

- diastolic function in obstructive hypertrophic cardiomyopathy in patients undergoing percutaneous septal alcohol ablation versus surgical myotomy/myectomy[J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91(7): 817-821
- 12 Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, *et al.* Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2008, 118(2): 131-139
 - 13 Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR, *et al.* Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(3): 350-357
 - 14 Van der Lee C, ten Cate FJ, Geleijnse ML, *et al.* Percutaneous ver-
 - sus surgical treatment for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and enlarged anterior mitral valve leaflets[J]. *Circulation*, 2005, 112(4): 482-488
 - 15 王凤兰, 王浩, 王燕. 肥厚型梗阻性心肌病室间隔心肌切除术和经皮室间隔化学消融术的疗效比较[J]. *中国综合临床*, 2008, 24(11): 1116-1118
 - 16 Elliott P. The role of alcohol septal ablation in the treatment of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(22): 2329-2331

(收稿日期: 2013-06-14)

(修回日期: 2013-06-27)

异氟醚和异丙酚对老年人基本认知能力的影响

缪慧慧 甄宇 王敏 董鹏 赵欣 田鸣

摘要 目的 观察以异氟醚和以异丙酚为主的两种全身麻醉对老年人非心脏术后早期、长期认知功能的影响。方法 100例年龄60~80岁、ASA I~II级、择期行非心脏手术的老年患者随机分为两组,分别接受以异氟醚(I组)和以异丙酚(P组)为主的全身麻醉。由同一人员采用中国科学院心理研究所编制的“基本认知能力测验”软件(2.0版),分别于术前1天、术后7天、术后3个月对患者认知功能进行评估。结果 ①完成术后7日认知功能评估的为91例,完成术后3个月认知功能评估的为53例。两组患者完成例数、年龄、手术麻醉情况等方面比较没有统计学差异;②I组术后早期POCD的发生率为28.9%(13/45),P组为10.9%(5/46)($P=0.038$)。I组术后长期POCD的发生率为10.7%(3/28),P组为4.0%(1/25)($P=0.610$),组间比较无统计学差异;③I组术后早期双字词再认障碍的发生率为33.3%(15/45),P组为13.0%(6/46)($P=0.030$)。其余各项分测验组间差异均无统计学意义。结论 非心脏手术的老年患者,接受以异氟醚为主的全身麻醉后,术后早期POCD的发生率比异丙酚组高,且主要表现为再记忆障碍,到术后3个月时认知障碍表现无差异。

关键词 POCD 麻醉 异氟醚 异丙酚

Effect of Isoflurane and Propofol on Basic Cognitive Capability in Elderly Patients. Miao Huihui, Zhen Yu, Wang Min, Dong Peng, Zhao Xin, Tian Ming. Department of Anesthesia, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract Objective To compare the effect of isoflurane or propofol based anesthesia on the incidence of immediate and long-term cognitive dysfunction after major non-cardiac surgery in elderly patients. **Methods** Totally 100 ASA I-II elderly patients undergoing elective major non-cardiac surgery were enrolled and they were randomly divided into two groups, accepting isoflurane(Group I) or propofol(Group P) based anesthesia. Cognitive function was assessed using basic cognitive capability test(2.0 version) from Institute of Psychology, Chinese Academic of Sciences, undertaken preoperatively and repeated at 7 days and 3 months postoperatively. **Results** ① 91 patients finished the cognition evaluation at 7 days and 53 patients finished the cognition evaluation at 3 months. There was no significant difference in number, age and other characteristics between two groups. ② At 7 days, POCD incidence in Group I was 28.9%(13/45) and in Group P was 10.9%(5/46)($P=0.038$). At 3 months, POCD incidence in Group I was 10.7%(3/28) and in Group P was 4.0%(1/25)($P=0.610$). ③ At 7 days, “to recognize word” dysfunction incidence in Group I was 33.3%(15/45) and in Group P was 13.0%(6/46)($P=0.030$). The incidence of other tests was no significantly difference between two groups. **Conclusion** POCD incidence at 1 week was significantly higher in isoflurane based anesthesia group than propofol based anesthesia group, and the main cognitive dysfunction was the ability of memory recognition. POCD incidence at 3 months was no significant difference.

