

养心健脑方对老年患者术后认知功能障碍及相关生物标记物的影响

朱华荣 熊新军

(湖北省钟祥市人民医院神经内科,荆门,431900)

摘要 目的:探讨养心健脑方对下肢矫形手术老年患者术后认知功能障碍的预防作用及对相关生物标记物的影响。方法:选择行下肢矫形手术的 ASA I ~ II 级的老年患者 50 例,随机分为对照组和观察组,行下肢矫形术后口服养心健脑方免煎颗粒,术后 1 d、手术后第 3 天及第 7 天采用简易精神状态检查表(MMSE)评估认知功能;采用 ELISA 试剂盒检测蛛网膜下腔穿刺置管成功后(T0)、插入喉罩后即刻(T1)、手术后 6 h(T2)、24 h(T3)和 48 h(T4)不同时间点(Aβ)1-42 的结果。统计分析评价 2 组患者的 MMSE 术前术后评分改变以及(Aβ)1-42 标记物浓度的差异。MMSE 下降 2 分以上为认知功能下降,Aβ(1-42)蛋白水平的升高则认为应激反应增加。结果:认知评分结果显示,MMSE 量表的得分,观察组均高于对照组,2 组分别与术前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);ELISA 检测结果显示,手术后 6 h(T2)、24 h(T3)和 48 h(T4)与 T0 比较,2 组患者术后 6 h Aβ(1-42)蛋白水平显著升高($P < 0.05$);术后 24 h Aβ(1-42)蛋白水平,观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。结论:养心健脑方能显著降低术后患者的认知功能,降低相关生物标记物的释放,值得临床借鉴。

关键词 养心健脑方;全麻术后;认知功能障碍;生物标记物

Effects of Yangxin Jianniao Fang on Postoperative Cognitive Dysfunction and Related Biomarkers in Elderly Patients

Zhu Huarong, Xiong Xinjun

(Neurological Department of Zhongxiang People's Hospital, Jingmen 431900, China)

Abstract Objective: To observe the effect of intravenous infusion of propofol anesthesia with seven isoflurane anesthesia on postoperative cognitive dysfunction elder patients after lower limb orthopedic surgery. **Methods:** A total of 60 elder patients with ASA I ~ II orthopedic operation were divided into two groups (blank control group and observation group), and the observation group was administered Yangxin Jianniao granules. After 1 day, 3 day and 7 days's operation, using mini mental state examination (MMSE) to assess cognitive function. Use ELISA kit for detection of spinal subarachnoid puncture catheterization success (T0), insert after laryngeal mask immediately (T1), after surgery (T2) 6 h, 24 h (T3) and 48 h (T4) at different time points (a beta) 1-42. **Results:** The cognitive scores showed that in regards to MMSE score, the observation group were higher than those of the control group, and the preoperative comparison differs significantly ($P < 0.05$). ELISA results showed that, after surgery (T2) 6 h, 24 h (T3) and 48 h (T4) and t0 comparison, two groups of patients after 6 h of amyloid beta (1-42) protein levels both increased significantly ($P < 0.05$). In regards to postoperative 24 h A-beta (1-42) protein levels, the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Yangxin Jianniao decoction can significantly reduce postoperative cognitive function of the patients, reduce the release of biological markers, and can be used for clinical application.

Key Words Yangxin Jianniao Decoction; General anesthesia; Cognitive function; Biological markers

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.028

进行全麻手术后数周或数月后常伴有术后认知功能障碍(Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD)并发症,且年龄分布于 60 岁以上的老年患者^[1],表现为神经认知功能紊乱,学习记忆能力下降、认知能力异常等中枢神经系统功能障碍,严重者可出现痴呆,给社会及家庭带来沉重的负担^[2],但其发病的具体机制仍不清楚。中医药治疗能有效预防和治理全麻术后引起的认知功能障碍,许多中药复方疗效确切、多靶点、使用安全,有广阔的应用和开发前景^[3-4]。因此,我们采用中医经典组方养心健

脑方对全麻老年患者术后认知功能障碍的影响,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 5 月至 2014 年 5 月我院收治的 50 例实施下肢手术椎管内麻醉的老年患者为研究对象,所有患者术前均无心、肺、脑、肝、肾功能异常,无 BMI > 25 或 < 18.5;无 MMSE 评分 < 23 分;无精神异常,无服用镇静催眠药史。将患者按随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组 25 例。其中对照组男 14 例,女 11 例;年龄 66 ~ 81

