

• 临床研究 •

老年宫颈癌患者外周血 S100A8 水平和术后认知功能障碍发生的关系

福建省肿瘤医院 福建医科大学附属肿瘤医院麻醉科 (福州 350014) 林智平 王 英 王兰兰 罗益平

【摘 要】 目的 观察老年宫颈癌患者行全身麻醉术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 的发生情况, 并探讨外周血 S100A8 表达变化与其发生的关系。**方法** 选取全身麻醉下行择期开放性宫颈癌根治术的老年患者 50 例, 年龄 60~80 岁。于术前 1 d 和术后 7 d 对患者及其一位健康家属进行两次认知功能测试, 采用 Z 计分法判断患者术后 7 d 是否出现 POCD。于术前 1 d 和术后 7 d 采集患者外周血, 采用 qRT-PCR 方法检测外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear Cells, PBMCs) 中 S100A8 的表达水平。根据患者是否出现 POCD, 将患者分为 POCD 组和非 POCD 组, 采用 *t* 检验分析两组患者术前术后 S100A8 表达改变和 POCD 发生的关系。**结果** 50 例老年患者中有 12 例出现 POCD, 发生率为 24%。两组患者外周血的 S100A8 表达水平在术前差异无统计学意义 ($P>0.05$); 术后 7 d, POCD 组的 S100A8 表达水平较术前以及较非 POCD 组差异有统计学意义 ($P<0.05$), 非 POCD 组的 S100A8 表达水平较术前差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 老年宫颈癌患者早期 POCD 发生率较高, 需引起足够重视。术后 7 d 外周血 S100A8 水平与患者早期 POCD 的发生密切相关, 并对其是否出现早期 POCD 可能有一定诊断价值。

【关键词】 老年患者; 术后认知功能障碍; S100A8; 宫颈癌

【中图分类号】 R737.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2020)05-0005-03

Relationship between peripheral blood S100A8 level and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with cervical cancer LIN Zhiping, WANG Ying, WANG Lanlan, LUO Yiping. Department of Anesthesiology, Fujian Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou, Fujian 350014, China

【Abstract】 Objective To observe the incidence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients with cervical cancer after general anesthesia, and to explore the relationship between S100A8 expression in peripheral blood and the occurrence of POCD. **Methods** Fifty elderly patients, aged 60-80 years, undergoing elective open radical operation for cervical cancer under general anesthesia were selected. The cognitive function of patients and a healthy family member of them were tested one day before operation and seven days after operation, and Z score method was used to judge whether POCD appeared in the patients seven days after operation. Patients' peripheral bloods were collected one day before and seven days after operation, and the expression levels of S100A8 in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were detected by qRT-PCR. According to whether patients had POCD, they were divided into POCD group and non-POCD group. T test was used to analyze the relationship between the changes of S100A8 expression before and after operation and the occurrence of POCD. **Results** Twelve of 50 elderly patients had POCD, and the incidence rate was 24%. The expression levels of S100A8 in peripheral blood of two groups had no significant difference before operation ($P>0.05$). Seven days after operation, the expression level of S100A8 in POCD group was significantly higher than that before operation and that in non-POCD group ($P<0.05$), while the expression level of S100A8 in non-POCD group had no obvious change compared with that before operation ($P>0.05$). **Conclusion** The incidence of early POCD in elderly patients with cervical cancer is high, which should be paid enough attention to. The level of S100A8 in peripheral blood seven days after operation is closely related to the occurrence of early POCD in elderly patients with cervical cancer, and may have some diagnostic value for the occurrence of early POCD.

【Key words】 elderly patients; postoperative cognitive dysfunction; S100A8; cervical cancer

POCD 是麻醉手术后常见的中枢神经系统并发症, 主要表现为术后出现记忆力、执行功能及定向力等方面的障碍, 同时伴有社会活动能力的减退^[1-2]。POCD 发病率高, 危害大, 多见于老年手

术患者^[3]。越来越多的研究表明炎症反应是 POCD 发病的重要机制和始动环节^[4]。已知促炎蛋白 S100 钙离子结合蛋白 A8 参与了骨折术后小鼠认知功能障碍的发生发展。本研究拟观察老年宫颈癌患者

