

· 临床研究 ·

胸椎旁神经阻滞联合全麻对老年患者术后认知功能和血清 MMP-9、ADP 的影响

谢海辉 杜巍 周建平 张曙 黄润成 韩琪 郭庆聪

【摘要】 目的 探讨胸椎旁神经阻滞联合全麻对老年开胸手术患者术后认知功能和血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、脂联素(ADP)的影响。**方法** 选择在本院行开胸手术老年患者 80 例,男 52 例,女 28 例,年龄 65~80 岁, BMI 18.6~26.6 kg/m², ASA II 或 III 级。采用简单随机抽样法分为两组:胸椎旁神经阻滞联合全麻组(PG 组)和单纯全麻组(GA 组),每组 40 例。PG 组采用连续胸椎旁神经阻滞联合全麻,GA 组采用单纯全身麻醉。记录两组患者麻醉前即刻(T₀)、诱导插管后(T₁)、切皮后 15 min(T₂)、拔管前即刻(T₃)的 HR 和 MAP。采用酶联免疫吸附法于麻醉前即刻,切皮后 15 min、术后 1 和 7 d 分别采集静脉血样检测血清 MMP-9、ADP 浓度。采用 MMSE 于术前 1 d 和术后 7 d 对两组患者认知功能进行评估并记录。记录两组患者术后 7 d POCD 情况。**结果** 与 T₀ 时比较, T₂-T₄ 时 GA 组 HR 明显增快、MAP 明显升高($P<0.05$)。与 GA 组比较, T₂-T₄ 时 PG 组 HR 明显减慢、MAP 明显降低($P<0.05$)。与麻醉前即刻比较,切皮后 15 min、术后 1 和 7 d 两组血清 MMP-9 浓度明显升高($P<0.05$), ADP 浓度明显降低($P<0.05$)。与 GA 组比较,切皮后 15 min、术后 1 和 7 d PG 组血清 MMP-9 浓度明显降低($P<0.05$), ADP 浓度明显升高($P<0.05$)。术后 7 d PG 组发生 POCD 4 例(10.8%),明显低于 GA 组 8 例(22.2%)($P<0.05$)。**结论** 胸椎旁神经阻滞联合全麻能改善老年开胸手术患者早期术后认知功能,该麻醉方式同时也可抑制 MMP-9 和促进 ADP 表达。

【关键词】 胸椎旁神经阻滞;开胸手术;老年患者;术后认知功能障碍;基质金属蛋白酶-9;脂联素

Effects of thoracic paravertebral block combined with general anesthesia on postoperative cognitive function, serum MMP-9 and adiponectin of elderly patients undergoing thoracotomy XIE Haihui, DU Wei, ZHOU Jianping, ZHANG Shu, HUANG Runcheng, HAN Qi, GUO Qingcong. Department of Anesthesiology, The People Hospital of Dongguan, Dongguan 523018, China

Corresponding author: ZHOU Jianping, Email: xhh900@163.com

【Abstract】 Objective To study the effects of thoracic paravertebral block combined with general anesthesia on postoperative cognitive function, serum MMP-9 and adiponectin (ADP) of elderly patients undergoing thoracotomy. **Methods** Eighty elderly patients aged from 65 to 80 years undergoing pulmonary lobectomy in our hospital were selected, including 52 male patients and 28 female patients, whose BMI was 18.6-26.6 kg/m² and ASA was II or III. Simple random sampling method was adopted to divide the patients into thoracic paravertebral block combined with general anesthesia group (group PG) and general anesthesia group (group GA), 40 cases in each. The group PG was treated with thoracic paravertebral block combined with general anesthesia and the group GA was treated with general anesthesia. HR and MAP of the patients of the two groups before anesthesia (T₀), after rapid sequence intubation (T₁), 15 minutes after skin incision (T₂) and before extubation (T₃) were recorded. Venous blood samples were collected by enzyme-linked immunosorbent assay before anesthesia induction, 15 min after skin incision, and 1 day and 7 days after operation respectively, serum MMP-9 and ADP were also detected. MMSE was adopted to assess and record the cognitive functions of the patients of the two groups 1 day before operation and 7 days after operation. The incidence of POCD of the patients of the two groups 7 days after the operation was recorded.

