

临床研究

丙泊酚与气体麻醉对老年患者术后认知功能障碍的影响: Meta分析

许德奖^{1,2}, 杨威¹, 赵国栋¹¹广东省医学科学院//广东省人民医院麻醉科, 广东 广州 510080; ²汕头大学医学院, 广东 汕头 515041

摘要:目的 比较丙泊酚与气体(氙气、七氟醚、异氟醚)全麻后老年患者术后早期认知功能障碍发生率的差异。方法 系统检索 Pubmed、Cochrane library、CBM、CNKI、万方、维普等数据库至2012年10月,收集相关丙泊酚与气体麻醉后老年患者术后早期认知功能障碍发生率比较的文献,仔细阅读获取的文献摘要和全文后并对其参考文献进行追踪,对纳入文献进行数据提取并质量评价,采用Stata 12.0软件进行统计学分析。结果 共纳入13篇文献,其中丙泊酚与氙气比较的文献2篇;丙泊酚与七氟醚比较的文献7篇;丙泊酚与异氟醚比较的文献4篇,共包括753例患者。Meta分析结果显示:丙泊酚麻醉对比氙气麻醉、七氟醚麻醉、异氟醚麻醉后老年患者术后早期认知功能障碍发生率的OR值分别为1.62(95% CI为0.81~3.23, $P=0.533$)、0.67(95% CI为0.39~1.14, $P=0.830$)、0.20(95% CI为0.08~0.50, $P=0.925$)。综合评价结果:丙泊酚麻醉对比气体麻醉后老年患者术后早期认知功能障碍发生率的OR值为0.68(95% CI为0.47~0.98, $P=0.189$)。Egger检验 $P=0.011$ 显示有发表偏倚。结论 丙泊酚麻醉比气体麻醉后老年患者术后早期认知功能障碍的发生率低,但囿于随机对照试验的数量及质量,上述结论仍需开展更大样本及严谨设计的随机对照试验加以论证。

关键词:麻醉;丙泊酚;吸入麻醉;术后认知功能障碍;发生率;Meta分析

中图分类号:R971.2 文献标志码:A 文章编号:1673-4254(2012)11-1623-05

doi: 10.3969/j.issn.1673-4254.2012.11.022

Effect of propofol and inhalation anesthesia on postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a meta-analysis

XU Dejiang^{1,2}, YANG Wei¹, ZHAO Guodong¹¹Department of Anesthesiology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China;²Medical College of Shantou University, Shantou 515041, China

Abstract: Objective To compare the effects of propofol and inhalation anesthesia on the incidence of early postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients undergoing noncardiac surgeries. **Methods** PubMed, Cochrane Library, CBM, CNKI, Wanfang data and VIP Database (by October 2012) were searched for randomized controlled trials (RCTs) comparing propofol and inhalation anesthesia for their impact on the incidence of early POCD in elderly patients undergoing noncardiac surgeries. After data extraction and quality evaluation, Stata 12.0 software was used for statistical data analysis. **Results** Thirteen RCTs, including 2 comparing propofol with xenon, 7 comparing propofol with sevoflurane, and 4 comparing propofol with isoflurane were obtained, involving a total of 753 patients. The odds ratio of early POCD incidence between patients with propofol anesthesia and those with xenon anesthesia, sevoflurane anesthesia, and isoflurane anesthesia were 1.62 (95% CI 0.81-3.23, $P=0.533$), 0.67 (95% CI 0.39-1.14, $P=0.830$), and 0.20 (95% CI 0.08-0.50, $P=0.925$), respectively. Overall, the odds ratio of early POCD incidence between propofol anesthesia and inhalation anesthesia was 0.68 (95% CI 0.47-0.98, $P=0.189$). Egger's test showed a publication bias of the RCTs retrieved ($P=0.011$). **Conclusion** Compared with inhalation anesthesia, propofol anesthesia is associated with a lower incidence of early POCD in elderly patients, but this conclusion needs to be further verified by more well-designed large-scale RCTs.

