

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.35.012
文章编号: 1005-8982 (2018) 35-0059-05

不同麻醉深度对小儿术后认知功能障碍及炎症细胞因子的影响*

周奇韬, 蒋毅, 陈婕婧, 李奕铮

(浙江中医药大学附属温州中西医结合医院 麻醉科, 浙江 温州 325003)

摘要: 目的 探讨不同麻醉深度对小儿术后认知功能障碍(POCD)及炎症细胞因子的影响。**方法** 选择 2017 年 7 月—2018 年 8 月于温州市中西医结合医院麻醉科择期行骨科手术患儿 60 例, 年龄 6~8 岁。根据不同麻醉深度分为 3 组: A 组术中脑电双频谱指数(BIS)维持 50~59, B 组术中 BIS 维持 40~49, C 组术中 BIS 维持 30~39, 每组 20 例。3 组患儿分别在术前 1 d 及术后 1、3 和 7 d 采用 MMSE 量表和 MoCA 量表进行评估, 统计患儿的 POCD 发生率; 分别于术前 1 d、术毕, 以及术后 1、3 和 7 d 检测 3 组患儿血清 IL-6、IL-10、S-100 β 蛋白水平。**结果** 3 组术前 1 d 及术后 1、3 和 7 d 的 MMSE、MoCA 评分比较结果: 不同时间点的 MMSE、MoCA 评分有差别 ($P < 0.05$), 3 组 MMSE、MoCA 评分有差别 ($P < 0.05$), 3 组 MMSE、MoCA 评分变化趋势有差别 ($P < 0.05$)。术后 1 和 3 d, 3 组 POCD 发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组术前 1 d、术毕, 以及术后 1、3 和 7 d 患儿血清 IL-6、IL-10、S-100 β 蛋白水平比较结果: 不同时间点血清 IL-6、IL-10、S-100 β 蛋白水平有差别 ($P < 0.05$), 3 组血清 IL-6、IL-10、S-100 β 蛋白水平有差别 ($P < 0.05$), 3 组血清 IL-6、IL-10、S-100 β 蛋白水平变化趋势有差别 ($P < 0.05$)。**结论** 低麻醉深度(BIS 维持在 50~59)可降低小儿全身麻醉术后炎症因子水平和 POCD 发生率, 减轻脑损伤。

关键词: 认知障碍; 细胞因子; 全身麻醉; 小儿

中图分类号: R614

文献标识码: A

Effect of different anesthetic depths on postoperative cognitive dysfunction and inflammatory cytokines in children*

Qi-tao Zhou, Yi Jiang, Jie-qiang Chen, Yi-zheng Li

(Department of Anesthesiology, Wenzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital
Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325003, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of different depths of anesthesia on postoperative cognitive dysfunction (POCD) and inflammatory cytokines in children. **Methods** Sixty children aged 6-8 years who underwent orthopedic surgery in Wenzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from July 2017 to September 2018 were selected. According to different anesthetic depths, they were divided into three groups: group A [intraoperative bispectral index (BIS) maintained at 50-59], group B (intraoperative BIS maintained at 40-49) and group C (intraoperative BIS maintained at 30-39), with 20 cases in each group. The MMSE scale and MoCA scale were used to evaluate the incidences of POCD in the three groups 1 day before operation and on the 1st, 3rd and 7th days after surgery. And the serum levels of IL-6, IL-10 and S-100 β in the three groups of children were detected 1

收稿日期: 2018-09-12

* 基金项目: 浙江省温州市科技局公益性社会发展(医疗卫生)科技项目(No: Y20170657)

day before operation, at the end of operation, and 1, 3 and 7 days after operation. **Results** Analysis of variance using repeated measurement design showed that there were differences in MMSE and MoCA scores at different time points ($P < 0.05$), there were also differences in MMSE and MoCA scores among the three groups ($P < 0.05$), there were differences in the change trends of MMSE and MoCA scores among the three groups ($P < 0.05$). On the 1st and 3rd days after operation, there was no significant difference in the incidence of POCD among the three groups ($P > 0.05$). There were differences in serum levels of IL-6, IL-10 and S-100 β protein at different time points ($P < 0.05$), there were differences in serum levels of IL-6, IL-10 and S-100 β protein among the three groups ($P < 0.05$), and there were also differences in the change trends of serum IL-6, IL-10 and S-100 β protein levels among the three groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Low anesthesia depth (BIS maintained at 50-59) can decrease the levels of inflammatory factors and the incidence of POCD in children after general anesthesia and reduce brain damage.