DOI:10.12089/jca.2018.07.008

基金项目:广东省东莞市社会科技发展(重点)项目(201750715001459);广东省医学科研基金项目(C2016044);

作者单位:523018 广东省东莞市人民医院麻醉科(谢海辉、张曙、黄润成、韩琪、郭庆聪),胸心外科(杜巍、周建平)

通信作者:周建平,Email:xhh900@163.com

Results Compared with that before anesthesia (T_0), HR of the group GA accelerated significantly and MAP increased significantly from T_2 to T_4 ($P < 0.05$). From T_2 to T_4 , HR of the group PG was obviously slower and its MAP was significantly lower than that of the group GA ($P < 0.05$). Compared with that before anesthesia induction, the concentration of serum MMP-9 of the two groups increased significantly 15 min after skin incision, 1 day and 7 days after operation ($P < 0.05$) while the concentration of ADP decreased significantly ($P < 0.05$). Compared with that of the group GA, the concentration of serum MMP-9 of the group PG decreased significantly 15 min after skin incision, 1 day and 7 days after operation ($P < 0.05$), while that of ADP increased significantly ($P < 0.05$). 4 cases developed POCD in the group PG (10.8%) 7 days after operation, which was significantly lower than that in the GA group (8 cases, 22.2%) ($P < 0.05$). **Conclusion** Thoracic paravertebral block combined with general anesthesia can improve the postoperative cognitive functions of elderly patients undergoing thoracotomy, since it inhibits MMP-9 and promotes of ADP expression and secretion.

【Key words】 Thoracic paravertebral block; Thoracotomy; Elderly; Matrix metalloproteinase-9; Adiponectin; Postoperative cognitive dysfunction

胸椎旁神经阻滞(thoracic paravertebral block, TPVB)能够对术侧神经传导有直接阻断作用,从而有助于完善镇痛效果,且由于仅阻滞术侧椎旁神经,对机体生理功能影响小^[1]。目前有关其对围术期的应激、炎症反应和术后镇痛的影响报道较多,但其能否通过影响血清基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、脂联素(adiponectin, ADP)分泌从而改善术后认知功能尚不清楚。本研究旨在评价胸椎旁神经阻滞联合全麻对老年开胸手术患者早期术后认知功能和血清 MMP-9、ADP 浓度的影响,为选择合适的临床麻醉方式提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经本院医学伦理委员会审核批准,患者或委托人签署知情同意书。选择在本院行开胸肺叶切除术老年患者,性别不限,年龄 65~80 岁, BMI 18.6~26.6 kg/m², ASA II 或 III 级。纳入标准:术前简易智能精神检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 ≥ 24 分。排除标准:合并血液系统疾病者;合并严重心脑血管疾病者;合并严重精神疾病者;合并心、肝、肾等重要器官功能障碍者;穿刺部位有感染者。采用计算机随机分组法将入组患者分为胸椎旁神经阻滞联合全麻组(PG 组)和单纯全麻组(GA 组)。

麻醉方法 入室后常规监测有创 BP、SpO₂、ECG、Narcotrend 麻醉深度等,建立静脉通路,局麻下行右颈内静脉穿刺置管术,两组患者均采用双腔支气管导管插管全身麻醉,经桡动脉穿刺置管连续监测动脉血压。PG 组患者于麻醉诱导前行超声引导下胸椎旁神经阻滞,采用 Venue50 型超声仪定位与

