

川芎嗪对高龄骨科手术患者血清 S100 β 蛋白及神经元特异性烯醇化酶的影响

倪卫国¹ 胡庆丰² 徐珂¹ 张迎华³ 丁帅¹ 刘胜强¹ 陈欣¹

摘要 **目的** 观察川芎嗪对高龄骨科手术患者血清 S100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)的影响。**方法** 选择美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA) I 或 II 级、年龄 65~80 岁择期全髋关节置换手术患者 60 例,随机分为试验组(川芎嗪组)和对照组(生理盐水组)。麻醉诱导气管插管后行右颈内静脉穿刺向头侧置管,使导管尖端位于颈内静脉球部。试验组于手术开始前经中心静脉内滴注川芎嗪注射液 2 mg/kg(每分钟 40 滴);对照组以等量生理盐水代替。两组患者术中和术后用药保持一致。术前(T0)、术后 24 h(T1)、72 h(T2)、168 h(第 7 天,T3)分别采集颈内静脉球部血 5 mL,离心后取血清,采用酶联免疫分析法测定 S100 β 蛋白和 NSE 浓度。T0、T1、T2、T3 由同一医师分别进行简易智能状态检查(MMSE)评分。**结果** 两组患者 T0 时 MMSE 评分、S100 β 蛋白和 NSE 浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与 T0 时比较,两组患者 T1、T2、T3 时 S100 β 蛋白和 NSE 浓度均升高,MMSE 评分均下降,除对照组 T3 时外,试验组与对照组 S100 β 蛋白和 NSE 浓度比较,差异亦有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 术前静脉注射川芎嗪可以改变高龄骨科手术患者术后血清 S100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶的浓度。

关键词 川芎嗪; S100 β 蛋白;神经元特异性烯醇化酶

Effects of Ligustrazine on Serum S100 β Protein and Neuron-Specific Enolase in Elderly Patients Undergoing Orthopedics Operations NI Wei-guo¹, HU Qing-feng², XU Ke¹, ZHANG Ying-hua³, DING Shuai¹, LIU Sheng-qiang¹, and CHEN Xin¹ 1 Department of Anesthesiology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou (310007); 2 Department of Orthopedics, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou (310007); 3 Clinical Laboratory, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou (310007)

ABSTRACT **Objective** To observe effects of Ligustrazine on serum S100 β protein and neuron-specific enolase (NSE) in elderly patients undergoing orthopedics operations. **Methods** Totally 60 patients undergoing selective total hip replacement, 65–80 years old, who were in line with American Society of Anesthesiologists (ASA) grade I or II, were randomly assigned to the Ligustrazine group (Group L) and the normal saline control group (Group S). The right internal jugular vein catheters were placed cephalad and ensured their tips in jugular venous bulbs after anesthesia induction and tracheal intubation. Patients in Group L received 2 mg/kg Ligustrazine Injection (40 drops within one minute) and those in Group S received equal volume of normal saline via central veins before operations. Other medicines were the same for all patients during and after operation. Five millimeter blood sample was collected from internal jugular venous bulbs before operation (T0), 24 h (T1), 72 h (T2), 168 h (7th day, T3) after operation. Serum was collected after centrifuge. S100 β protein and NSE concentration were analyzed using ELISA. Mini-mental state examinations (MMSE) were scored by the same doctor at T0, T1, T2, and T3,

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(No. 2013ZA097)

作者单位:1. 浙江省杭州市中医院麻醉科(杭州 310007); 2. 浙江省杭州市中医院骨科(杭州 310007); 3. 浙江省杭州市中医院检验科(杭州 310007)

通讯作者:倪卫国, Tel: 0571-85827751, E-mail: zjhz_niweiguo@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 04. 0434

respectively. Results There was no statistical difference in MMSE scores, serum S100 β protein, or NSE at T0 ($P > 0.05$). Compared with T0, S100 β protein and NSE concentration increased and MMSE scores decreased at T1, T2, and T3 in the two groups. All indices except S100 β protein and NSE at T3 were statistically different between Group L and Group S ($P < 0.05$). Conclusion Serum S100 β protein and NSE could be changed by pre-operation injecting Ligustrazine at certain dose in elderly patients undergoing orthopedics operations.

