

地佐辛通过调节氧化应激水平改善对老年骨折患者围术期神经认知障碍的作用

朱丽¹, 杨自力², 陈静², 王润¹

1. 成都市金牛区人民医院麻醉科, 四川 成都 610036; 2. 成都市新都区第二人民医院麻醉科, 四川 成都 610500

【摘要】 目的 探讨地佐辛对老年围术期神经认知的影响及可能机制。方法 选取 60 例股骨骨折需行手术治疗的老年患者, 采用随机数字表法分为地佐辛组(Dez 组)及氯化钠组(NS 组)各 30 例, 记录患者入室时(T0)、手术结束时(T1)的生命体征变化, 测定阻滞平面, 并记录平面至 T10、T8 的时间。在 T0、T1、手术后 24 h(T2)采取外周静脉血检测皮质醇、C 反应蛋白(CRP)、超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)表达水平。在术前 1 天、术后第 1 天及第 7 天采用简易精神状态评价量表进行围术期神经认知障碍的评估。结果 与 NS 组比较, Dez 组患者 T1、T2 时皮质醇、CRP、SOD 表达增高而 MDA 表达较低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后 1 天、7 天, 与 NS 比较, Dez 组患者围术期神经认知障碍发生率较低($P < 0.05$)。NS 组患者术后 1 天 MMSE 评分与皮质醇、SOD 表达水平呈正相关($P < 0.05$)。结论 地佐辛在一定程度上抑制术后老年患者氧化应激水平, 从而减轻围术期神经认知障碍。

【关键词】 地佐辛; 围术期神经认知障碍; 氧化应激; 骨折

【中图分类号】 R614

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)03-0147-04

The role of dezocine in the improvement of perioperative neurocognitive dysfunction in elderly patients with fractures by regulating oxidative stress levels ZHU Li¹, YANG Zi-li², CHEN Jing², WANG Run¹ 1. Department of Anesthesiology, Chengdu Jinniu District People's Hospital, Chengdu 610007, China; 2. Department of Anesthesiology, The Second People's Hospital of Chengdu Xindu District, Chengdu 610501, China

【Corresponding author】 WANG Run

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of dezocine on perioperative neurocognitive disorders (PND) in elderly patients and its possible mechanism. **Methods** Sixty elderly patients with femoral fractures requiring surgical treatment were selected. The patients were divided into a dezocine group (Dez group) and a sodium chloride group (NS group) by using random number table method, 30 in each group. Vital signs were recorded at the time of entry (T0) and at the end of operation (T1). The blocking plane was measured and the time from the plane to T10 and T8 were recorded. Peripheral venous blood was used to detect the expression levels of cortisol, C-reactive protein (CRP), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) at T0, T1 and 24 h (T2) after surgery. The perioperative neurocognitive disorders were assessed by using Simplified Mental State Assessment Scale before and after the 1st and the 7th day of surgery. **Results** Compared with the NS group, the expressions of cortisol, CRP and SOD in the Dez group were increased while MDA expression was decreased at T1 and T2 ($P < 0.05$). After 1 and 7 days of surgery, compared with group NS, the incidence of PND in the Dez group was lower ($P < 0.05$). MMSE score of the NS group was positively correlated with the expression levels of cortisol and SOD. **Conclusions** Dezocine can inhibit the oxidative stress level of postoperative elderly patients to a certain extent, thus alleviating PND.

