

· 临床研究 ·

术前血浆 C1q、C3b 及神经颗粒素与老年患者肺叶切除术后谵妄的关系

鲁振 高蓉

【摘要】 目的 探讨术前血浆炎症因子 C1q、C3b 及神经颗粒素与老年肺叶切除术患者术后谵妄 (POD) 的关系。方法 择期全身麻醉下行胸腔镜肺叶切除术的老年患者 94 例,男 53 例,女 41 例,年龄 ≥ 65 岁,ASA I—III 级,根据是否发生 POD 将患者分为两组:POD 组和非 POD 组。于术前 24 h 行简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分并抽外周血检测血浆 C1q、C3b 与神经颗粒素浓度;术后第 1~3 天采用混乱评估法对患者进行 POD 评估。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析炎症因子预测 POD 的效能。结果 有 21 例患者 (22.3%) 发生 POD (POD 组)。POD 组术前血浆 C1q、C3b、神经颗粒素浓度明显高于非 POD 组 ($P < 0.05$),住院时间明显长于非 POD 组 ($P < 0.05$),术前 MMSE 评分明显低于非 POD 组 ($P < 0.05$)。术前血浆 C1q、C3b 及神经颗粒素预测 POD 的曲线下面积分别为 0.89 (0.78~0.99)、0.87 (0.79~0.96) 及 0.89 (0.80~0.98) ($P < 0.05$)。结论 POD 患者术前血浆 C1q、C3b 及神经颗粒素浓度明显升高,因而通过监测这些指标可能对 POD 早期诊断与防治有一定价值。

【关键词】 肺叶切除术;老年患者;术后谵妄;补体;神经颗粒素

Association between C1q, C3b, neurogranin and postoperative delirium in elderly patients undergoing pulmonary lobectomy LU Zhen, GAO Rong. Department of Anesthesiology, Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, the Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: GAO Rong, Email: 13601587408@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between plasma levels of cytokines and neurogranin and the incidence of postoperative delirium (POD) in elderly patients undergoing pulmonary lobectomy. **Methods** Ninety-four patients scheduled for pulmonary lobectomy, 53 males and 41 females, aged ≥ 65 years, falling into ASA physical status I—III, were divided into two groups according to whether POD occurred: POD group and non-pod group. Mini-mental state examination (MMSE) was used to assess cognitive performance, and blood was obtained to measure plasma levels of cytokines (C1q and C3b) and synaptic related proteins (neurogranin) 24 h before surgery. POD was diagnosed daily for 3 d postoperatively by the confusion assessment method. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze inflammatory factors to predict POD performance. **Results** The incidence of POD was 22.3% (21/94). Compared with non-POD group, there was significantly prolonged hospital stay but lower preoperative MMSE scores in POD group ($P < 0.05$). There were also significantly higher preoperative plasma levels of C1q and C3b and neurogranin in POD group than those in non-POD group ($P < 0.05$). The areas under the ROC curves of preoperative C1q, C3b, and neurogranin for predicting POD were 0.89 (0.78–0.99), 0.87 (0.79–0.96), and 0.89 (0.80–0.98), respectively. **Conclusion** Plasma levels of C1q and C3b and neurogranin are higher in POD patients, thus may be helpful for early diagnosis and prevention of POD.

【Key words】 Pulmonary lobectomy; Elderly patients; Postoperative delirium; Complement; Neurogranin

术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 是最常见的术后并发症之一,多见于老年患者,主要表现为注意力下降、睡眠-觉醒周期紊乱及波动性意识水平改变等^[1]。POD 发生率为 15%~53%,而入住

ICU 的老年患者可高达 87%。POD 可明显延长患者住院时间,增加并发症和死亡率^[2]。POD 预警生物指标的鉴定和筛选有助于 POD 的预警和早期诊断以及机制的探索^[3],本研究检测在全身麻醉下行肺叶切除手术的老年患者术前血浆炎症因子 [补体 1q (C1q)、补体 3b (C3b)] 与突触相关蛋白 (神经颗粒素) 浓度,旨在为 POD 的预警及早期诊治提供参考。

DOI:10.12089/jca.2019.10.002

作者单位:210009 南京市,江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所 南京医科大学附属肿瘤医院麻醉科

通信作者:高蓉,Email:13601587408@163.com

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会通过[南医大伦审(2017)550号],患者签署知情同意书。选择2017年3月至2018年10月在本院择期胸腔镜下肺叶切除术的患者,性别不限,年龄 ≥ 65 岁,ASA I—III级。排除标准:既往有镇静剂类精神类药物服用史,有严重的心、肺、脑、肝及肾等疾病史,有严重的听力、视力障碍或因其他原因与访视者无法交流。