岁,平均年龄(72.1±6.8)岁;观察组男 13 例,女 12 例;年龄 65~79 岁,平均年龄(71.3±7.6)岁;2 组患者在年龄、性别、体重、身体状况评分等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者术前一般资料的比较

组别	例数	性别		年龄(岁)	体重(kg)	ASA 分级	
		男	女			ASA-I	ASA-II
对照组	25	14	11	62.1±6.8	57.3±4.8	9	16
观察组	25	13	12	61.7±7.6	57.9±5.2	8	17

1.2 纳入标准 1)年龄≥65 岁,ASA I-II 级,择期行下肢矫形手术;2)签署知情同意,术前排除重大手术史、严重心、肝、肺、肾和内分泌疾病、精神和神经疾病、脊柱畸形精神疾病史及家族史、严重视听障碍、穿刺部位感染等重大疾病;3)初中及以上文化。

1.3 排除标准 1)过度肥胖,精神、神经系统疾病史或服用相应药物史;2)心、肺、肝、肾功能异常,有糖尿病史者;3)测验中拒绝或因故不能完成测验的患者;4)对所需应用的麻醉药物过敏,有恶性高热家族史或者恶性高热病史患者。

1.4 治疗方法 2 组患者分别全麻行下肢矫形手术,舒芬太尼 0.5 μg/kg 全麻诱导,入睡后推注罗库溴铵 0.6 mg/kg,术中七氟醚呼气末浓度约为 5% 进行维持,结束时静脉注射派瑞昔布钠 40 mg 镇痛。术后 2 组均予以常规抗感染,补充电解质等治疗,而观察组则另予以养心健脑方免煎颗粒冲服治疗,免煎颗粒包括:党参 2 袋、茯苓 2 袋、甘草 2 袋、菖蒲 2 袋、远志 2 袋、桂枝 2 袋;3 次/d,连续服用 7 d。

1.5 观察指标 分别于术前 1 d 及术后 3 d、7 d,采用 MMSE 量表对患者进行神经精神功能测试。简易智能量表(Mini-Mental State Examination score, MMSE)包括时间、空间定向力、迟记忆力、注意力及计算力,语言表达力等,总分为 30 分,<23 分为认知功能缺陷。对比术前和术后 MMSE 评分变化,MMSE 下降 2 分以上为认知功能下降。

1.6 脑脊液中 Aβ(1-42)检测 将脑脊液标本以 3 000 r/min 4℃离心 10 min,收集上清。用稀释后

的胎牛血清(孵化缓冲液 5 倍稀释)对样品进行梯度稀释后,血样用孵化缓冲液进行 5 倍稀释。将 50 μL 样品至相应孔中,漩涡混匀抗体交联微球 15 s,再置超声水浴 15 s,与 25 μLAβ(1-42)抗体(5 μg)的微珠在 Multi Screen™ Filter Plates 抽滤板中混匀,在振荡孵育器中温育 1.5 h(37℃)。加入 100 μL 洗涤缓冲溶液混匀,AxyVac Vacuum Manifold 负压装置上抽去溶液,再加入 125 μL 洗涤缓冲溶液洗涤 1 次。分别加入孵化缓冲液稀释的 25 μL 藻红标记的荧光素混匀,在振荡孵育器中温育 30 min(37℃),再加入 25 μL 终止液。AxyVac Vacuum Manifold 负压装置抽率,再加入 200 μL 洗涤缓冲溶液混匀,洗涤 2 次。将得到的脑脊液标本加入 100 μL PBS 悬浮微珠,用 Luminex 200 液相芯片检测仪检测。比较术前术后 2 组间脑脊液 Aβ(1-42)的差异,如有统计学意义则认为应激反应增加。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件对所搜集的数据进行统计学处理分析;计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者认知功能结果 评分结果显示,2 组患者于术后 24 h 均伴有 MMSE 评分的显著降低,且对照组的 MMES 评分显著低于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 3 d、7 d 的评分发现,2 组患者的 MMES 评分逐渐恢复,至术后 7 d 基本达到正常水平,但术后 24 h、3 d 的评分观察组仍然高于对照组。说明服用养心健脑方对术后认知状态的恢复有积极意义。