引导,选择 T_4 点阻滞并置管,回抽注射器无血液和气体后注射 0.375% 罗哌卡因 2 mg/kg,观察 10 min 后,确定阻滞平面后,开始麻醉诱导。GA 组患者直接麻醉诱导,麻醉诱导:依次静注咪达唑仑 0.05~0.1 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μ g/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg,经口明视下行双腔支气管导管插管,纤维支气管镜定位无误后行容量控制通气, V_T 6~8 ml/kg、RR 15 次/分、I:E 1:2, $P_{ET}CO_2$ 维持在 30~35 mmHg。术中麻醉维持:恒速输注丙泊酚、瑞芬太尼和顺式阿曲库铵,维持 Narcotrend 指数在 D2-E1。术中监测体温,保证体温处于 36~37℃。术后均行患者自控静脉镇痛(postoperative patient-controlled intravenous analgesia, PCIA),镇痛药物配制:舒芬太尼 100 μ g+氟比洛芬酯 200 mg+托烷司琼 8 mg,用生理盐水稀释至 200 ml,背景输注速率 2 ml/h,单次剂量 2 ml,锁定时间 15 min。术后采用 VAS 评分(0 分,无痛;10 分,无法忍受的剧痛)评价疼痛程度,维持 VAS 评分 ≤ 3 分。

观察指标 记录两组患者麻醉前即刻(T_0)、诱导插管后(T_1)、切皮后 15 min(T_2)、拔管前即刻(T_3)的 HR 和 MAP。于麻醉前即刻,切皮后 15 min、术后 1 和 7 d 分别采集静脉血样检测血清 MMP-9、ADP 浓度。由同 1 名不知患者分组的高年资主治医师分别于术前 1 d 和术后 7 d,采用 MMSE 对两组患者认知功能进行评估。内容包括视觉空间与执行能力评分(5 分)、命名评分(3 分)、注意力评分(6 分)、语言评分(3 分)、延迟回忆评分(5 分)、抽象评分(2 分)、定向力评分(6 分),满分为 30 分,术后与术前基础值比较,MMSE 评分差值 ≥ 2 分判断为 POCD^[2]。记录两组患者术后 7 d

POCD 发生率。

统计分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用重复测量数据方差分析;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

本研究纳入患者中,PG 组有 2 例、GA 组有 3 例术后失访,PG 组有 1 例、GA 组有 1 例出现术后并发症转 ICU 治疗,共有 73 例患者完成了本研究。两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级、受教育年限、麻醉时间、手术时间和术中出血量等差异无统计学意义(表 1)。

与 T_0 时比较, T_2 - T_4 时 PG 组 HR 明显增快、MAP 明显升高($P < 0.05$)。 T_1 - T_3 时 PG 组 HR 和 MAP 差异无统计学意义。 T_2 - T_3 时 PG 组 HR 明显慢于、MAP 明显低于 GA 组($P < 0.05$)(表 2)。

与麻醉前即刻比较,切皮后 15 min、术后 1 和 7 d 两组血清 MMP-9 浓度明显升高($P < 0.05$),ADP

浓度明显降低($P < 0.05$)。与 GA 组比较,切皮后 15 min、术后 1 d 和 7 d PG 组血清 MMP-9 浓度明显降低($P < 0.05$),ADP 浓度明显升高($P < 0.05$)(表 3)。

两组患者术前 1 d 差异无统计学意义。与术前 1 d 比较,术后 7 d 两组 MMSE 评分明显降低($P < 0.05$)。与 GA 组比较,术后 7 d PG 组 MMSE 评分明显升高($P < 0.05$)(表 4)。

术后 7 d PG 组发生 POCD 4 例(10.8%)明显低于 GA 组发生 POCD 8 例(22.2%)($P < 0.05$)。

讨 论

开胸手术创伤大,应激反应明显,术后疼痛和全身炎症反应剧烈,尤其对于老年患者而言,由于其生理机能退化,易出现多种围术期并发症。其中术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年开胸手术患者常见并发症之一,发生率达 13%~47%^[3]。POCD 发生与手术麻醉方式、管理和麻醉药物选择等所致的应激反应、炎性介质释放等有关^[4-5]。MMP-9 是一组 Zn^{2+}

