

丁苯酞对老年患者腹腔镜胆囊术后认知功能障碍和 S100 β 的影响董晓柳¹, 杨占魁², 刘铁军³, 张树波³

(1. 河北省唐山市人民医院神经内科 063001; 2. 河北省唐山市人民医院麻醉科 063001; 3. 华北理工大学附属医院麻醉科, 河北唐山 063000)

[摘要] **目的** 探讨丁苯酞对老年患者腹腔镜胆囊术后认知功能障碍和 S100 β 的影响。**方法** 选取该院 2012 年 12 月至 2014 年 12 月行腹腔镜胆囊术的老年患者 162 例, 采用随机数字表法分为两组, 81 例患者术前静脉输注 75 mg 丁苯酞氯化钠注射液为观察组, 81 例患者术前静脉输注等量生理盐水为对照组。比较两组患者脑氧代谢情况、认知功能状况、S100 β 。**结果** 术后, 对照组颈静脉血氧饱和度(SjvO₂)、挠动脉-颈内静脉球部血氧含量差(Da-jvO₂)、脑氧摄取率(CEO₂)、挠动脉-颈内静脉球部乳酸差(VADL)、S100 β 平稳波动; T₀~T₁ 时简易精神状态量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分显著降低, 而后逐渐升高, T₃ 时恢复至术前; T₀~T₁ 时美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分、认知功能障碍发生率显著增加, 而后逐渐降低, T₃ 时恢复至术前。观察组 VADL 平稳波动; T₀~T₁ 时 SjvO₂、NIHSS 评分、认知功能障碍发生率显著增加, 而后逐渐降低, T₃ 时恢复至术前; T₀~T₁ 时 Da-jvO₂、CEO₂、MMSE 评分、MoCA 评分、S100 β 显著降低, 而后逐渐升高, T₃ 时恢复至术前; 观察组 SjvO₂、MMSE 评分、MoCA 评分 T₁、T₂ 时均明显高于对照组。观察组 Da-jvO₂、CEO₂、NIHSS 评分、认知功能障碍发生率、S100 β T₁、T₂ 时均明显低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05)。**结论** 丁苯酞可明显改善老年患者腹腔镜胆囊术后认知功能状况, 降低 S100 β , 与脑氧代谢有关。

[关键词] S100 蛋白质类; 苯丙酮类; 老年人; 胆囊切除术, 腹腔镜; 丁苯酞; 认知功能障碍; 影响**[中图分类号]** R452**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)14-1930-04**Influence of butylphthalide on postoperative cognitive dysfunction and S100 β in elderly patients with laparoscopic cholecystectomy**Dong Xiaoliu¹, Yang Zhankui², Liu Tiejun³, Zhang Shubo³

(1. Department of Neurology, People's Hospital of Tangshan City, Tangshan, Hebei 063001, China;

2. Department of Anesthesiology, People's Hospital of Tangshan City, Tangshan, Hebei 063001, China;

3. Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of North China University of Science & Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of butylphthalide on postoperative cognitive dysfunction and S100 β in elderly patients with laparoscopic cholecystectomy. **Methods** A total of 162 elderly patients with laparoscopic cholecystectomy were selected in our hospital from December 2012 to December 2014, who were randomly divided into two groups. Eighty-one patients preoperative intravenous infusion of 75 mg butylphthalide sodium chloride injection were set as observation group. Eighty-one patients preoperative intravenous infusion of normal saline were set as control group. Cerebral oxygen metabolism, cognitive function, S100 β were compared between two groups. **Results** After operation, SjvO₂, Da-jvO₂, CEO₂, VADL, S100 β of control group were stable fluctuation; MMSE score, MoCA score decreased significantly at T₁, then increased gradually and at last returned to preoperative at T₃; NIHSS score, incidence of cognitive dysfunction increased significantly at T₁, then decreased gradually and finally returned to preoperative at T₃. In observation group, VADL was stable; SjvO₂, NIHSS score, incidence of cognitive dysfunction increased significantly at T₁, then decreased gradually and at last returned to preoperative at T₃; Da-jvO₂, CEO₂, MMSE score, MoCA score, S100 β decreased significantly at T₁, then increased gradually and finally returned to preoperative at T₃. At T₁-T₂, SjvO₂, MMSE score, MoCA score in observation group were significantly higher than those of control group, while Da-jvO₂, CEO₂, NIHSS score, incidence of cognitive dysfunction, S100 β were significantly lower than those of control group (P<0.05). **Conclusion** Butylphthalide could significantly improve postoperative cognitive function of elderly patients with laparoscopic cholecystectomy and reduce S100 β , which is related to cerebral oxygen metabolism.

