

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.047

# 不同麻醉方法对老年人术中应激反应的研究进展\*

田春,李敏,王中林,丁佳慧综述,彭明清<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属永川医院麻醉科 402160)

**关键词:** 应激反应;麻醉;老年人**中图分类号:** R614**文献标识码:** A**文章编号:** 1671-8348(2015)06-0845-03

随着医学的进步,社会老龄化日益加重,老年患者手术麻醉方式的选择也愈来愈受重视,鉴于老年人常合并心血管疾病、肺部疾病或糖尿病,其脏器功能及代偿能力均有不同程度的减退,麻醉和手术等伤害性刺激对老年患者的血流动力学及应激反应的影响较为明显,因此选择合理的麻醉方式,对于接受手术治疗的老年患者及术后预后具有较为重要的临床意义<sup>[1]</sup>。本文就术中应激反应的机制及调控作用的影响因素,常用的麻醉方法对老年患者术中应激水平的影响进行详细地介绍和分析,以便临床麻醉医生在临床实践中选择更有效的麻醉方法。

## 1 术中应激调控的常见影响因素及相应机制

应激反应(stress reaction, SR)是指机体受到各种伤害性刺激,即应激源而发生的多种因子参与的非特异性的全身适应综合征(GAS),它以兴奋交感神经,增强丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA轴)的功能为特点,从而引起患者机体各项机能代谢变化,对于维持术中生命体征平稳及恢复术后免疫代谢功能有着重要的作用,是一种非特异性防御反应。其中术中应激调控的影响因素主要有以下几个方面。

**1.1 心理精神因素** 麻醉前的紧张心理活动,麻醉维持中的镇痛镇静不全常引起患者的不满情绪,甚至引起轻微的精神症状-创伤后精神紧张性障碍(PTSD)<sup>[2]</sup>。有些学者通过动物实验模型已经证实<sup>[3]</sup>,这种不舒适的情感体验可改变大脑功能,诱发5-羟色胺和γ-氨基丁酸(GABA),导致HPA轴失调,从而改变海马等区域的可塑性,使易感人群易患精神性疾病;另有一些学者通过搜集临床病例也发现<sup>[4]</sup>,术中患者的焦虑使其海马与杏仁核等区域均发生改变并处于应激状态,这在老年患者表现得尤为突出。近期,还有学者研究发现<sup>[5]</sup>,术中知晓是影响患者术后的痛苦情感和PTSD的重要因素,目前得到越来越多的重视。粗略的统计学表明术中知晓在成人麻醉的发生率高达0.1%~0.2%,但麻醉医师的调控手段却非常有限,只能通过监测麻醉深度,调整麻醉药物方案及用量,尽可能达到一种理想麻醉状态<sup>[6]</sup>,以降低术中知晓和应激反应的发生率。目前,判断麻醉深度的基本方法依然是临床体征的观察及生命体征的变化,仪器检测使用最广泛的是脑电双频指数(BIS),但有些研究发现借助于仪器检测也不能完全消除术中知晓,术中知晓就表明术中可能镇静镇痛不完善,常诱发明显的应激反应和术后焦虑。对此,大多数学者提出要依赖多模式监测术中麻醉深度,如联合应用肌松监测和抗伤害感觉等监测,可以有效地降低术中知晓的发生率<sup>[6]</sup>。

