

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.07.015
文章编号: 1005-8982 (2018) 07-0074-05

乌司他丁对老年患者直肠癌根治术后 认知功能障碍的影响*

丁登峰, 刁文波, 黄强, 马磊, 董心童, 张雪萍

(暨南大学第二临床医学院附属深圳市人民医院 麻醉科, 广东 深圳 518020)

摘要: 目的 观察乌司他丁对老年患者腹腔镜直肠癌根治术后认知功能障碍(POCD)的影响。
方法 拟行腹腔镜直肠癌根治术的老年患者 60 例, 随机分为对照组(C组)和实验组(U组), 每组 30 例。U组麻醉诱导前静脉注射乌司他丁 20 万 u, 然后以 10 万 u/h 的速度持续静脉泵注射至患者离室, C组给予等剂量的生理盐水。测定患者手术前 1 天(T_0)、手术结束时(T_1)、手术后第 1 天(T_2)和手术后第 3 天(T_3)血浆 IL-6、TNF- α 和 S100 β 的浓度, 并在 T_0 、 T_2 和 T_3 时点完成简易精神状态检查量表(MMSE)评分, 记录 POCD 发生率。**结果** 两组 T_1 时点 IL-6、TNF- α 和 S100 β 水平高于其他时点($P < 0.05$), C组 T_2 时点 IL-6 和 TNF- α 水平高于 T_0 和 T_3 时点($P < 0.05$); U组 T_1 时点 IL-6、TNF- α 和 S100 β 水平低于 C组($P < 0.05$), T_2 时点 IL-6 和 TNF- α 水平低于 C组($P < 0.05$)。C组术后 T_2 时点 MMSE 评分低于 T_0 和 T_3 时点($P < 0.05$), U组 T_2 时点 MMSE 评分高于 C组($P < 0.05$), U组 POCD 发生率低于 C组($P < 0.05$)。**结论** 乌司他丁可降低腹腔镜直肠癌根治术老年患者术后 IL-6、TNF- α 和 S100 β 水平, 减轻全身炎症反应和中枢神经系统细胞损伤, 减少 POCD 的发生。

关键词: 乌司他丁; 老年人; 直肠癌根治术; 术后认知功能障碍
中图分类号: R614.2 **文献标识码:** A

Effect of Ulinastatin on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing laparoscopic radical resection of rectal cancer*

Deng-feng Ding, Wen-bo Diao, Qiang Huang, Lei Ma, Xin-tong Dong, Xue-ping Zhang
[Department of Anesthesiology, Shenzhen People's Hospital (the Second Affiliated Hospital of Medical College of Jinan University), Shenzhen, Guangdong 518020, China]

Abstract: Objective To observe the influence of Ulinastatin on postoperative cognitive dysfunction (POCD) in the elderly patients undergoing laparoscopic radical resection of rectal cancer. **Methods** Sixty elderly patients scheduled for laparoscopic radical resection of rectal cancer were randomly allocated to control group and observation group with 30 in each. The patients in the observation group received sustained intravenous injection of 100,000 U/h Ulinastatin after injection of 200,000 U before anesthesia induction. Those in the control group received the same dosages of normal saline. The plasma concentrations of IL-6, TNF- α and S100 β were determined 1 day before operation (T_0), at the end of operation (T_1), 1 day (T_2) and 3 day (T_3) after operation. Postoperative cognitive dysfunction was assessed by Mini-mental State Examination (MMSE) at T_0 , T_2 and T_3 . **Results** The levels of IL-6, TNF- α and S100 β were the highest at T_1 in both groups ($P < 0.05$). In the control group, the levels of IL-6 and TNF- α at T_2 were higher than those at T_0 and T_3 ($P < 0.05$). The levels of IL-6, TNF- α and S100 β were significantly lower in the observation group than in the control group at T_1 ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of IL-6

收稿日期: 2017-03-17

* 基金项目: 深圳市科技计划项目 (No: JCYJ20140416122812032); 深圳市卫生计生系统科研项目 (No: 201501005)

[通信作者] 张雪萍, E-mail: zhxuep@sina.com; Tel: 13631629246

and TNF- α were lower and MMSE scores were higher in the observation group at T₂ ($P < 0.05$). In addition, MMSE scores at T₂ were lower than those at T₀ and T₃ in the control group ($P < 0.05$). Finally, the incidence of POCD was lower in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusions** Ulinastatin can decrease the plasma concentrations of IL-6, TNF- α and S100 β and reduce the risk of POCD in the elderly patients undergoing laparoscopic radical resection of rectal cancer.