Key words: anesthesia; propofol; inhalation anesthesia; postoperative cognitive dysfunction; incidence; meta-analysis

术后认知功能障碍(POCD)是一种老年患者大手术后常见的神经系统并发症,临床上常表现为精神活

动、社交活动以及认知能力的改变,包括记忆障碍、定向障碍、语言障碍、计算力下降等。这种并发症不仅影响患者的自理能力,也对家庭和社会造成很大的负担。近年来,随着我国进入人口老龄化社会,老年患者接受手术的机会越来越多,POCD也越来越受麻醉医生的重视。文献报道老年患者非心脏大手术后1周POCD发生率高达25.8%^[1]。研究显示,老年患者POCD发生与麻醉、年龄、手术方式、术前抗胆碱药物的使用等有关。麻醉方式与POCD的发生可能有关。Mason等^[2]的Meta分

收稿日期:2012-07-21

基金项目:广东省自然科学基金(10151008004000007);广东省科技计划(2010B031600153)

作者简介:许德奖,在读硕士研究生,电话:020-83827812-20984, E-mail: dadibense@126.com

通讯作者:杨威,副主任医师,电话:020-83827812-20984, E-mail: yangweiPro@sina.com

析表明全身麻醉比非全身麻醉更易引起POCD。而全身麻醉中,静脉全身麻醉和气体全身麻醉对POCD的影响目前临床试验结果不一^[3-15]。因此,我们通过使用Meta分析的方法,来阐释丙泊酚麻醉和气体麻醉(氙气、七氟醚、异氟醚)对老年人非心脏手术后早期认知功能障碍发生率的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 所有比较非心脏手术老年患者丙泊酚麻醉与气体麻醉(氙气、七氟醚、异氟醚)后早期POCD发生率的随机对照试验,无论是否采用盲法。

1.1.2 研究对象 纳入:①年龄 ≥ 60 岁;②无严重心肺肝肾病变、内分泌病,无神经精神病史;③术后1~7 d早期POCD发生率。排除:①术中静吸混合全麻维持;②心脏手术;③神经外科手术。

1.1.3 干预措施 试验组:丙泊酚静脉麻醉维持;对照组:气体(氙气、七氟醚、异氟醚)麻醉维持。

1.1.4 测量指标 早期POCD发生率

1.2 检索策略

系统检索PubMed、Cochrane library、CBM、CNKI、万方、维普等数据库至2012年10月。英文检索词为:ProPofol、PostoPerat*、anaesth*、neurocogniti*、cogniti*、neuroPsychology*、neurobehaviour*、decline、dysfunction、imPairment、disorder、deficit、effect*、outcome、function。中文检索词为:丙泊酚、异丙酚、术后认知。检索无时间和语种限制,但限定文献类型为“随机对照试验”。对检索获得文献的参考文献进行追踪,符合标准的文献予以纳入。

1.3 资料提取与质量评价

两名评价员独立对所获得的文献进行资料提取与质量评价,如遇意见不同,则请第三者裁决。数据提取:(1)研究的一般资料,如第一作者及发表年份;(2)研究的方法,如随机、盲法等;(3)研究对象的一般资料,如患者的年龄、性别、ASA分级等;(4)研究对象的处理,包括具体的麻醉方法、药物剂量等;(5)研究结果:研究结局的评价方法,研究结果(四格表数据)等。

质量评价:按照Mason^[1]的改良Jadad法进行评分:①随机:+1 研究中使用随机、随机分配或类似的词语;+1 随机方法是充分的,如随机数字生成;-1 随机方法不充分,如基于手术日期的随机;②盲法:+1 结果评估员全盲;-1 评估员未盲;③结果测量的正确性:+1 认知功能的客观测量方法已提及;-1 测量方法不充分,并不可复制;④组间处理等同性:+1 组间病例特征详细说明,且组间无差异;-1 组间病例特征未提及。以3分为分界值,>3分认为文献质量较高,<3分认为文献质量较低。

1.4 统计分析

采用Stata12.0软件进行统计分析。对纳入资料进行亚组分析,并进行统计学同质性分析,以 $P>0.1$ 、 $I^2<50\%$ 为同质性检验水准。如无异质性,采用固定效应模型;如存在异质性,则采用随机效应模型。计数资料采用计算OR值及其95%CI。本研究采用Egger's test进行发表偏倚检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究的特征及质量评价

