·综　　述·

地氟烷对术后神经认知功能影响的临床研究进展

张丽娜　周海燕

手术麻醉后患者的神经认知功能发生了一系列的改变。有文献报道在接受非心脏手术麻醉的患者中,大约有12%的患者手术后会出现神经认知功能障碍的症状[1]。作为一名麻醉医生,任何能引起患者神经认知功能障碍的因素都值得关注重视,尤其是麻醉药品。地氟烷的血/气分配系数比其他常用的吸入麻醉药低,麻醉深度易调控。随着对神经认知功能障碍的关注,地氟烷对神经认知功能的影响也得到了关注。本次回顾近年来国内外关于地氟烷对神经认知功能影响方面的研究,为患者术后神经认知功能障碍的防治提供依据。

1　术后神经认知功能障碍

1995 年 Bedford[2]在一项回顾性研究中首次提出了麻醉手术后患者出现认知功能下降的现象,在随后的数十年中麻醉和手术对患者认知功能的影响受到临床医生尤其是麻醉医生的广泛关注。近期,为更准确地反映以认知功能障碍为主要表现的神经系统疾病的特征,经国际术后认知功能障碍领域的科学家讨论后将其更名为术后神经认知功能障碍(post-operative neurocognitive dysfunction, PNCD)。PNCD是在一系列易感因素以及诱发因素的相互作用下形成的,而全身麻醉药物的应用可能是导致患者PNCD的主要诱发因素之一。全麻药物还可能影响婴幼儿的神经发育,导致其成年后学习和记忆等神经认知功能的下降[3,4]。

2　地氟烷

地氟烷作为一种新型甲基乙烷的卤素类吸入式全身麻醉药物,理化和生物性质稳定。其血气分配系数和血液组织溶解度较低[5],可以迅速调节麻醉深度,麻醉诱导苏醒快,药物摄入和洗脱迅速,气道保护反射恢复快,麻醉恢复质量高,体内代谢率极低,在肝脏的代谢率仅为0.02%[6]。除此之外地氟烷还可以迅速有效地控制血流动力学的变化,耐受性好,对行冠状动脉搭桥手术的患者有心血管保护作用,有利于心血管功能的调节[7]。地氟烷的这些优点使其近年来在临床上得到广泛应用,关于地氟烷对神经认知功能的影响也受到一定的关注。

3　地氟烷对术后神经认知功能影响的临床研究

3.1　在老年患者中的研究　1998年,国际PNCD研究协作组对1 218位年龄大于60岁接受非心脏大手术的患者进行神经认知功能评估,该研究首次详细报道了术后早期神经认知功能障碍发生的相关因素,其中只有年龄是患者术后长期神经认知功能障碍的高危因素[8]。因此老年患者一直是PNCD临床研究的主要群体之一,在地氟烷对术后神经认知功能影响的研究中也不例外。

3.1.1　与异丙酚的比较　老年手术患者使用地氟烷或异丙酚麻醉后均出现早期神经认知功能的下降,但两者之间对老年患者术后神经认知功能的影响并无显著临床差异[9]。

3.1.2　与异氟烷的比较　两种吸入麻醉药品均可引起老年患者术后早期神经认知功能的下降,但由于临床研究有限,尚不能确定两者之间是否存在差异。如Zhang等[10]的研究发现地氟烷和异氟烷对老年患者术后神经认知功能的影响是有差异的,但是这种差异无统计学意义。而王亚红等[11]发现地氟烷或异氟烷麻醉维持都会改变老年患者手术后早期神经认知功能,但是地氟烷的影响更弱。但Zhang[10]等研究中样本量较小,尚需更大的样本量研究来验证;并且研究中地氟烷组和异氟烷组都结合了椎管内麻醉,虽然设立对照组(单纯椎管内麻醉)排除椎管内麻醉的影响因素,但是因为样本量

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.001.017

作者单位:310016　浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院麻醉科

的问题，椎管内麻醉对于研究结果的影响仍有待商榷。

3.1.3　与七氟烷的比较　麻醉手术中使用地氟烷或七氟烷维持麻醉对老年患者术后神经认知功能都有一过性的影响[12]，且PNCD的发生率相同，但地氟烷对于老年患者术后微小的神经认知功能影响比七氟烷小，这可以通过敏感测试量表得知，如Rortgen等[13]的研究中使用的加强量表Paper-Pencil Test，可以检测出细小的神经认知功能变化，敏感度高。由此可见，在选择测定PNCD的工具方面还有很大的探索空间，需要制定一项标准的、合理的、统一的测验方法。

