

## 右美托咪啶联合乌司他丁调控促炎/抗炎系统改善老年结直肠癌患者术后认知功能障碍的效果

潘昌玲, 陈沂, 吴月红

潘昌玲, 陈沂, 吴月红, 浙江省丽水市中心医院手术室 浙江省丽水市 323000

陈沂, 主管护师, 主要从事术后认知功能障碍方面的研究.

作者贡献分布: 潘昌玲与陈沂进行论文设计、数据分析及论文写作; 吴月红参与数据搜集与分析.

通讯作者: 陈沂, 主管护师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 浙江省丽水市中心医院手术室. chenyzj2016@sina.com

收稿日期: 2016-03-31

修回日期: 2016-05-04

接受日期: 2016-05-09

在线出版日期: 2016-06-18

### Dexmedetomidine combined with ulinastatin improves postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery by regulating pro-inflammatory/anti-inflammatory system

Chang-Lin Pan, Yi Chen, Yue-Hong Wu

Chang-Lin Pan, Yi Chen, Yue-Hong Wu, Operating Room, Lishui Center Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yi Chen, Nurse-in-Charge, Operating Room, Lishui Center Hospital, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. chenyzj2016@sina.com

Received: 2016-03-31

Revised: 2016-05-04

Accepted: 2016-05-09

Published online: 2016-06-18

### Abstract

**AIM:** To evaluate the effect of dexmedetomidine combined with ulinastatin on the postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery and explore the possible mechanism involved.

**METHODS:** One hundred and sixty-four elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery were enrolled in the study and randomly and equally divided into four groups: Dex group (A), Uli group (B), Dex + Uli group (C) and control group (D). The rate of POCD and serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-6, transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and IL-4 were recorded on 1 d and 3 d after surgery.

**RESULTS:** The administration of dexmedetomidine could decrease the dosage of propofol ( $P < 0.05$ ). The rate of POCD in group D was higher than those in groups A, B and C ( $P < 0.05$ ). The levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in group D group on both 1 d and 3 d after surgery were higher than those in groups A, B and C ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that dexmedetomidine ( $r = -0.445$ ,  $P < 0.05$ ), ulinastatin ( $r = -0.426$ ,  $P < 0.05$ ) and combined treatment ( $r = -0.721$ ,  $P < 0.05$ ) were negatively associated with POCD.

**CONCLUSION:** The administration of dexmedetomidine combined with ulinastatin may decrease the incidence of POCD in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery.

### ■背景资料

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)患者出现精神和人格方面的改变, 将会导致术后康复的延迟, 住院时间的延长以及医疗费用的增加, 甚至严重者进展为永久性认知障碍, 影响生活能力. 目前尚缺乏有效的POCD的预防手段.

### ■同行评议者

罗素霞, 主任医师, 河南省肿瘤医院消化内科二病区

## ■ 研发前沿

高龄和炎症损伤是POCD较为公认的危险因素。术后应激反应状态可引起体内促炎/抗炎系统平衡失调, 增加POCD发生的风险。寻找可靠地抗炎药物进行干预治疗是预防POCD的可行途径之一。右美托咪啶作为常见的镇静药物, 已证实具有明显的抗炎作用。乌司他丁能够抑制全身炎症反应, 减少神经细胞凋亡。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Dexmedetomidine; Ulinastatin; Elderly patients; Postoperative cognitive dysfunction; Pro-inflammatory/anti-inflammatory system

Pan CL, Chen Y, Wu YH. Dexmedetomidine combined with ulinastatin improves postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after laparoscopic colorectal cancer surgery by regulating pro-inflammatory/anti-inflammatory system. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(17): 2755-2761 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2755>