**1.2 传入神经刺激与体液因子** 外科手术和损伤部位的伤害性刺激是引起术中应激反应的主要刺激,其通过传入神经传入

大脑皮质,引起PHA轴兴奋,影响自主神经的活动,改变神经内分泌水平,使机体产生应激反应<sup>[7]</sup>。其主要表现为疼痛和高代谢状态,合成激素(胰岛素、生长激素等)的分泌减少,分解激素(糖皮质激素、胰高血糖素等)的分泌增加,甚至还可能引起应激性高血糖症。例如,老年人接受髋关节置换术时,其高水平疼痛和骨水泥效应不仅可以增加心血管和血栓栓塞并发症的发生率<sup>[8]</sup>,还可以使神经元快速敏感化<sup>[9]</sup>,调控基因表达,通过神经的可塑性调节,从而损伤中枢神经系统和引起行为改变。大量的临床研究表明,阻断伤害刺激的传入可以有效地减少应激激素分泌和抑制应激反应;这一效应在脊髓损伤的患者中更加明显,应激反应明显减弱。但是有些学者研究发现<sup>[10]</sup>,对于去神经支配部位,受到严重创伤时,亦可引起明显的应激反应;严重创伤后可以导致大量炎症因子(如缓激肽和P物质等)直接释放,从而激活花生四烯酸代谢途径、凝血系统、补体系统等各种体液级联系统;在炎症应答整个过程中存在炎症细胞因子和HPA轴,二者通过不仅双向调控作用最终导致HPA轴功能亢进和糖皮质激素抵抗,还可以导致炎症细胞因子不断自我放大的恶性循环,最终促使神经行为的改变。其中IL-6和肿瘤坏死因子(TNF)已被证明参与了疼痛敏感化和某些脑功能的变化<sup>[11]</sup>。

**1.3 免疫内分泌代谢因素** 机体的免疫代谢系统对于维持其内环境的稳定发挥着重要的生理学意义。近期的研究表明,在应激反应中,免疫系统发挥的作用不容忽视,随着研究的不断深入,现已形成一种新兴的边缘学科——精神神经免疫学。其主要观点认为,神经内分泌系统同免疫系统之间的调节为双向调节机制,各种调控信息的传递主要通过各神经递质、激素、细胞炎症因子进行,Solomon<sup>[12]</sup>由此提出了免疫细胞-下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的新观点,为研究围术期应激反应发生的机制及调控手段提供了新思路。近期,有学者研究发现<sup>[13]</sup>,免疫细胞,包括单核-巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞等在各种伤害刺激下可合成并释放10多种激素参与调节应激反应,包括β-内啡肽、ACTH和GH等,同时其生成的TNF、IL-1、IL-2、IL-6和补体等细胞因子在应激反应中同样发挥着重要的作用。近期大量的研究证实<sup>[14]</sup>,内毒素通过诱发TNF介质的产生,从而升高机体内糖皮质激素和儿茶酚胺类物质的水平。同时也有研究表明,IL-1不仅可以增加中枢神经系统ACTH的释放量(通过作用于下丘脑或垂体),还可以增加外周ACTH的分泌量(通过作用于外周淋巴细胞),直接影响胰高血糖素和胰岛素的释放,引起应激性高血糖症。有临床研究表明<sup>[13]</sup>,术中麻醉药物除了具有镇静镇痛的作用,还可以直接或间接的抑制

\* 基金项目:重庆市永川区科委面上项目(YCSTC2013NC8016)。作者,E-mail:315747391@qq.com。

作者简介:田春(1989-),硕士,主要从事临床麻醉研究。△ 通讯作

免疫反应,在一定程度上能减轻患者术后的全身炎症反应,但目前基础研究和临床研究结果还具有一定的争议,需要进一步地深入研究。

## 2 常用麻醉方式在老年患者术中应激反应的研究

目前老年人常用的麻醉方法有全身麻醉、全身麻醉复合硬膜外麻醉、椎管内麻醉以及局部麻醉;术中短期适宜的应激反应对机体有利,但长时间过度的应激反应对机体各种重要器官功能有损伤,甚至导致重要器官功能衰竭死亡<sup>[15]</sup>。老年患者各项生理机能及对应激反应的调控水平均有不同程度的下降,再加上术中失血量较多,血流动力学波动较大,术中应激反应水平对患者预后影响就更为显著,甚至导致严重的 POCD<sup>[11]</sup>。故选择合适的麻醉方式,控制好麻醉药物用量,达到理想麻醉状态,可以最大限度的降低术中的应激反应。

