

• 短篇论著 •

# 氟马西尼对异氟烷麻醉下腹腔镜子宫手术患者认知功能的影响

## Postoperative cognitive function recovery following reversal with flumazenil after isoflurane anesthesia for uterine laparoscopy

杨志萍<sup>1</sup>, 秦海庆<sup>2</sup>, 李文献<sup>1</sup>, 邓小明<sup>1</sup>

(1. 第二军医大学长海医院麻醉科, 上海 200433; 2. 上海市杨浦区中心医院麻醉科, 上海 200090)

**[摘要]** **目的:** 研究氟马西尼能否逆转异氟烷麻醉下经腹腔镜子宫手术患者的认知功能的降低。**方法:** 40~55岁女性患者80例, ASA I~II级, 择期全麻下经腹腔镜行子宫手术。随机分为氟马西尼组和安慰剂组。采用异氟烷吸入为术全身麻醉, 术毕4个成串刺激出现2个以上肌颤反应后, 停用异氟烷, 出现4个肌颤反应后拔除气管导管, 氟马西尼组静脉推注氟马西尼0.5 mg, 安慰剂组给等容量生理盐水。观察术后清醒时间及头痛、烦躁、恶心呕吐、寒颤、皮疹等并发症。术前1 d (T<sub>0</sub>) 及给药后30 min (T<sub>1</sub>)、1 h (T<sub>2</sub>)、2 h (T<sub>3</sub>)、24 h (T<sub>4</sub>) 分别进行空间表像效率、单词再忆、图片再认、简单计算能力、斯特鲁普色字测验(SCWT)。**结果:** 氟马西尼组术后清醒显著较安慰剂组快, 分别为(10±5) min和(14±6) min。两组术后认知功能明显下降, 直至24 h才恢复正常。T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>时, 氟马西尼组的空间表像效率、单词再忆、图片再认、简单计算能力及SCWT测验成绩均优于安慰剂组(P<0.05)。T<sub>3</sub>时, 两组认知功能无差异, 但与术前相比, 差异均有统计学意义(P<0.05)。**结论:** 异氟烷麻醉后腹腔镜子宫手术患者的空间记忆和工作记忆等认知功能降低, 以术后2 h内明显, 24 h后能恢复到术前水平; 氟马西尼能部分逆转异氟烷所造成的认知功能降低, 促进异氟烷麻醉后的苏醒, 以给药后1 h内效果明显。

**[关键词]** 异氟烷; 氟马西尼; 认知

**[中图分类号]** R 614 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2007)05-0573-03

氟马西尼是目前临床上苯二氮 类药物(BDZs)惟一的拮抗药, 作用于 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体、BDZ受体, 在行为学上能部分或全部逆转BDZs所致的遗忘作用和精神运动损害, 改善BDZs所导致的认知功能损害<sup>[1]</sup>。异氟烷在临床上广泛应用, 低浓度时起细胞保护作用, 高浓度可增强 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )的寡聚化反应和细胞毒性, 使细胞凋亡, 是认知功能障碍的危险因子<sup>[2]</sup>; 动物学研究发现异氟烷可能降低认知功能<sup>[3]</sup>。BDZ拮抗剂和部分激动剂能促进吸入麻醉后动物的苏醒, 氟马西尼对吸入麻醉患者也有催醒作用<sup>[4]</sup>。但是氟马西尼能否逆转异氟烷降低认知功能的作用迄今仍不明确, 本研究将对此进行探讨。

### 1 材料和方法

1.1 一般资料 40~55岁女性患者80例, ASA I~II级, 择期全麻下经腹腔镜行筋膜内子宫次全切除术, 或子宫肌瘤挖出术及子宫动脉血管阻断术, 麻醉时间2~3 h。排除标准: 严重心肺疾病, 2周前用过BDZs或经常使用BDZs, 精神系统疾病, 有听觉视觉障碍者。入选研究对象均需本人签署知情同意书。随机分为氟马西尼组和安慰剂组。

1.2 麻醉和镇痛方法 术前不用任何镇静及镇痛药物。入室后两组均静脉注射咪达唑仑0.03 mg/kg, 给予芬太尼4  $\mu$ g/kg、普鲁泊福1.5 mg/kg、琥珀酰胆碱2 mg/kg, 经口气管内插管, 行间歇正压通气, 呼气末二氧化碳分压(P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>)维持在30~40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。吸入1%~2%异氟烷(呼出浓度), 维持0.8~1.3 MAC, 术中酌情追加芬太尼2  $\mu$ g/kg, 维库溴铵0.04 mg/kg。术毕减浅异氟烷浓度至0.4 MAC, 待4个成串刺激已出现2个以上肌颤反应后, 停用异氟烷, 供4 L/min纯氧, 常规用新斯的明0.04 mg/kg,

