

· 论 著 ·

## 丙泊酚、异氟醚对老年患者术后早期认知功能的影响

何 静, 王淑琼, 鲁开智, 陶国才<sup>△</sup>

(第三军医大学西南医院麻醉科, 重庆 400038)

**摘要:**目的 比较丙泊酚、异氟醚两种全身麻醉(全麻)药物对老年患者术后早期认知功能的影响及其血清神经组织蛋白 S100(S100 $\beta$  蛋白)浓度的变化。方法 将择期行腹腔镜手术的老年患者 100 例, 随机分为两组, 全麻诱导后分别以丙泊酚(P 组)、异氟醚(I 组)维持麻醉; 分别于麻醉前、术后 6 h, 术后 1、2、3、5 d 测定患者简易智力状态检查(MMSE)评分及血清 S100 $\beta$  蛋白浓度。结果 两组手术时间、麻醉时间及输液量等差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 患者术后苏醒时间、拔管时间 I 组均长于 P 组( $P<0.05$ )。两组患者麻醉前 MMSE 评分、血清 S100 $\beta$  蛋白浓度无统计学意义( $P>0.05$ )。与麻醉前比较, P 组患者术后早期(第 1、2、3 天)MMSE 评分显著降低( $P<0.05$ ), 血清 S100 $\beta$  蛋白浓度显著升高( $P<0.05$ ); I 组患者术后较术前及 P 组各时间点 MMSE 评分显著降低( $P<0.05$ ), 血清 S100 $\beta$  蛋白浓度显著升高( $P<0.05$ )。结论 丙泊酚与异氟醚均可引起老年患者术后早期认知功能障碍及 S100 $\beta$  蛋白浓度增高。但丙泊酚的影响较异氟醚的程度更轻且持续时间更短。

**关键词:** 认知障碍; 神经组织蛋白 S100; 麻醉药; 丙泊酚; 异氟醚

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.023

中图分类号: R749.5; R971.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)17-2299-03

## Influence of propofol and isoflurane on early cognition function in elderly patients after operation

HE Jing, WANG Shu-qing, LU Kai-zhi, et al.

(Department of Anesthesia, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract:** Objective To compare the changes of the post-operative cognitive function and serum S100 $\beta$  after propofol and isoflurane anesthesia in elderly patients. Methods A total of 100 elderly patients undergoing abdominal key-hole surgery under general anesthesia were randomly assigned to three groups. Following the induction, anesthesia was maintained with propofol(group P) or isoflurane(group I). Awakening time and extubation after operation were recorded. The mini-mental state examination (MMSE) and serum S100 $\beta$  were used to assess preoperative and postoperative cognitive function after the operation 6 h and 1, 2, 3, 5 d. Results There were no significant differences among the three groups in age, sex, body weight, volume of infusion and duration of anesthesia and surgery( $P>0.05$ ). Awakening time and extubation after operation in the group P were shorter than those in group I. Compared with preoperation, the MMSE scores was significant lower( $P<0.05$ ) and the levels of serum S100 $\beta$  was significant higher( $P<0.05$ ) in the group P at 6 h and 1 d; the MMSE scores and the levels of serum S100 $\beta$  at 6 h and 1, 2, 3, 5 d in the group I were higher( $P<0.05$ ) than those in preoperation and the group P. Conclusion Both propofol and isoflurane anesthesia may contribute to postoperative cognitive dysfunction and the increase of serum S100 $\beta$  in elderly patients. But the influences of propofol anesthesia are smaller and shorter than those of isoflurane.