## 摘要

**目的:** 探讨右美托咪啶联合乌司他丁对调节体内促炎/抗炎系统改善老年结直肠癌患者术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的研究。

**方法:** 连续性纳入浙江省丽水市中心医院住院治疗的164例行腹腔镜下结直肠癌手术的老年患者, 随机平均分为4组(A组右美托咪啶组, B组乌司他丁组, C组联合治疗组以及D组对照组)。监测统计术后第1天和第3天POCD的发生率, 血清促炎因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素(interleukin, IL)-6]和抗炎因子[转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和IL-4]水平。

**结果:** 诱导麻醉前使用右美托咪啶后可以明显减低丙泊酚的使用量( $P < 0.05$ )。D组患者术后第1天和第3天的POCD发生率明显高于其他三组( $P < 0.05$ )。D组患者术后1 d和术后3 d促炎因子(TNF- $\alpha$ 和IL-6)水平明显高于其他3组。ABC三组患者术后1 d和3 d TGF- $\beta$ 水平均明显高于D组( $P < 0.05$ )。右美托咪啶( $r = -0.445, P < 0.05$ ), 乌司他丁( $r = -0.426, P < 0.05$ )联合治疗( $r = -0.721, P < 0.05$ )干预与POCD呈负相关。

**结论:** 乌司他丁联合右美托咪啶可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率, 是临床预防POCD的有效途径之一。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 右美托咪啶; 乌司他丁; 老年患者; 术后

## 认知功能障碍; 促炎/抗炎系统

**核心提示:** 老年患者术后可能会出现定向力、记忆力、语言理解力等中枢神经功能的改变, 称之为术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)。乌司他丁联合右美托咪啶干预治疗可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率。

潘昌玲, 陈沂, 吴月红. 右美托咪啶联合乌司他丁调控促炎/抗炎系统改善老年结直肠癌患者术后认知功能障碍. *世界华人消化杂志* 2016; 24(17): 2755-2761 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i17/2755.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i17.2755>

## 0 引言

随着微创技术的不断发展, 腹腔镜由于创伤小等优势, 已经成为了腹部外科手术常见的手术方法。对于老年患者来说, 术后可能会出现定向力、记忆力、注意力、语言理解力等中枢神经功能的改变, 称之为术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD), 流行病学研究发现POCD的发生率为2%-60%之间<sup>[1]</sup>。POCD患者出现精神和人格方面的改变, 将会导致术后康复的延迟, 住院时间的延长以及医疗费用的增加, 甚至严重者进展为永久性认知障碍, 影响生活能力<sup>[2]</sup>。高龄和炎症损伤是POCD较为公认的危险因素<sup>[2]</sup>。腹部手术时, CO<sub>2</sub>进入腹腔, 会导致脑组织代谢紊乱以及神经损伤, 易诱发POCD<sup>[3]</sup>。虽然腹腔镜手术的手术创伤、麻醉时间均优于开腹手术, 但目前仍缺乏证据说明腹腔镜手术能降低老年患者POCD的发生率。右美托咪啶是一类特异性 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体激动剂, 常用于手术中辅助麻醉, 具有一定的中枢神经保护作用<sup>[4]</sup>。乌司他丁能够抑制全身炎症反应, 减少神经细胞凋亡, 从而改善机体学习记忆能力<sup>[5]</sup>。本研究以右美托咪啶和乌司他丁为干预手段, 以促炎/抗炎系统为切入点, 综合分析164例腹腔镜下结直肠癌手术的老年患者术后POCD情况, 现总结如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 连续性纳入2013-01/2015-12于丽水市中心医院住院治疗, 行腹腔镜下结直肠癌

