

瑞芬太尼控制性降压对老年脊柱手术患者术后认知功能障碍和血清S100β蛋白的影响及二者相关性分析^Δ

边步荣*,刘波,高静,高彦东,高素琴,罗瑞,郭宇峰,韩利锋[#](榆林市第一医院麻醉科,陕西榆林 719000)

中图分类号 R614.2^{*1} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0639-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.17

摘要 目的:观察瑞芬太尼控制性降压(CH)对老年脊柱手术患者术后认知功能障碍(POCD)和血清S100β蛋白的影响,并考察二者的相关性。方法:前瞻性选择2014年1月—2015年12月我院骨科拟择期全身麻醉下行腰椎或胸椎骨折椎板减压内固定术的老年患者60例,采用随机数字表法分为CH组与非CH组,各30例。两组患者均采用气管内插管静脉吸入复合全身麻醉;CH组患者通过调整盐酸瑞芬太尼泵注速率,使平均动脉压(MAP)降至基础值的70%~80%;非CH组则维持MAP基础值。观察两组患者手术时间、麻醉时间、术中失血量、术后POCD发生率、血清S100β蛋白浓度,分析血清S100β蛋白浓度与POCD发生率的相关性,并记录不良反应发生情况。结果:CH组患者术中失血量明显少于非CH组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后第1、7天POCD发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);CH组患者术后第2、3天POCD发生率和血清S100β蛋白浓度均明显高于非CH组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。患者的POCD发生率可能与血清S100β蛋白浓度存在相关性($r=0.9927, P=0.0013$)。结论:瑞芬太尼CH用于老年脊柱手术患者,可减少术中失血量,但增加了血清S100β蛋白浓度且升高了术后早期POCD发生率。

关键词 认知功能障碍;全身麻醉;控制性降压;瑞芬太尼;S100β蛋白

Effects of Remifentanyl-induced Controlled Hypotension on Postoperative Cognitive Dysfunction and Serum S100β Protein in Elderly Patients Underwent Spinal Surgery and Relationship Analysis

BIAN Burong, LIU Bo, GAO Jing, GAO Yandong, GAO Suqin, LUO Rui, GUO Yufeng, HAN Lifeng (Dept. of Anesthesiology, Yulin Municipal First Hospital, Shaanxi Yulin 719000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of remifentanyl-induced controlled hypotension (CH) on postoperative cognitive dysfunction (POCD) and serum S100β protein in elderly patients underwent spinal surgery, and to investigate their relationship. METHODS: Sixty elderly patients undergoing selective laminectomy decompression internal fixation of lumbar or thoracic fractures under general anesthesia were selected prospectively from orthopedics department of our hospital during Jan. 2014-Dec. 2015, and then divided into CH group and non-CH group in accordance with random number table, with 30 cases in each group. Both groups received general anesthesia of injection and inhalation via endotracheal intubation. Mean arterial pressure (MAP) of CH group were reduced to 70%-80% of the basic values by adjusting remifentanyl infusion rate; those of non-CH group were main-

- rat model of postoperative cognitive dysfunction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(1):74-80.
- [7] 边步荣,薛荣亮,郭宇峰,等. 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[J]. *中国药房*, 2015, 26(23):3244-3246.
- [8] Anthony JC, LeResche L, Niaz U, et al. Limits of the Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients[J]. *Psychol Med*, 1982, 12(2):397-408.
- [9] Wei Y, Whaley-Connell AT, Chen K, et al. NADPH oxidase contributes to vascular inflammation, insulin resistance, and remodeling in the transgenic (mRen2) rat[J]. *Hypertension*, 2007, 50(2):384-391.
- [10] Li Z, Mo N, Li L, et al. Surgery-induced hippocampal angiotensin II elevation causes blood-brain barrier disruption

- via MMP_TIMP in aged rats a MMP/TIMP in aged rats [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10:105.
- [11] Lee TC, Greene-Schloesser D, Payne V, et al. Chronic administration of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, prevents fractionated whole-brain irradiation-induced perirhinal cortex-dependent cognitive impairment[J]. *Radiation Research*, 2012, 178(1):46-56.
- [12] Conner KR, Payne VS, Forbes ME, et al. Effects of the AT1 receptor antagonist L-158, 809 on microglia and neurogenesis after fractionated whole-brain irradiation[J]. *Radiation Research*, 2010, 173(1):49-61.
- [13] Hagiwara S, Iwasaka H, Hidaka S, et al. Antagonist of the type-1 Ang II receptor prevents against LPS-induced septic shock in rats[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(8):1471-1478.
- [14] Rompe F, Artuc M, Hallberg A, et al. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation acts anti-inflammatory through epoxyeicosatrienoic acid and inhibition of nuclear factor kappaB[J]. *Hypertension*, 2010, 55(4):924-931.

