

· 综述 ·

肿瘤手术常见麻醉方式、药物选择和术中管理对老年患者预后的影响

黄文雯 李沐寒 王东信

癌症是全球范围内致病和致死的主要原因之一^[1]。在 2015 年 1 520 万新增癌症病例中, 超过 80% 的病例需要手术、甚至是多次手术。超过 60% 的新诊断癌症患者年龄在 65 岁以上^[2], 老年肿瘤患者是肿瘤学实践中最常见的人群。尽管手术是治疗大多数实体肿瘤最有效的手段, 但许多休眠的肿瘤细胞可能已经存在于远离原发病灶的部位, 手术治疗也可能通过淋巴系统和血流将肿瘤细胞从原发灶释放到循环系统中, 原发肿瘤手术切除后残留癌细胞的复发的原因仍是导致肿瘤患者死亡的主要原因。目前认为, 围术期(包括术前、术中和术后时期)是消除残留癌细胞的一个关键点, 一些围术期因素可能影响免疫功能与肿瘤生长能力之间的平衡, 最终可能影响远期疗效^[3]。

目前, 对于手术应激和围术期干预对癌症手术患者的影响及其机制的认识还远远没有完善。实验室研究的结果表明围术期广泛存在的肾上腺素能促炎通路加速癌症的进展, 但该通路可通过改进手术方式(如微创手术)和麻醉方案(如全身麻醉或区域阻滞麻醉)进行调节。围术期常用的全身麻醉药物(如吸入麻醉药、静脉麻醉药和阿片类药物)也可能影响肿瘤细胞和免疫细胞的行为, 表明麻醉药物的选择可能与远期的癌症结局相关。值得关注的是, 由于缺乏有力的前瞻性研究证据支持, 现有的临床实践指南并未涉及癌症手术期间麻醉方法、麻醉药物、其他辅助药物(如非甾体抗炎药)的选择对癌症结局的潜在影响。

本文从围术期免疫抑制入手, 分别针对肿瘤手术常用麻醉方法、药物及术中管理中的相关因素对癌症转移复发和患者远期预后影响的文献给予评述, 探讨围术期管理对癌症患者预后的影响, 从而使得更多老年患者有可能从肿瘤手术中获益。

围术期免疫抑制与肿瘤转移

肿瘤转移很大程度上取决于肿瘤自身转移潜能与宿主抗转移防御反应之间的平衡。细胞免疫是参与机体抗肿瘤的主要免疫效应, 其中以自然杀伤(natural killer, NK)细胞、CD4⁺辅助性 T(T helper, Th)细胞和 CD8⁺细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)介导的细胞免疫最为重要。具体来讲, NK 细胞、Th1 细胞和 CTL 细胞是主要的抗肿瘤免疫细胞, 而 Th2 细胞和调节性 T(regulatory T,

Treg)细胞可促进肿瘤的发生发展。

大型手术引起的细胞免疫抑制可以持续至术后几天, 体液免疫保持相对稳定。围手术期有利于维持细胞免疫效应的细胞因子如 IL-2、IL-12 和 INF- γ 明显减少, 与此同时干扰细胞免疫的细胞因子如 IL-6、TNF α 随之增加。此外, 外周血中 NK 细胞、CTL 和 Th 细胞数量均会降低。研究表明免疫抑制会在术后第 3 天达到高峰, 在此期间, 为微小的残留肿瘤病灶的生长和扩散提供机会。

手术促进肿瘤转移的潜在机制如下: 首先, 在手术过程中处理和破坏肿瘤, 可使肿瘤细胞进入循环系统; PCR 可检测出手术后患者的血液中肿瘤基因增多^[4]。其次, 原发肿瘤的存在可能会抑制血管生成, 但是当肿瘤切除后会消除这种抗血管生成的作用, 有潜在促进微小残留病灶发生发展的可能^[5]。此外, 手术期间局部和全身释放生长因子可促进局部和远处的肿瘤复发。其中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、TGF- β 和 VEGF 水平增加, 而血管抑制素和内皮抑素等抗血管生成因子可能减少^[6]。另外, 如前所述, 手术可以引起免疫抑制, 尤其是细胞免疫。而最新的研究发现, 手术伤口愈合所引起的系统性炎症反应破坏了特异性 T 淋巴细胞对肿瘤的抑制, 促进了肿瘤的复发和转移, 而一些常用的抗炎药物可以帮助免疫系统恢复对肿瘤的抑制从而可能减少肿瘤复发和转移^[7]。