手术的老年患者164例, 并随机平均分为4组, 右美托咪啶组(A组, 41例), 乌司他丁组(B组, 41例), 联合治疗组(C组, 41例)以及对照组(D组, 41例)。其中A组患者在手术麻醉诱导前泵入0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪啶负荷剂量, 后以0.3  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的速度持续泵入, 手术结束前30 min左右停止。B组患者麻醉诱导前予2 kU/kg乌司他丁, 随后以1 kU/( $\text{kg}\cdot\text{h}$ )静脉泵入直至手术结束。C组患者同时给予右美托咪啶和乌司他丁。而D组患者给予0.9%氯化钠静脉泵入。入选标准: (1)美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 I - II级, 年龄65岁以上, 85岁以下; (2)择期行全麻下腹腔镜结直肠癌手术。排除标准: (1)有精神神经病史, 服用精神类药物; (2)严重心肾呼吸功能不全患者; (3)术前不能顺利完成精神功能测定患者; (4)体质指数(body mass index, BMI) $<18\text{ kg}/\text{m}^2$ 或 $>25\text{ kg}/\text{m}^2$ 的患者; (5)术中死亡。本研究通过浙江省丽水市中心医院伦理委员会审批通过, 所有入选患者及家属签署知情同意书。促炎因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白介素(interleukin, IL)-6]和抗炎因子[转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和IL-4]均通过ELISA试剂盒检验, 试剂盒均购自南京建成生物科技公司(货号TNF- $\alpha$ : H052; IL-1 $\beta$ : H002; IL-6: H007; IL-10: H009; TGF $\beta$ : H034和IL-4: H005)。

## 1.2 方法

1.2.1 观察指标: 记录术中出血量、胶体及晶体输液量、尿量、手术时间、恢复自主呼吸时间(从术毕到患者恢复自主呼吸)、睁眼时间(从患者恢复自主呼吸到睁眼时间)、拔除气管导管时间(从患者睁眼到拔除气管导管时间); 记录术中使用舒芬太尼, 瑞芬太尼, 维库溴铵, 丙泊粉用量。

1.2.2 神经精神测试评分: 所有入选患者分别在术前1 d和术后第1天和术后第3天3个时间点通过简易智力状态检查法(MMSE)进行神经精神测试评分。由于早期POCD具有昼轻夜重的特点, 本研究的测试时间定为18:00-20:00间进行。若术后评分较术前基础值降低超过2分, 则认为出现POCD。统计术后第1天和第3天POCD的发生率。

1.2.3 促炎因子和抗炎因子检测: 所有入选患

者分别在术前1 d、术后第1天和术后第3天3个时间点留取空腹静脉血, 促炎因子(TNF- $\alpha$ 和IL-6)和抗炎因子(TGF- $\beta$ 和IL-4)检验方法严格参照试剂说明书完成。

**统计学处理** 本研究所有数据经SPSS20.0统计学软件综合统计分析。正态分布的计量资料以 $\text{mean}\pm\text{SD}$ 表示。计量资料正态分布且方差齐者, 比较采用 $t$ 检验或单因素方差分析, 多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布或方差不齐者, 两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验分析, 多组间比较采用Kruskal-Wallis  $H$ 检验, 二元资料通过Fisher's精确检验分析。通过Pearson和Spearman相关性分析比较右美托咪啶和乌司他丁与POCD等的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 术中及术后一般情况比较 本研究共纳入164例老年结直肠癌患者, 经腹腔镜行结直肠手术。4组患者在平均年龄、性别分布、BMI、ASA评分以及受教育年限方面均无统计学差异( $P>0.05$ )。4组患者在腹腔镜手术中的出血量、尿量、晶体量出入量以及胶体输入量方面均无统计学差异( $P>0.05$ )(表1)。

2.2 麻醉药物用量和手术及恢复期时间比较 在术中麻醉药物使用方面, 如表2所示, 可见诱导麻醉前使用右美托咪啶或联合乌司他丁可以明显减低丙泊酚的使用量( $P<0.05$ )。使用右美托咪啶或联合乌司他丁的患者睁眼时间延长, 明显高于D组和B组患者( $P<0.05$ )。

