

· 临床研究 ·

乌司他丁对老年患者髋部骨折术后谵妄的影响

郑强 魏彭辉 李建军 王明山

【摘要】 目的 评价围术期静脉输注乌司他丁对老年患者髋部骨折术后谵妄(POD)的影响。**方法** 选择择期行髋部骨折手术的老年患者 96 例,男 38 例,女 58 例,年龄 70~93 岁,ASA II 或 III 级,采用随机数字表法分为两组:乌司他丁组(U 组)和对照组(C 组),每组 48 例。麻醉方式均采用腰-硬联合麻醉+髂筋膜间隙阻滞。U 组于切皮前、术后第 1 天和第 2 天静脉泵入乌司他丁 5 000 U/kg;C 组给予等容积生理盐水。术后 1~3 d 采用意识错乱评估法(CAM)评定 POD 的发生情况。分别于麻醉前(T_0)、术毕(T_1)和术后第 3 天(T_2)采集外周静脉血 5 ml,采用 ELISA 法检测血清 IL-6 和 S100 β 的水平。**结果** C 组 POD 发生 13 例(28.2%),U 组 POD 发生 2 例(4.3%),U 组 POD 发生率明显低于 C 组($P<0.05$);与 T_0 时比较, T_1 、 T_2 时 C 组血清 IL-6 和 IL-10 水平明显升高($P<0.05$); T_1 、 T_2 时 U 组血清 IL-6 水平明显低于 C 组($P<0.05$)。与 T_0 时比较, T_1 时 C 组 S100 β 水平明显升高($P<0.05$); T_1 时 U 组血清 S100 β 水平明显低于 C 组($P<0.05$)。**结论** 乌司他丁降低老年髋部骨折患者 POD 发生率,机制可能与抑制血清促炎症因子 IL-6 和 S100 β 的过度释放相关。

【关键词】 乌司他丁;老年患者;术后谵妄;髋部骨折

Effect of ulinastatin on postoperative delirium in elderly patients receiving hip fracture surgery ZHENG Qiang, WEI Penghui, LI Jianjun, WANG Mingshan. Department of Anesthesiology, Qingdao Municipal Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, China

Corresponding author: WANG Mingshan, Email: 18561810382@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of ulinastatin treatment on postoperative delirium (POD) in elderly patients receiving hip fracture surgery. **Methods** Ninety-six elderly patients (38 males, 58 females, aged 70-93 years, ASA grade II or III) undergoing elective hip fracture surgery were randomly divided into two groups using a random number table; ulinastatin group (group U) and control group (group C), 48 cases in each group. After spinal anesthesia and fascia iliaca compartment block, ulinastatin 5 000 U/kg diluted with normal saline to a volume of 50 ml (group U) was administered intravenously over 10 min before surgical incision and the equal doses on post-operative days 1, 2. The equal volume of normal saline was administered intravenously in group C at the same time. POD was assessed by using the Confusion Assessment Method (CAM) on post-operative days 1-3. Serum samples were collected to measure the levels of IL-6, IL-10 and S100 β before the anesthesia (T_0), at the end of surgery (T_1) and three days after surgery (T_2) by ELISA. **Results** The incidence of POD in group U was significantly lower than that in group C (4.3% vs. 28.2%) ($P<0.05$). Compared with T_0 , the levels of serum IL-6 and IL-10 in group C at both T_1 and T_2 significantly increased ($P<0.05$). Compared with group C, serum IL-6 levels in group U decreased at both T_1 and T_2 ($P<0.05$). Compared with T_0 , the levels of serum S100 β in group C at T_1 significantly increased ($P<0.05$). Compared with group C, ulinastatin significantly inhibited the release of serum S100 β at T_1 ($P<0.05$). **Conclusion** Ulinastatin can significantly reduce the incidence of POD in elderly patients undergoing hip fracture surgery. The mechanism may involve inhibition of IL-6 and S100 β in serum.