麻醉方式选择对肿瘤预后的影响

肿瘤手术中的常见麻醉方式包括全身麻醉和区域阻滞麻醉。研究发现, 与全身麻醉比较, 区域麻醉在维持术后细胞免疫功能方面具有更大的优势, 从而可能对减少肿瘤术后复发转移起到积极的作用。

首先, 手术应激引起的交感神经递质和糖皮质激素的释放可直接促进肿瘤的发生并抑制细胞免疫效应。围手术期应用区域阻滞有效阻断伤害刺激传入中枢神经系统, 减少疼痛的产生, 进而减少血浆中上述介质的产生, 减轻细胞免疫的抑制。研究显示与全身麻醉组比较, 在结肠癌手术中采用硬膜外麻醉的患者血浆中肾上腺素和皮质醇浓度较低, NK 细胞的功能得到更好地保护。

其次, 手术应激引起促炎因子的大量释放产生细胞免疫抑制。有证据表明多种癌症的发生发展均会受到肿瘤微环境中炎症反应的极大影响。Kun 等^[8]在胃癌手术患者中发现, 复合硬膜外麻醉可以降低促肿瘤发生因子 IL-6 的释放, 相对维持抗肿瘤发生因子 IL-2、IL-10 的水平, 并且可以维持 NK 细胞的免疫活性。

再者,区域麻醉联合全身麻醉或者在某些情况下替代全身麻醉可以减少吸入麻醉药和阿片类药物的使用,而上述药物的使用被认为可能具有直接促进肿瘤进展的作用。Wada 等^[9]研究表明与七氟醚全身麻醉比较,在小鼠剖腹手术期间联合蛛网膜下腔麻醉可以通过维持 Th1/Th2 细胞比例平衡从而减少肿瘤细胞肝转移的发生。Desmond 等^[10]研究发现与吸入麻醉药物-阿片类药物平衡麻醉比较,静脉麻醉-椎旁阻滞可以增加乳腺癌患者肿瘤组织中 NK 细胞和 CD4⁺T 细胞的浸润。

麻醉药物选择对肿瘤预后的影响

吸入麻醉药 吸入麻醉药是肿瘤手术中常用的麻醉药物,可单独或复合静脉麻醉药物维持全身麻醉。体外研究表明吸入麻醉药对肿瘤细胞生物学具有直接作用^[11],可诱导肿瘤的有丝分裂发生、血管生成并增强转移相关细胞信号的转导,促进肿瘤转移。除此之外,挥发性麻醉剂可抑制 NK 细胞活性、诱导免疫活性细胞如人类 T-淋巴细胞和 NK 细胞的凋亡并可上调缺氧诱导因子(hypoxia inducible factors, HIFs)。在一项针对吸入麻醉和静脉麻醉对癌症手术患者远期生存影响的大样本量回顾性研究中,接受吸入麻醉患者的死亡率较丙泊酚静脉麻醉高出 50%,吸入麻醉校正后的风险比为 1.46(95%CI 1.29~1.66)^[12]。尽管如此,最近的一项纳入了四篇倾向性评分校正后的回顾性研究的系统回顾结论认为,虽然与吸入麻醉比较,全凭静脉麻醉可能是癌症手术中的首选,但目前证据仍然不足,需要大规模的癌症特异性随机对照研究来消除未知混杂因素的影响^[13]。

