

## · 临床研究 ·

# 老年肺叶切除术患者围术期血清基质金属蛋白酶-9 及脂联素浓度与术后谵妄的关系

谢海辉 杜巍 周建平 张曙 黄润成 韩琪

**【摘要】 目的** 评价老年肺叶切除术患者围术期血清基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 及脂联素 (adiponectin, ADP) 浓度与术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 的相关性。**方法** 选择择期全麻下行肺叶切除术老年患者 73 例,男 38 例,女 35 例,年龄 65~80 岁, BMI<24 kg/m<sup>2</sup>, ASA I 或 II 级,术后 24、48 和 72 h 采用中文版意识模糊评估量表评估认知功能,根据患者是否发生 POD 将患者分为两组:POD 组和非 POD 组。于麻醉诱导前 5 min (T<sub>0</sub>)、气管拔管即刻 (T<sub>1</sub>)、术后 24 h (T<sub>2</sub>)、术后 48 h (T<sub>3</sub>) 和术后 72 h (T<sub>4</sub>) 采集静脉血样,测定血清 MMP-9 及 ADP 浓度。**结果** 13 例患者发生 POD,发生率为 17.8%。与 T<sub>0</sub> 时比较, T<sub>1</sub>—T<sub>4</sub> 时 POD 组血清 MMP-9 浓度明显升高,血清 ADP 浓度明显降低 ( $P<0.05$ ); T<sub>1</sub> 时非 POD 组 MMP-9 浓度明显升高,血清 ADP 浓度明显降低 ( $P<0.05$ )。T<sub>1</sub>—T<sub>4</sub> 时 POD 组血清 MMP-9 浓度明显高于,ADP 浓度明显低于非 POD 组 ( $P<0.05$ )。**结论** 围术期血清 MMP-9 浓度升高与 ADP 浓度下降可能参与老年肺叶切除术患者 POD 发生的病理生理过程。

**【关键词】** 基质金属蛋白酶-9;脂联素;老年;肺叶切除术;术后谵妄

**Relationship between the concentrations of matrix metalloproteinase-9 and adiponectin and postoperative delirium in perioperative serums of elderly patients undergoing lobectomy** XIE Haihui, DU Wei, ZHUO Jianping, ZHANG Shu, HUANG Runcheng, HAN Qi. Department of Anesthesiology, the People Hospital of Dongguan, Dongguan 523018, China

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

**【Abstract】 Objective** To evaluate the correlation between the concentrations of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and adiponectin (ADP) and postoperative delirium (POD) in perioperative serum of elderly patients undergoing lobectomy. **Methods** Seventy-three elderly patients undergoing lobectomy under general anesthesia, 38 males and 35 females, aged 65 - 80 years, BMI < 24 kg/m<sup>2</sup>, falling into ASA physical status I or II, were selected in some suitable period. All patients were divided into POD group and non-POD group according to the Chinese Version of Consciousness Assessment Scale at 24 hours, 48 hours, and 72 hours after operation, and their blood samples were collected 5 minutes before induction of anesthesia (T<sub>0</sub>), at the time of tracheal extubation (T<sub>1</sub>) and at postoperative 24 hours (T<sub>2</sub>), 48 hours (T<sub>3</sub>), and 72 hours (T<sub>4</sub>) to determine the concentrations of MMP-9 and ADP in their serums. **Results** POD occurred in 19 patients, with the incidence rate of 17.8%. The concentrations of MMP-9 at T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub> were significantly higher than those before lobectomy in serums in POD group, while the concentrations of ADP in serums were significantly lower than those before lobectomy ( $P<0.05$ ). The concentrations of MMP-9 in serums at T<sub>1</sub> were significantly higher than those before lobectomy in non-POD group, while the concentrations of ADP in serums were significantly lower than those before lobectomy ( $P<0.05$ ). In the comparison between the two groups, the concentrations of MMP-9 in POD group at T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub> were significantly higher than those in non-POD group, while the concentrations of ADP in POD group were significantly lower than those in non-POD group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The serum level of MMP-9 is increased and ADP is decreased in perioperative, which maybe involved in the pathophysiological process of POD in elderly patients undergoing lobectomy.

