

利多卡因对老年脊柱手术患者术后炎症免疫反应及认知功能的影响

王红运¹, 高臻辉¹, 梁 斌¹, 宁俊平^{2*}

1. 宝鸡市中心医院 麻醉科, 陕西 宝鸡 721008

2. 西电集团医院 麻醉科, 陕西 西安 710077

摘要: **目的** 探讨静脉输注利多卡因对行脊柱手术的老年患者术后炎症免疫反应及认知功能的影响。**方法** 选择 2015 年 1 月—2016 年 1 月在宝鸡市中心医院行脊柱手术的老年患者 80 例, 随机分为两组, 每组 40 例, 对照组患者接受常规全麻, 实验组患者在对照组基础上静脉输注利多卡因负荷量 1 mg/kg, 维持量为 1.5 mg/kg 直至手术结束。比较两组患者术前术后的 MMSE 评分以及术后认知功能障碍 (POCD) 的发生情况, 检测两组患者术前术后免疫炎症因子的表达水平并对其进行统计学分析。**结果** 实验组患者术后 3 d 的 MMSE 评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 实验组 POCD 的发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。实验组患者术后 7 d 血清中 IgA、IgM 以及 IgG 的水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在术后 3 d 及术后 7 d, 实验组患者血清白介素-6 (IL-6) 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但是两组患者血清中肿瘤生长因子- α (TNF- α) 的水平相当, 差异无统计学意义。**结论** 老年患者行脊柱手术时, 术中静脉输注利多卡因, 可以有效抑制炎症反应的发生, 改善患者的免疫功能, 降低患者术后发生 POCD 的发生率, 值得临床推荐应用。

关键词: 老年脊柱手术; 利多卡因; 免疫功能; 炎症因子; 术后认知功能

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)07-0979-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.021

Effect of lidocaine on the postoperative inflammatory factors and cognitive dysfunction for elderly patients undergoing spinal operation

WANG Hong-yun¹, GAO Zhen-hui¹, LIANG Bin¹, NING Jun-ping²

1. Department of anesthesiology, Central hospital of Baoji, Baoji 721008, China

2. Department of anesthesiology, Xi'an XD group hospital, Xi'an 710077, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of lidocaine with intravenous infusion on the postoperative inflammatory factors and cognitive dysfunction for elderly patients undergoing spinal operation. **Method** 80 elderly patients undergoing spinal operation in Central hospital of Baoji were enrolled from January 2015 to January 2016, of which patients divided into two groups randomly, control group ($n = 40$) accepted routine general anesthesia, and study group ($n = 40$) adopted intravenous lidocaine based on the patients in control group, comparing the MMSE score and the incidence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) with before operation, detecting and analyzing the difference of inflammatory and immunity factors. **Results** The MMSE score of the study group after three days of operation was significantly lower than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of POCD in the study group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of IgA, IgM and IgG in the study group after seven days of operation were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After three days and seven days postoperatively, the serum levels of interleukin -6 (IL-6) in the study group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). And there was no significance of TNF- α between two groups at any time point. **Conclusions** Intravenous lidocaine for patients undergoing spinal operation could inhibit the inflammatory response, improve the function of immunity, and decrease the incidence of POCD, which deserved popularization in clinic.

Key words: aged patients undergoing spinal operation; lidocaine; immunity; inflammatory factors; postoperative cognitive dysfunction

收稿日期: 2017-02-06

作者简介: 王红运 (1979—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为麻醉。Tel: 13759754289 E-mail: wanghongyun_1979@msdthesisonline.cn

随着近几年人口老龄化现象的逐渐突出,老年患者的临床手术治疗愈加受到医务人员的重视。术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是手术和麻醉治疗后常见的中枢神经系统并发症,好发于 65 岁以上老年患者,主要表现为术后患者定向力、注意力、记忆力以及思维能力等神经功能的损伤^[1],目前该并发症的发生机制并不清楚。有研究报道,炎症反应和免疫功能抑制是术后影响患者发生 POCD 的重要影响因素^[2]。脊柱手术由于术中创伤大,出血量多,对患者炎症反应平衡影响较大^[3],患者术中麻醉药剂的应用亦影响患者的炎症和免疫反应^[4]。利多卡因不仅是临床常用的局麻药,近几年研究证实其还有抗炎功效,可抑制炎症因子的释放^[5],除此之外,隋金玲等^[6]研究证实,利多卡因对胃癌患者术后的免疫系统具有调节作用,可显著改善患者的免疫功能。目前利多卡因对脊柱手术老年患者术后免疫功能及

