

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.17.002
文章编号: 1005-8982 (2021) 17-0005-07

临床麻醉专题·论著

不同剂量咪达唑仑对术前中重度焦虑结直肠癌老年患者术后早期认知功能的影响*

李集源, 刘健欣, 陈汉文, 张奕文, 张艳静, 康翠瑶, 邢祖民

(南方医科大学顺德医院 麻醉科, 广东 佛山 528300)

摘要: **目的** 探讨不同剂量咪达唑仑对术前中重度焦虑的结直肠癌老年患者术后早期认知功能的影响。**方法** 选择南方医科大学顺德医院择期行结直肠癌根治术的80例老年患者, 术前评估为中重度焦虑, 随机分为空白对照组(C组)和不同剂量咪达唑仑组(M₁组、M₂组、M₃组), 每组20例。患者麻醉诱导时, C组不注射咪达唑仑, M₁组、M₂组、M₃组分别静脉注射0.05 mg/kg、0.10 mg/kg、0.15 mg/kg咪达唑仑。观察并记录4组患者的血流动力学变化、Riker镇静-躁动评分(SAS)、苏醒时间、拔除气管导管时间和视觉模拟评分(VAS)。记录4组患者术前1 d、术后第1天、术后第7天的简易智力状态检查量表(MMSE)和术后早期认知功能障碍的发生率。检测并记录4组患者于麻醉前、术后第1天、术后第7天的血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)及中枢神经特异性蛋白(S-100 β)水平。**结果** 4组患者不同时间点的平均动脉压(MAP)、心率(HR)有差异($P < 0.05$), 4组的MAP、HR无差异($P > 0.05$), 4组的MAP、HR变化趋势无差异($P > 0.05$)。M₃组患者苏醒时间长于其他组($P < 0.05$), M₁和M₂组患者的拔管时间短于C组和M₃组($P < 0.05$), C组患者VAS评分高于其他组($P < 0.05$), 躁动发生率亦高于其他组($P < 0.05$)。4组患者不同时间点的MMSE评分有差异($P < 0.05$), 4组的MMSE评分有差异($P < 0.05$), 4组MMSE评分变化趋势有差异($P < 0.05$)。根据MMSE评估结果, 术后第1天C组和M₁组患者术后早期认知功能障碍的发生率高于M₂组和M₃组($P < 0.05$)。术后第7天, C组仍有25%患者术后认知功能障碍, 高于其他组($P < 0.05$)。4组患者不同时间点的IL-1 β 水平无差异($P > 0.05$), 4组的IL-1 β 水平无差异($P > 0.05$), 4组IL-1 β 水平变化趋势无差异($P > 0.05$)。4组患者不同时间点的IL-6、S-100 β 水平有差异($P < 0.05$), 4组的IL-6、S-100 β 水平有差异($P < 0.05$), 4组的IL-6、S-100 β 水平变化趋势有差异($P < 0.05$)。**结论** 术前中重度焦虑的老年结直肠癌患者使用0.10 mg/kg咪达唑仑进行麻醉诱导, 安全可靠, 苏醒质量好, 炎症反应减轻, 术后早期认知功能得到改善。

关键词: 结直肠癌; 术前焦虑; 老年; 术后早期认知功能; 咪达唑仑

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Influence of different doses of midazolam on early post-operative neurocognitive function for elderly patients with colorectal cancer and moderate and severe preoperative anxiety*

Ji-yuan Li, Jian-xin Liu, Han-wen Chen, Yi-wen Zhang, Yan-jing Zhang, Cui-yao Kang, Zu-min Xing

(Department of Anesthesiology, Shunde Hospital, Southern Medical University,

Foshan, Guangdong 528300, China)

Abstract: Objective To investigate the influence of different doses of midazolam on early post-operative

收稿日期: 2021-01-12

*基金项目: 佛山市十三五重点专科资助项目(No: FSDZDK135049); 南方医科大学顺德医院科研启动计划项目(No: SRSP2018006); 南方医科大学顺德医院研究生导师培养科研专项基金(No: 2015AB002483)

[通信作者] 张奕文, E-mail: ssss047@163.com

neurocognitive function for elderly patients with colorectal cancer and moderate and severe preoperative anxiety.

