

老年患者远端缺血再灌注损伤 对术后认知功能障碍发生率的影响

王义桥¹, 刘德宝², 高培¹, 李元海¹

摘要 目的 比较老年患者膝关节置换术后的认知功能障碍(POCD)发生率,探讨血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和S100 β 蛋白水平与POCD发生率的相关性。方法 40例60岁以上老年患者行择期膝关节置换手术,按阻断血流时间长短分为2组,包括限时阻断组(从截骨开始到假体安装结束,G1组)和全程阻断组(手术全程阻断血流,G2组)。于术前1d和术后第4天检测患者血清中NSE、TNF- α 及S100 β 蛋白水平。参照Murkin JM推荐的神经心理学测评方法,以及Z值计算公式,计算术后患者POCD的发生率。结果 术后第4天G2组血清NSE、TNF- α 和S100 β 蛋白水平明显高于G1组($P < 0.05$)。神经心理学测评结果显示,G1和G2组的POCD的发生率分别为10%和25%,G2组POCD的发生率明显高于G1组。相关性分析结果显示,G2组的POCD发生率与血清NSE、TNF- α 及S100 β 水平具有相关性($P < 0.05$)。结论 远端长时间缺血损伤可增加老年患者术后POCD的发生率,其发生率与血清NSE、TNF- α 及S100 β 水平具有相关性。

关键词 老年患者;缺血/再灌注损伤;术后认知功能障碍;神经心理学测评

中图分类号 R 687.4; R 749

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)09-1370-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.09.025

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是术后常见并发症之一,其临床特征包括精神焦虑、认知衰退、记忆障碍、语言理解力下降、社会融合能力下降^[1],尤其多见于老年人^[2]。POCD常发生在急诊或大手术患者中,如体外循环、肝移植等,缺血/再灌注损伤被认为是POCD发生的关键因素^[3]。但到现在为止肢体远端缺血/再灌注损伤对术后早期认知功能的影响尚不明确。该研究

通过检测老年膝关节置换术患者的POCD发生率,探讨不同缺血时间对POCD发生率的影响,及其与血清神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF)- α 和S-100 β 蛋白水平的相关性。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择2012年1月~2016年12月于安徽医科大学第一附属医院行择期膝关节置换手术患者40例,入选标准:①符合临床骨科人工膝关节置换技术的适应证和禁忌证;②年龄60~80岁,性别不限;③心功能II~III级,ASA分级II~III级;④小学及以上文化程度;⑤术前简易智能量表评分 ≥ 24 分;⑥取得知情同意。排除标准:①酗酒、药物滥用或依赖者;②精神疾病,如精神分裂症;③认知功能障碍,老年性痴呆症;④视力及听力障碍;⑤心、脑血管疾病后遗症者;⑥正在服用抗凝药物者;⑦凝血功能障碍及贫血患者;⑧有血栓栓塞病史患者;⑨周围神经血管疾患者。共40例患者入组,限时阻断(G1组)和全程阻断(G2组)各20例。G1组:阻断血流从截骨开始到假体安装结束;G2组:止血带阻断血流从切皮前开始至缝合手术切口。

1.2 手术资料 患者术前全面体格检查,双下肢血管彩超检查,排除不符合止血带应用标准者。术前检查止血带(A. T. S3000,美国Zimmer公司),患肢消毒后大腿根部缠绕棉质纸,止血带松紧度以袖带和皮肤之间容纳一指为准。止血带充气前抬高患肢3~5 min。手术均采用标准膝前正中切口、内侧腓旁入路。在全身麻醉下由同一组医师完成手术。

1.3 一般观察指标 ①患者性别、年龄和体重;②记录手术时间(切皮开始至缝皮结束)和止血带应用时间;③记录术中出血量;④测定术前1d和术后第1天血红蛋白(hemoglobin, HGB)及红细胞比容(hematocrit, Hct);⑤记录手术开始前(T1)、止血带阻断后10 min(T2)、止血带开放前10 min(T3)、开放后(T4)和手术结束(T5)时间点的心率(heart rate, HR)、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation,

2017-06-04 接收

基金项目:2013年高等学校博士学科点专项科研基金联合资助课题
(编号:20133420110009)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹麻醉科、²骨科,合肥
230022

