

· 临床研究 ·

乌司他丁对老年髋关节置换患者术后认知功能障碍的影响

康亚梅¹, 葛叶盈¹, 成建庆¹, 陈跃波¹, 袁娜¹, 赵刘军², 徐荣明²

(1.宁波市第六医院麻醉科, 浙江 宁波 315040; 2.宁波市第六医院骨科)

【摘要】目的:评价乌司他丁对老年髋关节置换术患者术后认知功能障碍的影响。**方法:**择期行髋关节置换术的老年患者 80 例, 年龄 ≥ 65 岁, ASA I 或 II 级, 随机分为两组, 对照组和乌司他丁组, 每组 40 例。乌司他丁组男 21 例, 女 19 例, 平均年龄 (75.00 ± 7.81) 岁, 体重 (58.20 ± 11.21) kg, 在手术切皮前 (1 万 U/kg) 、术后第 1、2、3 天 5 000 U/kg 缓慢静脉注射乌司他丁; 对照组男 20 例, 女 20 例, 平均年龄 (72.80 ± 7.25) 岁, 体重 (55.60 ± 7.50) kg, 只给予等量生理盐水。术前 1 d 和术后 3 d 用简易智能状态检查法(MMSE)进行认知功能测试, 以术后 MMSE 评分下降大于或等于术前 1 个标准差评定为术后认知障碍。于术前(T_0)、术毕(T_1)、术后 3 h(T_2)、1 d(T_3)、3 d(T_4)测定血清 S100 β 蛋白含量。**结果:**对照组 10 例发生认知障碍(25%), 乌司他丁组 1 例发生(2.5%), 较对照组降低($P < 0.05$)。对照组手术前后 MMSE 评分分别为 (25.2 ± 2.1) 、 (22.6 ± 2.5) 分, T_{0-4} 时 S100 β 蛋白浓度分别为 (0.041 ± 0.012) 、 (0.125 ± 0.031) 、 (0.178 ± 0.036) 、 (0.142 ± 0.038) 、 (0.048 ± 0.015) $\mu\text{g/L}$; 乌司他丁组手术前后 MMSE 评分分别为 (25.9 ± 2.4) 、 (24.8 ± 2.1) 分, T_{0-4} 时 S100 蛋白浓度分别为 (0.040 ± 0.013) 、 (0.095 ± 0.021) 、 (0.116 ± 0.017) 、 (0.087 ± 0.019) 、 (0.043 ± 0.012) $\mu\text{g/L}$ 。与术前比较, 对照组术后 3 d MMSE 评分降低($P < 0.05$), T_{1-3} 时 S100 β 蛋白浓度升高($P < 0.05$); 与对照组比较, 乌司他丁组术后 3 d MMSE 评分增加($P < 0.05$), T_{1-3} 时 S100 β 蛋白浓度降低($P < 0.05$)。**结论:**老年髋关节置换术患者围术期应用乌司他丁, 能一定程度的预防患者术后认知障碍的发生。

【关键词】 胰蛋白酶抑制剂; 手术后并发症; 认知障碍; 关节成形术, 置换, 髋

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2010.05.012

Effect of ulinastatin on post-operative cognition disorders in elderly patients undergoing hip joint replacement

