

瑞芬太尼联合丙泊酚对直肠癌根治术患者围术期认知功能障碍的影响

王庆, 李艳, 梁明超(海南省妇幼保健院, 海南省儿童医院, 海口 570206)

摘要: 目的 探讨瑞芬太尼联合丙泊酚对直肠癌根治术患者围术期认知功能障碍的影响。方法 选择 2015 年 1 月—2018 年 1 月 100 例行腹腔镜下直肠癌根治术的患者作为研究对象, 依据随机数字表法将患者随机分为观察组和对照组, 每组 50 例。对照组行异氟醚吸入和丙泊酚静脉麻醉, 观察组患者采用瑞芬太尼联合丙泊酚。分析比较 2 组患者拔管时间、苏醒时间、苏醒期躁动发生例数; 记录 2 组患者切皮时(T1)、手术开始 60 min(T2)、手术结束时(T3)的心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP); 采用简易智能状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)对患者术前及术后 3, 7 d 的神经精神功能进行评估, 并比较 2 组患者的 β -42 淀粉样蛋白($A\beta$ -42)、Tau 蛋白和 pTau 蛋白变化, 记录相同时间点患者认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的发生率。结果 观察组患者苏醒用时、拔管用时、苏醒期躁动发生率明显低于对照组($P<0.05$)。对照组切皮时、手术开始 60 min、手术结束时的 HR 差异均无统计学意义; 观察组在手术开始 60 min、手术结束时的 HR 比切皮时明显降低($P<0.05$), 且明显低于对照组($P<0.05$)。观察组患者术后 3, 7 d MMSE 评分明显高于对照组($P<0.05$), 观察组 POCD 发生率明显低于对照组($P<0.05$)。与麻醉前相比, 2 组术后 3, 7 d 内 Tau 蛋白、pTau 水平、Tau 蛋白/ $A\beta$ -42 值较麻醉前明显升高($P<0.05$)、 $A\beta$ -42 蛋白降低($P<0.05$); 观察组患者术后 3, 7 d 内 $A\beta$ -42 水平高于对照组, Tau、pTau 水平和 Tau/ $A\beta$ -42 低于对照组($P<0.05$)。结论 瑞芬太尼联合丙泊酚静脉麻醉在腹腔镜下直肠癌根治术中镇痛效果显著, 同时有效避免患者术后血清 Tau 蛋白、pTau 蛋白水平过度升高、 $A\beta$ -42 水平过度下降, 改善患者的认知功能, 降低患者术后认知功能障碍的发生率。

关键词: 瑞芬太尼; 丙泊酚; 术后认知障碍; 直肠癌; β 淀粉样蛋白; Tau 蛋白

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)17-2191-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.17.015

引用本文: 王庆, 李艳, 梁明超. 瑞芬太尼联合丙泊酚对直肠癌根治术患者围术期认知功能障碍的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(17): 2191-2196.

Effects of Remifentanyl Combined with Propofol on Perioperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Laparoscope-Assisted Radical Resection for Rectal Carcinoma

WANG Qing, LI Yan, LIANG Mingchao(Hainan Maternal and Child Health Hospital, Hainan Children's Hospital, Haikou 570206, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effects of remifentanyl combined with propofol on perioperative cognitive dysfunction in patients undergoing laparoscope-assisted radical resection for rectal carcinoma. **METHODS** One hundred cases of rectal carcinoma patients undergoing laparoscope-assisted radical resection from January 2015 to January 2018 were selected as the objects. All of them were randomly divided into observation group and control group. The control group were received isoflurane and propofol. The observation group were given remifentanyl combined with propofol intravenous anesthesia. The duration of anesthesia, recovery time, extubation time, intraoperative drug use and the number of cases of restlessness were compared between the two groups. The heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) were recorded in two groups of patients with incision surgery (T1), operation start 60 min (T2), and at the end of the operation (T3). The neurological and psychiatric functions of preoperative and postoperative 3, 7 d patients were evaluated according to MMSE scale. The changes of amyloid β -protein(1-42) ($A\beta$ -42), Tau protein and phosphorylated-Tau were compared between two groups, and the incidence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in two groups were recorded. **RESULTS** The recovery time, extubation time and the number of cases of restlessness in the observation group were significantly lower than those in control group($P<0.05$). No difference was found on HR between the points of patients with incision surgery, operation start 60 min, and at the end of the operation in the control group. Compared with the point of patients with incision surgery, the HR had significantly decreased in T2, T3 in the observation group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); compared with the control group, the HR of observation group were significantly lower than that in operation start 60 min, and at the end of the operation ($P<0.05$). The MMSE score in the observation group at 3, 7 d after operation were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$), and the incidence of POCD in the observation group was significantly lower than that in the control group($P<0.05$). Compared with preoperative anesthesia, the level of Tau protein and phosphorylated-Tau at 3,

