

· 综述 ·

睡眠-觉醒节律与围术期神经认知障碍的研究进展

汪文娟 郑旭 顾小萍

随着社会老龄化的到来,老年手术患者日益增加,围术期神经认知障碍(periooperative neurocognitive disorders, PND)也逐渐被人们关注。PND是指患者术前、术后短时间和术后长时间的认知功能损害或改变,包括了以往临床上所说的术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)^[1]。PND是老年患者围术期常见的问题之一,主要表现为定向力、注意力、记忆力、思维能力、自知力等改变^[2-3],多数患者的认知功能在短期内能恢复,但少数患者可发生永久性认知功能障碍,严重者影响日常工作和生活,甚至造成死亡率的增加。目前,PND的机制尚未完全明确,研究表明,高龄是引起PND的独立危险因素,其他影响因素包括手术麻醉、炎症反应、术后疼痛、易感基因 apoE4 等位基因携带、教育水平低下、酗酒等^[4]。越来越多的研究提示,围术期睡眠也与认知功能密切相关,且睡眠质量越差,认知损害越严重^[5]。国内外多项研究表明,右美托咪定可通过调节睡眠-觉醒节律偏移,改善患者的睡眠和术后认知功能。本文从PND的诊断、术后睡眠的改变对PND的影响以及右美托咪定调节睡眠-觉醒节律在改善PND中的应用三个方面进行综述,以期临床相关研究提供参考。

PND 的诊断

Evered 等^[1]推荐根据第五版精神障碍诊断与统计手册(diagnostic and statistical manual for mental disorders, fifth edition, DSM-5)相关诊断标准来定义认知障碍。根据 DSM-5 诊断标准,认知障碍按严重程度分为轻度神经认知障碍(mild neurocognitive disorders, mild NCD)和重度神经认知障碍(major neurocognitive disorders, major NCD)。mild NCD 诊断标准:(1)患者本人、家属或者医务人员证明其存在认知紊乱,(2)有客观的神经精神量表检测低于对照组或者正常人群 1~2 个标准差,(3)生活质量不受影响。major NCD 诊断标准包括:(1)患者本人、家属或者医务人员证明其存在认知紊乱,(2)有客观的神经精神量表检测低于对照组或者正常人群大于 2 个标准差,(3)生活质量受到影响。依据认知障碍发生的时间,又可进一步区分:术前存在的认知功能障碍(pre-existing NCD);术后 1 周或者出院前发生的神经认知障碍称为术后谵妄(postoperative delirium, POD);出院后到出院 30 d 以内神经认知障碍称为神经认知延迟恢复

(delayed neurocognitive recovery, DNR);对于发生在出院 30 d 到 12 个月,符合神经认知障碍诊断标准称为术后神经认知障碍(postoperative neurocognitive disorder)。围术期神经认知障碍的术后随访时间将要延续到术后 1 年。

临床上认知障碍的诊断需要借助于神经心理学量表的测试,既往国内采用较多的是蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)、简易智力状态检查(mini mental state examination, MMSE)和韦氏智力量表(wechsler intelligence scale, WIS)。MoCA 量表^[6]用于测试与认知相关的各种功能,包括视空间与执行能力、记忆、注意力、语言、延迟回忆以及定向力等,它是一个简单、独立的具有较高灵敏度的认知筛查工具。MMSE 侧重于大脑功能的认知相关评估,是快速筛查认知功能缺损的有效工具,但 MMSE 本身易受年龄、教育程度和文化差异的限制,具有封顶效应,对于轻度认知功能损害患者不灵敏,对中度和重度认知功能损伤更敏感,且耗时少^[7]。WIS 适用于 16 岁以上的患者,心理学家常把它作为金标准对其他有关智力的测验方法进行效度检验。WIS 包括了 10 个核心分测验功能,包含了言语理解能力、知觉推理能力、工作记忆能力和加工速度能力,从多方面对患者进行评估,但其耗时较长,易引起测试者疲劳,影响测试效能。临床工作中其他常用测试还有数字广度测试、连线试验、stroop 色词测试等。