Δ基金项目:榆林市科技计划项目(No.2014jh-20)

*主任医师,硕士。研究方向:老年患者麻醉。电话:0912-3593310。E-mail:bianburong2000@163.com

#通信作者:主任医师,硕士。研究方向:全麻肺损伤的保护。电话:0912-3593310。E-mail:misslifeng@163.com

(收稿日期:2016-06-23 修回日期:2016-08-09)
(编辑:黄欢)

tained at basic level. Surgery duration, anesthesia duration, intraoperative blood loss, the incidence of POCD and serum concentration of S100 β protein were observed in 2 groups. The relationship of serum concentration of S100 β protein with POCD was analyzed, and the occurrence of ADR was recorded. RESULTS: The intraoperative blood loss of CH group was significantly less than that of non-CH group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of POCD between 2 groups on the 1st and 7th day after surgery ($P > 0.05$). The incidence of POCD and serum concentration of S100 β protein in CH group were significantly higher than in non-CH group on the 2nd and 3rd day after surgery, with statistical significance ($P < 0.05$). The serum concentration of S100 β protein may be related to the incidence of POCD ($r = 0.9927, P = 0.0013$). CONCLUSIONS: Remifentanyl CH used in elderly patients underwent spinal surgery can reduce intraoperative blood loss, but increase the serum concentration of S100 β protein and the incidence of POCD at early stage.

KEYWORDS Cognitive dysfunction; General anesthesia; Controlled hypotension; Remifentanyl; S100 β protein

瑞芬太尼控制性降压(CH)用于腰椎手术患者,能明显减少术中出血量并提供较清晰的手术视野^[1]。研究也发现瑞芬太尼用于静脉麻醉可致患者术后短暂的认知功能障碍(POCD),影响患者术后恢复^[2]。但瑞芬太尼CH对老年患者POCD影响的文献报道较少。S100 β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,其细胞外作用依赖于浓度,低浓度的S100 β 蛋白具有营养神经的作用,促进神经生长、修复;高浓度的S100 β 蛋白则具有神经毒性。研究发现,血清S100 β 蛋白持续的高浓度状态常表明机体存在进行性脑损害。S100 β 蛋白浓度与反应能力、记忆力、注意力等精神行为的神经损害密切相关^[3-4]。鉴于此,本研究观察了瑞芬太尼CH对老年脊柱手术患者POCD和血清S100 β 蛋白的影响,并分析二者的相关性,以期为老年患者临床麻醉合理用药以及POCD的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合美国麻醉医师协会(ASA)麻醉前体质状况和手术危险性分级标准I~II级^[5]者;(2)年龄 >60 岁;(3)拟择期全身麻醉下行腰椎或胸椎骨折椎板减压内固定术者。

排除标准:(1)伴有严重呼吸、循环系统基础疾病者;(2)肝功能和凝血功能异常者;(3)贫血者[血红蛋白(HB) <100 g/L或血细胞比容(HCT) $<30\%$];(4)存在脑血管病史者;(5)存在精神疾病史或长期服用影响神经功能药物者;(6)长期饮酒者;(7)严重视力或听力障碍者;(8)无法完成简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分者;(9)存在气管插管禁忌者;(10)术中循环波动剧烈或手术时间 >4 h者。

1.2 研究对象

本研究为前瞻性研究。选择2014年1月—2015年12月我院骨科拟择期全身麻醉下行腰椎或胸椎骨折椎板减压内固定术的老年患者60例,采用随机数字表法分为CH组和非CH组,各30例。两组患者的性别、年龄、体质指数(BMI)、受教育年限和MMSE评分等一般资料比较,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审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 麻醉方法

两组患者术前均采用气管内插管静脉吸入复合全

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	性别(男/女), 例	年龄, 岁	BMI, kg/m ²	受教育 年限,年	MMSE 评分,分
CH组	20/10	66.4 \pm 5.7	55.1 \pm 7.7	5.5 \pm 2.4	28.1 \pm 0.5
非CH组	18/12	65.8 \pm 5.1	53.9 \pm 6.8	5.8 \pm 2.7	28.0 \pm 0.4
<i>t</i>	0.287	0.429	0.640	0.454	0.855
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