认知功能影响的报道并不多,本研究以在本院行脊柱手术的老年患者为研究对象,对其进行探讨研究。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月在宝鸡市中心医院行脊柱手术的老年患者 80 例,所有患者经临床诊断需要进行脊柱外科手术,排除标准:严重心肝肾疾病患者;凝血功能障碍患者;有手术禁忌症患者。所有患者及其家属对本研究知情,签署知情同意书并经医院伦理委员会同意。所有患者按照随机数字法将其分为两组,每组 40 例,对照组患者进行常规全麻处理进行手术,实验组患者在对照组患者的基础上静脉输注利多卡因。比较两组患者的基本资料,通过统计分析两组患者性别、年龄、手术时间、ASA 分级以及手术类型等基本资料无统计学差异,组间具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	男/例	女/例	年龄/岁	手术时间/min	ASA 分级/例		手术类型/例		
						I 级	II 级	切复内固定术	髓核摘除术	内固定取出术
对照	40	25	15	73.4±7.3	122.5±30.1	18	22	19	12	9
实验	40	27	13	74.3±7.5	118.6±28.7	17	23	20	13	7

1.2 麻醉方法

所有患者术前 12 h 禁食并停止服用药物,术前 6 h 禁饮。患者进入手术室后建立上肢静脉通道,并连接监护仪监护患者生命指征。所有患者均接受静脉全身麻醉,麻醉诱导:静脉注射 0.05 mg/kg 咪达唑仑(江苏恩华药业股份有限公司生产,批号 20140413),1.5 mg/kg 异丙酚(西安力邦制药有限公司生产),4 μg/kg 芬太尼(湖北宜昌人福药业有限公司生产,批号 140904)以及 1 mg/kg 维库溴铵(浙江仙琚制药股份有限公司生产),气管插管成功后,维持麻醉:静脉泵注 6~8 mg/(kg·h)异丙酚,1.2~0.5 μg/(kg·h)瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司生产,批号 20120126),术中维持患者脑电双频指数(BIS)在 45~60,根据患者麻醉深度间断注射维库溴铵。其中实验组患者麻醉维持中静脉注射利多卡因(北京紫竹药业有限公司生产,批号 20100831)负荷量 1 mg/kg,维持量为 1.5 mg/kg 直至手术结束,对照组患者以同样的方法静脉注射

生理盐水。

1.3 观察指标及评价标准

评价两组患者术前术后的 MMSE 评分并记录两组患者术后 POCD 的发生情况,对其进行统计学分析;利用酶联免疫法分别检测两组患者术前术后血清中免疫炎症因子的表达水平,包括免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 G(IgG)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。MMSE 的评分标准:所有患者评分均由同一医生按照 MMSE 评分量表进行^[7],MMSE 最高得分 30 分,24~27 分为轻度认知障碍,19~23 分为中度认知障碍,0~18 分为重度认知障碍。术后评分低于术前 2 分以上确定有认知功能下降,诊断为发生 POCD。

1.4 统计学处理方法

采用 SPSS17.0 统计分析软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用重复测定数据的方差分析,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 两组患者术前术后 MMSE 评分以及 POCD 发生情况的比较

由表 2 可见, 实验组患者术后 3 d 的 MMSE 评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。记录两组患者术后发生 POCD 的情况, 经统计分析, 实验组 POCD 的发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 两组患者术前术后免疫功能变化情况的比较

检测两组患者术前术后的免疫炎症相关指标的变化, 由表 3 可见, 实验组患者术后 7 d 的免疫球蛋白水平 (IgA、IgM 以及 IgG) 显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 实验组患者术后 3 d 及术后 7 d 的 IL-6 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者术前术后同一时间点的 TNF- α 水平无差异。

表 2 两组患者术前术后 MMSE 评分以及 POCD 发生情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on MMSE score and POCD occurrence preoperative and postoperative between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MMSE 评分/分			POCD 发生率/%
		术前	术后 3 d	术后 7 d	
对照	40	27.8 $\pm$ 1.3	27.3 $\pm$ 0.9	28.1 $\pm$ 1.2	22.5
实验	40	28.1 $\pm$ 1.1	26.4 $\pm$ 1.3*	27.7 $\pm$ 0.8	5.0*