Methods Eighty elderly patients undergoing elective colorectal cancer surgeries in Shunde Hospital of Southern Medical University, who were diagnosed as moderate and severe preoperative anxiety, were randomly divided into four groups (group C, group M₁, group M₂, group M₃), 20 patients in each group. And different groups represented different doses of midazolam at anesthesia induction. The induced dose of midazolam in group C, group M₁, group M₂, and group M₃ were 0 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.10 mg/kg and 0.15 mg/kg, respectively. The change of hemodynamic parameter, sedation-agitation scale, awakening time, extubation time, and pain score for four groups were observed and recorded. The MMSE and incidence rate of postoperative neurocognitive disorder in the four groups were recorded. The serum level of IL-1 β , IL-6, and S-100 β before induction of anesthesia, the first day after operation, and the seventh day after operation for all the patients were tested and recorded. **Results** There were statistical differences of MAP, HR in the four groups at different time ($P < 0.05$), but not among groups and trends ($P > 0.05$). The awakening time of group M₃ was significantly longer than that of the other three groups, and the extubation time of M₁ and M₂ groups were significantly shorter than that of the other two groups ($P < 0.05$). What's more, the VAS score and the incidence rate of agitation of group C was significantly higher than that of the other three groups ($P < 0.05$). There were statistical differences of MMSE for the four groups among different time, group and trend ($P < 0.05$). Based on the results of MMSE, the incidence of postoperative neurocognitive disorder in group C and M1 was significantly higher than that in group M₂ and M₃ on the first day after operation ($P < 0.05$). And at the seventh day after operation, 25% of the patients in group C still had postoperative neurocognitive disorder, which was significantly higher than that in the other three groups. There were no statistical differences the serum level of IL-1 β ($P > 0.05$), but the serum levels of IL-6, S-100 β were significantly different among different time, group and trend ($P < 0.05$). **Conclusion** Application of 0.10 mg/kg midazolam at anesthesia induction for elderly patients undergoing elective colorectal cancer surgeries, who were diagnosed as moderate and severe preoperative anxiety, was safe, reliable, with good recovery quality, less inflammatory reaction, and improved early neurocognitive function after operation.

Keywords: colorectal neoplasms; anxiety, preoperative period; the aged; neurocognitive function, early post-operative; midazolam

术前焦虑是手术前紧张、不安、恐惧的主观心理活动。据报道,高达80%手术患者会有不同程度的术前焦虑^[1]。结直肠癌手术患者术前1 d常需进行肠道准备,其不适感会加重患者的术前焦虑程度。术前焦虑容易引起患者围手术期许多不良反应,如生命体征不平稳、对疼痛的过度反应、术后康复质量下降等,甚至影响患者术后认知功能^[2]。对中重度焦虑患者,症状更加明显,后果更加严重。咪达唑仑是一种具有抗焦虑、镇静、顺行性遗忘作用的苯二氮卓类药物。合适剂量的咪达唑仑能够产生良好的抗焦虑效果,优化围手术期麻醉管理,改善患者术后康复质量^[3]。本研究采用不同剂量的咪达唑仑对结直肠癌手术患者进行麻醉诱导,以期探讨在中重度焦虑患者全身麻醉诱导过程中合理的咪达唑仑给药剂量,从而改善患者术后早期认知功能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年8月—2018年8月南方医科大学顺德医院行结直肠癌根治术的80例老年患者,性别不限。纳入标准:①年龄65~80岁;②美国麻醉医师协会(ASA) I~III级;③学历为小学及以上;④能够独立完成术前焦虑相关评分量表及简易精神状态检查量表(MMSE);⑤状态-特质焦虑问卷(STAI)评分>37分。排除标准:①合并严重循环、呼吸系统疾病、肝肾功能不全和中枢神经系统疾患等;②术前MMSE<23分;③长期服用精神类药物;④智力、语言能力、听力存在障碍;⑤体重指数(BMI)>30 kg/m²。剔除标准:①患者术后需转至ICU进一步监护;②患者术后状态差,无法独立完成MMSE等相关评估。采用计算机生成的随机数列将患者分为4组:空白对照组(C组)和不同剂量咪达唑仑组(M₁组、M₂组、M₃组),每