2.2 各组指标检测结果 术前 2 组各指标水平差异无统计学意义($P>0.05$)。手术后 6 h(T2)、24 h(T3)和 48 h(T4)与 T0 比较,2 组患者术后 6 h Aβ(1-42)、T-Tau、p-Tau 均显著升高($P<0.05$),Aβ(1-42)蛋白水平 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$);术后 24 h Aβ(1-42)、T-Tau、p-Tau,CSI-80 组明显高于 CSI-50 组($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者 MMES 量表得分比较

指标	组别	术前 1 d	术后 24 h	术后 3 d	术后 7 d
MMES 量表	对照组	28.56±1.39	21.17±1.48 ^{△△}	25.33±1.64 [△]	27.49±2.01
	观察组	28.82±1.67	24.30±2.19 ^{*△}	26.82±1.87 ^{*△}	28.13±1.38
POCD(例%)	CSI-50 组		12/30(40.0%)		
	CSI-80 组		7/30(23.3%) ^{**}		

注: * P 表示观察组与对照组比较, $P<0.05$; ** P 表示观察组与对照组比较, $P<0.01$; $^{\Delta}$ P 表示组内与术前 1 d 比较, $P<0.05$ 。

表 3 2 组患者术后各指标的检测结果($n, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T0	T1	T2	T3	T4
A β (1-42)(g/L)	对照组	25	315.2 $\pm$ 84.9	368 $\pm$ 86.7	441.3 $\pm$ 129.6 $\triangle\triangle$	498.4 $\pm$ 91.1 $\triangle\triangle\#$	448.3 $\pm$ 92.3 $\triangle\triangle\#\#$
	观察组	25	317.6 $\pm$ 84.2	372 $\pm$ 87.1	438.6 $\pm$ 71.0 $\triangle\triangle$	462.6 $\pm$ 104.2 $\ast\triangle\triangle\#$	429.8 $\pm$ 109.4 $\ast\triangle\triangle\#\#$
T-Tau(g/L)	对照组	25	101.2 $\pm$ 26.7	112.5 $\pm$ 31.1	296.3 $\pm$ 52.4 $\triangle\triangle$	249.3 $\pm$ 51.7 $\triangle\triangle\#$	217.6 $\pm$ 50.3 $\triangle\triangle\#\#$
	观察组	25	104.5 $\pm$ 21.5	110.3 $\pm$ 27.6	271.0 $\pm$ 50.1 $\ast\triangle\triangle$	221.4 $\pm$ 47.2 $\ast\triangle\triangle\#\#$	201.3 $\pm$ 49.2 $\ast\triangle\triangle\#\#$
p-Tau(g/L)	对照组	25	40.1 $\pm$ 8.6	46.5 $\pm$ 9.2	168.2 $\pm$ 14.6 $\triangle\triangle$	154.3 $\pm$ 13.5 $\triangle\triangle\#$	138.9 $\pm$ 13.1 $\triangle\triangle\#$
	观察组	25	41.3 $\pm$ 7.4	44.3 $\pm$ 8.2	152.3 $\pm$ 12.2 $\ast\triangle\triangle$	141.0 $\pm$ 12.1 $\ast\triangle\triangle\#$	127.3 $\pm$ 11.2 $\ast\triangle\triangle\#$

注: $\ast$ 表示观察组 CSI-50 组比较, $P<0.05$; $\ast\ast$ 表示观察组与对照组比较, $P<0.01$; $\triangle P$ 表示组内与 T0 比较, $P<0.05$; $\#$ 表示 T3、T4 与 T2 比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

中医认为,术后认知功能障碍与脏腑功能失调、气血运行失调息息相关,盖心为君主之官,主血脉,司神明,与人的生命活动、思维、意识、记忆等活动联系紧密^[5],心气不足,则痰浊上蒙,心神失明。养心健脑有益心气、振心阳、化痰浊、通心窍作用,主要由补益心气、化痰通窍类组成,方中以党参为主药补心气、安神明,以菖蒲、远志、茯苓等化痰浊、通心窍^[7]。