**Key words:** cognition disorders; nerve tissue protein S100; anesthetics; propofol; isoflurane

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指患者在麻醉及手术后数天至数周出现的中枢神经系统并发症。多发生于大于 65 岁的老年患者, 主要表现为精神错乱、焦虑、人格改变、社交能力降低及记忆受损等。影响老年患者术后认知功能的因素复杂, 不同的麻醉药物和麻醉方法可能直接影响其术后认知功能的恢复, 甚至可引起 POCD<sup>[1]</sup>, 但是不同麻醉药物对老年患者术后早期认知功能影响的程度及可能机制仍不清楚。丙泊酚(Propofol)和异氟醚(Isoflurane)均是目前临床麻醉中最常用的全身麻醉(全麻)药物之一, 在临床麻醉中的使用极其广泛, 本研究拟通过比较丙泊酚、异氟醚两种全麻药物对老年患者术后早期认知功能及血清神经组织蛋白 S100(S100 $\beta$  蛋白)表达的影响, 为临床老年患者麻醉药物的选择提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 对象与分组** 选取择期行腹部腹腔镜手术(包括肝胆外科和胃肠外科手术), ASA II~III 级, 同时均排除合并肾功能损

害、肝功能损害、精神疾病、神经系统疾病、严重视力障碍、严重听力障碍、文盲或酗酒、使用镇静药、使用抗抑郁药等影响药物代谢、认知功能及配合研究的情况, 年龄大于 65 岁患者 100 例, 随机分为两组: 丙泊酚组(P 组)50 例, 男 32 例, 女 18 例; 年龄 65~89 岁, 平均(74.5 $\pm$ 6.8)岁。异氟醚组(I 组)50 例, 男 31 例, 女 19 例; 年龄 65~91 岁, 平均(75.3 $\pm$ 7.6)岁。两组患者性别、年龄、麻醉前 MMSE 评分、血清 S100 $\beta$  蛋白浓度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 麻醉方法** 全麻诱导均采用静脉注射依托咪酯 0.2~0.4 mg/kg、芬太尼 2~5  $\mu$ g/kg、维库溴铵 0.08~0.12 mg/kg, 机械通气潮气量为 8~10 mL/kg, 调整呼吸参数, 使呼气末二氧化碳分压(P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>)维持在 30~40 mm Hg。患者分别予丙泊酚靶控输注(TCI)泵注 2~4  $\mu$ g/mL(P 组)、异氟醚吸入 1%~3%(I 组), 联合瑞芬太尼(TCI 泵注 4 ng/mL)、维库溴铵(肌松监测下使用)维持麻醉平稳, 术中监测血压(BP)、心率(HR)、脉搏血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)、心电图(ECG)、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>、体温

<sup>△</sup> 通讯作者, 电话: 13906393339; E-mail: 13908393339@vip.163.com。

(T)等指标,维持 BP 波动在基础值的 $\pm 15\%$ 。手术结束前 30 min 给予静脉注射芬太尼  $1\sim 2\ \mu\text{g}/\text{kg}$  充分镇痛,术后给予新斯的明  $0.01\sim 0.02\ \text{mg}/\text{kg}$ 、阿托品  $0.01\ \text{mg}/\text{kg}$  拮抗肌松药作用。拔管指征为:能听从口头指令,能睁眼,潮气量  $5\ \text{mL}/\text{kg}$  以上,呼吸  $16\sim 25$  次/分, $\text{SpO}_2$   $95\%$  以上。

**1.3 观察指标** 麻醉期间监测 BP、HR、 $\text{SpO}_2$ 、ECG、 $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 、吸入麻醉药浓度、红细胞比容、血气分析以及输血输血量;记录患者手术后睁眼时间以及拔除气管内导管时间;全部患者均于麻醉前、手术后 6 h,术后 1、2、3、5 d 分别测定患者简易智力状态检查(MMSE)评分。该检查可以对定向力、注意力、计算力、回忆、语言和记忆力进行评估,最高得分 30 分,分值在  $24\sim 27$  为轻度认知障碍, $19\sim 23$  为中度认知障碍,在  $0\sim 18$  为重度认知障碍;全部患者分别于麻醉前、术后 6 h,术后 1、2、3、5 d 取静脉血  $2\sim 3\ \text{mL}$ ,离心后取上清液置于  $-20\ ^\circ\text{C}$  冰箱保存,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)方法测定 S100 $\beta$  蛋白(S100 $\beta$  蛋白试剂盒,美国 TPI 公司)。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,各组数据以  $\bar{x}\pm s$  表示,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组患者手术、麻醉时间及出入量等差异无统计学意义** ( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.2 I 组患者术后苏醒时间、拔管时间均长于 P 组患者** ( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组患者术后 MMSE 评分比较** P 组术后第 1、2、3 天