阿托品0.01 mg/kg拮抗肌松。4个成串刺激已出现4个肌颤反应后拔除气管导管, 氟马西尼组静脉推注氟马西尼0.5 mg(5 ml), 安慰剂组给等容量生理盐水, 送麻醉恢复室观察120 min。手术开始后30 min接镇痛泵, 采用患者自控镇痛(PICA), 芬太尼0.30  $\mu$ g/(kg·h), 用生理盐水配至100 ml, 加入地塞米松5 mg预防恶心呕吐。镇痛效果采用疼痛视觉模拟评分(VAS评分, 0~100分)。

1.3 观察项目及指标 用Datex Ohmeda心电气体监护仪监测心电图(ECG)、脉搏(BP)、心率(HR)、血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)、P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>、呼气末异氟烷(Etiso); 记录术中失血量、试验用药时间(从术毕至试验用药的时间)、拔管时间(从停止吸入异氟烷到拔除气管导管的时间)、苏醒时间(给予试验用药至能遵从指令睁眼、握手以及陈述自己的姓名、生日、认识环境的时间)。记录药物拮抗期间患者出现的不良反应, 如头痛、烦躁、恶心、呕吐、寒颤、皮疹等。

1.4 认知功能的测定 术前1 d(T<sub>0</sub>)测定基础值, 给予试验用药后30 min (T<sub>1</sub>)、1 h (T<sub>2</sub>)、2 h (T<sub>3</sub>)、24 h (T<sub>4</sub>)测定认知功能。整个测试需10 min左右完成, 所有测验均由同一试验者进行。每次测试前记录疼痛VAS评分和恶心呕吐情况。(1)汉字旋转测验(空间表像效率)<sup>[5]</sup>: 汉字0°、90°、180°旋转正反各一次, 每次2分, 270°正反各1次, 每次4分, 共20分, 空间表像效率为总分除以总时间(s)。(2)单词再忆测试<sup>[6]</sup>: 让患者念5个单词, 2 min后, 要求回忆出这5个单词, 能正确回忆的单词记2分。在这2 min期间, 行数字广

**[作者简介]** 杨志萍, 硕士, 主治医师, 现在上海市杨浦区中心医院麻醉科, 上海 200090。E-mail: zhiping-yang@citiz.net

\* Corresponding author. E-mail: xmdeng@anesthesia.org.cn

度测验<sup>[5]</sup>,以免患者反复默记这些单词。数字广度测验不记分。(3)简单计算能力(思维效率)<sup>[5]</sup>:包括2个一位数加减法,2个二位数减法,3个二位数加减法。思维效率为总分除以总时间(s)。(4)图片再认<sup>[5-6]</sup>:先让患者看5张图片,再混入5张未看过的图片,让患者从10张图片中挑选出看过的图片,每张图片记2分。(5)斯特鲁普色字测试(Stroop Color Word Test, SCWT)<sup>[7]</sup>:测验分3步,第1步为单词测试,要求患者尽可能在30s内读出表示颜色的单词,这些单词是用该单词所表示的颜色的墨水写的;第2步为色彩测试,要求辨认同样色彩的相同系列的单词,用“X”尽可能代替同样的形状和尺寸,但不拼写出任何东西(X);第3步,颜色单词测试,辨认出单词的颜色,这些单词所表示的颜色与书写它的墨水颜色不一致。每一步都记录参与者30s内正确的读出数,自己纠正的也计算在内。统计分析时只考虑第一步(SCWT-1)和第三步(SCWT-2)。

1.5 统计学处理 采用SPSS 11.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用成组 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。空间表像效率、单词再忆测验、简单计算能力、图片再认测验结果及校正后的SCWT结果采用重复测量设计的方差分析。

## 2 结果

2.1 一般资料 两组患者年龄、身高、体重、受教育年限、出血量、手术时间、麻醉时间、试验用药时间、拔除气管导管时间无统计学意义。氟马西尼组清醒时间 $[(10 \pm 5) \text{ min}]$ 显著短于安慰剂组 $[(14 \pm 6) \text{ min}]$ ( $P < 0.01$ )(表1)。