初检共获得309篇文献,其中PubMed 80篇,Cochrane library 11篇,CBM23篇,CNKI 101篇,万方73篇,维普21篇。仔细阅读摘要和全文后,最终纳入13篇文献[3-15],其中丙泊酚麻醉与氙气麻醉后POCD发生率比较的文献2篇^[3,5];丙泊酚与七氟醚比较的文献7篇^[4,6-7,9,11-12,14];丙泊酚与异氟醚比较的文献4篇^[8,10,13,15],共包括753例患者。纳入文献的基本特征及质量评价见表1。其中有7篇文献改良Jadad评分大于3,认为文献质量较可靠;6篇文献评分小于3分,质量较差。

2.2 Meta分析结果

13个研究的异质性检验结果显示无统计学意义($P>0.05$),故采用固定模型进行数据合并。Meta分析结果图1所示,亚组分析:丙泊酚麻醉与氙气麻醉术后早期认知功能障碍发生率比较的OR值为1.62(95%CI为0.81~3.23),显示两者之间无统计学意义;丙泊酚麻醉与七氟醚麻醉术后早期认知功能障碍发生率比较的OR值为0.67(95%CI为0.39~1.14),显示两者之间无统计学意义;丙泊酚麻醉与异氟醚麻醉术后早期认知功能障碍发生率比较的OR值为0.20(95%CI为0.08~0.50),显示两者之间有统计学意义,即丙泊酚麻醉后早期POCD发生率比异氟醚麻醉后的低。综合评价结果为:丙泊酚麻醉与气体麻醉术后早期认知功能障碍发生率有差异[OR=0.68,95%CI(0.47~0.98)],丙泊酚麻醉后早期POCD发生率较低。Egger检验显示 $P=0.011$ (图2),提示存在发表偏倚。

2.3 敏感性分析

使用改变模型、去除最大权重、去除最小权重文献进行敏感性分析,见表2。结果显示,经过这三种改变后,其结果与原来的OR值变动不大,因此,可以认为敏感性较低,本研究的结果比较稳定,基本可靠。

3 讨论

老年人术后早期认知功能障碍发生率较高,本次Meta分析老年人术后早期第1~7天认知功能障碍总发生率为23.9%(180/753)。这和Moller等^[1]报道的老年患者非心脏手术后1周POCD发生率25.8%结果非常接

表 1 纳入文献的基本特征及质量评价

Tab.1 Characteristics and quality assessment of the included RCTs

文献	性别 (F:M)	年龄 (years)	ASA	诱导药物	维持药物	手术	检测量表	Jadad 评分
Hocker 2009 ^[3]	22:79	65~83	I~III	依托咪酯 0.2~0.4 mg·kg ⁻¹	丙泊酚血浆浓度 2~4 μg·kg ⁻¹ 氙气 60%	腹部或泌尿 外科手术	RAVLT, STROOP, TMT, Digit sPan, DSST, PBT, VFT	4
Rohan 2005 ^[4]	7:23	65~86	N	丙泊酚或七氟醚(据 麻醉深度调节剂量)	丙泊酚或七氟醚(据 麻醉深度调节剂量)	泌尿外科或 妇科手术	MMSE, STROOP, MODIFIED WORD RECALL TEST	3
Rasmussen 2006 ^[5]	26:13	63~79	I~III	丙泊酚 2 mg·kg ⁻¹ 合 并布比卡因 15 mg 脊髓麻醉	丙泊酚 3~5 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 氙气 65%	膝关节置 换术	VVL, CST, Stroop colour word interference test, LDC, number of correct answers in letter digit coding test	5
林兰英 2011 ^[6]	N	65~75	I~II	丙泊酚或七氟醚(据 麻醉深度调节剂量)	丙泊酚或七氟醚(据 麻醉深度调节剂量)	经腹胃癌根 治术	MMSE	3
蔡团序 2011 ^[7]	N	≥65	N	咪唑安定 3 mg 芬太尼 0.1 mg	丙泊酚 50~150 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 七氟醚 0.8%~2%	股骨头置 换术	MMSE	3
谭嵘 2009 ^[8]	N	60~81	I~II	丙泊酚 1.5~2.0 mg·kg ⁻¹	丙泊酚 100~150 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 异 氟醚 1%~2%	上腹部手术	MMSE	1
石海霞 2009 ^[9]	16:24	65~75	I~II	依托咪酯 0.25~0.3 mg·kg ⁻¹	丙泊酚或七氟醚 (剂量依据麻醉 深度调节)	腹部肿瘤 手术	MMSE	1
曹国辉 2009 ^[10]	N	60~81	I~II	丙泊酚 1 mg·kg ⁻¹	丙泊酚 5 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 异氟醚 1.1%~1.7%	上腹部手术	MMSE	2
甘友 2001 ^[11]	20:40	65~78	I~II	丙泊酚 3 μg·kg ⁻¹ 或七氟醚 7%	丙泊酚 2 μg·kg ⁻¹ 或七氟醚 3%	胃癌根治术	MMSE, WMS, WAIS	0
蔡淑女 2011 ^[12]	60:0	65~80	I~III	丙泊酚 1.5~2.0 mg·kg ⁻¹ 或七氟醚 8%	丙泊酚 6~10 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 或七氟醚	乳腺癌改良 根治术	MMSE	3
甘蓉辉 2011 ^[13]	29:41	>60	I~II	依托咪酯 0.3 mg·kg ⁻¹	丙泊酚 3~6 mg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹ 或异氟醚 1~2MAC	下腹部手术	MMSE	3
张红叶 2011 ^[14]	24:56	65~83	I~III	丙泊酚 1.5 mg·kg ⁻¹	丙泊酚 3~6 mg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 或七氟醚	胸科手术	MMSE	0
曾志文 2011 ^[15]	27:33	65~87	I~II	依托咪酯 0.2 mg·kg ⁻¹	丙泊酚 6 mg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ 或异氟醚 1.5%~2.5%	腹腔镜胆囊 切除术	MMSE, WMS, WAIS	2