MMSE 评分较麻醉前显著降低( $P<0.05$ ),术后 6 h、第 5 天 MMSE 评分有轻微下降,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );与麻醉前及 P 组相应时间点比较,I 组患者术后各时间点 MMSE 评分显著降低( $P<0.05$ )(表 3),同时 I 组有 5 例患者术后 7 d、1 例患者术后 15 d 仍未恢复正常。

表 1 两组患者麻醉及手术时间等情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	麻醉时间 (min)	手术时间 (min)	入液量 (mL)	出液量 (mL)
P 组	50	157.1 $\pm$ 23.4	141.9 $\pm$ 24.3	2 315.4 $\pm$ 289.7	1 572.9 $\pm$ 321.6
I 组	50	163.1 $\pm$ 29.2	145.2 $\pm$ 23.4	2 408.1 $\pm$ 278.9	1 543.9 $\pm$ 302.7

表 2 两组患者术后苏醒时间、拔管时间( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	苏醒时间(min)	拔管时间(min)
P 组	50	11.7 $\pm$ 5.1	21.2 $\pm$ 7.6
I 组	50	16.5 $\pm$ 7.7*	28.3 $\pm$ 9.3*

\*:与 P 组比较, $P<0.05$ 。

**2.4 两组患者术后血清 S100 $\beta$  蛋白浓度比较** P 组患者血清 S100 $\beta$  蛋白浓度术后 6 h、第 1、2 天较术前显著升高( $P<0.05$ ),第 3、5 天有所升高,但差异无统计学意义;与麻醉前及 P 组相应时间点比较,I 组患者术后各时间点血清 S100 $\beta$  蛋白浓度显著增高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 两组患者麻醉前及手术后 MMSE 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	麻醉前	术后 6 h	术后第 1 天	术后第 2 天	术后第 3 天	术后第 5 天
P 组	50	27.8 $\pm$ 0.8	26.5 $\pm$ 1.9	23.3 $\pm$ 2.5*	24.8 $\pm$ 1.8*	25.9 $\pm$ 1.3*	27.7 $\pm$ 1.6
I 组	50	28.1 $\pm$ 0.9	25.1 $\pm$ 2.2*#	19.7 $\pm$ 1.6*#	22.4 $\pm$ 2.2*#	24.9 $\pm$ 2.7*#	27.8 $\pm$ 2.7*#

\*:与麻醉前比较, $P<0.05$ ;#:与 P 组比较, $P<0.05$ 。

表 4 两组患者麻醉前及手术后血清 S100 $\beta$  蛋白浓度比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	麻醉前	术后 6 h	术后第 1 天	术后第 2 天	术后第 3 天	术后第 5 天
P 组	50	1.059 $\pm$ 0.115	1.286 $\pm$ 0.181*	1.402 $\pm$ 0.218*	1.335 $\pm$ 0.197*	1.143 $\pm$ 0.255	1.129 $\pm$ 0.203
I 组	50	1.061 $\pm$ 0.143	1.314 $\pm$ 0.212*#	1.471 $\pm$ 0.231*#	1.385 $\pm$ 0.189*#	1.281 $\pm$ 0.209*#	1.194 $\pm$ 0.181*#

\*:与麻醉前比较, $P<0.05$ ;#:与 P 组比较, $P<0.05$ 。

## 3 讨 论

老年患者麻醉及手术后常出现 POCD,其早期认知功能障碍发生率可高达  $3\%\sim 61\%$ [2]。老年患者发生 POCD 提示其中枢神经系统出现了严重的并发症,表现为精神错乱、焦虑、人格改变以及记忆受损。POCD 可导致术后并发症增加,严重地影响患者的转归,而术后认知功能的恢复是术后神经系统功能恢复的重要指标,因此研究麻醉方法及药物对术后认知功能恢复的影响具有重要的临床意义。目前 POCD 的发病机制仍不清楚,可能与患者自身状况、手术和麻醉等因素有关。其中全麻药物的影响日益受到广泛关注。