表1 两组一般资料的比较

项目	(n=40, $\bar{x} \pm s$ )	
	氟马西尼组	安慰剂组
身高(l/cm)	163±6	161±3
体质量(m/kg)	59±6	60±6
年龄(岁)	45±7	47±9
受教育年限(年)	10±2	11±3
出血量(V/ml)	<100	<100
手术时间(t/min)	115±36	127±45
麻醉时间(t/min)	153±43	162±61
给药时间(t/min)	13±7	12±4
拔管时间(t/min)	17±8	16±6
清醒时间(t/min)	10±5	14±6**

\*\*  $P < 0.01$  与氟马西尼组比较

2.2 认知功能 术前两组各项认知功能测验成绩比较差异无统计学意义(表2)。术后两组各测验答案的正确数均减少、答题速度减慢。与术前相比,给药后两组 $T_1$ 时的空间表像效率、单词再忆、图片再认、简单计算及SCWT测验成绩显著下降( $P < 0.01$ ),直至 $T_2$ 时仍未恢复。 $T_3$ 时空间表像效率、图片再认、简单计算及SCWT-1测验成绩恢复至术前水平,而单词再忆、SCWT-2与术前比较仍有差异( $P < 0.05$ )。 $T_4$ 时所有的认知功能与术前水平无差异。氟马西尼组 $T_1$ 时各项认知功能测验成绩显著优于安慰剂组( $P < 0.01$ ), $T_2$ 时氟马西尼组各认知功能仍优于安慰剂组( $P < 0.05$ ), $T_4$ 时两组各项测验成绩比较差异无统计学意义(表2)。

表2 认知功能测验结果

项目	组别	(n=40, $\bar{x} \pm s$ )				
		$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$
空间表像效率	氟马西尼组	4.2±1.8	2.4±1.5**	3.3±1.2*	3.9±1.20	4.2±1.5
	安慰剂组	4.4±1.7	1.9±1.1**△△	3.0±1.1*△	3.9±1.1	4.4±1.4
单词再忆	氟马西尼组	7.8±1.8	3.9±3.4**	5.4±2.6*	7.2±3.0*	8.0±2.3
	安慰剂组	8.1±1.5	3.3±3.1**△△	5.0±2.9*△	7.5±3.1*	8.2±2.5
图片再认	氟马西尼组	19.2±3.0	8.8±2.9**	14.6±3.2*	19.0±3.7	19.8±3.6
	安慰剂组	19.8±3.6	7.8±3.0**△△	13.8±3.1*△	19.2±3.5	19.9±4.0
简单计算	氟马西尼组	1.8±0.4	1.2±0.4**	1.5±0.5*	1.7±0.6	1.8±0.5
	安慰剂组	1.9±0.7	0.9±0.5**△△	1.1±0.6*	1.8±0.5	1.9±0.4
SCWT-1	氟马西尼组	70.3±8.5	38.2±7.1**	61.6±9.0*	69.0±9.4	69.3±9.3
	安慰剂组	74.0±9.5	35.2±6.2**△△	56.5±9.8*△	70.2±10.8	72.2±10.2
SCWT-2	氟马西尼组	27.8±3.9	16.5±2.8**	20.4±3.2*	23.4±3.0*	28.3±3.6
	安慰剂组	28.3±6.7	13.2±4.1**△△	16.6±4.2*△	22.4±5.7*	28.9±3.4

$T_0$ :术前1d;  $T_1$ :给药后30min;  $T_2$ :给药后1h;  $T_3$ :给药后2h;  $T_4$ :给药后24h. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  与术前相比; △ $P < 0.05$ , △△ $P < 0.01$  与安慰剂组比较

2.3 不良反应 两组术后各时间点的疼痛视觉模拟评分及恶心呕吐、烦躁、寒颤等并发症发生率无统计学差异。两组患者均未出现头痛、皮疹。烦躁氟马西尼组有2例,安慰剂组1例;寒颤氟马西尼组有3例,安慰剂组5例,未处理,自行好转。

## 3 讨论

认知功能是大脑特定的生理功能,包括学习、记忆、智

力、注意力、定向力等。目前认知功能的评定主要依靠神经心理学测验。用汉字旋转测验空间能力,涉及大脑右半球功能<sup>[5,8]</sup>。麻醉药物主要影响短时记忆<sup>[9]</sup>,为全面考察短时记忆力和工作记忆,记忆测验包括语文、数字和图形记忆三方面内容<sup>[5,8]</sup>,单词再忆测验考察大脑左半球功能,反映受试者的言语功能<sup>[5-6,8]</sup>,图形记忆反映大脑颞叶功能<sup>[9]</sup>,而颞叶对于解释性或说明性记忆的形成和储存是必需的<sup>[10]</sup>。做几道简单的数学加减法来察看受试者的智力状态<sup>[5,8]</sup>。储存和执