术后睡眠-觉醒节律与 PND

术后睡眠模式的改变 睡眠和觉醒的昼夜周期性交替是人类生存的必要条件,正常睡眠具有明显的昼夜节律,非快速眼动睡眠(NREM)和快速眼动(REM)睡眠有规律地交替进行,一个睡眠周期的持续时间约 90 min。在 NREM 睡眠时,脑电波呈现低频高幅;而在 REM 睡眠时,脑电波与清醒相似,主要为高频低幅锯齿状的 θ 波间杂有 β 波。NREM 有利于体力恢复,清除脑内代谢废物,对中枢神经系统的正常生理功能至关重要。REM 占睡眠总时长的 20%~25%,伴有快速眼球运动、骨骼肌张力消失,与梦境、记忆巩固和认知密切相关^[8]。一直以来,多导睡眠图(polysomnography, PSG)被认为是测量睡眠的金标准,能客观地测量睡眠过程,准确分析睡眠结构,但价格昂贵和使用操作繁琐,临床应用受到限制。最新一项 Meta 分析表明^[9],体动记录仪评估睡眠状态和睡眠日志具有良好的一致性,监测过程不干预患者睡眠,易被患者接受,用于评估成人或患儿的睡眠和活动模式数据客观准确。

Detle 等^[10]使用 PSG 监测全膝置换术患者术前 1 晚

(PSG1)、术后第 1 晚(PSG2)、第 5 晚(PSG3)睡眠情况,结果发现,患者 PSG2 的 REM 从 PSG1 的 16.4%降低到 6.3%,PSG3 的 REM 较 PSG2 有所增加。Gögenur 等^[11]选取了 11 例接受腹部大手术的患者,在术前 24 h 和术后 36 h 进行连续 PSG 监测,结果表明,术后患者日间睡眠时间增加,日间 REM 和浅睡眠明显增加,而夜间 REM 明显减少。动物实验同样观察到术后睡眠节律发生改变。王开伟等^[12]记录接受心肺转流(CPB)的新西兰兔的皮层电图、眼电图、肌电图和睡眠-觉醒节律,监测发现 CPB 后 24、48 h,新西兰兔总睡眠时间和慢波睡眠均减少,浅睡眠所占比例增加,睡眠-觉醒节律发生紊乱,术后 72 h 节律紊乱明显改善。综合以上研究提示经历麻醉和手术后,睡眠模式的改变主要表现为睡眠节律紊乱,日间睡眠时间增加,夜间慢波睡眠和快动眼睡眠减少。

术后睡眠障碍 医学上将与睡眠相关的各种症状表现均称为睡眠障碍(postoperative sleep disturbances, PSD),包括影响入睡或保持正常睡眠能力的障碍,如睡眠减少或睡眠过多,以及异常的睡眠相关行为等。根据国际睡眠疾病分类第三版(ICSD-3),睡眠障碍可以分为:失眠、睡眠相关呼吸障碍、中枢性睡眠障碍、昼夜节律性睡眠-觉醒障碍、睡眠相关运动障碍、异态睡眠和其他睡眠障碍^[13]。有报道,门诊患者术后睡眠障碍发生率高达 23%^[14]。术后睡眠觉醒节律的改变是睡眠障碍分型中的一种,术后睡眠障碍患者常常报告睡眠时间减少,觉醒或觉醒次数增加,睡眠质量下降,经常做噩梦^[15]。术后睡眠障碍可对机体造成多方面影响,如诱发心血管疾病和代谢性疾病,引起患者情感障碍、认知功能障碍和免疫功能障碍,睡眠受到干扰还会加重疼痛,反之疼痛会干扰睡眠,此外,疼痛和睡眠障碍之间的相互作用可能在 PND 的形成中起重要作用^[16]。

