

乌司他丁联合帕瑞昔布钠对老年胸腹腔镜食管癌根治术患者认知功能的影响

司海超 司小萌 刘展 张新科 高毅 郭培霞

南阳市中心医院麻醉科 473000

通信作者:司小萌, Email: qiaosong2443@163.com

【摘要】 目的 探讨乌司他丁联合帕瑞昔布钠对老年胸腹腔镜食管癌根治术患者认知功能的影响。 方法 择期行食管癌根治术的患者 162 例,按随机数字表法分为乌司他丁组(39 例)、帕瑞昔布钠组(41 例)、联合组(42 例)和对照组(40 例)。乌司他丁组于切皮前静脉泵注 5 000 U/kg 乌司他丁,帕瑞昔布钠组于麻醉诱导前 10 min 静脉注射 40 mg 帕瑞昔布钠,联合组于麻醉诱导前 10 min 静脉注射 40 mg 帕瑞昔布钠、于切皮前静脉泵注 5 000 U/kg 乌司他丁,对照组按照联合组的方法给予等量的生理盐水。记录各组患者手术一般情况,分别于术前(T_0)、术毕(T_1)、术后 6 h(T_2)、术后 24 h(T_3)、术后 72 h(T_4)时,利用 ELISA 法检测血清丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,分别于 T_0 、 T_3 、 T_4 和术后 7 d(T_5)时应用简易智力状态检查(Mini-mental State Examination, MMSE)量表评估各组患者认知功能。 结果 与对照组比较, T_1 ~ T_4 时乌司他丁组、帕瑞昔布钠组和联合组血清 MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均降低($P<0.05$),而血清 GSH-Px、SOD 水平均升高($P<0.05$);与乌司他丁组和帕瑞昔布钠组比较, T_1 ~ T_4 时联合组血清 MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均降低($P<0.05$),而血清 GSH-Px、SOD 水平均升高($P<0.05$)。 T_3 、 T_4 时乌司他丁组、帕瑞昔布钠组、联合组 MMSE 评分较对照组升高($P<0.05$),联合组 MMSE 评分较乌司他丁组和帕瑞昔布钠组均升高($P<0.05$)。 T_3 时对照组、乌司他丁组、帕瑞昔布钠组和联合组术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)发生率分别为 35.0%、23.1%、24.4%和 14.3%,联合组低于对照组($P<0.05$)。 结论 乌司他丁联合帕瑞昔布钠应用于老年胸腹腔镜食管癌根治术患者可有效改善患者术后认知功能,其机制可能与减轻氧化应激及炎症反应有关。

【关键词】 胸腔镜检查; 食管癌根治术; 乌司他丁; 帕瑞昔布钠; 术后认知功能; 老年

基金项目: 河南省 2015 年科技发展计划(152300410164)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.02.005

Effect of ulinastatin combined with parecoxib on cognitive function in elderly patients undergoing combined thoracoscopic and laparoscopic esophagectomy

Si Haichao, Si Xiaomeng, Liu Zhan, Zhang Xinke, Gao Yi, Guo Peixia

Department of Anesthesiology, Nanyang City Center Hospital, Nanyang 473000, China

Corresponding author: Si Xiaomeng, Email: qiaosong2443@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of ulinastatin combined with parecoxib on cognitive function in elderly patients undergoing combined thoracoscopic and laparoscopic esophagectomy. **Methods** One hundred and sixty two cases of patients undergoing radical surgery for esophageal cancer were selected in our hospital. Patients were randomly divided into ulinastatin group ($n=39$), parecoxib group ($n=41$), combined group ($n=42$) and control group ($n=40$) by using random number tables method. Patients in the ulinastatin group were intravenously infused with 5 000 U/kg ulinastatin before skin incision, while in the parecoxib group were intravenous injected with 40 mg parecoxib, 10 min before induction of anesthesia. Patients in the combined group were intravenously infused with 5 000 U/kg ulinastatin before skin incision and intravenous injected with 40 mg parecoxib, 10 min before induction of anesthesia. Patients in the control group were given the same amount of normal saline according to the method of the combined group. The general conditions of patients in each group were recorded. Serum levels of malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), interleukin (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) at the time points of before operation (T_0), operation completed (T_1),

