

- [11] 刘雪冰.鼻内镜下低温等离子射频消融治疗成人腺样体肥大的疗效分析[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2014,18(3):270-271.
- [12] 周成勇,代志瑶.腺样体切除加扁桃体单纯消融或扁桃体部分切除加消融对 OSAHS 患儿术后免疫功能的影响[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(21):990-992.
- [13] 柳辉高,黄坚强,范震,等.内镜下 3 种手术治疗成人腺样体肥大 93 例疗效比较[J].中国现代医生,2015,53(7):44-47.
- [14] Xue XC, Chen XP, Yao WH, et al. Prevalence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus DNA in Chinese children with tonsillar and/or adenoidal hypertrophy[J]. Journal of Medical Virology, 2014, 86(6):963-967.

(收稿日期:2016-10-12)

(本文编辑:李娜)

改良围术期 GDFT 用于高龄骨科患者术后早期认知障碍的预防

代景伟

【摘要】目的 观察改良围术期目标导向液体疗法用于高龄骨科患者术后早期认知障碍的预防作用。方法 择期手术 ASA I ~ II 级 75 岁以上高龄病人 60 例随机分成两组,每组各 30 例,A 组(对照组)术中按围术期目标导向液体疗法(GDFT)予以输液治疗;B 组(实验组)术中予以改良围术期目标导向液体疗法,即在疗法开始时就经中心静脉泵注垂体后叶素 $0.0004 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} \sim 0.0015 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 并随血压调整剂量。观察并记录患者术前 1 d,术后 1 d,4 d,7 d 的简易智能状态量表(MMSE)评分和术后认知障碍(POCD)发生例数。结果 术前 1 d 的两组 MMSE 评分比较无差异($P > 0.05$);术后 1 d,4 d,7 d 的 B 组 MMSE 评分高于 A 组($P < 0.05$)。POCD 发生例数(%),术后 1 d,4 d,7 d, B 组少于 A 组($P < 0.05$)。结论 改良围术期目标导向液体疗法用于高龄骨科患者术后早期认知障碍有显著预防作用。

【关键词】术后认知障碍; 目标导向液体疗法; 骨科高龄患者脑灌注; 多巴酚丁胺; 垂体后叶素

Improved perioperative goal-directed fluid therapy for the prevention of early postoperative cognitive impairment in elderly orthopaedic patients DAI Jing-wei. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian, 361022, China.

【Abstract】Objective To observe improved perioperative goal-directed fluid therapy for the prevention of early postoperative cognitive impairment in elderly orthopaedic patients. Methods To select 60 cases elderly patients those who elder than 75 years and ASA physical status range from I to III, and randomly divided them into two groups. Group A (control group) received perioperative goal-directed therapy (GDFT) liquid transfusion treatment, while Group B (experimental group) received improved perioperative goal-directed fluid therapy that central venous pump injection pituitrin $0.0004 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} \sim 0.0015 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ at the beginning of therapy and adjust dosage with blood pressure. To observe and record the Minimental state examination (MMSE) score of patients in 1d, 4d and 7d postoperative and the number of postoperative cognitive dysfunction (POCD). Results The comparison of MMSE score of 1d preoperative without difference between the two groups ($P > 0.05$). The MMSE scores of B group at 1d, 4d and 7d postoperative were higher than group A ($P < 0.05$). The number of postoperative cognitive dysfunction (%) in group B were less than the group A ($P < 0.05$). Conclusions The improved perioperative goal-directed fluid therapy has significant preventive action in early postoperative cognitive dysfunction for elder patient with orthopaedics.

【Key words】Postoperative cognitive dysfunction; Goal-directed fluid therapy; Cerebral perfusion; Dobutamine; Hypophysin

术后认知障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是手术麻醉后常见的并发症。本研究将改良围术期目标导向液体疗法用于骨科高龄患者术后早期认知障碍的预防,为预防高龄骨科患者术后早期认知功能障碍提供参考。

一、资料与方法

1.一般资料:本研究经本医院医学伦理委员会批准,所有

患者或家属均签署知情同意书。选择 2013 年 5 月至 2016 年 1 月期间 ASA I ~ II 级,无严重心(心功能 1~2 级)、肺、肝、肾疾病及其他合并症的下肢手术患者 60 例,其中男性 33 例,女性 27 例,年龄 75~92 岁(平均 83.5 岁)。纳入标准:(1)骨科下肢较大手术如全髋置换术,膝关节置换术,股骨骨折内固定术等;(2)年龄 ≥ 75 岁;(3)愿意接受术前简易智能状态量表(minimental state examination, MMSE)调查测试;(4)预期生存

