

依托咪酯和丙泊酚对老年患者腹腔镜胆囊切除术后认知功能障碍的影响[△]

边步荣^{1,2*}, 薛荣亮^{1#}, 郭宇峰², 雷晓明¹, 高彦东²(1.西安交通大学医学院第二附属医院麻醉科, 西安 710061; 2.榆林市第一医院麻醉科, 陕西榆林 719000)

中图分类号 R971^{·2} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3244-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.25

摘要 目的:探讨在全身麻醉中,依托咪酯和丙泊酚对老年患者腹腔镜胆囊切除术(LC)后早期认知功能障碍(POCD)的影响及血清S100 β 蛋白对早期POCD发生的意义。方法:选择年龄>65岁、在喉罩通气全身麻醉下行LC的患者60例,采用随机数字表法分为依托咪酯组(E组)和丙泊酚组(P组),每组30例。麻醉诱导为静脉注射依托咪酯0.3 mg/kg(E组)或丙泊酚1.5 mg/kg(P组),另加舒芬太尼0.4 μ g/kg、维库溴铵0.12 mg/kg。麻醉维持为静脉泵入瑞芬太尼0.15 μ g/(kg·min),持续靶控输注依托咪酯(靶浓度1.0~1.5 μ g/ml)(E组)或丙泊酚(靶浓度3.0~4.0 μ g/ml)(P组),通过调整依托咪酯或丙泊酚靶浓度,维持脑电双频指数(BIS)为40~50。于术前1 h(T₀)、术后2 h(T₁)、术后24 h(T₂)及术后48 h(T₃)分别抽取患者动脉血,检测S100 β 蛋白含量并记录简易智力状态检查(MMSE)评分,同时观察并记录两组患者苏醒时间、拔除喉罩时间、麻黄碱用量及术中知晓情况。结果:两组患者各时点MMSE评分组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者T₁和T₂时的MMSE评分均明显低于T₀时,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者各时点S100 β 蛋白含量组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者T₁和T₂时的S100 β 蛋白含量均明显高于T₀时,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者苏醒时间和拔除喉罩时间均较短,差异无统计学意义($P>0.05$);P组患者麻黄碱用量明显多于E组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后随访均无术中知晓发生。结论:依托咪酯和丙泊酚全身麻醉均可安全地用于老年患者LC,均能引起不同程度的短暂POCD。血清S100 β 蛋白含量与早期POCD的发生有一定相关性。

关键词 依托咪酯;丙泊酚;腹腔镜胆囊切除术;术后认知功能障碍;S100 β 蛋白;老年患者

Influence of Propofol and Etomidate on Cognitive Dysfunction of Elderly Patients after Laparoscopic Cholecystectomy

BIAN Bu-rong^{1,2}, XUE Rong-liang¹, GUO Yu-feng², LEI Xiao-ming¹, GAO Yan-dong²(1. Dept. of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University Medical College, Xi'an 710061, China; 2. Dept. of Anesthesiology, Yulin Municipal First Hospital, Shaanxi Yulin 719000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To discuss the effect of etomidate and propofol on early postoperative cognitive dysfunction (POCD) of elderly patients after laparoscopic cholecystectomy (LC) and significance of serum protein S100 β to the occurrence of early POCD in total intravenous anesthesia. **METHODS:** 60 patients aged 65 years old above undergoing LC in total LMA intravenous anesthesia were selected and randomly divided into etomidate group (group E) and propofol group (group P), with 30 cases in each group. Anesthesia was induced by etomidate 0.3 mg/kg (group E) or propofol 1.5 mg/kg (group P), and additionally induced by sufentanil 0.4 μ g/kg and vecuronium 0.12 mg/kg. Anesthesia was maintained with intravenous pump of remifentanil 0.15 μ g/(kg·min), continuous target controlled infusion of etomidate (target concentration 1.0-1.5 μ g/ml) (group E) or propofol (target concentration 3.0-4.0 μ g/ml) (group P); the dual brain index (BIS) values were maintained between 40 and 50 through adjusting target concentration of etomidate or propofol. The blood samples were collected 1 h before operation (T₀), 2 h (T₁), 24 h (T₂), 48 h (T₃) after operation, and the content of S100 β protein was detected and mini-mental state examination (MMSE) score were recorded. Meanwhile, recovery time, laryngeal mask removal time, intraoperative dosage and the occurrence of intraoperative awareness were observed and recorded in 2 groups. **RESULTS:** There was no statistically significant difference in MMSE score between 2 groups at different time points ($P>0.05$); MMSE score of 2 groups at T₁ and T₂ was significantly lower than at T₀, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the content of S100 β protein between 2 groups at different time points ($P>0.05$); The contents of S100 β protein in 2 groups at T₁ and T₂ were significantly higher than at T₀, with statistical significance ($P<0.05$). The recovery time and laryngeal mask removal time were both short in 2 groups, with statistical significance ($P>0.05$). The amount of ephedrine in group P was significantly higher than in group E, with statistical significance ($P<0.05$). No intraoperative awareness oc-