KANG Ya-mei, GE Ye-ying*, CHENG Jian-qing, CHEN Yue-bo, YUAN Na, ZHAO Liu-jun, XU Rong-ming. *Department of Anesthesia, Ningbo 6th Hospital, Ningbo 315040, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To evaluate the effect of ulinastatin on post-operative Cognition disorders in elderly patients undergoing hip joint replacement. **Methods:** Forty ASA I or II elderly patients undergoing selective hip joint replacement, aged ≥ 65 years, were randomly divided into 2 groups ($n=40$ each): control group and ulinastatin group. Ulinastatin group received iv infusion of ulinastatin (10 000 u/kg) after skin incision, (5 000 U/kg) after operation 1, 2, 3 d respectively, included 21 males and 19 females with an average age of (75.00 ± 7.81) years old. Control group received the same volume of normal saline instead of ulinastatin, included 20 males and 20 females with an average age of (72.80 ± 7.25) years old. Neurocognitive testing was performed on the preoperative day and on the 3th postoperative day and post-operative cognition disorders was defined as 1 SD decline from baseline on neurocognitive assessment. Serum S100 β protein were measured before operation, at the end of surgery, 3, 24 h and 3 d after operation. **Results:** The incidence rate of postoperative cognition disorders was 2.5% in ulinastatin group, there were lower than those of patients in the control group(25%) ($P < 0.05$); In control group, the scales for MMSE before and after operation were (25.2 ± 2.1) , (22.6 ± 2.5) scores and the level of serum S100 β protein at T_{0-4} were (0.041 ± 0.012) , (0.125 ± 0.031) , (0.178 ± 0.036) , (0.142 ± 0.038) , (0.048 ± 0.015) $\mu\text{g/L}$. As well in ulinastatin group, above date were (25.9 ± 2.4) , (24.8 ± 2.1) , (0.040 ± 0.013) , (0.095 ± 0.021) , (0.116 ± 0.017) , (0.087 ± 0.019) and (0.043 ± 0.012) respectively. Compared with preoperative, MMSE evaluation scale was decreased on the 3th postoperative day and the S100 β was increased markedly at T_{1-3} in control group($P < 0.05$); Compared with control group, MMSE evaluation scale was increased and the S100 β was decreased markedly at T_{1-3} in ulinastatin group($P < 0.05$). **Conclusion:** Intravenous infusion of ulinastatin during operation can prevent the occurrence of POCD in elderly patients.

Key words Trypsin inhibitors; Postoperative complications; Cognition disorders; Arthroplasty, replacement, hip

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2010, 23(5):355-358 www.zggssz.com

ders, POCD) 是严重的术后中枢神经系统并发症^[1], 老年非心脏手术后 1 周内术后认知障碍发病率高达 25.8%, 髋关节置换手术甚至更高^[2], 虽然对其危险因素和病因进行了大量研究, 但仍不够完善或存在争议, 更缺乏有效治疗方法。研究发现中枢炎症反应在术后认知障碍的发病机制中扮演了重要角色^[3]。乌司他丁(ulinastatin, Uli)能有效抑制多种蛋白、糖和脂类水解酶活性, 减轻炎症反应、清除氧自由基, 对脑损伤具有保护作用, 但未见于预防术后认知障碍的报道。本研究通过 Uli 在老年髋关节置换患者围术期的应用, 观察其对术后认知障碍发生和血清 S100β 蛋白的影响, 为临床 POCD 的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择 2008 年 10 月到 2009 年 6 月我院行髋关节置换术患者 80 例, 美国麻醉医师协会(ASA) I ~ II 级, 年龄 ≥ 65 岁。排除标准: 术前简易智力状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE) 评分 < 24 分; 长期服用镇静剂或抗抑郁药物; 有酗酒史; 合并中枢神经系统疾病如帕金森氏病、罹患心理疾病、严重视力或听力障碍者、文盲、智障等无法与心理医师有效交流者; 无法实施椎管内麻醉如凝血功能障碍、腰椎穿刺部位感染、颅内高压者, 以及拒绝参加研究者。本研究报医院伦理委员会同意, 参加的患者均签署了麻醉及试验知情同意书。

1.2 分组方法 采用随机数字表, 将 80 例患者随机分为两组, 每组 40 例: 乌司他丁组(术中静滴乌司他丁); 对照组(术中静滴生理盐水)。两组的性别、年龄、体重、术前合并的疾病比较(见表 1), 差异无统计学意义, 具有可比性(P 值均 > 0.05)。

