

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.16.013
文章编号: 1005-8982 (2024) 16-0073-08

临床研究·论著

选择性脑降温对脊柱外科内固定术老年患者 术后血脑屏障功能及谵妄发生的影响*

余晖, 宋辉琼

(武汉市第四医院 麻醉科, 湖北 武汉 430033)

摘要: **目的** 探讨选择性脑降温对老年脊柱外科内固定患者术后血脑屏障功能及谵妄发生的影响。**方法** 选取2022年5月—2023年7月在武汉市第四医院静吸复合全身麻醉下行脊柱外科内固定术的患者126例。采用简单随机分组法将患者分为选择性脑降温组(SBC组)和对照组(C组)。两组患者均采用液体加温联合体表加温毯,保持加温直至手术结束,SBC组患者使用设定温度为4℃的电子冰帽进行选择性脑降温。分别于麻醉诱导前(T_0)、麻醉诱导后30 min(T_1)、60 min(T_2)、90 min(T_3)、120 min(T_4)、150 min(T_5)、术毕(T_6)和出麻醉恢复室(PACU)(T_7)时记录患者鼻咽温、肛温,于 T_6 时从患者肘正中静脉抽取患者外周静脉血样,采用免疫磁珠法分离鉴定脑微血管内皮细胞(BMECs),荧光显微镜下计数细胞;术前1天、术后第1天及术后第3天分别采用散射比浊法及酶联免疫吸附试验测定外周血C反应蛋白(CRP)、S100 β 蛋白浓度;手术后第1~3天同时采用3分钟谵妄诊断量表和谵妄评估量表-98修订版量表(DRS-R-98)评估患者术后谵妄(POD)的发生情况。**结果** 两组患者性别构成、年龄、体重、文化程度比例、高血压病史率、心脏病史率、糖尿病史率、美国麻醉师协会分级Ⅲ级率、术中低血压、手术持续时间、输血量、失血量、自体血回输量、常规抗菌药物使用率比较,经 χ^2/t 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。SBC组 T_6 时静脉血BMECs计数、POD率均低于对照组($P<0.05$)。两组患者气管拔管所需时间、热舒适度评分、PACU滞留时间、总住院时间、术后恢复质量量表评分、PACU寒颤率、术后躁动率、术后发热率比较,经 t/χ^2 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者 $T_1\sim T_7$ 时肛温比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点间的肛温比较,差异有统计学意义($P<0.05$);②两组患者肛温比较,差异有统计学意义($P<0.05$);③两组患者肛温变化趋势比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术前、术后1 d、术后3 d血清CRP、S100 β 浓度比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点间血清CRP、S100 β 浓度比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);②两组患者血清CRP、S100 β 浓度比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);③两组患者血清CRP、S100 β 浓度变化趋势比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后第1天、术后第2天及术后第3天DRS-R-98评分比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点间的DRS-R-98评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);②两组患者DRS-R-98评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);③两组患者DRS-R-98评分变化趋势比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。SBC组POD总发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 选择性脑降温能安全降低行脊柱外科内固定老年患者术中脑局部温度,维持患者血脑屏障结构和功能的稳定,降低患者POD的发生风险。

关键词: 术后谵妄;选择性脑降温;脑微血管内皮细胞;血脑屏障

中图分类号: R749.1

文献标识码: A

Effects of selective brain cooling on postoperative blood-brain barrier dysfunction and delirium in the elderly patients undergoing spinal fixation surgery*

收稿日期: 2023-11-08

* 基金项目: 湖北省自然科学基金(No:2020CFB435),武汉市卫生健康委员会医学科研基金项目(No:WX20C31)