≥10 个月。排除标准:①MMSE 评分低于各种文化程度最小值者(文盲≤17 分;小学≤20 分;中学≤22 分;大学≤23 分),②有神经系统疾病者,肝肾功能严重异常者;③患重视听障碍疾病无法正常交流沟通者;④有精神疾病史及家族史或服用相应药物者;⑤凝血功能障碍者;⑥术前存在严重的酸碱电解质紊乱,滥用阿片类药物者;⑦无法与医师进行有效语言沟通者及可能不能配合的患者。随机分为两组,每组各 30 例。其男女构成情况、年龄、体重、手术时间、出血量、受教育年限均无统计学意义($P>0.05$)。

2.方法:患者均腰硬联合麻醉下行下肢手术。未用术前药,入室后常规监测心电、血压、心率、呼吸、 SpO_2 及面罩吸氧 6 L/min 后行中心静脉测中心静肪压(CVP)和桡动脉穿刺置管测动脉压。行 L_{3-4} 硬膜外穿刺成功后,在硬膜外穿刺针内置入 26 号腰麻穿刺针,见清亮脑脊液流出后,根据患者一般情况向蛛网膜下腔注入比重 0.25%~0.375%罗哌卡因 5~7.5 mg(10%葡萄糖做稀释溶剂),后行硬膜外置管向头端 3 cm 备用,以便腰麻效果不确切或手术时间延长时改为硬膜外麻醉。术毕前缓慢静注氟比洛芬酯 50 mg 作为负荷剂量,术毕左肘前静脉接上持续输注镇痛泵氟比洛芬酯 5.2 mg/h。

病例随机分为两组,A 组(对照组):术中按围术期目标导向液体疗法(goal-directed fluid therapy, GDFT)予以输液治疗使 CVP 保持在 8~12 cmH₂O,MAP 达到 65~90 mmHg,血压低时以多巴酚丁胺治疗,临床具体治疗方案:以 1 000 ml/h 的速度输入万汶 500 ml,直到 CVP 达到 8~12 cmH₂O;如果 MAP 仍<65 mmHg 或>90 mmHg,则使用血管活性药物,使 MAP 维持在 65~90 mmHg;如果中心静脉血氧饱和度 $ScvO_2<70\%$,则输入红细胞以维持红细胞压积>30%;如果 $ScvO_2$ 仍小于 70%,则使用多巴酚丁胺 2.5 ug/kg/min~20 ug/kg/min。

B 组(实验组):术中予以改良围术期目标导向液体疗法,即在疗法开始时就经中心静脉泵注垂体后叶素 0.0004 u/kg/

min~0.0015 u/kg/min。主要目标使 CVP 保持 8~12 cm 水柱;MAP 达到 80~106 mmHg; $ScvO_2>70\%$;保证 $BP\leq 140/90$ mmHg。临床具体治疗方案:以 1 000 ml/h 的速度输入万汶 500 ml,直到 CVP 达到 8~12 cmH₂O;如果 MAP 仍<80 mmHg 或>106 mmHg,则使用血管活性药物,使 MAP 维持在 80~106 mmHg;如果 $ScvO_2<70\%$,则输入红细胞以维持红细胞压积>30%;如果($ScvO_2$)仍小于 70%,则根据有创桡动脉压适时适当调节垂体后叶素的剂量。

3.评价方法:分别于术前 1 d,术后 1 d,4 d,7 d 进行以下观察和评估:各个时间点的 MMSE 值和术后 POCD 发生的例数。MMSE 是适用于老年人认知障碍的筛查工具,能准确反映老年患者 POCD 的发生情况^[1],因此本研究采用 MMSE 对患者进行评估。为消除 MMSE 底-顶效应和学习效应问题采用综合评分法即“Z 计分法”予以纠正,“Z 计分法”可以较全面的评估患者术后认知功能,并排除学习效应,为目前诊断 POCD 的“金标准”^[2]。即患者术前,术后得分的变化值(术后减术前,下同)减去对照组变化值的均数,然后除以对照组变化值的标准差,即为 Z 值; $Z=(X-XC)/SDXC$ (X:术后减术前的变化值;XC:对照组均数;SDXC:对照组变化值的标准差),若 Z 值≥±1.96 诊断为 POCD。

4.统计学方法:使用 SPSS 19.0 软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.两组患者男女构成情况、年龄、体重、受教育年限、手术时间、出血量,均无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。

