

· 临床研究 ·

老年脊柱手术患者血清中 H-FABP、B-FABP 含量变化与术后认知功能改变的相关性

张蔚 王文祥 赵伟红 朱小萍 罗佛全 游学学

【摘要】 目的 分析脊柱手术患者术后血清中心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、脑型脂肪酸结合蛋白(B-FABP)含量变化及其与术后认知功能改变是否具有相关性。方法 选择择期行腰椎或颈椎间盘突出椎管减压椎间植骨融合术患者 78 例,男 46 例,女 32 例,年龄 ≥ 60 岁,ASA I—III 级。所有手术在气管插管全凭静脉麻醉下完成。于术前 1 d、术后 1、3、5 d 简易智力状态检查量表(MMSE)评估患者认知功能,采用 ELISA 法于术前、术后 6 h 测定血清中 H-FABP 含量,于术前、术后 24 h 测定 B-FABP 含量。根据是否发生 POCD 分为 POCD 组和 NPOCD 组。结果 术后 5 d 内 POCD 的总发生率为 25.6%,其中 1 d 的发生率为 19.2%,3 d 的发生率为 17.9%,5 d 的发生率为 16.7%。POCD 组的年龄明显大于 NPOCD 组;与 NPOCD 组比较,POCD 组术后血清中 H-FABP、B-FABP 的含量明显升高。结论 老年脊柱手术患者术后血清中 H-FABP、B-FABP 含量升高的幅度与术后 POCD 的发生率呈正相关。

【关键词】 脂肪酸结合蛋白;术后认知功能障碍;脊柱手术

Relationship between postoperative cognitive dysfunction and serum levels of H-FABP and B-FABP in elderly patients undergoing spinal surgery ZHANG Wei, WANG Wenxiang, ZHAO Weihong, ZHU Xiaoping, LUO Foquan, YOU Xuexue. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: LUO Foquan, Email: lfqjxmc@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum levels of H-FABP and B-FABP after surgery in elderly patients undergoing spinal operation and the relationship between serum H-FABP and B-FABP and the incidence of postoperative cognitive dysfunction(POCD). **Methods** A total of 78 elderly patients, aged ≥ 60 years, falling into ASA physical status I-III, undergoing spinal surgery were assigned to the study. All the surgery were undergone total intravenous anesthesia (TIVA). Mini-mental State Examination (MMSE) scores were evaluated at 1d before surgery, on the 1, 3 and 5 day after surgery. The serum levels of heart fatty acid binding protein (H-FABP) and brain fatty acid binding protein (B-FABP) were detected before and 24 h after surgery with enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA). **Results** The overall incidence of POCD was 25.6% within 5 days after surgery. The incidences of POCD occurred on the 1st day, 3rd day and 5th day postoperation were 19.2%, 17.9% and 16.7% respectively. The age of the patients with POCD was significantly older than those with no POCD ($P < 0.05$). Compared with the patients with no POCD, the serum levels of H-FABP at 6h and B-FABP at 24 h postsurgery in those with POCD increased more significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** The increased serum levels of H-FABP and B-FABP are positively correlated with the incidence of POCD in elder patients undergoing spinal surgery.

【Key words】 Fatty acid-binding protein; Postoperative cognitive dysfunction; Spinal operation

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年患者术后常见并可能导致康复延迟的并发症之一。早期、准确预测 POCD 的发生是防治 POCD 的关键。骨科大创伤手术的老年患者 POCD 发生率较高^[1-2]。本研究分析老年脊柱手

术患者围术期血清中心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)及脑型脂肪酸结合蛋白(B-FABP)的含量变化与 POCD 的相关性。

资料与方法

一般资料 本研究经南昌大学第一附属医院医学伦理委员会批准,并与患者及其家属签署知情同意书。选取 2016 年 6 月至 2017 年 6 月在我院行脊柱手术的患者,性别不限,年龄 ≥ 60 岁,ASA I—

DOI:10.12089/jca.2019.04.017

基金项目:江西省卫健委科技计划项目(20195112)

