

· 临床研究 ·

术中呼气末二氧化碳分压对老年患者全麻术后 认知功能障碍和 S100 β 蛋白水平的影响

高彦东, 艾伟, 郭宇峰, 刘斌, 刘波, 边步荣

榆林市第一医院麻醉科, 山西 榆林 719000

摘要: **目的** 探讨术中呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)对老年患者术后认知功能障碍(POCD)发生和血清 S100 β 蛋白水平的影响。**方法** 选择 2013 年 10 月至 2015 年 3 月行胃肠道手术的老年患者 130 例,采用随机数字表法分为两组,每组 65 例。低 $P_{ET}CO_2$ 组(L 组): $P_{ET}CO_2$ 维持在 35~40 mm Hg;高 $P_{ET}CO_2$ 组(H 组): $P_{ET}CO_2$ 值维持在 40~45 mm Hg。两组均于术后 24 h 行简易智力状况检查法(MMSE)评分,分析 POCD 发生情况。并于麻醉诱导前、手术 2 h、术毕、术后 2 h、术后 24 h 抽取外周血行酶联免疫吸附测定法检测两组患者血清中 S100 β 蛋白水平。**结果** 两组完成实验共 126 例,其中 L 组 62 例发生 POCD 16 例(25.8%),H 组 64 例发生 POCD 7 例(10.9%),L 组 POCD 发生率明显高于 H 组($P < 0.05$)。血清 S100 β 蛋白两组患者在手术 2 h、术毕和术后 2 h 均明显高于诱导前,L 组术毕、术后 2 h 和术后 24 h 血清 S100 β 蛋白水平显著高于 H 组(P 均 < 0.05)。**结论** 术中 $P_{ET}CO_2$ 值维持在 35~40 mm Hg 可能增加 POCD 的发生风险,使血清 S100 β 蛋白水平升高。提示血清 S100 β 蛋白可能作为一种血清学的指标预测 POCD 的发生。

关键词: 术后认知功能障碍; 呼气末二氧化碳分压; S100 β 蛋白; 全身麻醉; 老年; 胃肠道手术

中图分类号: R 614.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)01-0087-03

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年患者全身麻醉术后中枢神经系统出现的主要的常见并发症^[1],临床表现为认知能力和人格及社交能力等发生改变,延缓了患者的术后康复,甚至可引起严重的远期并发症。POCD 确切发病机制目前尚不清楚,研究认为其可能与患者年龄以及麻醉的深浅有关。呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)是反映全麻患者呼吸的重要指标,对患者维持内环境稳定起着重要的作用,术中 $P_{ET}CO_2$ 与 POCD 发生的相关性未见文献报道,脑脊液或者血液中的 S100 β 蛋白水平是评估术后中枢神经系统功能的指标之一^[2]。因此,本研究通过探讨全麻中不同的 $P_{ET}CO_2$ 对 S100 β 蛋白水平和 POCD 发生的影响,为早期预防 POCD 的发生提供相关临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 10 月至 2015 年 3 月入住榆林市第一医院普通外科择期行胃肠道手术的老年患者 130 例,年龄 > 65 岁, BMI 18~25 kg/m², American Society of Anesthesiologists(ASA) I 或 II 级。

经榆林市第一医院伦理委员会审查同意,并与患者签署知情同意书。入选标准:无神经或精神疾病史,无酗酒或药物依赖史,无手术史,无交流障碍及听、视觉障碍,无明显肝肾功能损害。采用随机数字表法均分为两组:低 $P_{ET}CO_2$ 组(L 组),麻醉中将 $P_{ET}CO_2$ 值维持在 35~40 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa);高 $P_{ET}CO_2$ 组(H 组),麻醉中将 $P_{ET}CO_2$ 值维持在 40~45 mm Hg。