与对照组同期比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group at same time

表 3 两组患者术前术后免疫功能指标变化情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on immune function indexes preoperative and postoperative between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	IgA/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	IgG/(g·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	40	术前	2.21 $\pm$ 0.43	1.31 $\pm$ 0.42	10.73 $\pm$ 1.07	33.46 $\pm$ 11.02	42.08 $\pm$ 3.46
		术后 3 d	1.82 $\pm$ 0.51	1.12 $\pm$ 0.38	8.75 $\pm$ 1.14	52.34 $\pm$ 13.47	41.87 $\pm$ 1.06
		术后 7 d	2.13 $\pm$ 0.36	1.36 $\pm$ 0.46	9.87 $\pm$ 1.16	43.21 $\pm$ 12.12	43.42 $\pm$ 1.32
实验	40	术前	2.18 $\pm$ 0.51	1.35 $\pm$ 0.51	10.76 $\pm$ 1.21	33.24 $\pm$ 9.78	42.83 $\pm$ 2.85
		术后 3 d	1.86 $\pm$ 0.35	1.15 $\pm$ 0.37	8.83 $\pm$ 1.32	35.36 $\pm$ 8.76*	41.24 $\pm$ 1.52
		术后 7 d	2.73 $\pm$ 0.48*	1.48 $\pm$ 0.42*	10.12 $\pm$ 1.24*	34.89 $\pm$ 10.05*	43.05 $\pm$ 1.72

与对照组同期比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group at same time

3 讨论

POCD 是老年患者术后常见的中枢神经系统功能障碍, 患者主要表现为术后出现注意力、关注、学习和解决问题等认知功能损害。POCD 最早发现于心脏手术术后患者^[8], 近几年逐渐发现并确诊其他非心脏手术患者术后也有认知功能障碍的发生, 据国外一项研究统计, 老年患者经非心脏手术术后 1 周内 POCD 的发生率为 25.8%^[9]。患者术后发生 POCD 会引发一系列医学、社会及经济问题的发生, 比如增加患者术后发生其他并发症的发生率, 患者术后恢复时间延长, 影响患者术后生活自理, 增加患者医疗经济压力。

近几年, 有大量文章研究 POCD 的发生以及防治, 目前, 其具体发生机制并不清楚, 但是有研究报道, 患者的炎症反应系统以及免疫系统参与

POCD 的发生^[10]。脊柱手术引起手术创伤大、术中出血量较多、时间长, 且患者术中全麻情况下, 都会使患者体内炎症因子的平衡易被打破, 大量的炎症因子释放到血液循环中, 通过直接或间接作用影响患者中枢神经系统, 引起中枢炎症反应, 影响认知功能^[11]。TNF- α 是手术创伤后患者体内释放的第一个炎症因子, 参与调控细胞因子的产生和释放, 激活中枢胶质细胞及中枢免疫系统, 通过级联放大作用使得患者体内产生大量的炎症因子影响患者的中枢认知功能^[12]。有研究报道, 抑制 TNF- α 的表达, 可降低并减轻术后认知功能障碍的发生情况^[13]。促炎因子 IL-6 正常情况下由小胶质细胞和神经元细胞表达, 对神经元具有明显的修复和保护功能, 但是, 一旦患者体内炎症因子出现紊乱, 大量的 IL-6 会对大脑胶质细胞、神经元等造成损伤^[14]。患者术

后免疫功能除了受到外科手术创伤以及术中麻醉的影响,白介素体系的紊乱也会对其产生影响。研究报告,IL-6 会作用 B 细胞产生大量的免疫球蛋白 IgE、IgA,患者免疫功能的状态亦参与中枢神经系统的调节^[10]。

POCD 因其发生机制并不清楚,对其临床预防和治疗带来很大困难,临床研究发现,围术期抗炎及调节免疫功能可以有效降低术后 POCD 的发生率并减轻其临床症状。有研究表明,局部麻醉药利多卡因不仅可以有效抑制术中炎症因子的释放,还可以通过血脑屏障,通过稳定神经细胞膜,改善脑部血流供应,进而起到脑保护作用,但是其是否可以降低术后认知功能障碍的发生还需要进一步研究^[15]。本研究以本院行脊柱手术的老年患者为研究对象,探讨静脉输注利多卡因对患者术后认知功能障碍及其免疫炎症反应的影响。