表 1 两组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of clinical data between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	病例数 (例)	性别(例)		年龄(岁)	体重(kg)
		男	女		
对照组	40	21	19	72.80±7.25	55.60±7.50
乌司他丁组	40	20	20	75.00±7.81	58.20±11.21
检验值		$\chi^2=0.05$		$t=0.17$	$t=0.39$

1.3 麻醉方法 所有患者入手术室后监测 ECG、NBP 和 SpO₂。局麻下行颈内静脉穿刺置管, 经桡动脉穿刺置管监测 MAP。均选择 L_{2,3} 椎间隙穿刺, 腰-硬膜外联合阻滞麻醉。腰麻采用等比重 0.5% 布比卡因 1.8~2.2 ml, 控制麻醉平面为 T₈ 以下, 硬膜外腔根据平面追加 2% 利多卡因 3~5 ml。常规面罩吸氧, 术中均不用静脉镇静镇痛药。术中维持收缩压波动幅度不超过基础值 25%, SpO₂ 不低于 95%; 术后 48 h 内静脉输注 0.001% 芬太尼 2 ml/h 镇痛。

1.4 治疗方法 乌司他丁组患者在手术中接受乌司他丁(批号: 02050104, 广东天普制药有限公司) 10 000 U/kg、术后第 1、2、3 天分别 5 000 U/kg(参照 Fujishiro 等^[4]的研究成果), 用生理盐水稀释到 50 ml 缓慢静脉注射; 对照组只给予等量生理盐水。

1.5 观测项目与方法

1.5.1 认知功能测定 患者于术前、术后 3 d 分别由心理医师以 MMSE 进行认知能力检测, 并计算术前各项测验得分的标准差, 将每例患者术前得分与术后得分的降分值与该项测验的标准差相比, 若降分值大于或等于标准差, 则认为该患者发生术后认知障碍。

1.5.2 血清 S100β 蛋白检测 分别于术前(T₀)、术毕(T₁)、术后 3 h(T₂)、术后 1 d(T₃)、术后 3 d(T₄)5 个时点抽取静脉血 3 ml, 立刻离心(4 000 r/min, 10 min), 取上清液于 EP 管, 置于 -70 °C 冰箱保存, 批量待测。采用酶联免疫吸附法进行血清 S100β 蛋白含量测定。试剂盒购自美国 USCN.LIFE 公司, 测定步骤严格按照试剂盒操作说明进行。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件进行处理, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用重复测量数据的方差分析, 组间比较采用成组 t 检验, 计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 认知功能测定 ①两组患者手术前后 MMSE 评分比较: 与术前比较, 对照组术后 3 d MMSE 评分降低($P < 0.05$), 乌司他丁组 MMSE 评分没有明显改变($P > 0.05$); 与对照组比较, 两组术前 MMSE 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 乌司他丁组术后 3 d MMSE 评分增加($P < 0.05$)(见表 2)。②两组 POCD 发生情况的比较: 术后 3 d 对照组有 10 例发生 POCD (25%), 乌司他丁组只有 1 例发生 POCD (2.5%), 较对照组降低($P < 0.05$)(见表 2)。

表 2 两组手术前后 MMSE 评分及术后认知障碍发生率的比较

Tab.2 Comparison on MMSE scores and incidence of POCD between two groups before and after operation

组别	病例数 (例)	MMSE 评分($\bar{x} \pm s$, 分)		POCD(例, %)	
		术前	术后 3 d	发生	未发生
对照组	40	25.2±2.1	22.6±2.5*	10(25%)	30(75%)
乌司他丁组	40	25.9±2.4	24.8±2.1#	1(2.5%) [○]	39(97.5%) [○]

注: 与术前比较, * $t=2.18, P < 0.05$; 与对照组比较, # $t=1.85, P < 0.05$; [○] $\chi^2=6.75, P < 0.05$

Note: Compared with preoperative, * $t=2.18, P < 0.05$; Compared with the control group, # $t=1.85, P < 0.05$; [○] $\chi^2=6.75, P < 0.05$