作者单位:330006 南昌大学第一附属医院麻醉科

通信作者:罗佛全,Email: lfqjxmc@126.com

Ⅲ级,预计手术时间 ≥ 2 h。排除标准:伴有严重的呼吸、循环系统疾病,术前生化检查提示肾功能障碍(血肌酐 $>177 \mu\text{mol/L}$)或活动性肝病,有心肌梗死、脑梗死病史,有精神神经系统病史或服用相关药物,术前 MMSE 评分文盲水平 <17 分,小学水平 <20 分,中学水平 <22 分,大学及以上水平 <24 分,各种原因不能或不愿配合完成认知功能测试,术前存在急慢性感染。剔除标准:术中大出血(术中出血量超过血容量的 50%),术中低血压(收缩压下降幅度 $>$ 基础值的 30%或收缩压 $<80 \text{ mmHg}$)持续时间超过 5 min,术后发生严重呼吸系统感染,严重手术并发症,术后患者主动退出本研究。根据是否发生 POCD 分为 POCD 组和 NPOCD 组。

麻醉方法 所有患者均在手术前禁食 8 h,禁饮 6 h。患者入室后常规监测 ABP、ECG、 SpO_2 、BIS。术前行右侧颈内静脉穿刺,常规留置中心静脉导管并监测 CVP。麻醉诱导:舒芬太尼 $0.3 \mu\text{g/kg}$ 、丙泊酚 $1.5\sim 2.5 \text{ mg/kg}$ 和罗库溴铵 0.6 mg/kg ,进行气管插管麻醉机控制呼吸,RR 12 次/分, V_T $8\sim 10 \text{ ml/kg}$,I:E 1:2。麻醉维持:丙泊酚 $2\sim 4 \mu\text{g/ml}$ 血浆浓度靶控输注,术中持续泵注罗库溴铵维持肌松。术中调整麻醉药物剂量维持 BIS 在 40~60,术中维持血压波动幅度不超过基础值的 30%。术毕均予 PCIA,采用舒芬太尼 $2 \mu\text{g/kg}$ +右美托咪定 $1 \mu\text{g/kg}$ +托烷司琼 15 mg ,生理盐水稀释至 100 ml,参数设置:背景剂量 2 ml/h ,追加剂量每次 2 ml,锁定时间 20 min。手术结束后送入 PACU,苏醒拔除气管导管,血流动力学平稳、Steward 评分 >4 分后送回病房。

血标本采集 分别于术前、术后 6、24 h 采集中心静脉血 3 ml, $3\ 000 \text{ r/min}$ 离心后取血清, $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存。

认知功能评定 分别于术前 1 d、术后 1、3、5 d 采用简易智力状态检查量表(MMSE)评估患者认知功能,该评分总分 30 分,正常值为 27~30 分,术后较术前评分下降 2 分及以上者,则认为认知功能下降,诊断为 POCD^[3]。从未发生 POCD 患者中选取相同数量的与发生 POCD 者性别、体重、ASA 分级、失血量等一般情况相似的患者,一并测定血清中 H-FABP、B-FABP 含量。

H-FABP 及 B-FABP 含量测定 既往研究显示,心肌细胞损伤后 1~3 h 人血清中 H-FBAP 开始升高,损伤后 6 h 达到峰值^[4],心脏手术后 24 h 血清中 B-FABP 含量较术前显著升高^[5]。因此,本研

究用 ELISA 法测定术前及术后 6 h 血清中 H-FABP 含量、术前及术后 24 h 血清中 B-FABP 含量,具体方法按试剂盒说明书(SBJ-H1425、SBJ-H2188)进行。

观察指标 记录患者麻醉诱导前(T_0)、手术切口皮前(T_1)、手术开始后 1 h(T_2)、切口皮肤缝合完毕(T_3)时的 BIS 值、HR、SBP、DBP、MAP;记录术前及术后 6 h 血清中 H-FABP 含量、术前及术后 24 h 血清中 B-FABP 含量。

统计分析 采用 SPSS 18.0 统计软件处理。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用双因素重复测量方差分析,组间比较采用单因素重复测量方差分析。非正态分布均采用非参数检验,计数资料采用卡方检验,相关性分析采用 Pearson(正态分布)或 Spearman(非正态分布)相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