[通信作者] 宋辉琼, E-mail: 794155853@qq.com; Tel: 15071139533

Yu Hui, Song Hui-qiong

(Department of Anesthesiology, Wuhan Fourth Hospital, Wuhan, Hubei 430033, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects of selective brain cooling on postoperative blood-brain barrier dysfunction and delirium in the elderly patients undergoing spinal fixation surgery. **Methods** A total of 126 patients undergoing spinal fixation surgery under combined intravenous-inhalational anesthesia in our hospital from May 2022 to July 2023 were selected, and they were divided into the selective brain cooling group (group SBC) and the control group (group C) by simple randomization. Warming was maintained using the fluid warmers combined with the warming blankets until the end of the operation in both groups. In the SBC group, selective brain cooling was performed through electronic ice caps with a set temperature of 4 °C. Nasopharynx temperature and rectal temperature were recorded before anesthesia induction (T_0), 30 min (T_1), 60 min (T_2), 90 min (T_3), 120 min (T_4), and 150 min (T_5) after anesthesia induction, at the end of the operation (T_6) and when leaving the post-anesthesia care unit (PACU) (T_7). Blood samples were collected via the median cubital vein at T_6 , brain microvascular endothelial cells (BMECs) were isolated and identified by immunomagnetic beads, and the target cells were counted under fluorescence microscope. The concentrations of C-reactive protein (CRP) and S100 β in peripheral blood were measured by rate nephelometry and enzyme-linked immunosorbent assay respectively 1 day before surgery, and 1 day and 3 days after surgery. Both 3D-CAM and DRS-R-98 scales were used to assess the incidence of postoperative delirium (POD) in patients 1 day to 3 days after surgery. **Results** There was no difference in sex composition, age, body weight, degree of education, percentages of history of hypertension, cardiac diseases and diabetes mellitus, the percentage of ASA grade III, incidence of intraoperative hypotension, operative duration, volume of infused fluids, blood loss volume, volume of autotransfusion, or the usage rate of conventional antibiotics as analyzed by chi-square or *t* test ($P > 0.05$). The count of BMECs in venous blood and the incidence of POD in the SBC group were lower than those in the C group at T_6 ($P < 0.05$). The time to tracheal extubation, thermal comfort scores, duration of PACU stay, length of hospital stay, Quality of Recovery-40 Questionnaire (QoR-40) scores, and incidences of chills during PACU stay, postoperative agitation, and postoperative fever were not different between the two groups as analyzed by chi-square or *t* test ($P > 0.05$). The rectal temperature at T_1 to T_7 between the SBC group and the C group was compared via the repeated measures analysis of variance, and the results revealed that comparison of rectal temperature at different time points showed a statistically significant difference ($P < 0.05$), comparison of rectal temperature between the SBC group and the C group showed a statistically significant difference ($P < 0.05$), and that comparison of the change trends of rectal temperature between the SBC group and the C group showed a statistically significant difference ($P < 0.05$). The serum concentrations of CRP and S100 β in the SBC group and the C group before, 1 d after and 3 d after surgery were compared, which showed that they were different among the time points ($P < 0.05$) and between the groups ($P < 0.05$), and that the change trends of the serum concentrations of CRP and S100 β were different between the groups ($P < 0.05$). The DRS-R-98 scores were compared between the SBC group and the C group at 1 d, 2 d and 3 d after surgery, and the results demonstrated that they were different among the time points ($P < 0.05$) and between the groups ($P < 0.05$), and that the change trends of DRS-R-98 scores were different between the SBC group and the C group ($P < 0.05$). The overall incidence of POD in the SBC group was lower than that in the C group ($P < 0.05$). **Conclusions** Selective brain cooling can lower the brain temperature locally in a safe manner, maintain the stability of the blood-brain barrier structure and function, and reduce the risk of POD in elderly patients undergoing spinal fixation surgery.

Keywords: postoperative delirium; selective brain cooling; brain microvascular endothelial cells; blood brain barrier

术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 是临床常见的术后神经系统并发症, 表现为术后 1 周内或出院前发生的注意力、精神状态和意识水平的波动变化, 增加患者住院期间并发症的发生率 (如肺炎、血栓栓塞) 及远期病死率^[1]。近期的研究显示, 行脊柱

外科内固的老年患者 POD 的发生风险较高^[2], 这可能是由于脊柱矫形手术创伤大, 手术时间长, 手术创伤及麻醉会引起机体应激反应, 产生大量炎症因子, 从而破坏血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 结构完整性^[3]。近年来研究表明, BBB 结构和功能完整

性的破坏可能是 POD 发生、发展的重要机制之一^[4]。而有研究显示,降低脑局部温度有利于维持 BBB 结构功能完整,减少 BBB 通透性,因此,选择性脑降温(selective brain cooling, SBC)可能降低患者 POD 的发生风险^[5-6]。本研究拟评价 SBC 在老年脊柱外科内固定患者中应用的安全性,并探讨 SBC 对患者围手术期 BBB 功能及 POD 发生风险的影响,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 5 月—2023 年 7 月在武汉市第四医院静吸复合全身麻醉下行脊柱外科内固定术的患者 126 例。采用简单随机化分组法将患者分为选择性脑降温组(SBC 组)和对照组。纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁,美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为 I ~ III 级;②自愿参与研究,签署知情同意书,符合伦理流程要求;③能听说中文,预计住院时间 > 7 d,预计手术时间在 2 ~ 6 h。排除标准:①合并严重的神经及精神疾病:如抑郁症、阿兹海默病、脑梗或脑出血后遗症等;②各种原因无法配合完成各种量表的评估;③既往有吸毒史或其他精神性药物滥用史;④存在研究者认定不适合入组的其他情况。剔除标准:①术前低体温(< 36.5 °C)或体温升高(> 37.5 °C);②术前经简易智能评估量表(mini-mental state examination, MMSE)评估发现已存在认知功能障碍;③术后发生切口感染等严重并发症,需要再次手术治疗;④未按要求配合完成术后随访。本研究经医院医学伦理委员会批准(No: KY2021-0031-01)。