静脉麻醉药 丙泊酚是临床上最常用的静脉麻醉药物,具有镇静和催眠作用。许多研究发现丙泊酚似乎可以减弱围术期免疫抑制,并且比挥发性药物具有更低的炎症反应。先前的一项回顾性研究纳入了 2838 例接受乳腺癌、结肠癌或直肠癌手术的患者,比较术后总生存率,研究表明使用丙泊酚患者术后 1 年和 5 年生存率在三种肿瘤类型中均高于使用七氟醚的患者,提示癌症手术中丙泊酚全凭静脉麻醉可能优于挥发性麻醉药全身麻醉^[14]。另一项研究回顾性分析了丙泊酚全凭静脉麻醉与七氟醚吸入麻醉对改良根治性乳腺癌切除术后肿瘤复发和患者总生存率的影响,尽管丙泊酚组使用了更多的阿片类药物,但与七氟醚组比较仍具有更低的 5 年复发率^[15]。这些研究表明,丙泊酚可能对肿瘤手术后癌细胞生长起到抑制作用。

静脉麻醉药依托咪酯对血流动力学的影响很小,临床上常用于老年或血流动力学不稳定的患者,但考虑到它对肾上腺皮质功能的抑制,依托咪酯一般不用于免疫抑制或脓毒症患者。依托咪酯对癌症影响的相关文献较少,一项小样本量的临床研究中发现依托咪酯对肺癌患者免疫功能的影响小于丙泊酚^[16]。

氯胺酮是临床上常用的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗药之一,氯胺酮在实验室研究中表现出对巨噬细

胞,淋巴细胞和肥大细胞的免疫调节作用。在近期的一项细胞研究中,氯胺酮作为 NMDA 抑制剂可抑制胰腺癌细胞的增殖和凋亡^[17]。故氯胺酮因其抑制免疫功能而具有促癌作用,但其对癌细胞的直接作用仍然值得商榷,相关的临床研究证据仍然匮乏。

阿片类药物 阿片类药物不仅用于术中镇痛,它还是癌症患者术后急性疼痛和慢性疼痛治疗的重要组成部分,吗啡、芬太尼、舒芬太尼等都是常用阿片类药物。

在一项对 901 例非小细胞肺癌(NSCLC)手术患者的临床回顾性观察中发现,术中芬太尼当量与 I 期非小细胞肺癌患者无复发生存期之间存在关联的趋势(风险比 HR=1.12, 95%CI 0.99~1.27, P=0.053),但 II 期和 III 期患者中并没有发现此种关联,提示在疾病早期患者中阿片类药物的减少可能与较长的无复发生存期有关。在 I 期患者的总生存期中也发现了类似的关联,术中芬太尼当量是 I 期 NSCLC 患者总生存期的独立危险因素(HR=1.15, 95%CI 1.01~1.32, P=0.036)^[18]。Maher 等^[19]回顾了 99 例经活检确诊为非小细胞肺癌、接受胸腔镜肺叶切除手术的患者术后 5 年复发的情况,研究发现复发患者和未复发患者在术后 96 h 内阿片类药物用量平均值分别为 232 mg 和 124 mg 吗啡当量(P=0.02),提示术后阿片类药物用量增加与 5 年内非小细胞肺癌复发率增高有关。然而,在一项临床随机对照研究中,阿片类药物芬太尼组和罗哌卡因组用于腹腔镜结肠癌切除术时在免疫抑制及短期复发和转移率方面差异无统计学意义^[20]。但是此研究仅进行了为期 12 个月的短期随访,免疫功能的评估仅包括了 NK 细胞杀伤活性(NKCC)和 IL-2 的评估,没有包括 T 辅助细胞和细胞毒性 T 细胞。

阿片类药物与肿瘤复发以及癌症患者预后的关系相关证据仍然不足,现有证据主要来自体外细胞实验和动物模型,虽然已经出现了部分回顾性研究和小型随机对照研究的结果,但仍然缺乏大规模临床随机对照研究证据的支持。过分强调阿片类药物潜在促肿瘤复发转移的作用而限制其在围术期的应用,可能危害患者的利益。阿片类药物仍是围术期镇痛的重要组成部分。

非甾体抗炎药 非甾体抗炎药(NSAIDs)是围术期常用的辅助镇痛药物,其作用机制是抑制环氧合酶(COX)活化进而抑制前列腺素(PG)生成。目前的观点认为,炎症是肿瘤进展的关键组成部分,传统的 NSAIDs 和选择性 COX-2 抑制剂在肿瘤手术多模式镇痛中具有重要的作用。

