期: 2014-10-20)

与开腹胆囊切除比较[J]. 重庆医学, 2006, 35(24): 2271-2272.

- [6] 谢浩, 龙昊, 宋正伟, 等. 腹腔镜联合胆道镜治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效分析[J]. 重庆医学, 2013, 42(20): 2359-2363.
- [7] 陈艳军, 李晓勇. 肝胆外科手术切口感染的多因素分析及对策[J]. 白求恩军医学院学报, 2011, 9(3): 194-196.
- [8] 王西玲, 王宇, 余玲, 等. 外科手术部位感染的相关因素分析[J]. 中国医药导报, 2012, 9(15): 67-71.
- [9] 瞿小英, 王美堂, 何建. 2005~2010 年某院金黄色葡萄球菌流行病学分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(33): 3519-3523.
- [10] 何鱼, 权正学. 脊柱手术术后感染防治中抗菌药物的应用[J]. 重庆医学, 2012, 41(35): 3772-3774.

(收稿日期: 2014-09-08 修回日期: 2014-11-13)