KEYWORDS Ligustrazine; S100 β protein; neuron-specific enolase

术后认知功能障碍 (postoperation cognitive dysfunction, POCD) 导致高龄手术患者并发症增加, 给患者家庭和社会负担加重。如何有效地预防和治疗 POCD 是当前老龄社会所面临的一大难题。川芎嗪的神经保护作用能有效改善骨科高龄患者的术后认知功能, 但仅限于临床观察, 并无客观的实验室依据^[1]。本试验选择本院 2013 年 6 月—2014 年 6 月择期全髋关节置换术患者 60 例, 通过术前给予川芎嗪注射液, 观察血清 S100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 浓度变化, 并结合神经精神功能检查结果来客观评判其临床效果, 现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 采用简易智能状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 评估患者认知功能, 通过询问患者一系列问题, 包括时间和地点的定向力、注意力、计算能力、短期回顾、语言即刻回忆和复制一个图形的能力评价认知功能 (满分为 30 分), <24 分为发生 POCD^[2]。

2 纳入标准 (1) 符合 POCD 诊断标准; (2) 年龄 65~80 岁, 体重 50~70 kg, 择期全髋关节置换术患者; (3) 心功能 I 或 II 级, 左室射血分数 ≥ 0.35 ; (4) 无神经精神系统疾病史; (5) 小学以上文化程度; (6) 患者均签署知情同意书。

3 排除标准 (1) 酗酒及药物滥用史、服用治疗精神、神经系统疾病药物史; (2) 有较严重的视听功能缺陷者。

4 一般资料 按照随机数字表法将 60 例患者分为试验组和对照组, 每组 30 例。两组患者平均年龄、平均体重、性别、手术时间比较 (表 1), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

5 麻醉用药与处理 术前常规禁食, 不用术前药。患者入手术室后, 常规监测无创血压、心率和脉搏血氧饱和度, 面罩吸氧, 开放上肢静脉补充平衡液。采用咪唑安定 0.04 mg/kg、异丙酚 2.0 mg/kg、维库溴胺 1 mg/kg 和舒芬太尼 0.6 μ g/kg 麻醉诱导, 气管插

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (30 例)	试验组 (30 例)
性别 (男/女)	20/10	19/11
平均年龄 (岁)	72.54 $\pm$ 3.18	73.97 $\pm$ 4.04
平均体重 (kg)	62.53 $\pm$ 5.08	63.71 $\pm$ 8.15
手术时间 (min)	112.35 $\pm$ 10.08	109.23 $\pm$ 15.17

管后行右颈内静脉穿刺向头侧置管, 使导管尖端位于颈内静脉球部。试验组于手术开始前经中心静脉内滴注川芎嗪注射液 (每支 40 mg/2 mL, 北京市永康药业有限公司生产, 批号: 12010101) 2 mg/kg, 每分钟 40 滴。对照组以等量生理盐水代替。两组患者术中和术后用药保持一致。

6 观察指标和检测方法 (1) S100 β 蛋白和 NSE 浓度检测: 予川芎嗪前 (T0)、术后 24 h (T1)、72 h (T2)、168 h (第 7 天, T3) 分别采集颈内静脉球部血 5 mL, 离心后取血清。采用酶联免疫分析法测定 S100 β 蛋白和 NSE 浓度。(2) MMSE 评分: T0、T1、T2、T3 时由同一医师分别进行 MMSE 评分^[2]。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 进行统计分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内计量资料比较采用配对 t 检验, 组间比较采用成组 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组各时段 S100 β 蛋白、NSE 浓度及 MMSE 评分比较 (表 2) 两组术前各指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 T0 比较, 两组 T1、T2 时 S100 β 蛋白和 NSE 浓度均升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$); 与对照组同期比较, 试验组差异亦有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 T0 比较, 对照组 MMSE 评分下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$); 与试验组同期比较, 差异亦有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

讨 论

POCD 常见于体外循环心脏手术后的老年患者,

表 2 两组患者 S100β 蛋白、NSE 浓度及 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	S100β 蛋白 (μg/L)	NSE (μg/L)	MMSE 评分 (分)
对照	30	T0	0.12 ± 0.05	6.01 ± 1.17	27.84 ± 1.08
		T1	0.19 ± 0.09 **	25.51 ± 3.62 **	22.35 ± 5.14 **
		T2	0.18 ± 0.03 *	11.22 ± 6.14 *	22.17 ± 3.98 **
		T3	0.14 ± 0.01	7.02 ± 2.11	23.62 ± 7.14 *
试验	30	T0	0.11 ± 0.02	6.19 ± 0.92	26.91 ± 2.25
		T1	0.16 ± 0.03 *△	22.18 ± 2.44 **△	24.33 ± 5.59 △
		T2	0.15 ± 0.05 *△	9.25 ± 3.61 *△	25.11 ± 3.12 △
		T3	0.12 ± 0.03 △	5.87 ± 1.14 △	25.87 ± 2.88 △