1.2 麻醉方法

手术当天,患者入室后均连接一次性体温探头(深圳市益心达医学新技术有限公司,型号:MT-7F)持续监测患者鼻咽温及肛温。麻醉诱导方案:咪达唑仑 0.05 ~ 1.00 mg/kg、丙泊酚 1.5 ~ 2.5 mg/kg、舒芬太尼 0.4 ~ 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和顺苯磺阿曲库铵 0.15 ~ 0.20 mg/kg;麻醉维持方案:微量泵持续泵注瑞芬太尼 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 、丙泊酚 4 mg/($\text{kg}\cdot\text{min}$)、顺苯磺阿曲库铵 2.0 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,联合吸入 1% ~ 3% 七氟醚。根据 BIS 值调整七氟醚吸入浓度,维持术中 BIS 值在 40 ~ 60。间断监测动脉血气,根据结果调

整呼吸机参数,晶、胶体及血液制品输注量。术后患者自控静脉镇痛泵配方:舒芬太尼 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 溶于 100 mL 等渗盐水中,背景剂量 0.5 mL/h,冲击剂量每次 2.0 mL,锁定时间 15 min,行术后镇痛 48 h。

1.3 体温管理方案

手术室内预设温度为 21 ~ 25 °C,预设相对湿度为 30% ~ 60%。两组患者术中采用医用输血输液加温器(佛山市奇汇医疗有限公司,型号:FT2800)将静脉输注的晶、胶体及血液制品加热至 37 °C。两组患者采用预设温度为 38 °C 的体表加温毯(北京英泰诺医疗科技有限公司,型号:warm6100)进行体表加温直至手术结束。SBC 组患者采用预设温度为 4 °C 的电子冰帽(河南省华氏实业有限公司生产,型号:YZK-1076)进行 SBC 直至手术结束(冰帽内垫一层棉垫以防止接触皮肤被冻伤)。

1.4 观察指标

1.4.1 围手术期体温 记录患者麻醉诱导前(T_0)、麻醉诱导后 30 min (T_1)、60 min (T_2)、90 min (T_3)、120 min (T_4)、150 min (T_5)、手术结束时(T_6)、出麻醉恢复室(postanesthesia care unit, PACU)时(T_7)鼻咽温及肛温。

1.4.2 临床资料 记录患者性别、年龄、体重、文化程度、高血压病史、心脏病史、糖尿病史、ASA 分级、术中低血压、手术持续时间、输液量、失血量、自体血回输量、常规抗菌药物使用情况。记录患者 T_6 时血脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMECs)计数、气管拔管所需时间、热舒适度评分、PACU 滞留时间、总住院时间、术后恢复质量量表(quality of recovery-40 questionnaire, QoR-40)评分、PACU 寒颤、术后躁动、术后发热、POD 发生情况。

1.4.3 外周血脑微血管内皮细胞计数 在 T_6 时采集患者肘正中静脉血样,采用免疫磁珠吸附法分离计数血样中的 BMECs,在荧光显微镜下观察到 CD146⁺/S100 β ⁺(脑标记物)抗体表达在细胞膜上,染色呈红色,DAPI(细胞核标记物)抗体表达在细胞核上,荧光染色呈蓝色,同时具有 CD146⁺/S100 β ⁺、DAPI 荧光的细胞镜下呈紫色,可初步判定为目的细胞(磁珠、Mfsd2 抗体、CD146 抗体均购于美国 Sigma 公司)。

1.4.4 外周血 C 反应蛋白浓度 患者分别于术前

1 d、术后 1 d 及术后 3 d 采集肘正中静脉血样,采用散射比浊法(德国西门子股份公司,型号:BN2)测定 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)浓度。

1.4.5 外周血 S100β 蛋白浓度 患者分别于术前 1 d、术后 1 d 及术后 3 d 采集肘正中静脉血样,采用酶联免疫吸附试验检测(试剂盒购于科鹿生物科技有限责任公司,货号:ELK2612)测定 S100β 的浓度。

1.5 POD 的诊断方案

患者术前 1 d 由具备专业资质的神经内科医师在病房采用 MMSE 量表筛查是否已存在认知功能障碍,得分 < 23 分的患者剔除本研究。手术后第 1~3 天,由同一位神经内科医师同时使用 3 分钟谵妄诊断量表(3-minute diagnostic interview for CAM-defined delirium, 3D-CAM)和谵妄评估量表-98 修订版量表(delirium rating scale-revised-98, DRS-R-98)在 9:00 和 21:00 对患者进行评估,若任意 1 次 3D-CAM 评分为阳性或者 DRS-R-98 量表评分 ≥ 18 分或严重程度评分 ≥ 15 分,则诊断为 POD。