行加工是额叶的主要功能<sup>[10]</sup>, SCWT 与前扣带回皮质、额叶活动有关, 评估集中注意力的能力和认知机制中的整合能力及执行功能<sup>[7, 9]</sup>, 且 SCWT 测试-再测试的可信度系数也很高, 因此被国际术后认知功能障碍研究协会 (ISPOCD) 选定为用来评估认知功能的测验之一<sup>[11]</sup>。

5 个测验分别测验受试者的智力、记忆、言语、感知觉、空间和结构能力、注意力和定向力, 反映受试者左、右大脑半球及额叶、颞叶等的功能<sup>[9]</sup>。采用 5 个难度相近的平行版本, 且用随机化原则避免练习效应<sup>[11]</sup>; 采用最快速度答题的测试法(限时测试), 避免“封顶效应”<sup>[11]</sup>, 如空间表象效率、计算能力测验、SCWT; 许多神经心理学测验都能评估围术期的认知功能, 但很多成套的神经心理学测验都费时 30 min 以上, 患者躺在床上难以回答, 本研究采用的测验操作简单, 10 min 内即可完成, 患者躺在床上就能回答。

术后认知功能的下降与突触功能障碍和突触的丢失有关, 许多麻醉药物都可作用于离子通道 ( $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ ) 和神经递质受体如烟碱型乙酰胆碱、5-HT<sub>3</sub>、GABA<sub>A</sub>、甘氨酸和谷氨酸等受体而影响认知功能<sup>[2]</sup>。分子学和动物学的研究发现异氟烷剂量依赖性影响认知功能, 异氟烷低浓度时保护细胞, 高浓度 (1.2%~1.5%) 治疗 6 h 后, 增强  $A\beta$  的寡聚化反应和细胞毒性, 引起细胞凋亡, 而细胞凋亡可能是术后认知功能障碍的危险因素<sup>[2]</sup>。Jevtovic-Todorovic 等<sup>[3]</sup> 给出生 7 d 的 SD 大鼠吸入不同浓度的异氟烷 (0.75%、1.0%、1.5%) 6 h 后, 进行组织学研究, 发现脑内出现剂量依赖性的神经元变性。从 21 d 起, 进行长达 160 d 的行为学研究, 发现幼时麻醉过的大鼠, 出现学习和记忆缺陷, 并可持续至青年期和成年期, 幼年时出现记忆缺陷, 青年期方位学习的获得更缓慢, 成年期空间记忆和工作记忆明显损害。

氟马西尼作用于 GABA 受体, 在行为学上能部分或全部逆转 BDZs 所致的遗忘作用和精神运动损害, 改善 BDZs 所导致的认知功能损害<sup>[1, 9]</sup>。既然氟马西尼能改善 BDZs 造成的认知损害, 那它能否改善同样也作用于 GABA 受体的异氟烷所造成的认知功能的降低<sup>[9]</sup>呢? Weinbroun 等<sup>[4]</sup> 报道, 成年人用氟烷、恩氟烷和异氟烷麻醉后给予氟马西尼能促进认知功能的恢复, 提高麻醉后恢复质量, 但其未采用神经心理学测验来测试认知功能。

因 BDZs 消除显性记忆, 影响工作记忆及回忆的过程<sup>[9]</sup>, 所以未予术前用药。术中给予芬太尼行超前镇痛, 镇痛效果好, 两组恶心呕吐的发生率相似, 因此可排除疼痛、恶心呕吐对苏醒和认知功能的影响。麻醉诱导仅用咪达唑仑和普鲁泊福, 咪达唑仑的消除半衰期为 (2.4±0.8)h<sup>[12]</sup>, 而两组患者麻醉时间均超过 2.5 h, 给予氟马西尼时咪达唑仑和普鲁泊福的临床效应几乎完全消除, 可不考虑氟马西尼对咪达唑仑和普鲁泊福的影响。Weinbroun 等<sup>[4]</sup> 推荐氟马西尼的最佳剂量为 1 mg, 考虑到国人体重的关系, 本研究采用 0.5 mg。本研究发现, 异氟烷麻醉后, 所有患者答题速度明显减慢, 正确数减少, 空间记忆能力和单词工作记忆能力下降特别明显, 患者的注意力降低, 空间能力、单词的工作记忆、计算能力、大脑的整合能力下降。表明认知功能和精神运动功能明显降低。T<sub>3</sub> 时, 单词再忆、SCWT-2 与术前比较仍有差异

