

高龄髋关节置换术后谵妄患者血清 S-100 β 蛋白和 NSE 浓度的变化及临床意义

杨云丽¹⁾, 麻伟青¹⁾, 张承华¹⁾, 李治贵¹⁾, 赵 珍²⁾

(1) 成都军区昆明总医院麻醉科, 云南昆明 650032; 2) 昆明医科大学, 云南昆明 650500)

[摘要] **目的** 探讨高龄髋关节置换术后谵妄 (PD) 患者血清 S-100 β 蛋白和 NSE 浓度的变化及临床意义。**方法** 择期全身麻醉下髋关节置换术患者 108 例, ASA II~III, 年龄 75~93 岁, 体重 40~75 kg。采用精神紊乱评估法诊断 PD, 记录术后 48 h 内 PD 的发生情况, 根据术后 48 h 是否持续发生谵妄分为谵妄组 (PD 组) 和非谵妄组 (NPD 组), 每组 20 例。于麻醉前 (T0)、出术后恢复室前 (T1)、术后 24 h (T2) 和 48 h (T3) 时取血样, 测定入选患者血清 S-100 β 蛋白和 NSE 的浓度。**结果** 与 T0 时和 NPD 组比较, PD 组 T1~3 时 S-100 β 蛋白浓度升高 ($P < 0.05$); 2 组间各时点 NSE 浓度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 血清 S-100 β 蛋白浓度升高可预测高龄髋关节置换术后谵妄的发生, 可作为早期诊断术后谵妄的生化指标。

[关键词] 谵妄; 术后并发症; 老年; s100 β 蛋白; 神经元特异烯醇化酶

[中图分类号] R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 04 - 0061 - 04

Change and Significance of Plasma S-100 β Protein and NSE in Elderly Patients with Delirium after Hip Joint Replacement

YANG Yun-li¹⁾, MA Wei-qing¹⁾, ZHANG Cheng-hua¹⁾, LI Zhi-gui¹⁾, ZHAO Zhen²⁾

(1) Dept. of Anesthesiology, Kunming General Hospital of Chengdu Military Area, Kunming Yunnan 650032;
2) Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To explore the change and clinical significance of serum S-100 β protein and Neuron specific enolase (NSE) concentrations in elderly patients with delirium after hip joint replacement. **Methods** One hundred eight ASA II~III patients of both sexes, aged 75~93 years, weighing 40~75kg underwent hip joint replacement under general anesthesia. PD was diagnosed by the Confusion Assessment Method (CAM). The incidence of PD was recorded within 48 h after operation. The patients were divided into 2 groups according to the occurrence of PD within 48 h after operation: PD group and NPD group (n = 20 each). Blood samples were taken at before anesthesia (T0), during their stay in PACU (T1), and at 24 and 48 h after operation (T2, T3) for determination of serum S-100 β protein and NSE concentrations. **Results** Compared with that at T0 and in NPD Group, the serum S-100 β protein concentration was significantly increased in PD group ($P < 0.05$), While NSE did not. **Conclusions** Increase of the serum S-100 β protein concentration can be used in predicting the development of PD in the elderly patients. The serum S-100 β protein concentration can be used as a marker of PD patients.

[Key words] Delirium; Postoperative complications; Aged; s100beta proteins; Neuron-specific Enolase (NSE)

[基金项目] 云南省应用基础研究基金资助项目 (2010ZC179)

[作者简介] 杨云丽 (1966~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事临床麻醉工作。

[通讯作者] 赵珍. E-mail:1270889070@qq.com

术后谵妄 (postoperative delirium, PD) 是术后数天内发生的一种起病急骤、病程波动的、可逆的精神紊乱综合征, 是一种急性脑功能不全的表现, 严重者可使术后并发症的发病率和死亡率增加^[1]。

高龄髋关节置换术后谵妄的发生率较高^[2-4], 确切的病理生理学机制目前尚不清楚, 有观点认为围术期神经递质的改变和细胞凋亡是相关因素之一^[5], 血清 S-100 β 蛋白和 NSE (神经元特异性烯醇化酶) 是特异性反应脑损伤的生化标志物^[6,7], 本研究旨在观察 PD 患者血清 S-100 β 蛋白和 NSE 浓度的变化关系, 为术后谵妄的临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