**【Key words】** Metalloproteinase-9; Adiponectin; Elderly; Lobectomy; Postoperative delirium

DOI: 10.12089/jca.2019.02.012

基金项目:广东省东莞市社会科技发展重点项目 (2017

507150715001459); 广东省医学科研基金项目 (C2018055)

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); 广东省东莞市人民医院胸心外科 (杜巍、周建平)

通信作者:周建平, Email: xhh900@163.com

术后谵妄(postoperative delirium, POD)是患者在经历手术后出现的急性认知功能改变,表现为随时间波动的意识改变和注意力不集中,主要发生在术后 24~72 h。围术期中枢神经炎症反应是 POD 主要的发病机制之一。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是一组  $Zn^{2+}$  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。MMP-9 的异常表达与血脑屏障被破坏直接相关,是导致血管源性脑水肿和继发性脑组织损伤的关键因素<sup>[1]</sup>。本课题组前期研究发现,MMP-9 与老年患者 POD 的发生关系密切<sup>[2]</sup>。脂联素(adiponectin, ADP)是体内的一种激素蛋白,有抗炎、抗氧化及降血糖等多种活性,对细胞、组织、器官具有保护作用<sup>[3-5]</sup>,通过上调 ADP 的分泌能改善术后认知功能<sup>[6-7]</sup>。但围术期血清 MMP-9、ADP 浓度变化是否参与 POD 的病理生理过程尚不明确。本研究拟探讨老年全麻患者围术期血清 MMP-9、ADP 浓度变化与 POD 的关系,为进一步研究 POD 的预防和治疗提供参考。

### 资料与方法

**一般资料** 本研究经东莞市人民医院医学伦理委员会审核同意(2016 年伦审 77 号),患者或委托人签署知情同意书。选择择期全麻下行肺叶切除术老年患者,年龄 65~80 岁, BMI $<24\text{ kg/m}^2$ , ASA I 或 II 级,术前简易智能精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)评分 $\geq 24$  分。排除标准:合并严重精神疾病、严重心脑血管疾病及心、肝、肾等重要器官功能障碍,有严重听力障碍、视力或因其他原因与访视者无法交流,手术时间 $>3\text{ h}$  及术中出血量 $>800\text{ ml}$ 。根据术后 72 h 内是否发生 POD 将患者分为两组:POD 组和非 POD 组。

**麻醉方法** 患者入室后,开放上肢外周静脉,并行桡动脉穿刺,监测 ECG、 $SpO_2$ 、RR、 $P_{ET}CO_2$  及 BIS 值。所有患者均采用支气管内全麻,不使用术前药。依次静注舒芬太尼  $0.4\text{ }\mu\text{g/kg}$ 、依托咪酯  $0.3\text{ mg/kg}$ 、顺式阿曲库铵  $0.2\text{ mg/kg}$ ,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,  $V_T$   $6\sim 8\text{ ml/kg}$ 、RR 15 次/分、I:E 1:2,通过调节  $V_T$  与 RR 将  $P_{ET}CO_2$  维持在  $30\sim 35\text{ mmHg}$ 。术中麻醉维持:恒速输注丙泊酚、瑞芬太尼及顺式阿曲库铵,维持 BIS 值在 40~50。

术后送 PACU,记录术中尿量、出血量及输液输血量,术中采用去氧肾上腺素注射液或乌拉地尔注

射液维持患者血压波动不超过基础值的 20%。术后均行 PCIA,镇痛药物配制:舒芬太尼  $100\text{ }\mu\text{g}$ +氟比洛芬酯  $200\text{ mg}$ +托烷司琼  $8\text{ mg}$ ,用生理盐水稀释至  $200\text{ ml}$ ,背景输注速率  $2\text{ ml/h}$ ,PCA 剂量  $2\text{ ml}$ ,锁定时间  $15\text{ min}$ 。术后采用 VAS 评分(0 分,无痛;10 分,无法忍受的剧痛)评估疼痛程度,维持 VAS 评分 $\leq 3$  分。

**谵妄诊断** 术后 24、48 及 72 h,参照文献[8]对患者进行中文版意识模糊评估量表(CAM-CR)测试,评估认知功能。CAM-CR 量表包括起病缓急程度、注意力障碍、思维混乱意识障碍、定向障碍、记忆减退、知觉障碍、亢奋、反应呆滞、病情波动、睡眠—觉醒周期改变,各测试项目的标准根据症状严重程度分为:1 分;轻度,2 分;中度,3 分;重度;总分 11~44 分。术后 72 h 内总分 $\geq 22$  分为发生 POD,纳入 POD 组。

**观察指标** 分别于麻醉诱导前 5 min( $T_0$ )、气管拔管即刻( $T_1$ )、术后 24 h( $T_2$ )、术后 48 h( $T_3$ )及术后 72 h( $T_4$ )时,采集颈内静脉血样  $3\text{ ml}$ ,离心法离心( $3\text{ }500\text{ r/min}$  离心  $10\text{ min}$ )分离血浆,取上清液保存于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱待测,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测患者血清 MMP-9、ADP 浓度,试验操作严格按照试剂盒说明书进行。

**统计分析** 采用 SPSS 21.0 软件学软件进行分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用成组  $t$  检验,组内比较采用重复测量设计的方差分析;偏态分布计量资料以中位数( $M$ )和四分位数间距( $IQR$ )表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