( $P < 0.05$ ), 表明言语功能和大脑的整合功能恢复较慢。所有认知功能直到麻醉后 24 h 才完全恢复。两组患者都采用深麻醉下拔除气管导管, 拔管时间无差异, 但氟马西尼组患者清醒更快 ( $P < 0.01$ ), 表明氟马西尼能促进异氟烷麻醉后的苏醒。T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> 时, 氟马西尼组各项认知功能均优于安慰剂组 ( $P < 0.05$ ), 表明氟马西尼能逆转异氟烷造成的认知功能的降低。但认知功能与术前相比, 仍有显著差异, 说明这种逆转作用并不完全。造成这种不完全逆转作用的原因可能有二: 一是氟马西尼的剂量相对过低, 需进一步研究; 二是异氟烷不仅通过作用于 GABA 受体的  $Cl^-$  通道途径<sup>[9]</sup>, 还可能通过其他作用途径 (离子通道或神经递质) 降低认知功能<sup>[2]</sup>。T<sub>3</sub> 时, 两组认知功能虽较术前有明显下降 ( $P < 0.05$ ), 但两组相比无显著差异, 表明此时氟马西尼并未起作用, 可能与氟马西尼的半衰期较短有关<sup>[1, 4]</sup>。

总之, 异氟烷麻醉可降低腹腔镜子宫手术患者的空间记忆和工作记忆等认知功能, 以术后 1 h 明显, 24 h 后能完全恢复到术前水平。氟马西尼能部分逆转异氟烷所造成的认知功能的降低, 但作用时间有限, 给予氟马西尼后 1 h 内其作用明显。

#### [参考文献]

- [1] Neave N, Reid C, Scholey A B, et al. Dose-dependent effects of flumazenil on cognition, mood, and cardio-respiratory physiology in healthy volunteers[J]. Br Dent J, 2000, 189: 668-674.
- [2] Xie Z, Tanzi R E. Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction[J]. Exp Gerontol, 2006, 41: 346-359.
- [3] Jevtovic-Todorovic V, Hartman R E, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits[J]. J Neurosci, 2003, 23: 876-882.
- [4] Weinbroun A A, Geller E. Flumazenil improves cognitive and neuromotor emergence and attenuates shivering after halothane-, enflurane-, and isoflurane-based anesthesia[J]. Can J Anesth, 2001, 48: 963-972.
- [5] 李德明, 刘 昌, 李贵芸. “基本认知能力测验”的编制及标准化工作[J]. 心理学报, 2001, 33: 453-460.
- [6] Kubitz J, Epple J, Bach A, et al. Psychomotor recovery in very old patients after total intravenous or balanced anaesthesia for cataract surgery[J]. Br J Anaesth, 2001, 86: 203-208.
- [7] Barbarotto R, Laiacona M, Frosio R, et al. A normative study on visual reaction times and two Stroop color-word tests[J]. Ital J Neurol Sci, 1998, 19: 161-170.
- [8] 肖世富, 张明圆. 痴呆的临床评价: 神经心理学测验[M]//陈生弟. 神经变性病. 北京: 人民军医出版社, 2002: 291-293.
- [9] Ghoneim M M. Drugs and human memory (part 2). Clinical, theoretical, and methodologic issues [J]. Anesthesiology, 2004, 100: 1277-1297.
- [10] 刘 辉. 学习记忆相关脑区及其机制[M]//陈俊抛, 林 煜. 痴呆治疗学: 新理论, 新观点, 新技术. 北京: 人民军医出版社, 2002: 36-44.
- [11] 谭 刚, 郭向阳, 罗爱伦. 评价手术后病人神经心理改变时值得注意的几个问题[J]. 中华麻醉学杂志, 2004, 24: 477-478.
- [12] Rusch D, Forman S A. Classic benzodiazepines modulate the open-close equilibrium in  $\alpha_1\beta_2\gamma_2L\gamma$ -aminobutyric acid type A receptors[J]. Anesthesiology, 2005, 102: 783-792.

[收稿日期] 2007-01-16

[修回日期] 2007-04-15

[本文编辑] 孙 岩