基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(16A200074)

作者简介: 王庆, 女 Tel: 18689560970 E-mail: zwmto798@aliyun.com

7 d after operation were higher than before anesthesia, while the level of A β -42 protein had decreased and the Tau protein/A β -42 value increased ($P<0.05$), the A β -42 level in the observation group was higher than that in the control group, and the levels of Tau, phosphorylated-Tau and Tau/A β -42 were lower than control group($P<0.05$). **CONCLUSION** The implementation of remifentanyl combined with propofol in the anesthesia of laparoscope-assisted radical resection for rectal carcinoma is effective. It can avoid the excessive increase of Tau protein and phosphorylated-Tau level and the excessive decrease of A β -42 level, improve cognitive function, and reduce the incidence of postoperative cognitive dysfunction.

KEYWORDS: remifentanyl; propofol; postoperative cognitive dysfunction; rectal cancer; amyloid β -protein; Tau

术中麻醉常导致患者术后产生相关并发症,对患者的预后情况有重要影响。术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是常见的麻醉术后神经系统并发症,严重影响患者的生活质量^[1]。因此,寻求一种安全有效的麻醉方法,保证患者手术过程中的血流动力学稳定,同时降低 POCD 的发生率具有重要意义。瑞芬太尼是一种阿片类受体激动剂,具有镇痛效果好、作用时间长和对循环系统、呼吸系统影响小等特点^[2]。丙泊酚是一种为烷基酸类的短效静脉麻醉药,具有起效快,作用较为平稳,术后患者苏醒较快且胃肠道反应的发生率低等优点^[3]。临床实践表明,瑞芬太尼联合丙泊酚能有效维持患者的生命体征,其镇静效果确切,对机体应激反应和患者认知功能影响较小^[4],但关于瑞芬太尼联合丙泊酚麻醉对 POCD 的影响及发生机制目前仍无确切定论。近年来相关报道显示,神经元特异性烯醇化酶、Tau 蛋白、 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)、S100B 蛋白等脑损伤标志物与 POCD 的发生密切相关^[5]。A β 是主要由神经元和神经胶质细胞产生的正常代谢产物,可溶性的 A β 变为不溶性沉积后能够产生神经毒性,其中 A β -42 沉积较多,且毒性较强;Tau 是一种微管相关蛋白,多由神经元死亡后释放。相关研究表明,A β -42 与 Tau 的比值(A β -42/Tau)可准确预测患者 POCD 发生^[6-7]。本研究通过探讨瑞芬太尼联合丙泊酚对直肠癌根治术患者血清 Tau 蛋白、pTau 水平和 A β 142 的影响,以期为此类患者麻醉方式的选择提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2018 年 1 月在笔者所在医院行腹腔镜下直肠癌根治术的患者 100 例作为研究对象,根据随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组各 50 例。对照组中有男性 39 例,女性 11 例,患者年龄 60~78 岁,平均(66.5 $\pm$ 4.2)岁,体质质量(60.2 $\pm$ 6.5)kg,美国麻醉医师学会(ASA)分

级: I 级 33 例, II 级 17 例。观察组中有男性 35 例,女性 15 例;患者年龄 61~79 岁,平均(67.6 $\pm$ 4.5)岁;体质质量(61.5 $\pm$ 7.2)kg;ASA 分级: I 级 35 例, II 级 15 例。2 组患者性别($\chi^2=0.832$, $P=0.362$)、年龄($t=1.264$, $P=0.209$)、体质质量($t=0.948$, $P=0.346$)、ASA 分级($\chi^2=0.184$, $P=0.668$)等一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。本研究经笔者所在医院伦理委员会批准,所有患者及家属均对本研究方案知情并签订同意书。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①美国麻醉医师协会(ASA)分级 II~III 级; ②患者年龄 ≤ 80 岁; ③患者就诊前未进行过手术治疗; ④患者不存在腹腔脏器疾病; ⑤患者及家属对本研究方案知情同意。