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81000474);北京市科技新星计划基金资助项目(2013 Beijing NOVA Program, Z131107000413044)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院麻醉科

通讯作者:田鸣,电子信箱:tianm@china.com

Key words POCD; Anesthesia; Isoflurane; Propofol

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是指手术麻醉后出现定向、思维、记忆、注意力、自知力等认知能力的改变,可影响疾病的恢复,延长住院时间,严重时影响患者出院后的生活质量^[1]。作为老年人术后并发症,POCD 已经得到了广泛的关注。POCD 机制尚未明确,其中麻醉药也可能对其有一定影响,本研究选用临床常用的两种麻醉维持用药,比较其对 POCD 的影响,为临床老年人麻醉药物选择提供一定参考。

资料与方法

1. 一般资料:2008 年 1 月~2009 年 9 月在笔者医院住院的 100 例患者,年龄 60~80 岁,ASA 分级 I~II 级,拟行下腹部手术,预计手术时间>2h 的全身麻醉患者纳入本研究。入选标准:①非文盲;②视听言语方面无严重障碍;③术前简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) ≥23 分;④近 1 年无麻醉和手术史;⑤无神经系统和精神疾病史、乙醇及药物成瘾史;⑥无明确的脑血管病史;⑦无高血压、糖尿病史,或高血压、糖尿病史 5 年以下,且规律用药,血压血糖控制良好 (收缩压 ≤160mmHg,舒张压 ≤95mmHg,空腹血糖 ≤7.0mmol/L)。排除标准:①术后失访;②术中最低平均动脉压 (MAP) <60mmHg 或出现脉搏血氧饱和度 (SpO₂) <90%,术中出血量 >1000ml;③术前术后出现严重焦虑、抑郁情绪 (焦虑抑郁自评量表评估),或并发肺部感染、肺栓塞、脑梗死等严重并发症。随机将入选的患者分为两组:异氟醚组 (I 组) 与异丙酚组 (P 组),每组各 50 例。由专人负责分组,告知当日麻醉医师。本研究另设未行手术治疗对照组 (C 组) 30 例。

2. 麻醉方法:两组病人入室后均常规监测心电图 (ECG)、脉搏氧饱和度 (SpO₂)、AspectA-VISTA 脑电双频谱指数 (bispectral index, BIS) 监护仪监测 BIS。桡动脉穿刺置管监测连续动脉压 (ABP)、开放静脉。术前药采用阿托品 0.5mg 肌内注射。麻醉诱导两组均以咪达唑仑 0.02mg/kg、芬太尼 3μg/kg、异丙酚 1.5~2.0mg/kg、维库溴铵 0.1mg/kg。机械通气设置两组均为潮气量 8~10ml/kg、呼吸频率 12 次/分、吸呼比 1:1.5~1:2。调整呼吸参数维持呼气末二氧化碳 (PETCO₂) 于 35~45mmHg 之间,调整麻醉用药维持血压于术前血压 ±20% 之间,维持平均动脉压 (MAP) 于 70mmHg 以上,维持脉搏氧饱和度 (SpO₂) 90% 以上。I 组维持异氟醚的呼气末浓度 1.0%~1.3%,P 组用 TCI 泵持续静注异丙酚,维持血药浓度在 3~5mg/L。两组均间断追加芬太尼、维库溴铵维持 BIS40~60。分别记录麻醉时间、手术时间、术中芬太尼、维库溴铵用量、出血量、输血量、术后镇痛。