2.3 神经精神测试(MMSE)评分和POCD发生率比较 D组患者术后出现不同程度的MMSE评分下降, 尤其以术后第1天明显( $26.5\text{分}\pm 2.7\text{分}$  vs  $23.4\text{分}\pm 5.4\text{分}$ ,  $P<0.05$ )。其他各组患者术前术后MMSE评分未见明显改变( $P>0.05$ )。在POCD的发生率方面, 组间比较可见D组患者术后第1天和第3天的POCD发生率明显高于其他三组( $P<0.05$ )。而C组患者POCD发生率方面虽然低于A组和B组, 但未见统计学差异( $P>0.05$ )。组内比较方面, 4组患者术后第1天和第3天POCD发生率方面无明显统计学差异( $P>0.05$ )(表3)。

2.4 促炎因子和抗炎因子水平比较 TNF- $\alpha$ 和IL-6方面, 组内比较可见4组患者术后1 d均出现不同程度明显上升( $P<0.05$ ), 而ABC三组患

## 应用要点

乌司他丁和右美托咪啶作为临床上常用的药物, 其联合治疗可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率, 是临床预防POCD的有效途径之一。

■名词解释

POCD: 术后出现定向力、记忆力、注意力、语言理解力等中枢神经功能的改变, 称之为POCD.

表 1 各组术中及术后一般情况比较 (n = 41)

项目	A组	B组	C组	D组	$\chi^2$ /t值	P值
平均年龄(岁)	71.9 ± 8.2	72.4 ± 7.3	73.8 ± 7.5	73.9 ± 8.4	1.047	0.306
性别(男/女)	20/21	19/22	18/23	20/20	2.443	0.118
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.5 ± 2.4	23.0 ± 3.4	22.7 ± 2.7	22.5 ± 3.1	1.745	0.186
美国麻醉师协会分级(I/II)	13/28	10/31	14/27	12/29	1.047	0.306
受教育年限(年)	7.3 ± 2.6	7.5 ± 3.4	7.1 ± 3.5	7.3 ± 3.4	2.094	0.147
出血量(mL)	74.2 ± 15.4	78.3 ± 8.2	70.3 ± 15.1	83.0 ± 10.2	1.188	0.276
尿量(mL)	455.2 ± 110.2	478.3 ± 99.3	462.3 ± 121.2	488.9 ± 105.2	1.386	0.239
晶体量(mL)	1102 ± 240	1221 ± 220	1135 ± 292	1114 ± 255	2.178	0.139
胶体量(mL)	750 ± 332	705 ± 289	692 ± 301	742 ± 293	2.376	0.123

表 2 各组患者手术麻醉药物用量比较 (n = 41)

项目	A组	B组	C组	D组	$\chi^2$ 值	P值
丙泊酚(mg)	622.2 ± 151.5 <sup>ac</sup>	878.8 ± 371.5	607.1 ± 172.7 <sup>ac</sup>	932.2 ± 256.8	6.480	0.011
维库溴铵(mg)	14.2 ± 3.2	14.3 ± 2.3	13.6 ± 1.1	14.9 ± 2.2	2.805	0.094
舒芬太尼(μg)	147.1 ± 42.6	164.9 ± 35.2	155.5 ± 52.9	171.8 ± 33.2	2.295	0.129
瑞芬太尼(mg)	1.2 ± 0.5	1.7 ± 0.3	1.5 ± 0.2	1.9 ± 0.3	2.040	0.153
手术时间(min)	226.3 ± 55.4	271.8 ± 61.2	257.3 ± 74.1	239.5 ± 51.3	1.020	0.312
恢复自主呼吸(min)	11.2 ± 1.2	13.3 ± 5.3	12.3 ± 1.2	12.9 ± 3.2	1.785	0.182
睁眼时间(min)	7.1 ± 2.6 <sup>ac</sup>	2.9 ± 1.2	6.0 ± 2.9 <sup>ac</sup>	2.8 ± 1.2	5.592	0.018
拔出气管导管(min)	1.9 ± 0.5	1.4 ± 0.2	1.6 ± 0.4	1.4 ± 0.3	1.275	0.259

<sup>a</sup>P<0.05 vs B组; <sup>c</sup>P<0.05 vs D组.