1.2 方法 两组患者入室前无特殊用药。入室后持续监测血压(BP)、心率(HR)、心电图(ECG)、血氧饱和度(SpO₂)、 $P_{ET}CO_2$ 和脑电双频指数(BIS)值。麻醉诱导前 5 min 咪达唑仑 0.05 mg/kg 静脉滴注。麻醉诱导:两组依次静脉注射舒芬太尼 0.5 μ g/kg、丙泊酚 1.5~2.5 mg/kg、维库溴铵 0.1 mg/kg。气管插管后行机械通气,按照 $P_{ET}CO_2$ 值要求调整通气参数,L 组术中 $P_{ET}CO_2$ 值维持在 35~40 mm Hg,H 组术中 $P_{ET}CO_2$ 值维持在 40~45 mm Hg,设置潮气量(VT)8~10 ml/kg,呼吸率(RR)10~12 次/min,吸呼比为 1:2。麻醉维持:吸入 2.5~3.5%七氟烷和静脉泵注瑞芬太尼 0.1~0.3 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹;术中舒芬太尼、维库溴铵剂量按手术需要间断静脉推注,术中 BIS 值维持在 30~45,控制 HR 50~90 次/min,BP 控制在术前基础值的 80%~120%。苏醒期间不用任何拮抗药物,术后不使用镇静和精神类药物。所有患

者术后 48 h 内行自控静脉镇痛。镇痛泵配方为:舒芬太尼 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 托烷司琼 10 mg + 生理盐水至 100 ml。镇痛泵设定持续输注背景流量 2 ml/h, 每次 0.5 ml, 锁定时间 15 min。

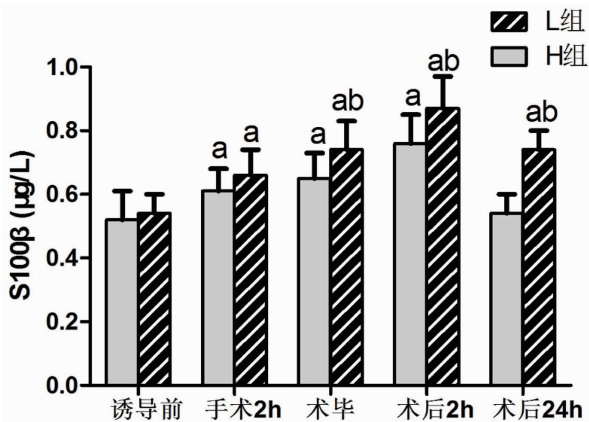
1.3 检测指标 观察两组患者术后 24 h POCD 发生率。根据 1975 年 Folstein 创建的简易智力状况检查法 (mini-mental state examination, MMSE) 量表筛查老年患者认知功能障碍程度。MMSE 量表总分 30 分, 27 分以上为正常, 27 分以下为 POCD, 其中 21 ~ 26 分为轻度, 10 ~ 20 分为中度, 0 ~ 9 分为重度。采用酶联免疫吸附测定法检测两组患者麻醉诱导前、手术 2 h、术毕、术后 2 h、术后 24 h 血清 S100 β 蛋白水平。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两样本 t 检验, 不同时点组内比较采用重复测量方差分析及两两比较的 LSD- 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 一般资料分析 本研究 130 例患者中有 4 例中途退出, 共有 126 例患者完成了研究, 其中 L 组 62 例, H 组 64 例。两组患者一般资料及术前 MMSE 评分、手术时间、麻醉时间、拔管时间等差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 术后 24 h POCD 发生与 MMSE 评分情况 两组患者术后 24 h 进行 MMSE 评分分析 POCD 发生率。L 组 62 例发生 POCD 16 例 (25.8%), H 组 64 例



注:与诱导前比较,^a $P < 0.05$;与 H 组比较^b $P < 0.05$ 。

图 1 两组患者不同时间点 S100 β 水平比较

表 3 两组患者不同时间点 S100 β 水平的比较 ($\mu\text{g}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	诱导前	手术 2 h	术毕	术后 2 h	术后 24 h
L 组	62	0.56 \pm 0.03	0.68 \pm 0.04 ^a	0.76 \pm 0.05 ^{ab}	0.92 \pm 0.07 ^{ab}	0.74 \pm 0.03 ^{ab}
H 组	64	0.54 \pm 0.06	0.62 \pm 0.04 ^a	0.63 \pm 0.05 ^a	0.71 \pm 0.06 ^a	0.58 \pm 0.02