Keywords: Ulinastatin; elderly; radical resection of rectal cancer; postoperative cognitive dysfunction

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指术前无精神异常的患者,在麻醉手术后出现记忆力下降、抽象思维和定向力障碍,常伴有社会活动能力减退^[1]。研究表明,围手术期的炎症反应是引起 POCD 的重要因素之一^[2]。乌司他丁是一种广谱的蛋白酶抑制剂,具有抑制炎症反应的作用,临床上常将其用于休克和胰腺炎的治疗。本研究拟观察乌司他丁对老年患者腹腔镜直肠癌根治术炎症因子和 POCD 的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择暨南大学第二临床医学院附属深圳市人民医院 2014 年 1 月-2016 年 6 月拟行腹腔镜直肠癌根治术的患者 60 例。纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁;② ASA I、II 级;③受教育年限 >6 年。排除标准:①简易精神状态检查量表(min-mental state examination, MMSE)评分 <24 分;②视力、听力严重受损或语言沟通障碍,无法完成 MMSE 者;③有脑外伤、脑血管意外病史;④房颤病史;⑤哮喘、慢性支气管炎、肺气肿病史;⑥精神疾病史;⑦术前使用镇静剂、抗抑郁药、抗胆碱能药物者;⑧嗜酒。随机分为对照组(C组)和实验组(U组),每组 30 例。经本院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 麻醉方法

所有患者禁食 12 h,禁水 8 h,均为首台手术,未服用术前用药,入室后常规建立外周静脉通道,监测心电图、无创血压、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)、呼气末二氧化碳分压(end-tidal carbon dioxide partial pressure, PETCO₂)和脑电双频指数(bispectral index, BIS),静脉注射芬太尼 3 μ g/kg,顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg,依托咪酯 0.3 mg/kg 麻醉诱导,3 min 后气管插管并连接麻醉机行机械通气,术中调整呼吸参数使 PETCO₂ 维持在 35 ~ 45 mmHg。所有患者麻醉后行右颈内静脉穿刺置管并监测中心静脉压,术中调整输液速度使中心静脉压维持在 5 ~

12 cmH₂O。术中吸入 1% ~ 4% 七氟烷和静脉泵注射 0.05 ~ 0.30 (μ g \cdot kg) /min 瑞芬太尼维持麻醉,维持最低肺泡气有效浓度(MAC) 0.6 ~ 1.3、BIS 值 40 ~ 60,间断静脉注射顺式阿曲库铵维持肌松。缝皮时停用七氟烷和瑞芬太尼,静脉注射芬太尼 0.1 mg、曲马多 100 mg 并接自控静脉镇痛泵(内含芬太尼 0.5 mg、曲马多 500 mg、托烷司琼 5 mg,用生理盐水稀释至 100 ml),患者清醒后拔管。术中血压低于基础值 20% 或收缩压低于 90 mmHg 视为低血压,静脉注射麻黄素 5 mg;心率低于 50 次/min,视为心动过缓,静脉注射阿托品 0.3 mg;采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)对术后疼痛进行评分, >3 分视为镇痛不全,肌肉注射吗啡 5 mg 补救。乌司他丁用生理盐水稀释至 1 万 u/ml, U 组麻醉诱导前静脉注射乌司他丁 20 万 u, 20 min 内注射完毕,然后以 10 万 u/h 的速度持续静脉泵注射至患者离室, C 组给予等剂量的生理盐水。

