

· 综述 ·

不同镇痛方式对老年全膝关节置换术患者围术期神经认知障碍影响的研究进展

林丹丹 罗婷 吴安石

膝关节骨性关节炎是严重影响老年人生活质量的一种常见疾病,65 岁以上人群中发病率为 60%,75 岁以上人群中高达 80%^[1]。全膝关节置换术 (total knee replacement, TKA) 是治疗终末期骨关节炎的有效手段,可改善膝关节疼痛、畸形和运动障碍等症状。老年患者易发生多种术后并发症,其中围术期神经认知障碍 (perioperative neurocognitive disorders, PND) 是一种常见的中枢神经系统疾病^[2]。PND 延长平均住院日,增加社会负担,严重影响患者术后生活质量,增加死亡风险。近年来 TKA 围术期镇痛方式对 PND 的影响日益受到重视,较多研究关注于镇痛方式的镇痛效果以及对 PND 发生率的影响。另有研究表明,完善围术期疼痛管理可有效降低 PND 的发生率^[3]。本文就老年 TKA 患者围术期疼痛管理对 PND 的影响作一简要综述。

PND 的诊断以及机制

PND 是指患者在围术期出现学习能力、注意力、记忆力及执行力下降,包括术前已存在的认知功能改变、术后谵妄、神经认知恢复延迟、轻度及重度认知功能障碍。美国术后认知研究协作组推荐以北美精神障碍诊断与统计手册第五版 (DSM-5) 的标准以诊断 PND,除了客观神经功能量表检测,较以往 PND 诊断标准还增加患者、家属及医务人员的表述及日常生活活动量表评估^[4]。国内临床中常用的神经功能量表包括简易智能量表 (mini-mental state examination, MMSE)、韦氏成人智力量表 (Wesler adult intelligence scale, WAIS)、MoCA 量表、谵妄评定方法 (the confusion assessment method, CAM) 等^[5]。

目前对 PND 的发病机制的研究多集中于炎症反应、氧化应激损伤、 β -淀粉样蛋白沉积及 Tau 蛋白磷酸化等方面。动物及临床研究中多检测血液、尿液、脑脊液中的生物标记物以探索 PND 的发生情况及病理生理改变,如促炎因子、神经损伤标志物、淀粉样蛋白 (A β) 及 Tau 蛋白等^[6]。Hu 等^[7]认为中枢炎症是 PND 的关键环节,IL-6 可破坏血脑屏障并激活中枢系统内小胶质细胞及外周骨髓源性巨噬细胞渗入,导致下游炎症因子大量释放。而氧化应激损伤同时也参与 PND 的发生过程,PND 患者血液和尿液标本中氧化应激产物含量增加^[8]。近年 Evered 等^[9]提出通过检测血浆中纤维丝轻链蛋白和 Tau 蛋白含量来观察中枢神经损伤的情况。

尽管目前相关研究较多,但是关于 PND 的发生是单因素或多因素引发,仍有很大争议,有待进一步研究。

TKA 与 PND 的关系

膝关节骨性关节炎是一种常见的慢性退行性疾病,是导致老年患者下肢疼痛、运动功能障碍的主要原因之一。TKA 虽然是最有效的治疗手段,但也被认为是创伤及疼痛程度最大的骨科手术之一。老年患者术后 PND 发生率较高,单侧 TKA 术后 1 周内发生率为 20%~72%,术后 3 个月 PND 发生率仍有 9.9%~30.0%^[6,10]。多数患者在术前存在慢性膝关节炎,可造成中枢及外周痛觉敏化,使患者对手术创伤及术后痛更加敏感^[11]。患者因剧烈的术后痛而不能及时恢复功能锻炼则会对预后有较大影响,延长住院时间,且慢性痛可延续至术后 6 个月,甚至发展为慢性疼痛,严重影响生活质量^[12]。疼痛是 PND 的重要诱发危险因素之一^[2]。疼痛程度严重的患者 PND 的发生风险增加 9 倍,无镇痛管理或镇痛管理效果不佳 (如低剂量阿片类药物治疗) 的患者发生 PND 的风险也较适当镇痛管理的患者增加^[13]。故进行有效的围术期镇痛对于预防 PND 的发生具有十分重要的作用。