【Key words】 Ulinastatin; Elderly patients; Postoperative delirium; Hip fracture

术后谵妄(postoperative delirium, POD)是患

者在麻醉手术后出现的急性意识和认知功能改变。POD 是老年患者术后常见并发症之一,髋部骨折患者发生率较高^[1]。POD 的发病机制尚不清楚,但有研究表明,手术创伤应激造成的炎症反应与 POD 的发生密切相关^[2]。乌司他丁是一种广谱蛋白酶抑

基金项目:山东省科技发展计划(2011GSF11801)

作者单位:266071 青岛大学医学部[郑强(现在山东大学齐鲁医院(青岛)麻醉科)];青岛大学附属青岛市立医院麻醉科(王明山);山东大学齐鲁医院(青岛)麻醉科(魏彭辉、李建军)

通信作者:王明山,Email: 18561810382@163.com

制剂,能抑制多种炎症反应。有研究证实围术期应用乌司他丁具有脑保护的作用^[3]。但目前国内外乌司他丁用于老年患者 POD 预防的报道较少。本研究拟探讨围术期静脉输注乌司他丁对老年髋部骨折患者术后谵妄的影响,为预防 POD 提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究已获医院伦理委员会批准,并与患者及家属签署知情同意书。选择 2015 年 10 月至 2016 年 5 月择期行髋部骨折手术的老年患者,性别不限,年龄 70~93 岁,体重 50~84 kg,ASA II 或 III 级。排除标准:术前 MMSE 评分 < 23 分,严重心、肺、脑、肝、肾疾病,凝血功能异常,严重贫血、高血压,有药物或酒精滥用史,听力或视力明显受损,无法交流配合,围术期接受输血及麻醉效果欠佳。采用随机数字表法分为两组:乌司他丁组(U 组)和对照组(C 组)。

方法 所有患者均采用腰-硬联合麻醉+髂筋膜间隙阻滞,且均无术前用药。入室后面罩吸氧,氧流量 2 L/min,开放静脉通路,桡动脉穿刺置管测压,常规监测 BP、HR、SpO₂、P_{ET}CO₂ 和体温。在超声引导下患侧髂筋膜间隙阻滞,局麻药为 0.375% 罗哌卡因 0.3 ml/kg。阻滞成功后,置患者于侧卧位,选取 L₃₋₄ 间隙为穿刺点行腰硬联合穿刺,回抽有脑脊液时表明蛛网膜下腔穿刺成功,注入 0.5% 罗哌卡因(等比重液)2.0~2.5 ml,感觉阻滞平面不超过 T₆。术中输注复方氯化钠溶液和羟乙基淀粉溶液,晶体与胶体比例 1:1,同时泵注去氧肾上腺素(泵注速度 0.1~0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)维持血压波动幅度 $\leq$ 基础值的 20%。所有患者术中不再使用其他镇静药和镇痛药。U 组分别于手术切皮前、手术后第 1 和第 2 天将乌司他丁(批号:031506034)5 000 u/kg 溶于 50 ml 生理盐水中,10 min 静脉泵入;C 组则在同一给药时点静脉泵入等容量生理盐水。

观察指标 分别于麻醉前(T₀)、术毕(T₁)和术后第 3 天(T₂)采集外周静脉血 5 ml,室温下静置 2 h 后,4℃ 下以 3 600×g 离心 10 min 后取上清液,于 -80℃ 冻存待测。采用 ELISA 法(人类 IL-6 ELISA 试剂盒,70-EK1062)检测血清 IL-6 和 S100 β (KA0037)的水平。POD 诊断:术后 1、2、3d 由同一有经验的精神科医师采用意识错乱评估法(CAM)对患者进行评估。诊断标准为:① 精神状态急性改变伴波动性;② 注意力障碍;③ 思维混

乱;④ 意识水平改变。① 和 ② 同时存在,加上 ③ 或 ④ 的任意一个,即可诊断为 POD^[4]。

统计分析 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验,重复测量计量资料比较采用重复测量设计的方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

U 组有 1 例患者术中更改麻醉方式,1 例术中接受输血而退出研究;C 组有 2 例患者术后转入 ICU 而退出研究。最终 92 例患者完成临床研究,每组 46 例。

两组患者性别、年龄、体重、ASA 分级、文化教育程度、手术时间、术中失血量、输血量、去氧肾上腺素用量、罗哌卡因总用量、骨折类型及手术类型差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	C 组 (<i>n</i> = 46)	U 组 (<i>n</i> = 46)
男/女(例)	20/26	18/28
年龄(岁)	75.15 $\pm$ 4.79	77.15 $\pm$ 3.98
体重(kg)	66.46 $\pm$ 4.5	67.23 $\pm$ 6.65
ASA II/III 级(例)	16/30	20/26
文化教育程度(文盲/小学/初中及以上)(例)	28/16/2	26/19/1
手术时间(min)	70.77 $\pm$ 11.52	66.77 $\pm$ 16.66
术中失血量(ml)	270.85 $\pm$ 50.24	285.36 $\pm$ 45.19
输血量(ml)	1 150.17 $\pm$ 85.23	1 210.25 $\pm$ 75.18
去氧肾上腺素用量(ml)	1.51 $\pm$ 0.38	1.48 $\pm$ 0.42
罗哌卡因总用量(mg)	77.5 $\pm$ 0.32	87.5 $\pm$ 0.26
骨折类型(粗隆间骨折/股骨颈骨折)(例)	28/18	31/15
手术类型(内固定/关节置换)(例)	32/14	33/13

