

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00107

非特异性炎症反应与老年人非心脏手术后早期认知功能障碍的相关性研究

Association of non-specific inflammatory reaction with cognitive dysfunction after non-cardiac surgery in elderly patients

胡永初[△], 傅海龙[△], 李永华, 朱秋峰*

第二军医大学长征医院麻醉科, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨非特异性炎症反应与老年人非心脏手术后早期认知功能障碍(POCD)发生的相关性。**方法** 采用病例对照研究方法对2009年4月至2010年1月88例术前ASAⅢ级以上行非心脏手术的老年患者用简易智能量表(MMSE)评价手术前后认知功能的变化,并收集相关临床资料进行分析,探讨非特异性炎症反应与此类患者POCD发生的相关性。**结果** 88例患者中有12例患者发生POCD;单因素分析显示POCD患者中性粒细胞比值较认知功能正常患者升高($P < 0.05$);多因素分析显示术后早期体温升高超过1℃和术后中性粒细胞比值增加是术后24h内POCD发生的独立影响因素,而术前受教育时间为混合影响因素。**结论** 非特异性炎症反应可能是POCD发生的影响因素。

[关键词] 认知障碍;手术后并发症;老年;炎症

[中图分类号] R 619 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2011)01-0107-03

外科手术麻醉后有部分患者会出现认知功能障碍,尤以老年患者较为常见,临床表现为短期记忆力下降、注意力不集中、语言和理理解能力障碍、社会适应力下降等,此类精神状态的异常被称为术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)^[1-2]。年龄和心脏手术是POCD发生的独立危险因素^[3],但病因及发病机制尚不清楚,尤其对非心脏手术后老年患者POCD的发生仍有待深入研究。

老年患者由于组织细胞线粒体氧化磷酸化功能下降,一些非特异性炎症反应可能对其重要脏器产生不良反应,尤其是对大脑神经元的损伤,这可能是POCD发生的重要因素之一。因此,本研究临床对比观察非心脏手术老年患者术前、术后的认知功能,分析非特异性炎症反应与POCD发生的相关性,探讨非心脏手术老年患者POCD发生的可能机制。

1 资料和方法

1.1 研究对象 经我院伦理委员会批准,2009年4月至2010年1月将我院麻醉科手术室实施的65岁以上全麻下行非心脏手术患者纳入研究。病例排除标准:学历初中以下、术前有老年性痴呆、活动性肝病、卒中后遗症、严重视听障碍而无法交流沟通、神经及精神系统疾病患者。

1.2 患者麻醉处理及围术期认知功能评估 所有患者经系统的术前评估后采用统一标准的术前用药、麻醉诱导和维

持,术中和术后2d由有经验、经过培训的固定医师采用简易智能量表(MMSE)测试评估患者认知功能。术后MMSE评分较术前评分下降1个标准差(本研究中术前与术后之差 ≥ 4 分)确定有认知功能下降,即诊断为POCD,而术前MMSE低于24分者不纳入研究。记录围术期相关资料,包括:一般情况,高血压病史,术前ASA分级,心肺功能,围术期体温变化,围术期实验室检查指标(包括白细胞、中性粒细胞比率、血红蛋白、白蛋白、血清钠),围术期液体出入量和术中低血压等。

1.3 统计学处理 采用SPSS 15.0(SPSS Inc., IL)统计软件进行处理。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,计数数据采用百分比描述。两组各指标的比较,计量资料采用两独立样本比较的 t 检验,对于方差不齐的情况采用非参数检验方法;计数数据采用 χ^2 检验。最后将相关临床因素,尤其是单因素分析阳性的临床指标纳入多因素Logistic回归模型分析,评价各项指标与POCD发生的关联性(纳入模型的变量及赋值见表1)。

2 结果

2.1 患者一般情况 共88例65岁以上非心脏手术患者符合标准并纳入研究。其中男性48例,女性40例。年龄65~75岁,平均(69.5 \pm 4.3)岁,术前ASAⅠ级45例,Ⅱ级38

[收稿日期] 2010-06-30 **[接受日期]** 2010-11-22

[基金项目] 上海市科委生物医药引导项目基金(08411962200)。Supported by Biomedical Project Foundation of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (08411962200)。

