·综 述·

老年患者术后认知功能障碍相关麻醉因素研究进展

江 波,陶利军*
(内蒙古医科大学附属医院麻醉科,呼和浩特 010050)

【摘 要】 术后认知功能障碍(POCD)是老年患者术后常见的并发症。POCD 显著增加老年患者致残率和致死率,增加医疗成本并降低患者生存质量。目前认为与 POCD 相关的麻醉因素是多方面的,包括手术麻醉时间、麻醉方式、麻醉药物、麻醉深度及术后镇痛等。现对目前与老年患者 POCD 相关的麻醉因素作一综述,以期为高危患者制定合理的麻醉方案提供理论依据,从而减少 POCD 的发生。

【关键词】 老年人;术后认知功能障碍;麻醉
【中图分类号】 R614; R592 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.02.036

Anesthesia related factors for postoperative cognitive dysfunction in the elderly

JIANG Bo, TAO Li-Jun*
(Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

【Abstract】 Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a common postoperative complication in the elderly patients. It significantly increases morbidity and mortality, elevates medical costs, and reduces the life quality of the patients. Evidence shows there are certain anesthesia risk factors having been proven to be associated with POCD, including the duration, type, drugs and depth of anesthesia, and postoperative analgesia. In this article, we reviewed the studies of anesthetic factors related to POCD in the elderly patients, and hoped to provide the theoretical basis for making sensible choices of high-risk patients so as to reduce its incidence.

【Key words】 aged; postoperative cognitive dysfunction; anesthesia
This work was supported by the Project of Medical Scientific Research of Health and Family Planning Commission of Inner Mongolia Autonomous Region (201303068).

Corresponding author: TAO Li-Jun, E-mail: 50944550@qq.com

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手术麻醉后数周或数月出现的大脑功能活动紊乱,是老年患者术后常见的中枢神经系统并发症,具体表现为认知功能减退、记忆受损、注意力不集中、焦虑、语言理解能力和社交能力降低[1],可持续数月或数年,少数可发展为永久性损害,甚至痴呆。POCD 不仅会增加住院时间和医疗费用,还会导致术后恢复延迟、并发症增多,严重者甚至会危及生命安全[2,3]。随着社会老龄化和医学技术不断发展,>60 岁患者接受手术麻醉的比例日益增加,POCD 已成为一个备受关注的研究热点。本文将对近年来与老年患者 POCD 相关的麻醉因素作一综述。

1 手术类型与麻醉时间

手术类型与 POCD 的发生有直接关系,不同的手术类型和麻醉持续时间会对术后认知功能造成程度不等的损害。手术侵袭程度不同对术后认知功能的影响也不同,侵袭程度越大,患者越容易出现认知及生活方面的障碍。手术诱发的炎症因子表达也会间接影响认知功能。此外,长时间的手术麻醉、长时间停留在重症监护病房和较长的机械通气时间都是 POCD 的危险因素,应予以高度重视。

2 麻醉方式

越来越多的研究表明,麻醉方法的选择与老年

收稿日期: 2016-09-12; **修回日期**: 2016-10-11
基金项目: 内蒙古自治区卫生和计划生育委员会医疗卫生科研计划项目(201303068)
通信作者: 陶利军, E-mail: 50944550@qq.com

患者 POCD 的发生之间并无明显相关性,硬膜外麻醉与全身麻醉对老年患者术后近期(1 周)和术后远期(6 个月)的 POCD 发生率均无明显差异。在颈动脉内膜剥脱术中发现[4],全麻后 POCD 的发生率并不高于局麻,术后短期认知功能障碍仅仅是全麻的不良反应,故不应该认为局麻优于全麻。然而,也有研究显示[5],在非心脏手术中,与局部麻醉相比,全身麻醉虽不增加老年患者长期(术后 3 个月)POCD 发生的风险,但会增加老年患者早期(术后 1 周)POCD 的风险。因此,该研究表明只要条件允许,应对易发生 POCD 的高危人群尽量局部麻醉。目前,麻醉方式与 POCD 的关系尚存争议。