N: 未提及

近。POCD可引起术后并发症的增加,延长患者的住院时间,增加社会医疗支出。另外,POCD患者由于人格、社交能力和认知能力及技巧的改变,丧失了生活自理能力,对家庭和社会造成一定的经济负担。因此,POCD的发病应该引起临床医生的足够重视。但是,目前POCD的发病机制尚不清楚,可能跟患者年龄、手术和麻醉等有关。

全身麻醉药引起POCD的具体发生机制尚不清楚。全身麻醉药的作用机制主要是增强γ-氨基丁酸(GABA_A)受体激活Cl⁻通道及直接激活GABA_A受体,增强抑制性突触后电位、拮抗N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)作用等有关。而GABA_A和NMDA受体作用与学习记忆等认知功能形成密切相关^[16-18]。临床经验表明丙泊酚麻醉与吸入气体麻醉都可能会引起老年人非心脏术后早期认知功能障碍,但两者引起POCD发生率

差异的报道不一。

本研究对丙泊酚与气体麻醉(七氟醚、异氟醚、氙气)后老年患者非心脏术后早期认知功能障碍发生率比较进行Meta分析,结果显示丙泊酚麻醉与氙气、七氟醚麻醉对引起老年人POCD发生率影响无明显差异,而丙泊酚麻醉后老年患者POCD发生率低于异氟醚麻醉后的POCD发生率,这可能是由于异氟醚抑制神经末梢对胆碱的摄取,限制了胆碱的合成,而乙酰胆碱是一种与学习和记忆密切相关的一种神经递质。另外,异氟醚可以诱导β-淀粉样蛋白(Aβ),增加其细胞毒性,促进神经细胞凋亡^[19]。Aβ是引起老年痴呆患者老年斑病理变化的主要成分,它能直接增加细胞内自由基聚集而诱发神经元凋亡而损害认知和记忆功能^[20]。丙泊酚是一种高脂溶性的静脉麻醉药,具有起效快、持续时间短、苏醒快而完全等优点,有研究表明丙泊酚通过增强GABA_A受