麻醉方法 所有患者术前禁饮禁食,未使用麻醉前用药。患者入室后开放静脉通路,监测 ECG、BP、SpO₂。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑 0.04~0.05 mg/kg、丙泊酚 1~2.5 mg/kg、芬太尼 2~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、罗库溴铵 0.6 mg/kg。双腔支气管导管插管后行机械通气,呼吸参数:V_T 8 ml/kg, RR 10~12 次/分, I:E 1:2,维持 P_{ET}CO₂ 在 35~45 mmHg。单肺通气期间可实施允许性高碳酸血症方案,即通过调整呼吸参数维持 P_{ET}CO₂ 在 35~55 mmHg。麻醉维持:泵注丙泊酚 80~100 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、瑞芬太尼 0.1~0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 与顺式阿曲库铵 0.1~0.15 mg $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。患者术后均行 PCIA,药物配方为地佐辛 40 mg+氟比洛芬酯 150 mg+托烷司琼 12 mg+生理盐水至 100 ml,背景流量 2 ml/h,PCA 剂量每次 1 ml,锁定时间 15 min。

观察指标 术前 24 h 采用简易智力状态检查量表(MMSE)对所有患者进行认知功能评估。评估结束后抽取静脉血 5 ml,取上清液分装后直接放-80 °C 冰箱冷藏保存待测,采用多因子检测试剂盒(K15048D,CBA, Luminex, MSD)检测血浆 INF- γ 、TNF- α 、IL-12p70、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、C1q、C3b、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经颗粒素浓度。术后第 1~3 天采用美国精神疾病协会《精神疾病诊断和统计手册(第 5 版)》推荐的意识混乱评估法(CAM)评估谵妄情况:(1)急性起病,病情波动;(2)注意力不集中;(3)思维无序;(4)意识水平改变;(1)(2)存在,加上(3)或(4)的任意一条,即可诊断 POD。根据术后是否发生 POD 将患者分为两组:POD 组和非 POD 组。

统计分析 采用 SPSS 22.0 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,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析法分析 C1q、C3b 及神经颗粒素对 POD 的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 94 例患者,男 53 例,女 41 例,其中术后 3 d 内发生 POD 患者共 21 例,发生率为 22.3%。两组患者性别、体重、ASA 分级、教育年龄、手术时间及失血量差异无统计学意义。POD 组患者年龄明显大于非 POD 组($P < 0.05$),住院时间明显长于非 POD 组($P < 0.05$),术前 MMSE 评分明显低于非 POD 组($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	POD 组 (<i>n</i> =21)	非 POD 组 (<i>n</i> =73)
男/女(例)	12/9	41/32
年龄(岁)	73.3 \pm 5.5 ^a	67.6 \pm 6.7
体重(kg)	59.2 \pm 11.4	61.3 \pm 10.8
ASA I/II/III级(例)	2/14/5	6/59/8
教育年限(年)	6.4 \pm 3.8	7.2 \pm 5.2
术前 MMSE 评分(分)	24.5 \pm 2.7 ^a	28.6 \pm 3.2
手术时间(min)	160.4 \pm 62.6	152.2 \pm 57.2
失血量(ml)	455.8 \pm 196.5	438.3 \pm 181.5
住院时间(d)	13.3 \pm 6.4 ^a	10.2 \pm 5.3

注:与非 POD 组比较,^a $P < 0.05$

术前 24 h POD 组血浆 C1q、C3b 与神经颗粒素浓度明显高于非 POD 组($P < 0.05$)。两组其他相关因子差异无统计学意义(表 2)。

表 2 两组患者术前 24 h 血浆炎症因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	POD 组 (<i>n</i> =21)	非 POD 组 (<i>n</i> =73)
INF- γ (pg/ml)	20.9 \pm 5.2	17.9 \pm 6.7
TNF- α (pg/ml)	7.5 \pm 2.5	7.6 \pm 3.1
IL-12p70 (pg/ml)	3.5 \pm 1.7	3.6 \pm 2.1
IL-1 β (pg/ml)	16.9 \pm 4.6	13.2 \pm 4.7
IL-2 (pg/ml)	6.5 \pm 3.1	5.1 \pm 2.9
IL-4 (pg/ml)	7.5 \pm 2.5	7.6 \pm 3.1
IL-6 (pg/ml)	73.9 \pm 17.7	69.9 \pm 16.1
IL-8 (pg/ml)	5.1 \pm 2.9	4.6 \pm 3.3
IL-10 (pg/ml)	1.5 \pm 1.2	1.6 \pm 1.5
IL-13 (pg/ml)	30.2 \pm 7.2	31.9 \pm 6.9
C1q (ng/ml)	439.3 \pm 52.6 ^a	315.4 \pm 47.7
C3b ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5.4 \pm 2.3 ^a	3.7 \pm 1.8
BDNF (ng/ml)	11.3 \pm 3.7	13.5 \pm 3.2
神经颗粒素(ng/ml)	0.23 \pm 0.08 ^a	0.12 \pm 0.06

注:与非 POD 组比较,^a $P < 0.05$

术前血浆 C1q、C3b 及神经颗粒素预测 POD 的曲线下面积分别为 0.89(0.78~0.99)、0.87(0.79~

0.96) 及 0.89(0.80~0.98)(图 1)。术前血浆 C1q、C3b 及神经颗粒素预测 POD 的临界值分别为 373.5 ng/ml、4.95 μg/ml 及 0.175 ng/ml。