postoperative 6 h (T_2), postoperative 24 h (T_3), postoperative 72 h (T_4) respectively. The cognitive functions of patients in each group were evaluated by Mini-mental State Examination (MMSE) scale at the time points of T_0 , T_3 , T_4 and postoperative 7 d (T_5) respectively. **Results** Compared with the control group, the levels of MDA, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the ulinastatin group at T_1 - T_4 , the parecoxib group and the combined group were decreased ($P<0.05$) while the levels of GSH-Px and SOD were increased ($P<0.05$). Compared with the ulinastatin group and the parecoxib group, at T_1 - T_4 , the levels of MDA, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the combined group were decreased while the levels of GSH-Px and SOD were increased ($P<0.05$). Compared with the control group, at T_3 and T_4 , the MMSE scores in the ulinastatin group, parecoxib group and the combined group were increased ($P<0.05$). Compared with the ulinastatin group and the parecoxib group, at T_3 and T_4 , the MMSE scores in the combined group were increased ($P<0.05$). At T_3 , postoperative cognitive dysfunction incidence rates in the control group, ulinastatin group, parecoxib group and combined group were 35.0%, 23.1%, 24.4% and 14.3% respectively. All above parameters in the combined group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). **Conclusions** Application of ulinastatin combined with parecoxib in elderly patients undergoing combined thoracoscopic and laparoscopic esophagectomy could effectively improve postoperative cognitive function. The mechanism might be related to reducing oxidative stress and inflammatory reaction.

【Key words】 Thoracoscopy; Radical esophagectomy; Ulinastatin; Parecoxib; Postoperative cognitive dysfunction; Aged

Fund program: Henan Science and Technology Development Plan 2015 (152300410164)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.02.005

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 作为老年患者食管癌根治术术后常见并发症,不利于术后康复,给患者生存质量带来严重威胁^[1]。POCD 发生机制复杂,目前尚无特效的防治措施。研究发现,高龄、手术方式、麻醉药物、基础疾病等均与 POCD 发生密切相关^[2]。胸腹腔镜食管癌根治术是近年临床上推崇的一种创伤性小、手术视野好且不受双腔管影响的手术操作,但老年患者 POCD 发生率依然较高^[3]。有研究指出,氧化应激和炎症反应是导致老年患者食管癌根治术 POCD 发生的重要原因^[4]。乌司他丁作为广谱高效的蛋白酶抑制剂,在抑制手术创伤导致的炎症反应中发挥重要作用,可改善心脏手术患者术后早期认知功能;帕瑞昔布钠则是一种新型的非甾体类抗炎镇痛药,具有镇痛、抗炎等作用^[5-6]。本研究将二者联合应用于老年患者胸腹腔镜食管癌根治术,探讨其对患者炎症反应及认知功能的影响,以期 POCD 的临床防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料与分组

选取 2015 年 4 月—2017 年 5 月在南阳市中心医院择期行食管癌根治术的患者 162 例,男性 98 例,女性 64 例,年龄 (68 \pm 8) 岁 (60~79 岁),ASA 分级 I、II 级,体重 (62 \pm 8) kg (47~77 kg)。纳入标准:

① 初次行胸腹腔镜食管癌根治术;② 术前简易智力状态检查 (Mini-mental State Examination, MMSE) 评分 \geq 24 分。排除标准:① 文盲;② 长期服用抗抑郁药、镇静剂、免疫调节剂、抗炎药;③ 精神障碍、言语功能障碍、严重视听功能障碍;④ 心脏、神经系统手术史,脑血管意外史。采用随机数字表法将患者分为乌司他丁组 (39 例)、帕瑞昔布钠组 (41 例)、联合组 (42 例) 和对照组 (40 例)。本研究经南阳市中心医院伦理委员会审批通过,参与研究的所有患者均签署知情同意书。