本研究已获医院伦理评审委员会批准, 并与患者及家属知情及调查同意书。拟行髋关节置换术患者 108 例, ASA II ~ III 级, 性别不限, 年龄 75 ~ 93 岁, 体重 40 ~ 75 kg, 术前心、肺、肝、肾功能未见明显异常, 无中枢神经系统疾病病史, 无神经系统手术史和精神疾病家族史, 未服用镇静剂和抗抑郁药。

术前禁食 12 h, 禁饮 8 h, 未给予任何药物。病人入室后常规监测 HR、ECG、SpO₂, 局麻下右颈内静脉穿刺, 置入双腔中心静脉导管测 CVP, 桡动脉穿刺置管, 采用 Vigileo 生命监测仪 (Edwards 公司, 美国) 监测 BP、CO、SI、SVV; 采用 VISTA-2000BIS 监测仪 (Aspect 公司, 美国) 监测 BIS 值。静脉注射阿托品 0.25 mg、依托咪酯 0.1 ~ 0.3 mg/kg、芬太尼 2 ~ 4 μ g/kg、维库溴铵 0.1 ~ 0.15 mg/kg、地塞米松 10 mg 麻醉诱导, 气管插管后机械通气, VT 8 ~ 10 mL/kg, RR 12 ~ 15 次/min, FiO₂ 能超群 100% 维持 PETCO₂ 30 ~ 40 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 采用静吸复合维持麻醉: 吸入 1% ~ 2% 七氟醚, TCI 泵靶控输注丙泊酚 (血浆靶浓度 2 ~ 4.5 μ g/ml), 间断静脉推注舒芬太尼 0.1 μ g/kg、维库溴铵 0.03 ~ 0.05 mg/kg, 维持 BIS 值 40 ~ 60。术中 MAP < 基础值的 20% 时静脉注射去氧肾上腺素 50 μ g, HR < 50 次/min 时静脉注射

阿托品 0.25 mg, MAP > 基础值的 20% 时静脉注射乌拉地尔 5 ~ 10 mg, HR > 100 次/min 时静脉注射艾司洛尔 10 ~ 20 mg。术毕送入麻醉恢复室 (PACU), 术后入 ICU 的患者剔出本研究。

1.2 谵妄诊断标准

于麻醉前、出 PACU 前、术后 1、2 d 由经过培训的人员进行 PD 的评定, 精神紊乱评估法标准: (1) 急性发作和病程波动; (2) 注意力不集中; (3) 思维无序; (4) 意识改变, 当同时具备 (1) 和 (2), 且符合 (3) 或 (4) 中的一项, 即可诊断为谵妄^[7]。根据患者是否发生 PD, 将患者分为 PD 组和非 PD 组 (NPD 亚组)。

1.3 分组及其监测指标

分别于麻醉前 (T0)、出 PACU 前 (T1)、术后 24 h (T2) 和 48 h (T3) 抽取静脉血 3 mL, 5 000 r/min 离心后取血清置于 -70 $^{\circ}$ C 低温冰箱保存, 取 20 例术后 48 h 持续发生谵妄患者的血清标本纳入谵妄组 (PD 组); 取同期 20 例术后 48 h 未发生谵妄患者的血清标本纳入非谵妄组 (NPD 组), 术后谵妄发生未达 48 h 及术后入 ICU 的患者排出本研究外。采用 ELISA 法 (试剂盒购自德国 DRG 公司) 由中心实验科专值人员测定血清 S-100 β 蛋白和 NSE 浓度。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 统计学软件进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用方差分析, 组间比较采用单因素方差分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组患者一般资料比较差异无统计学意义, 见表 1。108 例患者, 出 PACU 时 46 例发生 PD (42.6%, 46/108), 其中 31 例持续 24 h (28.7%, 31/108), 20 例持续 48 h (18.5%, 20/108) 纳入 PD 组, 12 例术后入 ICU。与 T0 时比较, PD 组术后各时点血清 S-100 β 蛋白浓度升高 ($P < 0.05$); 与 NPD 组比较, PD 组术后各时点血清 S-100 β 蛋白浓度升高 ($P < 0.05$), 见表 2。2 组患者血清 NSE 浓度变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 1 2 组患者一般资料的比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n=20$]