组 20 例。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者或委托人签署知情同意书。

1.2 麻醉方法

术前 1 d 采用 STAI 评估患者的焦虑程度, 并根据既往研究, 将 STAI>37 分判定为中重度^[4]。所有患者入室前不给予任何术前药物。入室后, 开通静脉通道, 滴注乳酸林格液。连接心电监护仪, 常规监测心电图 (ECG)、平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)、血氧饱和度 (SpO₂), 进行充分的预充氧。麻醉诱导: C 组不注射咪达唑仑, M₁ 组、M₂ 组、M₃ 组依次静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、0.10 mg/kg 和 0.15 mg/kg, 4 组均给予舒芬太尼 0.3 μg/kg, 丙泊酚 2.0 mg/kg, 顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg。气管插管成功后连接麻醉机进行机械通气。麻醉维持: 静脉持续泵注丙泊酚 6.0~8.0 mg/(kg·h), 瑞芬太尼 0.1~0.3 μg/(kg·min), 顺式阿曲库铵 0.1 mg/(kg·h)。Narcotrend 麻醉/脑电意识监测系统数值维持在 37~64。手术结束前 10 min 静脉注射舒芬太尼 10 μg。术毕接静脉自控镇痛 (PCIA), 镇痛泵配置方法: 芬太尼 10 μg/kg + 氟比洛芬酯 200 mg + 托烷司琼 5 mg, 生理盐水稀释至 100 ml, 设定持续给药速度为 2 ml/h。手术完毕后, 在超声引导下行双侧腹横筋膜阻滞镇痛, 每侧予 0.375% 罗哌卡因 20 ml。将患者送至 PACU 复苏, 拮抗残余的肌松作用, 待患者生命体征平稳, 呼之能睁眼, 自主呼吸良好, 双手握力接近术前时, 拔除气管导管, 给予面罩吸氧, Aldrete 评分 ≥9 分送返回病房。

1.3 观察指标

记录 4 组患者在麻醉诱导前 (T₀)、麻醉诱导后 (T₁) 和手术结束 (T₂) 3 个时间点的 MAP、HR 和

SpO₂。记录 4 组患者苏醒期的躁动情况, 采用 Riker 镇静-躁动评分 (SAS): 1 分, 不能唤醒; 2 分, 非常镇静; 3 分, 镇静; 4 分, 安静合作; 5 分, 躁动; 6 分, 非常躁动; 7 分, 危险躁动。当 SAS 评分 ≥5 分, 判定为“躁动”并采取对症处理, 以防危险事件发生。记录 4 组患者在麻醉后恢复室 (PACU) 的苏醒时间、拔除气管导管时间和视觉模拟评分 (VAS)。于术前 1 d、术后第 1 天、术后第 7 天由同一高年资麻醉医师采用 MMSE 对患者进行神经心理学测试。术后 MMSE 评分较术前基础值下降 ≥2 分的患者被认为存在术后神经认知功能紊乱^[5]。

1.4 酶联免疫吸附试验

于麻醉前、术后第 1 天、术后第 7 天采集患者中心静脉血 5 ml, 2 500 r/min 离心 10 min, 取上清液, -40℃ 保存待测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测上述各时间点患者血清白细胞介素-1β (IL-1β)、白细胞介素-6 (IL-6) 及中枢神经特异性蛋白 (S-100β) 水平。

1.5 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, 比较采用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料以构成比表示, 比较采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者一般资料比较