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA I/II 级 (例)	受教育年限 (年)	麻醉时间 (min)	手术时间 (min)	术中出血量 (ml)
PG 组	37	23/14	76.6±4.6	22.3±2.8	8/29	8.3±3.6	103.6±16.8	83.6±13.6	255.6±78.8
GA 组	36	23/13	75.8±5.6	22.6±3.2	9/27	8.2±2.7	104.3±15.6	83.0±14.8	256.3±81.6

表 2 两组患者不同时间点 HR 和 MAP 的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T_0	T_1	T_2	T_3
HR (次/分)	PG 组	37	74.3±16.6	76.6±16.5 ^a	76.2±13.7 ^a	73.0±12.3 ^a
	GA 组	36	75.2±13.5	86.2±9.8 ^b	85.1±8.0 ^b	83.3±10.6 ^b
MAP (mmHg)	PG 组	37	93.1±13.3	92.6±16.3 ^a	93.2±11.5 ^a	91.6±16.7
	GA 组	36	92.4±16.6	107.5±16.7 ^b	106.3±18.1 ^b	99.3±10.6 ^b

注:与 GA 组比较,^a $P < 0.05$;与 T_0 组比较,^b $P < 0.05$

表 3 两组患者不同时间点 MMP-9、ADP 浓度的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	麻醉前即刻	切皮后 15 min	术后 1 d	术后 7 d
MMP-9 (μg/L)	PG 组	37	281.6±49.8	466.6±53.3 ^{ab}	432.3±56.8 ^{ab}	383.6±52.9 ^{ab}
	GA 组	36	283.6±47.3	518.6±61.6 ^a	483.8±60.6 ^a	426.8±59.1 ^a
ADP (ng/L)	PG 组	37	9.7±1.6	7.3±1.3 ^{ab}	7.9±1.7 ^{ab}	8.3±1.4 ^{ab}
	GA 组	36	9.6±1.3	5.7±1.6 ^a	6.8±1.8 ^a	7.6±1.7 ^a

注:与麻醉前即刻比较,^a $P < 0.05$;与 GA 组比较,^b $P < 0.05$

表 4 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 1 d	术后 7 d
PG 组	37	28.8 $\pm$ 1.6	27.1 $\pm$ 1.6 ^{ab}
GA 组	36	28.6 $\pm$ 1.8	25.8 $\pm$ 1.7 ^a

注:与术前 1 d 比较,^a $P < 0.05$;与 GA 组比较,^b $P < 0.05$

依赖性蛋白水解酶,其主要功能是降解和重塑细胞外基质。在脑基底膜的降解中起主要作用。有研究发现,MMP-9 与老年患者 POCD 的发生关系密切^[6]。ADP 是体内的一种激素蛋白,有抗炎、抗氧化、降血糖等多种活性,对细胞、组织、器官具有保护作用^[7-9],前期的研究显示通过上调 ADP 的分泌能改善术后认知功能^[10-11]。

开胸手术围术期并发症较多,目前认为与围术期剧烈的应激反应降低生理储备能力,使细胞因子失衡,炎症反应加重。良好的镇痛能够减轻手术创伤所致疼痛感受,进而减轻炎症反应^[12],对减少围术期并发症、促进康复有着重要意义。近年有研究表明,区域麻醉能够减轻手术应激反应^[13]。目前超声引导下胸椎旁神经阻滞联合全身麻醉因其操作简便安全有效和并发症少,已逐渐取代了硬膜外阻滞用于胸外科患者的术中应用,特别是对于一些无法实施硬膜外阻滞的患者更适用。本研究结果显示,单纯全麻组围术期 HR 明显增快、MAP 明显升高;而胸椎旁神经阻滞联合全麻组在围术期 HR、MAP 不同时点差异无统计学意义,显示胸椎旁神经阻滞联合全麻组对患者围术期血流动力学影响更小。