1.3 观察指标

①记录手术时间、麻醉时间、术中出血量、液体输入量、尿量;②在手术前 1 天(T₀)、手术结束时(T₁)、手术后第 1 天(T₂)和手术后第 3 天(T₃)取患者静脉血 5 ml, 1/2 h 内离心(4 000 r/min, 10 min),取上清于 EP 管,置于 -70℃ 冰箱保存待测。用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血浆中 IL-6、TNF- α 和 S100 β 的浓度, ELISA 试剂盒购于武汉华美生物工程有限公司,按说明书进行操作;③患者在 T₀、T₂ 和 T₃ 时点完成 MMSE 评分,术后评分低于术前 2 分者视为 POCD^[3],记录 POCD 的发生率;④记录术中低血压、心动过缓和术后镇痛不全的发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计学软件进行数据分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多个时间点比较采用重复测量设计的方差分析,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者性别、年龄、身高、体重、ASA 分级、受教育年限比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 术中情况比较

两组患者手术时间、麻醉时间、术中出血量、液体输入量和尿量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 IL-6、TNF- α 、S100 β 水平比较

两组之间 IL-6、TNF- α 、S100 β 水平比较差异有统计学意义($F = 4\ 419.071$ 、 $6\ 816.063$ 和 $13\ 622.261$ ，均 $P = 0.000$)，其中 U 组术毕 IL-6、TNF- α 、S100 β 水平低于 C 组($F = 37.629$ 、 18.828 和 20.219 ，均 $P = 0.000$)，术后第 1 天 U 组 IL-6 和 TNF- α 水平低于 C 组($F = 43.000$ 和 68.187 ，均 $P = 0.000$)；两组

不同时点 IL-6、TNF- α 、S100 β 水平比较差异有统计学意义($F = 307.418$ 、 399.787 和 272.884 ，均 $P = 0.000$)，术毕 IL-6、TNF- α 、S100 β 水平高于其他时点；IL-6、TNF- α 和 S100 β 水平组间与时间变化趋势的比较差异无统计学意义($F = 26.804$ 、 30.137 和 12.188 ， $P = 0.264$ 、 0.194 和 0.272)。见表 3。

2.4 MMSE 评分和 POCD 发生率比较

两组之间 MMSE 评分比较差异有统计学意义($F = 55\ 178.549$ ， $P = 0.000$)，其中 U 组术后第 1 天 MMSE 评分高于 C 组($F = 4.462$ ， $P = 0.039$)；两组不同时点 MMSE 评分比较差异有统计学意义($F = 28.289$ ， $P = 0.000$)，C 组术后第 1 天 MMSE 评分低于术前和术后第 3 天($P = 0.000$ 和 0.001)；MMSE 评分组间与时间变化趋势的比较差异无统计学意义($F = 10.196$ ， $P = 0.122$)。U 组 POCD 发生率低于 C 组($\chi^2 = 5.963$ ， $P = 0.015$)。见表 4。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 30$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	身高/(cm, $\bar{x} \pm s$)	体重/(kg, $\bar{x} \pm s$)	ASA 分级(I/II)	受教育年限/(年, $\bar{x} \pm s$)
C 组	19/11	71.1 \pm 4.5	167.2 \pm 8.0	59.3 \pm 7.0	13/17	11.8 \pm 3.3
U 组	21/9	70.2 \pm 3.3	169.7 \pm 8.9	62.4 \pm 7.5	11/19	10.9 \pm 3.6
χ^2/t 值	0.300	0.891	-1.159	-1.635	0.278	1.042
P 值	0.584	0.377	0.251	0.107	0.798	0.302

表 2 两组患者术中情况比较 ($n = 30$, $\bar{x} \pm s$)

组别	手术时间/min	麻醉时间/min	术中出血量/ml	液体输入量/ml	尿量/ml
C 组	209.2 \pm 14.6	274.7 \pm 14.3	336.1 \pm 90.7	2457.0 \pm 302.7	435.9 \pm 81.9
U 组	214.2 \pm 18.6	281.2 \pm 18.0	356.9 \pm 71.8	2531.7 \pm 277.4	477.5 \pm 82.6
t 值	-1.151	-1.542	-0.985	-0.996	-1.955
P 值	0.254	0.128	0.329	0.323	0.055