本研究纳入 78 例患者,男 46 例,女 32 例,其中腰椎手术者 47 例(行 1 个节段腰椎手术者 17 例,2 个节段腰椎手术者 20 例,3 个及 3 个以上节段腰椎手术者 10 例),颈椎手术者 31 例(经颈椎前路手术者 15 例,经颈椎后路手术者 16 例)。年龄 60~85 岁,平均 66.9 岁,平均体重 57.8 kg, BMI 18.5~24.9 kg/m^2 ,平均手术时间 2.7 h,术中失血量平均 305 ml。

术后 5 d 共有 20 例(25.6%)患者发生 POCD,其中 10 例 3 d 仍未恢复,8 例 5 d 仍未恢复,术后 1~3 d 新发生的有 4 例,术后 3~5 d 新发生的有 1 例。

POCD 患者年龄明显大于 NPOCD 患者($P<0.05$),但其性别、体重、BMI、手术时间、失血量、ASA 分级等差异均无统计学意义(表 1)。

POCD 组与 NPOCD 组各时点 BIS 值、HR、MAP 等比较差异均无统计学意义。

POCD 组与 NPOCD 组术前血清中 H-FABP、B-FABP 的含量差异无统计学意义。与术前比较,POCD 组术后 6 h 血清中 H-FABP 含量及术后 24 h 血清中 B-FABP 含量均明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);NPOCD 组术后 6 h 血清中 H-FABP 含量及术后 24 h 血清中 B-FABP 含量比较差异无统计学意义(表 2—3)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	手术时间(h)	失血量(ml)
POCD 患者	20	10/10	69.2±6.2 ^a	56.5±9.2	21.9±1.4	2.7±0.9	345.0±146.8
NPOCD 患者	58	36/22	66.1±5.1	58.3±10.1	21.7±1.6	2.7±1.0	292.4±172.3

注:与 NPOCD 患者比较,^a $P<0.05$

表 2 两组患者血清中 H-FABP 含量的比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 6 h
POCD 组	20	401.4±128.5	563.3±110.7 ^{ab}
NPOCD 组	20	507.1±301.5	436.6±246.4

注:与术前比较,^a $P<0.01$;与 NPOCD 组比较,^b $P<0.05$

表 3 两组患者血清中 B-FABP 含量的比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 24 h
POCD 组	20	117.2±47.9	184.6±40.5 ^{ab}
NPOCD 组	20	169.6±142.0	138.8±94.8

注:与术前比较,^a $P<0.01$;与 NPOCD 组比较,^b $P<0.05$

术后 1、3、5 d MMSE 评分下降绝对值与血清中 H-FABP、B-FABP 含量升高幅度呈正相关 ($P<0.05$) (表 4)。

表 4 各指标相关性 R 值分析

指标	H-FABP 升高幅度	B-FABP 升高幅度
第 1 天 MMSE 评分下降绝对值	0.688 ^a	0.419 ^a
第 3 天 MMSE 评分下降绝对值	0.659 ^a	0.432 ^a
第 5 天 MMSE 评分下降绝对值	0.806 ^a	0.367 ^b

注:^a $P<0.01$,^b $P<0.05$

讨论

围术期神经认知功能障碍(2018 年以前称为术后认知功能障碍,POCD)是老年患者术后常见的神经系统并发症。本研究中术后 5 d 内 POCD 的发生率与文献报道^[6]相似。

寻找特异、灵敏的 POCD 预测指标是防治 POCD 的关键。血清中 S100 β 蛋白和 NSE 的变化可以反映脑损伤,一直被用来预测 POCD 的发生^[7]。FABP 是细胞质中的一组低分子蛋白质,参与脂肪酸的摄取与转运及酶活性的调节,分为 H-FABP 和 B-FABP。现有研究认为,H-FABP、B-

FABP 对急性脑损伤的判断较 S100 化蛋白及 NSE 更敏感^[8]、特异性更高^[9]。本研究结果显示,与 NPOCD 患者比较,POCD 患者术后 6 h 血清中的 H-FABP 含量较术前明显升高,结果与既往报道相似。Vupputuri 等^[4]发现,正常人外周循环中几乎检测不到 H-FABP,当脑细胞损伤后 1~3 h 开始升高,术后 6 h 达到峰值。本研究术后 24 h 血清中 B-FABP 含量明显升高,且 POCD 的发生率与 H-FABP、B-FABP 的含量变化呈明显正相关,提示术后血清中 H-FABP、B-FABP 升高与患者术后 POCD 的发生密切相关。Kok 等^[5]在研究心脏手术围术期神经认知功能障碍时证实,发生 POCD 的患者术后 24 h 血清中 B-FABP 的含量较术前明显升高。