表 3 两组不同时点血清 S100 β 蛋白水平的比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)Tab.3 Comparison on level of serum S 100 β protein between two groups in different time ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	病例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
对照组	40	0.041 \pm 0.012	0.125 \pm 0.031*	0.178 \pm 0.036*	0.142 \pm 0.038*	0.048 \pm 0.015
乌司他丁组	40	0.040 \pm 0.013	0.095 \pm 0.021#	0.116 \pm 0.017#	0.087 \pm 0.019#	0.043 \pm 0.012
<i>t</i> 值		0.35	1.91	3.51	2.75	0.77
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注:与术前比较, $F=18.03$, * $P<0.05$;与对照组比较, * $P<0.05$

Note: Compared with preoperative, $F=18.03$, * $P<0.05$; Compared with the control group, * $P<0.05$

2.2 两组不同时点血清 S100 β 蛋白水平的比较
与术前比较, 对照组 T₁、T₂、T₃ 时 S100 β 蛋白浓度升高($P<0.05$), T₄ 时基本恢复正常($P>0.05$), 乌司他丁组血清 S100 β 蛋白水平没有明显改变 ($P>0.05$); 与对照组比较, 两组术前血清 S100 β 蛋白水平差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但乌司他丁组 T₁、T₂、T₃ 时 S100 β 蛋白浓度降低($P<0.05$) (见表 3)。

3 讨论

3.1 POCD 危害性 POCD 是老年人常见的术后并发症, 主要表现为认知能力异常、记忆缺损、人格和社会整合能力改变等。随着老龄化社会的到来, 老年手术患者也越来越多, 术后认知障碍的发病率可能会逐渐增加, 不但可延长住院时间、影响疾病恢复和转变为永久性痴呆, 甚至可增加 1 年内的病死率, 给家庭和社会带来十分沉重的负担。

3.2 POCD 与炎症反应 POCD 的发生可能是老年患者在中枢神经系统退化的基础上, 与手术创伤导致的大量炎性细胞因子释放有关, 炎性因子一方面直接或间接透过血脑屏障进入中枢神经系统, 促进细胞膜的通透性, 使脑组织缺血、缺氧甚至水肿; 另一方面通过释放氧自由基、蛋白水解酶、溶酶体酶造成脑细胞的损伤和血脑屏障的破坏, 最终导致神经元损害^[3,5]。国内周懿之等^[6]报道术后血清 CRP 水平持续增高在 POCD 的发生中有着重要作用。同时老年患者还存在脑血管自身调节功能减弱, 脑氧利用率低, 在麻醉、手术等作用影响下, 更容易加重这些因素而导致 POCD 的发生。本课题采用目前最合理 POCD 评定方法——MMSE 评分, 发现对照组患者术后 3 d POCD 发生率高达 25%。

3.3 乌司他丁的抗炎性作用 乌司他丁是一种广谱的水解酶抑制剂, 能有效抑制胰蛋白酶、 α -糜蛋白酶、透明质酸酶、弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G 等多种水解酶的活性, 减少细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 的释放和一氧化氮的生成, 减轻与炎性细胞因子和氧自由基密切相关的脑缺血再灌注损伤和神经元凋亡^[7]。曹立军等^[8]研究发现乌司他丁具有改善脑缺血再灌注损伤后大鼠认知能力的作用。本研究中乌司他丁在老年髋关节置换患者中应用后, 与对照组相

比, POCD 的发生率下降, MMSE 评分增加, 可能与上述观点有关。

3.4 POCD 的特异性标记蛋白 S100 β 蛋白是一种酸性的 Ca²⁺结合蛋白, 主要存在于星状细胞和雪旺细胞, 作为神经胶质的标记蛋白, 是脑特异性蛋白^[9], 正常成份参与细胞内外 Ca²⁺水平的调节; 具有神经营养作用, 促进神经的生长和损伤的修复。而高浓度 S100 β 蛋白对神经元具有毒性作用, 主要表现为升高神经元内 Ca²⁺浓度, 导致胞内钙超载, 诱导神经元凋亡或坏死, 与急性脑损伤直接相关, 在脑损伤早期就透过损伤的血脑屏障进入血液, 血清 S100 β 蛋白与 POCD 密切相关, 研究认为血清 S100 β 蛋白含量可作为评价 POCD 的发病率、病程及结果的重要指标^[2,10]。