4 组患者的性别构成、年龄、学历、BMI 比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 4 组患者一般资料比较 (n=20)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	初中以下/初中及以上/例	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
C 组	10/10	69.30 ± 3.47	12/8	23.89 ± 1.98
M ₁ 组	9/11	71.15 ± 4.98	11/9	23.26 ± 1.93
M ₂ 组	11/9	71.65 ± 5.44	11/9	23.34 ± 2.43
M ₃ 组	13/7	70.65 ± 4.74	13/7	24.58 ± 2.07
χ^2/F 值	1.769	0.926	0.560	1.655
P 值	0.627	0.438	0.901	0.182

2.2 4组患者不同时间点的MAP、HR、SpO₂比较

4组患者T₀、T₁、T₂时的MAP、HR、SpO₂的变化比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的MAP和HR有差异($F=24.771$ 和 6.329 ,均 $P=0.000$);②4组患者的MAP和HR无差异($F=5.213$ 和 7.985 , $P=0.276$ 和 0.521);③4组患者MAP、HR的变化趋势无差异($F=7.268$ 和 5.881 , $P=0.721$ 和 0.392)。4组患者不同时间点的SpO₂均在99%以上。①不同时间点的SpO₂无差异($F=31.065$, $P=0.641$);②4组的SpO₂无差异($F=38.152$, $P=0.726$);③4组SpO₂的变化趋势无差异($F=17.382$, $P=0.599$)。见表2。

2.3 4组患者苏醒期各项指标比较

4组患者苏醒时间、拔管时间、VAS评分及SAS评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较,M₃组苏醒时间长于其他组($P<0.05$);C组和M₃组拔管时间长于M₁、M₂组($P<0.05$);C组VAS评分高于其他组($P<0.05$);C组SAS评分高于其他组($P<0.05$);M₃组SAS评分低于M₁组和M₂组($P<0.05$)(见表3)。C组、M₁、M₂、M₃组患者的躁动发生率依次为55%、15%、5%和5%,4组比较,差异有统计学意义($\chi^2=21.250$, $P=0.000$),C组躁动发生率高于其他组。

表2 4组不同时间点的MAP、HR、SpO₂比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	MAP/mmHg			HR/(次/min)			SpO ₂ /%		
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₀	T ₁	T ₂	T ₀	T ₁	T ₂
C组	75.55 ± 4.98	72.85 ± 6.19 [†]	73.80 ± 5.49	95.85 ± 14.29	74.50 ± 7.37 [†]	76.10 ± 6.03	99.80 ± 0.41	99.85 ± 0.48	99.75 ± 0.63
M ₁ 组	77.15 ± 6.06	72.70 ± 5.92 [†]	74.60 ± 4.09	100.55 ± 11.31	77.70 ± 6.82 [†]	78.05 ± 3.91	99.95 ± 0.22	99.95 ± 0.22	99.85 ± 0.48
M ₂ 组	75.50 ± 4.56	71.05 ± 5.95 [†]	73.15 ± 3.99	93.90 ± 13.08	75.15 ± 7.27 [†]	75.50 ± 4.95	99.90 ± 0.30	99.90 ± 0.44	99.90 ± 0.30
M ₃ 组	76.20 ± 5.67	70.35 ± 6.93 [†]	75.20 ± 3.91	97.05 ± 14.70	78.65 ± 5.85 [†]	77.25 ± 4.80	99.95 ± 0.22	99.90 ± 0.30	99.90 ± 0.44

注:†与T₀比较, $P<0.05$ 。

表3 4组患者苏醒期各项指标比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	苏醒时间/min	拔管时间/min	VAS评分	SAS评分
C组	9.94 ± 2.12 ^①	17.43 ± 3.65	1.65 ± 0.48	4.95 ± 1.14
M ₁ 组	11.17 ± 2.68 ^①	15.23 ± 1.18 ^{①②}	0.95 ± 0.22 ^②	4.10 ± 0.44 ^{①②}
M ₂ 组	10.20 ± 2.16 ^①	14.80 ± 1.49 ^{①②}	0.65 ± 0.18 ^②	3.80 ± 0.41 ^{①②}
M ₃ 组	16.65 ± 2.92	22.42 ± 3.21	0.85 ± 0.16 ^②	2.05 ± 0.32 ^②
F值	31.852	35.744	10.810	50.244
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:①与M₃组比较, $P<0.05$; ②与C组比较, $P<0.05$ 。