[作者简介] 胡永初,硕士,住院医师。E-mail: adsfoxcn@sina.com.cn; 傅海龙,博士,主治医师。E-mail: fuhailong1979@163.com

[△]共同第一作者(Co-first authors)。

* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885826, E-mail: zhuqiufeng6f@126.com

例,Ⅲ级5例,合并高血压患者46例。88例中实施骨科手术48例,普外科手术24例,普通胸外科手术8例,其他手术8例。手术时间0.45~4.45 h,平均(2.31±1.12) h。术中输血量0~2 600 ml,输血量1 000~2 200 ml;65例患者术中使

用了地塞米松;9例患者术中发生短暂低血压(MAP<50 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa);22例患者在使用抗感染药物的情况下术后基础体温升高超过1℃。经围术期MMSE评估患者认知功能,诊断为POCD者12例。

表1 多因素分析赋值表

因素	变量名	赋值说明
术前ASA分级	X1	I级=1, II级=2, III级=3
高血压病史	X2	有=1,无=0
术后早期体温变化	X3	体温稳定=0,升高>1℃=1,下降>1℃=2
术中低血压	X4	无=0,有=1
术中皮质醇药物使用	X5	无=0,有=1
术中输血量	X6	无=0,0~400 ml=1,400~1 000 ml=2,>1 000 ml=4
手术时间	X7	0~1 h=0,1~3 h=2,>3 h=3
术前中性粒细胞比值	X8	计量数据
术后中性粒细胞比值	X9	计量数据
受教育时间(年)	X10	0~5=1,5~10=2,>10=3
是否发生POCD	Y	发生=1,不发生=0

POCD: 术后认知功能障碍

2.2 单因素分析结果 认知功能正常组与POCD组一般情况及围术期实验室检查指标比较见表2。其中,术前实验室检查指标未见统计学差异。术后24 h相关指标比较中POCD组中性粒细胞比值较认知功能正常组升高($P < 0.05$)。

2.3 多因素分析结果 将有差异的实验室指标及收集的临床因素纳入多因素模型进行两分类反应变量的Logistic回归分析,分别选用前进法、后退法和逐步法回归分析,变量入选和剔除水平均为0.10。其中经逐步法分析模型拟合度最好,结果如表3所示。术后早期体温升高超过1℃和术后中性粒细胞比值2项临床因素是该组病例POCD发生的独立影响

因素。而术前受教育时间指标可能为混杂影响因素。

3 讨论

Chen等^[3]的一项动物实验显示POCD可能与大脑炎症性改变相关。Godbout等^[4]的研究也显示与成年小鼠比较,老年鼠大脑自身免疫系统的激活可加剧神经系统的炎症反应并引起持续性的行为异常。而在外科手术中,手术创伤、麻醉及术中的各种应激反应诱发的围术期非特异性炎症反应对大脑可能具有类似的作用。

表2 认知功能正常组与POCD组一般情况及围术期实验室检查指标的比较

因素	认知功能正常组 (n=76)	POCD组 (n=12)
年龄(岁)	71.4±5.3	69.4±4.6
男/女(n/n)	41/35	7/5
受教育时间(年)	9.1±3.3	6.4±3.5*
术前MMSE评分	26.4±1.8	26.8±2.6
术前白细胞($\times 10^9/L$)	3.64±0.59	3.91±0.46
术前中性粒细胞比值	0.695±0.111	0.687±0.093
术前血红蛋白 $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	141.1±16.8	129.8±21.5
术前白蛋白 $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	36.1±4.6	36.7±3.9
术前血清钠 $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$	140.2±4.6	139.8±4.1
术后白细胞($\times 10^9/L$)	5.64±1.81	6.91±0.71
术后中性粒细胞比值	0.611±0.144	0.794±0.122*
术后血红蛋白 $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	93.1±11.7	90.4±12.2
术后白蛋白 $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	32.4±2.4	33.1±2.9
术后血清钠 $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$	137.4±3.7	138.8±4.0

POCD: 术后认知功能障碍; MMSE: 简易智能量表. * $P < 0.05$ 与认知功能正常组比较

表3 各项临床因素与POCD发生的相关性的Logistic回归逐步分析结果

纳入因素	变量名	回归系数 (β)	95% 可信区间	P值
术后早期体温变化	X3	3.351	1.465~5.238	0.011
术后中性粒细胞比值	X9	2.747	-0.422~3.176	0.041
受教育时间(年)	X10	2.015	-1.440~1.121	0.087