1.2 麻醉方法

所有患者术前禁饮、禁食 10 h,麻醉前均不使用药物。入室后开放静脉通道,对 ECG、血压、心率、SpO₂ 及麻醉深度进行常规监测。麻醉诱导:咪达唑仑 (生产批号:20130807,江苏恩华药业股份有限公司) 0.05~0.10 mg/kg、芬太尼 (生产批号:1150809,宜昌人福药业有限责任公司) 2~4 μ g/kg、丙泊酚 (生产批号:GT029, AstraZeneca 公司,英国) 1.5~2.0 mg/kg、顺苯磺酸阿曲库铵 (生产批号:13070923,江苏恒瑞医药股份有限公司) 0.2~0.4 mg/kg 依次静脉注射,气管插管,行机械通气,呼吸频率 10~12 次/min,呼吸比 2:1, P_{ET}CO₂ 维持在 35~45 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。麻醉维持:1~3 mg \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹ 丙泊酚、0.12~0.18 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹ 顺苯磺酸阿曲库铵静脉泵注,1%~2% 的七氟醚 (生产批号:65140904,鲁南制药集团股份有限公司) 持续吸入,芬太尼间断静

脉注射,使 BIS 值维持在 40~50;所有患者深度麻醉后,若 MAP 下降幅度>基础值的 20%,则给予麻黄碱(生产批号:160403-1,东北制药集团第一制药有限公司)6 mg,若心率<50 次/min,则给予阿托品(生产批号:61605191,遂成药业股份有限公司)0.5 mg。

乌司他丁组于切皮前静脉泵注 5 000 U/kg 乌司他丁(生产批号:030905,广东天普生化医药股份有限公司),帕瑞昔布钠组于麻醉诱导前 10 min 静脉注射 40 mg 帕瑞昔布钠(生产批号:L36658,辉瑞制药有限公司);联合组于麻醉诱导前 10 min 静脉注射 40 mg 帕瑞昔布钠,于切皮前静脉泵注 5 000 U/kg 乌司他丁;对照组按联合组的方法给予等量生理盐水。所有手术操作均由同一组医师完成,术后转入 ICU,予患者自控静脉镇痛:0.1 mg/kg 地佐辛(生产批号:16030321,扬子江药业集团有限公司)+10 μg/kg 芬太尼+5 mg 托烷司琼(生产批号:14072906,瑞阳制药有限公司),生理盐水稀释至 100 ml,背景剂量 2 ml/h,锁定时间 15 min。

1.3 观察指标

记录各组患者手术时间、术中失血量、输血量、麻醉药物用量。

分别于术前(T₀)、术毕(T₁)、术后 6 h(T₂)、术后 24 h(T₃)、术后 72 h(T₄)时取外周静脉血 5 ml,室温放置 60 min,4 ℃下于 3 500 r/min(离心半径 8 cm)离心 10 min,取上清,保存于-70 ℃冰箱。利用 ELISA 法检测血清丙二醛(malondialdehyde,

MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及炎症因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平。试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,所有操作均在标准实验室按试剂盒说明完成。

分别于 T₀、T₃、T₄ 和术后 7 d(T₅)时由同一名经过训练的医师应用 MMSE 量表评估各组患者认知功能,为避免评估过程中学习效应,测试时采用了 4 个平行版本,即难度相近但非完全相同的版本;与 T₀ 时比较,若评分下降 ≥2 分,则判定为发生 POCD。记录各组患者 POCD 的发生率。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测量设计的方差分析,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

4 组患者年龄、性别比、体重、教育年限、合并症(高血压、糖尿病、高脂血症)、术前 MMSE 评分、手术时间、术中失血量、阿托品用量和麻黄碱用量差异无统计学意义(*P*>0.05,表 1);乌司他丁组、