2.4 4组患者MMSE评分和术后认知功能障碍发生率的比较

4组患者术前1d、术后第1天和术后第7天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评分有差异($F=11.029$, $P=0.000$);②4组的MMSE评分有差异($F=8.875$, $P=0.012$);③4组MMSE评分的变化趋势有差异($F=30.629$, $P=0.002$)。见表4。

表4 4组患者MMSE评分的比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	术前1d	术后第1天	术后第7天
C组	29.20 ± 0.77	27.25 ± 1.62	28.75 ± 1.29
M ₁ 组	29.35 ± 0.81	27.95 ± 1.82	29.35 ± 0.81 [†]
M ₂ 组	29.20 ± 0.77	28.85 ± 0.99 [†]	29.50 ± 0.61 [†]
M ₃ 组	29.20 ± 0.77	28.90 ± 0.97 [†]	29.40 ± 0.59 [†]

注:†与C组比较, $P<0.05$ 。

根据 MMSE 评分结果及术后认知功能障碍的评判标准, 术后第 1 天和术后第 7 天, 4 组患者术后早期认知功能障碍的发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后第 1 天, C 组和 M_1 组高于 M_2 组和 M_3 组; 术后第 7 天, C 组仍有 25% 的患者术后早期认知功能障碍, 高于其他组。见表 5。

表 5 4 组患者术后认知功能障碍发生率的比较
($n=20, \%$)

组别	术后第 1 天	术后第 7 天
C 组	45	25
M_1 组	30	5
M_2 组	10	0
M_3 组	10	0
χ^2 值	9.594	12.252
P 值	0.022	0.007

表 6 4 组患者不同时间点 IL-1 β 、IL-6 和 S-100 β 水平的比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β /(pg/ml)			IL-6/(pg/ml)			S-100 β /(μ g/L)		
	麻醉前	术后第 1 天	术后第 7 天	麻醉前	术后第 1 天	术后第 7 天	麻醉前	术后第 1 天	术后第 7 天
C 组	23.99 \pm 2.34	25.28 \pm 1.74	24.69 \pm 2.08	18.85 \pm 1.77	24.11 \pm 3.13 ^①	19.16 \pm 1.90	0.17 \pm 0.04	0.85 \pm 0.16 ^①	0.17 \pm 0.04
M_1 组	24.88 \pm 2.93	25.05 \pm 1.90	24.90 \pm 2.46	18.87 \pm 1.39	22.10 \pm 1.76 ^{①②}	19.46 \pm 1.53	0.17 \pm 0.01	0.71 \pm 0.18 ^①	0.18 \pm 0.02
M_2 组	24.50 \pm 3.59	25.38 \pm 2.24	25.76 \pm 2.24	19.34 \pm 2.07	22.39 \pm 1.93 ^{①②}	20.20 \pm 1.60	0.18 \pm 0.03	0.40 \pm 0.07 ^{①②}	0.18 \pm 0.04
M_3 组	24.54 \pm 2.69	25.36 \pm 2.33	25.61 \pm 2.49	18.90 \pm 1.67	21.07 \pm 2.09 ^{①②}	19.99 \pm 1.89	0.17 \pm 0.03	0.37 \pm 0.06 ^{①②}	0.17 \pm 0.05

注: ①与麻醉前比较, $P < 0.05$; ②与 C 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