与 T₀ 时比较,T₁、T₂ 时 C 组血清 IL-6 和 IL-10 水平明显升高($P < 0.05$);T₁、T₂ 时 U 组血清 IL-6 水平明显低于 C 组($P < 0.05$)。与 T₀ 时比较,T₁ 时 C 组 S100 β 水平明显升高($P < 0.05$);T₁

表 2 两组患者血清 IL-6、S100 β 和 IL-10 水平的比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂
IL-6	C 组	46	3.74 $\pm$ 0.58	62.55 $\pm$ 4.36 ^a	32.15 $\pm$ 3.78 ^a
	U 组	46	3.96 $\pm$ 0.63	26.68 $\pm$ 3.53 ^b	12.32 $\pm$ 1.84 ^b
S100 β	C 组	46	12.36 $\pm$ 1.98	123.52 $\pm$ 12.37 ^a	13.41 $\pm$ 1.77
	U 组	46	13.57 $\pm$ 2.12	38.63 $\pm$ 6.58 ^b	14.29 $\pm$ 1.86
IL-10	C 组	46	8.11 $\pm$ 0.28	19.27 $\pm$ 1.45 ^a	14.38 $\pm$ 2.53 ^a
	U 组	46	7.96 $\pm$ 0.31	18.43 $\pm$ 1.62	13.87 $\pm$ 1.94

注:与 T₀ 比较,^a $P < 0.05$;与 C 组比较,^b $P < 0.05$

时 U 组血清 S100 β 水平明显低于 C 组 ($P < 0.05$) (表 2)。

C 组 POD 发生 13 例 (28.2%), U 组 POD 发生 2 例 (4.3%), U 组 POD 发生率明显低于 C 组 ($P < 0.05$)。

讨 论

POD 是老年人围术期常见的中枢神经系统紊乱,特征是急性发作的具有波动性的意识水平改变和明显的注意力障碍,通常发生于术后 24~48 h^[5]。POD 与术后认知功能障碍密切相关,是术后 3 个月和 12 个月认知功能障碍的独立危险因素^[6]。POD 显著延长患者住院时间,增加医疗费用及远期并发症和死亡率^[5]。因此,早期预防和治疗 POD 对于老年患者的预后至关重要。本研究结果显示,对照组患者 POD 发生率为 28.2%,乌司他丁组 POD 发生率仅为 4.3%,可见围术期应用乌司他丁能够明显降低髋部骨折老年患者 POD 发生率。

POD 的发病机制目前仍不明确,目前有胆碱能学说、应激反应学说和炎症反应学说。有研究显示手术创伤应激所致的炎症反应可能是 POD 重要的发病机制^[2]。因此,减轻围术期的炎症反应对于 POD 的防治具有重要意义。

乌司他丁是从健康男性尿液中分离提取的一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,能够稳定细胞膜和溶酶体膜,清除氧自由基,抑制炎症介质的过度释放和表达,对重要脏器具有保护功能^[3]。动物实验显示,手术创伤应激使老龄大鼠血浆中 IL-6 等促炎因子过度释放,引起外周免疫系统的过度活化,从而导致中枢炎症反应增加,脑功能受损^[7]。S100 β 作为神经元损伤的标志物,已被广泛用于脑损伤的预测与诊断^[8]。S100 β 是一种钙结合蛋白,主要由星形胶

质细胞分泌,正常情况下无法通过血脑屏障,但在脑创伤或脑血管意外时,血脑屏障受损,S100 β 可大量自由通过血脑屏障。有研究表明血浆中 IL-6 和 S100 β 水平的持续增高与 POD 的发生密切相关^[9,10]。IL-10 作为体内一种重要的血清抗炎因子,在创伤刺激后会显著促进其表达^[11]。本研究结果显示,对照组患者术毕时血清 IL-6 和 S100 β 水平较术前均明显升高,乌司他丁组术毕时血清 IL-6 和 S100 β 水平较对照组明显降低;术后第 3 天乌司他丁组患者血清 IL-6 的水平仍明显低于对照组;两组患者术毕及术后第 3 天血清 IL-10 的水平均较术前明显升高,但两组间无明显差异。这些结果显示围术期静脉输注乌司他丁能够抑制患者血清促炎因子 IL-6 和 S100 β 的过度释放,但同时又不影响血清抗炎因子 IL-10 的释放。