3.2　在成年患者中的研究

3.2.1　与全凭静脉麻醉的比较　成年患者使用全凭静脉或地氟烷吸入维持麻醉都可引起术后神经认知功能的下降，但由于现有的研究中存在术中用药、手术创伤、术后疼痛、麻醉深度监测方式以及神经认知功能评估量表、评估时间点等方面的不同，从而不能得出两者之间是否存在差异的统一结论[14,15]。

3.2.2　与其他吸入麻醉药的比较　地氟烷与异氟烷维持麻醉均能引起成年患者PNCD，但是异氟烷对认知功能的影响更大，持续时间更长[16,17]。但Kanbak等[18]的研究中发现地氟烷对术后认知功能的影响比异氟烷麻醉强，并且异氟烷麻醉后患者血液中S100β蛋白水平仅在体外循环后明显升高，而地氟烷麻醉后患者血液中S100β蛋白的水平在术后第三天和第六天仍然处于很高的水平，提示地氟烷可能引起长时间的脑损伤。Kanbak等[18]的研究中的患者接受的是耗时冗长的冠状动脉旁路移植手术，而前面两项研究的患者接受的是骨科手术，存在麻醉时间和手术创伤的差异，因此得出的结论有所不同。

3.3　在门诊手术患者中的研究　在西方发达国家门诊手术占外科择期手术的50%以上，门诊麻醉（也称非住院手术麻醉，或日间手术麻醉）也已成为一个亚麻醉专业，被确定为毕业后正规培训项目之一[19]。在我国，门诊手术量也逐年增加。

研究发现门诊手术患者使用地氟烷或异丙酚麻醉都可导致患者PNCD，甚至部分患者的神经认知功能并不能在术后一周完全恢复，并且两者术后神经认知功能恢复率相同[20]。Gupta等[21]的一篇荟萃分析中指出门诊手术应用地氟烷麻醉的患者睁眼时间和配合指令的时间均快于应用异丙酚麻醉的患者，两种麻醉药品在门诊手术中的应用无差异。

门诊手术患者的发病率和死亡率低，熟悉并且提高术后复苏质量和速度非常重要，而麻醉药品的选择直接影响患者麻醉后复苏过程。与异丙酚相比，使用地氟烷麻醉的患者复苏时间短，不增加PNCD的发生率，可安全应用于门诊手术患者。

3.4　在神经外科手术患者中的研究　地氟烷在神经外手术患者中的应用一直备受争议，因为在动物实验和人体研究中证实地氟烷有扩张脑血管的作用[22]。但已有研究表明行幕上肿瘤切除术的患者，当血二氧化碳分压正常时，使用地氟烷麻醉并不增加其颅内压[23]。幕上扩张性病变行开颅手术的患者，使用地氟烷麻醉后拔管时间、麻醉复苏时间都短于七氟烷，而两者对神经认知功能的影响仅在在拔管后的15 min有差异，地氟烷组神经认知功能评估优于七氟烷组[24]。而Bilotta等[25]在对超重或肥胖患者接受开颅手术的研究中发现，地氟烷和七氟烷都可影响超重或肥胖患者术后认知功能，但是七氟烷的影响强于地氟烷，且恢复到术前水平需要的时间也比地氟烷长。

术后快速苏醒，早期拔管，对于判断神经外科手术后患者是否存在新的神经功能缺陷和是否需要专业诊断测试或者再次紧急干预非常重要，即使很小的差异对神经外科手术患者来说都有重要的临床意义。虽然地氟烷相对于七氟烷优势小，但对于那些不存在颅内高压临床症状的患者接受神经外科手术时，这些微小的优势可以为临床麻醉医生选择何种麻醉药品提供一定的依据。

4　结语

PNCD是术后常见并发症，其发病机制尚未清楚，越来越多的证据表明，麻醉药物可能会引起长久甚至是永久的神经元和神经系统的改变。虽然地氟烷已广泛应用于临床实践中，且其对于患者术后神经认知功能的影响也得到一定程度的关注，但是相关的临床研究还十分有限，目前仍然需要更多地研究进一步探索其可能作用的机制和防治措施。如何有效地降低地氟烷对PNCD的影响必将成为今后临床和基础研究的主要方向。