Keywords: cognitive dysfunction; inflammatory cytokines; general anesthesia; children

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 即手术后认知功能的减退, 表现为麻醉手术后记忆力、语言表达、学习等认知能力的减退, 以及出现神经系统并发症等^[1-3]。有文献指出, 不同麻醉深度对患者术后 POCD 发生有密切关系, POCD 的发生机制可能与炎症因子有关^[4]。POCD 的发生可降低小儿术后对不良因素的耐受性, 容易引起并发症, 以及影响小儿的神经系统^[5-6]。本研究旨在探索不同深度麻醉对小儿 POCD 的发生及炎症细胞因子的影响, 为降低 POCD 发生提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 7 月—2018 年 8 月于温州市中西医结合医院麻醉科择期行骨科手术的患儿 60 例。其中, 年龄 6 ~ 8 岁, ASA I、II 级, 包括行四肢骨折切开复位内固定术、骨肿瘤切除术等。患儿入室后根据计算机产生的随机数字, 将 60 例患儿分为 3 种不同麻醉深度, 每组 20 例。A 组脑电双频谱指数 (bispectral index, BIS) 维持 50 ~ 59, B 组 BIS 维持 40 ~ 49, C 组 BIS 维持 30 ~ 39。本研究遵循的程序符合本院人体试验委员会制定的伦理学标准, 征得受试对象监护人知情同意, 并签署临床研究知情同意书。

1.2 方法

患儿常规禁食 6 h, 禁饮 2 h, 均不使用术前用药。入室后开放静脉, 连接监护仪、BIS 监测, 监测心电图, 无创血压、脉搏血氧饱和度 (blood oxygen saturation, SpO₂)。所有患儿采用全凭静脉麻醉。麻醉诱导: 给予丙泊酚 1 ~ 3 mg/kg, 芬太尼 2 μ g/kg, 罗库溴铵 0.6 ~ 1.2 mg/kg。气管插管成功后采取容量控制模式机械通气, 潮气量 10 ml/kg, 呼吸频

率 14 ~ 24 bpm。麻醉维持: 静脉输注瑞芬太尼 6 μ g/(kg·h), 间断给予罗库溴铵, 术中根据 BIS 值调整丙泊酚输注速度, 使 3 组 BIS 值维持在相应范围。术中患儿心率 <60 次/min, 静注阿托品 0.01 mg/kg; 血压 <30% 基础值, 静注麻黄碱 0.5 ~ 1.0 mg/kg。术毕患儿呼吸通畅、有意识体动、SpO₂>95%、潮气量恢复至 6 ~ 8 ml/kg 时拔管。数据采集: 术前 1 d 由专人访视患儿, 记录患儿基本信息, 并且进行认知功能评分, 评估是否纳入本研究。术前记录包括年龄、性别、体重、文化程度、实验室检查异常数值等。术中记录每个患儿的麻醉时间、手术时间、术中出血量、输血量、补液量及拔管时间; 术毕观察患儿临床表现, 有无恶心、呕吐及烦躁等; 术后 1、3 和 7 d 随访患儿, 由同一测试者对患儿进行认知功能评分, 记录术后情况、特殊临床表现。

1.3 观察指标

1.3.1 认知功能评分及 POCD 判定 采用校正简易智能状态检查量表 (MMSE) 进行认知功能评分。总分 30 分, 未受教育分界值 17 分, 每接受 1 年教育分界值加 1 分, 接受教育 >6 年者分界值为 24 分。术前认知功能评分低于分界值者为认知功能缺损, 排除本研究课题。术后总分较术前下降 ≥ 2 分为认知功能下降, 判断为发生 POCD。在行重复神经精神功能测试时, 患儿对大部分内容能够熟悉并且记住, 而形成认知功能改善的错觉, 患儿可能认知功能没有改善或者认知功能和第一次评测一样, 即学习效应。为降低学习效应, 在术后行问卷评估时进行适当的修改, 如问题的名称、地点等, 由测试者在测试前后进行适当的平行变化。

