

[文章编号] 1674-8115(2011)03-0322-04

· 论著 ·

丙泊酚和七氟烷麻醉对老年患者普通胸外科手术后认知功能的影响

沈耀峰，吴镜湘，徐美英

(上海交通大学附属胸科医院麻醉科，上海 200030)

[摘要] 目的 探讨丙泊酚和七氟烷麻醉对老年患者普通胸外科手术后认知功能的影响。方法 普通胸外科择期手术的 60 例老年患者随机分为丙泊酚组(丙泊酚复合芬太尼全凭静脉麻醉)和七氟烷组(七氟烷复合芬太尼吸入麻醉)，每组 30 例。记录两组患者的手术时间、单肺通气时间、术中失血量、术后睁眼时间和拔管时间等手术相关情况；采用简易智力状态检查表(MMSE)评估患者术前和术后 1、3、6、24、72 h 的认知功能；双抗体夹心 ABC-ELISA 法测定麻醉诱导前和术毕 1 h 血清 S100 β 蛋白水平。结果 两组患者的手术时间、单肺通气时间和术中失血量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)；七氟烷组术后睁眼时间和拔管时间显著长于丙泊酚组($P < 0.05$)。两组术前 MMSE 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)，术后 1 h 和 3 h 的 MMSE 评分均显著低于术前($P < 0.05$)；七氟烷组术后 1、3、6 h 的 MMSE 评分显著低于丙泊酚组($P < 0.05$)；丙泊酚组和七氟烷组的 MMSE 评分分别于术后 6 h 和 24 h 恢复至术前水平。两组术后血清 S100 β 蛋白水平均显著高于麻醉诱导前($P < 0.05$)，且七氟烷组显著高于丙泊酚组($P < 0.05$)。结论 丙泊酚和七氟烷麻醉均可引起老年患者普通胸外科手术后短期认知功能下降，使用丙泊酚麻醉者认知功能较早恢复至术前水平。

[关键词] 丙泊酚；七氟烷；老年患者；术后认知功能；简易智力状态检查表

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.03.017

[中图分类号] R614;R655

[文献标志码] A

Effects of anesthesia with propofol and sevoflurane on postoperative cognitive function of elderly patients undergoing thoracic surgery

SHEN Yao-feng, WU Jing-xiang, XU Mei-ying

(Department of Anesthesiology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of anesthesia with propofol and sevoflurane on postoperative cognitive functions in elderly patients undergoing thoracic surgery. **Methods** Sixty elderly patients undergoing selective thoracic surgery were randomized into propofol group (anesthesia with propofol and fentanyl, $n = 30$) and sevoflurane group (anesthesia with sevoflurane and fentanyl, $n = 30$). The durations of operation and one-lung ventilation, volume of blood loss during operation and time of spontaneous eye opening and extubation were recorded. The cognitive function was assessed before operation and 1 h, 3 h, 6 h, 24 h and 72 h after operation by mini-mental state examination (MMSE), and the levels of serum S100 β protein were detected before anesthesia and 1 h after operation by ABC-ELISA method. **Results** There was no significant difference in durations of operation and one-lung ventilation and volume of blood loss during operation between two groups ($P > 0.05$). The time for spontaneous eye opening and extubation in sevoflurane group was significantly longer than that in propofol group ($P < 0.05$). There was no significant difference in MMSE score between two groups before operation, while MMSE scores significantly decreased in both groups 1 h and 3 h after operation ($P < 0.05$). MMSE scores in sevoflurane group were significantly lower than those in propofol group 1 h, 3 h and 6 h after operation ($P < 0.05$), and MMSE scores recovered to those before operation in propofol group and sevoflurane group 6 h and 24 h after operation, respectively. The levels of serum S100 β protein after operation were significantly higher than those before operation in two groups ($P < 0.05$), and the level of serum S100 β protein in sevoflurane group was significantly higher than that in propofol group after operation ($P < 0.05$). **Conclusion** Anesthesia with propofol and sevoflurane may lead to short-term

[基金项目] 上海市级医院适宜技术联合开发推广应用项目(SHDC12010222)(Shanghai Municipal Hospitals Joint Project, SHDC12010222)。

[作者简介] 沈耀峰(1974—)，男，主治医师，硕士；电子信箱：hydra-shen@hotmail.com。

[通信作者] 徐美英，电子信箱：myxu55@yahoo.com.cn。

postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing thoracic surgery, and patients using propofol could recover from postoperative cognitive dysfunction faster.