1.6 样本量的计算

笔者早期的研究结果显示,采用 SBC 的脊柱外科内固定患者术后认知功能障碍的发生率为 16%,常规治疗患者的术后认知功能障碍的发生率为

44%^[7],将该数据代入临床研究样本量估算中的两组样本率的比较的公式 $n1=n2$

$$\frac{1}{2} \left(\frac{\mu_{\alpha} + \mu_{\beta}}{\sin^{-1} \sqrt{P_1} - \sin^{-1} \sqrt{P_2}} \right)^{[8]}$$

设 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$, 则本研究所需观察的最小样本例数为每组 51 例。

1.7 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验或重复测量设计的方差分析。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者被剔除研究的原因

最终完成随访患者 102 例, SBC 组 51 例, 对照组 51 例。两组患者性别构成、年龄、体重、文化程度比例、高血压病史率、心脏病史率、糖尿病史率、ASA 分级 III 级率、术中低血压、手术持续时间、输液量、失血量、自体血回输量、常规抗菌药物使用率比较,经 χ^2 / t 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1 和表 1。

2.2 两组患者效应指标比较

两组患者 T_6 时静脉血 BMECs 计数、 T_6 时 POD 率

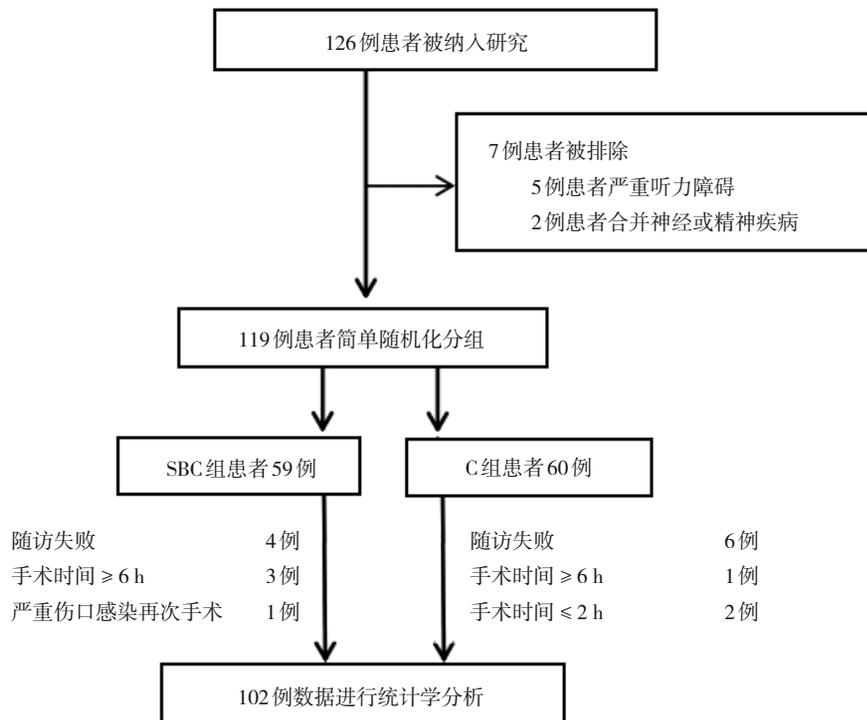


图 1 两组患者最终入组情况

表 1 两组患者一般资料比较 (n=51)

| 组别 | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$) | 体重/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 文化程度比例(初中/高中及以上)/例 | 高血压病史率/% | 心脏病史率/% | 糖尿病史率/% |
|--------------|-------|--------------------------|---|--------------------|----------|---------|---------|
| SBC组 | 29/22 | 70.2 ± 4.0 | 23.1 ± 3.0 | 27/24 | 43.1 | 21.6 | 29.4 |
| 对照组 | 25/26 | 70.7 ± 4.7 | 23.7 ± 2.9 | 29/22 | 37.3 | 23.5 | 25.5 |
| χ^2/t 值 | 0.624 | 0.579 | 1.027 | 0.624 | 0.364 | 0.056 | 0.195 |
| P值 | 0.430 | 0.564 | 0.307 | 0.430 | 0.547 | 0.814 | 0.659 |

| 组别 | ASA 分级 III 级率/% | 术中低血压/(次, $\bar{x} \pm s$) | 手术持续时间/(min, $\bar{x} \pm s$) | 输液量/(mL/min, $\bar{x} \pm s$) | 失血量/(mL/min, $\bar{x} \pm s$) | 自体血回输量/(mL, $\bar{x} \pm s$) | 常规抗菌药物使用率/% |
|--------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------|
| SBC组 | 33.3 | 2.5 ± 1.3 | 252 ± 68 | 15.4 ± 2.9 | 1.95 ± 0.85 | 185.94 ± 18.30 | 74.5 |
| 对照组 | 35.3 | 2.4 ± 1.5 | 260 ± 71 | 15.1 ± 2.5 | 1.85 ± 0.83 | 190.75 ± 19.28 | 70.6 |
| χ^2/t 值 | 0.043 | 0.360 | 0.581 | 0.560 | 0.601 | 1.292 | 0.195 |
| P值 | 0.836 | 0.720 | 0.563 | 0.577 | 0.549 | 0.199 | 0.659 |