研究表明乌司他丁能够降低术后认知功能障碍的发生^[12],但其用于 POD 的作用却鲜有报道,本研究前瞻性地探讨了乌司他丁用于老年患者 POD 的预防作用。研究的不足之处是本研究为小样本临床研究且仅用一种剂量给药。

综上所述,围术期静脉输注乌司他丁能降低老年患者髋部骨折 POD 的发生率,机制可能与其抑制促炎因子 IL-6 和 S100 β 的过度释放有关。

参 考 文 献

- [1] Martocchia A, Curto M, Comite F, et al. The prevention and treatment of delirium in elderly patients following hip fracture surgery. Recent Pat CNS Drug Discov, 2015, 10(1): 55-64.
- [2] 文雯, 迟猛, 王国年. 术后谵妄与神经递质. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(10): 1037-1040.
- [3] 刘世乐, 邢祖民, 李凤仙, 等. 乌司他丁对幕上肿瘤切除术患者血清 S100 β 蛋白和神经原特异性烯醇化酶的影响. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(4): 325-327.
- [4] Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, et al. Validation of

- the confusion assessment method in detecting postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Am J Crit Care*, 2015, 24(6): 480-487.
- [5] Allen SR, Frankel HL. Postoperative complications: delirium. *Surg Clin North Am*, 2012, 92(2): 409-431.
- [6] Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1306-1316.
- [7] Xu Z, Dong Y, Wang H, et al. Peripheral surgical wounding and age-dependent neuroinflammation in mice. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e96752.
- [8] 岳明明, 张印龙, 王胜, 等. 不同 BIS 值对全麻下老年患者腹部手术后早期认知功能及 S100 β 蛋白的影响. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(2): 109-113.
- [9] Liu P, Li YW, Wang XS, et al. High serum interleukin-6 level is associated with increased risk of delirium in elderly patients after noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126 (19): 3621-3627.
- [10] Khan BA, Farber MO, Campbell N, et al. S100 calcium binding protein B as a biomarker of delirium duration in the intensive care unit-an exploratory analysis. *Int J Gen Med*, 2013, 6: 855-861.
- [11] Hofmann SR, Rösen-Wolff A, Tsokos GC, et al. Biological properties and regulation of IL-10 related cytokines and their contribution to autoimmune disease and tissue injury. *Clin Immunol*, 2012, 143(2): 116-127.
- [12] Ge YL, Shi HW, Zhu WF, et al. Effects of ulinastatin on cognitive function in patients with coronary artery bypass grafting. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2015, 44 (5): 532-538.

(收稿日期:2016-09-05)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》可直接使用缩略语的词汇

美国麻醉医师学会(ASA)	聚合酶链反应(PCR)	美国纽约心脏病协会(NYHA)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)	吸入氧浓度(FiO ₂)
γ -氨基丁酸(GABA)	血浆靶浓度(C _p)	白细胞介素(IL)
效应室靶浓度(C _e)	肿瘤坏死因子(TNF)	心率(HR)
血红蛋白(Hb)	血压(BP)	血小板(Plt)
收缩压(SBP)	红细胞压积(Hct)	舒张压(DBP)
红细胞计数(RBC)	心率与收缩压乘积(RPP)	白细胞计数(WBC)
平均动脉压(MAP)	体重指数(BMI)	中心静脉压(CVP)
心肺转流(CPB)	脉搏血氧饱和度(SpO ₂)	靶控输注(TCI)
潮气量(V _T)	患者自控静脉镇痛(PCIA)	呼吸频率(RR)
患者自控硬膜外镇痛(PCEA)	呼气末二氧化碳分压(P _{ET} CO ₂)	患者自控镇痛(PCA)
动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂)	呼气末正压(PEEP)	动脉血氧分压(PaO ₂)
间歇正压通气(IPPV)	静脉血氧分压(PvO ₂)	最低肺泡有效浓度(MAC)
静脉血二氧化碳分压(PvCO ₂)	脑电双频指数(BIS)	视觉模拟评分法(VAS)
听觉诱发电位指数(AAI)	重症监护病房(ICU)	麻醉后恢复室(PACU)
四个成串刺激(TOF)	天门冬氨酸氨基转移酶(AST)	心电图(ECG)
丙氨酸氨基转移酶(ALT)	警觉/镇静状态评定(OAA/S)	核因子(NF)
磁共振成像(MRI)	羟乙基淀粉(HES)	计算机断层扫描(CT)
伊红染色(HE)	术后认知功能障碍(POCD)	急性呼吸窘迫综合征(ARDS)