

## 影响术后认知功能障碍的麻醉药物的研究进展

何敬熹, 高进\*

重庆医科大学附属第一医院 麻醉科, 重庆 400000

**摘要:** 术后认知功能障碍(POCD)是患者术后出现的一种中枢神经系统并发症,主要表现为认知功能损害。目前确切发病机制尚不清楚。但越来越多的研究表明,麻醉药物是POCD发生的重要影响因素之一。因此,通过对麻醉药物影响POCD的相关机制的了解,可为临床防治POCD提供参考和新的思路。

**关键词:** 术后认知功能障碍; 丙泊酚; 咪达唑仑; 吸入麻醉药; 阿片类药物; 右美托咪定

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)12-3411-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.12.071

## Research progress on anesthetics affecting postoperative cognitive dysfunction

HE Jing-xi, GAO Jin

Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China

**Abstract:** Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a central nervous system complication that occurs after surgery and anesthesia, mainly manifested by cognitive impairment. At present, the exact pathogenesis of POCD remains unclear. However, in recent years, more and more evidence show that anesthetics are one of the important factors affecting the prevalence of POCD. Therefore, the understanding of the above influences and mechanisms can provide a reference and some new ideas for the prevention and treatment of POCD.

**Key words:** postoperative cognitive dysfunction; propofol; midazolam; inhalation anesthetics; opioid drugs; dexmedetomidine

术后认知功能障碍(POCD)是患者在手术及麻醉后出现的以认知功能缺失为主的神经系统并发症,可出现记忆能力减退、注意力难以集中、判断和解决问题的能力降低等,严重影响患者恢复。据国际术后认知功能障碍研究协作组<sup>[1]</sup>的一项研究报告,非心脏手术患者术后7d和3个月的POCD发生率分别为25.8%、9.9%。而在一些心脏、骨科大手术中术后1周POCD的发生率可高达60%<sup>[2]</sup>。但POCD的发生机制尚不明确,与POCD有关的危险因素包括手术类型、年龄、麻醉方式等<sup>[3]</sup>。其中高龄是目前公认的独立危险因素。近年来麻醉药物对POCD的影响越来越受到重视,全身麻醉过程中复合使用多种麻醉药物,抑制中枢神经系统功能,而POCD的发生与中枢神经系统的状态密切相关。麻醉药物对中枢神经系统的作用存在不同靶点,不同麻醉药对认知功能有不同的影响,本文就临床常用

麻醉药物对POCD的影响进行综述。

### 1 丙泊酚

丙泊酚是目前临床最常用的一种短效静脉麻醉药,其麻醉作用的产生主要与 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体有关,具有起效快、苏醒迅速、抗呕吐、易于调节麻醉深度等特点。目前动物实验已经证明随着剂量的增大,丙泊酚可以产生顺行性遗忘的作用,临床也有关于丙泊酚麻醉后出现POCD的报道。Zhou等<sup>[4]</sup>研究发现丙泊酚可通过对N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)和BDNF-TrkB-CREB信号通路的相互作用损害大鼠的记忆和学习并诱导认知功能障碍。目前多认为丙泊酚导致POCD涉及多个方面,可能与GABA受体、神经递质、神经元突触可塑性、中枢胆碱能的功能有关。但同时也有研究指出丙泊酚能有效抑制全麻术中炎性介质的产生,相较于吸入麻醉药物,丙泊酚麻醉后老年患者POCD发生率

收稿日期: 2018-10-14

作者简介: 何敬熹,男,研究方向为麻醉学和术后认知功能障碍。E-mail: hejingxi1@qq.com

\*通信作者 高进 E-mail: 13777547@qq.com

较低,持续时间较短<sup>[5]</sup>。因此丙泊酚可能是老年患者麻醉过程中较为理想的选择。

## 2 咪达唑仑

咪达唑仑具有顺行性遗忘、镇静、催眠、抗惊厥等药理作用,同时具有起效快、消除半衰期短、清除率高等特点,因此是目前应用广泛的苯二氮草类药物。咪达唑仑主要作用于网状结构和边缘系统的苯二氮草受体,可增强 GABA 的作用,诱发抑制性突出后电位从而发挥作用。早在 20 世纪 90 年代,研究人员就已发现咪达唑仑能产生广泛的记忆损害,导致认知功能的下降。Rosenberger 等<sup>[6]</sup>发现暴露于咪达唑仑的大鼠可出现显著的学习时间和空间记忆的障碍,同时用 MRI 行扩散峰度成像(DKI)发现暴露于咪达唑仑的大鼠海马区峰度指标总体增加,以及线粒体蛋白 VDAC2 表达增加。Keles 等<sup>[7]</sup>对 52 名在全麻下接受口腔康复治疗的患者进行研究,使用咪达唑仑进行麻醉的儿童其术后认知功能下降发生率高于对照组。对行内镜下逆行胰胆管造影术(ERCP)的患者术前口服咪达唑仑镇静,发现尽管其镇静更有效,但相对对照组患者记忆恢复功能失调,早期认知功能下降<sup>[8]</sup>。大量研究也证明,咪达唑仑用于老年患者时,可增加 POCD 的发生率,但相关机制尚不明确,可能与咪达唑仑使 M 型胆碱受体受到抑制有关。由此可见,咪达唑仑对患者认知功能有较大影响,临床麻醉过程中还需视患者情况调整使用剂量。