注:与诱导前比较,^a $P < 0.05$;与 H 组比较,^b $P < 0.05$ 。

发生 POCD 7 例 (10.9%), L 组 POCD 发生率明显高于 H 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 S100 β 蛋白水平比较 两组患者诱导前血清 S100 β 水平比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 手术 2 h、术毕和术后 2 h 两组的血清 S100 β 蛋白显著高于诱导前, 但 H 组血清 S100 β 蛋白在术后 24 h 基本回到诱导前水平, 而 L 组仍高于诱导前水平 ($P < 0.05$)。L 组血清 S100 β 蛋白水平在术毕、术后 2 h 和术后 24 h 显著高于 H 组 (P 均 < 0.05)。见图 1、表 3。

3 讨论

POCD 是老年患者术后常见的并发症, 其危害性已逐渐受到临床医师的重视, 早期干预降低 POCD 的发生非常必要。但是 POCD 的发病机制还不是十分清楚, 目前的研究认为 POCD 的发生可能与麻醉药物抑制海马区的 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体而抑制了长时程增强作用 (LTP) 有关^[3-4], 也有研究认为与 β 淀粉样蛋白沉积有关^[5], 亦或与神经元型一氧化氮合酶及高迁移率族蛋白 1 高表达等有关^[6]。

有文献认为 POCD 的发生也与胶质细胞介导的炎症反应相关, 而且越来越被人们所重视。已有大量研究证实, 无论是单纯麻醉还是麻醉合并手术, 均能

表 1 两组患者一般资料及术中情况的比较

指标	L 组 ($n = 62$)	H 组 ($n = 64$)
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	71.2 \pm 5.3	72.8 \pm 6.1
男/女 (例)	38/24	35/29
BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	23.2 \pm 3.8	22.6 \pm 4.3
受教育年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	6.7 \pm 1.2	5.9 \pm 2.6
ASA I/II 级 (例)	19/43	20/44
术前 MMSE (分, $\bar{x} \pm s$)	26.4 \pm 2.4	25.9 \pm 1.8
胃癌/直肠癌/结肠癌 (例)	17/21/24	16/26/22
手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	196.4 \pm 46.7	187.7 \pm 52.4
麻醉时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	208.3 \pm 40.2	201.2 \pm 49.6
拔管时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	20.8 \pm 9.6	18.8 \pm 10.5

表 2 两组患者术后 24 h POCD 发生与 MMSE 评分情况的比较 例 (%)

组别	例数	MMSE 评分				POCD 发生
		正常	轻度	中度	重度	
L 组	62	46 (74.2)	9 (14.5)	5 (8.1)	2 (3.2)	16 (25.8) ^a
H 组	64	57 (89.1)	4 (6.2)	2 (3.1)	1 (1.6)	7 (10.9)

注:与 H 组比较,^a $P < 0.05$ 。

造成大鼠脑内炎性细胞因子的增加,如白细胞介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、胶质细胞等,尤其是海马部位更为明显^[7-10],并同时伴有认知功能的下降。Jin 等^[11]发现小鼠 POCD 与星形胶质细胞的活化也显著相关,且该作用可被星状胶质细胞活化抑制剂米诺环素所抑制。血清 S100 β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,主要存在于中枢神经系统星状神经胶质细胞液中,可影响胶质细胞生长分化,维持血钙稳定,当中枢神经系统受损伤后,S100 β 蛋白会从细胞液中进入脑脊液,再经受损的血脑屏障进入人体血液循环。因此,血清中 S100 β 蛋白的水平可以反映胶质细胞的活化水平,进一步也可反映患者 POCD 的发生情况^[12-14]。本研究中,两组患者在手术 2 h、术毕和术后 2 h 的血清 S100 β 蛋白均显著高于诱导前,而 H 组在术后 24 h 血清 S100 β 蛋白又恢复到诱导前水平,这与先前的研究结果是一致的。