临床上评价术后认知功能的方法很多,但无标准的评价工具。MMSE 试验是通过问答方式就时间、地点、定向力、注意力、命名、计算力、语言记忆复述、图形描画能力等方面对认知功能进行评定^[6],定量评价 POCD 的一种方法,每次测试可以在 5 min 内完成,且能准确反映意识、理解力、定向力、记忆力的恢复情况,具有较高的有效性和可靠性,简便易行,是判断术后认知功能最常用的工具之一,尤其适合于老年患者。有研究显示,MMSE 下降 2 分以上为认知功能下降的标准^[7]。本研究结果中,2 组患者于术后 24 h 均伴有 MMSE 评分的显著降低,说明术中麻醉药物影响术后认知功能,服用养心健脑方后,观察组患者的 MMES 评分显著低于对照组,差异有统计学意义;随着时间推移,2 组患者的 MMES 评分逐渐恢复,至术后 7 d 基本达到正常水平,但术后 24 h、72 h 的评分观察组仍然高于对照组。说明服用养心健脑方后,术后的认知状态强于未服用复方的患者,说明养心健脑方能达到预防和治疗术后认知障碍的积极作用。

脑脊液(CSF)与大脑细胞外空间接触最为紧密,因此大脑的生化改变可能会在 CSF 中反映出来,而 AD 的病理改变主要在大脑,CSF 是显而易见的 AD 诊断标志物的来源^[8]。T-tau 蛋白增高也会出现在其他痴呆性疾病中,如额颞叶痴呆和 Lewy 体痴呆。如 AD 那样,tau 蛋白就失去其胶水样的作用,不能把微管蛋白结合在一起,引起轴突的不稳定

和减少其运输能力,并且促进 tau 的聚集,从而进一步损害神经元。所有不同的分析方法都发现 AD 病 CSF 中 P-tau 水平升高^[9],与本研究结果一致。A β 是淀粉样肽前体蛋白(Amyloid Precursor Protein, APP)的正常代谢产物,在病理状况下, β 和 γ 分泌酶协同作用加强,产生不溶性 A β ,聚集形成不溶性纤维丝沉积在脑内,主要以 A β 40 和 A β 42 形式存在,A β -42 在体外较 A β 40 更易发生纤维化沉积,且病理效应更强^[10]。A β 蛋白在脑内堆积可造成记忆损伤、胆碱能及多巴胺能神经系统功能减退和形态学的退行性变化^[11]。在本研究中,养心健脑方可显著降低(A β)1-42、T-Tau、p-Tau 等标记物浓度,缓解老年脊柱手术患者围术期中的应激反应。

养心健脑方包括益心气、通心窍两方面用药。采用党参为主药益心气以治本虚,以石菖蒲、远志等通心窍以治标实。石菖蒲有化湿开胃、开窍豁痰、醒神益智的功效。临床广泛用于热病神昏、健忘、中风失语、耳鸣、老年性痴呆等疑难病症,对中枢神经有双向调节作用,为心脑血管系统的常用药物^[12]。本研究结果显示观察组患者术后第 1 天和第 7 天 POCD 发生率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后第 1 天和第 7 天 MMSE 评分观察组术显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,麻醉药物可以影响脑脊液相关生物标记物水平,养心健脑方对全麻术后认知障碍的具有一定的预防和治疗作用,是患者认知恢复快,可显著减轻患者应激反应,降低术后认知功能障碍的发生率,值得在临床推广应用。

参考文献

[1]陈贵珍,鲁开智,王恩琴,等.七氟醚与异丙酚对老年人腹部手术术后认知功能的影响[J].重庆医学,2010,39(17):2287-2289.
[2]韩翔,王欣,毛翠萍.老年患者气管插管全身麻醉后认知功能障碍发生的研究[J].医药,2015(10):221-221.
[3]刘宝峰.阿尔茨海默病的中药治疗研究进展[J].天津药学,2011,23(1):65-67.

止痛为治则。结果证实了术后联用小柴胡汤可起到显著的止痛、和胃的临床作用^[11-12]。笔者体会,临床上可通过检测血清 TBA 水平,并结合肝功能指标等,来快速辅助诊断肝胆疾病或评估患者预后情况。