作者简介:王义桥,男,副主任医师,博士;

李元海,男,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:
Liyuanhai-1@163.com

SpO₂、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和鼻温。

1.4 神经心理学测评及 POCD 发生率 参照 Murkin et al^[4] 推荐的测试项目,包括累加测试、循迹连线测试 A、循迹连线测试 B、顺背数字广度测试、倒背数字广度测试、画钟测试和数字符号测试。研究开始前,选择 120 例健康志愿者计算神经心理学测评的基础值及练习效应值。所有患者于术前 1 d 和术后 4 d 进行神经心理学测评。根据 Murkin et al^[4] 的 Z 值计算公式,两次单项 Z 值或复合 Z 值 ≥ 1.96 , 则判定为 POCD, 计算 POCD 的发生率。

1.5 NSE、TNF- α 和 S-100 β 蛋白水平 于术前 1 d 和术后 4 d 留取患者的静脉血 3 000 r/min 离心 15 min,分离出血清,20 °C 冰箱保存,ELISA 法测定 NSE、TNF- α 和 S-100 β 蛋白水平。人 NSE 购自上海创萌生物科技有限公司;人 TNF- α ELISA 试剂盒购自武汉博士德有限公司;S100- β 蛋白检测试剂盒购自武汉明德生物科技股份有限公司,操作步骤及方法按照操作说明书进行。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件对结果进行分析,首先进行正态分布及方差齐性检验,对符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对生命资料数值组间比较采用单因素方差分析。计数资料比较采用 χ^2 检验,计算出对应的统计量和 P 值。血清 NSE、TNF- α 和 S100 β 蛋白水平与认知功能 Z 值之间的关系采用 Pearson 相关分析 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 对比两组患者的一般资料,包括性别、年龄和体重,差异无统计学意义,见表 1。G2 组阻断血流的时间明显长于 G1 组 ($P < 0.01$),而 G1 组患者的手术出血量明显高于 G2 组 ($P < 0.01$),见表 1。术前 G1 和 G2 组的 HGB 和 Hct 差异无统计学意义,而术后 1 d G2 组患者 HGB 和 Hct 较 G1 组升高 ($P < 0.05$),见表 2。手术过程中不同时间点(T1 ~ T5)监测患者 MAP、SpO₂、鼻温和 HR,

结果显示两组患者之间差异无统计学意义,见表 3。

2.2 神经心理学测评及 POCD 发生率 与手术前 1 d 结果比较,在术后 4 d G2 组的累加测试(图 1A)和循迹连线测试 B(图 1C)增加明显 ($P < 0.05$),而顺背数字广度测试(图 1D)、倒背数字广度测试(图 1E)和数字符号测试(图 1G)明显下降 ($P < 0.05$)。与 G1 组比较,G2 组在术后 4 d 累加测试(图 1A)和循迹连线测试 B(图 1C)明显增加 ($P < 0.05$),而倒背数字广度测试(图 1E)和数字符号测试(图 1G)明显下降 ($P < 0.05$)。

表 1 患者一般资料($n = 20 \bar{x} \pm s$)

项目	G1 组	G2 组	t 值	P 值
性别(男/女)	12/8	13/7	-	0.744 0
年龄(岁)	69.50 \pm 8.35	70.16 \pm 9.54	0.274 7	0.800 5
体重(kg)	61.56 \pm 8.37	63.65 \pm 9.41	2.248 4	0.067 3
手术时间(min)	82.00 \pm 13.00	79.00 \pm 15.00	0.249 7	0.840 6
阻断时间(min)	17.00 \pm 4.00	79.00 \pm 15.00	7.884 2	0.000 1
术中出血量(ml)	283.00 \pm 34.00	55.00 \pm 16.00	4.751 1	0.005 1

根据 Z 值计算公式,本实验中,G1 组有 2 例 Z 值 > 1.96 ,而 G2 组有 5 例 Z 值 > 1.96 ,G1 和 G2 组的 POCD 发生率分别为 10% 和 25%,G2 组的 POCD 发生率明显高于 G1 组。