比较,经 t/χ^2 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$), SBC 组均低于对照组。两组患者 T_6 时气管拔管所需时间、热舒适度评分、PACU 滞留时间、总住院时间、QoR-40 评分、PACU 寒颤率、术后躁动率、术后发热率比较,经 t/χ^2 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2 和图 2。

2.3 两组患者不同时间点肛温比较

两组患者 $T_1 \sim T_7$ 时肛温比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的肛温比较,差异有统计学意义($F = 8.790, P = 0.000$);②两组患者肛温比较,差异有统计学意义($F = 6.251, P = 0.000$);③两组患者肛温变化趋势比较,差异有统计学意义($F =$

表 2 两组患者效应指标比较 (n=51)

| 组别 | T_6 时 BMECs 计数/(个/mL, $\bar{x} \pm s$) | 气管拔管所需时间/(min, $\bar{x} \pm s$) | PACU 寒颤率/% | 热舒适度/(分, $\bar{x} \pm s$) | 术后躁动率/% |
|--------------|---|----------------------------------|------------|----------------------------|------------|
| SBC组 | 20.0 ± 7.0 | 14.7 ± 3.1 | 13.7(7/51) | 3.4 ± 1.0 | 15.7(8/51) |
| 对照组 | 23.0 ± 7.0 | 14.9 ± 3.3 | 11.8(6/51) | 3.3 ± 1.0 | 17.6(9/51) |
| t/χ^2 值 | 2.164 | 0.316 | 0.087 | 0.505 | 0.070 |
| P值 | 0.033 | 0.753 | 0.768 | 0.615 | 0.792 |

| 组别 | PACU 滞留时间/(min, $\bar{x} \pm s$) | 术后发热率/% | 总住院时间/(d, $\bar{x} \pm s$) | QoR-40 评分/(分, $\bar{x} \pm s$) | T_6 时 POD 率/% |
|--------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------|
| SBC组 | 34 ± 6 | 23.5(12/51) | 13.3 ± 2.0 | 161 ± 12 | 13.7(7/51) |
| 对照组 | 35 ± 7 | 19.6(10/51) | 13 ± 1.9 | 160 ± 14 | 33.3(17/51) |
| t/χ^2 值 | 0.775 | 0.230 | 0.777 | 0.387 | 5.395 |
| P值 | 0.440 | 0.632 | 0.439 | 0.699 | 0.020 |

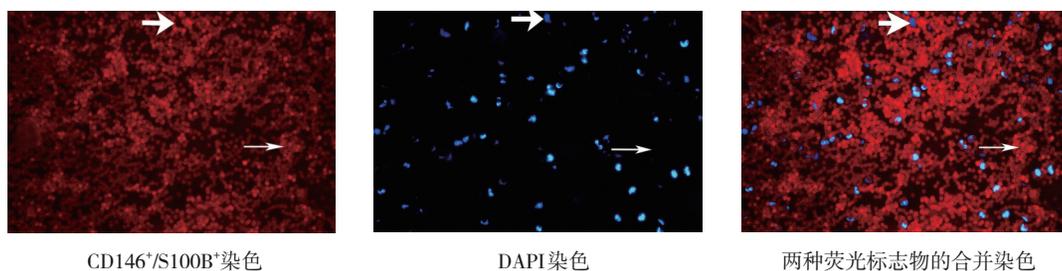


图 2 BMECs 荧光染色情况 (× 200)

8.783, $P=0.000$)。见表 3。

2.4 两组患者各时间点血清 CRP、S100β 浓度比较

两组患者术前、术后 1 d、术后 3 d 血清 CRP、S100β 浓度比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点血清 CRP、S100β 浓度比较,差异

均有统计学意义 ($F=6.592、11.395$, 均 $P=0.000$); ②两组患者血清 CRP、S100β 浓度比较,差异均有统计学意义 ($F=6.962、10.663$, 均 $P=0.000$); ③两组患者血清 CRP、S100β 浓度变化趋势比较,差异均有统计学意义 ($F=5.402、8.620$, 均 $P=0.000$)。见表 4。

表 3 两组患者不同时间点肛温比较 ($n=51, ^\circ\text{C}, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | T ₀ | T ₁ | T ₂ | T ₃ | T ₄ | T ₅ | T ₆ | T ₇ |
|-------|----------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| SBC 组 | 37.0 ± 0.1 | 36.8 ± 0.1 ^① | 36.5 ± 0.1 ^{①②} | 36.3 ± 0.2 ^{①②③} | 36.2 ± 0.1 ^{①②③④} | 35.8 ± 0.1 ^{①②③④⑤} | 35.8 ± 0.2 ^{①②③④⑤} | 36.0 ± 0.2 ^{①②③④⑤⑥} |
| 对照组 | 37.0 ± 0.1 | 36.8 ± 0.1 ^① | 36.7 ± 0.2 ^{①②} | 36.4 ± 0.2 ^{①②③} | 36.2 ± 0.2 ^{①②③④} | 35.8 ± 0.2 ^{①②③④⑤} | 35.8 ± 0.3 ^{①②③④⑤} | 36.0 ± 0.2 ^{①②③④⑤⑥} |