表 3 两组患者 IL-6 和 TNF- α 、S100 β 水平比较 ($n = 30$, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	T_0	T_1	T_2	T_3
C 组				
IL-6	38.5 \pm 9.0	90.8 \pm 11.5 ¹⁾²⁾	63.9 \pm 10.5 ¹⁾	42.2 \pm 8.5
TNF- α	47.3 \pm 8.8	92.8 \pm 10.7 ¹⁾²⁾	68.6 \pm 7.3 ¹⁾	49.4 \pm 8.9
S100 β	495.9 \pm 38.4	823.0 \pm 130.3 ^a	497.9 \pm 53.7	485.8 \pm 42.7
U 组				
IL-6	41.4 \pm 8.5	73.1 \pm 10.9 ¹⁾³⁾	46.0 \pm 10.6 ¹⁾³⁾	42.8 \pm 7.7
TNF- α	50.6 \pm 7.1	81.6 \pm 9.2 ¹⁾³⁾	53.8 \pm 6.6 ¹⁾³⁾	53.1 \pm 6.9
S100 β	479.6 \pm 38.8	682.3 \pm 91.3 ¹⁾³⁾	478.4 \pm 31.4	474.4 \pm 35.5

注: 1) 与 T_0 和 T_3 比较, $P < 0.05$, 2) 与 T_2 比较, $P < 0.05$; 3) 与 C 组比较, $P < 0.05$

表4 两组 MMSE 评分和 POCD 比较 (n=30)

组别	MMSE 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)			POCD [例 (%)]
	T ₀	T ₂	T ₃	
C 组	29.2 ± 0.9	28.0 ± 1.3 ¹⁾	28.8 ± 1.1	11 (33.3)
U 组	29.1 ± 1.0	28.7 ± 1.2 ²⁾	29.0 ± 1.0	3 (10.0) ²⁾

注: 1) 与 T₀ 和 T₃ 比较, P < 0.05; 2) 与 C 组比较, P < 0.05

2.5 不良事件发生率

低血压 C 组 21 例 (70%), U 组 23 例 (76.7%), 心动过缓 C 组 11 例 (36.7%), U 组 10 例 (33.3%), 术后镇痛不全 C 组 2 例 (6.7%), U 组 3 例 (10%), 比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。

3 讨论

POCD 与多种因素有关, 年龄是其危险因素^[4]。随着年龄的增大, POCD 的发病率明显增高。POCD 使患者生活质量下降、术后康复延迟、医疗费用增加, 严重者可发展为痴呆, 增加术后死亡率, 给社会和家庭带来负担。随着老龄化的到来, 越来越多的老年人将接受手术治疗, 因而迫切需要寻找安全有效的方法, 以防治 POCD。

炎症反应是机体对外界伤害性刺激的防御性反应, 过度的炎症反应会对机体造成伤害。IL-6、TNF- α 是重要的促炎因子, 它们在 POCD 的发病过程中具有重要作用。研究发现^[5-6], 使用 IL-6、TNF- α 的拮抗剂, 可以明显降低老年大鼠 POCD 的发生率。临床研究也显示^[7], POCD 的患者炎症因子水平明显高于未发生 POCD 的患者。田庆鑫等^[8]认为, 围手术期的炎症反应可激活 mTOR 信号通路, 促进神经细胞凋亡, 从而导致 POCD 的发生。因此, 围手术期进行抗炎治疗, 可能是减少 POCD 的一种有效方法。

乌司他丁是从健康成年男性尿液中分离出的一种蛋白酶抑制剂, 不易过敏, 使用安全, 它通过抗氧化反应、抗蛋白水解、抑制炎症介质释放等多种途径减轻机体的炎症反应^[9]。本研究发现, C 组术毕和术后第 1 天 IL-6 和 TNF- α 水平高于术前和术后第 3 天, 而 U 组术毕和术后第 1 天 IL-6 和 TNF- α 水平低于 C 组, 提示腹腔镜直肠癌根治术的老年患者, 在手术后机体炎症反应增强, 而乌司他丁可减轻围手术期的炎症反应。