POCD 为老年开胸手术患者术后常见并发症,主要依据神经心理学测定进行评估,MMSE 评分法是判断术后认知功能的常用方法,简便易行,具有较高的可靠性,适合评价多种认知功能损害。本研究结果显示,胸椎旁神经阻滞联合全麻组术后 7 d MMSE 评分比单纯全麻组高,且术后 7 d POCD 发生率明显较单纯全身麻醉组低,说明胸椎旁神经阻滞联合全麻对老年开胸手术患者术后认知功能损伤明显减轻。

近几年的研究发现 MMP-9 和脑血管病关系密切,MMP-9 在正常脑组织中的表达较低,当炎症因子与缺血缺氧因子分泌增多时,神经细胞、小胶质细胞和血管内皮细胞合成 MMP-9 分泌增多,从而降解细胞外基质,导致炎症加重和血脑屏障通透性

增高,增加脑组织损伤,引起神经功能损伤。前期的研究显示老年全麻患者术后血清 MMP-9 浓度与 POCD 发生率呈正相关^[14]。ADP 是一种在人的血浆中含量丰富具有抗炎作用的脂肪细胞因子,受体内的炎症因子、活性氧和转录因子等因素调控,如 TNF- α 、IL-6 等炎症介质抑制其表达与分泌。Pislopanagioti 等^[15]发现 ADP 表达和脂联素受体(AdipoR)广泛存在于垂体和大脑中,而且下丘脑与基底核存在的 AdipoR1 表明,ADP 可能参与中枢神经信号通路控制能量平衡和认知功能的活动,Li 等^[16]发现阿尔茨海默病患者血清 ADP 浓度与 POCD 程度呈负相关。本研究结果显示,与单纯全麻组比较,切皮后 15 min、术后 1 d 和 7 d 胸椎旁神经阻滞联合全麻组患者血清 MMP-9 浓度明显降低,而血清 ADP 浓度明显增高,且术后 7 d POCD 发生率明显降低,显示与单纯全身麻醉比较,胸椎旁神经阻滞联合全麻能明显减轻老年开胸手术患者脑损伤,抑制炎症反应,并能降低术后 7 d POCD 发生率。故认为:单纯全麻不能有效抑制胸腔镜手术患者的应激反应,导致炎症反应,使炎症细胞因子分泌增多,导致 MMP-9 的分泌增加,从而抑制 ADP 的表达和分泌,加上单纯全身麻醉在整个手术过程中麻醉用药较多,特别是阿片类药物,而阿片类药物可引起脑记忆和认知功能障碍^[17]。胸椎旁神经阻滞仅对一侧躯体神经进行阻滞,对机体的正常生理影响较小,阻滞传导疼痛的交感神经,有效抑制有害的应激反应和炎症反应,维持内环境的稳定^[18-19],从而减少对 ADP 分泌的抑制,并抑制 MMP-9 的分泌,这可能是该种麻醉方式改善患者术后认知功能的重要机制之一。

综上所述,胸椎旁神经阻滞联合全麻能改善老年开胸手术患者早期术后认知功能,可能与该麻醉方式抑制 MMP-9 和促进 ADP 表达和分泌有关。

参 考 文 献

- [1] Singh S, Jacob M, Hasnain S, et al. Comparison continuous between thoracic epidural block and continuous thoracic paravertebral block in the management of thoracic trauma. Med J Armed Forces India, 2017, 73(2): 146-151.
- [2] 王延平, 李海员, 杨少青, 等. 轻度认知障碍患者的神经心理学研究. 中华神经医学杂志, 2010, 9(4): 412-415.
- [3] Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. Anesthesiol, 2008, 108(1): 8-17.
- [4] Lu X, Jin X, Yang S, et al. The correlation of the depth of anesthesia and postoperative cognitive impairment: a meta-a-