1.3.2 蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) MoCA 量表满分 30 分, <26 分或低于术前基础值 2 分, 为发生 POCD。

1.3.3 IL-6、IL-10、S-100β 分别于术前 1 d、术毕, 以及术后 1、3、7 d 采集患儿晨起空腹肘静脉血 2 ml, 采用酶联免疫吸附法测定血清 IL-6、IL-10、S-100β 蛋白水平, 试剂盒购自北京方程生物科技有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用重复测量设计的方差分析; 计数资料以百分率 (%) 表示, 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

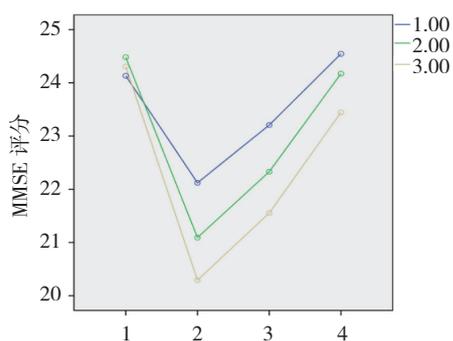
2.1 3 组患儿手术前后 MMSE、MoCA 评分比较

3 组患儿术前 1 d, 以及术后 1、3 和 7 d 的 MMSE 评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 MMSE 评分有差别 ($F = 87.819, P = 0.000$); ② 3 组 MMSE 评分有差别 ($F = 21.713, P = 0.000$); ③ 3 组 MMSE 评分变化趋势有差别 ($F = 2.881, P = 0.011$)。见表 1 和图 1。

表 1 3 组患儿不同时间点的 MMSE 评分比较

($n = 20, \bar{x} \pm s$)

组别	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
A 组	24.21 ± 1.25	22.41 ± 1.04	23.11 ± 1.24	24.31 ± 1.22
B 组	24.47 ± 1.14	21.02 ± 1.24	22.14 ± 1.04	24.11 ± 1.17
C 组	24.36 ± 1.18	20.25 ± 1.13	21.45 ± 1.12	23.48 ± 1.14



1: 术前 1 d; 2: 术后 1 d; 3: 术后 3 d; 4: 术后 7 d

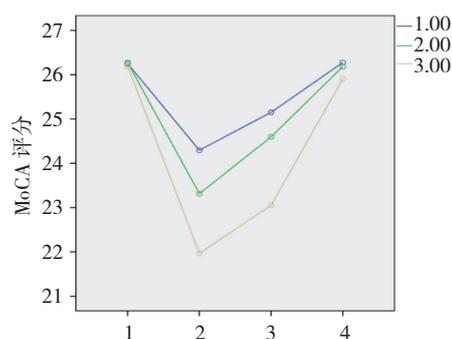
图 1 3 组患儿 MMSE 评分变化趋势

3 组患儿术前 1 d, 以及术后 1、3 和 7 d 的 MoCA 评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 MoCA 评分有差别 ($F = 96.533, P = 0.000$); ② 3 组 MoCA 评分有差别 ($F = 25.685, P = 0.000$); ③ 3 组 MoCA 评分变化趋势有差别 ($F = 5.147, P = 0.000$)。见表 2 和图 2。

表 2 3 组患儿不同时间点的 MoCA 评分比较

($n = 20, \bar{x} \pm s$)

组别	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
A 组	26.32 ± 1.15	24.41 ± 1.24	25.11 ± 1.34	26.28 ± 1.13
B 组	26.34 ± 1.14	23.02 ± 1.12	24.24 ± 1.14	26.21 ± 1.14
C 组	26.36 ± 1.18	22.14 ± 1.11	23.19 ± 1.23	25.68 ± 1.21



1: 术前 1 d; 2: 术后 1 d; 3: 术后 3 d; 4: 术后 7 d

图 2 3 组患儿 MoCA 评分变化趋势

2.2 3 组患儿术后 POCD 发生率比较

术后 1、3 和 7 d, 3 组 POCD 发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组患儿不同时间点的 POCD 发生率比较