2.两组患者 MMSE 评分比较:术前 1 d 的 MMSE 比较无差异($P>0.05$);术后 1 d,4 d,7 d。B 组 MMSE 评分高于 A 组($P<0.05$)(表 2)。

表 1 两组患者一般情况和术中各个指标的比较

组别	例数	男女构成情况 (例,男/女)	年龄(岁)	体重(kg)	受教育年限(岁)	手术时间(min)	出血量(ml)
A 组	30	16/14	79.0±2.3	56.1±2.2	4.2±0.6	100±13	515±70
B 组	30	17/13	80.0±2.1	57.2±2.5	3.9±0.7	107±18	540±40
<i>t</i> 值/ χ^2 值		0.23	1.75	1.80	1.78	1.73	1.69
<i>P</i> 值		0.20	0.08	0.07	0.08	0.09	0.09

表 2 两组患者各时间点 MMSE 评分($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	术前 1d	术后 1d	术后 4d	术后 7d
A 组	30	25.4±0.9	23.2±2.8	24.5±2.2	25.2±2.3
B 组	30	25.0±1.0	24.8±2.3	25.7±2.3	26.5±2.2
<i>t</i> 值		1.62	2.41	2.06	2.23
<i>P</i> 值		0.10	0.02	0.04	0.03

3.两组患者 POCD 发生例数比较:术后 1 d,4 d,7 d ,B 组与 A 组比较($P<0.05$)。

讨论 年龄、手术类型、麻醉方法和麻醉药物、术中出血、低血压、围术期低氧血症、术后感染等都是 POCD 的危险因

素^[3-4]。高龄是 POCD 的危险因素,大多数老年人合并慢性高血压,脑血管调节能力下降。因此本研究选择高龄骨科患者为研究对象,因其更容易发生 POCD 以便验证本实验方法的效果。本实验未用术前药,术后镇痛未用阿片类药物排除了

苯二氮卓类或硫喷妥类、抗胆碱类和阿片类药物对患者术后认知功能的影响。

表 3 两组患者各时间点早期 POCD 发生情况的比较 *n* (%)

组别	例数	术后 1d	术后 4d	术后 7d
A 组	30	14(46.6)	9(30.0)	8(26.7)
B 组	30	6(20.0)	2(6.7)	1(3.3)
χ^2 值		4.78	5.45	4.74
<i>P</i> 值		0.02	0.02	0.01

国外一些关于围术期 GDFT 的研究表明,伴有合并症的患者或老年人应用 GDFT 不但不受限制反而更为优越。Bundgaard-Nielsen 等^[5]通过对 1966 年至 2006 年 Medline 的文献搜索,其中 7 篇显示住院日减少,2 篇显示急诊病床或 ICU 的时间减少,3 篇证明胃肠功能恢复加快,4 篇显示术后并发症减少。术中脑血流灌注不足可导致神经损伤和 POCD,尤以脑自动调节功能受损的高血压和血管疾病患者。不存在脑血管闭塞,一过性脑血流量减少可引起神经学改变或认知功能障碍^[6]。术中脑缺血和血氧饱和度下降被视为发生 POCD 的可能机制,长时间间断低血压是导致大脑功能障碍的一个危险因素。脑血流量(CBF)主要取决于两个方面的因素:血管床两端之间的压力梯度,即脑灌注压(CPP)和脑血管阻力。任何能改变 CBF 的因素均通过改变脑灌注压或脑血管阻力而完成。而脑灌注压(CPP)=平均动脉压(MAP)-颅内压(ICP),脑灌注压在一定情况下可代表脑灌注量,临床中经常使用脑灌注压来评估脑灌注情况^[6]。根据上述公式在颅内因素无显著改变时影响脑灌注压(或脑灌注量)的主要因素为平均动脉压。本实验将 MAP 维持在 80~106 mmHg 这样的较高水平,加强脑灌注防止脑组织缺氧。近期一项对行全髋成型术患者进行的研究表明,局部 rSO_2 的下降和 POCD 的发生有关,局部 rSO_2 监测预测 POCD 的敏感度和特异度分别为 77.8%和 86.5%。术中低血压造成的脑组织低灌注可导致 POCD 的发生。在一项前瞻性随机单中心实验中,94 例行择期或紧急冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者被分为高灌注压组(80~90mmHg, *n* = 44)和低灌注压组(60~70mmHg, *n* = 48),在术前和术后 48 h 测量患者的认知功能。结果提示常温体外循环手术中,维持灌注压在生理水平可降低 POCD 和谵妄的发生率^[7]。人类轻微的脑组织氧含量下降与神经功能损害明显相关^[8]。高水平正常 CPP 的维持可增加侧支干灌注压和维持 CBF^[9],并且已证实还可改善各种神经生理参数,包括神经功能^[10-11]。