[△] 基金项目:榆林市科技计划项目(No.2014jh-20)

* 主任医师。研究方向:术后认知功能障碍。电话:0912-3593310。E-mail:bianburong2000@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:脑缺血再灌注损伤的机制与保护。电话:0912-3593310。E-mail:xuer1299@163.com

curred in 2 groups through postoperative follow-up. CONCLUSIONS: Etomidate and propofol total intravenous anesthesia can be safely used in elderly patients with LC, and they can cause short-term POCD at different degrees. The amount of S100 β protein has some relevance with the occurrence of early POCD.

KEYWORDS Etomidate; Propofol; Laparoscopic cholecystectomy; Postoperative cognitive dysfunction; S100 β protein; Elderly patients

术后认知功能障碍(Post-operative cognitive dysfunction, POCD)是指患者术后出现的人格、社交能力、认知力以及技巧的变化,是老年患者术后常见的神经系统并发症^[1]。该病症会引起术后恢复延迟和住院时间延长,对患者生活质量产生严重影响,给家庭和社会带来严重负担,因此减少或预防POCD的发生已经成为临床麻醉关注的热点^[2]。笔者研究了老年患者在全身麻醉下行腹腔镜胆囊切除术(Laparoscopic cholecystectomy, LC)时,依托咪酯和丙泊酚对早期POCD的影响及血清S100 β 蛋白对早期POCD发生的意义,为老年患者全身麻醉合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.2 试验方法

两组患者术前均不用药,入室后开放静脉通路,持续监测血压(BP)、心率(HR)、心电图(ECG)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、呼气末二氧化碳分压(PETCO₂)、脑电双频指数(BIS)、气道压(Paw)。麻醉诱导依次静脉注射依托咪酯0.3 mg/kg(E组)或丙泊酚1.5 mg/kg(P组)→舒芬太尼0.4 μ g/kg→维库溴铵0.12 mg/kg,待患者下颌松弛后采用徒手法置入双管喉罩(Proseal喉罩),套囊中充气15~20 ml,当听到双肺呼吸音清晰、正压手控通气无泄露时,妥善固定,机械通气,设置潮气量8~10 ml/kg,频率12次/min,维持PETCO₂ 35~45 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。麻醉维持采用静脉泵注瑞芬太尼0.15 μ g/(kg·min),持续靶控输注(TCI)依托咪酯(靶浓度1.0~1.5 μ g/ml)(E组)或丙泊酚(靶浓度3.0~4.0 μ g/ml)(P组),通过调整两种药物的靶浓度,使两组患者BIS维持在40~50之间。如果患者术中BP降低超过基础值20%,给予麻黄碱5~10 mg;HR<50次/min,给予阿托品0.5 mg。胆囊取出后,停用所有麻醉药物。待患者生命体征平稳、有睁眼反应、呼吸空气5 min、SpO₂>0.95时拔除喉罩。

1.3 观察指标

1.3.1 认知功能评价 采用简易智力状态检查表(Mini-mental state examination, MMSE)评分,评估患者认知功能状况。MMSE评分主要通过患者被询问时间、地点时的定向力、注意力、计算能力、短期回顾、语言即刻回忆和复制图形的能力等内容定量地评价其认知功能,测试最高分值为30分,术后比术前评分 \leq 2分则判定为POCD。每次测试由同一名不知患者分组情况的研究者进行,测试需在3 min内完成。按照上述方法,对两组患者分别于术前1 h(T₀)、术后2 h(T₁)、术后24 h