**2.1 椎管内麻醉与应激反应** 椎管内麻醉一定程度上可以有效地阻断手术创伤部位伤害性刺激的上行性传导,对内分泌代谢的影响较小,但却不能有效地阻断迷走反射,并且术中患者因精神心理因素导致的心理应激反应仍然持续存在,这就表明椎管内麻醉难以有效地抑制术中应激反应<sup>[16]</sup>。现临床研究已经表明<sup>[17-18]</sup>,单纯硬膜外阻滞可以完全阻断 L<sub>4</sub>~S<sub>5</sub> 节段的交感神经和躯体神经冲动的传导,对脐以下部位手术麻醉效果良好,较好地抑制术中的应激反应,但对于脐部以上部位手术,麻醉效果尚存争议。有学者认为<sup>[19]</sup>,硬膜外阻滞虽然可以对上腹部及胸部手术进行有效的镇痛,但是仍不能完全阻断上腹部及胸部的神经冲动上传,麻醉效果并不满意,不能有效阻断术中的应激反应;说明单纯止痛不足以完全消除术中应激反应,不能可靠、有效地抑制手术麻醉应激反应。脊髓麻醉是将局麻药直接注射于蛛网膜下隙的一种麻醉,具有起效快,麻醉效果确切的特点,但其对机体的血液流变学影响较大。当老年人术中失血量过多时,加之老年患者自身调节功能下降,脊髓麻醉更易引起心率、血压变化,导致重要脏器供血不足和微循环障碍,故单纯脊髓麻醉较少用于老年人术中麻醉。腰硬联合麻醉,理论上减少了蛛网膜下的用药量,有效地减少了单纯脊髓麻醉的不良作用及并发症,已成为老年人单侧下肢骨科手术较理想的麻醉方式<sup>[8,20]</sup>。但近年来临床研究表明,轻比重单侧腰部麻醉麻醉药剂量小,对血液流变学的影响明显减轻,且具有起效快、效果确切、操作简单和易摆体位等优点。同时单侧腰部麻醉对手术和麻醉的应激反应小,术中生命体征平稳,是一种有效可行的麻醉方法<sup>[21]</sup>。但单侧腰部麻醉在单侧下肢手术应用的有效性和安全性是否优于腰硬联合麻醉,目前还缺少循证医学依据。

**2.2 全身麻醉与应激反应** 由于全身麻醉可以有效避免术中知晓,目前仍是最常用的快速通道麻醉方法<sup>[22]</sup>。全凭静脉麻醉和静吸复合麻醉已经被证实可以有效的控制血压升高,与深麻醉状态下心肌抑制有关,但不能减轻术中应激反应和心肌缺血的发生,可能由于全身麻醉不能有效的阻断手术区域的伤害刺激向中枢传导的途径,仅仅能抑制感觉(嗅觉除外)由丘脑向大脑皮层传入的投射系统<sup>[23]</sup>。但 Roth 等<sup>[24]</sup>在冠状动脉搭桥术(CABG)中发现平衡麻醉能一定程度地抑制应激反应,其通过应用芬太尼-异氟醚-咪唑安定建立平衡麻醉方式,同时监测术中血浆中应激反应因子 ACTH、儿茶酚胺、皮质醇、β-内啡肽水平的变化,从而评估平衡麻醉对 HPA 轴的调控作用;结果表明,此 3 种应激反应因子与术前相比均未明显升高,术后各种激素水平虽有较显著升高,但术后 2 d 又逐渐恢复正常,证明平衡麻醉对内分分泌应激反应具有一定的抑制作用。Kawag-

oe 等<sup>[25]</sup>通过应用异丙酚-瑞芬太尼全身麻醉维持在妇科手术的临床研究,也得到了同样的结果,但作用效果并不确切,少数患者激素水平甚至明显高于椎管内麻醉患者。目前大量研究也已表明,全身麻醉较椎管内麻醉术后更易导致老年患者心血管系统和血栓栓塞并发症<sup>[8,26]</sup>。

**2.3 全身麻醉联合硬膜外麻醉与应激反应** 理论上硬膜外麻醉可有效阻断手术创伤刺激的上行传导,抑制应激反应,但术中老年患者仍存在心理应激反应、内分泌应激反应和迷走反射,因此硬膜外麻醉难以有效充分地抑制应激反应。当进行胸段硬膜外阻滞时,副交感神经对心血管的作用略占优,使心率轻度减慢,减少心脏节律障碍的发生,对急性心肌缺血或梗死具有良好的保护作用。有学者研究表明<sup>[27]</sup>,在持续硬膜外麻醉联合全身麻醉下实施 CABG,老年患者的血流动力学波动减弱,手术和麻醉引起的应激反应也明显减弱,同时心肌缺血的发生率也降低。其机制可能是由于硬膜外麻醉阻断了伤害性刺激经躯体交感神经的上行传导和凝血级联反应,从而减少了肺栓塞和心肌梗死的发生;另外,全身麻醉又有效地抑制了迷走牵拉反射和心理应激反应,因此全身麻醉联合硬膜外麻醉已经成为了目前临床上有效控制老年患者术中麻醉应激反应的麻醉方法选择之一,这在肾移植手术的临床麻醉中也得到了证实<sup>[18]</sup>。