[$n = 20, \text{例}(\%)$]

组别	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
A 组	4 (20)	1 (5)	0 (0)
B 组	7 (35)	4 (20)	0 (0)
C 组	9 (45)	5 (25)	1 (5)
χ^2 值	1.129	0.914	-
P 值	0.288	0.339	1.000

2.3 3 组患儿血清 IL-6、IL-10、S-100β 蛋白水平比较

2.3.1 IL-6 3 组患儿术前 1 d、术毕, 以及术后 1、3 和 7 d 血清 IL-6、IL-10、S-100β 蛋白水平比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的血清 IL-6、IL-10、S-100β 蛋白水平有差别 ($F = 157.762、121.385$ 和 $229.003, P = 0.000$); ② 3 组血清 IL-6、IL-10、S-100β 水平有差别 ($F = 24.278、6.010$ 和 $19.915, P = 0.000、0.004$ 和 0.000); ③ 3 组血清 IL-6、S-100β 水平变化趋势有差别 ($F = 2.601$ 和 $3.452, P = 0.010$ 和 0.001), 3 组血清 IL-10 水平变化趋势无差别 ($F = 2.475, P = 0.033$)。见表 4 ~ 6 和图 3 ~ 5。

表 4 3 组患儿不同时间点的血清 IL-6 水平比较 (n=20, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

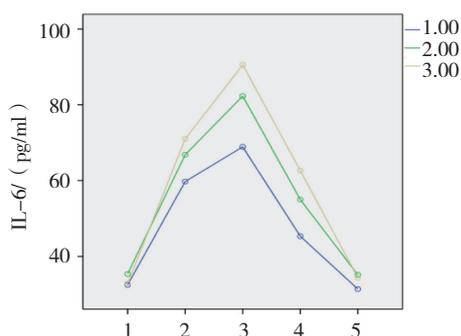
组别	术前 1 d	术毕	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
A 组	33.21 ± 9.21	55.34 ± 15.24	69.45 ± 17.24	49.24 ± 11.96	31.24 ± 9.14
B 组	36.24 ± 8.96	63.24 ± 11.27	77.24 ± 16.85	55.96 ± 12.93	35.42 ± 7.63
C 组	34.52 ± 6.85	70.24 ± 12.36	88.63 ± 17.21	66.24 ± 13.24	34.96 ± 9.85

表 5 3 组患儿不同时间点的血清 IL-10 表达水平比较 (n=20, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前 1 d	术毕	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
A 组	20.14 ± 6.24	33.52 ± 8.72	55.63 ± 14.58	49.68 ± 14.63	33.52 ± 8.47
B 组	21.63 ± 7.32	37.52 ± 9.82	60.85 ± 15.84	51.94 ± 13.24	36.58 ± 9.14
C 组	21.52 ± 5.94	40.63 ± 11.25	65.83 ± 14.97	56.25 ± 17.51	35.85 ± 7.94

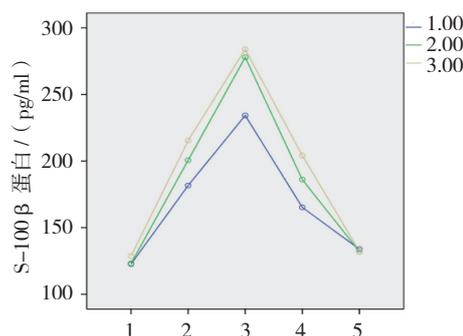
表 6 3 组患儿不同时间点的血清 S-100β 水平比较 (n=20, pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前 1 d	术毕	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
A 组	122.25 ± 22.25	183.24 ± 26.35	231.25 ± 33.25	172.26 ± 25.96	130.28 ± 20.21
B 组	123.36 ± 24.36	201.52 ± 36.59	273.38 ± 37.94	190.25 ± 30.92	128.36 ± 28.84
C 组	130.25 ± 21.76	216.58 ± 26.84	280.52 ± 30.74	200.25 ± 21.24	130.52 ± 24.26