注: ①与 T₀ 比较, $P<0.05$; ②与 T₁ 比较, $P<0.05$; ③与 T₂ 比较, $P<0.05$; ④与 T₃ 比较, $P<0.05$; ⑤与 T₄ 比较, $P<0.05$; ⑥与 T₅、T₆ 比较, $P<0.05$ 。

表 4 两组患者不同时间点血清 CRP、S100β 浓度比较 ($n=51, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | CRP/(mg/dL) | | | S100β/(pg/mL) | | |
|-------|-------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|
| | 术前 | 术后 1 d | 术后 3 d | 术前 | 术后 1 d | 术后 3 d |
| SBC 组 | 2.52 ± 2.61 | 22.34 ± 10.99 ^① | 35.83 ± 19.00 ^{①②} | 74.43 ± 30.18 | 271.75 ± 88.75 ^① | 199.78 ± 43.33 ^{①②} |
| 对照组 | 2.40 ± 2.49 | 21.20 ± 11.32 ^① | 34.00 ± 17.34 ^{①②} | 72.74 ± 28.45 | 305.34 ± 80.34 ^① | 215.34 ± 55.26 ^{①②} |

注: ①与术前比较, $P<0.05$; ②与术前 1 d 比较, $P<0.05$ 。

2.5 两组患者术后不同时间点 DRS-R-98 评分比较

两组患者术后第 1 天、术后第 2 天及术后第 3 天 DRS-R-98 评分比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的 DRS-R-98 评分比较,差异有统计学意义 ($F=5.437, P=0.000$); ②两组患者 DRS-R-98 评分比较,差异有统计学意义 ($F=6.095, P=0.000$); ③两组患者 DRS-R-98 评分变化趋势比较,差异有统计学意义 ($F=6.327, P=0.000$)。见表 5。

表 5 两组患者不同时点 DRS-R-98 评分的比较 ($n=51, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术后第 1 天 | 术后第 2 天 | 术后第 3 天 |
|-------|--------------|---------------------------|----------------------------|
| SBC 组 | 14.28 ± 1.66 | 14.08 ± 1.56 ^① | 14.35 ± 1.62 ^{①②} |
| 对照组 | 15.55 ± 1.96 | 16.78 ± 1.68 ^① | 16.24 ± 2.07 ^{①②} |

注: ①与术后第 1 天比较, $P<0.05$; ②与术后第 2 天比较, $P<0.05$ 。

2.6 两组患者术后 POD 总发生率比较

SBC 组与对照组 POD 总发生率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($\chi^2=5.395, P=0.020$),SBC 组低于对照组。见表 6。

表 6 两组患者术后 POD 发生率比较 [$n=51$, 例(%)]

| 组别 | 术后第 1 天 | 术后第 2 天 | 术后第 3 天 | 总计 |
|-------|---------|---------|---------|----------|
| SBC 组 | 1(2.0) | 2(3.9) | 4(7.8) | 7(13.7) |
| 对照组 | 4(7.8) | 4(7.8) | 9(17.6) | 17(33.3) |

3 讨论

美国精神病协会在 2013 年推出的精神障碍诊断与统计手册第 5 版(diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5)^[9]报道,15% ~ 53% 老年患者出现 POD。本研究结果显示,术后 3 d 内,两组患者共计有 24 例(23.5%)被诊断为 POD,这与 DSM-5 报道的老年患者 POD 发生率相似,而采用 SBC 的脊柱外科内固定患者 POD 的发生风险明显低于对照组(13.7% VS 33.3%),这与石海霞等^[10]报道的结果相似,其研究发现 SBC 能明显改善老年全髋关节置换术后早期认知功能。

本研究结果显示,SBC 会明显加快患者麻醉诱导后体温下降的速度,导致 SBC 组患者在麻醉诱导后的早期(1.5 h 内)体温均明显低于对照组,这可能是由于在体温下降的第一时相内,全身麻醉抑制了体温中枢的调节反射,导致外周血管扩张,核心体温被带到外周,而 SBC 加快了外周体温的丧失,从而明显加快了手术早期患者体温的下降速率^[11-13]。但当机体的散热与自身产热和体外加温达到平衡时,患者的体温会进入平台期。本研究结果显示,SBC 对患者麻醉诱导 1.5 h 后的体温没有明显的影响,也不会延长患者拔管所需时间、PACU 滞留时间、总住院时间,不会增加患者 PACU 寒颤发生率及术后并