S100 β 是一种存在于中枢神经系统星状神经胶质细胞中的酸性钙结合蛋白, 中枢神经系统细胞受

损时, 血液和脑脊液里 S100 β 水平明显升高。有学者认为, S00 β 可介导小胶质细胞内的糖基化终末产物受体信号通路, 诱导神经系统炎症反应, 从而导致 POCD, 可做为预测 POCD 的指标^[10]。但另有研究显示^[11], 非心脏手术术后认知功能的下降与 S00 β 无关。本研究结果显示, 术毕 U 组患者血浆 S00 β 水平低于 C 组, 提示乌司他丁可减轻围手术期的中枢神经系统细胞损伤。MMSE 评分是一种广泛用于筛查 POCD 的量表, 最高分为 30 分, 可较客观地反应大脑的认知功能, 术后认知功能下降的患者 MMSE 评分下降, 术后评分低于术前 2 分者视为 POCD^[9]。本研究发现, C 组术后第 1 天 MMSE 评分低于 U 组, 也低于同组术前和术后第 3 天, C 组术后 POCD 发生率也高于 U 组, 说明乌司他丁可改善患者术后认知功能, 减少 POCD 的发生。除中枢神经系统外, 血管内膜细胞、脂肪细胞、肌肉组织等部位也存在 S00 β 表达, 这些组织受损, 血清 S00 β 水平将明显升高。而手术类型的不同, 对这些组织的损伤程度不尽相同, 且 POCD 受年龄、麻醉时间、手术大小等多种因素影响。本研究发现, 使用乌司他丁后, 患者血浆 S00 β 水平的变化和 POCD 的发生率具有同向性, 仅能说明 S00 β 可能与 POCD 有关联, 并不能证明 S00 β 可以预测 POCD 的发生。后续的研究需要排除多种因素的干扰, 进行大样本多中心的临床试验, 以验证 S00 β 是否能预测所有类型手术和所有年龄段患者 POCD 的发生。

综上所述, 乌司他丁可降低腹腔镜直肠癌根治术老年患者术后血浆 IL-6、TNF- α 和 S00 β 水平, 减轻全身炎症反应和中枢神经系统细胞损伤, 减少 POCD 的发生。

参 考 文 献:

- [1] 张雯, 解康杰, 方军. 术后认知功能障碍诊断方法进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2015, 36(11): 1023-1027.
- [2] RIEDEL B, BROWNE K, SILBERT B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive

- dysfunction[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014, 27(1): 89-97.
- [3] 靳红绪, 张同军, 孙学飞, 等. 右美托咪定对老年患者经尿道前列腺电切术后早期认知功能的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学杂志*, 2014, 19(12): 1389-1392.
- [4] WANG W, WANG Y, WU H, et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 1908-1912.
- [5] JIANG P, LING Q, LIU H, et al. Intracisternal administration of an interleukin-6 receptor antagonist attenuates surgery-induced cognitive impairment by inhibition of neuroinflammatory responses in aged rats[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 982-986.
- [6] YANG N, LIANG Y, YANG P, et al. TNF- α receptor antagonist attenuates isoflurane-induced cognitive impairment in aged rats[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(1): 463-468.
- [7] ZHANG Y H, GUO X H, ZHANG Q M, et al. Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients[J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125(7): 501-506.
- [8] 田庆鑫, 王彬陈, 文芳, 等. 海马 mTOR 信号通路在老龄大鼠脾切除术术后认知功能障碍中的作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(6): 704-706.
- [9] ATAL S S, ATAL S. Ulinastatin - a newer potential therapeutic option for multiple organ dysfunction syndrome[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2016, 27(2): 91-99.
- [10] ANDROSOVA G, KRAUSE R, WINTERER G, et al. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction[J]. *Front Aging Neurosci*, 2015(7): 112.
- [11] RAPPOLD T, LAFLAM A, HORI D, et al. Evidence of an association between brain cellular injury and cognitive decline after non-cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 116(1): 83-89.

(张西倩 编辑)