围术期镇痛对 PND 的影响

TKA 患者因术中刺激、炎症反应等都可使位于脊髓和脑中的痛觉感受器敏化,造成患者对术后痛更加敏感,PND 发生风险增加。若在围术期及时给予充分镇痛,阻断疼痛的传导,或可减少 PND 的发生^[3]。

持续静脉镇痛 患者自控静脉镇痛 (patient-controlled intravenous analgesia, PCIA) 是一种简单有效的术后镇痛方法,阿片类镇痛药是临床常用的一种静脉镇痛药,镇痛效果好且作用时间长。但是 Zywiell 等^[14]在一项系统性回顾中指出,在术中维持及术后静脉镇痛中减少阿片类镇痛药的应用,可以降低 PND 的发生风险。在阿片类镇痛药物用于术后 PCIA 时,应用芬太尼类药物的患者较应用吗啡的患者发生 PND 的风险更高。黄永军^[15]发现,在 PCIA 中应用右美托咪定复合舒芬太尼,术后镇痛效果更优,且患者术后恶心呕吐和 PND 发生率也较单纯应用舒芬太尼 PCIA 降低。所以 PCIA 中复合应用右美托咪定可能为完善术后镇痛提供新的思路。

近年来,新型非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 也逐渐成为术后常用的口服及静脉用药,其可通过减少前列腺素生成而发挥抗炎镇痛作用。其中,选择性环氧合酶-2 (cyclooxygenase, COX-2) 抑制剂如帕

瑞昔布、塞来昔布等,可有效减少传统 NSAIDs 带来的胃肠道反应、凝血障碍等不良反应。有研究发现,帕瑞昔布钠应用于预防性镇痛可以防止中枢痛觉敏化,提高患者痛阈,可有效减少应用于术后镇痛的阿片类药物用量及不良反应^[16]。Zhu 等^[17]一项随机对照研究发现,与对照组比较,在老年患者 TKA 手术前及术后 12 h 应用帕瑞昔布钠联合 PCIA 镇痛,可以明显减少血液中炎性因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的产生,降低术后 3、6、12 h 的 VAS 疼痛评分,明显降低 PND 发生率。

持续硬膜外镇痛 持续硬膜外镇痛是术后常见的镇痛方式之一,主要通过硬膜外置管,持续给予阿片类药物及局麻药,以阻滞脊神经根,使其支配区暂时麻痹,从而发挥镇痛作用。这种镇痛方式在术后 6~12 h 内可达到更好的镇痛效果,但患者易出现恶心呕吐、皮肤瘙痒、尿潴留等并发症。

王世英等^[18]对椎管内麻醉后应用静脉术后镇痛与硬膜外术后镇痛的患者进行比较,发现两组术后 VAS 疼痛评分虽然无明显差异,但是术后硬膜外镇痛组 PND 发生率明显低于静脉镇痛组。还有研究发现,相较于应用 PCIA 的患者,应用持续硬膜外镇痛的患者术后 24 h 血标本中炎症反应标志物减少,这可能与持续硬膜外镇痛能减少 PND 的发生有关^[19]。但是,由于老年患者多合并有老年痴呆、腰椎退行性病变以及围术期抗凝等椎管内麻醉禁忌,目前椎管内术后镇痛对 PND 影响的研究相对较少。

周围神经阻滞 近年来,周围神经阻滞(peripheral nerve blocks, PNBs)成为围术期疼痛管理的重要组成部分,合适浓度的局麻药可主要阻断感觉神经,部分阻断或者不阻断运动神经,从而有效去除外周疼痛刺激传入中枢。且由于 PNBs 对呼吸功能、血液动力学影响较小,其也被越来越多地应用于临床。膝关节的神经来自腰骶神经丛,可采用三合一(坐骨神经-股神经-闭孔神经阻滞)、收肌管阻滞等。临床上经常应用全麻联合神经阻滞,可以起到减少全麻药物用量的作用。且与静脉镇痛相比,外周神经阻滞的术后镇痛效果更佳^[20]。