## 3 右美托咪定

右美托咪定是一种高选择性  $\alpha_2$  受体激动剂,具有镇静、辅助镇痛、抗焦虑、抗炎、抗交感以及较轻的呼吸抑制的作用。右美托咪定因有抗炎、抗交感的药理学作用,而目前大量研究也表明中枢神经系统的炎症反应在 POCD 的发生中起重要作用,因此推测右美托咪定可减少 POCD 的发生。临床研究也证实予以右美托咪定可改善术后患者的认知功能<sup>[9-10]</sup>。研究显示右美托咪定可明显改善小鼠术后的认知功能,其可降低 POCD 小鼠的海马内炎症因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及细胞凋亡相关因子 caspase-3 的水平,同时还可减少  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )、tau 蛋白的沉积,提示海马内炎症反应与神经细胞的凋亡可促进 POCD 的发生,而右美托咪定对此有保护作用<sup>[11-12]</sup>。张奕文等<sup>[13]</sup>的临床研究发现,给予不同剂量的右美托咪定,患者 POCD 的发生率也不相同,大剂量组明显低于小剂量组,这表明右美托咪定发

挥抗炎及脑保护作用与其剂量相关。术后谵妄是术后短期出现的急性精神紊乱状态,被认为是 POCD 的先兆,发表在 Lancet 上的研究证实右美托咪定可以减少术后谵妄的发生<sup>[14]</sup>,因此发生 POCD 的风险也可下降。许多的临床实践表明,右美托咪定对患者是一种较好的选择,降低 POCD 的同时,也降低呼吸抑制的风险。

## 4 芬太尼和瑞芬太尼

芬太尼和瑞芬太尼为临床常用的短效阿片受体激动剂,通过作用于中枢神经系统内的  $\mu$  型阿片受体发挥其镇痛和抑制应激反应的作用。阿片类药物常用于各种手术的镇静和镇痛,但有研究发现瑞芬太尼能干扰大脑皮质的功能,引起认知功能的变化<sup>[15]</sup>。近来 Sabir 等<sup>[16]</sup>研究发现连续静脉注射芬太尼 24 h 可增加健康新生小猪小脑神经元的凋亡。临床上对瑞芬太尼与芬太尼对宫颈癌根治术后患者 POCD 的影响进行对比,发现瑞芬太尼可在术后早期唤醒患者,同时它导致的炎症反应和应激反应较小,患者 POCD 发生率较芬太尼组低<sup>[17]</sup>。虽然瑞芬太尼和芬太尼均不能避免患者 POCD 的发生,但瑞芬太尼有代谢迅速、起效快、可控性强、镇痛明显、不经肝肾代谢等优点,其对 POCD 的影响优于芬太尼。

## 5 七氟醚和异氟醚

异氟醚和七氟醚是目前临床应用最广泛的吸入麻醉药,且对老年患者术后早期认知功能有影响。吸入麻醉药对 POCD 影响的可能机制包括神经系统 A $\beta$  沉积、中枢神经系统炎症反应、神经元内钙失衡等。异氟醚和七氟醚主要影响认知功能中空间学习和记忆方面,这些认知领域高度依赖于海马。Walters 等<sup>[18]</sup>的研究指出卤族吸入麻醉剂可以增加老龄大鼠海马细胞炎症和凋亡,同时产生相应的海马依赖性脑功能损害。研究发现异氟醚可通过激活 A1 腺苷受体使小鼠脑内 A $\beta$  以及 p-tau 水平升高,而目前认为 A $\beta$  发生寡聚化是损伤老年人认知功能的重要机制,同时异氟醚可导致小鼠的脑血管通透性增加,血-脑脊液屏障超微结构分裂,这可能与认知功能下降相关<sup>[19-20]</sup>。而另一项研究<sup>[21]</sup>用脂多糖(LPS)建立全身炎症反应的小鼠模型,发现七氟醚预处理可以减少过度小胶质细胞的激活、炎症反应和 A $\beta$  积聚。Geng 等<sup>[22]</sup>的一项临床研究也证实,七氟醚组患者术后血浆 S-100 $\beta$  和 A $\beta$ 1-40 蛋白,IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  浓度显著低于异氟醚组,POCD 发生率也低于异氟醚组。上述研究表明,七氟醚对术后