Tab. 1 Comparison of general data between two groups [$(\bar{x} \pm s)$, $n=20$]

组别	男/女	体重 (kg)	年龄 (岁)	手术时间 (min)
PD 组	9/11	54 \pm 10	80 \pm 5	234 \pm 69
NPD 组	8/12	52 \pm 9	81 \pm 4	225 \pm 76

表 2 2 组患者不同时点 S-100 β 蛋白浓度的比较 [pg/mL, ($\bar{x} \pm s$)]Tab. 2 Comparison of the serum S-100 β protein concentrations between two groups [pg/mL, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	T0	T1	T2	T3
PD 组	69.45 \pm 11.12	153.65 \pm 22.18 ^{***}	157.88 \pm 19.62 ^{***}	152.26 \pm 16.84 ^{***}
NPD 组	64.42 \pm 11.46	76.21 \pm 10.78	87.57 \pm 11.53	82.19 \pm 12.37

与 NPD 组比较, ** $P < 0.01$; 与 T0 时比较, [#] $P < 0.01$.

表 3 2 组患者不同时点血清 NSE 浓度比较 [pg/mL, ($\bar{x} \pm s$)]Tab. 3 Comparison of the serum NSE concentrations between two groups [pg/mL, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	T0	T1	T2	T3
PD 组	5.646 \pm 0.516	5.349 \pm 0.415	5.302 \pm 0.514	5.482 \pm 0.499
NPD 组	5.764 \pm 0.504	5.452 \pm 0.513	5.919 \pm 0.487	5.627 \pm 0.473

3 讨论

S-100 β 蛋白浓聚于大脑星形胶质细胞和 Schwann 细胞内, 能调节多种细胞功能, 因分子量较大, 正常时不能透过血脑屏障, 当中枢神经系统细胞受损时, 或血-脑屏障破坏, 通透性升高时才会大量进入血循环, 使血清中的含量增加, 因此, S-100 β 蛋白是脑损伤和 / 或血-脑屏障完整性降低的标记物^[7].

本研究结果显示, 两组患者麻醉前血清 S-100 β 蛋白浓度均处于同一水平, PD 组患者术后 48 h 血清 S-100 β 蛋白浓度水平明显升高, 与文献报导一致^[7,8]. 提示血清 S-100 β 蛋白浓度升高预测 PD 的发生有一定的临床意义. 手术创伤, 应激反应可使一些细胞因子 (白细胞介素、肿瘤坏死因子、干扰素) 释放增加, 这些细胞因子增加了下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴活动度和促进单胺循环, 表现为活化去甲肾上腺素、5-羟色胺增加, 多巴胺, 乙酰胆碱减少, 乙酰胆碱减少是 PD 发生的重要致病基础因素之一, 老年患者因神经功能减退, 本身已存在胆碱能分泌不足, 术中出血, 低血红蛋白血症可产生严重低氧血症, 低氧血症时乙酰胆碱能系统更容易受损, 乙酰胆碱分泌进一步减少^[9]. 手术创伤、外周炎性刺激产生的炎性介质还可引起弥散性微循环功能障碍, 白细胞粘附、血管壁上皮细胞肿胀、血管周围水肿、毛细血管狭窄, 组织细胞灌注减少, 导致脑细胞水肿, 血-脑屏障通透性增加, 甚至脑细胞凋亡, S-100 β 蛋白外渗入血, Van Munster 等^[10]对老年 PD 患者的研究证实血清 S-100 β 蛋白浓度变化与炎性因子 IL-6 和 IL-8 浓度变化相关, 认为神经炎性系统与脑功能紊乱有关, 可能是 PD 的病理生理途径, 而老年患者的大脑较年青人对外周的炎性刺激反应更

加敏感, 故而高龄患者 PD 发生率较高且血清 S-100 β 蛋白浓度升高.