发症发生率,不会降低患者热舒适度和 QoR-40 评分,因此,本研究证明 SBC 可以安全有效地降低颅内温度,且不会对患者核心体温产生明显影响,这与 POLI 等^[14]研究结果相似,其发现 SBC 能够明显降低脑卒中患者颅温,且对患者核心体温无明显影响。ZEINER 等^[15]研究也提示对心肺复苏后的患者使用 SBC 技术是安全有效的。

CRP 是一种急性炎症反应蛋白,被作为感染、炎症和创伤的生物学标志物广泛应用于临床^[16]。BBB 是脑内由 BMECs、星形胶质细胞、周细胞、基底膜及紧密连接等结构构成的生理屏障,其可以阻止外周循环中的内外源性神经毒性物质、各种血细胞和病原体进入中枢,对维持大脑的微环境稳态发挥十分重要的作用^[17-19]。PARFENOVA 等^[20]在癫痫发作模型动物外周血中检测出表达血脑屏障特异性葡萄糖转运蛋白-1 的内皮细胞,提示癫痫发作会导致 BMECs 脱落,BMECs 可能是脑血管损伤的早期标志物。POURCYROUS 等^[21]通过流式细胞检测技术发现,BMECs 水平在新生儿窒息和颅内出血等脑血管损伤事件后明显升高。HUANG 等^[22]研究发现 BMECs 在循环中的水平上升可以作为 BBB 损伤的生物学标志物,且这些细胞水平的提高与脑内蛋白质的外渗密切相关。S100 β 蛋白是一种在胶质细胞中发现的钙结合蛋白,在维持胶质细胞功能和诱导神经系统疾病中发挥着重要作用^[23]。S100 β 蛋白可用作 BBB 功能损伤的标志物,因为其是一种可由受损的 BBB 结构中漏出的蛋白质,且在健康人体血清中的含量非常低^[24]。在创伤性颅脑损伤、脑中风、脑炎、脑出血以及术后认知功能障碍等情况下,高水平的 S100 β 蛋白往往提示神经系统炎症、神经元损伤或其他神经系统疾病^[25]。

本研究结果显示,两组患者术后外周血 CRP 浓度均显著升高,证实了脊柱外科内固定手术可以引发机体强烈的炎症反应,产生大量炎症因子。同时,SBC 组患者术后外周血 BMECs 及 S100 β 蛋白水平较对照组明显降低,说明 SBC 具有稳定 BBB 结构,保护 BBB 功能的作用,这与 KIYATKIN 等^[26]研究结果相似,其发现 BBB 的通透性与颅温密切相关,在一定范围内,颅温越高 BBB 通透性越高。本研究推测,当脊柱外科内固定患者经历手术创伤,受损或坏死的组织细胞会释放内源性分子,这个过程被称

为损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs)。固有免疫细胞存在模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs),其可以识别一种或多种 DAMPs 的识别分子,并将信号转导出去,从而使 PRRs 识别受体后的炎症反应变得持续且激烈,并进一步产生诸多急性炎症反应蛋白,例如高迁移率族蛋白 B、S100 β 蛋白。这些炎症反应蛋白能激活 DAMPs 信号通路,产生与认知功能减退相关的糖化终产物和细胞因子,并使 BBB 通透性增加^[27]。随着外周炎症反应的持续,炎症因子通过受损的 BBB 进入海马区、杏仁核、边缘系统中,激活中枢神经系统内的小神经胶质细胞,释放炎症细胞因子,如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 、活性氧物质、刺激毒素(如谷氨酸、三磷酸腺苷)、趋化因子、神经毒素如淀粉样前体蛋白和其他神经系统病理的蛋白,从而损伤神经元细胞、胶质细胞^[28]。S100 β 蛋白从受损的胶质细胞中释放出来,通过受损的 BBB 进入外周血循环中并被检测到^[29]。而 SBC 通过稳定 BBB 结构,降低 BBB 通透性,限制了外周炎症因子进入中枢神经系统,从而进一步下调中枢神经系统炎症级联反应,减轻了神经元细胞、胶质细胞的损伤,并最终降低脊柱外科内固定患者 POD 的发生风险。

综上所述,SBC 能安全地降低行脊柱外科内固定的老年患者术中脑局部温度,维持患者 BBB 结构和功能的稳定,降低患者 POD 的发生风险。

参 考 文 献 :

- [1] EVERED L, SILBERT B, KNOPMAN D S, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018[J]. Br J Anaesth, 2018, 121(5): 1005-1012.
- [2] 赵月凯,赵爽,刘欣,等.脊柱手术老年患者术后谵妄与术前衰弱的关系[J].中华麻醉学杂志,2023,43(6): 688-691.
- [3] FESTOFF B W, SAJJA R K, CUCULLO L. Proximate mediators of microvascular dysfunction at the blood-brain barrier: neuroinflammatory pathways to neurodegeneration[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 1549194.
- [4] HUGHES C G, PANDHARIPANDE P P, THOMPSON J L, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier injury as risk factors for delirium in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2016, 44(9): e809-e817.
- [5] CHI O Z, LIU X, WEISS H R. Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia[J]. Anesthesiology, 2001, 95(4): 933-938.