目前关于 NSAIDs 在围术期使用与肿瘤结局的研究仍然较少。Forget 等^[21]对肺癌患者进行了一项观察性研究,结果显示手术开始时给予 NSAIDs 是术后转移率降低的独立预测因素。Choi 等^[22]回顾性分析了接受肺癌切除手术的非小细胞肺癌患者,发现在单因素分析中酮洛酸的使用很可能与更佳的肺癌预后相关(P=0.05)。Forget 等^[23]对 720 例乳腺癌患者进行的回顾性研究结果表明,乳腺癌患者术中使用酮洛酸或双氯芬酸可延长无复发生存期和总生存

期;在同一组患者中,术前嗜中性粒细胞与淋巴细胞的比值和生存率降低有关。然而在因局限性前列腺癌接受根治性前列腺切除术治疗的 1 111 例患者中进行的类似回顾性研究结果表明,围术期使用酮咯酸未能显示任何生存上的获益^[24]。

糖皮质激素 糖皮质激素具有免疫调节作用,可抑制 NK 细胞功能并直接影响淋巴细胞功能和细胞因子的产生,在血液系统恶性肿瘤治疗领域应用广泛。

地塞米松是围术期常用的糖皮质激素,具有抗炎、抗过敏、抗休克和止吐等作用。全身麻醉诱导中,常予以小剂量地塞米松作为术后恶心呕吐的预防用药。Cata 等^[25]对 I-IIIa 期非小细胞肺癌患者术后远期生存的回顾性研究中发现,术中地塞米松的使用对术后无复发生存期和总生存期没有影响。Merk 等^[26]研究了预防恶心呕吐剂量(4~10 mg)的地塞米松对子宫内膜癌患者术后无复发生存期的影响,研究结果显示地塞米松使用并不增加患者术后复发风险。相比之下,Call 等^[27]对胰腺癌患者术后生存情况的回顾性研究结果表明,术中使用地塞米松较不使用者,风险比下降 44%(HR=0.56, 95%CI 0.38~0.87),术中使用地塞米松与术后生存期延长有关。目前为止糖皮质激素对于不同类型肿瘤作用不同的机制仍未明确,临床回顾性研究的结论不一,考虑到围术期糖皮质激素的广泛使用,此领域尚需更多循证医学证据支持。

α_2 -受体激动药 右美托咪定是一种高度选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动药,越来越多地用于整个围术期镇静和镇痛,具有镇静、抗焦虑、镇痛和抑制交感神经的作用。最近的一项使用了倾向性评分的临床回顾性研究中^[28],术中使用右美托咪定并不是非小细胞肺癌术后无复发生存期的独立预测因素(匹配患者中 HR=1.18, 95%CI 0.91~1.153, $P=0.199$),但与术后总生存期缩短相关(HR=1.28, 95%CI 1.03~1.59, $P=0.024$),此研究结果尚需进一步随机对照研究的证实。

术中麻醉管理对肿瘤预后的影响

高血压与低血压 围术期引起血压偏离正常生理范围的因素很多,术前紧张恐惧等心理应激因素、营养不良、脱水、术中麻醉深度不当、手术操作刺激、术中出血等均可引起血压波动。围术期高血压和低血压不仅与老年患者心血管不良事件、器官损伤、近期和远期死亡率有关,一些临床研究发现,肿瘤手术围术期高血压或低血压还可能对肿瘤结局产生影响。1991 年 Younes 等^[29]首先报道了术中低血压次数是影响结直肠癌肝转移患者肿瘤生长和复发的重要因素。这项观察研究纳入 113 例患者,术中低血压的定义为 MAP 低于基线 MAP 的 80%,但是研究中并没有提及测量方法、最小测量间隔等一些关键因素,对基线 MAP 的定义为手术切皮时的血压,有可能导致基线偏高,进而高估了术中低血压的发生率。Park 等^[30]对肾细胞癌手术患者的回顾性研究发现,术前和术后血压大于或等于 160/100

mmHg 是患者总体死亡率的独立预测因素。在直肠癌手术中,术前收缩压升高(大于或等于 120/80 mmHg)是术后癌症特异生存率和无复发生存率的独立危险因素。上述观察性研究结果的发生机制尚不明确。