表 1 4 组患者一般资料及术中资料比较

组别	例数(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别比(例,男/女)	体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	高血压[例(%)]
对照组	40	68±8	24/16	62±7	6.3±1.1	9(22.5)
乌司他丁组	39	68±8	22/17	62±8	6.5±1.3	8(20.5)
帕瑞昔布钠组	41	69±8	27/14	63±8	6.2±0.9	10(24.4)
联合组	42	68±8	25/17	62±8	6.4±1.2	9(21.4)
组别	例数(例)	糖尿病[例(%)]	高脂血症[例(%)]	术前 MMSE 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)	术中失血量(ml, $\bar{x} \pm s$)
对照组	40	4(10.0)	2(5.0)	26.8±1.5	281±48	262±71
乌司他丁组	39	4(10.3)	2(5.1)	27.2±1.7	286±52	271±76
帕瑞昔布钠组	41	5(12.2)	3(7.3)	27.0±1.6	279±46	258±67
联合组	42	5(11.9)	3(7.1)	27.3±1.8	284±50	265±73
组别	例数(例)	阿托品用量(μg, $\bar{x} \pm s$)	麻黄碱用量(mg, $\bar{x} \pm s$)	丙泊酚用量(mg, $\bar{x} \pm s$)	芬太尼用量(μg, $\bar{x} \pm s$)	
对照组	40	315±27	8±4	397±20	495±54	
乌司他丁组	39	292±18	9±6	318±27 ^{ab}	368±49 ^{ab}	
帕瑞昔布钠组	41	303±16	9±5	297±25 ^{ab}	350±41 ^{ab}	
联合组	42	286±14	9±5	270±18 ^a	201±32 ^a	

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与联合组比较,^b*P*<0.05;MMSE:简易智力状态检查

帕瑞昔布钠组和联合组患者丙泊酚和芬太尼用量低于对照组,且联合组低于乌司他丁组和帕瑞昔布钠组,差异有统计学意义($P<0.05$,表 1)。

2.2 血清 MDA、GSH-Px、SOD、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平

组间比较: $T_1\sim T_4$ 时乌司他丁组、帕瑞昔布钠组和联合组血清 MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$),而血清 GSH-Px、SOD 水平高于对照组($P<0.05$); $T_1\sim T_4$ 时联合组血清 MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平低于乌司他丁组和帕瑞昔布钠组($P<0.05$),而血清 GSH-Px、SOD 水平高于乌司他丁组和帕瑞昔布钠组($P<0.05$)。组内比较:与 T_0 比较, $T_1\sim T_4$ 时对照组、乌司他丁组和帕瑞昔布钠组血清 MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高($P<0.05$),而血清 GSH-Px、SOD 水平降低($P<0.05$), $T_1\sim T_3$ 时联合组血清 MDA、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平升高

($P<0.05$),而血清 GSH-Px、SOD 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

2.3 MMSE 评分

组间比较: T_3 、 T_4 时乌司他丁组、帕瑞昔布钠组和联合组 MMSE 评分高于对照组($P<0.05$); T_3 、 T_4 时联合组 MMSE 评分高于乌司他丁组和帕瑞昔布钠组($P<0.05$)。组内比较:与 T_0 比较, T_3 、 T_4 时对照组、乌司他丁组和帕瑞昔布钠组 MMSE 评分均降低, T_5 时对照组 MMSE 评分降低, T_3 时联合组 MMSE 评分降低,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。

2.4 POCD 发生率

组间比较: T_3 时联合组 POCD 发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$); T_4 、 T_5 时联合组、帕瑞昔布钠组和乌司他丁组 POCD 发生率低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。组内比较:与 T_3 时比较, T_4 、 T_5 时对照组 POCD 发生率均降低($P<$