由表 2 可以看到,两组患者在术前及术后都表现为轻度认知功能障碍,实验组患者术后 3 d 的 MMSE 评分显著低于对照组 ($P<0.05$),由此可以看出实验组患者术中静脉输注利多卡因对术后认知功能障碍的发生有一定的对抗作用,同时比较两组患者术后出现 POCD 症状的发生情况,由表 2 可见,对照组发生 POCD 的发生率为 22.5%,而实验组为 5%,其发生率显著下降 ($P<0.05$)。比较两组患者术前、术后 3 d 及术后 7 d 血清中免疫炎症因子的表达情况,由表 3 可以观察到,实验组患者术后 7 d 血清中 IgA、IgM 以及 IgG 的水平显著高于对照组 ($P<0.05$),由此提示实验组患者术后免疫功能的恢复情况优于对照组;而在术后 3 d 和 7 d,实验组患者的促炎因子 IL-6 水平显著低于对照组 ($P<0.05$),但是两组患者血清中 TNF- α 的含量水平相当,差异无统计学意义。由以上结果提示,实验组患者术中静脉输注利多卡因可以抑制患者体内炎症因子 IL-6 的释放,显著提高患者的免疫功能,一定程度降低患者术后出现 POCD 临床症状的发生率。

综上所述,行脊柱手术的老年患者术中静脉输注利多卡因,可以有效抑制炎症反应的发生,改善患者的免疫功能,降低患者术后发生 POCD 的发生率,值得临床推荐应用。

参考文献

[1] 张雯,解康杰,方军. 术后认知功能障碍诊断方法进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2015, 36(11): 1023-1027.

- [2] 吕德珍,滕成玲,赵玉. 乌司他丁对腹腔镜下直肠癌根治术患者 POCD 的影响及机制探讨 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(5): 591-594.
- [3] 朱小兵,吴论,刘志群,等. 老年脊柱手术患者术后早期谵妄的危险因素 [J]. 中国老年学, 2015(12): 3434-3436.
- [4] 王莉,唐珩,张培俊,等. 不同麻醉药物对老年患者术后认知功能及炎症因子的影响 [J]. 中国处方药, 2016, 14(7): 97-98.
- [5] Yuan T, Li Z, Li X, et al. Lidocaine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in microglia [J]. J Surg Res, 2014, 192(1): 150-162.
- [6] 隋金玲. 利多卡因用于术后静脉自控镇痛对胃全切病人免疫功能的影响 [J]. 中国中医药咨讯, 2010, 02(13): 148-149.
- [7] 万小勇,杨登元. 蒙特利尔认知评估与 MMSE 量表在老年认知障碍筛查中的应用 [J]. 成都医学院学报, 2012, 7(4): 648-650.
- [8] 徐莹华,梁婧,杨泽勇. 老年患者早期术后认知功能障碍与神经特异性烯醇化酶的表达 [J]. 中国老年学, 2010, 30(21): 3158-3159.
- [9] Qiu W D, Yang J Y, Shen T Y Q, et al. The effect of huperzine on cognitive dysfunction after abnormal surgery in elder patients [J]. Pharm J Chin PLA, 2009, 25(3): 222-224.
- [10] Wan Y, Xu J, Meng F, et al. Cognitive decline following major surgery is associated with gliosis, beta-amyloid accumulation, and tau phosphorylation in old mice [J]. Crit Care Med, 2010, 38(11): 2190-2198.
- [11] 吕金英,周海燕. 不同麻醉方法对老年患者术后认知功能障碍的影响 [J]. 中国老年学, 2011, 31(4): 677-679.
- [12] Lin S Y, Yin Z L, Gao J, et al. Effect of acupuncture-anesthetic composite anesthesia on the incidence of POCD and TNF- α , IL-1 β , IL-6 in elderly patients [J]. Chin J Integr Trad West Med, 2014, 34(7): 795-799.
- [13] 商雄跃,高铁梅,褚庆霞. 雷公藤内酯对老年大鼠术后认知功能障碍海马 TNF- α 表达的影响 [J]. 安徽医药, 2014, 18(2): 239-241.
- [14] 杨泽勇,徐莹华,费凤英,等. 老年患者术后认知功能障碍与 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达 [J]. 临床麻醉学杂志, 2010, 26(9): 764-766.
- [15] Pardridge W M, Sakiyama R, Fierer G. Blood-brain barrier transport and brain sequestration of propranolol and lidocaine [J]. Am J Physiol, 1984, 247(3 Pt 2): 582-588.