表 3 各组患者神经精神测试评分和POCD发生率比较 (n = 41)

分组	MMSE术前评分(分)	MMSE术后评分(分)		POCD发生率[n(%)]	
		1 d	3 d	1 d	3 d
A组	26.6 ± 2.5	25.9 ± 3.9	26.7 ± 3.8	7(17.1) <sup>a</sup>	4(9.8) <sup>a</sup>
B组	25.5 ± 3.7	26.1 ± 6.4	26.9 ± 4.5	5(12.2) <sup>a</sup>	3(7.3) <sup>a</sup>
C组	26.5 ± 3.3	26.2 ± 2.9	26.5 ± 6.6	3(7.3) <sup>a</sup>	2(4.9) <sup>a</sup>
D组	26.8 ± 2.6	23.2 ± 5.4 <sup>c</sup>	25.9 ± 5.5	13(31.7)	9(22.0)

<sup>a</sup>P<0.05 vs D组; <sup>c</sup>P<0.05 vs 术前. POCD: 术后认知功能障碍.

者术后3 d出现明显回落( $P<0.05$ ); 组间比较可见D组患者术后1 d和术后3 d促炎因子(TNF- $\alpha$ 和IL-6)水平明显高于其他三组, 而C组患者促炎因子(TNF- $\alpha$ 和IL-6)水平回落明显, 其中术后3 d IL-6水平明显低于B组. 抗炎因子(TGF- $\beta$ 和IL-4)方面, 组内比较可见ABC组患者术后1 d均出现不同程度下降, 而在术后3 d出现不同程度上升, 但变化未见明显统计学差异( $P>0.05$ ), 但D组患者可见术后抗炎因子(TGF- $\beta$ 和IL-4)较术前明显下降( $P<0.05$ ), 未出

现上升趋势; 组间比较可见ABC三组患者术后1 d和3 d TGF- $\beta$ 水平明显高于D组( $P<0.05$ ), 而C组患者术后3 d IL-4水平明显高于B组患者( $P<0.05$ )(表4).

2.5 相关性分析 通过Pearson和Spearman相关性分析, 比较不同促炎因子和抗炎因子术前术后差异( $\Delta 1$  = 术后1 d-术前;  $\Delta 2$  = 术后3 d-术前;  $\Delta 3$  = 术后3 d-术后1 d). 右美托咪啶( $r = -0.445$ ,  $P<0.05$ )和乌司他丁( $r = -0.426$ ,  $P<0.05$ )干预治疗与POCD呈负相关, 而联合治疗后相关性更加



表 4 两组患者促炎因子和抗炎因子水平比较 ( $n = 41$ , pg/mL)