参考文献

1　Needham MJ, Webb CE, Bryden DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know

and do[J].Br J Anaesth,2017,119(suppl_1):i115-i125.
2 Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people[J].Lancet,1955,269(6884):259-263.
3 Wilder RT,Flick RP,Sprung J,et al.Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort[J].Anesthesiology,2009,110(4):796-804.
4 Kalkman CJ,Peelen L,Moons KG,et al.Behavior and development in children and age at the time of first anesthetic exposure[J].Anesthesiology,2009,110(4):805-812.
5 Terrell RC.The invention and development of enflurane, isoflurane, sevoflurane, and desflurane[J]. Anesthesiology, 2008,108(3):531-533.
6 Arslan M,Kurtipek O,Dogan AT,et al.Comparison of effects of anaesthesia with desflurane and enflurane on liver function[J].Singapore Med J,2009,50(1):73-77.
7 Landoni G,Biondi-Zoccai GG,Zangrillo A,et al.Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized clinical trials[J].J Cardiothorac Vasc Anesth,2007,21(4):502-511.
8 Biedler A,Juckenhofel S,Larsen R,et al.Postoperative cognition disorders in elderly patients.The results of the "international study of postoperative cognitive dysfunction" ISPOCD 1 [J].Anaesthesist,1999,48(12):884-895.
9 Tanaka P,Goodman S,Sommer BR,et al.The effect of desflurane versus propofol anesthesia on postoperative delirium in elderly obese patients undergoing total knee replacement: A randomized, controlled, double-blinded clinical trial[J].J Clin Anesth,2017,39(1):17-22.
10 Zhang B,Tian M,Zhen Y,et al.The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans[J].Anesth Analg,2012,114(2):410-415.
11 王亚华,袁红斌,何星颖,等.三种麻醉方法对老年患者术后认知功能影响的比较[J].临床军医杂志,2007,35(3):351-352.
12 Chen G,Zhou Y,Shi Q,et al.Comparison of early recovery and cognitive function after desflurane and sevoflurane anaesthesia in elderly patients: A meta-analysis of randomized controlled trials[J].J Int Med Res,2015,43(5):619-628.
13 Rortgen D,Kloos J,Fries M,et al.Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: A double-blinded randomized controlled trial[J].Br J Anaesth,2010,104(2):167-174.
14 Larsen B,Seitz A,Larsen R.Recovery of cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: A comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia[J].Anesth Analg,2000,90(1):168-174.
15 Larsen B,Seitz A,Larsen R.Recovery of cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: A comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia[J].Anesth Analg,2000,90(1):168-174.
16 Loscar M,Allhoff T,Ott E,et al.Awakening from anesthesia and recovery of cognitive function after desflurane or isoflurane[J].Anaesthesist,1996,45(2):140-145.
17 Tsai SK,Lee C,Kwan WF,et al.Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide[J].Br J Anaesth,1992,69(3):255-258.
18 Kanbak M,Saricaoglu F,Akinci SB,et al.The effects of isoflurane,sevoflurane,and desflurane anesthesia on neurocognitive outcome after cardiac surgery: A pilot study [J].Heart Surg Forum,2007,10(1):E36-E41.
19 Gupta A. Strategies for outpatient anaesthesia[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol,2004,18(4):675-692.
20 Lindqvist M,Schening A,Granstrom A,et al.Cognitive recovery after ambulatory anaesthesia based on desflurane or propofol: A prospective randomised study[J].Acta Anaesthesiol Scand,2014,58(9):1111-1120.
21 Gupta A,Stierer T,Zuckerman R,et al.Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: A systematic review[J].Anesth Analg,2004,98(3):632-641.
22 Fraga M,Rama-Maceiras P,Rodino S,et al.The effects of isoflurane and desflurane on intracranial pressure,cerebral perfusion pressure,and cerebral arteriovenous oxygen content difference in normocapnic patients with supratentorial brain tumors[J].Anesthesiology,2003,98(5):1085-1090.
23 Kaye A,Kucera IJ,Heavner J,et al.The comparative effects of desflurane and isoflurane on lumbar cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing craniotomy for supratentorial tumors[J].Anesth Analg,2004,98(4):1127-1132.
24 Magni G,Rosa IL,Melillo G,et al.A comparison between sevoflurane and desflurane anesthesia in patients undergoing craniotomy for supratentorial intracranial surgery[J].Anesth Analg,2009,109(2):567-571.
25 Bilotta F,Doronzio A,Cuzzone V,et al.Early postoperative cognitive recovery and gas exchange patterns after balanced anesthesia with sevoflurane or desflurane in overweight and obese patients undergoing craniotomy: A prospective randomized trial[J].J Neurosurg Anesthesiol, 2009,21(3):207-213.

（收稿日期 2019-07-26）
（本文编辑 蔡华波）