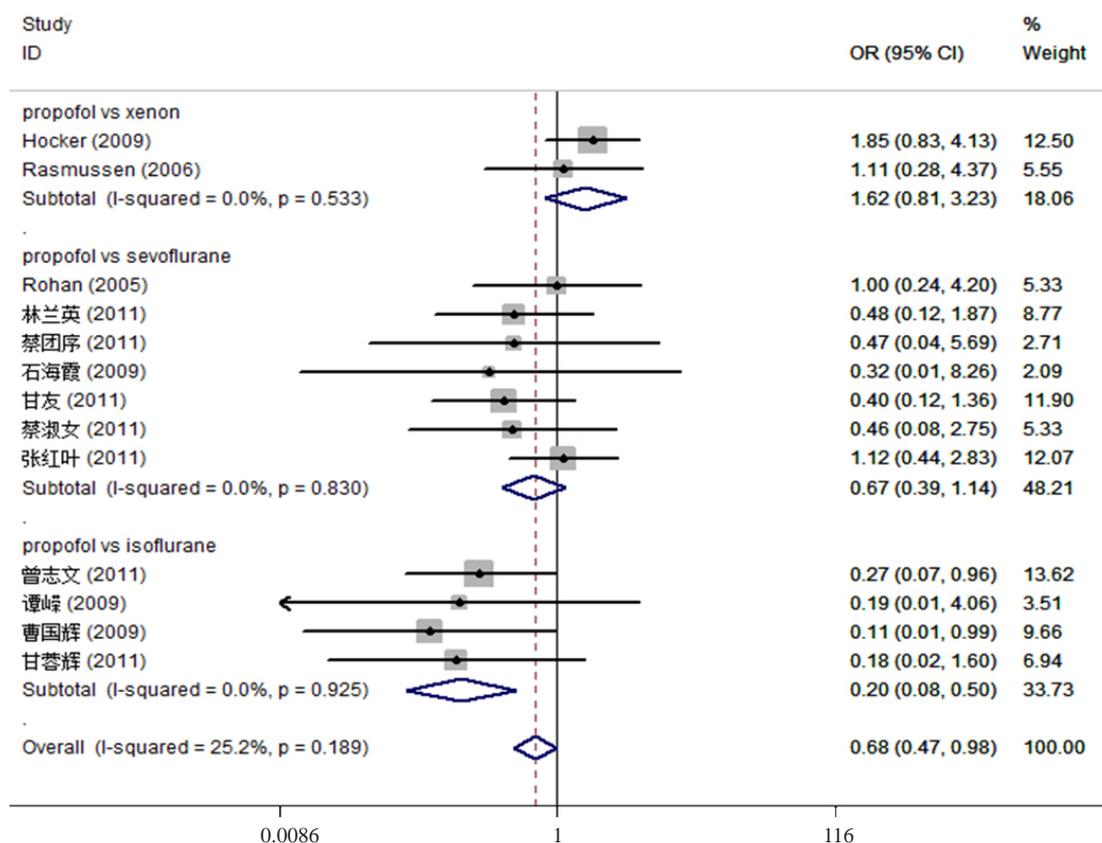


图1 丙泊酚麻醉与气体麻醉术后早期认知功能障碍发生率的比较

Fig.1 Comparison of the incidence of POCD between propofol and inhalation anesthesia.

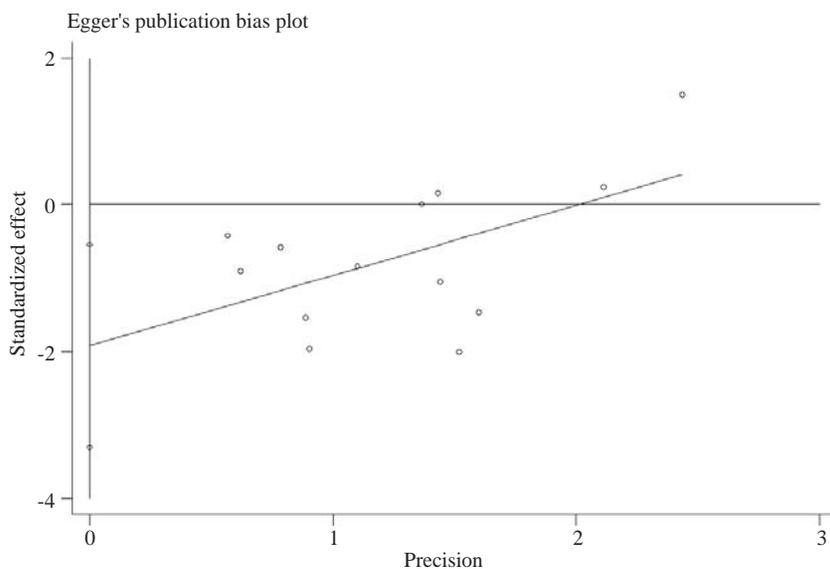


图2 Egger检验图

Fig 2 Egger's test.