排除标准: ①患者存在认知功能障碍或既往精神病史; ②患者术前简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分 ≤ 23 分; ④患者有吸毒史或长期服用阿片类或地西洋类药物; ⑤合并严重心脑血管疾病; ⑥存在气管插管麻醉禁忌症者。

1.3 试验干预方法

患者术前均常规禁食,进入手术室后,确保多功能监护仪连接正确,对患者的动脉血压、动脉氧饱和度、心电图、心率等指标进行密切监测。对照组采用异氟醚(Abbott Laboratories Limited,规格: 99.90%;批号: 20120267)吸入和丙泊酚(广东嘉博制药有限公司,规格: 20 mL: 200 mg;批号: 140222-01)静脉麻醉,面罩吸氧(2 L $\cdot$ min⁻¹),开放静脉通路,输注 10 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹ 复方乳酸钠。舒芬太尼 0.6~0.8 μ g $\cdot$ kg⁻¹,顺阿曲库铵 0.2 mg $\cdot$ kg⁻¹,依托咪酯 0.3 mg $\cdot$ kg⁻¹,咪唑安定 0.03 mg $\cdot$ kg⁻¹,进行麻醉诱导,连接简易呼吸器观察患者的呼吸状态,确认后固定,连接人工呼吸机并调整呼吸机参数。氧气吸入量 60%,流量维持 2 L $\cdot$ min⁻¹,通气频率维持每分钟 12~15 次,潮气量 8~10 mL $\cdot$ kg⁻¹,呼气末二氧化碳分压 35~45 mmHg。所有气管插管及

呼吸机调节工作由同一名技术熟练的医师进行操作。持续泵入丙泊酚 $2\sim 4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, 吸入 $1.5\%\sim 2.5\%$ 异氟醚维持麻醉, 并采用麻醉深度监护仪器对患者的脑电双频指数进行持续监测, 术中调节丙泊酚用量和异氟醚浓度维持脑电双频指数 $40\%\sim 60\%$ 。维持呼气末二氧化碳分压为 $30\sim 40\text{ mmHg}$, 潮气量控制在 $5\sim 7\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 缝皮结束时停用异氟醚、丙泊酚。观察组采用瑞芬太尼(国药集团工业有限公司廊坊分公司, 规格: 2 mg ; 批号: 2014-12-31)联合丙泊酚(广东嘉博制药有限公司, 规格: $20\text{ mL}:200\text{ mg}$; 批号: 140222-01)麻醉, 麻醉诱导及呼吸维持同对照组, 麻醉维持持续泵入丙泊酚 $2\sim 4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 、瑞芬太尼 $0.04\sim 0.4\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。缝皮结束时停用瑞芬太尼、丙泊酚。若患者术中心率每分钟小于 50 次时, 静脉注射阿托品 0.2 mg ; 血压低于术前的 30% 或低于 $90/60\text{ mmHg}$ 时, 静脉注射麻黄碱 6 mg 。

1.4 观察指标

1.4.1 围术期监测 记录 2 组患者自麻醉开始至苏醒的苏醒时间以及手术结束后的患者可以拔除气管插管的拔管时间以及苏醒期躁动发生例数。

1.4.2 心率、血压监测 分别于患者切皮时(T1)、手术开始 60 min (T2)、手术结束时(T3)记录患者的心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP), 并进行统计学分析比较。

1.4.3 POCD 评分 分别于麻醉前、术后 3 d 和术后 7 d 对患者进行认知功能评价, 评价采用简易精神状态量(mini-mental state examination, MMSE)^[8], 对患者进行包括定向力、计算力、短时记忆力、语言复述和理解、注意力、阅读能力等进行评分。总分值 30 分, 将 MMSE 评分 <21 分认为存在认知功能障碍, 统计 POCD 发生率。

1.4.4 A β -42、Tau 和 pTau 蛋白水平 麻醉前和术后 3, 7 d 分别进行静脉采血, 采血量 6 mL , $3\text{ 000 r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min , 收集上清液, 将待测样品置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 进行保存。检测时将样品放置冰上进行解冻, 检测方法采用 ELISA 法进行测定, 分别检测血清 Tau 蛋白、pTau 蛋白以及 A β -42 蛋白水平(检测试剂盒均购自美国 ADL 公司)。所有样本检测均由同一组操作人员进行, 所采用设备均获得卫生部临床检验中心室质评证书, 每份样本平行检测 3 次, 取平均值, 所有仪器设备及试剂