术后睡眠障碍对 PND 的影响 睡眠障碍在认知障碍和痴呆症患者很常见。观察性研究表明,睡眠障碍(尤其是睡眠持续时间、睡眠碎片和睡眠呼吸紊乱)可能增加认知障碍的风险。认知障碍与失眠和昼夜节律障碍之间存在密切联系^[5,11]。研究证实,睡眠有助于维持和恢复突触循环,对学习记忆能力的提升有重要的作用^[17],睡眠不足会严重影响清醒时的认知表现。Leung 等^[18]前瞻性队列研究,选取 50 例非心脏大手术患者,使用体动计记录仪记录患者术前 3 d 至术后 3 d 的睡眠质量,采用意识模糊评估表(the confusion assessment method, CAM)评定患者是否发生谵妄。结果显示,POD 发生率为 14%,7 例 POD 患者,术前夜间觉醒占总睡眠时间百分比显著高于未发生谵妄的患者。这种夜间觉醒一直持续到术后 2 d,甚至较术前更加严重,而夜间睡眠觉醒时间占总睡眠时间<10%的患者术后未发生谵妄。动物研究结果同样表明,昼夜节律紊乱会损害海马的学习和记忆功能^[19]。尽管睡眠障碍可能通过多种途径导致认知障碍,包括淀粉样蛋白 β 沉积增加、神经炎症和特定神经递质系统的改变,但其根本机制尚不清楚,可能会受到性别、ApoE ϵ 4 状态、抑郁症或药物使用等因素的影响^[5]。

右美托咪定调节睡眠觉醒节律改善 PND

正常人的睡眠和觉醒机制由蓝斑进行调节,蓝斑核(locus coeruleus, LC)是上行网状激活系统的主要组成部分,也是中枢去甲肾上腺素能神经元集中所在。研究表明,蓝斑核神经元广泛投射至大脑皮层以及皮层下不同脑区,通过释放去甲肾上腺素,对睡眠觉醒、应激反应、学习记忆、认知功能等进行调节^[20]。而右美托咪定是一种选择性的 α_2 肾上腺素受体激动药,通过作用于蓝斑核上的肾上腺素 α_{2a} 受体减少蓝斑神经元的放电频率,起到镇静、催眠、抗焦虑的作用,其独特之处在于易于唤醒和合作^[21]。

最初右美托咪定是作为一种镇静药在重症监护病房的机械通气患者中应用。Lu 等^[22]研究发现在非机械通气的危重患者中,夜间使用右美托咪定达到轻度镇静可以显著增加患者总的睡眠时间,提高睡眠效率,降低 POD 的发生率。Wu 等^[23]在术后转入 ICU 的非机械通气老年患者中通过夜间使用小剂量右美托咪定($0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)的输注,结果发现可以延长患者总睡眠时间,提高睡眠效率,减少觉醒次数,从而改善患者主观睡眠质量。近年来有关右美托咪定的临床研究更加广泛。Shi 等^[24]选取 47 例全麻下行乳腺癌根治术患者,分为试验组(右美托咪定)和安慰剂组(林格氏液),试验组术中麻醉维持药物为丙泊酚、瑞芬太尼和右美托咪定($0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$),安慰剂组术中泵注丙泊酚、瑞芬太尼和林格氏液,记录两组患者的睡眠情况,并进行了康复问卷和疲劳严重程度评分,结果发现试验组患者总睡眠时间比对照组时间长,术后睡眠障碍发生率低,术后第 3 天康复问卷得分高于对照组,而术后第 3 天和第 7 天疲劳严重程度的评分低于对照组。进一步证实右美托咪定能改善术后睡眠,促进了术后康复。而 Deiner 等^[25]研究 404 例年龄大于 68 岁的老年非心脏手术患者,试验组患者术中及入复苏室后 2 h 泵注右美托咪定 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,对照组使用生理盐水,结果分析表明试验组与安慰剂组 POD 的发生无明显差异,并且提出术中使用右美托咪定不能预防 POD 的发生,这可能与用药时机以及使用剂量有一定关系。该项研究提示我们对于使用右美托咪定预防 POD 的发生仍需进一步的研究。