术后认知功能是指患者在麻醉和手术后的记忆、语言、计算和执行力等多个认知维度。1998 年, 一项国际多中心研究正式提出术后认知功能障碍 (post operative cognitive dysfunction, POCD) 这一概念, 并首次阐述 POCD 的发病率和相关危险因素^[6]。为了更准确反映这一以 POCD 为主要表现的神经系统疾病, 2018 年国际神经认知功能研究领域权威专家将其更名为围手术期神经认知紊乱 (perioperative neurocognitive disorders, PND)^[7]。这不仅仅是一次单纯的名称更改, 更对整个围手术期认知功能研究领域产生很大的影响。此次更名后的基础研究仍可按照既往模式进行研究, 但临床研究的困难程度将增加。首先, 随访时间由原来的术前、术后第 1 天、术后第 7 天、术后 1 个月变成术前、术后 1 个月、术后 1 年, 可采用改良的电

2.5 4 组患者不同时间点 IL-1 β 、IL-6 和 S-100 β 水平的比较

4 组患者在麻醉前、术后第 1 天和术后第 7 天血清 IL-1 β 、IL-6 和 S-100 β 水平的比较, 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-1 β 水平无差异 ($F=21.599, P=0.323$), 不同时间点的血清 IL-6 和 S-100 β 水平有差异 ($F=7.753$ 和 45.660, $P=0.001$ 和 0.017); ②4 组患者血清 IL-1 β 水平无差异 ($F=15.929, P=0.177$), 4 组患者血清 IL-6 和 S-100 β 水平有差异 ($F=9.557$ 和 32.009, $P=0.021$ 和 0.011); ③4 组患者血清 IL-1 β 水平的变化趋势无差异 ($F=23.563, P=0.336$), 4 组患者血清 IL-6 和 S-100 β 水平的变化趋势有差异 ($F=32.317$ 和 26.063, $P=0.000$ 和 0.022)。见表 6。

话认知功能问卷评估。其次, 随访内容除了神经心理学测试, 还要增加对患者认知能力的主观评估和日常生活活动 (activities of daily living, ADLs) 评估。最后, 神经心理学测试量表的数量和具体内容仍未有明确规定^[8]。PND 是老年人术后常见的神经系统并发症, 主要表现为精神错乱、人格改变、记忆力减退等^[9]。由于 PND 严重影响患者的康复质量, 导致住院时间延长、并发症和死亡风险增加等, 给人口老龄化的社会增加负担^[10], 因此, 如何改善术后认知功能是神经科学领域的研究热点。

焦虑是患者术前常见的症状, 主要表现为紧张、恐惧、睡眠障碍等负性心理活动^[11]。年龄、性别、基础疾病、术前准备、婚姻状况、文化程度等是术前焦虑的危险因素。术前焦虑会引起围手术期血流动力学波动, 产生术后痛觉过敏, 延缓患者的康复速度, 增加术后并发症, 延长住院时间, 甚至导致患者术后认知功能障碍^[12, 13]。术前

焦虑程度越高,术后早期相关症状越严重。本研究参考既往相关研究^[4],采用STAI来评估患者焦虑程度。STAI是国内外使用最广泛的焦虑程度测定量表之一,该量表使用简单,信度和效度很高,能有效地评估患者的焦虑程度^[11]。围手术期血流动力学严重波动、术后疼痛、术后并发症增多等是术后认知功能障碍的危险因素^[14]。相关研究^[15]也证实,术前严重焦虑能引起患者术后认知功能障碍。因此,围手术期抗焦虑治疗是改善老年患者术后早期认知功能的途径之一。除了术前患者家人的安慰、医护人员的沟通和心理疏导以外,在多模式抗焦虑治疗中,药物治疗同样扮演重要角色^[16]。咪达唑仑是常用于麻醉诱导的水溶性苯二氮卓类药物,不同剂量可产生不同程度的抗焦虑效应,对苏醒质量有确切影响^[17]。本研究结果显示,C组患者VAS评分和SAS评分高于其他组,且躁动发生率亦高于其他组,表明中重度焦虑患者麻醉诱导时未使用咪达唑仑会导致患者苏醒期疼痛敏感性增加和躁动发生率上升,这也使患者的拔管时间会相对延长。M₃组患者苏醒时间偏长与咪达唑仑剂量较大有关。神经心理学测试是评估患者围手术期认知功能变化的重要手段。MMSE由于使用简单、可操作性高,具有良好的特异性和敏感性,因此成为使用最广泛的、最适合国人的神经心理学测试量表之一^[18]。本研究结果显示,术后第1天,C组和M₁组患者术后认知功能障碍的发生率高于M₂组和M₃组,而术后第7天,C组仍有25%患者术后神经认知功能障碍。因此,C组和M₁组患者在术后早期有确切的神经认知功能障碍。有研究^[19]指出,咪达唑仑可能导致记忆损坏,患者术后早期认知功能障碍。然而,目前关于咪达唑仑引起术后认知功能障碍的机制仍未明确。术后认知功能这一领域的最新研究显示,临床仍在使用剂量不等的咪达唑仑^[20-22]。咪达唑仑引起术后早期认知功能障碍可能与用药剂量大或长时间输注有关。