均严格按照说明书和《全国临床检验操作规程》进行严格质量控制。

1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 20.0 统计软件分析, 以百分数(%)表示计数资料, 组间对比分析采用 χ^2 检验或 Fisher 检验; 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 所有数据均符合正态分布, 组间对比分析采用独立样本 t 检验, 同一指标不同时间点比较采用重复测量方差分析。当 $P<0.05$, 表示数据差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组围术期情况比较

观察组患者苏醒用时、拔管用时明显低于对照组($P<0.05$); 观察组术中用药包括麻黄碱、阿托品及艾司洛尔的例数均少于对照组, 但 2 组差异无统计学意义。结果见表 1。

2.2 2 组患者各时间点心率、血压变化的比较

T1 时, 2 组 HR 差异无统计学意义; 但在 T2、T3 时, 观察组 HR 均明显低于对照组($P<0.05$)。对照组在 T1、T2、T3 时的 HR 差异均无统计学意义; 观察组在 T2、T3 时的 HR 比 T1 明显降低($P<0.05$)。T1、T2、T3 各时间点, 2 组间和组内的 MAP 比较, 差别均无统计学意义。结果见表 2。

2.3 POCD 评分和 POCD 发生率

观察组麻醉前及术后 3, 7 d 的 MMSE 评分无明显变化, 差异无统计学意义; 对照组患者术后 MMSE 评分均较麻醉前均明显降低($P<0.05$); 2 组间相比, 观察组患者术后 3, 7 d 的 MMSE 评分明显高于对照组($P<0.05$)。术后 3, 7 d 观察组 POCD 发生率明显低于对照组($P<0.05$), 结果见表 3~4。

2.4 血清中 A β -42、Tau 蛋白和 pTau 水平

麻醉前, 2 组患者血清中 Tau 蛋白、pTau、A β -42 水平和 Tau 蛋白/A β -42 值间, 差异均不具有统计学意义; 同麻醉前相比, 术后 3, 7 d, 2 组患者血清 Tau 蛋白水平和 Tau 蛋白/A β -42 值均明显升高($P<0.05$), 而血清 A β -42 水平均明显下降($P<0.05$); 对照组术后 7 d 血清 Tau 蛋白水平和 Tau 蛋白/A β -42 值均明显高于观察组($P<0.05$), 且 A β -42 水平明显低于观察组($P<0.05$)。结果见表 5。

2.5 术后并发症

2 组患者中均未发现有腹腔出血、神经损伤或脏器损伤等并发症发生。

表 1 2 组患者围术期情况对比($\bar{x} \pm s, n=50$)

Tab. 1 Comparison of VAS scores between two groups at different time($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	苏醒用时/min	拔管用时/min	丙泊酚用量/mg·h ⁻¹	术中用药[例(%)]		
				麻黄碱	阿托品	艾司洛尔
对照组	11.8±4.9	19.1±8.3	447.9±101.2	4(8.0)	5(10.0)	2(4.0)
观察组	9.5±4.2 ¹⁾	13.8±6.5 ¹⁾	448.6±98.7	3(6.0)	2(4.0)	1(2.0)

注：对照组相比，¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$.

表 2 2 组各时间点心率和平均动脉压的比较($\bar{x} \pm s, n=50$)

Tab. 2 Comparison of HR and MAP at different time($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	HR/次·min ⁻¹			MAP/mmHg		
	切皮时(T1)	手术开始 60 min(T2)	手术结束时(T3)	切皮时(T1)	手术开始 60 min(T2)	手术结束时(T3)
对照组	77.4±8.6	76.4±9.71	80.3±10.5	101.6±8.5	94.7±8.6	98.3±7.5
观察组	78.3±8.4	69.6±7.8 ¹⁾²⁾	71.4±8.2 ¹⁾²⁾	99.4±9.6	95.6±6.8	101.4±6.8

注：对照组相比，¹⁾ $P<0.05$ ；与 T1 比较，²⁾ $P<0.05$ ；

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with T1, ²⁾ $P<0.05$.

