

· 临床研究 ·

异氟醚和七氟醚对老年患者术后认知功能的影响

刚绍鹏 方开云 马熠 何祥 文静 张艳春 朱焱 李春陵

【摘要】 目的 观察异氟醚和七氟醚麻醉对老年患者术后 12 个月认知功能和血清 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, $A\beta$) 浓度的影响。**方法** 选择全麻下行腹部手术患者 77 例, 男 43 例, 女 34 例, 年龄 65~75 岁, ASA I~III 级, 采用随机数字表法分为两组: 异氟醚组 (I 组, $n=32$) 和七氟醚组 (S 组, $n=45$)。采用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 于术前 1 d、术后 3 d 和术后 12 个月进行认知功能评分。同时留取患者血清, 于以上时点测定 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 浓度。**结果** 术后 3 d I 组和 S 组的 MMSE 评分明显低于术前 ($P<0.05$), 且 I 组明显低于 S 组 ($P<0.05$); 术后 12 个月 I 组和 S 组 POCD 发生率差异无统计学意义 [13 例 (40.6%) vs 15 例 (33.3%)]。两组不同时点血清 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{40}$ 浓度差异无统计学意义。**结论** 七氟醚对近期认知功能的影响小于异氟醚, 但长期的影响可能是一致的; 两者对患者术后 12 个月血清 β 淀粉样蛋白浓度无影响。

【关键词】 异氟醚; 七氟醚; 认知功能; β 淀粉样蛋白

Effects of isoflurane versus sevoflurane on postoperative cognitive function in old patients GANG Shaopeng, FANG Kaiyun, MA Yi, HE Xiang, WEN Jing, ZHANG Yanchun, ZHU Yan, LI Chunling. Department of Anesthesiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

Corresponding author: FANG Kaiyun, Email: fangkaiyun@sina.cn

【Abstract】 Objective To compare the effects of isoflurane compare sevoflurane on postoperative cognitive function and the level of serum β -amyloid in elder patients at 12 months after surgery. **Methods** Seventy-seven patients undergoing abdominal surgery, 43 males and 34 females, aged 65-75 years, ASA physical status I-III, were divided into two groups: isoflurane group (group I, $n=32$) and sevoflurane group (group S, $n=45$). The patients' cognitive function were assessed using mini-mental state examination (MMSE) 1 d before operation, 3 d and 12 months after operation. Blood samples were taken before operation, 3 d and 12 months after operation for determination of serum $A\beta_{42}$ and $A\beta_{40}$ concentrations. **Results** The MMSE scores of the two groups 3 d after operation were significantly lower than those before operation ($P<0.05$). The MMSE score 3 d after operation in group I was significantly lower than that in group S ($P<0.05$). The incidence of cognitive dysfunction 12 months after operation had no significant difference between two groups [13 (40.6%) cases vs 15 (33.3%) cases]. There was no significant difference in the serum $A\beta_{42}$ and $A\beta_{40}$ concentration between groups. **Conclusion** Sevoflurane has less effect on postoperative cognitive function in short time than isoflurane, but its long-term effect seemed to be similar. The levels of $A\beta_{42}$ and $A\beta_{40}$ showed no difference between two groups.

【Key words】 Isoflurane; Sevoflurane; Cognitive function; β -amyloid

吸入性麻醉药可以产生与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 相关的病理变化^[1, 2], β

淀粉样蛋白 (β -amyloid, $A\beta$) 在脑组织中沉积是 AD 的主要病理改变之一。有研究认为, 脑脊液和血清 $A\beta$ 浓度的降低可作为预测 AD 的生物标记物^[3, 4], 术后 3 个月时 POCD 的发生与血清 $A\beta$ 浓度降低密切相关^[5, 6]。而能使 $A\beta$ 产生增加的异氟醚和七氟醚对患者长期认知功能和血清 $A\beta$ 浓度的影响如何鲜有报道。本研究观察异氟醚和七氟醚对老年患者术后 12 个月认知功能和血清 $A\beta$ 浓度的影响。