**2.4 局部麻醉与应激反应** 近年来,局部麻醉药的浓度配置得到空前革新,麻醉给药方法不断得到改进,局部麻醉因其操作简单,安全性高,禁忌证少,对全身影响小,在老年患者手术中的应用重新得到了重视,特别是局部麻醉下的腹股沟疝手术成为当下的一个研究热点<sup>[28-29]</sup>。虽然对于老年患者,特别是合并有呼吸循环系统疾病的患者,局部麻醉更易耐受,且可以随时给药来减少阻滞不全;但是由于患者的个体差异,以及术者的操作技术因素,患者已经感受到疼痛刺激后,术者才做出处理,其实此时患者正处于应激水平。此外,和椎管内麻醉一样,术中患者心理应激反应同样持续才存在,关于两者的对比研究目前还鲜有报道。

## 3 小结及展望

综上所述,目前老年人常用的麻醉方式为椎管内麻醉,全身麻醉和局部麻醉对术中应激反应影响不一。连续硬膜外麻醉起效慢,又常发生阻滞不全(约 9.55%),其可能加重机体应激反应;单纯全身麻醉时,老年患者插管与拔管期间血压波动大,术后苏醒延迟发生率高,呼吸道并发症发生率高,因此其在老年患者术中的临床应用具有一定的局限性;浅全身麻醉联合硬膜外麻醉既可有效地保持呼吸通畅,对患者血液动力学影响和应激反应轻微,但是 Kouraklis 等<sup>[30]</sup>研究发现,全身麻醉联合硬膜外麻醉并不能完全抑制术中老年患者的内分泌代谢反应,亦可以加重术中应激反应。

由于老年患者机体代偿功能均有不同程度的降低,特别是心血管代偿功能较差,手术多复杂,创伤大,术中失血较多,应激反应强烈,血流动力学容易波动,甚至发生心脑血管意外<sup>[31]</sup>,因此寻找一种安全有效的麻醉方式,对老年患者术后预后及并发症的控制具有重要的临床意义。近年来,大量单侧腰部麻醉的临床研究表明<sup>[21,32]</sup>,轻比重单侧麻醉仅作用于患者一侧,具有易摆体位,局部麻醉药用量少,缩小阻滞范围,轻度扩张阻滞区域的血管等优势,对患者术中血流动力学的影响较小,能有效减轻术中应激反应,有助于术后的功能恢复锻炼。但单侧腰部麻醉对术中应激反应的调控及术后远期康复的影响,尚需得到更多循证医学研究的支持。