注:与本组 T0 比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与对照组同期比较, △ $P < 0.05$

近来在非心脏手术后也有报道发生。Bickel H 等^[3]报导髋部骨折术后 POCD 的发生率为 10% ~ 20%, 国内王鑫等^[4]报道的发生率为 11.7%。统计资料表明,高龄、术前合并高血压或糖尿病、酗酒、脑血管疾病、主动脉粥样硬化等是手术后精神障碍发生的高危因素;而手术创伤、术中血压大幅波动、脑血管微栓塞、缺氧、电解质紊乱、术后疼痛等各种应激反应被认为是 POCD 的促发因素^[5,6]。故本试验选择高龄全髋关节置换患者来进行观察研究。

川芎嗪是从中药川芎中分离提纯出来的一种生物碱单体,药理研究表明其具有清除氧自由基、保护血管内皮、抗氧化和拮抗钙离子通道、改善缺血 - 再灌注大脑血管损伤和神经保护等作用^[7,8]。本试验中血清 S100β 蛋白和 NSE 浓度变化趋势与既往的临床观察^[1]结果一致,再次证明川芎嗪具有良好的改善高龄骨科患者术后认知功能的功效。

血清 S100β 蛋白是反映脑损害的特异性蛋白,当中枢神经系统细胞损伤后,S100β 蛋白从胞液中渗出进入脑脊液,再经受损的血脑屏障进入血液^[9]。NSE 是神经元损伤的标志酶和糖酵解途径的关键酶,在神经细胞受损情况下,大量神经元特异性烯醇化酶迅速从受损的神经元漏出,通过血脑屏障进入脑脊液和体

循环。有研究表明,血清中 NSE 在体外循环术后 24 ~ 48 h 显著增高,并认为 NSE 与 POCD 的发生密切相关^[10]。因此这两项指标评价认知障碍的发病率、病程及结果具有普遍的认可度。

POCD 常导致并发症增多,严重者还可能发展为永久性的认知障碍(阿尔茨海默病或痴呆),丧失独立生活的能力,严重危害着外科患者术后身心的恢复。因此积极有效的临床干预非常重要,而静脉注射一定剂量的川芎嗪可能成为其中的方法之一。

参 考 文 献

[1] 倪卫国, 裘卫东. 川芎嗪对骨科高龄患者术后认知功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(3): 264 - 265.

[2] Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction [J]. Br J Anaesth, 2005, 95(1): 82 - 87.

[3] Bickel H, Grading R, Kochs E, et al. Incidence and risk factors of delirium after hip surgery [J]. Psychiatr Parax, 2004, 31(7): 360 - 365.

[4] 王鑫, 黄朝梁, 邓忠良, 等. 老年髋部骨折术后认知障碍[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(12): 1563 - 1564.

[5] 林舜艳, 高巨. 老年患者术后认知功能障碍研究新进展[J]. 广东医学, 2010, 31(2): 243 - 244.

[6] 林兰英, 林财珠. 老年非心脏手术患者术后认知功能障碍[J]. 临床麻醉学杂志, 2010, 26(1): 8 - 10.

[7] 马潞, 刘文科, 张跃康, 等. 川芎嗪对重型脑损伤组织 BDNF、bFGF 表达的影响及对神经元的保护作用[J]. 四川大学学报, 2008, 39(2): 207 - 210.

[8] 李凤仙, 皇甫秀萍, 徐世元, 等. 川芎嗪、尼莫地平单一或联合应用对幕上肿瘤切除术患者血清 S100β 蛋白、NSE 的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(6): 525 - 527.

[9] 李洪敬, 吕德成, 张卫国, 等. 髓鞘碱性蛋白、S100β 在犬急性脊髓损伤及川芎嗪治疗后的变化与意义[J]. 中华创伤骨科杂志, 2005, 7(6): 544 - 547.

[10] 易慧娟, 李琼, 罗娟. 高压氧联合川芎嗪对重度缺氧缺血性脑病 NSE 和 MBP 水平变化的调节[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(6): 661 - 663.

(收稿:2014 - 09 - 28 修回:2015 - 12 - 15)