【Key words】 Dezocine; Perioperative neurocognitive disorders; Oxidative stress; Fractures

近年来,手术创伤引起体内应激反应的研究备受关注^[1,2]。当机体遭受创伤应激时,首先激活交感神经-肾上腺髓质系统,随后继续激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴,使机体抵抗力增加及适应性加强,并且随着应激刺激的不断加强,可能出现肾上腺皮质激素升高,而糖皮质激素受体亲和力下降,内环境失衡,从而表现出应激的负性反应,导致休克,甚至死亡的结局^[3,4]。因此,减轻手术创伤导致的应激反应,可以加速术后老年患者的康复。围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive

disorders, PND)发病率高,延长患者住院时间,增加围术期病死率,氧化应激被认为是 PND 发生发展的重要原因^[5]。地佐辛属于阿片 k 受体激动剂和 μ 受体拮抗剂,主要用于术后镇痛以及内脏痛、癌痛^[6]。此次研究通过对围术期老年骨折患者采用地佐辛进行麻醉管理,并通过检测血浆皮质醇、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,同时评估患者术前术后神经认知功能,以探讨地佐辛对老年骨折手术患者围术期神经认知障碍的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次实验为前瞻性研究,选取 2019 年 3 月至 2021 年 10 月在我院股骨骨折需行手

【基金项目】 成都市医学科研课题(编号:2021251;2023550)

【通讯作者】 王润

术治疗的患者 60 例。纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁且下肢骨折需行手术治疗者;②美国麻醉医师学会(ASA)分级 II~III 级;③预计手术时间 ≤ 2 h;④临床资料信息完整。排除标准:①有明确的神经系统或精神疾病史或服用相应药物史;②有严重的视力、听力障碍或因其他原因与访视者无法交流;③凝血功能异常等椎管内麻醉禁忌证;④麻醉后阻滞平面未达 T8 者;⑤有酗酒史或药物依赖史;⑥患者

或其家属不愿意参与者;⑦穿刺次数 ≥ 4 次;⑧手术时间 > 3 h;⑨术中出血量 ≥ 800 ml;⑩术后效果不佳近期需再次手术者。其中男 26 例,女 34 例,采用随机数字表法分为氯化钠组(NS 组),地佐辛组(Dez 组)各 30 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。术前经过医院伦理委员会同意并与患者签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	男/女(例)	ASA II/III(例)
Dez 组	30	75.80 \pm 7.27	22.5 \pm 3.4	12/18	25/5
NS 组	30	75.56 \pm 6.76	23.5 \pm 2.7	14/16	24/6

1.2 方法

1.2.1 麻醉 腰硬联合麻醉:所有患者均采用左侧卧位姿势,确定穿刺部位 L3~4 间隙,常规消毒、铺巾,局麻,使用硬膜外针引导下,使用 25 G 穿刺针穿刺,到达蛛网膜下腔后推入麻醉药物,拔出穿刺针,置入硬膜外导管,敷贴固定后迅速平卧,测试麻醉平面。麻醉穿刺成功后 10 分钟静脉注射 0.9% 氯化钠 1 ml 或者地佐辛 5 mg,之后以 2.5 mg/2h 维持,常规鼻导管吸氧,氧浓度为 29%~33%,术后所有患者均采用静脉自控镇痛(舒芬太尼 1 μ g/ml+甲氧氯普胺 0.2 mg/ml)。蛛网膜下腔用药:0.75% 布比卡因 1.6 ml 回抽脑脊液稀释至 2.4 ml(浓度为 0.5%),以 0.1 ml/s 的速度推注至蛛网膜下腔。记录患者入室时(T0)、手术结束时(T1)的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、SpO₂ 变化;腰麻完成后快速平卧,酒精棉签触摸法测定阻滞平面,并记录平面至 T10、T8 的时间。

1.2.2 标本采集与测定 在 T0、T1、手术后 24 h(T2)外周静脉采血 4 ml,置于 EDTA 真空采血管,即刻 4 $^{\circ}$ C 2000 t/min 分离出血浆,移入 EP 管,-20 $^{\circ}$ C 低温保存。采用放射免疫分析测定皮质醇浓度;生化检测仪测定 CRP 的浓度;硫代巴比妥酸反应法测定 MDA 浓度;黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活性。