3 麻醉药物

3.1 麻醉前用药

抗胆碱能药物(如阿托品、东莨菪碱)有致遗忘作用,其中东莨菪碱的致遗忘作用最强,阿托品次之。林蕾等[6]发现戊乙奎醚对新生大鼠学习记忆能力和海马区的突触表达无影响,而联合使用氯胺酮可明显抑制新生大鼠的学习记忆能力和海马区的突触表达,但随着大脑发育和后期培训,这种能力可恢复正常。提示应选择合适的术前镇静药物,尤其对于易发生 POCD 的高危人群[7]。

3.2 吸入麻醉药

3.2.1 七氟醚 老年患者在七氟醚麻醉下行全膝或全髋关节置换后仅有短时间认知障碍,其对认知功能的长期影响仍需进一步研究。研究发现,胰岛素生长因子(insulin growth factor, IGF)与认知功能关系密切,老年人海马区 IGF-Ⅰ水平下降可以导致认知功能障碍。高浓度的七氟醚在短时间内可降低老年大鼠认知功能,可能与海马区 IGF-Ⅰ含量降低有关,内源性 IGF-Ⅰ的表达减少在老年大鼠认知功能障碍的发生发展过程中起到重要作用。吸入高浓度七氟醚较吸入低浓度七氟醚更易引起 POCD,血清同型半胱氨酸浓度与七氟醚的吸入浓度存在相关性。老年患者在吸入麻醉和全凭静脉麻醉术后均可出现认知功能减退,但全凭静脉麻醉较吸入麻醉恢复更快,吸入麻醉中七氟醚较异氟醚恢复更快。Delphin 等[8]对 101 例行冠状动脉旁路移植术的老年患者研究发现,七氟醚和异氟醚吸入麻醉均可导致 POCD,但是七氟醚对认知功能的损害相对较轻。

3.2.2 异氟醚 异氟醚吸入麻醉可使老年人的突触数量明显减少。采用异氟醚吸入麻醉成年大鼠(6 月龄),第 2 天测试发现其可损伤新记忆获取。胆碱能系统与学习记忆密切相关,吸入麻醉药可明显抑制中枢神经末梢对乙酰胆碱的摄取,大多数麻醉药与烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAchR)和毒蕈碱性乙酰胆碱受体(muscarinic acetylcholine receptor, mAchR)有关。在认知功能方面,nAchR 有着十分重要的作用。老年大鼠在吸入 1.2% 异氟醚 5 h 后,其海马区的 nAchR 表达显著下降。老年大鼠(20 个月龄)接受异氟醚麻醉后出现认知功能障碍,而且这种认知功能障碍可持续 1 个月以上;但接受相同处理的青年鼠术后 48 h 没有发生认知功能障碍。新生小鼠中,吸入均等剂量的异氟醚、地氟醚及七氟醚均会增加细胞的神经毒性[9]。Zou 等[10]发现,异氟醚可使恒河猴神经元凋亡,导致 POCD 发生。也有报道称异氟醚可致大鼠的学习记忆能力下降,但不是长期的影响,利多卡因可缓解相应症状[11]。

3.2.3 地氟醚 通过蛋白质组分析发现短期使用地氟醚能够较长时间改变大鼠脑细胞内的部分蛋白质表达,且部分蛋白与神经递质受体的内吞有关。地氟醚吸入全麻后,大鼠脑中蛋白质表达的变化可持续 72 h,提示其可能对人中枢神经元蛋白质的表达也有长时间影响。与异氟醚相比,地氟醚降低了老年患者 POCD 的发生率[12]。

3.2.4 氙气 谷氨酸是脑内主要的兴奋性神经递质,正常条件下,谷氨酸和 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体在学习和记忆过程中发挥着重要作用[13],氙气主要通过抑制中枢神经系统 NMDA 受体和乙酰胆碱受体而产生麻醉作用,并具有潜在的神经保护作用。研究表明[14],氙气预处理可预防小鼠异氟醚麻醉后的早期记忆衰退,这与降低血浆白介素-1B 水平和上调海马的热休克蛋白 72(heat shock protein 72, Hsp 72)有关。Hocker 等[15]对 101 例行腹部手术的患者研究发现,氙气与 POCD 的发生无相关性。