低体温 低体温定义为术中核心温度低于 36℃,近期中国的一项调查中发现术中低体温的发生率高达 44.3%。低体温与许多不良后果有关,如心血管事件、围术期出血、药物代谢紊乱和术后感染等。一项队列研究评估了低温对进行减瘤手术的晚期卵巢癌患者的影响,术中低体温患者总生存期明显缩短^[31]。

异体血输注 一项纳入了 38 926 例接受各种类型癌症手术患者的回顾性研究显示,术中输血对所有年龄组以及血细胞比容水平小于等于正常值患者的短期预后产生不利影响^[32]。此外,一项随机对照研究($n=198$)的结果显示,接受非限制性输血方案(血红蛋白低于 9 g/dL 时输注)的癌症患者术后短期生存优于接受限制性输血方案(仅在血红蛋白低于 7 g/dL 时输血)的患者^[33],近期针对重症患者的研究也发现了类似结果^[34]。然而,异体血输注对癌症结局的影响仍然充满争议。

小 结

综上所述,围术期广泛存在的免疫抑制、炎症反应、促进肿瘤血管生成和残余肿瘤细胞播散多种因素可能影响癌症患者术后结局。如何通过优化麻醉方案,最大限度减轻患者应激反应和全身炎症反应,保护老年患者免疫功能,选择合理的麻醉方式和适合的麻醉药物,维持围术期体内稳态,避免血压过低或过高、合理输血、防止术中低体温始终是围术期管理的重要目标。尽管尚未有充足证据支持改变肿瘤患者麻醉临床实践、实现上述目标,但是基于目前的研究证据认为:(1)与吸入麻醉药和阿片类药物比较,丙泊酚、区域麻醉用于癌症手术患者可能是较为理想的选择;(2)阿片类药物可能具有潜在的促肿瘤复发转移的作用,但尚不应因此严格限制其在临床中的应用;(3)传统的 NSAIDs 和选择性 COX-2 抑制剂在肿瘤手术多模式镇痛中具有重要作用;(4)围术期生理指标变化和术中麻醉管理对肿瘤预后的可能影响尚需进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Berger NA, Savvides P, Koroukian SM, et al. Cancer in the elderly. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2006, 117: 147-155, discussion 155-156.
- [3] Ben-David B. Anaesthesia in cancer surgery: can it affect cancer survival? Curr Clin Pharmacol, 2016, 11(1): 4-20.
- [4] Yamaguchi K, Takagi Y, Aoki S, et al. Significant detection of circulating cancer cells in the blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction during colorectal cancer resection. Ann Surg, 2000, 232(1): 58-65.