表 2 两组患者入室与手术结束时的生命体征变化比较

组别	n	入室时(T0)			手术结束时(T1)		
		HR	MAP	SpO ₂	HR	MAP	SpO ₂
Dez 组	30	79.60 \pm 10.42	85.96 \pm 11.57	96.25 \pm 0.65	73.93 \pm 9.07	79.30 \pm 9.83	99.76 \pm 0.43
NS 组	30	78.63 \pm 11.33	81.66 \pm 10.99	96.54 \pm 0.66	75.16 \pm 8.27	78.20 \pm 9.86	99.73 \pm 0.44
t		0.343	0.862	5.443	0.552	0.431	0.296
P		0.732	0.391	0.000	0.583	0.667	0.774

2.2 两组患者麻醉阻滞平面到达时间比较 两组患者麻醉阻滞平面达 T10 与 T8 所需时间比较,差异

1.2.3 PND 的评估 在术前 1 天、术后第 1 天及第 7 天由 1 名不知道分组情况的研究者对所有患者进行评估。采用简易精神状态评价量表(minimal mental state examination, MMSE),内容包括:定向力(10 分)、即刻记忆(3 分)、注意力和计算力(5 分)、回忆(3 分)、语言能力(9 分,其中命名能力 2 分、复述能力 1 分、三步命令 3 分、阅读能力 1 分、书写能力 1 分、复写能力 1 分),共 30 个小项,总分 30 分。根据受试者的教育程度,定义:文盲 ≤ 19 分、小学 ≤ 22 分、中学或以上 ≤ 26 分为神经认知功能受损^[7]。

1.3 统计学方法 所有数据分析使用 SPSS 21.0 软件。采用 Kolmogorov-Smirnov test 检验是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差表示,非正态分布的资料用中位数表示。计量资料两组间比较运用独立样本 t 检验分析;计数资料用例数(%)表达,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关分析探索各连续变量与简易精神状态评价量表得分的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者入室与手术结束时的生命体征变化比较 两组患者在 T0 与 T1 时的 HR、MAP、SpO₂ 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者麻醉达到预期阻滞平面所需时间比较 (min)

组别	平面 T10		平面 T8	
	例数	时间	例数	时间
Dez 组 ($n=30$)	30	2.30±0.88	13	6.43±0.72
NS 组 ($n=30$)	30	2.63±0.93	14	6.55±0.67
t		0.675		1.725
P		0.543		0.611

2.3 两组患者血浆皮质醇、CRP、MDA 及 SOD 表达水平的比较

与 Dez 组比较, NS 组患者 T1、T2 时皮质醇、CRP、SOD 表达降低, 而 MDA 表达升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者不同时刻血清皮质醇、CRP、MDA 及 SOD 表达变化

检测指标	时间	Dez 组 ($n=30$)	NS 组 ($n=30$)	t	P
皮质醇 (ng/ml)	T0	83.37±8.66	82.53±8.15	0.722	0.461
	T1	176.55±23.20	159.23±8.55	20.591	0.000
	T2	148.98±26.75	139.33±21.98	4.632	0.000
CRP (mg/L)	T0	2.26±0.75	2.18±0.72	0.991	0.692
	T1	6.65±2.23	4.59±1.52	4.181	0.000
	T2	3.73±1.25	3.28±1.08	1.490	0.131
MDA (mmol/L)	T0	3.76±0.57	3.82±0.59	0.393	0.690
	T1	7.65±1.19	10.54±1.60	7.921	0.000
	T2	5.73±0.89	7.91±1.20	7.660	0.000
SOD (mU/L)	T0	118.76±10.72	117.06±11.45	0.598	0.552
	T1	112.38±10.99	95.01±8.57	6.821	0.000
	T2	118.47±11.59	104.51±9.43	5.112	0.000

2.4 两组患者术前 1 天、术后 1 天及术后 7 天围术期神经认知障碍发生率比较

两组患者术前 1 天 PND 发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$); 术后 1 天及术后 7 天, 与 Dez 组比较, NS 组患者 PND 发生率较高, 差异无统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 患者不同时间围术期神经认知障碍发生率比较 [$n(\%)$]