2.3 患者血清 NSE、TNF- α 和 S100 β 蛋白 在手术后第 4 天,G1 组和 G2 组的 NSE、TNF- α 和 S100 β 蛋白的水平高于术前 1 d ($P < 0.05$);而在手术后第 4 天,G2 组的 NSE、TNF- α 和 S100 β 蛋白表达量明显高于 G1 组 ($P < 0.05$),见表 4。

2.4 POCD 发生率与 IL-6、TNF- α 和 S100 β 水平的偏相关分析 术后 4 d,G2 组的血清 NSE、TNF- α 和 S100 β 水平明显升高,见表 4。采用 Pearson 相关分析,分别分析血清 NSE、TNF- α 和 S100 β 蛋白水平与神经心理学测评 Z 值的相关性,结果显示,NSE、TNF- α 和 S100 β 蛋白水平呈显著正相关性 ($r = 0.912, 0.897, 0.862, P = 0.019, 0.021, 0.027$)。

3 讨论

止血带作为有效的止血设备被广泛应用于全膝

表 2 手术前后 HGB 和 Hct 比较($n = 20 \bar{x} \pm s$)

项目	HGB(g/L)				Hct(%)			
	G1 组	G2 组	P 值	t 值	G1 组	G2 组	P 值	t 值
术前 1 d	135.78 \pm 3.18	134.26 \pm 3.73	0.170 9	0.346 2	40.23 \pm 1.62	39.62 \pm 1.74	0.520 6	0.438 4
术后 1 d	110.26 \pm 4.46	125.34 \pm 3.95	0.046 3	2.132 1	32.62 \pm 1.53	36.04 \pm 1.44	0.036 5	3.127 1

表3 患者不同时间点的 MAP、SPO₂、T 和 HR 比较 (n = 20 $\bar{x} \pm s$)

项目	T1	T2	T3	T4	T5
MAP (kPa)					
G1 组	12.73 ± 1.00	10.03 ± 1.21	14.11 ± 2.25	13.08 ± 1.45	12.58 ± 1.25
G2 组	12.90 ± 1.11	9.91 ± 1.00	13.89 ± 1.55	12.70 ± 1.48	12.47 ± 1.49
P 值	0.845 1	0.804 1	0.795 0	0.860 2	0.832 7
t 值	0.241 5	0.316 2	0.312 5	0.215 6	0.314 7
SpO ₂ (%)					
G1 组	97.81 ± 2.45	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00
G2 组	97.52 ± 1.65	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00
P 值	0.971 5	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0
t 值	0.132 6	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0
鼻温 (°C)					
G1 组	36.35 ± 0.35	36.87 ± 0.27	36.47 ± 0.47	36.64 ± 0.36	36.57 ± 0.45
G2 组	36.46 ± 0.12	36.56 ± 0.14	36.56 ± 0.39	36.87 ± 0.64	36.61 ± 0.34
P 值	0.980 4	0.968 2	0.976 3	0.970 4	0.981 5
t 值	0.258 7	0.102 6	0.100 4	0.094 5	0.063 5
HR (次/min)					
G1 组	76.41 ± 10.33	70.17 ± 10.64	81.09 ± 11.65	83.29 ± 8.76	85.87 ± 10.17
G2 组	75.98 ± 8.46	71.35 ± 8.98	83.79 ± 10.17	82.34 ± 9.66	85.18 ± 9.36
P 值	0.890 4	0.876 0	0.780 4	0.865 1	0.920 4
t 值	0.212 3	0.202 6	0.301 2	0.190 5	0.124 3

表4 手术前后 NSE、TNF-α 和 S100β 蛋白表达 (n = 20 $\bar{x} \pm s$)

项目	NSE (μg/L)	TNF-α (μg/L)	S100β 蛋白 (ng/L)
G1 组			
术前 1 d	7.06 ± 2.81	3.06 ± 0.15	512.17 ± 126.36
术后 4 d	9.18 ± 2.12	5.06 ± 0.25	597.13 ± 189.28
P 值	0.031 5	0.023 6	0.041 6
t 值	5.324 1	4.124 2	3.824 1
G2 组			
术前 1 d	5.92 ± 1.82	2.98 ± 0.12	503.27 ± 135.63
术后 4 d	12.04 ± 2.98	9.89 ± 0.86	798.56 ± 178.29
P 值	0.000 4	0.000 5	0.001 2
t 值	17.341 2	9.154 2	13.83 0
P ₁ 值	0.020 7	0.021 6	0.010 3
t ₁ 值	4.364 1	2.824 2	8.123 1