多巴胺是脑内与学习和记忆等认知活动相关的重要神经递质之一。已有大量的研究证实,多巴胺与认知功能存在着密切关系^[12-13],对照组所用多巴酚丁胺有一定的轴突前多巴胺受体 1(D₁)的激动作用,D₁ 家族包括 D₁ 和 D₅ 两个亚型,而广泛研究证实 D₁ 受体跟认知功能密切相关,所以多巴酚丁胺可能会引起 POCD。实验组所用垂体后叶素含缩宫素和血管加压素,血管加压素可有效用于顽固性低血压,血管加压素除与儿茶酚胺一样激活 Ca²⁺ 通道,使血管平滑肌细胞内的 Ca²⁺ 浓度升高影响血管收缩功能,还可以抑制环磷鸟苷(cGMP)的产生和血管平滑肌上的磷酸腺苷(ATP)敏感性 K⁺ 通道的活性,所以当发生儿茶酚胺抵抗时,血管加压素仍可有效^[14]。血管加压素不能激动 D₁ 受体,所以不会引起 POCD。

有研究先从小剂量 0.02 μ /min 开始,最大至 0.08 μ /min,以恢复血压为标准逐渐增加剂量,达到升压效果为好^[15]。故本实验设计的输注剂量范围据此。研究^[16]表明,儿茶酚胺类药物在升高血压时会增加肺血管阻力,升高肺动脉压,而垂体后叶素可降低大鼠肺动脉压,这样垂体后叶素应用于临床也比儿茶酚胺类药物更安全。

综上所述,因为增加了平均动脉压和中心静脉压,所以提高脑灌注压进而改善了脑血量,增强了脑组织氧供给,避免脑组织缺氧保护神经元。故改良围术期目标导向液体疗法可以预防高龄骨科患者术后早期认知障碍。

参 考 文 献

[1] Cohen IT, Hannallah RS, Hummer KA. The incidence of emergence agitation associated with desflurane anesthesia in children is reduced by fentanyl[J]. Anesth Analg, 2001, 93(1): 88-91.

[2] 田雪, 安海燕, 冯艺, 等. 老年患者围术期脑功能状态定量监测特征及其与术后认知功能障碍的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(2): 191-193.

[3] van Harten AE, Scheeren TW, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and Anastasia[J]. Anaesthesia, 2012, 67(3): 280-293.

[4] Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse[J]. Anesthesiology, 2007, 106(3): 423-430.

[5] Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, et al. Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2007, 51(3): 331-340.

[6] 邓小明, 曾因明, 主译. 米勒麻醉学[M]. 7 版, 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 2839.

[7] Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 40(1): 200-207.

[8] Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study[J]. Anesth Analg, 2007, 104(1): 51-58.

[9] Drummond J, Oh Y-S, Cole D, et al. Phenylephrine - induced hypertension decreases the area of ischemia following middle cerebral artery occlusion in the rats[J]. Stroke, 1989, 20(11): 1538-1544.

[10] Gary Wise, Robert Sutter, James Burkholder. The treatment of brain ischemia with vasopressor drugs[J]. Stroke, 1972, 3(2): 135-140.

[11] Young WL, Solomon RA, Pedley TA, et al. Direct cortical EEG monitoring during temporary vascular occlusion for cerebral aneurysm surgery[J]. Anesthesiology, 1989, 71(5): 794-799.

[12] De Keyser J, De Backer JP, Vauquelin G, et al. The effect of aging on the D1 dopamine receptors in human frontal cortex [J]. Brain Res, 1990, 528(2): 308-310.

[13] Kozlov AP, Druzin MY, Kurzina NP, et al. The role of D1 - dependent dopaminergic mechanisms of the frontal cortex in delayed responding in rats[J]. Neurosci Behav Physiol, 2001, 31(4): 405-411.

[14] Dunser MW, Mary AJ, Ulmer H, et al. The Effects of Vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis[J]. Anesth Analg, 2001, 93(1): 7-13.

[15] Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies[J]. Anesthesiology, 2006, 105(3): 599-612.

[16] Walker BR, Haynes J Jr, Wang HL, et al. Vasopressin-induced pulmonary vasodilation in rats[J]. Am J Physiol, 1989, 257(2 Pt 2): H415-H422.