NSE 是参与糖酵解的关键酶, 主要存在于脑神经元和神经内分泌细胞中, 正常体液中含量较少, 当脑细胞受损时进入细胞外液. 本研究中 PD 患者血清 NSE 浓度无明显变化, 与 PD 无关联, 结果符合相关文献报道^[7,8], 提示 PD 的发生可能是脑功能一过性改变, 而非细胞损伤, 血清 NSE 浓度变化不能预测 PD 的发生.

综上所述, 血清 S-100 β 蛋白浓度升高可预测高龄髋关节置换术后谵妄的发生, NSE 不能预测术后谵妄的发生, 血清 S-100 β 蛋白浓度可作为早期诊断术后谵妄的敏感生化指标.

[参考文献]

- [1] CHAPUT A J, BRYSON G L. Postoperative delirium: risk factors and management: continuing professional development[J]. Can J Anaesth, 2012, 59(3):304-320.
- [2] SLOR C J, DE JONGHE J F, VREESWIJK R, et al. Anesthesia and postoperative delirium in older adults undergoing hip surgery[J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59(7):1 313-1 319.
- [3] 张承华, 麻伟青, 杨云丽, 等. 高龄髋关节置换术后谵妄的发生率及危险因素分析 [J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(5):455-457.
- [4] POSTLER A, NEIDEL J, GUNTHER K P, et al. Incidence of early postoperative cognitive dysfunction and other adverse events in elderly patients undergoing elective total hip replacement (THP)[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2011, 53(3):328-333.
- [5] BOGOVIC T Z, TONKOVIC D, SEKULIC A, et al. Pathophysiology of delirium [J]. Acta Med Croatica, 2012, 66(1):61-66.

- [6] KAPURAL M, KRIZANAC-BENGEZ L J, BARNETT G, et al. Serum S-100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption [J]. *Brain Res*, 2002, 940 (1):102 - 104.
- [7] VAN MUNSTER B C, KORSE C M, DE ROOIJ S E, et al. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture [J]. *BMC Neurology*, 2009, 9(1): 21 - 25.
- [8] 方开云, 朱焱, 冯亚平, 等. 血清S-100 β 蛋白和NSE水平预测不同年龄患者术后谵妄的准确性 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2010, 32(1):27 - 30.
- [9] HALA M. Pathophysiology of postoperative delirium: systemic inflammation as a response to surgical trauma causes diffuse microcirculatory impairment [J]. *Medical Hypotheses*, 2007, 68(1):194 - 196.

(2014-01-16 收稿)

(上接第 57 页)

[参考文献]

- [1] FAVALORO R G. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique [J]. *Ann Thorac Surg*, 1968, 5:334 - 339.
- [2] SMITH S C, FELDMAN T E, HIRSHFELD J W, et al. ACC /AHA/SCAI2005 guideline update for percutaneous coronary intervention:a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (ACC /AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47:e1 - e121.
- [3] BITTL J A. Advances in coronary angioplasty [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335:1290-1302.
- [4] SERRUYS P W, KUTRYK M J B, ONG A T L. Coronary - artery stents [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354:483 - 495.
- [5] HAN Y L, WANG G, JING Q M, et al. Percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome: single center experience from 4670 patients [J]. *Natl Med J China*, 2005, 85:1 040 - 1 041.
- [6] SIANOS G, MORE M A, KAPPETEIN A P, et al. The SYNTAX Score:an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease [J]. *Euro Intervention*, 2005, 1: 219 - 227.
- [7] LEAMAN D M, BROWER R W, MEESTER G T, et al. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function [J]. *Circulation*, 1981, 63:285 - 299.
- [8] DAWKINS K D, MOREL M A, SERRUYS P W. Counting the score:the SYNTAX score and coronary risk [J]. *Euro Intervention*, 2009, 5(1): 33 - 35.
- [9] BIRIM O, GAMERON M, BOGERS A J, et al. Complexity of coronary vasculature predicts outcome of surgery for left main disease [J]. *Am Thorac Surg*, 2009, 87(4):1 097 - 1 104.

(2014-02-04 收稿)