- [5] Holmgren L, O'reilly MS, Folkman J. Dormancy of micro-metastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med*, 1995, 1(2): 149-153.
- [6] Biki B, Mascha E, Moriarty DC, et al. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence; a retrospective analysis. *Anesthesiology*, 2008, 109(2): 180-187.
- [7] Krall JA, Reinhardt F, Mercury OA, et al. The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy. *Sci Transl Med*, 2018, 10(436): pii: ean 3464.
- [8] Kun L, Tang L, Wang J, et al. Effect of combined general/epidural anesthesia on postoperative NK cell activity and cytokine response in gastric cancer patients undergoing radical resection. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(132): 1142-1147.
- [9] Wada H, Seki S, Takahashi T, et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving th1/th2 cytokine balance. *Anesthesiology*, 2007, 106(3): 499-506.
- [10] Desmond F, McCormack J, Mulligan N, et al. Effect of anaesthetic technique on immune cell infiltration in breast cancer: a follow-up pilot analysis of a prospective, randomised, investigator-masked study. *Anticancer Res*, 2015, 35(3): 1311-1319.
- [11] Luo X, Zhao H, Hennah L, et al. Impact of isoflurane on malignant capability of ovarian cancer in vitro. *Br J Anaesth*, 2015, 114(5): 831-839.
- [12] Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term survival for patients undergoing volatile versus iv anesthesia for cancer surgery: a retrospective analysis. *Anesthesiology*, 2016, 124(1): 69-79.
- [13] Soltanizadeh S, Degett TH, Gögenur I. Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: a systematic review. *J Clin Anesth*, 2017, 42: 19-25.
- [14] Enlund M, Berglund A, Andreasson K, et al. The choice of anaesthetic—sevoflurane or propofol—and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis. *Ups J Med Sci*, 2014, 119(3): 251-261.
- [15] Lee JH, Kang SH, Kim Y, et al. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study. *Korean J Anesthesiol*, 2016, 69(2): 126-132.
- [16] Liu J, Dong W, Wang T, et al. Effects of etomidate and propofol on immune function in patients with lung adenocarcinoma. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12): 5748-5755.
- [17] Malsy M, Gebhardt K, Gruber M, et al. Effects of ketamine, s-ketamine, and mk 801 on proliferation, apoptosis, and necrosis in pancreatic cancer cells. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 111.
- [18] Cata JP, Keerty V, Keerty D, et al. A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med*, 2014, 3(4): 900-908.
- [19] Maher DP, Wong W, White PF, et al. Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis. *Br J Anaesth*, 2014, 113 Suppl 1: i88-i94.
- [20] Kim SY, Kim NK, Baik SH, et al. Effects of postoperative pain management on immune function after laparoscopic resection of colorectal cancer: a randomized study. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(19): e3602.
- [21] Forget P, Machiels JP, Coulie PG, et al. Neutrophil: lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20 Suppl 3: S650-S660.
- [22] Choi JE, Villarreal J, Lasala J, et al. Perioperative neutrophil: lymphocyte ratio and postoperative nsaid use as predictors of survival after lung cancer surgery: a retrospective study. *Cancer Med*, 2015, 4(6): 825-833.
- [23] Forget P, Bentin C, Machiels JP, et al. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery. *Br J Anaesth*, 2014, 113 Suppl 1: i82-i87.
- [24] Forget P, Tombal B, Scholtes JL, et al. Do intraoperative analgesics influence oncological outcomes after radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 28(12): 830-835.
- [25] Cata JP, Jones J, Sepesi B, et al. Lack of association between dexamethasone and long-term survival after non-small cell lung cancer surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(4): 930-935.
- [26] Merk BA, Havrilesky LJ, Ehrisman JA, et al. Impact of postoperative nausea and vomiting prophylaxis with dexamethasone on the risk of recurrence of endometrial cancer. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(3): 453-458.
- [27] Call TR, Pace NL, Thorup DB, et al. Factors associated with improved survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: a multivariable model. *Anesthesiology*, 2015, 122(2): 317-324.
- [28] Cata JP, Singh V, Lee BM, et al. Intraoperative use of dexmedetomidine is associated with decreased overall survival after lung cancer surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2017, 33(3): 317-323.
- [29] Younes RN, Rogatko A, Brennan MF. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 1991, 214(2): 107-113.
- [30] Park B, Jeong BC, Seo SI, et al. Influence of body mass index, smoking, and blood pressure on survival of patients with surgically-treated, low stage renal cell carcinoma: a 14-

- year retrospective cohort study. J Korean Med Sci, 2013, 28 (2): 227-236.
- [31] Moslemi-Kebria M, El-Nashar SA, Aletti GD, et al. Intraoperative hypothermia during cytoreductive surgery for ovarian cancer and perioperative morbidity. Obstet Gynecol, 2012, 119(3): 590-596.
- [32] Al-Refaie WB, Parsons HM, Markin A, et al. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. Surgery, 2012, 152(3): 344-354.
- [33] de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. Anesthesiology, 2015, 122 (1): 29-38.
- [34] Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, et al. Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: the transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial. Crit Care Med, 2017, 45 (5): 766-773.