本研究初始纳入 83 例患者,其中 7 例术后失访,3 例术后出现并发症转 ICU 治疗,最终共有 73 例患者完成了本研究,POD 组 13 例,非 POD 组 60 例,POD 发生率为 17.8%。

POD 组女性患者比例明显低于,ASA 分级明显高于,年龄明显大于非 POD 组( $P<0.05$ )。两组患者年龄、BMI、麻醉时间、手术时间、术中失血量、术后 24 h VAS 疼痛评分、受教育程度差异无统计学意义(表 1)。

与  $T_0$  时比较,  $T_1$ — $T_4$  时 POD 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  $T_0$  时比较,  $T_1$ — $T_2$  时非 POD 组血清

表 1 两组患者一般情况的比较

| 指标                      | POD 组<br>(n=13)     | 非 POD 组<br>(n=60) |
|-------------------------|---------------------|-------------------|
| 男/女(例)                  | 9/4 <sup>a</sup>    | 29/31             |
| 年龄(岁)                   | 76.6±6.8            | 75.3±7.6          |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.6±1.3            | 22.9±1.8          |
| ASA I/II/III级(例)        | 0/2/11 <sup>a</sup> | 0/47/13           |
| 麻醉时间(min)               | 148.3±16.5          | 150.7±11.3        |
| 手术时间(min)               | 118.6±12.6          | 113.6±17.5        |
| 术中失血量(ml)               | 156.3±36.3          | 161.7±28.6        |
| 受教育程度[例(%)]             |                     |                   |
| 文盲                      | 2(15.4)             | 9(15.0)           |
| 小学                      | 5(38.4)             | 30(50.0)          |
| 初中                      | 3(23.1)             | 11(18.4)          |
| 高中                      | 2(15.4)             | 8(13.3)           |
| 高中以上                    | 1(7.7)              | 2(3.3)            |

注:与非 POD 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 

MMP-9 浓度明显升高( $P<0.05$ ), ADP 浓度明显降低( $P<0.05$ )。POD 组麻醉诱导后不同时点血清 MMP-9 浓度明显高于, ADP 浓度明显低于非 POD 组( $P<0.05$ )(表 2)。

## 讨 论

POD 是指患者在经历外科手术后出现的急性发作的意识混乱,伴注意力不集中,思维混乱、不连贯以及感知功能异常。发生的确切机制尚不明确,目前认为可能与中枢神经炎症反应、血脑屏障损伤及神经递质学说等机制有关。对 POD 筛选目前尚无统一标准,全球使用最广泛公认的谵妄筛查工具为意识模糊评估量表(CAM) DCAM 与 ICU 意识模糊评估量表(CAM-ICU), CAM-CR 量表适用于非精

神心理专业的医师护士筛查谵妄,且具有较高的敏感性(94%~100%)和特异性(90%~95%),而 CAM-ICU 适合患者气管内插管等无法言语配合时使用。POD 主要发生在术后 1 周内,集中表现在术后 24~72 h。因此,本研究采用 CAM-CR 量表于术后 24~72 h 对患者的 POD 进行诊断和评估。北京协和医院老年患者术后谵妄的流行病学调查结果显示,老年开胸手术患者术后 POD 发生率为 16.3%<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,老年肺叶切除术患者 POD 发生率为 17.8%,与先前调查结果基本一致,说明了本研究中对 POD 评定方法的有效性。

目前对 POD 发生的确切机制尚不明确,认为可能与中枢神经炎症反应、血脑屏障损伤及神经递质学说等机制有关。研究表明, MMP-9 分泌与表达和血脑屏障功能损伤密切相关<sup>[10]</sup>, 正常脑组织中 MMP-9 表达很低,当缺血缺氧因子与炎症因子的存在,小胶质细胞及血管内皮细胞合成分泌 MMP-9 增多,从而降解细胞外基质,导致炎症加重和血脑屏障功能受损,增加了外周血中儿茶酚胺类递质及炎症介质进入中枢,进而产生中枢单胺类递质浓度一过性异常,引起神经功能异常。前期研究发现血清 MMP-9 浓度与 POCD 的发生率呈明显正相关<sup>[2]</sup>, Bi 等<sup>[11]</sup>研究表明, MMP9 分泌增多破坏血脑屏障功能使炎症介质进行神经中枢是 POCD 发病重要因素。本研究结果显示 POD 组患者术后 24~72 h 血清 MMP-9 均较术前明显升高,而非 POD 组血清 MMP-9 水平术后 24 h 恢复至术前水平,提示老年肺叶切除术患者术后血清 MMP-9 浓度升高引起血脑屏障的损伤可能参与 POD 病理生理过程。