DOI: 10.12089/jca.2018.02.012

基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合基础 [2016] 1089); 贵州省人民医院博士基金 (GZSYBS [2015] 05); 贵州省科技合作计划 (黔科合 LH 字 [2015] 7141); 贵阳市科技计划筑科合同 ([2014] 1001] 60 号)

作者单位: 550002 贵阳市, 贵州省人民医院麻醉科 (刚绍鹏、方开云、马熠、何祥、文静、张艳春), 干部医疗保健科 (李春陵); 贵州医科大学公共卫生学院卫生统计学教研室 (朱焱)

通信作者: 方开云, Email: fangkaiyun@sina.cn

资料与方法

一般资料 本研究获本院医学伦理委员会批准(20111100),并与患者签署知情同意书。选择行腹部手术(包括妇科、肝胆外科、胃肠外科、泌尿外科)患者,性别不限,年龄 65~75 岁,体重 51~76 kg,ASA I~Ⅲ级,预计生存期 ≥ 12 个月。排除标准:患有脑血管疾病(如脑卒中、脑梗死后),肿瘤患者出现脑转移,肝肾功能异常以及行颌面外科手术不能说话;有精神疾病史或精神疾病家族史;有严重智力或认知功能减退或曾服用对认知功能有影响的药物。剔除标准:术中应用抗胆碱药或血管活性药物;失血量 $>$ 血容量的 20%;术后 VAS 评分 >5 分;有并发症发生。采用随机数字表法将患者分为异氟醚组(I组)和七氟醚组(S组)。

麻醉方法 所有患者无术前用药。入室后监测 ECG、BP、SpO₂ 和 P_{ET}CO₂。麻醉诱导:舒芬太尼 0.2~0.5 μ g/kg、丙泊酚 0.5~2 mg/kg、维库溴铵 0.08~0.1 mg/kg,气管插管,接呼吸机行机械通气:V_T 5~10 ml/kg、RR 12~15 次/分、I:E 1:2,维持 P_{ET}CO₂ 30~40 mm Hg。麻醉维持采用静-吸复合麻醉:I组异氟醚呼气末浓度 1.68%;S组七氟醚呼气末浓度 1.71%,两组患者均行瑞芬太尼 TCI,血浆靶浓度 2~6 ng/ml,维持 BP 和 HR 波动幅度不超过术前水平的 25%,维持 BIS 40~60,间断推注维库溴铵 0.03~0.05 mg/kg。两组患者于手术结束前 30~40 min 静脉推注舒芬太尼 0.2 μ g/kg。术后常规 PCIA:舒芬太尼 0.2~0.5 μ g/ml 配至 200 ml,背景输注剂量 3 ml/h,锁定时间 30 min,单次追加剂量 3 ml。

观察指标 于术前 1 d、术后 3 d 和术后 12 个月,采用简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)进行认知功能评分。选择同期健康体检者(体检后正常或除局部病变外无系统性疾病)评估 MMSE 分值,用于 Z 分^[7]的计算。 $Z = (\Delta X - \Delta XC) / SD(\Delta XC)$, ΔX 表示术后与术前的变化值, ΔXC 表示对照组变化值的均数, $SD(\Delta XC)$ 表示对照组变化

值的标准差。若 Z 计分绝对值 ≥ 1.96 ,认为该患者发生 POCD。于术前 1 d、术后 3 d 和术后 12 个月抽取患者血液,离心后留取血清,采用酶联免疫吸附法测定 A β_{40} 和 A β_{42} 的浓度。

统计分析 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内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

本研究共纳入 77 例患者,两组均无剔除情况,I 组 32 例,S 组 45 例。两组患者性别、年龄、体重、ASA 分级、手术时间、失血量、手术构成差异无统计学意义(表 1)。