丙泊酚和异氟醚均是目前临床麻醉中最常用的全麻药之一,在临床麻醉中的使用极其广泛。本研究为严格进行质量控制,严格控制了患者的年龄、受教育程度、术前用药、手术类型、麻醉药用量、低氧血症、血流动力学稳定、麻醉深度等可能影响术后认知功能的因素。同时,两组患者除使用丙泊酚和异氟醚不同外,其余基本情况组间无显著差异。

临床上评价术后认知功能的方法很多,但无标准的评价工具。MMSE 试验是通过问答方式就时间、地点、定向力、注意力、命名、计算力、语言记忆复述、图形描画能力等方面对认知功能进行评定,定量评价 POCD 的一种方法,每次测试可以在 5 min 内完成,且能准确反映意识、理解力、定向力、记忆力的恢复情况,具有较高的有效性和可靠性,简便易行,是判断术后认知功能最常用的工具之一,尤其适合于老年患者。MMSE 总分为 30 分,MMSE 评分低于麻醉前基础值 2 分者认为有认知功能下降,低于 24 分者认为有认知功能缺损[3-4]。

S100 $\beta$  蛋白是一种具有促神经生长效应的钙结合蛋白,由活化的神经胶质细胞分泌,可作为神经系统损伤的生化标志物之一,能反映脑损伤程度和预后。在生理情况下,S100 $\beta$  蛋白在学习记忆中发挥重要作用,对认知功能有重要影响[5-6]。细胞外 S100 $\beta$  蛋白作用依赖于它的浓度:低浓度的 S100 $\beta$  蛋白具有神经营养作用,促进神经的生长、修复;高浓度的 S100 $\beta$  蛋白则有神经毒性。S100 $\beta$  蛋白持续的高浓度常表明有进行性

脑损害<sup>[7]</sup>。近年来研究发现,血清 S100 $\beta$  蛋白浓度与反应能力、记忆力、注意力等神经精神行为的损害密切相关<sup>[8]</sup>。因而,血清 S100 $\beta$  蛋白浓度是判断全麻后 POCD 是否发生、POCD 演变过程及患者最终结局的指标之一<sup>[9]</sup>。

本研究结果发现,丙泊酚、异氟醚均可引起老年患者术后 MMSE 评分下降,以术后第 1 天下降程度最大,并随着时间的延长而逐渐恢复,丙泊酚麻醉时可于术后第 5 天基本恢复正常;异氟醚麻醉时 MMSE 下降的幅度显著大于丙泊酚麻醉。同时,丙泊酚、异氟醚对老年患者术后血清 S100 $\beta$  蛋白浓度升高的影响也得到了相似结果。但其浓度变化在时间上略先于 MMSE 评分的改变。此结果提示:(1)S100 $\beta$  蛋白是反映中枢神经系统损伤的早期血清标志物,因其浓度变化在时间上略先于 MMSE 评分的改变,对预测和评价有无 POCD 有一定价值;(2)老年患者腹部手术 POCD 常出现于术后第 1 天,随着时间的延长可逐渐恢复,绝大多数患者可于术后 1 周内基本恢复正常;(3)丙泊酚对老年患者 POCD 的影响较异氟醚程度更轻,持续时间更短。

综上所述,丙泊酚与异氟醚均可引起老年患者术后早期认知功能障碍,其机制可能与影响 S100 $\beta$  蛋白浓度有关。丙泊酚与异氟醚比较,其全麻后清醒及拔除气管导管时间更短,同时对老年患者术后认知功能影响的程度更轻且持续时间更短,可能更加适宜老年患者全麻用药的选择。但是,丙泊酚与异氟醚对 POCD 影响差异的具体机制还有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Culley DJ, Baxter M, Yukhananov R, et al. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96: 1004.
- [2] Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does an-

aesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients [J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2003, 47: 260.