3.3 静脉麻醉药

3.3.1 氯胺酮 有报道称小剂量氯胺酮能减轻心脏手术后 POCD 的发生[16],原因可能是小剂量氯胺酮抑制了炎症反应和细胞毒作用,从而发挥脑保护作用,降低了 POCD 发生率。而 Paule 等[17]发现氯胺酮麻醉猕猴 24 h,可致猕猴围产期神经细胞显著凋亡,可见在脑部发育的敏感时期,氯胺酮可使灵长类动物的脑功能处于较长时间的抑制状态。可以看出静脉麻醉药的剂量及脑部发育情况与 POCD 紧密相关。

3.3.2 咪达唑仑 咪达唑仑主要作用于网状结构和边缘系统的苯二氮䓬受体,并通过与 γ-氨基丁

酸(gamma-aminobutyric acid,GABA)受体特异性结合,发挥增强GABA的作用而达到催眠效果。有学者指出,咪达唑仑辅助老年患者硬膜外麻醉镇静可增加老年患者POCD的发生率,并推测可能是因为咪达唑仑增强了GABA作用,从而产生记忆损害,导致POCD的发生。

3.3.3 芬太尼与瑞芬太尼 临床上,小剂量(10 μg/kg)与大剂量(50 μg/kg)芬太尼对术后认知功能影响并无差别。也有研究称大剂量芬太尼对术后3个月及12个月的POCD发生率无相关性,而小剂量的芬太尼可能与术后1周的POCD相关。将芬太尼与瑞芬太尼对老年患者POCD的影响进行比较发现,两者均会引发POCD,但瑞芬太尼对老年患者认知功能恢复的影响明显优于芬太尼。

3.3.4 丙泊酚 神经元对自身的修饰以及形成突触连接的能力与学习记忆密切相关,其中突触后致密物(postsynaptic densities,PSD)变化是其最关键的形态学基础。连续多次腹腔内注射丙泊酚,可使大鼠海马PSD逐渐变薄、突触活性区长度缩短、空间学习记忆受到损害。然而,有报道称,丙泊酚引发老年患者POCD的发生率较低、程度较轻、持续时间较短且恢复较快。同样有研究指出丙泊酚能有效抑制术中应激反应,对患者术后认知功能影响小,亦可通过抑制术后早期促炎性细胞因子释放而促进抗炎性细胞因子分泌,对老年患者的记忆产生一定的改善作用,是老年患者全麻用药较为理想的选择。

4 麻醉深度

麻醉深度与POCD关系密切:麻醉深度过浅会影响患者术中血流动力学平稳、增加术中知晓发生率,也会给患者术后精神带来打击;麻醉深度过深会增加患者费用,同时也可能影响患者术中生命体征平稳甚至是远期生存率。研究发现麻醉深度与术后1年POCD的发生率有显著相关性[18]。围术期进行脑电双频谱指数(bispectral index,BIS)监测能够指导术中麻醉药物使用,避免麻醉深度过深或过浅。随着麻醉深度检测设备的不断完善,可明显降低POCD的发生率[19],同时将BIS应用于临床工作中,也方便进一步研究麻醉深度与老年患者POCD的关系。

炎症是患者POCD发生的重要机制之一,POCD患者体内各类炎症因子水平较一般患者高[20]。S100β可以影响神经胶质细胞的增殖和分化,并对学习记忆和维持钙稳态有一定作用,是神经系统损伤的生化标志物,当中枢神经系统损伤时,血清中S100β水平增加,因此患者血清中S100β水平一定程度上可以反映中枢神经损伤程度和预后[21,22]。研究表明[23],全身麻醉过程中维持BIS值在35~45的深麻醉状态可降低患者全身炎症反应及血清S100β水平,减少老年患者术后认知功能的损伤。同样,An等[24]也发现较深的麻醉深度可显著减少早期POCD的发生率($P<0.05$)。

5 术后镇痛

术后疼痛可能是老年患者POCD的诱发因素之一,老年非心脏手术后出现POCD的患者与没有出现POCD的患者比较可能表现出更加强烈的疼痛。术后镇痛可以降低POCD的发生率,同时术后镇痛方法与POCD有显著相关性。相对于静脉应用自控镇痛泵,术后口服镇痛药物的患者发生POCD的风险性更低。研究发现[25],静脉注射瑞芬太尼和硬膜外注射罗哌卡因的早期POCD发生率差异无统计学意义。另外,使用帕瑞昔布超前镇痛可以增强术后镇痛效果,有效抑制应激反应,从而降低老年患者POCD的发生率[26]。