(收稿日期:2018-03-27)

· 综述 ·

经皮穴位电刺激预防老年患者术后认知功能障碍的研究进展

张鹏辉 王秀丽

POCD是指术前认知功能正常的患者,在术后出现记忆力、抽象思维和定向力障碍,同时伴有社会活动能力的减退,临床上表现为焦虑、精神错乱、学习记忆能力损害、人格改变等^[1]。POCD的发病机制未明,其风险主要与手术因素:如长时间或大型手术,术中或术后并发症,二次手术;麻醉因素:如长效麻醉药,内环境明显紊乱,低氧低灌注导致的器官缺血,术中或术后的麻醉相关并发症;以及高龄等因素有关^[2]。Vacas等^[3]研究表明,术后炎性介质分泌增加引起的中枢神经系统损伤也是导致POCD的重要机制之一。目前,国内外尚无治疗POCD的有效方法,均以预防为主。

针灸作为我国传统医学的精髓,现已逐渐发展为治疗疾病谱的有效工具。此外,世界卫生组织早于2010年已认定40余种疾病可从针灸治疗中获益^[4]。随着对针刺疗法作用机制的深入了解,研究者们尝试以传统中医经络理论为指导,并结合国外经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)技术创造性地研发出了TEAS这一新型针灸疗法。TEAS是一种非侵入性电刺激技术,通过对放置在穴位表面的电极追加脉冲刺激,使患者产生可感知的感觉,与传统针灸和电针(electroacupuncture, EA)比较,它不直接刺入皮肤,很大程度上避免感染风险;同时,还具备无痛、参数统一、操作简便等多重优点,从而易于被患者接受。近年来TEAS临床应用广泛,对胃肠道及生殖功能的改善、脑保护以及急慢性疼痛的治疗等方面均有所益。此外,近期研究表明,TEAS可平衡自主神经系统,抑制神经细胞凋亡,阻碍小胶质细胞活化,减弱氧化应激,抑

制中枢和周围炎症反应,发挥脑保护作用^[5]。因此,本文就近年来运用TEAS预防术后认知功能障碍的研究做一综述。

不同频率的TEAS对POCD的预防作用

韩济生等基于动物实验的研究结果,首次提出不同频率的TEAS可以激活脑内不同的神经递质和神经肽。其研究证实,2Hz的低频刺激可以激活内啡肽、内吗啡肽、脑啡肽等阿片肽及5-羟色胺、去甲肾上腺素等单胺类物质,100Hz的高频刺激则可刺激脊髓释放强啡肽,由此证实不同频率的电针可刺激机体通过不同机制发挥效应^[6]。此外,研究表明,2/100Hz的疏密波电刺激可使体内IL-1及IL-6因子分泌减少,从而抑制炎症反应,减轻患者围术期机体的应激性刺激,保护各组织器官功能^[7]。魏巍等^[8]为了评价不同频率TEAS对患者术后认知功能的影响,选取择期行妇科腹腔镜手术患者80例,随机分为四组,每组20例,N组为空白对照组,E1、E2和E3组患者均于术中在内关穴、百会穴和风池穴三处行TEAS,频率分别设置为2Hz,100Hz,2/100Hz,术毕通过简易智力状态量表(mini-mental state examination, MMSE)统计四组患者POCD发生率的差异。结果发现,电刺激内关、百会和风池穴可提高MMSE评分,并有效降低了妇科腹腔镜手术患者POCD的发生率,但不同频率参数的刺激效果差异无统计学意义。

为了进一步研究TEAS对择期行妇科腹腔镜手术患者术后认知功能的影响并探讨其发生的可能机制,魏巍等^[9]随机选取患者40例,随机分为两组,每组20例,N组为对照组,E组患者于术中在内关穴、百会穴和风池穴三处给予TEAS,观察两组患者血清学指标神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100-β蛋白(S100-β)水平及POCD发生率之间的差异。结果发现,与N组比较,E组NSE、S100-β水平及

DOI:10.12089/jca.2018.07.024

基金项目:河北省卫计委资助课题(GL201629)

作者单位:050017 河北医科大学第三医院麻醉科

通信作者:王秀丽,Email: wangxl301@aliyun.com