组别	术前 1 天	术后 1 天	术后 7 天
Dez 组 ($n=30$)	2(6.7)	3(10.0)	2(6.7)
NS 组 ($n=30$)	2(3.3)	9(30.0)	5(16.7)
χ^2	0.354	3.752	1.452
P	1.000	0.050	0.423

2.5 两组患者术后 1 天氧化应激程度与围术期神经认知障碍的相关性分析

NS 组患者术后 1 天 MMSE 评分与皮质醇、CRP、MDA、SOD 表达水平无关 ($P>0.05$)。Dez 组术后 1 天 MMSE 评分与皮质醇、SOD 表达水平呈正相关 ($r=0.179, r=0.098, P<0.05$), 与 MDA 及 CRP 无关 ($P>0.05$)。

3 讨论

PND 是老年患者常见的术后并发症, 表现为记忆减退、抽象思维障碍, 严重者可出现记忆丧失或遗忘综合征, 最终可能发展为痴呆, 影响患者术后康复和生活质量^[8,9]。随着人口老龄化, 老年患者术后认知功能障碍的发病率不断增加^[10]。因此, 围术期采用合理的麻醉管理方式, 力争做到血流动力

学稳定, 抑制氧化应激反应, 促进术后认知功能的恢复至关重要^[11]。

既往研究发现地佐辛可以降低应激反应蛋白及神经元特异性烯醇化酶表达水平, 从而改善老年患者腹腔镜胆囊切除术后认知功能^[12]。血浆皮质醇水平的变化不仅是人体对应激刺激的正常反应, 也是评判体内应激反应程度的主要指标。CRP 水平可代表应激反应的急性时相蛋白的代谢情况, 可作为急性应激反应的标志物^[13]。因此血浆皮质醇与 CRP 水平可间接提示术后应激反应程度。此次实验结果发现地佐辛能降低下肢骨折手术后患者的皮质醇及 CRP 蛋白的水平, 说明地佐辛可以抑制术后应激反应水平。

PND 的发病机制尚不明确,目前研究认为机体氧化应激失调、炎性因子的异常释放都可能导致神经炎症反应的发生,从而造成神经元失能及细胞坏死^[14]。超氧化物歧化酶是机体内重要的抗氧化酶,主要作用是清除机体内的活性氧自由基。丙二醛的表达水平代表膜脂过氧化的程度,间接测定膜系统受损程度^[15]。这两个指标间接反映体内氧化应激的水平。两组患者入室时氧化应激水平相当,但是手术结束时与术后 24 h 两组患者血清中 MDA 均明显增加,其中 Dez 组患者 MDA 增加幅度较小,说明地佐辛可以减轻患者术后过氧化损伤程度。手术结束时两组患者血清 SOD 表达均下降,但 Dez 组患者下降不明显,特别是术后 24 h 时,Dez 组患者 SOD 表达恢复术前水平,而 NS 组患者 SOD 下降明显,术后 24 h 亦低于术前水平,提示地佐辛可以轻微改善过氧化,促进自由基的清除,减轻氧化应激损伤。

国外研究表明心脏手术后 PND 发生率高达 30%~80%,3~6 个月后降至 10%~60%^[16],国内研究表明术后 PND 发生率为 43.5%^[17],此次我们研究发现非心脏手术后 PND 发生率为 6.7%~30%,与以往结果相似。术后 1 天两组患者 PND 发生率均明显升高,表明患者存在短期 PND;术后 7 天,两组患者较术后 1 天的 PND 发生率稍降低,但未达到术前水平,说明 PND 在 7 天后稍有缓解,但未完全恢复。NS 组患者 T2 时皮质醇、CRP、MDA 及 SOD 表达水平与 MMSE 评分进行相关分析发现 MMSE 评分与皮质醇、SOD 表达水平呈正相关,说明机体内抗氧化水平越高,老年患者 PND 的发生率越低。

本研究存在一定局限性:简易精神状态评价量表容易受教育程度影响,且没有时间限制,不能与痴呆相鉴别^[18];样本量相对较少,结论可能存在片面性,需要更大样本量去进一步验证。