[Key words] S100 proteins; propiophenones; aged; cholecystectomy, laparoscopic; butylphthalide; cognitive dysfunction; influence

随着人口老龄化的发展和身体机能的减弱, 老年人成为了胆囊疾病的高发人群^[1]。由于开放手术创伤较大, 术后恢复较慢, 不宜作为治疗首选。而腹腔镜逐渐用于胆囊疾病的治疗, 具有诸多优势, 更易于患者所接受^[2]。术后认知功能障碍是腹腔镜胆囊术的常见并发症, 直接影响着患者的手术治疗效果^[3]。丁苯酞是国家一类新药, 具有出色的安全性单一结

构, 是一种多靶点抗脑缺血药物, 可有效保护神经细胞免受缺血与神经毒素的损害, 改善局部微循环的同时, 还可降低术后认知功能障碍的发生风险^[4]。S100 β 是一种钙结合蛋白, 常用来反映机体脑损伤的严重程度和预后^[5], 具有较高的临床价值。为了探讨丁苯酞对老年患者腹腔镜胆囊术后认知功能障碍和 S100 β 的影响, 此次研究选取行腹腔镜胆囊术的老年患者

162 例,采用随机数字表法分为两组,实施不同的治疗方案进行对比分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 12 月至 2014 年 12 月行腹腔镜胆囊术的老年患者 162 例,采用随机数字表法分为两组。对照组 81 例,男 51 例,女 30 例;年龄 60~74 岁,平均(65.8±4.7)岁;体质量 41~78 kg,平均(59.3±7.6)kg;手术时间 53~128 min,平均(78.1±13.4)min。观察组 81 例,男 49 例,女 32 例;年龄 61~75 岁,平均(66.0±4.9)岁;体质量 42~75 kg,平均(59.7±6.8)kg;手术时间 50~132 min,平均(79.1±12.4)min。两组患者间基础情况(年龄、性别、体质量、手术时间等)差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。入选标准:无凝血功能障碍;无精神系统疾病或未服用过相应药物;术前无电解质紊乱和酸碱失衡;头颅磁共振成像(MRI)和心脏彩超正常。排除标准:严重视听障碍、无法正常交流;术前评定为认知功能障碍;神经系统异常病史;患有免疫性疾病。本研究已取得患者及家属同意,签订患者知情同意书,经医院伦理委员会通过。事后设盲,研究实施人员和结果观察人员相互知晓。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 指导患者术前常规禁食 8 h,将患者送入手术室后,连接多功能监护仪,检测血流动力学指标。建立外周静脉输液通路,于患者 L₂₋₃ 或 L₃₋₄ 间隙行穿刺,待硬膜外穿刺针到达硬膜外腔后,放入穿刺针,等脑脊液回抽顺畅后,将 0.5% 罗哌卡因 2 mL 注入,在硬膜外腔置管,控制阻滞平面不超过 T₁₀。观察组患者于术前 20 min 静脉输注 75 mg 丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司生产,国药准字 H20100041)。对照组患者术前同一时间点静脉输注等量生理盐水。术毕接通静脉自控镇痛泵,将芬太尼 0.016 mg/kg 加入到生理盐水中,稀释为 100.0 mL,给予负荷剂量 3.0 mL,背景剂量 2.0 mL,追加剂量 1.5 mL,锁定时间 15 min。于术前 1 d (T₀)、术后 1,3,7 d(T₁, T₂, T₃) 给予患者简易精神状态量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分。同时采集患者桡动脉与颈内静脉球部血氧,使用美国 Abbott 公司生产的 i-STAT-GA 型血气分析仪测定血气指标,同时计算动静脉乳酸值,测得颈静脉血氧饱和度(SjvO₂)、桡动脉-颈内静脉球部血氧含量差(Da-jvO₂)、脑氧摄取率(CEO₂)、桡动脉-颈内静脉球部乳酸差(VADL)。血浆 S100β 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定,试剂盒购自上海蓝基生物有限公司,严格按照说明书进行操作。

1.2.2 观察指标 不同时间点脑氧代谢指标(SjvO₂、Da-jvO₂、CEO₂、VADL)、不同时间点认知功能状况(MMSE 评分、MoCA 评分、NIHSS 评分)、不同时间点认知功能障碍发生率、