本研究中 L 组 POCD 发生率为 25.8%,H 组为 10.9%,L 组显著高于 H 组。另外,在术毕、术后 2 h 和术后 24 h L 组血清 S100 β 蛋白水平显著高于 H 组。目前尚缺乏相似报道,这可能与 CO₂ 对脑循环的调节有关。有研究报道清醒人过度通气时,动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) 每降低 1 mm Hg,脑血流量 (CBF) 相应减少 0.9 ml · 100 g⁻¹ · min⁻¹。值得注意的是 1% 氟烷麻醉时,CBF 下降幅度可增至 2 ml · 100 g⁻¹ · min⁻¹ · mm Hg CO₂^[15-16]。另外,过度通气除了减少 CBF 外,还可造成碱血症使氧离曲线左移进一步限制向脑组织供氧^[15]。因此,当 L 组的 PaCO₂ 比 H 组低时,使得 L 组中患者脑组织相应地缺血缺氧,进一步加重了脑损伤,脑胶质细胞中的 S100 β 蛋白释放入血,也使得 POCD 发生率增加。本研究的不足之处是未监测两组患者血气分析指标,进而阐述 PaCO₂ 与血 pH 值及 POCD 的关系,需要在今后的研究中进一步探讨。

综上所述,老年患者全身麻醉术中 P_{ET}CO₂ 值维持在 35 ~ 40 mm Hg 可能比维持在 40 ~ 45 mm Hg 时增加脑组织缺血缺氧,加重脑损伤,使血清中的 S100 β 蛋白水平升高。增加 POCD 发生风险。提示血清 S100 β 蛋白水平有可能作为一种血清学的指标预测 POCD 的发生。

参考文献

[1] Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, et al. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect

cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group[J]. Br J Anaesth, 2000, 84(2): 242-244.

- [2] Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, et al. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1999, 43(5): 495-500.
- [3] Tang WK, Liang HJ, Lau CG, et al. Relationship between cognitive impairment and depressive symptoms in current ketamine users[J]. J Stud Alcohol Drugs, 2013, 74(3): 460-468.
- [4] Piao MH, Liu Y, Wang YS, et al. Volatile anesthetic isoflurane inhibits LTP induction of hippocampal CA1 neurons through $\alpha 4\beta 2$ nAChR subtype-mediated mechanisms[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2013, 32(10): e135-e141.
- [5] Evered LA, Silbert BS, Scott DA, et al. Plasma amyloid $\beta 42$ and amyloid $\beta 40$ levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2009, 88(5): 1426-1432.
- [6] He HJ, Wang Y, Le Y, et al. Surgery upregulates high mobility group box-1 and disrupts the blood-brain barrier causing cognitive dysfunction in aged rats [J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(12): 994-1002.
- [7] Wang Y, He H, Li D, et al. The role of the TLR4 signaling pathway in cognitive deficits following surgery in aged rats [J]. Mol Med Rep, 2013, 7(4): 1137-1142.
- [8] Li ZQ, Rong XY, Liu YJ, et al. Activation of the canonical nuclear factor-kappaB pathway is involved in isoflurane-induced hippocampal interleukin-1beta elevation and the resultant cognitive deficits in aged rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 438(4): 628-634.
- [9] 张静, 田鸣. 老年患者术后认知功能障碍病理生理机制的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2011, 32(1): 78-81.
- [10] Fidalgo AR, Cibelli M, White JP, et al. Systemic inflammation enhances surgery-induced cognitive dysfunction in mice[J]. Neurosci Lett, 2011, 498(1): 63-66.
- [11] 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.
- [12] 章放香, 宁俊平, 邱冰, 等. 不同麻醉老年患者术后认知功能障碍发生的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(2): 188-190.
- [13] 黎达锋, 曾秋谷, 梁华娜, 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, 2014, 20(15): 2851-2853.
- [14] 陈佳, 全承炫, 汤观秀, 等. 麻醉深度对中老年患者术后认知功能及外周血高迁移率族蛋白 B1 的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(3): 238-242.
- [15] 嵇晴, 李德馨, 徐建国. CO₂ 与脑循环 [J]. 临床麻醉学杂志, 1999, 15(1): 32-34.
- [16] Matta BF, Lam AM, Mayberg TS et al. Cerebrovascular response to carbon dioxide during sodium nitroprusside-and isoflurane-induced hypotension [J]. Br J Anaesth, 1995, 74(3): 296-300.

收稿日期: 2015-08-26 修回日期: 2015-09-07 编辑: 周永彬