3.5 结果分析 本研究显示, 老年髋关节置换患者在术毕、术后 3 h、1 d 血清 S100 β 蛋白水平发生了不同程度的增高, 与对照组比较, 乌司他丁组 S100 β 蛋白含量显著下降, 提示乌司他丁可降低老年髋关节置换患者的 S100 β 蛋白水平, 同时结合 MMSE 评分, 乌司他丁组评分高于对照组, 术后 3 d 的认知功能测试几乎没有患者发生 POCD, 提示乌司他丁可减轻脑损伤的程度, 从而减少 POCD 的发生。

综上所述, 乌司他丁通过其抗炎作用, 抑制了 S100 β 蛋白的过度表达, 能一定程度的预防老年髋关节置换 POCD 发生。

参考文献

- [1] Newman S, Stygall J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery; a systematic review. *Anesthesiology*, 2007, 106(3): 572-590.
- [2] 黄桃园, 史迎春. 老年人骨折术后认知功能障碍. *中国骨伤*, 2006, 19(8): 496-497.
- [3] Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, et al. C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery*, 2006, 140(2): 221-226.
- [4] Fujishiro H, Adachi K, Imaoka T, et al. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(6): 1065-1069.
- [5] Inoue K, Takano H, Sato H, et al. Protective role of urinary trypsin inhibitor in lung expression of proinflammatory cytokines accompa-

nied by lethal liver injury in mice. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2009, 31(3): 446-450.

[6] 周懿之, 陈杰, 王祥瑞, 等. 不停跳冠状动脉搭桥术患者术后认知功能障碍及与 C-反应蛋白的关系. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(6): 465-467.

[7] Yano T, Anraku S, Nakayama R, et al. Neuroprotective effect of urinary trypsin inhibitor against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. Anesthesiology, 2003, 98(2): 465-473.

[8] 曹立军, 王进, 吕瑞娟, 等. 乌司他丁对大鼠脑缺血再灌注后海马突触功能的保护作用. 中国生化药物杂志, 2009, 30(2): 114-118.

[9] Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, et al. S100β in brain damage and neurodegeneration. Microsc Res Tech, 2003, 60(6): 614-632.

[10] 孙海烽, 刘佩蓉, 刁枢. 尼莫地平对老年手术患者术后认知功能的影响. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(3): 237-239.

(收稿日期: 2010-03-28 本文编辑: 王宏)

· 经验交流 ·

形状记忆合金聚髌器结合拉力螺钉治疗髌骨纵形骨折

刘欣伟, 付青格, 许硕贵, 张春才, 王攀峰, 苏佳灿, 曹烈虎
(第二军医大学附属长海医院骨科, 上海 200433)

关键词 髌骨; 骨折; 骨折固定术, 内

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2010.05.013

Clinical study of treatment of longitudinal fracture of patella with shape memory alloy patellar concentrator and lag screw LIU Xin-wei, FU Qing-ge, XU Shuo-gui, ZHANG Chun-cai, WANG Pan-feng, SU Jia-can, CAO Lie-hu. Department of Orthopaedics, the Affiliated Changhai Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Key words Patella; Fractures; Fracture fixation, internal

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2010, 23(5): 358-359 www.zggszz.com

髌骨骨折是常见的关节内骨折, 但纵形骨折属于特殊类型的髌骨骨折, 临床上少见^[1], 容易误诊、漏诊^[2], 其治疗原则是保留髌骨、解剖复位、有效固定、早期进行功能锻炼, 避免髌股关节炎的发生。2006 年 1 月至 2008 年 1 月我科收治 11 例髌骨纵形骨折患者, 采用形状记忆合金聚髌器结合拉力螺钉进行治疗, 现报告如下。