表 2 4 组患者血清 MDA、GSH-Px、SOD、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数(例)	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
MDA(nmol/L)	对照组	40	4.9 \pm 0.8	9.8 \pm 1.5 ^c	15.4 \pm 1.4 ^c	12.3 \pm 1.5 ^c	10.1 \pm 1.2 ^c
	乌司他丁组	39	5.1 \pm 0.9	7.5 \pm 1.2 ^{abc}	11.5 \pm 1.3 ^{abc}	9.6 \pm 1.4 ^{abc}	8.3 \pm 1.1 ^{abc}
	帕瑞昔布钠组	41	5.2 \pm 1.1	7.8 \pm 1.6 ^{abc}	11.1 \pm 1.0 ^{abc}	9.8 \pm 1.3 ^{abc}	8.5 \pm 1.3 ^{abc}
	联合组	42	5.0 \pm 1.0	6.7 \pm 1.3 ^{ac}	9.4 \pm 0.9 ^{ac}	8.2 \pm 1.1 ^{ac}	5.4 \pm 1.0 ^a
GSH-Px($\times 10^3$ U/L)	对照组	40	42 \pm 8	26 \pm 5 ^c	18 \pm 4 ^c	20 \pm 5 ^c	27 \pm 6 ^c
	乌司他丁组	39	42 \pm 8	29 \pm 5 ^{abc}	22 \pm 7 ^{abc}	25 \pm 5 ^{abc}	34 \pm 6 ^{abc}
	帕瑞昔布钠组	41	40 \pm 7	30 \pm 6 ^{abc}	22 \pm 7 ^{abc}	25 \pm 5 ^{abc}	34 \pm 6 ^{abc}
	联合组	42	40 \pm 8	35 \pm 7 ^{ac}	28 \pm 6 ^{ac}	30 \pm 6 ^{ac}	40 \pm 7 ^a
SOD($\times 10^3$ U/L)	对照组	40	51 \pm 8	39 \pm 7 ^c	32 \pm 6 ^c	34 \pm 6 ^c	39 \pm 6 ^c
	乌司他丁组	39	51 \pm 8	44 \pm 7 ^{abc}	37 \pm 7 ^{abc}	40 \pm 6 ^{abc}	44 \pm 7 ^{abc}
	帕瑞昔布钠组	41	51 \pm 8	44 \pm 7 ^{abc}	35 \pm 6 ^{abc}	40 \pm 6 ^{abc}	44 \pm 8 ^{abc}
	联合组	42	50.1 \pm 7.4	46.8 \pm 7.4 ^{ac}	39.6 \pm 6.8 ^{ac}	44.8 \pm 6.2 ^{ac}	49.2 \pm 6.9 ^a
IL-1 β (ng/L)	对照组	40	27.6 \pm 2.9	47.3 \pm 3.8 ^c	58.5 \pm 4.1 ^c	43.2 \pm 3.7 ^c	37.5 \pm 3.4 ^c
	乌司他丁组	39	26.9 \pm 2.6	42.5 \pm 3.5 ^{abc}	46.2 \pm 3.9 ^{abc}	39.5 \pm 4.1 ^{abc}	32.7 \pm 4.0 ^{abc}
	帕瑞昔布钠组	41	27.1 \pm 2.7	41.9 \pm 3.2 ^{abc}	47.1 \pm 4.3 ^{abc}	40.1 \pm 4.4 ^{abc}	33.2 \pm 4.2 ^{abc}
	联合组	42	27.3 \pm 3.0	35.7 \pm 2.9 ^{ac}	40.3 \pm 3.8 ^{ac}	32.1 \pm 3.4 ^{ac}	26.9 \pm 2.8 ^a
IL-6(ng/L)	对照组	40	15.2 \pm 2.8	51.6 \pm 7.7 ^c	72.5 \pm 8.8 ^c	38.5 \pm 6.5 ^c	29.8 \pm 6.4 ^c
	乌司他丁组	39	15.6 \pm 3.2	42.8 \pm 6.9 ^{abc}	58.6 \pm 7.6 ^{abc}	30.2 \pm 7.1 ^{abc}	21.2 \pm 5.8 ^{abc}
	帕瑞昔布钠组	41	15.2 \pm 3.0	43.2 \pm 7.2 ^{abc}	60.2 \pm 8.0 ^{abc}	29.5 \pm 6.8 ^{abc}	20.6 \pm 5.6 ^{abc}
	联合组	42	15.9 \pm 3.4	37.4 \pm 6.5 ^{ac}	50.2 \pm 7.7 ^{ac}	20.4 \pm 6.7 ^{ac}	16.3 \pm 3.7 ^a
TNF- α (ng/L)	对照组	40	13.8 \pm 2.4	20.5 \pm 3.1 ^c	31.4 \pm 3.5 ^c	22.3 \pm 2.8 ^c	19.2 \pm 2.5 ^c
	乌司他丁组	39	14.1 \pm 2.8	17.6 \pm 2.9 ^{abc}	25.6 \pm 4.1 ^{abc}	19.2 \pm 3.1 ^{abc}	16.7 \pm 2.2 ^{abc}
	帕瑞昔布钠组	41	13.6 \pm 2.1	18.1 \pm 3.3 ^{abc}	26.1 \pm 4.5 ^{abc}	19.6 \pm 3.3 ^{abc}	15.9 \pm 2.0 ^{abc}
	联合组	42	14.0 \pm 3.0	16.0 \pm 2.8 ^{ac}	21.2 \pm 3.9 ^{ac}	17.1 \pm 2.8 ^{ac}	13.6 \pm 2.4 ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与联合组比较,^b $P<0.05$;与 T_0 时比较,^c $P<0.05$; T_0 :术前; T_1 :术毕; T_2 :术后 6 h; T_3 :术后 24 h; T_4 :术后 72 h;MDA:丙二醛;GSH-Px:谷胱甘肽过氧化物酶;SOD:超氧化物歧化酶