3. 认知功能的评估:由对试验分组不知情的同一人员,于

术前 1 天,术后 7 天,术后 3 个月对患者认知功能进行评估。对照组 (C 组) 亦采取同样时间间隔进行评估。分别记录“基本认知能力测验”的以下 7 个参数:①数字拷贝反应时间;②汉字比较反应时间;③心算效率;④汉字旋转效率;⑤数字工作记忆广度;⑥双字词再认成绩;⑦无意义图形再认成绩。

4. POCD 的判断:根据 ISPOCD 推荐的诊断标准,从 1 个计分或测验耗时的值减去 1 个参考分数 (术前测验结果),再减去由正常对照组所得的学习效应,其差被正常人群参考值 (术前成绩) 的标准差除即得到 Z 计分。各项测试的 Z 计分的总和除以正常人群资料得出的 Z 计分的和的标准差即得组合 Z 计分。组合的 Z 计分或者 7 个参数中至少两个参数的 Z 计分 ≥2 时认为患者发生了 POCD^[2]。

5. 统计学方法:两组事件发生率的比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 及中位数 (非正态分布资料) 表示,采用 SPSS 17.0 软件进行 *t* 检验、秩和检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:两试验组 I 组、P 组与对照组 C 组年龄、体重、男女性比例、受教育程度等均无统计学差异 (*P* > 0.05),详见表 1。I 组和 P 组患者手术、麻醉时间,术中出血量,术中维持阶段芬太尼及维库溴铵用量无统计学差异 (*P* > 0.05),详见表 2。

表 1 3 组老年人年龄、体重、性别比例、受教育情况

组别	年龄 (岁)	体重 (kg)	男性/ 女性	教育 (年) [中位数 (最小 值,最大值)]
I 组	66.72 ± 5.8	64.03 ± 10.8	29/21	8 (3,15)
P 组	66.58 ± 5.2	65.18 ± 11.5	25/25	8 (3,15)
C 组	66.7 ± 4.5	65.22 ± 8.9	17/13	8 (3,15)

表 2 两试验组患者手术麻醉情况表
[中位数 (最小值,最大值)]

项目	I 组	P 组
麻醉时间 (h)	3.5 (3,6)	3.75 (3,6)
手术时间 (h)	2.5 (2,6)	2.5 (2,5)
术中出血量 (ml)	100 (20,400)	80 (10,500)
芬太尼用量 (mg)	0.1 (0,0.5)	0.1 (0,0.3)
维库溴铵用量 (mg)	2.5 (2,10)	2 (0,8)

2. 认知功能:I 组、P 组术前与对照组 C 组第一次认知功能评估,“基本认知能力测验”的 7 个参数均无统计学差异 (*P* > 0.05),详见表 3。

表 3 3 组老年人第 1 次认知功能评估情况表

项目	I 组	P 组	C 组
数字拷贝 (反应时)	1.70 ± 0.51	1.66 ± 0.49	1.64 ± 0.48
汉字比较 (反应时)	2.26 ± 0.33	2.21 ± 0.37	2.27 ± 0.28
心算 (效率) [中位数 (最小值, 最大值)]	0.26 (0.09, 0.71)	0.24 (0.07, 0.73)	0.28 (0.14, 0.57)
汉字旋转 (效率)	0.57 ± 0.14	0.55 ± 0.12	0.58 ± 0.11
数字工作记忆 (广度) [中位数 (最小值, 最大值)]	4 (2, 6)	4 (1, 6)	4 (2, 6)
双字词再认 (成绩)	11.12 ± 1.75	11.09 ± 1.56	11.10 ± 1.47
无意义图形再认 (成绩) [中位数 (最小值, 最大值)]	12 (2, 18)	12 (4, 20)	12 (6, 18)