P₁、t₁ 值: 在术后 4 d, G2 组与 G1 组比较

关节置换术, 有文献^[5]报道, 美国髌膝关节外科医师协会中 95% 的成员在进行全膝关节置换术时选择应用止血带。止血带可以有效减少术中出血、获得清晰的手术视野、避免损伤重要组织、缩短手术时间、减少麻醉时间延长所致不良反应的发生率^[6]。目前止血带在全膝关节置换术中的应用方式主要有全程应用(自切皮前至关闭切口弹力绷带包扎结束)、前半程应用(自切皮前至假体安放完成, 释放止血带进行止血操作)、后半程应用(截骨后应用至切口关闭弹力绷带包扎结束)和中间程应用(截骨后开始至假体安放完成)等, 但到目前为止, 针对止血带的最佳应用方式仍未达成共识^[7-8]。

POCD 是老年患者术后常见的中枢神经系统并发症。常发生于大手术患者中, 如体外循环、肝移植等。但是, 并不清楚止血带阻断下肢血流对老年膝关节置换术患者术后早期认知功能的影响。本研究通过神经心理学测评老年膝关节置换术患者的术后认知状态, 比较全程阻断(从切皮前开始至关闭手术切口)和限制阻断(截骨开始到假体安装结束)下肢血流对患者术后的 POCD 发生率。结果显示, 全程阻断下肢血流增加老年患者术后的 POCD 发生率。

POCD 的机制至今仍然不清楚, 目前显示手术引起的应激反应、创伤、术中出血和输血、脑血流降低、脑血管微栓子的形成、低血压和术后低氧血症等是 POCD 的促发因素。手术引起的缺血/再灌注损伤被认为是 POCD 发生的关键因素^[3]。有研究^[9]表明, 缺血/再灌注损伤后释放大量的炎症因子, 如 TNF-α、IL-6、IFN-γ 和 LPS 等, 可激活血管内皮细胞, 诱导 T 淋巴细胞活化, 进而改变脑微管系统的通透性。有研究^[10-11]指出, TNF-α 是外周和中枢炎症反应之间的重要连接因子, POCD 患者血浆中的 TNF-α 表达明显增强。NSE 是一种广泛存在于神经元内的酶, 而 S100β 蛋白是一种酸性钙结合蛋白, 主要存在于星状神经胶质细胞。NSE 和 S100β 在脑损伤时都会特异性的升高, 可作为评估脑损伤的一种敏感、可靠的生化标志物^[12]。有研究^[13]表明, 老年患者手术后都有不同程度的脑损伤, 且老年患者