表 3 4 组患者不同时点 MMSE 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	T ₀	T ₃	T ₄	T ₅
对照组	40	28.6±0.9	21.3±0.8 ^c	24.8±0.9 ^c	26.3±0.7 ^c
乌司他丁组	39	28.9±0.7	23.2±0.9 ^{abc}	26.4±0.8 ^{abc}	27.8±0.6
帕瑞昔布钠组	41	28.1±1.0	23.5±0.7 ^{abc}	26.1±0.6 ^{abc}	27.3±0.5
联合组	42	28.2±0.8	24.8±1.0 ^c	27.6±0.7 ^a	28.4±1.1

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与联合组比较,^b $P < 0.05$;与 T₀ 比较,^c $P < 0.05$;T₀:术前;T₃:术后 24 h;T₄:术后 72 h;T₅:术后 7 d;MMSE:简易智力状态检查

0.05), T₅ 时乌司他丁组、帕瑞昔布钠组和联合组 POCD 发生率均降低($P < 0.05$, 表 4)。

表 4 4 组患者不同时点 POCD 发生率比较[例(%)]

组别	例数(例)	T ₃	T ₄	T ₅
对照组	40	14(35.0)	6(15.0) ^b	2(5.0) ^b
乌司他丁组	39	9(23.1)	4(10.3)	0(0) ^b
帕瑞昔布钠组	41	10(24.4)	4(9.8)	0(0) ^b
联合组	42	6(14.3) ^a	2(4.8)	0(0) ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 T₃ 比较,^b $P < 0.05$;T₃:术后 24 h;T₄:术后 72 h;T₅:术后 7 d;POCD:术后认知功能障碍