身麻醉。入室开放静脉通路后给予咪达唑仑注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20067041,规格:10 mg:2 mL)0.05 mg/kg+枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20054256,规格:按C₂₂H₃₀N₂S计5 mL:250 μ g)0.4 μ g/kg+注射用维库溴铵(扬子江药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20066941,规格:4 mg)0.15 mg/kg+依托咪酯注射液(江苏恩华药业股份有限公司,批准文号:国药准字H32022992,规格:10 mL:20 mg)0.3 mg/kg,静脉注射(缓慢)。插管后行间歇正压通气(IPPV),设置潮气量为8~10 mL/kg,频率为12 min/次,维持呼气末二氧化碳分压(ETCO₂)介于35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。行桡动脉和颈内静脉穿刺置管,持续监测有创平均动脉血压(MAP)和中心静脉压(CVP),手术开始前快速输注琥珀酰明胶注射液[吉林省长源药业有限公司,批准文号:国药准字H20041992,规格:20 g:500 mL]8 mL/kg。麻醉维持给予吸入用七氟烷(上海恒瑞医药有限公司,批准文号:国药准字H20070172,规格:120 mL),吸入浓度1%~2%,间断静脉注射维库溴铵维持肌肉松弛,并通过调整吸入用七氟烷浓度维持脑电双频指数(BIS)介于40~50。患者失血量超过自身血容量20%或HB <70 g/L、HCT $<25\%$ 时,输血补充。CH组患者在此基础上于手术开始后微量泵入注射用盐酸瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20030199,规格:按C₂₀H₂₈N₂O₅计2 mg),其初始速率为0.1~0.2 μ g/(kg·min),之后每2 min增加0.1 μ g/(kg·min),至MAP降至基础值的70%~80%。手术关键步骤结束时停止降压,减小瑞芬太尼输注速率,使MAP恢复至基础值。非CH组患者术中微量泵入注射用盐酸瑞芬太尼0.1~0.2 μ g/(kg·min)维持镇痛,根据MAP及心率(HR)调整输注速率,使MAP维持

基础值。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者手术时间、麻醉时间及术中失血量。(2)观察两组患者术后第1、2、3、7天的POCD发生率,采用MMSE评分评估患者认知功能:MMSE总分为30分,≥27分为正常,21~26分为轻度痴呆,10~20分为中度痴呆,<10分为重度痴呆^[6]。术后MMSE评分比术前减少2分及以上,则判定为POCD。(3)采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测两组患者血清S100β蛋白浓度。(4)对血清S100β蛋白浓度与POCD相关性进行分析。(5)记录两组患者术中和术后不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,Kolmogorov-Smirnov检验符合正态分布则采用两独立样本 t 检验;计数资料以例(百分比)表示,采用 χ^2 检验。组间不同时间的POCD发生率总体比较采用Wilcoxon秩和检验,满足正态分布的血清S100β蛋白浓度和POCD采用线性相关分析。检验水准 α 值取双侧0.05, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术时间、麻醉时间及术中失血量比较

两组患者手术时间和麻醉时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。CH组患者术中失血量明显小于非CH组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组患者手术时间、麻醉时间及术中失血量比较见表2。

表2 两组患者手术时间、麻醉时间及术中失血量比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

Tab 2 Comparison of surgery duration, anesthesia duration and intraoperative blood loss between 2 groups ($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	手术时间,min	麻醉时间,min	术中失血量,mL
CH组	162.0±26.1	142.1±29.2	211.3±61.2
非CH组	166.0±28.2	146.0±30.3	635.2±103.0
t	0.503	0.495	19.383
P	>0.05	>0.05	<0.01

2.2 两组患者POCD发生率比较

CH组患者术后第1、2、3、7天的POCD发生率均高于非CH组;两组患者第2、3天的POCD发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者POCD发生率比较见表3。

表3 两组患者POCD发生率比较[$n=30$,例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of POCD between 2 groups [$n=30$, case (%)]

组别	术后第1天	术后第2天	术后第3天	术后第7天
CH组	10(33.3)	8(26.7)	6(20.0)	1(3.3)
非CH组	8(26.7)	2(10.0)	1(3.3)	0(0)
χ^2	1.595	4.320	4.043	1.017
P	0.206	0.037	0.044	0.313