FABP 升高导致认知功能障碍可能与其可通过细胞内脂肪酸介导的信号通路调控炎性细胞因子有关。有研究表明,FABP 下调可显著减少 TNF- α 和 IL-6 的合成^[10],FABP 过表达则可导致 IL-7 和 IL-18 的合成增加^[11]。FABP 缺失可使脂多糖刺激后的树突状细胞丧失 TNF 和 IL-12 合成能力^[12]。但 H-FABP、B-FABP 显著上调导致 POCD 的确切机制需要深入研究。

综上所述,老年脊柱手术患者术后 POCD 的发生率与术后血清中 H-FABP、B-FABP 含量的升高幅度呈明显正相关,但能否作为围术期神经认知功能障碍发生的预测指标需要进一步研究探讨。

参考文献

- [1] Koch S, Forteza A, Lavernia C, et al. Cerebral fat microembolism and cognitive decline after hip and knee replacement. *Stroke*, 2007, 38(3): 1079-1081.
- [2] McDonagh DL, Mathew JP, White WD, et al. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury. *Anesthesiology*, 2010, 112(4): 852-859.
- [3] Jiang J, Chen Z, Liang B, et al. The change of circulating insulin like growth factor binding protein 7 levels may correlate with post-operative cognitive dysfunction. *Neurosci Lett*, 2015, 588: 125-130.

- [4] Vupputuri A, Sekhar S, Krishnan S, et al. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early diagnostic biomarker in patients with acute chest pain. *Indian Heart J*, 2015, 67(6): 538-542.
- [5] Kok WF, Koerts J, Tucha O, et al. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long-term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anaesthesia*, 2017, 72(3): 359-369.
- [6] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861.
- [7] 赵国梁, 丁明. 血清 NSE, S100 β 和 A β 蛋白与老年患者术后认知功能障碍关系的临床研究. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(10): 979-982.
- [8] Pelsers MM, Hanhoff T, Van der Voort D, et al. Brain- and heart-type fatty acid-binding proteins in the brain: tissue distribution and clinical utility. *Clin Chem*, 2004, 50(9): 1568-1575.
- [9] Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, et al. H-FABP: A new biomarker to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175572.
- [10] Hui X, Li H, Zhou Z, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein modulates inflammatory responses in macrophages through a positive feedback loop involving c-Jun NH2-terminal kinases and activator protein-1. *J Biol Chem*, 2010, 285(14): 10273-10280.
- [11] Adachi Y, Hiramatsu S, Tokuda N, et al. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4) and FABP5 modulate cytokine production in the mouse thymic epithelial cells. *Histochem Cell Biol*, 2012, 138(3): 397-406.
- [12] Rolph MS, Young TR, Shum BO, et al. Regulation of dendritic cell function and T cell priming by the fatty acid-binding protein AP2. *J Immunol*, 2006, 177(11): 7794-7801.

(收稿日期:2018-04-18)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》中英文摘要撰写规范

论著文章须有中、英文摘要,内容必须包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusion)四个部分,目的主要是回答为什么进行此项研究,说明提出问题的理由,表明研究的范围和重要性。方法中应简要说明研究课题的基本设计,所用的原理,条件,对象,材料,设备,如何分组对照,研究范围精确度,观察的指标等。结果部分应写出本研究的主要数据,被确定的关系,观察结果,得到的效果,有何新发现。结论是结果内容的升华,是由结果推论而出,是结果的分析,研究的比较,评价,应用,假设,启发,建议及预测等。摘要应具有独立性,即不阅读全文就能获得必要的信息,采用第三人称撰写,不用“本文”、“作者”等主语,不加评论和解释,摘要中首次出现的缩略语、代号等,非公认公知者,须注明全称。考虑篇幅的限制,中文摘要可简略些,一般 300~500 字,英文摘要与中文摘要原则上相对应,考虑到国外读者的需要,可更详细,一般 500 个实词左右。英文摘要尚应包括文题(仅第一个字母大写)、所有作者姓名(姓在前,名在后;姓全大写,名字仅首字母大写)、第一作者单位名称和科室、所在城市名、邮政编码及国名。