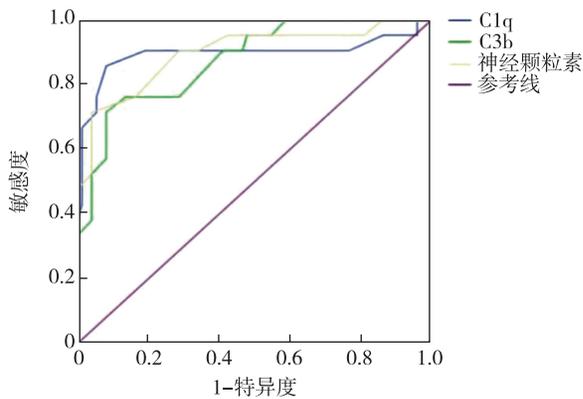


图 1 术前血浆 C1q、C3b 及神经颗粒素预测 POD 的 ROC 曲线

讨 论

POD 的危险因素包括高龄、术前脑功能状态及术前合并症等^[5]。研究表明,在 POD 患者中,高龄是其发生的独立危险因素^[6]。多数老年患者术前基础认知功能已下降,手术损害可对个体的认知功能造成不良影响,其机制可能与老年患者大脑发生退行性病变有关,如中枢神经递质如乙酰胆碱、神经营养因子降低有关^[3,7]。本研究的结果显示,POD 组患者年龄较高而术前 MMSE 明显降低,提示神经功能储备降低是 POD 发生的关键因素。

多因子检测是近年来兴起的一种检测技术,其对单一样品行个体化多种因子检测,具有微型化、集成化及高通量等特点^[8]。而且,可以根据实际需求定制个体化检测套餐。本研究运用该技术检测与 POD 相关因子的变化,结果显示 POD 患者术前血浆 C1q、C3b 与神经颗粒素水平均明显升高。尽管目前尚无有关 C1q、C3b 在 POD 中的报道,但在术后认知功能障碍的动物模型中发现该指标明显增加^[9]。C1q、C3b 不仅作为炎症反应重要一部分,而且也可破坏大脑突触功能^[10],这也从侧面反映术前高 C1q、C3b 与认知功能认知储备降低有关。神经颗粒素是新发现的、广泛分布于大脑皮质、海马及嗅球等重要脑区神经突触后的神经特异性蛋白,其在学习记忆中起重要作用^[11],在轻度认知功能损伤及阿尔茨海默病中均显著增高^[12],表明突触相关蛋白丢失与认知功能障碍密切相关。本研究 POD 患者术前血浆神经颗粒素也显著增高,推测术

前可能就存在脑内神经颗粒素破坏过多,从而导致释放入外周血增加。本研究 ROC 曲线分析提示 C1q、C3b 及神经颗粒素可以作为老年肺叶切除术患者 POD 的预测标志物。

综上所述,POD 患者术前血浆 C1q、C3b 与神经颗粒素均明显升高。尽管目前临床上尚缺乏敏感性与特异性高的生物学标记物,但通过监测外周血的 C1q、C3b 与神经颗粒素浓度可能对于 POD 的诊断和防治具有一定指导作用。

参 考 文 献

- [1] McDaniel M, Brudney C. Postoperative delirium: etiology and management. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18(4): 372-376.
- [2] Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol*, 2011, 77(4): 448-456.
- [3] Androsova G, Krause R, Winterer G, et al. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7: 112.
- [4] Kim JA, Ahn HJ, Yang M, et al. Intraoperative use of dexmedetomidine for the prevention of emergence agitation and postoperative delirium in thoracic surgery: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth*, 2019, 66(4): 371-379.
- [5] Müller A, Lachmann G, Wolf A, et al. Peri- and postoperative cognitive and consecutive functional problems of elderly patients. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(4): 406-411.
- [6] Scholz AF, Oldroyd C, McCarthy K, et al. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg*, 2016, 103(2): e21-e28.
- [7] Wyrobek J, LaFlam A, Max L, et al. Association of intraoperative changes in brain-derived neurotrophic factor and postoperative delirium in older adults. *Br J Anaesth*, 2017, 119(2): 324-332.
- [8] Kadimisetty K, Malla S, Sardesai NP, et al. Automated multiplexed ECL immunoarrays for cancer biomarker proteins. *Anal Chem*, 2015, 87(8): 4472-4478.
- [9] Xiong C, Liu J, Lin D, et al. Complement activation contributes to perioperative neurocognitive disorders in mice. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 254.
- [10] Shi Q, Chowdhury S, Ma R, et al. Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice. *Sci Transl Med*, 2017, 9(392). pii: eaf6295.
- [11] Merluzzi AP, Carlsson CM, Johnson SC, et al. Neurodegeneration, synaptic dysfunction, and gliosis are phenotypic of Alzheimer dementia. *Neurology*, 2018, 91(5): e436-e443.
- [12] Kvartsberg H, Duits FH, Ingelsson M, et al. Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(10): 1180-1190.

(收稿日期:2019-02-13)