- [3] Rasmussen LS. Defining postoperative cognitive dysfunction[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 1998, 15: 761.
- [4] Chen X, Zhao M, Paul F, et al. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients; a comparison of desflurane and sevoflurane [J]. *Anesth Analg*, 2001, 93(6): 489.
- [5] 林煜. S100 $\beta$  与 Alzheimer 病[J]. 国外医学神经病学神经外科学分册, 2000, 27(2): 77.
- [6] Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, et al. Release of glial tissue-specific protein after acute stroke; a comparative analysis of serum concentrations of protein S100 $\beta$  and glial fibrillary acidic protein [J]. *Stroke*, 2000, 31(11): 2670.
- [7] Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2000, 85(2): 287.
- [8] Roman GC. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly[J]. *Neurol Sci*, 2002, 20(3): 7.
- [9] Linsted U, Meyer O. Serum concentration of S100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anaesthesia in different types of surgery[J]. *Acta Anaesthesiologica Scand*, 2002, 46: 384.

(收稿日期: 2010-03-25 修回日期: 2010-06-25)

(上接第 2298 页)

是与单纯全麻相比较,胸段硬膜外麻醉复合全麻可使单肺通气早期全身氧耗增加,氧供氧耗比(DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>)降低<sup>[10]</sup>;硬膜外穿刺要费一定时间,高位穿刺有一定风险;术中可能出现循环不稳定,多发生在麻醉前期,系硬膜外腔注入局麻药引起,可备用升压药物如麻黄碱,但循环波动全麻复合硬膜外阻滞麻醉较单纯全麻小。

综上所述,全麻复合硬膜外阻滞麻醉用于食道癌手术,能有效地预防气管插管反应,减少心血管的应激反应,保持血流动力学稳定,并能提高苏醒质量,减少术后躁动发生率,有利于实施硬膜外镇痛,降低术后并发症,值得推广应用。

#### 参考文献:

- [1] Groeben H, Schafer B, Pavlakovic G, et al. Lung function under high segmental thoracic epidural anesthesia with ropivacaine or bupivacaine in patients with severe obstructive pulmonary disease undergoing breast surgery [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(3): 536.
- [2] Holte K, Kehlet H. Epidural anesthesia and analgesia-effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition[J]. *Clin Nutr*, 2002, 21: 199.
- [3] 王汝敏,李海红,潘宁玲,等.全身麻醉加硬膜外阻滞用于肺减容手术的麻醉[J]. *临床麻醉学杂志*, 2002, 18(5): 269.

- [4] Bopp C, Plachky J, Hofer S, et al. Anesthesia and intensive care medicine-status report. XIIIth International Symposium on Anesthesia in Heidelberg, March 19-21, 2004 [J]. *Anaesthesist*, 2004, 53(9): 871.
- [5] 陈志扬,薛张纲,蒋豪.全麻复合胸段硬膜外阻滞对兔实验性心肌梗死应激反应的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2000, 11(3): 686.
- [6] 许明华,刘华平.全麻-硬膜外阻滞复合对内分泌及循环功能的影响[J]. *现代医药杂志*, 2001, 17(7): 532.
- [7] 殷志春.全麻复合硬膜外阻滞预防高血压患者气管插管心血管反应的临床观察[J]. *临床麻醉学杂志*, 2001, 17(12): 686.
- [8] Ledowski T, Bein B, Hanss R, et al. Neuroendocrine stress response and heart rate variability; a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 2005, 101(6): 1700.
- [9] Waurick R, Aken AV. Update in thoracic epidural anaesthesia[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2005, 19(2): 201.
- [10] 冯艺,孙颖,杨拔贤.胸段硬膜外麻醉复合全麻对开胸单肺通气患者氧代谢的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2004, 24(10): 741.

(收稿日期: 2010-03-25 修回日期: 2010-06-25)