表 3 2 组患者的 MMSE 评分对比($\bar{x} \pm s, n=50$)

Tab. 3 Comparison of postoperative MMSE scores($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	麻醉前	术后 3 d	术后 7 d
对照组	28.2±2.7	19.3±3.1 ¹⁾	24.4±2.3 ¹⁾
观察组	27.5±2.9	26.6±3.6 ²⁾	27.2±3.4 ²⁾

注：同麻醉前相比，¹⁾ $P<0.05$ ；与对照组相比，²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before anesthesia, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

表 4 2 组患者 POCD 发生率对比($\bar{x} \pm s, n=50$)

Tab. 4 Comparison of postoperative cognitive dysfunction scores between 2 groups($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	麻醉前	术后 3 d	术后 7 d
对照组	—	6(22.0%)	10(20.0%)
观察组	—	1(6.0%) ¹⁾	3(6.0%) ¹⁾

注：与对照组相比，¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$.

表 5 2 组患者血清中 β 淀粉样蛋白、Tau 蛋白、pTau 水平比较($\bar{x} \pm s, n=50$)

Tab. 5 Comparison of amyloid β -protein, Tau and pTau protein levels in 2 groups($\bar{x} \pm s, n=50$)

组别	Tau 蛋白/pg·mL ⁻¹			A β -42/pg·mL ⁻¹			pTau/pg·mL ⁻¹			Tau/A β -42		
	麻醉前	术后 3 d	术后 7 d	麻醉前	术后 3 d	术后 7 d	麻醉前	术后 3 d	术后 7 d	麻醉前	术后 3 d	术后 7 d
对照组	38.3±12.2	54.3±18.8 ¹⁾	60.3±10.2 ¹⁾	108.5±24.6	87.5±18.6 ¹⁾	81.7±16.5 ¹⁾	28.4±8.1	35.2±6.5 ¹⁾	38.3±9.4 ¹⁾	0.5±0.3	0.8±0.4 ¹⁾	0.9±0.3 ¹⁾
观察组	39.1±12.9	47.1±15.2 ¹⁾²⁾	52.3±8.4 ¹⁾²⁾	110.6±25.1	95.8±21.9 ¹⁾²⁾	88.8±17.3 ¹⁾²⁾	27.9±7.7	32.1±5.8 ¹⁾²⁾	33.8±7.5 ¹⁾²⁾	0.5±0.2	0.6±0.3 ¹⁾²⁾	0.7±0.2 ¹⁾²⁾

注：同麻醉前相比，¹⁾ $P<0.05$ ；与对照组相比，²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with before anesthesia, ¹⁾ $P<0.05$; compared with the control group, ²⁾ $P<0.05$.

3 讨论

直肠癌患者由于长期的肿瘤消耗，身体机能衰退，对于手术应激反应的耐受能力较差，麻醉药物的使用会对患者的中枢系统产生影响，导致患者发生 POCD，而 POCD 的发生明显延长了患者的治疗时间和恢复时间，影响患者的生活质量。瑞芬太尼作为芬太尼的衍生物，是一种长效阿片类受体激动剂，与 μ 受体亲和力强，麻醉起效快，镇痛效果好，具有显著的镇静、镇痛和抗交感等作用，对血液动力学影响小，目前常用于临床麻醉辅助用药，不良反应少^[9]。丙泊酚是短效麻醉药物的一种，具有发挥作用较快、镇痛镇静效果好而且无蓄积的特点。异氟醚为无色、无味的气体，

主要通过对中枢神经系统下行性抑制而控制应激反应，维持机体循环系统稳定。目前临床上关于瑞芬太尼联合丙泊酚以及异氟醚用于直肠癌手术麻醉对认知功能影响及其具体作用机制仍无确切的定论，有待探索确证。

本研究中，2 组患者围术期血压均无明显波动，而观察组中随着瑞芬太尼的持续静脉滴注，患者的心率较术前明显减缓，但处于安全范围内，且观察组镇痛效果均优于对照组，而苏醒时间、苏醒期躁动发生率以及拔管时间明显短于对照组。说明瑞芬太尼联合丙泊酚麻醉镇痛效果良好，且能够维持血流动力学稳定。瑞芬太尼为强效 μ 受体激动剂，通过激动 μ 受体抑制肾上腺素释放，