炎症反应是术后认知功能障碍的重要作用机制,外周炎症直接或者间接地引起中枢神经系统炎症反应,导致神经退行性变,从而发生认知功能障碍^[23]。本研究通过检测患者围手术期炎症因子变化,进一步观察患者围手术期病理生理改变。本研究结果可见,4组患者不同时间点的IL-1 β 水

平比较差异无统计学意义。IL-1 β 在术后认知功能障碍的患者中表达不足,可能与IL-1 β 表达的时间窗有关系。IL-6是一种多功能炎症细胞因子,参与神经系统、免疫系统等的炎症反应,在病理状态下,外周IL-6直接或者间接地参与中枢神经系统的炎症活动。动物实验^[24]和临床研究^[25]均证明IL-6与术后认知功能改变密切相关。本研究结果显示,术后第1天,4组的IL-6水平均较术前升高,而C组的IL-6水平升高的幅度更大。S-100 β 蛋白是反映脑损伤程度的特异性蛋白,是预测术后认知功能障碍的常用血清学指标,其升高幅度越大,脑损伤的程度越严重,预后越差^[26]。在本研究中,术后第1天,4组S-100 β 水平较术前升高,C组和M₁组的S-100 β 升高的幅度均较其他组更大,提示C组和M₁组患者总体脑损伤的程度更重,与本研究神经心理学测试结果吻合。

综上所述,术前中重度焦虑与术后认知功能障碍关系密切。麻醉诱导时,使用0.10 mg/kg咪达唑仑能使术前中重度焦虑的老年结肠癌手术患者产生良好的抗焦虑效果,围手术期生命体征平稳,苏醒质量上升,炎症反应减轻,有效改善术后早期认知功能。

参 考 文 献 :

- [1] MUSA A, WANG J C, ACOSTA F L, et al. Attitudes of spine surgeons regarding management of preoperative anxiety: a cross-sectional study[J]. *Clinical Spine Surgery*, 2019, 32(1): 1-6.
- [2] HERNÁNDEZPALAZÓN J, FUENTESGARCÍA D, FALCÓN-ARAÑA L, et al. Assessment of preoperative anxiety in cardiac surgery patients lacking a history of anxiety: contributing factors and postoperative morbidity[J]. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*, 2017, 32(1): 236-244.
- [3] 徐兰娟,李保林,杨彩浮,等.右美托咪定和咪达唑仑对ICU老年患者机械通气的镇静效果研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(5): 97-102.
- [4] 潘鑫,笱望,熊苗苗,等.手术前中重度焦虑发生的相关危险因素[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(5): 10-13.
- [5] 赵楠,王秀丽,王亮,等.甲基强的松龙对老年患者胸腔镜辅助肺叶切除术后认知功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018(7): 681-684.
- [6] MOLLER J T, CLUITMANS P, RASMUSSEN L S, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*[J]. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861.