[Key words] propofol; sevoflurane; elderly patients; postoperative cognitive function; mini-mental state examination

全身麻醉术后中枢神经系统并发症日益引起关注。术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是手术麻醉后数日内发生的意识、认知能力、定向能力、思维、记忆力和睡眠等方面紊乱,是一种可逆的、具有波动性的急性精神紊乱综合征^[1]。研究^[2]发现老年患者术中脑氧代谢失衡与术后认知功能障碍有关;而丙泊酚和七氟烷在单肺通气麻醉中均可引起脑氧代谢的异常^[3],但其对老年患者单肺通气麻醉后认知功能的影响未见报道。本研究观察和分析丙泊酚与七氟烷单肺通气全身麻醉对老年患者普通胸外科手术后早期认知功能的影响,旨在为老年患者全身麻醉药物的选择提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象和分组

以2009年9月—2010年2月上海交通大学附属胸科医院收治的普通胸外科择期手术患者作为研究对象,ASA I~II级,年龄65~75岁。共入选患者60例,男性36例,女性24例;术前均签署知情同意书。入选者按区组随机的方法分为丙泊酚组(丙泊酚复合芬太尼全凭静脉麻醉)和七氟烷组(七氟烷复合芬太尼吸入麻醉),每组30例。病例排除标准:
①简易智力状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)得分<23分;
②中枢神经系统和心理疾病史;
③严重肝肾功能障碍;
④心脏病史,ASA>II级;
⑤镇静药物、抗抑郁药物、抗焦虑药物使用史;
⑥吸毒、药物或乙醇依赖史;
⑦有严重视力、听力障碍或其他原因与访视者无法交流。中止研究标准:
①术中持续低血压超过10 min;
②术中出现严重心律失常不能纠正超过10 min;
③术后3 d内使用麻醉药品;
④术后3 d内出现严重外科并发症。

1.2 麻醉方法

两组患者均无术前用药。入手术室后行心电图、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)、无创血压和脑电双频指数(bispectral index, BIS)监测。麻醉诱导前按6 mL/kg输注乳酸钠林格液。局部麻醉下行桡动脉穿刺置管监测血压;经右颈内静脉穿刺置管监测中心静脉压,并经右颈内静脉逆行穿刺置管至颈静脉球部,以备采血。丙泊酚组以丙

泊酚1.5~2 mg/kg、维库溴铵0.15 mg/kg、芬太尼4 μg/kg快速诱导;七氟烷组以七氟烷4%~6%、维库溴铵0.15 mg/kg、芬太尼4 μg/kg快速诱导。喉镜明视下经口插入35F双腔支气导管,并行纤维支气管镜检查定位,设定呼吸参数:吸入氧浓度60%,潮气量8 mL/kg,呼吸频率12次/min,吸气与呼气比1:2,维持呼气末二氧化碳分压35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),根据血气适时调整呼吸参数。手术切皮后即阻断双腔管手术侧支行单肺通气,阻断后再次行纤维支气管镜检查定位。单肺通气期间呼吸参数设定:吸入氧浓度60%,潮气量8 mL/kg,呼吸频率12次/min,吸气与呼气比1:2,呼气末正压0 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)。两组均以BIS值40~60为目标,根据血压、心率和手术进展情况调整七氟烷的浓度和静脉麻醉药用量,丙泊酚组静脉注射丙泊酚6~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹;七氟烷组持续吸入七氟烷,维持最小肺泡内浓度0.8~1.2;两组均间断推注芬太尼、维库溴铵维持麻醉。术中根据失血情况调整补液速度。预计手术结束前30 min停用维库溴铵,缝合皮肤时停用吸入麻醉药和丙泊酚。均常规使用新斯的明拮抗残余肌肉松弛剂的作用。连接自控静脉镇痛泵,统一药物配方(芬太尼1.0 mg、氟比洛芬酯200 mg、昂丹司琼8 mg,生理盐水稀释至100 mL)。待患者清醒达到拔管指征(生命体征平稳,吞咽和咳嗽等保护性反射良好,呼吸活动良好,自主呼吸频率10~25次/min,潮气量≥300 mL,SpO₂≥98%)后拔除气管导管。