小 结

睡眠和认知之间的生物学机制尚不清楚,多项研究证实睡眠-觉醒周期在大脑认知功能下降过程中起着至关重要的作用。右美托咪定作为 α_2 受体激动药,低剂量使用调节睡眠-觉醒节律,模拟正常睡眠,可降低 PND 的发生,有望成为临床预防和改善认知损害的新方法,但其远期效果有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H, et al. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(8): 951-956.
 - [3] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative dysfunction. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861.
 - [4] Sanders RD, Pandharipande PP, Davidson AJ, et al. Anticipating and managing postoperative delirium and cognitive decline in adults. *BMJ*, 2011, 343(11): d4331.
 - [5] Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol*, 2014, 13(10): 1017-1028.
 - [6] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
 - [7] 王莘朱, 李辰旭, 黎兰, 等. 认知筛查量表评定老年患者围术期神经功能障碍的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(5): 511-514.
 - [8] 冯振鑫, 张卫. 术后睡眠障碍——值得关注的围术期并发症. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 39(1): 61-65.
 - [9] Smith MT, McCrae CS, Cheung J, et al. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an american academy of sleep medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(7): 1209-1230.
 - [10] Dette F, Cassel W, Urban F, et al. Occurrence of rapid eye movement sleep deprivation after surgery under regional anesthesia. *Anesth Analg*, 2013, 116(4): 939-943.
 - [11] Gögenur I, Wildschütz G, Rosenberg J. Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*, 2008, 100(1): 45-49.
 - [12] 王开伟, 张加强. 体外循环后新西兰兔的睡眠-觉醒节律. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(4): 434-440.
 - [13] Ito E, Inoue Y. The international classification of sleep disorders, third edition. American academy of sleep medicine. Includes bibliographies and index. *Nihon Rinsho*, 2015, 73(6): 916-923.
 - [14] Kain ZN, Caldwell-Andrews AA. Sleeping characteristics of adults undergoing outpatient elective surgery: a cohort study. *J Clin Anesth*, 2003, 15(7): 505-509.
 - [15] Su X, Wang DX. Improve postoperative sleep: what can we do? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(1): 83-88.
 - [16] Hillman DR. Postoperative sleep disturbances: understanding and emerging therapies. *Adv Anesth*, 2017, 35(1): 1-24.
 - [17] Nagai H, De VL, Bellesi M, et al. Sleep consolidates motor learning of complex movement sequences in mice. *Sleep*, 2017, 40(2): 1-15.
 - [18] Leung JM, Sands LP, Newman S, et al. Preoperative sleep disruption and postoperative delirium. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(8): 907-913.
 - [19] Wang L, Zhang R, Hou X, et al. DA-JC1 improves learning and memory by antagonizing A β 31-35-induced circadian rhythm disorder. *Mol Brain*, 2019, 12(1): 14.
 - [20] Liu KY, Acosta-Cabrero J, Cardenas-Blanco A, et al. In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. *Neurobiol Aging*, 2018, 74: 101-111.
 - [21] Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 893-913.
 - [22] Lu WN, Fu QH, Luo XQ, et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality of patients after surgery without mechanical ventilation in ICU. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(23): e7081.
 - [23] Wu XH, Cui F, Zhang C, et al. Low-dose dexmedetomidine improves sleep quality pattern in elderly patients after noncardiac surgery in the intensive care unit. *Anesthesiology*, 2016, 125(5): 979-991.
 - [24] Shi CX, Jin J, Pan Q, et al. Intraoperative use of dexmedetomidine promotes postoperative sleep and recovery following radical mastectomy under general anesthesia. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79397-79403.
 - [25] Deiner S, Luo X, Lin HM, et al. Intraoperative infusion of Dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, 2017, 152: e171505

(收稿日期:2019-03-03)