发挥中枢性抗交感功能,同时其具有扩张动脉血管、降血压以及抑制应激反应,从而使心率降低。史静等^[10]通过动物实验研究证明瑞芬太尼可通过抑制窦房结功能和下调心肌 β_1 肾上腺素能受体的表达减慢 HR,与本研究结果相一致。而本研究中观察组麻醉后各时间点 HR 变化相对平稳,波动未>20%,显示瑞芬太尼在发挥镇静抗焦虑作用的同时,对血压和心率影响较小,具有较高安全性,能够一定程度降低患者心肌耗氧,进而使血流动力学维持相对稳定状态。窦锡令等^[11]研究指出瑞芬太尼联合异丙酚麻醉较阿芬太尼镇静抗焦虑作用显著,能够有效缓解患者术后疼痛,同时维持血流动力学稳定,降低恶心呕吐的发生率。

POCD 是老年患者术后常见的并发症,根据相关研究^[12],老年患者全身麻醉后 POCD 发生率可以达到 20%,不利于患者术后恢复。本研究发现观察组患者术后 3, 7 d MMSE 评分明显高于对照组,相同时间点观察组 POCD 发生率明显低于对照组。本研究结果说明,采用瑞芬太尼联合丙泊酚能够减少 POCD 的发生。 $A\beta$ -42 是神经细胞均产生的多肽, $A\beta$ -42 在脑脊液中为可溶性,脑脊液中 $A\beta$ -42 水平降低意味着不溶性的 $A\beta$ -42 沉积增多,神经毒性增强。Tau 是神经元内的一种微管蛋白,与神经系统疾病密切相关,pTau 蛋白为 Tau 的磷酸化形式,目前临床实践已经证明 Tau 的高度磷酸化与生理功能的正常维持以及神经系统疾病发病存在密切关联。Rojo 等^[13]证实 Tau 蛋白及 pTau 对于血管性痴呆以及阿尔茨海默症等认知功能疾病具有重要诊断价值。

随着研究的不断进展,研究发现术前脑脊液 $A\beta$ -42/Tau 与患者围术期的认知功能水平成正相关^[14]。郭晓丽等^[15]研究显示,高龄患者全髋关节置换术围术期发生认知功能障碍的患者血清中的 Tau 蛋白水平、Tau 蛋白/ $A\beta$ -42 均显著高于未发生认知功能障碍的患者,且 $A\beta$ -42 水平显著低于未发生认知功能障碍的患者。本研究中,2 组术后 3, 7 d 内 Tau、pTau 蛋白水平较麻醉前升高、 $A\beta$ -42 蛋白降低,Tau 蛋白/ $A\beta$ -42 值明显升高;观察组患者术后 3, 7 d 内 $A\beta$ -42 水平高于对照组,Tau、pTau 水平低于对照组,Tau/ $A\beta$ -42 低于对照组。研究结果说明,瑞芬太尼联合丙泊酚麻醉能减少 Tau、pTau 蛋白和 $A\beta$ -42 蛋白波动,对预防 POCD 具有明显作用。分析其原因可能为瑞芬太尼为强效 μ

受体激动剂,能够阻断交感神经低级中枢的传导及伤害性刺激向中枢神经系统传导^[16],显著减低炎症因子的释放,从而减少炎症因子对中枢神经的损伤,一定程度上较少 POCD 的发生。同时瑞芬太尼通过激动 μ 受体抑制肾上腺素释放,发挥中枢性抗交感功能和外周交感神经的活性产生抑制作用,进而有效减少患者应激反应的产生,减轻其意识和认知功能受到的损害,从而减少 POCD 的发生。此外,与丙泊酚联用后在药效学上存在明显协同作用,Mertens 等^[17]发现阿芬太尼能增加丙泊酚的血药浓度和缓慢分布容积,同时减少其代谢清除,进而减少其用量,此外 Mertens 等在研究中还指出丙泊酚代谢为肝血流量依赖性,心率减慢,肝血流量减少,进而丙泊酚代谢减慢,因此笔者推测瑞芬太尼和丙泊酚能在药理学方面可以影响彼此分布和消除,进而提高麻醉镇痛效果,同时可减少丙泊酚的用量,而丙泊酚有可能会导导致谵妄的发生^[18]。

综上所述,瑞芬太尼联合丙泊酚在腹腔镜下直肠癌手术中镇痛效果显著,同时有效避免患者术后血清 Tau 蛋白、pTau 水平过度升高、 $A\beta$ -42 水平过度下降,改善患者的认知功能,降低患者 POCD 的发生率。但由于本次研究纳入对象较少,并且容易受到地域和人文因素影响,具有一定局限性,还需进一步深入探讨。