## 参考文献:

- [1] Borsook D, George E, Kussman B, et al. Anesthesia and perioperative stress; consequences on neural networks and postoperative behaviors[J]. *Prog Neurobiol*, 2010, 92(4): 601-612.
- [2] Lovstrand D, Phipps S, Lovstrand S. Posttraumatic stress disorder and anesthesia emergence[J]. *AANA J*, 2013, 81(3): 199-203.
- [3] McLott J, Jurecic J, Hemphill L, et al. Development of an amygdalocentric neurocircuitry-reactive aggression theoretical model of emergence delirium in posttraumatic stress disorder; an integrative literature review[J]. *AANA J*, 2013, 81(5): 379-384.
- [4] Hayano F, Nakamura M, Asami T, et al. Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 63(3): 266-276.
- [5] 王倩, 郝在军. 术中知晓的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(10): 1811-1813.
- [6] 于布为. 理想麻醉状态与麻醉深度监测[J]. *现代临床医学生物工程学杂志*, 2006, 12(4): 305-307.
- [7] Cardinale F, Chinellato I, Caimmi S, et al. Perioperative period: immunological modifications [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(3 Suppl): S3-12.
- [8] Tripkovic B. Anesthesia for hip replacement surgery[J]. *Med Glas(Zenica)*, 2012, 9(1): 143-151.
- [9] Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain; a maladaptive response of the nervous system to damage[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32: 1-32.
- [10] 李绍光, 孙天胜. 创伤后炎症反应及治疗策略[J]. *国际外科学杂志*, 2013, 40(11): 721-723.
- [11] Jungwirth B, Zieglgansberger W, Kochs E, et al. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD) [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(14): 1568-1579.
- [12] Solomon GF. Psychoneuroimmunology: interactions between central nervous system and immune system[J]. *J Neurosci Res*, 1987, 18(1): 1-9.
- [13] 郭航. 麻醉药物与免疫反应的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(18): 3050-3053.
- [14] Aceto P, Perilli V, Lai C, et al. Update on post-traumatic stress syndrome after anesthesia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(13): 1730-1737.
- [15] Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM. The influence of stress hormones on fear circuitry[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32: 289-313.
- [16] Calvo-Soto P, Martinez-Contreras A, Hernandez BT, et al. Spinal-general anaesthesia decreases neuroendocrine stress response in laparoscopic cholecystectomy[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(2): 657-665.
- [17] 孙明, 扬元才. 不同麻醉方法对上腹部手术患者应激反应的影响[J]. *江苏医药*, 2012, 38(15): 1843-1844.
- [18] Hadimioglu N, Ulugol H, Akbas H, et al. Combination of epidural anesthesia and general anesthesia attenuates stress response to renal transplantation surgery [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(10): 2949-2954.
- [19] 张玲, 李元海. 围术期麻醉处理与老年患者快速康复相关性研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2013, 34(1): 56-61.
- [20] 李召亮, 王光磊. 不同麻醉方法对老年髋关节置换术患者术中血气及应激反应的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, 33(13): 1710-1712.
- [21] Borghi B, Wulf H. Advantages of unilateral spinal anaesthesia[J]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2010, 45(3): 182-187.
- [22] Svircevic V, Nierich AP, Moons KG, et al. Fast-track anesthesia and cardiac surgery; a retrospective cohort study of 7 989 patients[J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(3): 727-733.
- [23] Kalajdzija M, Cero I, Prnjavorac B, et al. Influence of clonidine on the hemodynamic stability and stress response in the course of surgery on general anesthesia[J]. *Med Arh*, 2011, 65(4): 210-212.
- [24] Roth AK, Schmucker P. Postoperative dissociation of blood levels of cortisol and adrenocorticotropin after coronary artery bypass grafting surgery[J]. *Steroids*, 1997, 62(11): 695-699.
- [25] Kawagoe I, Tajima K, Kanai M, et al. Comparison of intraoperative stress hormones release between propofol/remifentanyl anesthesia and propofol with epidural anesthesia during gynecological surgery[J]. *Masui*, 2011, 60(4): 416-424.
- [26] Nunes RR, Nora FS, Dumaresq DM, et al. Influence of total intravenous anesthesia, entropy and laparoscopy on oxidative stress[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2012, 62(4): 484-501.
- [27] 叶建荣. 不同麻醉方法应用于老年冠心病患者行下肢手术安全性与有效性分析[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2009.
- [28] 陈佳慧, 任明扬, 邓思寒, 等. 不同麻醉方式下老年腹股沟疝修补术 343 例[J/CD]. *中华疝和腹壁外科杂志: 电子版*, 2013, 7(4): 319-322.
- [29] Amato B, Compagna R, Della Corte GA, et al. Feasibility of inguinal hernioplasty under local anaesthesia in elderly patients[J]. *BMC Surgery*, 2012, 12 Suppl 1: S2.
- [30] Kouraklis G, Glinavou A, Raftopoulos L, et al. Epidural analgesia attenuates the systemic stress response to upper abdominal surgery; a randomized trial[J]. *Int Surg*, 2000, 85(4): 353-357.
- [31] Olai L, Borgquist L, Svardsudd K. Health problems in elderly patients during the first post-stroke year[J]. *Ups J Med Sci*, 2012, 117(3): 318-327.
- [32] 彭明清, 李敏, 李远, 等. 单侧腰麻对老年髋关节置换手术应激反应影响的研究[J]. *重庆医学*, 2012, 41(22): 2258-2259, 2262.