有研究发现,与应用静脉术后镇痛相比,应用连续股神经阻滞镇痛的老年 TKA 患者术后镇痛效果更好,且短期内 PND 的发生减少^[21]。于术后 7 d 检测脑脊液发现,神经损伤相关标志物 S100 β 、 β -淀粉样蛋白 1-42、总 Tau 蛋白等含量较术前降低^[22]。周围神经阻滞也可用于预防性镇痛,Deng 等^[3]发现,应用连续股神经阻滞进行预防性镇痛及术后镇痛的患者,术中瑞芬太尼用量明显低于单纯术后镇痛,PND 发生率也明显降低。但是神经阻滞带来的潜在风险也不容忽视,其可引起股四头肌肌力下降,影响患者术后早期功能锻炼,导致跌倒事件的发生^[23]。故临床麻醉科医师应加强对外周神经阻滞技术的学习与研究,选择合适的局麻药浓度,将周围神经阻滞更好地应用于实践。

多模式镇痛 目前临床上在围术期多应用多模式复合镇痛,即应用两种及两种以上的镇痛药物及镇痛方法,通过多种机制联合产生更好的镇痛效果,且同时可以减少单一用

药的不良反应,可有效控制术后疼痛,有利于患者术后早期恢复功能锻炼,提高患者满意度。

如上文所述,静脉复合应用不同的镇痛药,如阿片类、右美托咪定、NSAIDs 等,镇痛效果较好,不良反应相对较少。PNBs 在 TKA 术后镇痛中具有明显的效果,同时复合阿片类药物可起到协同镇痛的作用,更好地控制疼痛^[24]。研究发现,与以 PCIA 为主的镇痛管理比较,以持续股神经阻滞为主的多模式镇痛方式可有效降低患者术后 3 d 内 VAS 疼痛评分,有效控制患者的疼痛,且可以减少阿片类药物引起的不良反应,有利于患者早期恢复功能锻炼^[25]。Krenk 等^[26]分别从 4 家医院调查研究了共 225 例行快速通道髌或 TKA 的老年患者,分别应用不同的镇痛策略,即常规口服或静脉应用 NSAIDs、曲马多及加巴喷丁,在疼痛未能有效控制时加用羟考酮、曲马多及吗啡,尽量控制阿片类药物用量,术后 1~2 周内随访未发现患者发生 PND。目前,关于个性化的多模式镇痛方案还需更深入研究,而多模式镇痛在预防 PND 发生中起到的作用仍具有较大的可探索空间。

展 望

PND 是老年患者在 TKA 后最常见的并发症,且对术后生活质量有严重影响,故能正确认识和理解影响 PND 发生的危险因素,及时关注患者生理和心理状态改变,早期预防 PND 的发生,具有重要意义。目前已经有研究关注 TKA 围术期镇痛方式对短期内 PND 发生的影响,探索了一些 PND 发生率相对较低的镇痛方式,但还缺乏围术期或术后镇痛方式对远期 PND 影响的研究。在这方面进行更大规模、更深入的研究,将有助于临床建立更加有益的疼痛管理模式,预防 PND 的发生。

参 考 文 献

- [1] Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006, 20(1): 3-25.
- [2] Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. Acta Anaesthesiol Scand, 2010, 54(8): 951-956.
- [3] Deng LQ, Hou LN, Song FX, et al. Effect of pre-emptive analgesia by continuous femoral nerve block on early postoperative cognitive function following total knee arthroplasty in elderly patients. Exp Ther Med, 2017, 13(4): 1592-1597.
- [4] Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery—2018. Anesthesiology, 2018, 129(5): 872-879.
- [5] 郝亚楠, 罗婷, 吴安石. 神经心理学测试在评价术后认知功能障碍中的应用进展. 国际麻醉与复苏杂志, 2018, 39(5): 463-467.
- [6] Androsova G, Krause R, Winterer G, et al. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. Front Aging Neurosci, 2015, 7: 112.
- [7] Hu J, Feng X, Valdearcos M, et al. Interleukin-6 is both neces-