阿片类药物在术后镇痛中发挥着重要作用,但其被证实会扰乱睡眠结构。睡眠的恶化引起痛觉过敏,疼痛进一步恶化睡眠,从而增加对阿片类药物的需求,形成一个恶性循环。使用阿片类药物后,腺苷和乙酰胆碱水平降低,尤其对于老年人。腺苷减少会破坏睡眠结构影响睡眠,乙酰胆碱的消耗与术后谵妄和老年痴呆症的发展有关联。随着社会对无痛的需求,术后镇痛的应用会更加广泛,合理的术后镇痛和改善术后睡眠可能会减少POCD的发生,同时应努力研究有效的多模式非阿片类术后镇痛。

6 小 结

随着老年患者手术麻醉量的增加,如何在满足老年患者手术麻醉的前提下降低POCD的发生率,已成为麻醉管理亟待解决的难题。POCD的发病机制尚不明确,麻醉因素与老年患者POCD的发生有很大的相关性。麻醉医师可对高危人群进行简单的筛查和神经心理测试,以了解患者术前的认知功能状况,并告知患者及家属术后可能出现的认知功能改变,在围麻醉期加以适当的干预和处理。对可能发生POCD的高危人群,制定合理的麻醉方案,选择相对安全的麻醉方法和药物,并运用多模式的非阿片类药物进行术后镇痛,从而把POCD的发生率降到最低,以提高患者术后生活质量。

【参考文献】

[1] Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, *et al*. Role of interleukin-1 beta in postoperative cognitive dysfunction[J]. Ann Neurol, 2010, 68(3): 360 - 368. DOI: 10.1002/ana.22082.

[2] Deepak TS, Vadlamani S, Kumar KS, *et al*. Postoperative cognitive functions after general anesthesia with sevoflurane in South Asian elderly[J]. Middle East J Anesthesiol, 2013, 22(2): 143 - 148.

[3] Kalimeris K, Kouin S, Kostopanagiotou G, *et al*. Cognitive function and oxidative stress after carotid endarterectomy: comparison of propofol to sevoflurane anesthesia[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2013, 27(6): 1246 - 1252. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.12.009.

[4] Mracek J, Holeckova I, Chytra I, *et al*. The impact of general *versus* local anesthesia on early subclinical cognitive function following carotid endarterectomy evaluated using P3 event-related potentials[J]. Acta Neurochir (Wien), 2012, 154(3): 433 - 438. DOI: 10.1007/s00701-011-1270-4.

[5] Selwood A, Orrell M. Long term cognitive dysfunction in older people after non-cardiac surgery[J]. BMJ, 2004, 328(7432): 120 - 121. DOI: 10.1136/bmj.328.7432.120.

[6] 林 蕾, 张良成, 郭永正. 氯胺酮合用盐酸戊乙奎醚对新生大鼠突触素表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(1): 51 - 55. DOI: 1008 - 8830(2010)01-0051-05.
Lin L, Zhang LC, Guo YZ. Effect of ketamine combined with penehyclidine hydrochloride on the expression of synaptophysin in the brain of neonatal rats[J]. CJCP, 2010, 12(1): 51 - 55. DOI: 1008 - 8830(2010)01-0051-05.

[7] Bilotta F, Doronzio A, Stazi E, *et al*. Early postoperative cognitive dysfunction and postoperative delirium after anaesthesia with various hypnotics: study protocol for a randomized controlled trial — the PINOCCHIO trial[J]. Trials, 2011, 12(1): 1 - 7. DOI: 10.1186/1745-6215-12-170.

[8] Delphin E, Jackson D, Gubenko Y, *et al*. Sevoflurane provides earlier tracheal extubation and assessment of cognitive recovery than isoflurane in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2007, 21(5): 690 - 695. DOI: 10.1053/j.jvca.2006.12.008.

[9] Istaphanous GK, Howard J, Nan X, *et al*. Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice[J]. Anesthesiology, 2011, 114(3): 578 - 587. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182084a70.