S100β。

1.2.3 评定标准 老年腹腔镜胆囊术患者 MMSE 评分的评定标准^[6]:包括视觉空间与执行能力(5 分)、命名(3 分)、注意力(6 分)、语言(3 分)、延迟回忆(5 分)、抽象(2 分)、定向力(6 分),满分为 30 分,分数越高,患者的认知功能越好,低于 27 分为认知功能障碍。老年腹腔镜胆囊术患者 MoCA 评分的评定标准^[7]:包括视觉空间与执行能力(5 分)、命名(3 分)、记忆(不计分)、注意(5 分)、语言(3 分)、抽象(2 分)、延迟回忆(6 分)、定向(6 分),满分为 30 分,分数越高,患者的认知功能越好。老年腹腔镜胆囊术患者 NIHSS 评分的评定标准^[8]:包括意识水平(7 分)、凝视(2 分)、视野(3 分)、面瘫(3 分)、上肢运动(5 分)、下肢运动(5 分)、肢体共济失调(5 分)、感觉(2 分)、语言(3 分)、构音障碍(5 分)、忽视(2 分),满分 42 分,分数越低,患者的认知功能越好。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同时间点组间比较采用 *t* 检验,计数资料用率表示,组内前后不同时间点及组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者脑氧代谢情况比较 术后,对照组 SjvO₂、Da-jvO₂、CEO₂、VADL 均平稳波动,未见异常改变。观察组 T₀~T₁ 时 SjvO₂ 显著增加,而后逐渐降低,T₃ 时恢复至术前。观察组 T₀~T₁ 时 Da-jvO₂、CEO₂ 均显著降低,而后逐渐升高,T₃ 时恢复至术前。观察组 VADL 平稳波动,未见异常改变。两组 SjvO₂ (T₀、T₃)、Da-jvO₂ (T₀、T₃)、CEO₂ (T₀、T₃)、VADL (T₀、T₁、T₂、T₃) 差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组 SjvO₂ T₁、T₂ 时均明显高于对照组($P<0.05$)。观察组 Da-jvO₂、CEO₂ T₁、T₂ 时均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者认知功能状况比较 术后,两组 T₀~T₁ 时 MMSE 评分、MoCA 评分均显著降低,而后逐渐升高,T₃ 时恢复至术前。两组 T₁ 时 NIHSS 评分均显著增加,而后逐渐降低,T₃ 时恢复至术前。两组 MMSE 评分(T₀、T₃)、MoCA 评分(T₀、T₃)、NIHSS 评分(T₀、T₃) 差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组 MMSE 评分、MoCA 评分 T₁、T₂ 时均明显高于对照组,NIHSS 评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者术后认知功能障碍发生情况比较 术后,两组 T₀~T₁ 时认知功能障碍发生率均显著增加,而后逐渐降低,T₃ 时恢复至术前。两组认知功能障碍发生率 T₀、T₃ 时差异均无统计学意义($P>0.05$)。观察组认知功能障碍发生率 T₁、T₂ 时明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组患者脑氧代谢情况比较($\bar{x} \pm s$)

指标	n	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
SjvO ₂ (%)					
对照组	81	61.37±2.58	63.83±1.94	62.75±2.41	62.36±1.24
观察组	81	61.12±2.06	78.29±3.81 ^a	71.58±3.12 ^a	63.71±4.06
<i>t</i>		0.409	5.381	4.403	1.028
<i>P</i>		0.527	0.037	0.046	0.294
Da-jvO ₂ (mL/L)					

续表 1 两组患者脑氧代谢情况比较($\bar{x}\pm s$)

指标	<i>n</i>	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
对照组	81	60.93±2.75	58.24±1.86	59.02±1.36	60.15±1.62
观察组	81	61.07±1.84	34.73±2.09 ^a	42.98±2.53 ^a	57.64±2.08
<i>t</i>		0.164	10.059	7.048	2.453
<i>P</i>		0.831	0.000	0.020	0.129
CEO ₂ (%)					
对照组	81	34.05±2.13	32.78±1.45	33.26±1.87	33.89±2.41
观察组	81	33.94±1.68	25.46±1.32 ^a	28.45±1.63 ^a	32.07±2.56
<i>t</i>		0.295	5.874	4.690	3.247
<i>P</i>		0.738	0.032	0.044	0.070
VADL(mmol/L)					
对照组	81	0.22±0.04	0.19±0.03	0.20±0.05	0.21±0.06
观察组	81	0.21±0.03	0.19±0.05	0.19±0.04	0.20±0.05
<i>t</i>		2.786	0.176	1.902	3.114
<i>P</i>		0.112	0.820	0.148	0.082