3. 术后认知功能评估的完成情况:100 例患者完成术后早期认知功能评估的为 91 例, I 组 45 例 (1 例肺部感染、1 例取消手术、3 例拒绝评测), P 组 46 例 (1 例肺栓塞、3 例拒绝评测); 完成术后长期认知功能评估的为 53 例, I 组 28 例 (1 例死亡、1 例二次手术、1 例脑梗死、14 例拒绝评测), P 组 25 例 (1 例二次手术、1 例严重抑郁、19 例拒绝评测)。P 组和 I 组患者术后早期、长期认知功能评估的完成情况比较没有统计学差异:45/50 (I 组) 与 46/50 (P 组), 28/45 (I 组) 与 25/46 (P 组), P 均 >0.05 。

4. 术后早期、长期 POCD 的发生率: I 组术后早期 POCD 的发生率为 28.9% (13/45), P 组为 10.9% (5/46) ($P=0.038$)。I 组术后长期 POCD 的发生率为 10.7% (3/28), P 组为 4.0% (1/25) ($P=0.610$)。组间均无统计学差异, 详见表 4 和表 5。

5. 单项认知功能障碍的发生率: 为了解两种药物对认知功能的影响是否体现在其不同方面, 我们把各项测验参数 Z 计分 ≥ 2 时定为单项认知功能障碍。术后早期“双字词再认”障碍 I 组的发生率为 33.3% (15/45), P 组为 13.0% (6/46) ($P=0.030$)。其余各项参数组间比较无统计学差异 ($P>0.05$), 详见表 4。术后长期单项认知功能障碍的发生两组间均无统计学差异 ($P>0.05$), 详见表 5。

表 4 术后早期发生单项认知功能障碍及 POCD 的情况

项目	I 组	P 组
数字拷贝	6	5
汉字比较	5	4
心算	1	0
汉字旋转	4	3
数字工作记忆	2	1
双字词再认	15	6*
无意义图形再认	8	5
POCD	13	5*

与 I 组比较, * $P<0.05$

表 5 术后长期发生单项认知功能障碍及 POCD 的情况

项目	I 组	P 组
数字拷贝	1	1
汉字比较	1	1
心算	0	0
汉字旋转	1	0
数字工作记忆	0	0
双字词再认	3	1
无意义图形再认	1	0
POCD	3	1

讨 论

目前, 对 POCD 发病机制的认识还很有限。许多学者认为, POCD 可能是在神经系统退变的基础上, 由麻醉、手术等外界因素诱发或加重的神经系统退行性改变, 其发病是多种因素综合作用的结果^[3]。其中麻醉药物很可能也起到一定的作用。以上研究结果表明, 与异丙酚相比, 异氟醚可能增加术后早期 POCD 的发生率。Xie 等^[4~7]报道了异氟醚可以诱导人类神经胶质瘤细胞和小鼠脑组织内 caspase 激活和细胞凋亡, 增加 A β 生成和聚集。在最近的研究中提出异氟醚通过诱导线粒体功能障碍, 如开放线粒体通透转运孔道引起 caspase 激活, 并产生小鼠记忆及学习障碍^[8]。而静脉麻醉药异丙酚则可能具有神经保护作用, 2002 年已有学者发现, 同输注英脱利匹特的清醒对照组相比, 缺血性损伤后即刻或 1h 后输注镇静浓度的异丙酚均可显著减少梗死面积^[9]。这可能是临床上异氟醚和异丙酚麻醉时引起 POCD 发生率不同的发生机制, 但仍需要更大样本量、多中心的研究进一步证实。

POCD 研究的另一难题是临床或研究尚未有统一的金标准, 而且主要依靠神经心理学评估, 是否适合国人也没有相关研究, 特别是缺乏实验室、辅助检查等手段, 因此为临床研究造成一定的困难。“基本认知能力测验”软件是由中国科学院心理研究所编制的, 其设计是基于对认知老化机制的最新研究成

果:认知加工速度和工作记忆是除记忆、思维、空间定向等一般认知能力外,评价认知能力的重要指标,在临床认知障碍的检测中有重要应用价值,电脑操作具有客观、准确、有效、便捷等优点,并已通过全国几千人完成标准化测验,在国内同类测验中居领先水平^[10]。