项目	A组	B组	C组	D组	$\chi^2$ 值	P值
TNF- $\alpha$						
术前1 d	128.7 $\pm$ 35.6	130.4 $\pm$ 44.1	138.7 $\pm$ 59.2	135.8 $\pm$ 39.3	1.936	0.164
术后1 d	149.3 $\pm$ 44.5 <sup>ce</sup>	155.5 $\pm$ 35.9 <sup>ce</sup>	152.3 $\pm$ 50.7 <sup>ce</sup>	169.6 $\pm$ 44.8 <sup>e</sup>	4.672	0.031
术后3 d	105.0 $\pm$ 22.5 <sup>ceg</sup>	115.2 $\pm$ 19.4 <sup>ceg</sup>	95.3 $\pm$ 26.4 <sup>acceg</sup>	155.1 $\pm$ 31.8 <sup>e</sup>	6.040	0.014
IL-6						
术前1 d	473.7 $\pm$ 117.4	454.2 $\pm$ 78.2	432.7 $\pm$ 132.1	464.2 $\pm$ 115.8	1.024	0.312
术后1 d	532.2 $\pm$ 99.1 <sup>ce</sup>	554.2 $\pm$ 89.8 <sup>ce</sup>	514.7 $\pm$ 80.1 <sup>ce</sup>	622.2 $\pm$ 132.2 <sup>e</sup>	6.840	0.009
术后3 d	487.9 $\pm$ 78.2 <sup>cg</sup>	500.5 $\pm$ 55.4 <sup>ceg</sup>	455.1 $\pm$ 93.5 <sup>acceg</sup>	600.1 $\pm$ 101.5 <sup>e</sup>	6.384	0.012
TGF- $\beta$						
术前1 d	38.1 $\pm$ 5.9	40.1 $\pm$ 6.4	37.6 $\pm$ 8.2	39.3 $\pm$ 8.4	1.480	0.224
术后1 d	35.1 $\pm$ 11.2 <sup>c</sup>	39.5 $\pm$ 12.5 <sup>c</sup>	35.4 $\pm$ 10.2 <sup>c</sup>	20.5 $\pm$ 12.1 <sup>e</sup>	5.472	0.019
术后3 d	43.0 $\pm$ 9.7 <sup>c</sup>	40.5 $\pm$ 9.0 <sup>c</sup>	40.1 $\pm$ 5.5 <sup>c</sup>	22.0 $\pm$ 9.9 <sup>e</sup>	5.016	0.025
IL-4						
术前1 d	62.5 $\pm$ 9.2	63.8 $\pm$ 7.7	62.9 $\pm$ 12.2	60.0 $\pm$ 13.5	2.392	0.122
术后1 d	55.5 $\pm$ 14.3	53.8 $\pm$ 16.3	55.1 $\pm$ 8.6	49.2 $\pm$ 8.5 <sup>e</sup>	5.590	0.018
术后3 d	62.5 $\pm$ 9.2 <sup>c</sup>	56.8 $\pm$ 7.7 <sup>c</sup>	69.9 $\pm$ 5.9 <sup>acceg</sup>	40.0 $\pm$ 11.4 <sup>e</sup>	7.826	0.005

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs B组; <sup>b</sup> $P < 0.05$  vs D组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 术前; <sup>d</sup> $P < 0.05$  vs 术后1 d. TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL: 白介素; TGF- $\beta$ : 转化生长因子 $\beta$ .

明显( $r = -0.721, P < 0.05$ ). 右美托咪啶( $r = -0.339, P < 0.05$ )、乌司他丁( $r = -0.354, P < 0.05$ )以及联合治疗( $r = -0.558, P < 0.05$ )干预与TNF- $\alpha$ 呈负相关(表5).

### 3 讨论

老年患者术后精神改变是临床上研究的热点问题. POCD的发病原因以及发病机制至今仍不明确, 而手术麻醉一直被认为是POCD的重要危险因素之一. 早在1955年Bedford<sup>[6]</sup>回顾性分析了1193例老年手术患者术后精神改变情况, 结果发现约有10%的患者出现过POCD的表现. 大多数患者症状较轻, 表现为无法正常书写、正确读书以及记忆力下降等. 全麻药物的脑毒性是POCD的病因之一<sup>[7]</sup>. 大量的动物实验发现临床常用的麻醉药可以导致不同程度的脑细胞凋亡和坏死, 从而引起神经退行性病变, 而这种损伤与药物的剂量、使用时间密切相关<sup>[8]</sup>. 同时, 麻醉可能影响神经细胞内的钙稳态, 麻醉剂可以通过在内质网过度激活三磷酸肌醇受体等影响钙离子释放, 进而导致神经细胞的凋亡与坏死. 麻醉药物还可以影响胆碱能受体的活化, 进而影响不同神经递质的释放与传递, 造成神经功能的紊乱<sup>[9]</sup>. 本研究A组患者在诱导麻醉前使