另外,在远期效益方面,截止本研究时共随诊 93.92% 患者,其中 2 例复发,复发率为 1.35%。本研究这一结果与文献报道是基本一致的^[13-15]。

总之,胆石症患者术后联用小柴胡汤可调节其血清总胆汁酸浓度从而抑制胆石形成,对于预防胆石症、降低复发率有积极的临床意义。

参考文献

- [1] 李枝江,王小坤,官旭文. 中药预防微创保胆取石术后胆囊结石复发疗效的 Meta 分析[J]. 现代诊断与治疗,2015,26(16):3640-3641.
- [2] 李泉,俞渊,黄欣,等. 大黄灵仙胶囊预防保胆取石术后结石复发的基础与临床研究[J]. 右江民族医学院学报,2014,17(2):161-164.
- [3] 李帅,张东,侯元凯,等. 腹腔镜联合胆道镜微创保胆取石术后胆囊结石复发相关因素分析[J]. 腹腔镜外科杂志,2015,8(7):535-538.
- [4] 蒋欢欢,张霞,闫玉洁,等. 大黄利胆胶囊预防微创保胆取石术后胆囊结石复发的疗效[J]. 医药导报,2016,35(11):25-26.
- [5] 谷建斌,张国欣,李振符,等. 微创内镜保胆取石术后复发因素

分析[J]. 河北医药,2014,26(18):2777-2779.

- [6] 贾宝全. 利胆排石汤预防性治疗取石术后胆道结石复发的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2015,34(3):126-127.
- [7] 陈子广,韦文明,陆国芬,等. 利胆汤防治保胆取石术后复发疗效观察[J]. 实用中医药杂志,2015,31(7):622-623.
- [8] 林伟,杜志诚,王绍明,等. 消石汤预防微创保胆取石后结石复发的临床研究[J]. 四川生理科学杂志,2012,34(2):73-74.
- [9] 王会生,王志峰,王瑞江,等. 内镜微创保胆取石术后中药利胆护胆汤降低胆囊结石复发率疗效观察[J]. 世界中医药,2015,11(2):1243-1243.
- [10] 石坤和,高瑛,顾渊,等. 大柴胡汤加味治疗老年急性胆囊炎临床观察. 中国中医急诊,2015,24(7):1225-1226.
- [11] 马俊,郭吕. 中药在胆石症患者治疗中的应用[J]. 中医临床研究,2014,29(23):143-144.
- [12] 刘杨,赵金满,林一帆,等. 化石利胆中药对 ERCP 取石术后胆石症患者胆汁成石趋势的影响[J]. 中外健康文摘,2014,23(12):83-84.
- [13] 魏松. 中药治疗胆石症术后残留 36 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(15):42-42.
- [14] 陈少逸,文军,杨少华,等. 中药联合纤维胆道镜治疗胆石症术后肝内外胆管残留结石 90 例疗效观察[J]. 新中医,2013,20(11):76-78.
- [15] 高海寿. 中医药分型治疗胆囊炎胆石症疗效初探[J]. 中外健康文摘,2013,7(2):113-114.

(2017-01-20 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 354 页)

- [4] 邓华明,梁林源,李子行,等. 老年痴呆的中医药治疗进展[J]. 中国医药指南,2012,10(23):96-98.
- [5] 闫咏梅,刘力. 卒中后抑郁证中医辨治初探[J]. 陕西中医学院学报,2000,23(5):49-50.
- [6] 孙嫚丽,石冬梅,金辉,等. 中西医结合治疗恢复期中毒性脑病患者认知功能障碍疗效[J]. 中国职业医学,2013,40(3):218-219.
- [7] 刘平,吴周全,张元锋,等. 葛根素预防体外循环心脏直视术患者脑损伤的效果[J]. 中华麻醉学杂志,2014,34(12):1421-1424.
- [8] 韩杰,王琳,张昱,等. 阿尔茨海默病患者血清和脑脊液中白细胞介素-2 及白细胞介素 2 受体水平的研究[J]. 中华老年心脑血管

病杂志,2001,3(5):315-317.

- [9] 薛海波,张明园. 阿尔茨海默病的脑脊液标志:总 Tau 蛋白,磷酸化 Tau 蛋白和 A β 42[J]. 国际精神病学杂志,2006,13(1):19-24.
- [10] 黄雪媚,李兴安,张应玖. 免疫治疗阿尔茨海默病的研究及意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2008,15(5):377.
- [11] 黄月,任秀花,张杰文,等. A β 1-42 单克隆抗体对阿尔茨海默病大鼠认知能力及脑组织 A β 和 ChAT 表达的影响[J]. 郑州大学学报:医学版,2011,46(1):89-91.
- [12] 吴启端,吴清和. 石葛蒲的药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2006,17(6):477-479.

(2016-08-30 收稿 责任编辑:洪志强)