[10] Zou X, Liu F, Zhang X, *et al*. Inhalation anesthetic-induced neuronal damage in the developing rhesus monkey[J]. Neutotoxicol Teratol, 2011, 33(5): 592 - 597. DOI: 10.1016/j.ntt.2011.06.003.

[11] Lin D, Cao L, Wang Z, *et al*. Lidocaine attenuates cognitive impairment after isoflurane anesthesia in old rats[J]. Behav Brain Res, 2012, 228(2): 319 - 327. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.12.010.

[12] Zhang B, Tian M, Zhen Y, *et al*. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans[J]. Anesth Analg, 2012, 114(2): 410 - 415. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31823b2602.

[13] 闫 鹏, 杜怡峰. 老年性痴呆的合理用药[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(8): 578 - 582. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.132.
Yan P, Du YF. Rational medication in dementia for the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(8): 578 - 582. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.08.132.

[14] Vizcaychipi MP, LLoyd DG, Wan Y, *et al*. Xenon pretreatment may prevent early memory decline after isoflurane anesthesia and surgery in mice[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e26394. DOI: 10.1371/journal.pone.0026394.

[15] Hocker J, Stapelfeldt C, Leiendecker J, *et al*. Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon *versus* propofol anesthesia for major noncardiac surgery: a double-blinded randomized controlled pilot study[J]. Anesthesiology, 2009, 110(110): 1068 - 1076. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819dad92.

[16] Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, *et al*. Ketamine attenuates postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(7): 864 - 872. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.01978.x.

[17] Paule MG, Li M, Allen RR, *et al*. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys[J]. Neurotoxicol Teratol, 2011, 33(2): 220 - 230. DOI: 10.1016/j.ntt.2011.01.001.

[18] Ballard C, Jones E, Gauge N, *et al*. Optimised anaesthesia to reduce postoperative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e37410. DOI: 10.1371/journal.pone.0037410.

[19] Chan MT, Cheng BC, Lee TM, *et al*. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2013, 25(1): 33 - 42. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3182712fba.

[20] Guler S, Apan A, Muluk NB, *et al*. Sevoflurane *vs* TIVA in terms of middle ear pressure during laparoscopic surgery[J]. Adv Clin Exp Med, 2014, 23(3): 447 - 454.

[21] Bang SR, Lee SE, Ahn HJ, *et al*. Comparison of respiratory mechanics between sevoflurane and propofol remifentanil anesthesia for laparoscopic colectomy[J]. Korean J Anestheiol, 2014, 66(2): 131 - 135. DOI: 10.4097/kjae.2014.66.2.131.

[22] Yoo YC, Shin S, Choi EK, *et al*. Increase in intraocular pressure is less with propofol than with sevoflurane during laparoscopic surgery in the steep Trendelenburg position[J]. Can J Anaesth, 2014, 61(4): 322 - 329. DOI: 10.1007/s12630-014-0112-2.

[23] 刘传国, 徐芬兰. 不同麻醉深度对老年患者术后认知功能的影响[J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(3): 52 - 54. DOI: 10.11876/mimt201603019.
Liu CG, Xu FL. Effects of different depth of anesthesia on postoperative cognitive function in elderly patients[J]. Mod Instrum Med Treat, 2016, 22(3): 52 - 54. DOI: 10.11876/mimt201603019.

[24] An J, Fang Q, Huang C, *et al*. Deeper total intravenous anesthesia reduced the incidence of early postoperative cognitive dysfunction after microvascular decompression for facial spasm[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2011, 23(1): 12 - 17. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181f59db4.

[25] Fujita Y, Nakamura K, Horiguchi Y, *et al*. Effect of different perioperative analgesic methods on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing upper abdominal surgery[J]. Masui, 2011, 60(10): 1153 - 1158.

[26] 郑羡河, 蒋宗明, 张昌锋, 等. 帕瑞昔布钠超前镇痛对老年患者术后认知功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2011, 31(3): 310 - 312. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254 - 1416.2011.03.012.
Zheng XH, Jiang ZM, Zhang CF, *et al*. Effect of preemptive analgesia with parecoxib sodium on postoperative cognitive function in the elderly patients[J]. Chin J Anesthesiol, 2011, 31(3): 310 - 312. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254 - 1416.2011.03.012.

(编辑: 吕青远)