REFERENCES

- [1] LI N, ZHANG X, DONG H, et al. Bidirectional relationship of mast cells-neurovascular unit communication in neuroinflammation and its involvement in POCD [J]. Behav Brain Res, 2017, 322(Pt A): 60-69.
- [2] SUN G Q, GAO B F, LI G J, et al. Application of remifentanyl for conscious sedation and analgesia in short-term ERCP and EST surgery [J]. Medicine, 2017, 96(16): e6567. Doi: 10.1097/MD.00000000000006567.
- [3] GOETTEL N, BHARADWAJ S, VENKATRAGHAVAN L, et al. Dexmedetomidine vs propofol-remifentanyl conscious sedation for awake craniotomy: a prospective randomized controlled trial [J]. British Journal of Anaesthesia, 2016, 116(6): 811-821.
- [4] 陈再兴, 刘勇军, 徐名开, 等. 瑞芬太尼复合丙泊酚全凭静脉麻醉在急腹症患者感染性休克中的应用效果[J]. 河北医学, 2017, 23(6): 1008-1011.
- [5] WU M X, WANG J S. Correlation between the levels of Tau, phosphorylated-Tau, amyloid β -42 in cerebrospinal fluid and postoperative cognitive dysfunction following total hip arthroplasty in elderly patients [J]. Shanghai Med J(上海医药), 2016, 39(2): 76-79.
- [6] PARNETTI L, CHIASSERINI D, EUSEBI P, et al. Performance of $A\beta$ 1-40, $A\beta$ 1-42, total tau, and

- phosphorylated tau as predictors of dementia in a cohort of patients with mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2012, 29(1): 229-238.
- [7] WANG H H, LI J Z, BI J L, et al. Accuracy of cerebrospinal fluid AD-42 to tau level ratio in predicting postoperative cognitive dysfunction in elderly patients [J]. *Chin J Anaesthesia*, 2015, 35(4): 405-408.
- [8] BIUNDO R, WEIS L, BOSTANTJOPOULOU S, et al. MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study [J]. *J Neural Transmission*, 2016, 123(4): 1-8.
- [9] WOO C J, JIN-DEOK J, DAE-WOO K, et al. Comparison of an intraoperative infusion of dexmedetomidine, fentanyl, and remifentanyl on perioperative hemodynamics, sedation quality, and postoperative pain control [J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(9): 1485-1490.
- [10] SHI J, FANG K Y, HE X, et al. Effects of remifentanyl On the function of sinus node and the expression of cardiac β 1-adrenoreceptors in isolated rabbit heart [J]. *J Chin Anaesthesia*, 2012, 28(5): 504-506.
- [11] DOU X L, HU X D, LIU X Y, et al. Recent status of clinical application of remifentanyl [J]. *Chin J Curr Clin Med*, 2006, 4(5): 253-255.
- [12] STEINMETZ J, RASMUSSEN L S. Peri-operative cognitive dysfunction and protection [J]. *Anaesthesia*, 2016, 71(S1): 58-63.
- [13] ROJO L E, FERNÁNDEZ J A, MACCIONI A A, et al. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Arch Med Res*, 2008, 39(1): 1-16.
- [14] 裴向东, 周志东, 孙静, 等. 星状神经节阻滞对老年患者术后血清 A β -42 及 tau-181 蛋白表达的影响[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(7): 1124-1127.
- [15] GUO X L, JIANG M, LI H B, et al. Effects of different anesthesia methods on the cognitive dysfunction of elder patients after hip replacement operation [J]. *Prog Mod Biomed*, 2016, 16(26): 5106-5108.
- [16] 吴雪兰. 伤害性刺激指数与脑电双频指数导向靶控输注瑞芬太尼及异丙酚在腹腔镜手术中应用研究[J]. *陕西医学杂志*, 2015(4): 468-469.
- [17] MERTENS M J, OLOFSEN E, BURM A G, et al. Mixed-effects modeling of the influence of alfentanil on propofol pharmacokinetics [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(4): 795-805.
- [18] DING L, ZHANG H, MI W, et al. Effects of dexmedetomidine on anesthesia recovery period and postoperative cognitive function of patients after robot-assisted laparoscopic radical cystectomy [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11388-11395.

收稿日期: 2018-11-08

(本文责编: 蔡珊珊)