3 讨 论

POCD 作为老年患者术后高发的并发症,可导致神经认知功能损伤,出现记忆力减退、人格改变、神经错乱、焦虑等症状,给个人、家庭及社会带来沉重负担^[7]。目前 POCD 病因尚未明确,年龄、麻醉、手术操作、基础疾病等均可能与之有关^[8]。微创技术在食管癌手术中的应用,在减少对呼吸、循环系统影响及促进术后恢复中发挥重要作用,但由于根治术操作创伤性大,术后疼痛依旧明显^[9],且对认知功能影响依然较大^[10]。有研究指出,手术创伤引发应激导致中枢神经系统炎症级联反应,而大量释放的炎症因子在介导 POCD 发生中发挥重要作用^[11]。乌司他丁作为临床上常用的蛋白酶抑制剂,在抑制炎症反应、减少内脏器官损伤中发挥重要作用^[12-13]。帕瑞昔布钠在抑制围手术期炎症反应、减少术中及术后疼痛中发挥重要作用^[14]。有研究指出,乌司他丁复合帕瑞昔布钠可改善老年患者髌关节置换术后早期细胞免疫^[15]。本研究将乌司他丁联合帕瑞昔布钠应用于老年胸腹腔镜食管癌根治术,结果显示,乌司他丁可减少麻醉药物用量。黄松等^[15]将乌司他丁复合帕瑞昔布钠应用于老年患者髌关节置换术,发现乌司他丁可有效减少麻醉药物用量。马丽丽等^[16]将乌

司他丁联合右美托咪定应用于老年食管癌患者时得到了同样的结论,并指出乌司他丁减少麻醉药物用量可能是降低 POCD 发生的原因之一。

MDA 作为脂质过氧化终产物,是反映脂质过氧化的标志物,GSH-Px、SOD 作为重要的抗氧化酶,其在清除自由基、拮抗氧化应激反应、维持氧化-抗氧化平衡中发挥重要作用^[17]。本研究结果显示,与 T₀ 时比较,对照组、乌司他丁组和帕瑞昔布钠组在 T₁~T₄ 时,联合组在 T₁~T₃ 时血清 MDA 水平升高,而血清 GSH-Px、SOD 水平降低,说明患者出现氧化应激反应;同时,与对照组比较,乌司他丁组、帕瑞昔布钠组和联合组在 T₁~T₄ 时血清 MDA 水平降低,而血清 GSH-Px、SOD 水平升高,且与乌司他丁组和帕瑞昔布钠组比较,联合组在 T₁~T₄ 时血清 MDA 水平降低,而血清 GSH-Px、SOD 水平升高,说明乌司他丁和帕瑞昔布钠均有一定的抗氧化应激作用,且二者联合作用更为明显。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 作为重要的炎症因子,是炎症反应及炎症级联反应的重要标志物^[18]。本研究结果显示,与 T₀ 时比较,对照组、乌司他丁组和帕瑞昔布钠组在 T₁~T₄ 时,联合组在 T₁~T₃ 时血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平均升高,说明食管癌根治术患者围手术期发生炎症反应;同时,与对照组比较,乌司他丁组、帕瑞昔布钠组和联合组在 T₁~T₄ 时血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低,且二者联合更为明显,说明乌司他丁和帕瑞昔布钠可有效抑制患者围手术期炎症反应,二者联合在抑制炎症反应时效果更为明显。本研究结果显示,与乌司他丁组和帕瑞昔布钠组比较,联合组在 T₃、T₄ 时 MMSE 评分升高,说明乌司他丁和帕瑞昔布钠联合应用可有效改善患者认知功能;同时,乌司他丁和帕瑞昔布钠可减少患者 POCD 发生率,且以二者联合时尤为明显,提示乌司他丁和帕瑞昔布钠联合可有效减少 POCD 发生。