体功能,抑制海马细胞突触的长时程增强表达而影响学习和记忆等认知功能。丙泊酚或气体麻醉都可能引起老年人术后认知功能障碍发生,具体发生机制还需进一步探索。本次综合评价显示丙泊酚麻醉后老年患者POCD发生率稍低于气体麻醉,提示丙泊酚可能更适合

临床上老年人麻醉使用。

本Meta分析Egger检验显示有发表偏倚,这可能与纳入研究的方法学质量不高和样本量较小等因素有关。另外,由于目前国际上对POCD的定义以及诊断尚无统一标准,各个研究对结果评价量表的选择和评估的

表2 敏感性分析

Tab.2 Sensitivity analysis

方法	异质性检验	效应模型	OR(95%CI)
更改效应模型	$P=0.189$	随机	0.63(0.39, 1.02)
去除最大权重文献[14]	$P=0.262$	固定	0.75(0.51, 1.10)
去除最小权重文献[8]	$P=0.149$	固定	0.69(0.48, 1.00)

差异也可能存在实施偏倚和测量偏倚。因此,我们对丙泊酚麻醉后老年患者POCD发生率比气体麻醉低的结论持谨慎态度,临床上需要设计更多大样本和高质量的随机对照试验来对此加以论证。

参考文献:

- [1] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study [J]. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-61.
- [2] Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with Meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22 SuPPI 3: 67-79.
- [3] Höcker J, StaPefeldt C, Leiendecker J, et al. Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery: a double-blinded randomized controlled Pilot study[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(5): 1068-76.
- [4] Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly[J]. *Can J Anaesth*, 2005, 52(2): 137-42.
- [5] Rasmussen LS, J. Jakobsson, comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 97(2): 154-9.
- [6] 林兰英, 林财珠. 丙泊酚对老年术后早期认知功能与炎性细胞因子的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(3): 254-6.
- [7] 蔡团序, 马新, 王克满. 丙泊酚和七氟醚对老年患者术后早期认知功能的影响[J]. *江苏医药*, 2011, 37(10): 1224-5.
- [8] 谭嵘. 丙泊酚和异氟烷对老年患者术中应激反应和术后认知功能恢复的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2009, 29(6): 1247-8.
- [9] 石海霞. 七氟醚对老年人腹部手术后认知功能的影响[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2009: 1-31.
- [10] 曹国辉, 瑞芬太尼和丙泊酚全凭静脉麻醉对老年患者术后认知功能的影响[J]. *实用预防医学*, 2009, 16(4): 1218-9.
- [11] 甘友. 异丙酚对开腹胃癌根治术患者术后早期认知功能和炎症因子的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(1): 95-6.
- [12] 蔡淑女, 方军. 异丙酚和七氟醚对老年乳腺癌患者术中应激反应和术后认知功能的影响[J]. *全科医学临床与教育*, 2011, 09(2): 134-6.
- [13] 甘蓉辉, 徐丽莉, 谢阿奇, 等. 异氟醚和异丙酚对老年患者术后认知功能的影响[J]. *西部医学*, 2011, 23(6): 1104-6.
- [14] 张叶红. 七氟醚麻醉对老年胸科手术患者术后认知功能障碍的影响及机制探讨[J]. *陕西医学杂志*, 2011, 40(9): 1201-3.
- [15] 曾志文, 张岳农, 魏伟. 异丙酚持续靶控输注对老年腹腔镜胆囊切除术的影响[J]. *中国内镜杂志*, 2011, 17(3): 251-4.
- [16] Kozinn J, Mao L, Arora A, et al. Inhibition of glutamatergic activation of extracellular signal-regulated protein kinases in hippocampal neurons by the intravenous anesthetic propofol [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(6): 1182-91.
- [17] Kingston S, Mao L, Yang L, et al. Propofol inhibits phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunits in neurons [J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(4): 763-9.
- [18] Fibuch EE, Wang JQ. Inhibition of the MAPK/ERK cascade: a potential transcription-dependent mechanism for the amnesic effect of anesthetic propofol [J]. *Neurosci Bull*, 2007, 23(2): 119-24.
- [19] Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta-protein accumulation [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(6): 1247-54.
- [20] Scholtzova H, Wadghiri YZ, Douadi M, et al. Memantine leads to behavioral improvement and amyloid reduction in Alzheimer's-disease-model transgenic mice shown as by micromagnetic resonance imaging [J]. *Neurosci Res*, 2008, 86(12): 2784-91.

(编辑:孙昌朋)