综上,围术期麻醉管理中联合使用地佐辛在一定程度上抑制术后患者氧化应激水平,从而减轻老年患者 PND,故建议下肢骨折手术时可考虑采用地佐辛进行麻醉管理。

【参考文献】

- [1] Fahimeh Y, Ali ZM, Zahra A, et al. An analysis of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis functions in cirrhotic rats in response to surgical stress [J]. *Surgery Research & Practice*, 2018, 2018:1-6.
- [2] Hidese S, Ogawa S, Ota M, et al. Effects of L-theanine administration on stress-related symptoms and cognitive functions in healthy adults: a randomized controlled trial [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10):2362.
- [3] Huang D, Zhu L, Chen J, et al. Minimally invasive spinal anesthesia for cesarean section in maternal anticoagulation therapy: a randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1):11.
- [4] Lee JG, Kim WJ, Kyoung KJ. Effects of resistance exercise program on pain, stress, range of motion, and body composition of older adults: a randomized controlled trial [J]. *Altern Ther Health Med*, 2022, 28(7):95-103.
- [5] 杨满平, 路志红. 围手术期神经认知功能障碍评估方法的研究进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(4):410-413.
- [6] 周泓屹, 姜帆, 曹忠. 地佐辛或芬太尼联合丙泊酚对老年腹腔镜手术患者血流动力学、应激以及认知功能的影响 [J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2023, 49(2):44-49.
- [7] Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review [J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2010, 54(6):663-677.
- [8] Cheng C, Wan H, Cong P, et al. Targeting neuroinflammation as a preventive and therapeutic approach for perioperative neurocognitive disorders [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):297.
- [9] 王苗, 柴培培. 人口老龄化视域下我国中医药健康服务资源配置研究 [J]. *中国卫生经济*, 2023, 42(6):56-62.
- [10] 辜盼, 李丹妮, 范丹. 脑卒中患者脑氧饱和度监测与围术期神经认知障碍的研究进展 [J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(1):182-185.
- [11] 姜兆舜, 顾卫东. 关注中国老年患者围手术期神经认知功能障碍 [J]. *老年医学与保健*, 2023, 29(4):673-676.
- [12] 沈崇阅, 王海雯, 高瞰非, 等. 地佐辛对老年高血压患者腹腔镜胆囊切除术后认知功能及应激反应蛋白、神经元特异性烯醇化酶和同型半胱氨酸的影响 [J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(4):376-379.
- [13] Taheri P, Moinfar Z, Varpaei HA. Comparison of the stress responses after TAP block and epidural anesthesia in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia: randomized clinical trial [J]. *Clin J Pain*, 2023, 39(7):319-325.
- [14] Zhang Z, Ji M, Liao Y, et al. Endotoxin tolerance induced by lipopolysaccharide preconditioning protects against surgery-induced cognitive impairment in aging mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5790.
- [15] 陈瑶, 刘亚男, 赵领超, 等. 纤维支气管镜下支气管肺泡灌洗联合亚胺培南-西司他丁钠治疗对重症肺部感染患者肺功能、炎性因子及氧化应激的影响 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(1):15-18.
- [16] Yang Y, Feng L, Ji C, et al. Inhalational versus propofol-based intravenous maintenance of anesthesia for emergence delirium in adults: a meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 2022, 35(2):177-186.
- [17] 乔丽梅, 李亚雄, 王小燕, 等. 全主动脉弓置换并支架象鼻术患者 rScO₂ 及 S100 β 蛋白和 NSE 与围手术期神经认知障碍的关系 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2023, 44(1):107-114.
- [18] 张佳楠, 高小夏, 张瑜, 等. MMSE 和 MoCA 测试对颅脑损伤患者行为记忆障碍的预测价值 [J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(11):1315-1319.

(收稿日期:2023-06-15;修回日期:2023-10-20)

(本文编辑:侯晓林)