- analysis based on randomized controlled trials. J Clin Anesth, 2018, 45: 55-59.
- [5] Tang Y, Ouyang W. Inflammation-relevant mechanisms for postoperative cognitive dysfunction and the preventive strategy. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2017, 42(11): 1321-1326.
- [6] Gaudet JG, Yocum GT, Lee SS, et al. MMP-9 levels in elderly patients with cognitive dysfunction after carotid surgery. J Clin Neurosci, 2010, 17(4): 436-440.
- [7] 谢海辉, 张曙, 李知平, 等. 远隔缺血后处理对大鼠心肌缺血再灌注时脂联素水平的影响. 中华麻醉学杂志, 2014, 34(11): 1386-1388.
- [8] 徐亚杰, 鲍红光, 王晓亮, 等. 脂联素对脓毒症大鼠肝组织 NLRP3 炎性小体及炎症因子表达的影响. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(9): 905-907.
- [9] Sun Y, Zhao D, Yang Y, et al. Adiponectin exerts cardioprotection against ischemia/reperfusion injury partially via calreticulin mediated anti-apoptotic and anti-oxidative actions. Apoptosis, 2017, 22(1): 108-117.
- [10] 谢海辉, 张曙, 黄德辉, 等. 依达拉奉对老年患者人工膝关节置换术后血清脂联素及术后认知功能的影响. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(4): 346-349.
- [11] 谢海辉, 张曙, 黄润成, 等. 不同镇静深度对老年全麻患者血清脂联素浓度的影响. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(9): 1078-1081.
- [12] Zhu A, Shen L, Xu L, et al. Suppression of Wnt5a, but not Wnts, relieves chronic post-thoracotomy pain via anti-inflammatory modulation in rats. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(1): 474-480.
- [13] Chen YQ, Jin XJ, Liu ZF, et al. Effects of stellate ganglion block on cardiovascular reaction and heart rate variability in elderly patients during anesthesia induction and endotracheal intubation. J Clin Anesth, 2015, 27(2): 140-145.
- [14] Xie H, Huang D, Zhang S, et al. Relationships between matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) serum levels and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anesthesia. Aging Clin Exp Res, 2016, 28(6): 1075-1079.
- [15] Psilopanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, et al. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. Neuroendocrinology, 2009, 89(1): 38-47.
- [16] Li W, Tian Y, Deng YY, et al. Correlation between serum adiponectin level and cognitive function in patients with Alzheimer's disease. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2016, 37(4): 542-545.
- [17] Brock C, Olesen SS, Olesen AE, et al. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. Drugs, 2012, 72(14): 1847-1865.
- [18] Copik M, Bialka S, Daszkiewicz A, et al. Thoracic paravertebral block for postoperative pain management after renal surgery: a randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol, 2017, 34(9): 596-601.
- [19] 杨纲华, 林静丽, 何绮桃, 等. 超声引导下连续胸椎旁神经阻滞对开胸术后肺功能的影响. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(2): 118-121.

(收稿日期: 2018-02-28)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》对来稿署名的要求

作者姓名在文题下方按序排列, 一般不宜超过 6 位。排序应在投稿时确定, 在编排过程中不应再作更换, 如欲更换第一作者, 需出具单位证明和由全体作者签名的申请。作者单位的邮编、所在城市、单位名称的全称和科室在首页脚注中说明。若其他作者不属同一单位, 需写出各自单位, 并在单位后用括号列出作者的姓名。作者应具备的条件: (1) 参与选题和设计, 或参与资料的分析和解释; (2) 起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容; (3) 能对编辑部的修改意见进行核修, 在学术上进行答辩, 并最终同意该文发表者。以上 3 条均需具备。“通信作者”系指研究生课题论文的导师或直接指导者、相关科研项目课题负责人及该文的主要责任者和联系者。“通信作者”对论文应具有与第一作者同等的权利和义务。