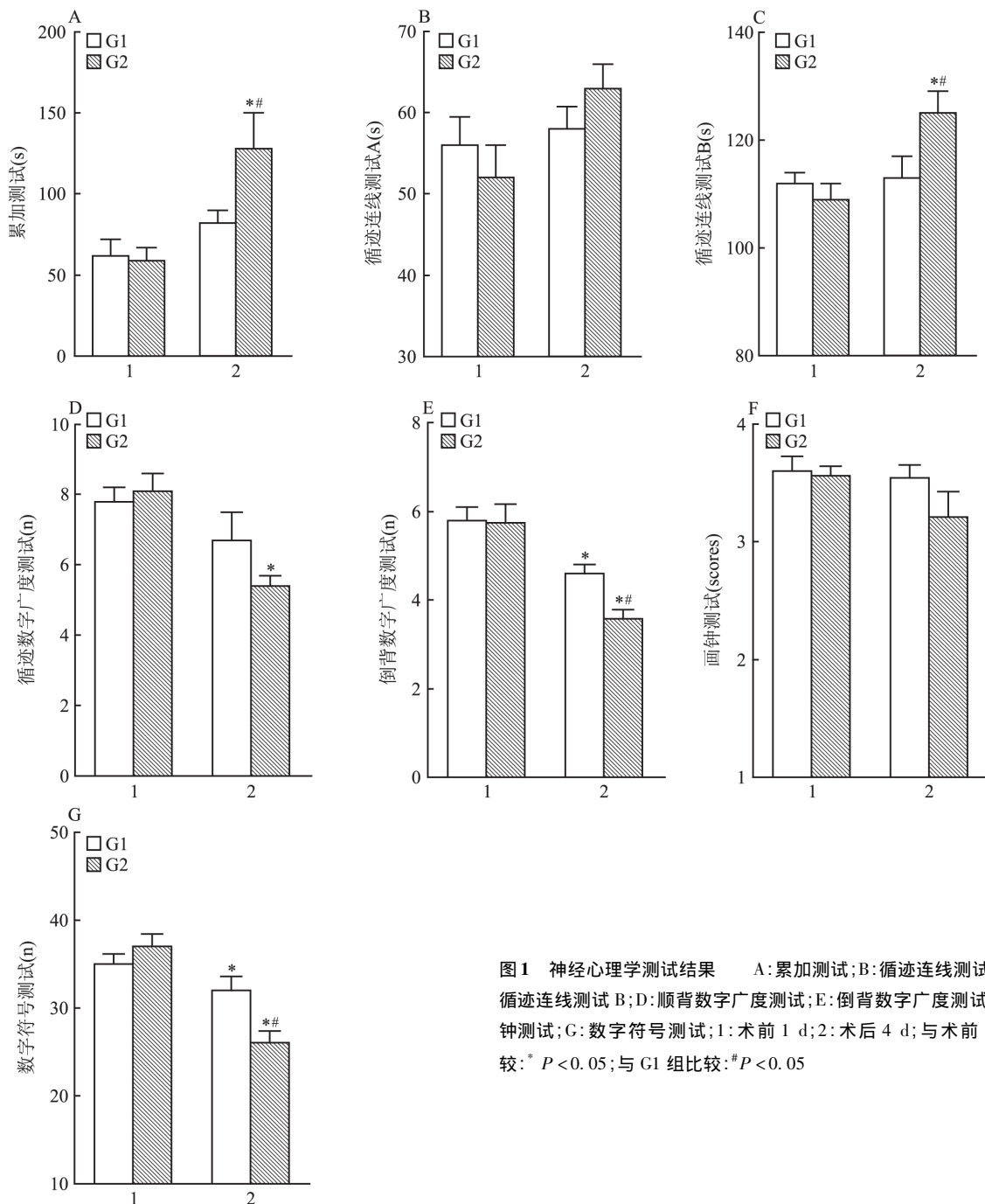


图1 神经心理学测试结果 A:累加测试;B:循迹连线测试 A;C:循迹连线测试 B;D:顺背数字广度测试;E:倒背数字广度测试;F:画钟测试;G:数字符号测试;1:术前 1 d;2:术后 4 d;与术前 1 d 比较: * $P < 0.05$;与 G1 组比较: # $P < 0.05$

早期血清 NSE 与 S100 β 蛋白浓度升高与 POCD 的发生有关^[14]。本研究显示,老年患者膝关节置换术后血清 NSE、TNF- α 和 S100 β 蛋白水平升高,以 G2 组升高更为明显,且 NSE、TNF- α 和 S100 β 蛋白水平升高与 POCD 发生率具有相关性。本研究结果表明,老年患者膝关节置换术长时间阻断下肢血流,能引起血清炎症因子 TNF- α , 以及 NSE 和 S100 β 蛋白水平升高,进而影响患者的术后认知功能。

综上所述,远端缺血/再灌注损伤影响老年患者术后早期的认知功能,增加老年患者 POCD 的

发生概率,并伴随血清 NSE、TNF- α 和 S100 β 蛋白水平升高,但其具体的机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Wang Y Q, Wu W W, Wang L K, et al. Influence of hepatic ischemia-reperfusion on postoperative spatial cognitive function in mice [J]. Genet Mol Res 2014, 13(3): 5767-77.
- [2] Tu F, Li J, Wang J, et al. Hydrogen sulfide protects against cognitive impairment induced by hepatic ischemia and reperfusion via attenuating neuroinflammation [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241(6): 636-43.