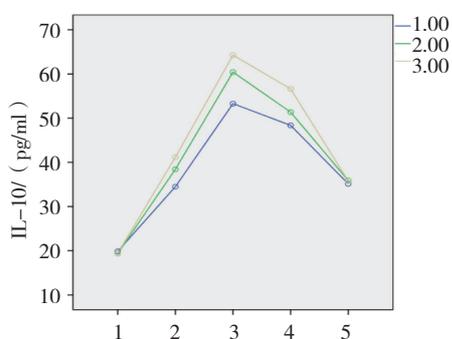
1: 术前 1 d; 2: 术毕; 3: 术后 1 d; 4: 术后 3 d; 5: 术后 7 d

图 3 3 组患儿血清 IL-6 变化趋势



1: 术前 1 d; 2: 术毕; 3: 术后 1 d; 4: 术后 3 d; 5: 术后 7 d

图 5 3 组患儿血清 S-100β 蛋白变化趋势



1: 术前 1 d; 2: 术毕; 3: 术后 1 d; 4: 术后 3 d; 5: 术后 7 d

图 4 3 组患儿血清 IL-10 变化趋势

3 讨论

手术后患者出现记忆力受损、人格改变、精神错乱、焦虑等，患者的自理能力及认知能力降低是 POCD 的主要表现，影响患者术后的康复及生活质量^[7]。目前 POCD 发生机制不十分明确，多数学者认为 POCD 的发生主要与患者自身因素、麻醉因素及手术因素等有关^[7]。研究认为，BIS 与丙泊酚等全身麻醉药物的镇静程度有高度的一致性，可用来反映术中意识及镇静水平的变化^[8]。术中应用 BIS 监测可避免麻醉过程中麻醉程度上下幅度过大，可以减少麻醉药物的用量及伤害性刺激，可能有助于加快术后认知功

能的恢复,降低 POCD 的发生风险。

据报道,中枢神经系统发育期的患儿接受麻醉手术后可能会导致神经元凋亡、突触功能改变及炎症因子的过量表达,造成大脑结构和功能的损伤,从而介导术后 POCD 的发生^[9-11]。何花丽等^[4]的临床研究表明,不同麻醉深度对患者术后的 POCD 发生率有一定的关系。不同剂量的麻醉药即不同深度的麻醉程度对小儿术后 POCD 的发生率是本文研究的重点。实验结果显示,3 组 MMSE、MoCA 评分不同时间点、组间、变化趋势有差别。本实验结果证明,浅麻醉相对深麻醉程度,可降低患儿术后 POCD 的发生率;麻醉深度可以影响患儿术后 POCD 的发生率。

IL-6、S-100 β 等炎症细胞因子可作为 POCD 的生物化学标志物,可用于评估脑损伤程度^[12-15]。IL-6 参与免疫应答、炎症反应、细胞分化、凝血过程,以及肿瘤等的发生、发展^[16]。IL-6 是一种促炎症分子,在麻醉、手术后均可引起 IL-6 水平升高。机体内升高的 IL-6 可通过 IL-6 受体结合引起炎症性疾病的发生^[17]。IL-10 是一种抗炎因子,是调节机体免疫平衡的重要组成部分,是 B 细胞行使调节功能的关键因子,可以反映机体内炎症发生情况^[18]。术后促炎症因子升高,IL-10 作为抗炎因子对 IL-6 等炎症因子起拮抗作用,对身体和各器官起到一定的保护作用^[19]。S-100 β 蛋白是反映脑损伤的血清标志物。S-100 β 可特异性的判断中枢神经系统的损伤程度及预后,S-100 β 水平可以反映中枢神经系统的损伤程度^[20]。有研究证明,IL-6、S-100 β 水平与 POCD 发生率有关^[20]。本研究结果显示,麻醉程度与患儿术后血清 IL-6、IL-10、S-100 β 水平有关,而麻醉程度又与 POCD 的发生率有关,所以血清中 IL-6、IL-10、S-100 β 水平与 POCD 发生率有关,与文献结果一致。

综上所述,低麻醉深度(BIS 维持在 50 ~ 59)可降低患儿全身麻醉术后炎症细胞因子水平,减轻脑损伤,降低 POCD 发生率。但是本研究样本量小,可能造成研究结果有偏差;低麻醉程度减轻脑损伤,降低 POCD 发生的机制还需扩大样本量进一步研究。期望本研究能为后续研究提供新思路。