^a:*P*<0.05,与 T₀ 比较。

表 2 两组患者认知功能状况比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
MMSE 评分(分)					
对照组	81	28.12±1.24	21.01±1.26 ^a	23.96±1.47 ^a	27.54±1.38
观察组	81	28.28±1.35	24.13±1.37 ^a	26.52±1.69 ^a	28.07±1.43
<i>t</i>		0.569	4.485	4.305	1.328
<i>P</i>		0.411	0.046	0.047	0.275
MoCA 评分(分)					
对照组	81	27.91±1.03	20.76±1.33 ^a	23.28±1.21 ^a	27.08±1.20
观察组	81	27.89±1.27	23.82±1.54 ^a	25.04±1.18 ^a	27.56±1.39
<i>t</i>		0.072	4.498	4.095	1.246
<i>P</i>		0.914	0.045	0.049	0.283
NIHSS 评分(分)					
对照组	81	0	5.19±1.03 ^a	2.71±0.86 ^a	0.03±0.01
观察组	81	0	3.42±0.48 ^a	1.14±0.57 ^a	0.01±0.00
<i>t</i>			8.041	17.542	3.512
<i>P</i>			0.010	0.000	0.056

^a:*P*<0.05,与 T₀ 比较。

表 3 两组患者术后认知功能障碍发生情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	χ^2	<i>P</i>
对照组	81	0(0)	79(97.53) ^a	52(64.20) ^a	0(0)	29.845	0.000
观察组	81	0(0)	63(77.78)	28(34.57)	0(0)	6.075	0.108
χ^2			14.603	14.224			
<i>P</i>			0.000	0.000			

^a:*P*<0.05,与 T₀ 比较。

组(*P*<0.05),见表 4。

表 4 两组患者 S100β 比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
对照组	81	0.63±0.08	0.60±0.05	0.61±0.04	0.62±0.06
观察组	81	0.62±0.07	0.51±0.04 ^a	0.53±0.06 ^a	0.60±0.05
<i>t</i>		0.934	4.762	4.509	1.897
<i>P</i>		0.308	0.043	0.045	0.156

^a:*P*<0.05,与 T₀ 比较。

2.4 两组患者 S100β 比较 术后,对照组 S100β 平稳波动,未见异常改变。观察组 T₀~T₁ 时 S100β 显著降低,而后逐渐升高,T₃ 时恢复至术前。观察组 S100βT₁、T₂ 时均明显低于对照

3 讨论

近年来,随着医疗科技水平的不断提高和医疗设备的不断

改进,腹腔镜逐渐用于胆囊疾病的治疗,取得了显著的治疗效果,具有创伤小、术中出血少、术后恢复快等诸多优点^[9]。传统的开腹胆囊手术针对性差、创伤大、伤口愈合慢、易出现并发症,导致患者痛苦、术后恢复不良。因此,腹腔镜胆囊术成为了胆道外科的常用术式。

老年人身体状况较差,术后恢复速度较慢,因而应首选腹腔镜胆囊术^[10]。有效的麻醉方法是确保手术成功的关键因素,操作不当,可诱发诸多术后并发症,其中术后认知功能障碍较为常见^[11]。认知功能障碍不仅会影响到患者的手术治疗效果,还会增加患者及家庭的经济负担,有可能发展为永久性认知功能障碍,而严重影响到患者的预后。有研究显示,术后认知功能障碍与机体脑血管的自身调节功能减弱有关^[12]。还有研究显示,术后认知功能障碍的发病病因不明,但与高龄、麻醉、手术等关系密切^[13]。

S100 β 是一种钙结合蛋白,主要分布于星状胶质细胞和雪旺细胞中,正常成人由星状胶质细胞产生少量 S100 β ,是难以通过血脑屏障的,因而 S100 β 在血中含量极低。当脑损伤后,由于星状胶质细胞释放 S100 β 及血脑屏障破坏、通透性增加,可致血浆中 S100 β 水平显著升高^[14]。因而认为 S100 β 可间接反映出机体脑损伤的严重程度。

丁苯酞是一种人工合成的消旋体,作用于机体后,可阻断缺血性脑卒中所致脑损伤的多个病理环节,具有较强的抗脑缺血作用,明显缩小局部脑缺血的梗死面积,减轻脑水肿,改善脑能量代谢和缺血脑区的微循环和血流量,抑制神经细胞凋亡,并具有抗脑血栓形成和抗血小板聚集作用^[15]。丁苯酞还可通过降低花生四烯酸含量,提高脑血管内皮一氧化氮和前列环素的水平,抑制谷氨酸释放,降低细胞内钙浓度,抑制自由基和提高抗氧化酶活性。丁苯酞可通过多个环节作用,实现重构缺血和微循环,保护机体线粒体功能,进而防止淀粉样蛋白的异常沉淀,有助于防止微血管退行性变,并促进新生血管的生成,让机体血流调节改善,增加血流量,增强脑能量代谢,增加神经突触,可有效防止缺氧低灌注性损伤、脑白质损、脑梗死的发生,起到改善脑缺血造成的神经功能损伤,改善神经元的作用,有助于改善患者的认知功能状况及预后^[16]。