综上所述,乌司他丁联合帕瑞昔布钠应用于老年胸腹腔镜食管癌根治术患者可有效改善患者术后认知功能,其机制可能与减轻氧化应激及炎症反应、减少麻醉药物用量等有关。但由于本研究是单中心的研究,且只是从氧化应激及炎症反应角度探讨有关机制,尚需进一步扩充样本量开展多中心的研究,并探讨其他可能的机制,以期为乌司他丁及帕瑞昔布钠临床推广应用提供充足的证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 姜徽,李元海,周磊,等.不同镇痛方法对老年食管癌患者术后疼痛及早期认知功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2016,32(5):472-475.
- [2] 张婧,陈岩,容俊芳.术后认知功能障碍影响因素的研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2017,16(2):113-116. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2017.02.026.
- [3] 张宏伟,张新安,李文瑶,等.右美托咪定对胸腔镜食管癌根治术老年患者认知功能及血清炎症因子、神经损伤标志物水平的影响[J].山东医药,2017,57(23):75-77. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2017.23.023.
- [4] Mitsui T, Fukatsu K, Yanagawa M, et al. Truncal vagotomy temporarily decreases the pro- and anti-inflammatory cytokine levels in the small intestine [J]. Surg Today, 2014, 44 (6): 1123-1127. DOI:10.1007/s00595-013-0717-z.
- [5] 汪懿,文怀昌,金孝炬,等.乌司他丁对中国人群心脏术后脑损伤及早期认知功能影响的 Meta 分析 [J]. 长治医学院学报, 2017, 31 (2): 120-124. DOI:10.3969/j.issn.1006-0588.2017.02.012.
- [6] Wei W, Zhao T, Li Y. Efficacy and safety of parecoxib sodium for acute postoperative pain: a Meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(2): 525-531. DOI:10.3892/etm.2013.1172.
- [7] Umholtz M, Nader ND. Anesthetic immunomodulation of the neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction[J]. Immunol Invest, 2017, 46 (8): 805-815. DOI:10.1080/08820139.2017.1373898.
- [8] 周倩,林献忠.围术期认知功能障碍发生、发展的影响因素[J].医学综述,2017,23(9):1766-1770. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2017.09.021.
- [9] 原艳,谭晓骏,王倩,等.帕瑞昔布钠用于胸腹腔镜联合食管癌根治术患者的超前镇痛效果观察 [J]. 医学临床研究, 2017, 34 (4): 827-829. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2017.04.071.
- [10] 陈亚秋,滕辉,周海燕.老年患者胸腔镜术后早期认知功能障碍的影响因素[J].中国老年学杂志,2017,37(20):5102-5104. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.20.066.
- [11] Miao HH, Zhang Y, Ding GN, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates isoflurane/surgery-induced cognitive dysfunction via inhibiting neuroinflammation and oxidative stress [J]. Biomed Environ Sci, 2017, 30(5): 363-372. DOI:10.3967/bes2017.047.
- [12] Wang WK, Lu QH, Wang X, et al. Ulinastatin attenuates diabetes-induced cardiac dysfunction by the inhibition of inflammation and apoptosis[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2497-2504. DOI:10.3892/etm.2017.4824.
- [13] Feng C, Su X, Zhou X, et al. Early peritoneal lavage with ulinastatin improves outcome and enhances multi-organ protection in a model of severe acute pancreatitis [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(4): 1171-1177. DOI:10.3892/etm.2015.2251.
- [14] Essex MN, Xu H, Parsons B, et al. Parecoxib relieves pain and has an opioid-sparing effect following major gastrointestinal surgery [J]. Int J Gen Med, 2017, 10: 319-327. DOI:10.2147/IJGM.S143837.
- [15] 黄松,华福洲,张静,等.乌司他丁复合帕瑞昔布钠对老年患者髋关节置换术后早期细胞免疫及认知功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2017,33(4):321-325. DOI:10.3969/j.issn.1004-5805.2017.04.002.
- [16] 马丽丽,顾连兵,高蓉,等.乌司他丁联合右美托咪定对老年食管癌患者术后认知功能的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2017,38(2):118-122. DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4378.2017.02.006.
- [17] Yang GL, Jia LQ, Wu J, et al. Effect of tanshinone IIA on oxidative stress and apoptosis in a rat model of fatty liver [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4639-4646. DOI:10.3892/etm.2017.5162.
- [18] Deng Z, Wang Y, Zhou L, et al. High salt-induced activation and expression of inflammatory cytokines in cultured astrocytes [J]. Cell Cycle, 2017, 16(8): 785-794. DOI:10.1080/15384101.2017.1301330.

(本文编辑:祁寒)