POCD: 术后认知功能障碍

外科手术创伤引起的炎症反应中细胞因子起到了重要作用。它们的持续作用可调节局部炎症反应,进一步导致组织细胞损伤,还对整个机体起到了刺激作用。术后,包括IL-1、TNF- α 在内的主要细胞因子被激活,在炎症反应早期可刺激坏死组织中的巨噬细胞和单核细胞释放更多的细胞因子,尤其是IL-6,随后大量的细胞因子使机体进入急性反应期^[5-6]。临床上常表现为发热、血中白细胞增加等。虽然对动物研究的结果显示该类炎症反应的调节可能引起认知障碍,但尚无报道显示临床患者的POCD与之相关。Ramlawi等^[7]发现在接受体外循环手术的患者血液中炎症因子和C

反应蛋白的升高与认知功能下降有关。Kálmán 等^[8]也发现脑脊液中炎症相关的标志物水平可用来预测冠脉搭桥术后患者认知功能下降的发生情况。另有一些研究显示非甾体类抗炎药物可以改善潜在的认知障碍性疾病^[9]。Cauli 等^[10]研究发现盐酸布洛芬可以改善肝性脑病大鼠的学习记忆能力,提示抗炎治疗在改善脑功能方面具有特定作用。

本研究的临床观察性研究显示 POCD 术后中性粒细胞比值较认知功能正常组升高($P < 0.05$),多因素分析显示,术后早期体温升高超过 1℃ 和术后中性粒细胞比值增加是术后 24 h 内 POCD 发生的独立影响因素,提示非心脏手术老年患者 POCD 的发生可能与围术期多种因素导致的非特异性炎症反应具有一定的相关性。但围术期外周和中枢神经系统的非特异性炎症反应能否诱发 POCD,以及具体的细胞因子与 POCD 发生的关系尚待进一步研究证实。本研究结果显示地塞米松的使用与 POCD 的发生无关。然而,非甾体类抗炎药物的使用能否降低 POCD 的发生仍值得进一步研究。减轻围术期非特异性炎症反应的针对性措施有可能改变 POCD 的病理基础,为其治疗提供一种新思路。

[参考文献]

- [1] Moller J T, Cluitmans P, Rasmussen L S, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction[J]. *Lancet*, 1998, 351:857-861.
- [2] Maze M, Cibelli M, Grocott H P. Taking the lead in research into postoperative cognitive dysfunction [J]. *Anesthesiology*, 2008, 108:1-2.
- [3] Chen J, Buchanan J B, Sparkman N L, Godbout J P, Freund G G, Johnson R W. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system[J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22: 301-311.
- [4] Godbout J P, Chen J, Abraham J, Richwine A F, Berg B M, Kelley K W, et al. Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice following activation of the peripheral innate immune system[J]. *FASEB J*, 2005, 19:1329-1331.
- [5] Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses[J]. *J Anesth*, 2008, 22:263-277.
- [6] Ni Choileain N, Redmond H P. Cell response to surgery[J]. *Arch Surg*, 2006, 141:1132-1140.
- [7] Ramlawi B, Rudolph J L, Mieno S, Feng J, Boodhwani M, Khabbaz K, et al. C-reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery[J]. *Surgery*, 2006, 140:221-226.
- [8] Kálmán J, Juhász A, Bogáts G, Babik B, Rimanóczy A, Janka Z, et al. Elevated levels of inflammatory biomarkers in the cerebrospinal fluid after coronary artery bypass surgery are predictors of cognitive decline[J]. *Neurochem Int*, 2006, 48:177-180.
- [9] Rojo L E, Fernández J A, Maccioni A A, Jimenez J M, Maccioni R B. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Arch Med Res*, 2008, 39:1-16.
- [10] Cauli O, Rodrigo R, Piedrafita B, Boix J, Felipe V. Inflammation and hepatic encephalopathy: ibuprofen restores learning ability in rats with portacaval shunts[J]. *Hepatology*, 2007, 46: 514-519.

[本文编辑] 贾泽军