1.3 观察指标

分别于术前1 d和术后1、3、6、24、72 h对两组患者进行MMSE测评。于麻醉诱导前和术毕1 h取颈静脉球部血,双抗体夹心ABC-ELISA法检测血清S100β蛋白水平。记录手术时间、麻醉时间、单肺通气时间、术中失血量、液体输入量;观察并记录术后苏醒情况,包括睁眼时间(手术结束至呼之睁眼的时间)和拔管时间(手术结束至拔除气管导管的时间)、躁动发生情况以及恶心、呕吐和寒战等并发症发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用单因素方差分析,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 手术相关情况

两组患者年龄、身高、体质量、手术时间、单肺通气时间和术中失血量等指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均顺利拔管。七氟烷组术后睁眼时间[(8.8 ± 3.6) min]和拔管时间[(12.9 ± 4.9) min]显著长于丙泊酚组[分别为(6.2 ± 2.0) min 和

(9.9 ± 3.3) min]($P < 0.05$)。所有患者苏醒期间无躁动发生,术后无恶心、呕吐和寒战等并发症发生。

2.2 MMSE 评分

两组患者术前 MMSE 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);丙泊酚组术后 1、3 h 和七氟烷组术后 1、3、6 h 的 MMSE 评分均显著低于术前($P < 0.05$);在术后 1、3、6 h 时点,七氟烷组的 MMSE 评分均显著低于丙泊酚组($P < 0.05$);丙泊酚组和七氟烷组的 MMSE 评分分别于术后 6 h 和 24 h 恢复至术前水平;两组术后 72 h 的 MMSE 评分与术前比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 两组患者 MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Tab 1 MMSE scores of two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	术前	术后 1 h	术后 3 h	术后 6 h	术后 24 h	术后 72 h
丙泊酚组	29.5 ± 0.6	$27.5 \pm 1.2^{\text{①}}$	$28.5 \pm 1.0^{\text{①}}$	29.0 ± 0.8	29.4 ± 0.8	29.6 ± 0.6
七氟烷组	29.7 ± 0.5	$25.7 \pm 0.9^{\text{①②}}$	$26.9 \pm 0.9^{\text{①②}}$	$28.4 \pm 1.0^{\text{①②}}$	29.0 ± 0.7	29.5 ± 0.8

① $P < 0.05$ 与术前比较;② $P < 0.05$ 与丙泊酚组比较。

2.3 血清 S100 β 蛋白水平

术前丙泊酚组和七氟烷组血清 S100 β 蛋白水平分别为(59.2 ± 23.1) pg/mL 和(60.1 ± 16.7) pg/mL, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后丙泊酚组和七氟烷组血清 S100 β 蛋白水平分别为(96.3 ± 26.2) pg/mL 和(155.4 ± 49.3) pg/mL, 均显著高于术前($P < 0.05$),且七氟烷组显著高于丙泊酚组($P < 0.05$)。

3 讨 论

POCD 的诊断需经过神经心理学测试,评估脑功能的各个方面,如解决问题的能力、信息加工的速度和灵活性及记忆力等,其中以记忆力测试最为敏感。本研究采用 MMSE 评价认知功能。该方法侧重于大脑功能的认知,排除了情绪和精神异常等因素的干扰^[4],具有较高的有效性和可靠性,且简便易行,适用于老年患者全身麻醉手术后认知功能的评价。