两组术中麻醉药用量差异无统计学意义(表 2)。

术后 3 d 两组 MMSE 评分均明显低于术前($P < 0.05$);术后 3 d I 组 MMSE 评分明显低于 S 组($P < 0.05$)。术后 12 个月两组 MMSE 评分差异无统计学意义(表 3)。术后 12 个月 I 组 Z 分 ≥ 1.96 的有 13 例(40.6%),S 组有 15 例(33.3%),两组 POCD 发生率差异无统计学意义。

两组不同时点血清 A β_{42} 和 A β_{40} 蛋白浓度差异无统计学意义(表 4)。

讨 论

结果显示,术后 3 d 和术后 12 个月异氟醚组和七氟醚组 MMSE 评分明显低于术前,这与本课题组前期的研究结果一致^[8]。目前认为常用的全麻药(包括异氟醚、七氟醚)对动物脑神经细胞可能有毒性作用,导致神经细胞不同程度的凋亡、退行性变或伴有学习、记忆能力的损害。本研究显示,七氟醚对近期认知功能的影响比异氟醚小,这可能是由于异氟醚和七氟醚结构和理化特性的差别所致。本研究两种吸入麻醉药对远期认知功能的影响并无差异。虽然动物模型和细胞实验提示异氟醚无论对细胞凋亡的影响还是神经毒性的作用均强于七

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	ASA I / II / III 级(例)	手术时间 (min)	失血量 (ml)	妇科/肝胆外科/ 胃肠外科/ 泌尿外科手术(例)
I 组	32	18/14	69.7 $\pm$ 5.8	57.2 $\pm$ 23.7	8/12/12	92.8 $\pm$ 41.6	278.8 $\pm$ 141.9	12/7/8/5
S 组	45	25/20	67.6 $\pm$ 7.9	54.6 $\pm$ 19.3	7/17/21	118.9 $\pm$ 35.5	316.2 $\pm$ 158.3	14/11/12/8

表 2 两组患者术中麻醉药用量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	丙泊酚 (mg)	舒芬太尼 (μ g)	维库溴铵 (mg)	瑞芬太尼 (mg)
I 组	32	77.2 $\pm$ 14.3	25.1 $\pm$ 8.7	7.6 $\pm$ 1.8	0.9 $\pm$ 0.2
S 组	45	62.9 $\pm$ 21.6	22.8 $\pm$ 11.2	7.1 $\pm$ 3.5	0.9 $\pm$ 0.4

表 3 两组患者不同时点 MMSE 评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 3 d	术后 12 个月
I 组	32	23.8 $\pm$ 1.9	21.1 $\pm$ 2.0	22.8 $\pm$ 2.4
S 组	45	24.1 $\pm$ 2.2	22.2 $\pm$ 1.8	23.1 $\pm$ 2.1

表 4 两组患者不同时点血清 A β_{42} 和 A β_{40} 蛋白浓度的比较(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	术前 1 d	术后 3 d	术后 12 个月
A β_{42}	I 组	32	39.7 $\pm$ 7.2	41.3 $\pm$ 6.9	45.3 $\pm$ 8.7
	S 组	45	42.3 $\pm$ 9.1	42.1 $\pm$ 9.3	41.6 $\pm$ 8.8
A β_{40}	I 组	32	16.7 $\pm$ 5.2	16.1 $\pm$ 7.1	15.3 $\pm$ 6.6
	S 组	45	15.4 $\pm$ 9.1	14.5 $\pm$ 8.0	15.1 $\pm$ 5.8

氟醚^[9], 但对于远期认知功能的影响, 七氟醚并非优于异氟醚, 与 Evered 等^[9]研究结果一致。

研究表明, 异氟醚、七氟醚等吸入麻醉药可诱导神经细胞凋亡并增加 A β 的堆积^[9~11], 因此推测吸入麻醉药可能会影响 A β 的代谢, 从而在 POCD 的发病中起作用。本研究 A β 指标的比较结果和细胞实验结果并不一致, 原因可能是: (1) 物种的不同; (2) 动物和细胞实验往往用脑组织或细胞, 结果比血清更直接; (3) 人类的生存时间远远长于动物, 12 个月的时间或许并不能确切反映麻醉药物的影响。