用了小剂量镇静药物右美托咪啶, 明显降低了改组患者术后POCD的发生率. 这可能是由于右美托咪啶与麻醉药物协同作用, 加强了麻醉效果, 使改组患者术中麻醉药物丙泊酚用量明显低于其他组. 术前应用乌司他丁抗炎干预治疗, 结果发现虽然乌司他丁干预并不能减少麻醉药物的使用率, 但是可见减少术后POCD的发生率, 并且这种保护作用在和右美托咪啶联合应用时效果最明显. 相关性分析提示右美托咪啶和乌司他丁干预治疗与POCD发生呈负相关.

手术创伤和麻醉介导的机体炎症反应可以引起全身急性期反应, 进而引发患者的外周和中枢炎症因子水平改变以及行为学和心理学的病理改变. 本研究发现术后1 d各组患者促炎因子(TNF- $\alpha$ 和IL-6)水平均有不同程度的上升, 而抗炎因子(TGF- $\beta$ 和IL-4)不同程度下降. 这可能是由于麻醉可以增加中枢系统炎症的敏感性, 表现为各种促炎因子的表达增加, 神经元活性下降或功能紊乱, 最终导致神经元退化, 记忆力下降等. 而麻醉后体内促炎/抗炎系统平衡严重失调是POCD发生的潜在机制之一<sup>[10-13]</sup>. 比如赵敏等<sup>[14]</sup>学者回顾性分析老年直肠癌患者POCD发生率与围手术期外周血炎症因子改变情况, 发现术后IL-2

### 同行评价

本文对比不同药物对老年结直肠癌患者术后认知功能障碍的影响, 具有一定的临床意义. 文章思路较清晰, 结构合理, 数据基本可靠, 具有一定的创新性.

表 5 相关性分析

项目	POCD	右美托咪啶	乌司他丁	右美托咪啶+乌司他丁
TNF-αΔ1	0.008	-0.008	-0.012	-0.020
TNF-αΔ2	-0.102	-0.112	-0.163	-0.188
TNF-αΔ3	0.006	-0.339 <sup>1</sup>	-0.354 <sup>1</sup>	-0.558 <sup>1</sup>
IL-6Δ1	-0.004	-0.010	-0.011	-0.018
IL-6Δ2	-0.101	-0.001	-0.002	-0.005
IL-6Δ3	0.005	-0.110	-0.098	-0.185
TGF-βΔ1	0.002	0.002	0.002	0.005
TGF-βΔ2	0.003	0.085	0.045	0.101
TGF-βΔ3	-0.001	0.099	0.078	0.132
IL-4Δ1	0.005	0.002	0.002	0.003
IL-4Δ2	-0.002	0.056	0.087	0.121
IL-4Δ3	0.005	0.054	0.101	0.131
右美托咪啶	-0.445 <sup>1</sup>	-	-	-
乌司他丁	-0.426 <sup>1</sup>	-	-	-
右美托咪啶+乌司他丁	-0.721 <sup>1</sup>	-	-	-

<sup>1</sup>P<0.05. Δ1 = 术后1 d-术前; Δ2 = 术后3 d-术前; Δ3 = 术后3 d-术后1 d. TNF-α: 肿瘤坏死因子-α; IL: 白介素; TGF-β: 转化生长因子β; POCD: 术后认知功能障碍.

和IL-10水平与POCD发生密切相关. 本研究是对上述研究的补充. 右美托咪啶和乌司他丁均有一定程度的抗炎作用, 能有效降低循环中的IL-6和TNF-α等炎症因子, 拮抗氧自由基和细胞毒性蛋白酶等, 还能结合细菌毒素, 进而减轻组织器官受到的全身炎症反应引起的损伤<sup>[15]</sup>. 本研究发现右美托咪啶和乌司他丁干预后患者术后3 d促炎因子(TNF-α和IL-6)回落明显, 抗炎因子(TGF-β和IL-4)也有不同程度的上升, 同时两者联合干预的效果最强. 相关性分析提示右美托咪啶和乌司他丁与TNF-αΔ3呈负相关. 这提示右美托咪啶和乌司他丁可以明显降低老年直肠癌患者术后促炎因子TNF-α的水平.