选择2014年1月—2015年1月于西安交通大学医学院第二附属医院在全身麻醉下行LC的患者60例,美国麻醉师协会(ASA)分级I~III级,男性28例,女性32例,年龄65~84岁,体质量48~76 kg,其中合并高血压22例,合并糖尿病16例。排除术前有精神疾病史、心理疾病、长期服用影响神经系统功能的药物、长期饮酒、老年性痴呆、帕金森病、严重视力或听力障碍、无法与医师进行有效沟通、张口困难和有喉罩使用禁忌证者^[3]。采用随机数字表法分为依托咪酯组(E组)和丙泊酚组(P组),每组30例。两组患者性别、年龄、体质量、麻醉时间、受教育程度和合并疾病情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会同意,患者和家属均签署麻醉知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	性别(男/女),例	年龄,岁	体质量,kg	受教育程度,年	麻醉时间,min	合并高血压,例	合并糖尿病,例
E组	30	15/15	71.6 \pm 5.2	56.5 \pm 6.0	7.1 \pm 3.2	42.8 \pm 6.3	12	7
P组	30	13/17	72.5 \pm 4.9	53.8 \pm 5.4	7.5 \pm 3.6	40.6 \pm 6.5	10	9

(T₂)和术后48 h(T₃)进行MMSE评分。

1.3.2 血清S100 β 蛋白含量测定 采取酶联免疫吸附试验(ELISA)法,在以上4个时点抽取患者动脉血,检测血清S100 β 蛋白含量。

1.3.3 其他 记录两组患者苏醒时间、拔除喉罩时间、麻黄碱用量及术中知晓情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术前后MMSE评分比较

两组患者术后2 h和术后24 h的MMSE评分明显低于术前1 h,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者手术前后MMSE评分比较见表2。

表2 两组患者手术前后MMSE评分比较(分, $\bar{x}\pm s$, $n=30$)

Tab 2 Comparison of MMSE score between 2 groups before and after operation(score, $\bar{x}\pm s$, $n=30$)

组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
E组	28.3 \pm 0.3	25.5 \pm 0.6	27.1 \pm 0.2	28.1 \pm 0.4
P组	28.2 \pm 0.5	25.2 \pm 0.5	26.9 \pm 0.3	27.9 \pm 0.5
<i>T</i>	0.94	2.10	3.04	1.71
<i>P</i>	0.35	0.04	0.00	0.09

2.2 两组患者血清S100 β 蛋白含量比较

两组患者血清S100 β 蛋白含量在术后2 h和术后24 h明显高于术前1 h,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异

无统计学意义($P>0.05$)。两组患者血清S100 β 蛋白含量比较见表3。

表3 两组患者血清S100 β 蛋白含量比较(pg/L, $\bar{x}\pm s, n=30$)

Tab 3 Comparison of serum S100 β protein between 2 groups (pg/L, $\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
E组	55.6 \pm 12.3	161.2 \pm 15.8	140.9 \pm 13.4	64.1 \pm 17.4
P组	56.3 \pm 14.2	149.7 \pm 16.9	148.7 \pm 14.6	62.3 \pm 15.7
T	0.20	2.70	2.15	0.42
P	0.84	0.01	0.04	0.68

2.3 两组患者麻醉恢复情况及麻黄碱用量比较

所有患者术后随访均无术中知晓发生。两组患者停用麻醉药物后,苏醒时间和拔除喉罩时间均较短,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。但P组术中循环波动较大,麻黄碱用量明显多于E组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者麻醉恢复情况及麻黄碱用量比较见表4。

表4 两组患者麻醉恢复情况及麻黄碱用量比较($\bar{x}\pm s, n=30$)

Tab 4 Comparison of anesthesia recovery and ephedrine amount between 2 groups ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	苏醒时间,min	拔除喉罩时间,min	麻黄碱用量,mg
E组	7.1 \pm 4.5	9.2 \pm 3.8	1.2 \pm 0.6
P组	6.8 \pm 3.7	8.8 \pm 4.0	6.3 \pm 1.1
T	0.28	0.40	22.30
P	0.78	0.69	0.00