认知功能的影响轻于异氟醚。

## 6 结语

POCD 是麻醉手术后常见的并发症,随着老年人口比例的增大,老年患者的麻醉也带来更大的挑战,如何在满足老年患者手术麻醉的前提下降低 POCD 的发生率,是临床麻醉工作中亟待解决的问题。这需要临床和科研工作者的共同努力,加强基础研究和临床研究来寻找 POCD 的病因和发病机制。年龄是目前 POCD 唯一确定的危险因素,但麻醉药物对其影响不容忽视,采取围术期的干预和处理,选择最优的麻醉方法、麻醉药物,把术后 POCD 的发生率降到最低,未雨绸缪,促进患者快速康复,提高其生活质量,还需不断努力探索。

## 参考文献

- [1] Moller J T, Cluitmans P, Rasmussen L S, *et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction [J]. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861.
- [2] Deo H, West G, Butcher C, *et al.* The prevalence of cognitive dysfunction after conventional and computer-assisted total knee replacement [J]. *Knee*, 2011, 18(2), 117-120.
- [3] Berger M, Nadler JW, Browndyke J, *et al.* Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly [J]. *Anesthesiol Clin*, 2015, 33(3): 517-550.
- [4] Zhou J, Wang F, Zhang J, *et al.* The interplay of BDNF-TrkB with NMDA receptor in propofol-induced cognition dysfunction: Mechanism for the effects of propofol on cognitive function [J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 35.
- [5] Geng Y J, Wu Q H, Zhang R Q. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: A randomized controlled trial [J]. *J Clin Anesth*, 2017, 38:165-171.
- [6] Rosenberger D S, Falangola M F, Ledreux A, *et al.* Memory and hippocampal architecture following short-term midazolam in western diet-treated rats [J]. *Neurosci Lett*, 621: 68-74.
- [7] Keles S, Kocaturk O. Comparison of oral dexmedetomidine and midazolam for premedication and emergence delirium in children after dental procedures under general anesthesia: a retrospective study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 647-653.
- [8] Ulusoy H, Coskun I, Arslan M. Effects of midazolam or tramadol premedication on early cognitive function in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a randomized, controlled, double-blind study [J]. *J Int Med Res*, 44(3): 542-556.
- [9] Chen Z, Ding T, Ma C G, Dexmedetomidine (DEX) protects against hepatic ischemia/reperfusion (I/R) injury by suppressing inflammation and oxidative stress in NLRC5 deficient mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(2): 1143-1150.
- [10] Li Y H, Wang Y Q, Zhang Y J, *et al.* Influence of dexmedetomidine on the tourniquet related responses in hypertension patients receiving unilateral knee arthroplasty under general anesthesia [J]. *J Arthroplasty*, 2015, 30(8): 1359-1363.
- [11] Qian X L, Zhang W, Liu M Z, *et al.* Dexmedetomidine improves early postoperative cognitive dysfunction in aged mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 746: 206-212.
- [12] Zhang Y, Lin Y, Liu Q, *et al.* The effect of d on cognitive function and protein expression of A $\beta$ , p-Tau, and PSD95 after extracorporeal circulation operation in aged rats [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4014021.
- [13] 张奕文, 邢祖民, 徐颖华, 等. 不同剂量右美托咪定对老年患者腹腔镜下结肠癌手术后早期认知功能障碍的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(5): 743-746.
- [14] Su X, Meng Z T, Wu X H, *et al.* Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10054): 1893-1902.
- [15] Khodayari-Rostamabad A, Olesen S S, Graversen C, *et al.* Disruption of cortical connectivity during remifentanyl administration is associated with cognitive impairment but not with analgesia [J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(1): 140-149.
- [16] Sabir H, Dingley J, Scull-Brown E, *et al.* Fentanyl induces cerebellar internal granular cell layer apoptosis in healthy newborn pigs [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 294.
- [17] Lu X Y, Chen M, Chen D H, *et al.* Remifentanyl on T lymphocytes, cognitive function and inflammatory cytokines of patients undergoing radical surgery for cervical cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9): 2854-2859.
- [18] Walters J L, Chelonis J J, Fogle C M, *et al.* Single and repeated exposures to the volatile anesthetic isoflurane do not impair operant performance in aged rats [J]. *Neurotoxicology*, 2016, 56: 159-169.
- [19] Zuo C L, Wang C M, Liu J, *et al.* Isoflurane anesthesia in aged mice and effects of A1 adenosine receptors on cognitive impairment [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(3):

- 212-221.
- [20] Cao Y, Li Z, Li H, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is involved in isoflurane-induced blood-brain barrier disruption in aged rats model of POCD [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 339: 39-46.
- [21] Satomoto M, Sun Z, Adachi Y U, *et al.* Sevoflurane preconditioning ameliorates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice [J]. *Exp Anim*, 2018, 67(2): 193-200.
- [22] Geng Y J, Wu Q H, Zhang R Q. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Anesth*, 2017, 38, 165-171.