- [3] Terrando N, Monaco C, Ma D, et al. Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107(47): 20518–22.
- [4] Murkin J M, Newman S P, Stump D A, et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg* 1995, 59(5): 1289–95.
- [5] Berry D J, Bozic K J. Current practice patterns in primary hip and knee arthroplasty among members of the American Association of Hip and Knee Surgeons [J]. *J Arthroplasty* 2010, 25(6 Suppl): 2–4.
- [6] Rama K R, Apsingi S, Poovali S, et al. Timing of tourniquet release in knee arthroplasty. Meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. *J Bone Joint Surg Am* 2007, 89(4): 699–705.
- [7] Chen S, Li J, Peng H, et al. The influence of a half-course tourniquet strategy on peri-operative blood loss and early functional recovery in primary total knee arthroplasty [J]. *Int Orthop* 2014, 38(2): 355–9.
- [8] Huang Z Y, Pei F X, Ma J, et al. Comparison of three different tourniquet application strategies for minimally invasive total knee arthroplasty: a prospective non-randomized clinical trial [J]. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014, 134(4): 561–70.
- [9] Athanasopoulos P, Mastoraki A, Papalois A, et al. Expression of inflammatory and regenerative genes in a model of liver ischemia/reperfusion and partial hepatectomy [J]. *J Invest Surg* 2016, 29(2): 67–73.
- [10] Zheng J W, Meng B, Li X Y, et al. NF- κ B/P65 signaling pathway: a potential therapeutic target in postoperative cognitive dysfunction after sevoflurane anesthesia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017, 21(2): 394–407.
- [11] Lin Y, Wen L. Inflammatory response following diffuse axonal injury [J]. *Int J Med Sci* 2013, 10(5): 515–21.
- [12] Silva F P, Schmidt A P, Valentin L S, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study [J]. *Eur J Anaesthesiol* 2016, 33(9): 681–9.
- [13] 赵国梁, 丁明. 血清 NSE、S100 β 和 A β 蛋白与老年患者术后认知功能障碍相关性的临床研究 [J]. *临床麻醉学*, 2013, 29(10): 979–82.
- [14] Li Y C, Xi C H, An Y F, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations-relationship with postoperative cognitive dysfunction in elderly patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012, 56(5): 595–600.

Effect of the distal ischemic injury on the incidence of postoperative cognitive function in the elderly

Wang Yiqiao¹, Liu Debao², Gao Pei², et al

(¹Dept of Anesthesiology, ²Dept of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the effect of knee arthroplasty on the incidence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients, and investigate the correlation between POCD incidence and serum neuron specific enolase (NSE), tumor necrosis factor (TNF)- α or S100 β protein. **Methods** Forty elderly patients underwent knee arthroplasty were randomly divided into two groups by a tourniquet blocking time, including limited time group (from the beginning of osteotomy to the end of the prosthetic installation, G1 group) and entire group (the whole operation, G2 group). The vital signs of two groups were recorded during the operation. Blood samples were collected respectively at the 1th day before surgery and 4th days after surgery, and then the protein levels of NSE, TNF- α , S100 β were detected by ELISA kits. Neuropsychological tests were performed at the 1th day before surgery and 4th days after surgery. According to Murkin JM's Z value calculation formula, the incidence of POCD was calculated in two groups. **Results** The protein levels of NSE, TNF- α and S100 β were significantly increased in G2 group compared with G1 group at the 4th days after surgery ($P < 0.05$). The results of neuropsychological tests showed that the incidence of POCD was 10% in G1 group, and 25% in G2 group, and POCD incidence of G2 group was higher than that of G1 group. The results of correlation analysis showed that POCD incidence of G2 group was correlated with the serum levels of NSE, TNF- α and S100 β ($P < 0.05$). **Conclusion** Our results demonstrate that long-term distal ischemic injury increase the incidence of POCD in elderly patients, and POCD incidence are related with serum levels of NSE, TNF- α and S100 β .

Key words elderly patients; ischemic injury; postoperative cognitive dysfunction; neuropsychological test