1 临床材料

本组 11 例, 男 7 例, 女 4 例; 年龄 28~56 岁, 平均 39 岁。受伤原因: 摔伤 7 例, 车祸伤 3 例, 高处坠落伤 1 例; 均为闭合伤。经膝关节正侧位 X 线片或核磁共振证实为髌骨纵形骨折, 且骨折移位明显。受伤至手术时间 10~75 h, 平均 38 h。

2 治疗方法

手术采用腰硬联合麻醉或局麻, 取仰卧位, 取髌骨内侧弧形切口。清除骨折端血凝块及关节内积血, 显露骨折端后清除关节内碎骨屑。将膝关节于过伸位, 点状复位钳或大巾钳复位骨折端, 2 根克氏针垂直骨折线临时固定, C 形臂 X 线机透视下髌骨关节面平整。选择合适的拉力螺钉垂直骨折线固定, 再选择合适的记忆合金聚髌器用冰盐水浸泡使之变软后, 用尖刀切开各爪之入口, 安放聚髌器并以热水浇于其上, 聚髌器即产生向心的加压聚合力, 抓牢髌骨。若髌骨纵形骨折非粉碎性或分层骨折, 术中 2 枚拉力螺钉固定后强度足够, 则只行拉力螺钉固定即可。再次 C 形臂 X 线机透视检查髌骨关节面平整后, 逐层关闭切口。术后患肢抬高, 第 2 天指导患者进行股四头肌等长收缩锻炼, 行膝关节功能锻炼。2 周拆线后, 鼓励

患者拄双拐不负重下地活动, 1 个月后根据患者门诊复查 X 线片情况, 指导患者由脚趾点地开始逐渐进行部分负重至完全负重。典型病例见图 1-2。

3 结果

本组手术时间 45~110 min, 平均 75 min。11 例获得随访, 时间 15~28 个月, 平均 19 个月。髌骨关节面均达到解剖复位, 术后平均 7.2 周时患侧膝关节屈伸功能达到健侧水平。按 Böstman 等^[3]临床评分系统, 优秀 30~28 分, 良好 27~20 分, 差 < 20 分。本组病例各项具体得分见表 1, 11 例总分 (28.5 ± 2.5) 分; 优 8 例, 良 3 例。术后未见内固定松动、断裂等并发症。1 例出现伤口处表皮感染, 经换药及口服抗生素后痊愈。

4 讨论

4.1 髌骨纵形骨折成因及外科治疗 髌骨是全身最大籽骨, 当膝关节着地时因股四头肌腱及髌韧带的作用导致髌骨骨折, 临床以横形骨折多见, 纵形骨折少见, 曾对 106 例髌骨骨折进行回顾性研究, 其中髌骨纵形骨折仅占全部髌骨骨折的 11%^[4]。发生原因是患者膝 135° 屈曲的同时有外翻动作, 髌骨被拉向外侧, 股骨外侧髌较内侧髌高而向前突出, 阻止髌骨向外侧脱位, 而造成外侧顶压发生骨折, 加之股四头肌瞬间强烈收缩, 导致内侧骨折端向上方移位、分离, 关节面出现台阶。

因纵形骨折在临床上较为少见, 一些病例骨折未见明显分离或移位, 加之髌骨与股骨髌部重叠, X 线正位片显示不清楚, 容易误诊、漏诊^[5]。因此对于怀疑髌骨骨折的病例, 建议加拍髌骨轴位片, 必要时行 CT 检查, 严防误诊、漏诊。对于有移位的髌骨纵形骨折, 由于关节面不平整 (骨折移位 > 3 mm、关节面错位 > 2 mm), 采取手术治疗进行早期内固定, 恢复关节

通讯作者: 张春才 E-mail: deformitya@126.com