2.3 两组患者血清S100β蛋白浓度比较

麻醉前,两组患者血清S100β蛋白浓度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。CH组患者术后第1、2、3天以及非CH组患者术后第1天的血清S100β蛋白浓度均明显高于麻醉前,且CH组患者术后第2、3天的血清S100β蛋白浓度明显高于非CH组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者血清S100β蛋白浓度比较见表4。

表4 两组患者血清S100β蛋白浓度比较($\bar{x} \pm s, n=30$, pg/L)

Tab 4 Comparison of the serum concentration of S100β protein between 2 groups ($\bar{x} \pm s, n=30$, pg/L)

组别	麻醉前	术后第1天	术后第2天	术后第3天	术后第7天
CH组	53.0±8.2	164.4±15.2*	148.2±14.0*	118.1±12.1*	68.0±9.0
非CH组	55.1±7.1	160.3±13.3*	77.4±10.2	63.4±8.0	59.0±7.1
F	0.427	3.775	8.202	7.625	0.415
P	0.563	0.601	0.007	0.006	0.522

注:与麻醉前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before anesthesia, * $P < 0.05$

2.4 血清S100β蛋白浓度与POCD发生率相关性分析

以患者的血清S100β蛋白浓度为X轴,POCD发生率为Y轴,进行线性回归得方程 $Y=0.0852X-4.6265$, $R^2=0.9855$ 。两组患者血清S100β蛋白浓度与POCD发生率呈线性相关($r=0.9927, P=0.0013$),详见图1。

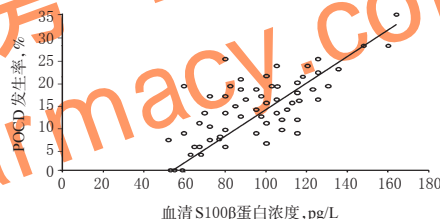


图1 血清S100β蛋白浓度与POCD发生率相关性分析
Fig 1 Relationship analysis of the concentration of serum S100β protein with the incidence of POCD

2.5 不良反应

两组患者术中及术后均未见明显不良反应发生。

3 讨论

POCD是老年患者术后常见的神经系统并发症,严重影响患者术后恢复和生活质量,延长了住院时间,增加了医疗成本^[7]。POCD的发病机制尚不完全清楚,研究显示可能为老年患者神经系统老化,在麻醉、手术等外在因素诱发下加重了神经系统退行性改变,是由多种因素综合作用的结果^[8-9]。笔者在之前的研究中发现,长期饮酒、浅麻醉状态、术中过度通气和部分静脉麻醉药物均可增高老年患者早期POCD的发生率^[10-11]。但有关瑞芬太尼CH对老年脊柱手术患者POCD发生率的影响,尚无文献报道。

本研究结果显示,老年患者在静脉吸入复合全身麻醉下行腰椎或胸椎骨折椎板减压内固定手术时,维持相同麻醉深度的情况下,无论是否采用CH措施,术后第1天POCD的发生率均超过25%,这可能与手术时间较长、麻醉药物对中枢神经系统作用的残留效应有一定关系。Monk TG等^[12]的研究也得出了类似的结论及推

断。CH组患者术后第2、3天POCD的发生率仍然较高,且明显高于非CH组,说明术中将MAP控制至基础值的70%~80%时,会增高老年患者早期POCD的发生率,与文献[13-14]报道一致。老年患者由于脑部血管的调节机制较弱,MAP较低时可能导致脑灌注不足,引起海马、侧脑室前角旁白质和基底节神经等敏感区域的损害,加重早期POCD的程度和持续时间^[15],故麻醉医师应予以重视。

S100 β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,主要由神经胶质细胞合成和分泌,其特异性地存在于中枢神经系统和周围神经系统的神经胶质细胞和部分神经元细胞、黑色素瘤细胞、脂肪细胞、软骨细胞和郎格罕细胞中^[16]。当神经系统受到损伤后,细胞膜的完整性和通透性被破坏,血脑屏障通透性增加,细胞中S100 β 蛋白通过细胞膜和血脑屏障进入血液和脑脊液中。S100蛋白由 α 和 β 两种亚基组成,对记忆、认知功能具有十分重要的意义,随着血清S100 β 蛋白浓度的升高,POCD的发生率相应升高^[3-4]。本研究发现,非CH组患者术后第1天血清S100 β 蛋白浓度明显高于麻醉前水平,但从第2天开始就基本恢复至术前水平;而CH组患者术后第1~3天血清S100 β 蛋白浓度均明显高于麻醉前水平,显示该组患者中枢神经系统受到损害程度较重、持续时间较长,可见瑞芬太尼CH削弱了患者神经细胞的修复能力,明显延长了其恢复功能所需的时间。本研究同时发现,两组患者血清S100 β 蛋白浓度各时点变化与POCD的发生率呈一定相关性,提示监测患者血清S100 β 蛋白对预测POCD的发生有一定意义。文献[17-18]也得出类似结论。