本研究表明,丁苯酞可明显改善老年患者腹腔镜胆囊术后脑氧代谢指标,其中脑耗氧量相对降低,显示脑氧供给充足,使得脑组织微循环和组织灌注得到了良好改善。只有当脑组织严重缺血缺氧时,葡萄糖会出现明显的无氧代谢,使得乳酸水平增加。此次研究中未见乳酸异常改变,说明丁苯酞是安全有效的。且丁苯酞可明显改善患者的术后认知状况,显著降低术后认知功能障碍的发生风险,可能是通过改善机体脑氧代谢指标而实现的。丁苯酞还可显著降低血浆 S100 β 水平,这与改善机体脑氧代谢功能也是密切相关的。

综上所述,丁苯酞可明显改善老年患者腹腔镜胆囊术后认知功能状况,降低 S100 β ,与脑氧代谢有关。但此次研究也存在一定的弊端,样本量较少,需要进一步扩大,丁苯酞是否能够适用于各种腹腔镜手术的治疗,仍需要进一步探讨。

参考文献

[1] 姜宇朋. 开腹和腹腔镜下胆囊切除治疗老年胆囊疾病疗效对比[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4542-4543.
[2] Gitelis M, Vigneswaran Y, Ujiki MB, et al. Educating surgeons on intraoperative disposable supply costs during laparoscopic cholecystectomy: a regional health system's

experience[J]. *Am J Surg*, 2015, 209(3): 488-492.

- [3] Berg RJ, Inaba K, Sullivan M, et al. The impact of heat stress on operative performance and cognitive function during simulated laparoscopic operative tasks[J]. *Surgery*, 2015, 157(1): 87-95.
[4] 端木寅, 王源, 梁爽, 等. 丁苯酞脑缺血治疗作用的相关药理学研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(3): 126-130.
[5] Wang Q, Ishikawa T, Michiue T, et al. Evaluation of human brain damage in fatalities due to extreme environmental temperature by quantification of basic fibroblast growth factor (bFGF), glial fibrillary acidic protein (GFAP), S100 β and single-stranded DNA (ssDNA) immunoreactivities[J]. *Forensic Sci Int*, 2012, 219(1/3): 259-264.
[6] 李陆军, 史宏伟, 孙振全, 等. 不同体位下气腹对妇科手术患者 S100 β 蛋白和 MMSE 评分的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(11): 1064-1066.
[7] 朱风俊, 贾东佩, 蔡春娥. MMSE 与 MoCA 评分在非痴呆型血管性认知障碍的应用[J]. *江苏医药*, 2014, 40(12): 1420-1422.
[8] 张超, 谢炳均. 脑梗死 TOAST 分型与同型半胱氨酸和 NIHSS 评分的关系[J]. *广东医学*, 2011, 32(18): 2443-2445.
[9] Dereli N, Tural ZB, Babayigit M, et al. Effect of intraoperative esmolol infusion on anesthetic, analgesic requirements and postoperative nausea-vomiting in a group of laparoscopic cholecystectomy patients[J]. *Rev Bras Anestesiol*, 2015, 65(2): 141-146.
[10] Agrusa A, Romano G, Frazzetta G, et al. Role and outcomes of laparoscopic cholecystectomy in the elderly[J]. *Int J Surg*, 2014, 12(Suppl 2): S37-39.
[11] Trafidło T, Gaszyński T, Gaszyński W, et al. Intraoperative monitoring of cerebral NIRS oximetry leads to better postoperative cognitive performance: a pilot study[J]. *Int J Surg*, 2015, 16(Pt A): 23-30.
[12] Sendelbach S, Lindquist R, Watanuki S, et al. Correlates of neurocognitive function of patients after off-pump coronary artery bypass surgery[J]. *Am J Crit Care*, 2006, 15(3): 290-298.
[13] Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(4): 376-381.
[14] Reinsfelt B, Ricksten SE, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and blood-brain barrier dysfunction in cardiac surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(2): 549-555.
[15] 孙乐羽, 李昕, 牛延良, 等. 丁苯酞软胶囊治疗血管性痴呆的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(16): 3967-3969.
[16] 刘昌云, 陈技挺, 黄华品. 丁苯酞注射液对急性脑梗死患者血清 NO 和 NOS 表达及临床疗效的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(14): 3448-3449.