既往的研究^[5-6]提示麻醉前用药可引起中枢神经多巴胺、乙酰胆碱和儿茶酚胺的变化,可能导致 POCD。本研究中,为了避免其他药物的干扰,未使用术前药物。两组患者间一般情况差异无统计学意义,术中依据 BIS 值调整,保持适宜麻醉深度,麻醉期间两组患者生命体征平稳。两组患者术后使用相同的镇痛技术,以消除镇痛药对观察结果的影响。严格控制这些因素后,我们认为,组间认知功能检测结果的不同是由两组间唯一的可变因素——丙泊酚或七氟烷造成的。

本研究中丙泊酚和七氟烷起效快,维持时间短,恢复迅速平稳,有利于患者麻醉后的早期清醒和恢复。有报道^[7]认为瑞芬太尼复合丙泊酚的全凭静脉麻醉比吸入地氟烷复合笑气或七氟烷复合笑气麻醉苏醒时间快,恢复认知功能更早;Biedler 等^[8]认为七氟烷复合芬太尼麻醉与瑞芬太尼复合丙泊酚全凭静脉麻醉相比,苏醒更快,恢复术后认知功能更早。Magni 等^[9]认为七氟烷复合芬太尼麻醉与瑞芬太尼复合丙泊酚全凭静脉麻醉相比,术后苏醒及恢复认知功能时间没有差异。但本研究中,丙泊酚组睁眼时间和拔管时间均显著短于七氟烷组,原因可能是为了维持术中 BIS,七氟烷组停药时的吸入浓度较高。本研究中,丙泊酚组术后 1、3 h 和七氟烷组术后 1、3、6 h 的 MMSE 评分较术前均显著下降;术后 1、3、6 h 七氟烷组的 MMSE 评分显著低于丙泊酚组;MMSE 评分基本恢复到术前水平时间,丙泊酚组为术后 6 h,而七氟烷组为术后 24 h;术后 72 h 两组的 MMSE 评分均恢复至术前水平;提示发生认知功能下降可能为一过性,这与 Anwer 等^[10]的研究结果相似。

在与衰老有关的认知功能降低的机制研究中,中枢胆碱能系统的退行性改变具有重要的作用。随着年龄的增长,中枢胆碱能系统的功能逐渐降低,因此老年患者更易发生 POCD。七氟烷可通过抑制 N-甲基-D 天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体发挥麻醉效应^[11],可阻断突触后胆碱能神经元的突触传递及抑制海马突触的长时程增强^[12];丙泊酚

主要增强 γ -氨基酪酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) A (GABA_A) 受体功能而发挥麻醉作用, 可通过对 GABA_A 受体功能增强, 抑制海马突触的长时程增强表达^[13]。突触可塑性是突触对内、外环境变化作出反应的能力, 是学习记忆的生理学基础^[14], 长时程增强和长时程抑制是突触可塑性的两种表达形式, 两者协调表达是学习和记忆的基础。丙泊酚和七氟烷通过抑制中枢胆碱能系统的功能, 影响学习和记忆, 从而导致术后认知功能的减退。

血清 S100 β 蛋白的水平变化与脑损伤的程度和预后密切相关, 在某些手术 S100 β 蛋白水平升高与术后 POCD 有很好的相关性, 因此血清 S100 β 蛋白水平适用于评估某些手术后认知缺陷的发生、发展和结果^[15~16]。血清 S100 β 蛋白水平超过 0.5 $\mu\text{g/L}$ 时具有病理意义。本研究中, 手术前后两组的血清 S100 β 蛋白水平均未超过 0.5 $\mu\text{g/L}$, 未达到脑损伤的程度。与术前比较, 两组术后血清 S100 β 蛋白水平均显著高于术前, 且七氟烷组显著高于丙泊酚组。