- [7] EVERED L, SILBERT B, KNOPMAN D S, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery—2018[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2018,121(5): 1005-1012.
- [8] 薛富善, 邹毅, 岳云. 术后认知功能障碍更名及其带来的重大影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40(6): 513-515.
- [9] 蒋素芳, 李旭泽, 黄立宁, 等. 老龄大鼠术后早期认知功能障碍与神经调节蛋白 β 的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(2): 164-167.
- [10] 林丹丹, 罗婷, 吴安石. 不同镇痛方式对老年全膝关节置换术患者围术期神经认知障碍影响的研究进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(10): 96-98.
- [11] MULUGETA H, AYANA M, SINTAYEHU M, et al. Preoperative anxiety and associated factors among adult surgical patients in Debre Markos and Felege Hiwot referral hospitals, Northwest Ethiopia[J]. *BMC Anesthesiology*, 2018, 18(1): 155.
- [12] BUONANNO P, LAIOLA A, PALUMBO C, et al. Italian validation of the amsterdam preoperative anxiety and information scale[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2017, 83(7): 705-711.
- [13] ZEYNEP O I, UMIT G, HASAN A I. Effects of preoperative anxiety on postcesarean delivery pain and analgesic consumption: general versus spinal anesthesia[J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2018, 33(2): 191-197.
- [14] 司海超, 司小萌, 刘展, 等. 乌司他丁联合帕瑞昔布钠对老年胸腔镜食管癌根治术患者认知功能的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40(2): 119-124.
- [15] TULLOCH I, RUBIN J S. Assessment and management of preoperative anxiety[J]. *Journal of Voice*, 2018, 33(5): 696.
- [16] 邵录军, 陈秀侠, 刘苏, 等. 智能手机缓解患儿术前焦虑的临床效果[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018(4): 393-394.
- [17] 游杰, 胡琛, 杨素媛, 等. 笑气联合咪达唑仑在智障儿童口腔治疗中的应用研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(8): 44-47.
- [18] 郝亚楠, 罗婷, 吴安石. 神经心理学测试在评价术后认知功能障碍中的应用进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 39(5): 463-467.
- [19] 胡晓云, 赵斌江, 苏跃, 等. 右美托咪定区域麻醉镇静对糖尿病老年患者术后认知功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(11): 1296-1299.
- [20] 刘静, 黄新华, 赵燕, 等. 乌司他丁对老年患者腹腔镜子宫全切手术后早期褪黑素水平和认知功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(8): 747-751.
- [21] 赵爽, 刘欣, 石娜, 等. 非急性期脆弱脑功能患者术后认知功能异常与炎症反应的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(9): 1034-1037.
- [22] 陈汉文, 邢祖民, 刘晓磊, 等. 轻度急性高容量血液稀释对老年患者术后早期认知功能的影响[J]. *实用医学杂志*, 2017(33): 3592.
- [23] CASCELLA M, MUZIO M R, BIMONTE S, et al. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: updates in pathophysiology, potential translational approaches to clinical practice and further research perspectives[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2018, 84(2): 246-260.
- [24] 周凌霄, 陈畅, 张宗泽, 等. 围术期感染和手术应激诱发的炎症反应与小鼠术后认知功能障碍的关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(11): 1345-1348.
- [25] 朱赤, 黄松, 徐国海, 等. 精准麻醉策略对老年患者髋关节置换术后认知功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(9): 525-528.
- [26] KOK W F, KOERTS J, TUCHA O, et al. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long-term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery[J]. *Anaesthesia*, 2017, 72(3): 359.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 李集源, 刘健欣, 陈汉文, 等. 不同剂量咪达唑仑对术前中重度焦虑结肠直肠癌老年患者术后早期认知功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(17): 5-11.

Cite this article as: LI J Y, LIU J X, CHEN H W, et al. Influence of different doses of midazolam on early post-operative neurocognitive function for elderly patients with colorectal cancer and moderate and severe preoperative anxiety[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(17): 5-11.