本研究同时严格筛选与试验组年龄、受教育程度相当的正常对照组,以获得正常人群参考值,同时在相同的时间间隔重复测试以抵消学习效应。对入组患者每次测量前进行焦虑、抑郁状态评估,并尽量在环境安静,患者精神集中、没有明显疼痛的情况下完成。每次测量采用平行版本。以上考虑以期在最大程度上保证数据的客观准确性。

数据的分析采用 ISPOCD 所倡导使用的“Z 计分”综合评分法。不仅可以发现单项成绩严重下降引起的 POCD,还考虑到多项测试成绩的普遍下降,重点在评估患者的总体认知功能。同时对认知的各个方面也进行了比较。发现了异氟醚对术后早期 POCD 的影响主要表现为记忆再认障碍。

ISPOCD 报道的术后 7 天 POCD 的发生率为 25.8%,术后 99 天为 9.9%,同期进行的 176 名对照组中认知功能下降率分别为 3.4% 和 2.8%,差异有统计学意义^[11]。本研究早期 POCD 发生率为 19.8% (18/91),长期为 7.5% (4/53),虽略低于 ISPOCD 的报道,考虑到本试验不同于对发病率的普查,对入组患者的控制筛选可能会使一些具有 POCD 高发因素的患者被排除在外,但还是明显高于其所报道的正常人群认知功能的下降率的。

虽然老年患者发生 POCD 已被人们广泛认识,但对其持续时间仍有争议。POCD 对大多数患者来说是可逆的,但仍有少数患者存在长期甚至永久的认知功能障碍^[12]。现国内外研究大多取术后 7 天评估术后早期认知功能障碍,术后 3 个月及以上评估术后长期认知功能障碍^[13]。国内可能由于不同于国外家庭医生等的就医模式,在长期认知功能随访方面的报道较少,而我们认为研究长期认知功能更有意义,虽然由于种种困难存在近半数病人的失访,但我们也发现患者在术后 3 个月仍留有认知功能的减退。

综上所述,接受非心脏手术的老年患者,异氟醚

比异丙酚对术后早期认知功能障碍的发生率影响较高,且主要表现为记忆再认障碍。术后长期认知功能障碍的发生率上没有显著性差异。因此,从对认知功能的影响来讲,异丙酚可能更适合老年患者临床应用。

参考文献

- 1 Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2003, 17(2): 259-272
- 2 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(6): 477-479
- 3 周静, 周苏明. 老年人手术后精神障碍临床分析[J]. *实用老年医学*, 2006, 2(1): 46-47
- 4 Xie Z, Culley DJ, Dong Y, *et al.* The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta - protein level in vivo[J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(6): 618-627
- 5 Xie Z, Dong Y, Maeda U, *et al.* The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels [J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(5): 988-994
- 6 Xie Z, Dong Y, Maeda U, *et al.* Isoflurane - induced apoptosis: a potential pathogenic link between delirium and dementia[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61(12): 1300-1306
- 7 Xie Z, Dong Y, Maeda U, *et al.* The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta - protein accumulation[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(6): 1247-1254
- 8 Zhang Y, Xie Z. Anesthetics isoflurane and desflurane differently affect mitochondrial function, learning, and memory[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(4): 630
- 9 Gelb AW, Bayona NA, Wilson JX, *et al.* Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats [J]. *Anesthesiology*, 2002, 96(5): 1183-1190
- 10 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(5): 70-77
- 11 Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, *et al.* Long - term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD 1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post - Operative Cognitive Dysfunction[J]. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861
- 12 Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentow P, *et al.* Cognitive dysfunction 1 - 2 years after non - cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post - Operative Cognitive Dysfunction [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000, 44(10): 1246-1251
- 13 Newman S, Styqall J, Hirani S, *et al.* Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(3): 572-590

(收稿日期: 2013-09-18)

(修回日期: 2013-09-27)