- [6] CHEN X, AN H, WU D, et al. Research progress of selective brain cooling methods in the prehospital care for stroke patients: a narrative review[J]. *Brain Circ*, 2023, 9(1): 16-20.
- [7] 余晖, 宋辉琼, 秦汉, 等. 不同体温管理策略对脊柱外科内固定术患者血脑屏障结构及术后认知功能障碍的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2022, 42(7): 818-822.
- [8] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(10): 1569-1571.
- [9] BATTLE D E. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)[J]. *Codas*, 2013, 25(2): 191-192.
- [10] 石海霞, 温再和. 头部亚低温治疗对老年病人全髋关节置换手术后早期认知功能的影响[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2017, 39(3): 228-231.
- [11] BOETTGER S, MEYER R, RICHTER A, et al. Delirium in the intensive care setting dependent on the Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS): inattention and visuo-spatial impairment as potential screening domains[J]. *Palliat Support Care*, 2020, 18(2): 148-157.
- [12] 廉欢, 任李靖, 王慧霞. 手术室温度动态控制对吸脂整形患者全身麻醉术中状态的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(13): 121-124.
- [13] SESSLER D I. Mild perioperative hypothermia[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(24): 1730-1737.
- [14] POLI S, PURRUCKER J, PRIGLINGER M, et al. Induction of cooling with a passive head and neck cooling device: effects on brain temperature after stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 708-713.
- [15] ZEINER A, HOLZER M, STERZ F, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group[J]. *Stroke*, 2000, 31(1): 86-94.
- [16] ZHANG Y C, WEI J J, WANG F, et al. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein correlate positively with C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 62(2): 365-372.
- [17] BERNDT P, WINKLER L, CORDING J, et al. Tight junction proteins at the blood-brain barrier: far more than claudin-5[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(10): 1987-2002.
- [18] 白云娅, 张兰. 炎症对血脑屏障的作用及中药对血脑屏障的保护作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(7): 510-511.
- [19] GERSAMIYA A G, PARFENOVA E V, YAKOVLEV A A, et al. Psychometric properties of the Stigma Scale of Epilepsy[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2019, 119(11. Vyp. 2): 29-33.
- [20] PARFENOVA H, LEFFLER C W, TCHERANOVA D, et al. Epileptic seizures increase circulating endothelial cells in peripheral blood as early indicators of cerebral vascular damage[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(6): H1687-H1698.
- [21] POURCYROUS M, BASUROY S, TCHERANOVA D, et al. Brain-derived circulating endothelial cells in peripheral blood of newborn infants with seizures: a potential biomarker for cerebrovascular injury[J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(3): e12345.
- [22] HUANG S H, WANG L, CHI F, et al. Circulating brain microvascular endothelial cells (cBMECs) as potential biomarkers of the blood-brain barrier disorders caused by microbial and non-microbial factors[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62164.
- [23] 王益, 刘万平, 何兴林, 等. MIF、S100 β 蛋白及SF检测在急性脑出血中的表达及预后[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(5): 778-781.
- [24] 王勇, 刘海军, 徐瑞春, 等. MMP-9、TAT及S100 β 蛋白在老年急性脑出血中的表达及对脑水肿的预测价值[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19): 4172-4175.
- [25] TAYLOR J, PARKER M, CASEY C P, et al. Postoperative delirium and changes in the blood-brain barrier, neuroinflammation, and cerebrospinal fluid lactate: a prospective cohort study[J]. *Br J Anaesth*, 2022, 129(2): 219-230.
- [26] KIYATKIN E A, SHARMA H S. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature[J]. *Neuroscience*, 2009, 161(3): 926-939.
- [27] RAN R J, ZHENG X Y, DU L P, et al. Upregulated inflammatory associated factors and blood-retinal barrier changes in the retina of type 2 diabetes mellitus model[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(11): 1591-1597.
- [28] BARICHELLO T, GENEROSO J S, SIMÕES L R, et al. Role of microglial activation in the pathophysiology of bacterial meningitis[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(3): 1770-1781.
- [29] STEINER J, BOGERTS B, SCHROETER M L, et al. S100B protein in neurodegenerative disorders[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(3): 409-424.

(李科 编辑)

本文引用格式: 余晖, 宋辉琼. 选择性脑降温对脊柱外科内固定术老年患者术后血脑屏障功能及谵妄发生的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(16): 73-80.

Cite this article as: YU H, SONG H Q. Effects of selective brain cooling on postoperative blood-brain barrier dysfunction and delirium in the elderly patients undergoing spinal fixation surgery[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(16): 73-80.