- sary and sufficient to produce perioperative neurocognitive disorder in mice. *Br J Anaesth*, 2018, 120(3): 537-545.
- [8] Zheng YB, Ruan GM, Fu JX, et al. Postoperative plasma 8-isoprostaglandin F2alpha levels are associated with delirium and cognitive dysfunction in elderly patients after hip fracture surgery. *Clin Chim Acta*, 2016, 455: 149-153.
 - [9] Evered L, Silbert B, Scott DA, et al. Association of changes in plasma neurofilament light and Tau levels with anesthesia and surgery: results from the CAPACITY and ARCADIAN studies. *JAMA Neurol*, 2018, 75(5): 542-547.
 - [10] Deo H, West G, Butcher C, et al. The prevalence of cognitive dysfunction after conventional and computer-assisted total knee replacement. *Knee*, 2011, 18(2): 117-120.
 - [11] Skou ST, Graven-Nielsen T, Rasmussen S, et al. Facilitation of pain sensitization in knee osteoarthritis and persistent post-operative pain: a cross-sectional study. *Eur J Pain*, 2014, 18(7): 1024-1031.
 - [12] Alattas SA, Smith T, Bhatti M, et al. Greater pre-operative anxiety, pain and poorer function predict a worse outcome of a total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, 25(11): 3403-3410.
 - [13] Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58(1): 76-81.
 - [14] Zywiell MG, Prabhu A, Perruccio AV, et al. The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*, 2014, 472(5): 1453-1466.
 - [15] 黄永军. 右美托咪定复合舒芬太尼自控静脉镇痛对老年股骨骨折患者术后认知功能影响. *中国老年保健医学*, 2017, 15(6): 37-39.
 - [16] Huang S, Hu H, Cai YH, et al. Effect of parecoxib in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(1): e13812.
 - [17] Zhu YZ, Yao R, Zhang Z, et al. Parecoxib prevents early post-operative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: a double-blind, randomized clinical consort study. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(28): e4082.
 - [18] 王世英, 孔玲, 毕光焰, 等. 硬膜外镇痛与静脉镇痛对老年下肢关节置换及植入物内固定治疗后早期认知功能的影响. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(35): 6514-6517.
 - [19] Chloropoulou P, Iatrou C, Vogiatzaki T, et al. Epidural anesthesia followed by epidural analgesia produces less inflammatory response than spinal anesthesia followed by intravenous morphine analgesia in patients with total knee arthroplasty. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 73-80.
 - [20] 蒋嘉, 温洪, 周权, 等. 不同镇痛方法对膝关节置换术后疼痛和功能恢复的影响. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(5): 437-440.
 - [21] Kinjo S, Lim E, Sands LP, et al. Does using a femoral nerve block for total knee replacement decrease postoperative delirium? *BMC Anesthesiol*, 2012, 12: 4.
 - [22] Jeon YT, Kim BG, Park YH, et al. Postoperative cognitive changes after total knee arthroplasty under regional anesthesia. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(52): e5635.
 - [23] Kwofie MK, Shastri UD, Gadsden JC, et al. The effects of ultrasound-guided adductor canal block versus femoral nerve block on quadriceps strength and fall risk. *Reg Anesth Pain Med*, 2013, 38(4): 321-325.
 - [24] 蔡东妙, 王庆祥, 陈振毅, 等. 连续股神经阻滞联合硬膜外吗啡镇痛在老年患者全膝关节置换术中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(3): 234-236.
 - [25] 刘畅, 孙晓辉, 崔明星, 等. 人工膝关节表面置换围手术期多模式镇痛临床研究. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(4): 360-362.
 - [26] Krenk L, Rasmussen LS, Hansen TB, et al. Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth*, 2012, 108(4): 607-611.

(收稿日期:2018-09-13)