ADP 在人体血浆中的激素蛋白,其表达分泌受炎症因子、转录因子及激素等因素的影响, ADP 有广泛的生物学效应,近年来发现 ADP 表达及脂联素受体(AdipoR)广泛存在于垂体及大脑中,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较高的大脑功

表 2 两者患者不同时点血清 MMP-9 与 ADP 浓度的比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 指标           | 组别      | 例数 | T <sub>0</sub> | T <sub>1</sub>           | T <sub>2</sub>           | T <sub>3</sub>           | T <sub>4</sub>           |
|--------------|---------|----|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| MMP-9 (μg/L) | POD 组   | 13 | 296.8±43.6     | 573.6±58.6 <sup>ab</sup> | 493.6±56.4 <sup>ab</sup> | 426.7±53.6 <sup>ab</sup> | 393.1±48.3 <sup>ab</sup> |
|              | 非 POD 组 | 60 | 295.3±46.7     | 416.8±48.3 <sup>a</sup>  | 373.9±58.5 <sup>a</sup>  | 306.6±58.3               | 297.1±51.7               |
| ADP(mg/L)    | POD 组   | 13 | 9.3±1.4        | 4.0±1.5 <sup>ab</sup>    | 4.5±1.2 <sup>ab</sup>    | 5.3±1.4 <sup>ab</sup>    | 6.1±1.2 <sup>ab</sup>    |
|              | 非 POD 组 | 60 | 9.4±1.5        | 5.7±1.2 <sup>a</sup>     | 6.5±1.3 <sup>a</sup>     | 9.2±1.2                  | 9.3±1.1                  |

注:与 T<sub>0</sub>比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与非 POD 组比较,<sup>b</sup> $P<0.01$

能<sup>[12]</sup>。Waragai 等<sup>[13]</sup>研究发现,上调血清 ADP 浓度能改善阿尔茨海默病患者症状,徐亚杰等<sup>[14]</sup>研究表明,外源性脂联素可通过阻断海马 AGEs-ROS-ERS 通路降低老龄小鼠 POD 的发生。前期研究发现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 表达有关<sup>[15]</sup>。本研究发现 POD 组患者术后 24~72 h 血清 ADP 均较术前明显降低,且诱导后各时间血清 ADP 浓度均明显低于非 POD 组。说明患者术后 POD 的发生可能与血清 ADP 浓度降低有关,提示 ADP 是 POD 的保护因子,其作用可能是通过抗炎机制而实现。

综上所述,围术期血清 MMP-9 浓度升高与 ADP 浓度下降可能参与老年肺叶切除术患者 POD 发生的病理生理过程。但围术期血清 MMP-9 浓度升高与 ADP 浓度下降是否可早期预测老年患者 POD 还需进一步研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Sarami Foroshani M, Sobhani ZS, Mohammadi MT, et al. Fullerol nanoparticles decrease blood-brain barrier interruption and brain edema during cerebral ischemia-reperfusion injury probably by reduction of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 transcription. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(11): 3053-3065.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 谢海辉, 张曙, 黄德辉, 等. 依达拉奉对老年患者人工髋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.
- [7] Xie HH, Zhang S, Huang RC, et al. Impact of anesthesia depth on serum adiponectin, matrix metalloprotein 9 (MMP-9), and postoperative cognitive impairment in elderly patients with general anesthesia. *Biomedical Research*, 2017, 28(13): 5316-5321.
- [8] Coburn M, Sanders RD, Maze M, et al. The hip fracture surgery in elderly patients (HIPELD) study to evaluate xenon anaesthesia for the prevention of postoperative delirium: a multi-centre, randomized clinical trial. *Br J Anaesth*, 2018, 120(1): 127-137.
- [9] 谭刚, 郭向阳, 罗爱伦, 等. 老年非心脏手术患者术后谵妄的流行病学调查. *协和医学杂志*, 2011, 2(4): 319-325.
- [10] Ma L, Zhang H, Liu YZ, et al. Ulinastatin decreases permeability of blood-brain barrier by inhibiting expression of MMP-9 and t-PA in postoperative aged rats. *Int J Neurosci*, 2016, 126(5): 463-468.
- [11] Bi J, Shan W, Luo A, et al. Critical role of matrix metalloproteinase 9 in postoperative cognitive dysfunction and age-dependent cognitive decline. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51817-51829.
- [12] 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.
- [13] Waragai M, Ho G, Takamatsu Y, et al. Importance of adiponectin activity in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 4(8): 591-600.
- [14] 徐亚杰, 鲍红光, 王晓亮, 等. 外源性脂联素对术后认知功能障碍老龄小鼠海马 AGEs-ROS-ERS 通路的影响. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(7): 801-804.
- [15] 谢海辉, 周建平, 杜巍, 等. 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及血清 MMP-9、脂联素的影响. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(7): 655-659.

(收稿日期: 2018-04-14)