有研究报道, 术后 3 个月 POCD 的发生与血清 A β_{42} 和 A β_{40} 浓度降低有关^[5], 提示 A β 蛋白参与早期 POCD 的发生, 这也说明麻醉药可以促进 A β 的细胞毒性, 但 12 个月后 POCD 的发生与血清 A β 浓度无关, 本研究结果与其一致。有研究表明, 血清 A β_{42} /A β_{40} 比值降低会增加 AD 的发生, 血清 A β_{42} 浓度降低, A β_{42} 沉积于脑组织, 从而影响认知功能^[12, 13]。但在本研究中, 两组中发生 POCD 的患者血清 A β 浓度却没有明显改变, 推测患者的认知减退并非是 A β 的改变所致, 可能存在其他病因, 比如大脑的低代谢、低灌注或血管病变。由于本研究标本量偏小、观察时间不够长, 要进一步明确吸入麻醉药对人体 A β 的影响, 以及 POCD 与 A β 的关联, 可能需要更长、更精确的临床观察。

综上所述, 七氟醚对近期认知功能的影响小于异氟醚, 但长期的影响可能是一致的; 两者对患者术后 12 个月血清 β 淀粉样蛋白浓度无影响。

参 考 文 献

- [1] Xie Z, Xu Z. General anesthetics and β -amyloid protein. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 47 (11): 140-146.
- [2] Dong Y, Zhang G, Zhang B, et al. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. Arch Neurol, 2009, 66(5): 620-631.
- [3] Mulder C, Verwey NA, van der Flier WM, et al. Amyloid-beta (1-42), total tau, and phosphorylated tau as cerebrospinal fluid biomarkers for the diagnosis of Alzheimer disease. Clin Chem, 2010, 56(2): 248-253.
- [4] Uslu S, Akarkarasu ZE, Ozbabalik D, et al. Levels of amyloid beta-42, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in alzheimer's disease and vascular dementia. Neurochem Res, 2012, 37(7): 1554-1559.
- [5] Evered LA, Silbert BS, Scott DA, et al. Plasma amyloid β 42 and amyloid β 40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. Ann Thorac Surg, 2009, 88 (5): 1426-1432.
- [6] Evered L, Silbert B, Scott DA, et al. cerebrospinal fluid biomarker for alzheimer disease predicts postoperative cognitive dysfunction. Anesthesiology, 2016, 124(2): 353-361.
- [7] 方开云, 何祥, 朱焱, 等. 三种评判标准对非心脏手术患者术后认知功能障碍评估的比较. 临床麻醉学杂志, 2014, 30 (6): 564-567.
- [8] 方开云, 朱焱, 尚杰, 等. 不同全麻对非心脏手术患者术后认知功能影响的比较. 中华麻醉学杂志, 2011, 31 (5): 556-559.
- [9] Wei H, Liang G, Yang H, et al. The common inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors. Anesthesiology, 2008, 108(2): 251-260.
- [10] Evered L, Scott DA, Silbert B, et al. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. Anesth Analg, 2011, 112(5): 1179-1185.
- [11] Yang H, Liang G, Hawkins BJ, et al. Inhalational anesthetics induce cell damage by disruption of intracellular calcium homeostasis with different potencies. Anesthesiology, 2008, 109 (2): 243-250.
- [12] Mamo JC, Jian L, James AP, et al. Plasma lipoprotein β -amyloid in subjects with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. Ann Clin Biochem, 2008, 45(Pt4): 395-403.
- [13] Lambert JC, Schraen-Maschke S, Richard F, et al. Association of plasma amyloid β with risk of dementia: the prospective three-city study. Neurology, 2009, 73(11): 847-853.

(收稿日期: 2017-04-18)