3 讨论

POCD是老年患者术后常见的严重并发症。有文献报道,年龄超过65岁的老年患者麻醉术后POCD的发生率是年轻患者的2倍以上^[4];全身麻醉下接受非心脏手术的患者,其术后1周POCD的发生率为18%~25%,术后3个月POCD的发生率为9.9%^[5]。POCD的发病机制复杂,目前认为是多种因素综合作用的结果,但越来越多的研究显示,全身麻醉药物的中枢神经作用机制可能是其发病原因之一^[6]。

全身麻醉药物对发育大脑和老年人大脑的神经毒性已经在体内和体外各种细胞、灵长动物及啮齿类动物中得到证实^[7]。大量的临床观察和动物实验发现,全身麻醉药物对学习记忆有显著影响,可造成记忆缺失或遗忘,甚至发生POCD^[8]。本研究显示,两组患者在全身麻醉下行LC,术中应用依托咪酯或丙泊酚全身麻醉时,通过调控两种药物靶浓度,维持BIS在40~50,术后2h和术后24h均可发生不同程度的POCD;但在术后48h的MMSE评分很快恢复到术前水平,表明两药对老年患者神经系统有一定的损害,但也是短暂、可逆的,麻醉停止后能迅速恢复生理功能,适宜给老年患者麻醉。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

S100 β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,是有关记忆、学习的重要蛋白质,主要存在于中枢神经系统星状神经胶质细胞中。它在正常生理条件下不会通过血脑屏障,但当中枢神经系统细胞损伤时,会经血脑屏障入血。因此,血液中S100 β 蛋

白含量增高是中枢神经损伤的特异性生化标志^[9],也是脑损伤研究的一个重要预警指标。根据阿尔茨海默病的 β 淀粉样蛋白级联假说,脑中的 β 淀粉样蛋白在阿尔茨海默病的发生发展中起着至关重要的作用^[10]。本研究发现,依托咪酯或丙泊酚全身麻醉用于两组老年患者,血清S100 β 蛋白含量在术后2h和术后24h均明显高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术前术后血清S100 β 蛋白含量的变化趋势与MMSE评分一致,提示血清S100 β 蛋白含量的升高与老年患者早期POCD的发生有一定的相关性。

综上所述,依托咪酯和丙泊酚全身麻醉均可安全地用于老年患者LC,均能引起不同程度的短暂POCD;血清S100 β 蛋白含量的增高与早期POCD的发生有一定的相关性。

参考文献

- [1] 边步荣,刘峰,王浩,等.喉罩七氟醚吸入麻醉对老年患者腹腔镜下胆囊切除术血流动力学的影响[J].中国药物与临床,2012,12(1):117.
- [2] 李国肖,卢跃.靶控输注全凭静脉麻醉对老年患者术后认知功能的影响[J].中华全科医学,2013,11(1):87.
- [3] 柏平.依托咪酯单次诱导给药对老年患者术后认知功能的影响的临床研究[J].医学综述,2014,20(10):1873.
- [4] 边步荣,尹毅青,高彦东,等.老年患者全麻术中脑电双频指数变化与术后认知功能障碍的关系[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(23):11010.
- [5] 韩南火,吴慰芳,贾宝辉.依托咪酯静脉麻醉对老年腹部手术患者血浆皮质醇及术后认知功能障碍的影响[J].中国现代医学杂志,2013,23(2):78.
- [6] Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2000,44(10):1246.
- [7] Bittner EA, Yue Y, Xie Z. Brief review: anaesthetic neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimers disease [J]. Can J Anaesth, 2011,58(2):216.
- [8] Zuo ZY. Are volatile anesthetics neuroprotective or neurotoxic?[J]. Med Gas Res, 2012,2:10.
- [9] 关正,张永健,景桂霞,等.血清S100 β 蛋白及NSE含量与心肺转流心脏瓣膜置换术后早期认知功能障碍的相关性研究[J].临床麻醉学杂志,2014,30(7):656.
- [10] Soinnie L, Helenius J, Tikka I, et al. The effect of severe carotid occlusive disease and its surgical treatment on cognitive functions of the brain[J]. Bram Cogn, 2009,69(2):353.

(收稿日期:2015-02-07 修回日期:2015-04-24)

(编辑:胡晓霖)