瑞芬太尼CH用于老年患者脊柱手术时,虽会增高早期POCD发生率,但术后第7天即可恢复至正常水平,无远期危害。本研究显示,CH组患者术中失血量明显小于非CH组,对缓解血源紧张、减少输血导致传染性疾病、降低异体输血不良反应发生率等具有重要意义^[1-2]。瑞芬太尼CH起效时间短,3~5 min即可达到目标MAP,且易于维持,MAP回升无反跳,在降压的同时显著降低了HR,对心功能影响较小,可提高老年患者麻醉的安全性^[10-11]。

综上所述,瑞芬太尼CH增加了血清S100 β 蛋白浓度且升高了早期POCD发生率,但可减少老年脊柱手术患者术中失血量。患者的POCD可能与血清S100 β 蛋白浓度存在相关性。但影响POCD发生率的因素较多,本研究仅从一个方面进行了探讨,后期试验有待对其他可能因素作深入探讨。另外,本研究样本量较小,有待多中心、大样本研究进一步验证。

参考文献

[1] 马俊.瑞芬太尼对宫颈癌根治术患者术后早期认知功能障碍的影响[J].实用癌症杂志,2015,30(9):1395-1396.
[2] 边步荣,王波,郝海宁,等.瑞芬太尼控制性降压联合急性高容量血液稀释在腰椎骨折手术中的应用[J].中国药物与临床,2010,10(12):1387-1388.
[3] Murillocabzas F, Muñozsánchez MA, Rincónferrari MD,

et al. The prognostic value of the temporal course of S100 β protein in post-acute severe brain injury: a prospective and observational study[J]. *Brain Injury*, 2010, 24(4): 609-619.

- [4] 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):656-658.
[5] American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status[J]. *Anesthesiology*, 1963, doi: 10.1097/0000542-196301000-00018.
[6] Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, *et al.* MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Neuropsychological Battery after TIA and stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(2):464-469.
[7] 梳疏华,柴情,周玲,等.不同剂量盐酸戊二乙奎醚对老年患者术后早期认知功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2013, 29(1):28-30.
[8] 柏平.依托咪酯单次诱导给药对老年患者术后认知功能影响的临床研究[J].医学综述,2014,20(10):1873-1875.
[9] Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(8):119-125.
[10] 艾伟,边步荣,高静,等.长期饮酒对老年男性患者全麻术后认知功能障碍和血清S100 β 蛋白水平的影响[J].陕西医学杂志,2015,44(10):1396-1397.
[11] 边步荣,薛荣亮,郭宇峰,等.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[J].中国药房,2015,26(23):3244-3245.
[12] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, *et al.* Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(1):18-30.
[13] 李良,王贤裕,林彬,等.急性高容量血液稀释结合控制性降压对老年直肠癌根治术患者术后认知功能的影响[J].实用老年医学,2013,27(4):306-310.
[14] Jin WJ, Feng SW, Feng Z, *et al.* Minocycline improves postoperative cognitive impairment in aged mice by inhibiting astrocytic activation[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(1): 1-6.
[15] Sudheimer KD, O'Hara R, Spiegel D, *et al.* Cortisol, cytokines, and hippocampal volume interactions in the elderly [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6(8): 153-154.
[16] Horiguchi K, Fujiwara K, Higuchi M, *et al.* Expression of chemo-kine CXCL10 in dendritic-cell-like S100 β -positive cells in rat anterior pituitary gland[J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 357(3):757-765.
[17] DeCrane SK, Sands L, Ashland M, *et al.* Factors associated with recovery from early postoperative delirium[J]. *J Perianesth Nurs*, 2011, 26(4): 231-241.
[18] 黎达锋,曾秋谷,梁毕娜,等.Narcotrend脑电监测不同麻醉深度对全麻患者POCD发生和S100 β 蛋白水平影响的临床分析[J].医学综述,2015,21(15):2851-2853.

(收稿日期:2016-05-16 修回日期:2016-12-18)

(编辑:陶婷婷)