本研究以术后1 d和3 d为时间节点观察POCD的发生情况, 由于各种原因限制, 尚缺乏右美托咪啶联合乌司他丁对于老年患者术后更长时间的POCD的研究数据分析, 需要后续进一步大规模临床试验研究.

总之, 本研究发现乌司他丁联合右美托咪啶可以通过调节促炎/抗炎系统平衡, 有效减少老年结直肠癌患者POCD的发生率, 是临床预防POCD的有效途径之一.

4 参考文献

1 唐霓, 张莹莹, 高云. 术前轻度抑郁症状对老年患

者术后认知功能障碍的影响. 重庆医学 2014; 43: 329-331

2 夏乐强, 王瑛, 陈文亚, 王琰. 老年患者术后认知功能障碍与2型糖尿病及糖化血红蛋白水平的关系. 华西医学 2014; 29: 266-268

3 王景华, 张宏. 术后认知功能障碍炎症反应机制的研究进展. 中华损伤与修复杂志(电子版) 2014; 9: 326-329

4 朱锋, 谢智凤. 舒芬太尼复合盐酸右美托咪啶对脊柱手术患者术后应激指标及疼痛状态的影响. 海南医学院学报 2014; 20: 135-137, 141

5 谭敬, 朱宇麟, 周荣胜, 张晓琪, 赵鸽, 刘齐宁. 乌司他丁对肝大部切除合并缺血再灌注损伤后肝再生和能量代谢的影响. 西安交通大学学报(医学版) 2014; 35: 89-93

6 Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. Lancet 1955; 269: 259-263 [PMID: 13243706 DOI: 10.1016/S0140-6736(55)92689-1]

7 方开云, 何祥, 朱焱, 尚杰, 宋开莲, 莫怀忠, 史静, 刘卫华. 三种评判标准对非心脏手术患者术后认知功能障碍评估的比较. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 564-567

8 邵娴, 张瑾, 邢玉英, 安丽, 崔富春, 吴君娜. 右美托咪啶对妇科腹腔镜手术患者全麻苏醒期的影响. 临床麻醉学杂志 2014; 30: 49-51

9 黄丽蓉, 何荷番. 不同剂量右美托咪啶预防老年腹腔热灌注化疗患者术后认知功能障碍的效果及机制. 中国老年学杂志 2014; 34: 5711-5712

10 郝学超, 闵苏. 术后认知功能障碍神经炎症机制研究进展. 国际麻醉学与复苏杂志 2014; 35: 47-51

11 夏瑾玮, 钟远, 张中伟, 杨庆良. 老年糖尿病患者的术后认知功能障碍与围术期炎症反应的临床研究. 中华老年心脑血管病杂志 2013; 15: 687-691

12 Li Y, He R, Chen S, Qu Y. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative

- inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Exp Ther Med* 2015; 10: 1635-1642 [PMID: 26640530]
- 13 曹咏梅, 陈静, 李萍, 黄娟丽, 张璇. 老年糖尿病患者术后认知功能障碍与围术期炎症反应的关系及危险因素. *中国老年学杂志* 2014; 34: 2647-2649
- 14 赵敏, 张毅, 赵力, 王忠慧. 老年直肠癌患者轻度低温下IL-2、IL-10变化与术后早期认知功能相关性的研究. *昆明医科大学学报* 2013; 34: 96-101
- 15 陈力, 徐世元, 李传翔, 宋伏虎, 王怡. 乌司他丁对老年人胃肠道大手术围术期心脏功能的影响. *南方医科大学学报* 2014; 34: 117-120

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## •消息•

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