本研究可能存在某些不足, 如短期内反复多次进行 MMSE 测评, 成绩逐渐上升, 甚至个别患者的测评成绩超过基础值, 这可能与重复神经心理学测评产生实践性效应有关^[17]; 本研究样本数量有限, 测评仅采用 MMSE 量表, 未使用两种或以上方法进行复核测评, 减弱了评估的稳定性。日后尚需收集大样本, 并采用两种以上方法进行测评研究。

综上所述, 丙泊酚和七氟烷麻醉对老年患者普通胸外科手术后认知功能存在影响, 均可引起一过性的术后认知功能下降, 使用丙泊酚麻醉者认知功能恢复较快, 术后血清 S100 β 蛋白水平较低。

〔参考文献〕

- [1] Selnes OA, McKhann GM. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery [J]. Ann Neurol, 2005, 57(5): 615~621.
- [2] 蔡一榕, 薛张纲, 朱彪. 非心脏大手术老年患者术后认知功能障碍与术中脑氧代谢的关系 [J]. 中华麻醉学杂志, 2008, 28(5): 434~436.
- [3] Iwata M, Inoue S, Kawaguchi M, et al. Jugular bulb venous oxygen saturation during one-lung ventilation under sevoflurane- or propofol-based anesthesia for lung surgery [J]. J Cardiothoracic Vasc Anesth, 2008, 22(1): 71~76.
- [4] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189~198.
- [5] 汪慧文, 杨丽芳, 熊利泽, 等. 东莨菪碱对非心脏手术后老年患者早期认知功能障碍发生率的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(12): 1125~1127.
- [6] Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, et al. Increased incidence of post-operative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly [J]. Can J Anaesth, 2005, 52(2): 137~142.
- [7] Sneyd JR, Andrews CJ, Tsubokawa T. Comparison of propofol/remifentanil and sevoflurane/remifentanil for maintenance of anaesthesia for elective intracranial surgery [J]. Br J Anaesth, 2005, 94(6): 778~783.
- [8] Biedler A, Juckenhöfel S, Feisel C, et al. Cognitive impairment in the early postoperative period after remifentanil-propofol and sevoflurane-fentanyl anesthesia [J]. Anaesthetist, 2000, 49(4): 286~290.
- [9] Magni G, Baisi F, La Rosa I, et al. No difference in emergence time and early cognitive function between sevoflurane-fentanyl and propofol-remifentanil in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2005, 17(3): 134~138.
- [10] Anwer HM, Swelen SE, El-sheshai A, et al. Post-operative cognitive dysfunction in adult and elderly patients general anesthesia vs subarachnoid or epidural analgesia [J]. Middle East J Anesthesiol, 2006, 18(6): 1123~1138.
- [11] Criswell HE, Ming Z, Pleasant N, et al. Macrokinetic analysis of blockade of NMDA-gated currents by substituted alcohols, alkanes and ethers [J]. Brain Res, 2004, 1015(1~2): 107~113.
- [12] Naruo H, Onizuka S, Prince D, et al. Sevoflurane blocks cholinergic synaptic transmission postsynaptically but does not affect short-term potentiation [J]. Anesthesiology, 2005, 102(5): 920~928.
- [13] Takematsu I, Sekiguchi M, Wada K, et al. Propofol-mediated impairment of CA1 long-term potentiation in mouse hippocampal slices [J]. Neurosci Lett, 2005, 389(3): 129~132.
- [14] 朱长庚. 神经解剖学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 202~204.
- [15] Rasmussen LS, Christiansen M, Eliassen K, et al. Biochemical markers for brain damage after surgery-time profile and correlation with cognitive dysfunction [J]. Acta Anaesthesiologica Scand, 2002, 46(5): 547~551.
- [16] Linstedt U, Meyer O, Kropp P, et al. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2002, 46(4): 384~389.
- [17] Rasmussen LS, Larsen K, Hougaard P, et al. The assessment of postoperative cognitive dysfunction [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2001, 45(3): 275~289.