参 考 文 献:

- [1] 刘书颖. 小儿术后认知功能损害临床相关性研究进展[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(12): 1915-1917.
- [2] 梁少玲, 吴涯雯, 丁瑞文, 等. Narcotrend 监测不同麻醉深度对术后认知功能障碍影响的 Meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(20): 3467-3471.
- [3] 陈婷, 林献忠. 麻醉药对小儿术后认知功能影响的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(18): 3652-3655.
- [4] 何花丽, 鲁小红, 赵晓娟. 不同深度麻醉对老年腹部手术患者术后认知功能障碍及炎症反应的影响[J]. 新乡医学院学报, 2018(3): 207-211.
- [5] 王丽萍, 陈国忠. 全麻药对脑发育期神经毒性的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 29(2): 302-304.
- [6] BAKRI M H, ISMAIL E A, ALI M S, et al. Behavioral and emotional effects of repeated general anesthesia in young children[J]. Saudi Journal of Anaesthesia, 2015, 9(2): 161-166.
- [7] MINTZ C D, WAGNER M, LOEPKE A W. Preclinical research into the effects of anesthetics on the developing brain: promises and pitfalls[J]. Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 2012, 24(4): 362-367.
- [8] 岳明明, 张印龙, 王胜, 等. 不同 BIS 值对全麻下老年患者腹部手术术后早期认知功能及 S100 β 蛋白的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016(2): 109-113.
- [9] 张焱. 重度脓毒症患者凝血功能四项检测的临床意义[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(2): 256-258.
- [10] 席思维, 严佳, 姜虹. 全身麻醉复合单次腰丛神经阻滞对全髋关节置换术老年患者术后认知功能及血清 S100 β 与白细胞介素 6 水平的影响[J]. 中国医药, 2017, 12(1): 118-121.
- [11] TIAN A, MA H, CAO X, et al. Vitamin D improves cognitive function and modulates Th1/Th2 reg cell balance after hepatectomy in mice[J]. Inflammation, 2014, 38(2): 500-509.
- [12] 甘拓域, 王成, 龚晓辉, 等. 白细胞介素-6 基因 RS1800796 位点多态性与肠道病毒 71 型感染的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(6): 457-460.
- [13] 尚云, 杨卫红, 任芳, 等. 缺氧缺血性脑病新生儿血清白细胞介素-6 和 S-100 β 蛋白水平变化及临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(5): 378-380.
- [14] 熊焱, 王健, 魏笛, 等. 血清 S-100 β 水平和小儿危重病例量表评分预测手足口病并发脑炎患儿预后的价值研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(23): 2780-2784.
- [15] 王玉明, 朱致敏, 车俊艳, 等. 完全性脊髓损伤后血清 S-100 β 蛋白浓度的变化[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(7): 824-826.
- [16] 谭卫仙, 周海宁, 莫美珍, 等. 老年全麻患者血清 NSE, S-100 β 蛋白和 IL-6 水平与术后认知功能障碍的关系[J]. 广东医学, 2013, 34(20): 3178-3179.
- [17] 刘维田, 张国栋, 郑建辉, 等. 血清 IL-6 和 S-100B 水平变化对颅脑损伤患者病情及预后的评估[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(3): 295-297.
- [18] 周建, 马春阳, 王子珍, 等. 创伤性路脑损伤患者 IL-1 β , IL-6, IL-10 水平变化及临床意义[J]. 医学分子生物学杂志, 2017, 14(5): 287-290.
- [19] 闫瑜, 王献娜. 癫痫患儿血清 S-100 β , 高迁移率族蛋白 1 及白细胞介素-6 水平变化及意义[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 1(46): 106-108.
- [20] WINTER C D, WHYTE T, CARDINAL J, et al. Re-exposure to the hypobaric hypoxic brain injury of high altitude: plasma S100B levels and the possible effect of acclimatisation on blood-brain barrier dysfunction[J]. Neurological Sciences, 2016, 37(4): 533-539.

(童颖丹 编辑)