POCD 的发生情况,并探讨外周血 S100A8 表达变化与其发生的关系,期望为 POCD 找寻新的具有诊断性的外周血生物学标志。

1 资料与方法

1.1 一般资料:本研究已获得我院医学院伦理委员会批准,同时患者及其家属已了解研究方案并签署知情同意书。本次研究选取择期行全身麻醉下宫颈癌根治术的老年患者 50 例。纳入标准:患者年龄 60~80 岁,体格情况分级(ASA) I~III 级,体质指数(BMI) 18~25 kg/m²;手术前 1 周内未使用影响中枢神经系统功能的药物,且术前未进行过类似的神经心理学测试,患者和家属均自愿参加本次研究。排除标准:术前患者简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分低于其文化程度相对应评分范围的最低值,存在明显的交流障碍,严重心肺疾患或其他重要脏器的功能损害,重度贫血,精神疾病史,酗酒或阿片类药物依赖史等;围手术期不配合认知功能测试和抽血检查;术中失血量>600 mL,术中平均动脉压(MAP)较基础血压降低或增加 25%;术后出现严重并发症,如严重感染、肺栓塞及其他脏器明显病变等;围手术期使用苯二氮草类或抗胆碱能等影响认知功能障碍的药物。

1.2 麻醉方案:患者入手术室后开放静脉,常规监测 ECG、SpO₂、BP、脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)。所有患者均静脉缓慢注射 1.5 mg/kg 丙泊酚(17073034, B. Braun Melsungen AG),0.3 μg/kg 舒芬太尼(1170900, 宜昌人福药业有限公司)及 0.6 mg/kg 罗库溴铵(FPV1606003, 华北制药股份有限公司)进行麻醉诱导。气管插管后行机械通气,并调整麻醉机参数:氧流量为 2 L/min(氧浓度 40%),潮气量 6~10 mL/kg,通气频率 10~14 次/分(吸呼比为 1:2),维持 P_{ET}CO₂ 在 35~45 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)且 SpO₂ 在 96% 以上。术中通过调整丙泊酚的输注速度及七氟烷的浓度维持麻醉深度(BIS 40~60),瑞芬太尼(9170908, 宜昌人福药业有限公司)0.08~0.2 μg/(kg·min)维持术中镇痛水平;苯磺顺阿曲库铵(1708012, 浙江仙琚制药股份有限公司)按手术需要间断静脉推注维持肌松。术中采用阿托品/艾司洛尔调节心率(50~100 次/分);且术中血压应控制在术前基础值的±25%之间,若血压变化幅度超过 25%,可给予麻黄碱/压宁定(乌拉地尔)进行调节。患者麻醉苏醒

期间不使用任何拮抗药物(包括肌松拮抗剂)。术后镇痛使用 48 h 静脉镇痛泵(镇痛方案:舒芬太尼 3 μg/kg 和托烷司琼 15 mL 用生理盐水稀释至 100 mL),镇痛泵持续输注速率为 2 mL/h。术后未再使用其他镇静和精神类药物。记录纳入研究对象的年龄、BMI、术前 MMSE 评分、手术时间、术中失血量及术中尿量等临床观察指标。

1.3 认知功能评定:分别于术前 1 d 和术后 7 d 在同一时间段对 50 例患者及其健康家属进行两次认知功能测试,本研究采用 MMSE 和蒙特利尔认知评估基础量表中文版(Montreal cognitive assessment-Basic Chinese Version, MoCA-B)进行认知功能测试。认知功能障碍评定方法采用 Z 计分法,若复合 Z 分值≤-1.96 即判定该患者发生 POCD。

1.4 S100A8 水平的测定:分别于术前 1 d 和术后 7 d 采集患者外周静脉血 10 mL,采用离心机直接离心法获取上层血浆,采用 Ficoll 密度梯度离心法分离获取外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear Cells, PBMCs)。采用逆转录荧光定量 PCR(qRT-PCR)方法检测患者 PBMCs 中 S100A8 的表达水平。采用 Primer 5.0 软件设计引物,以 GAPDH 为内参,各引物具体信息见表 1。Trizol 法对样品 RNA 进行提取,超微量紫外分光光度计对 RNA 浓度定量后,取 2 μg RNA 按照 cDNA 第一链合成试剂盒(cat: SRT-100T, 北京义翘神州科技有限公司)说明书对样品 RNA 进行反转录合成 cDNA 样品(20 μL 体系),再取 1 μL cDNA 进行 qPCR 检测。最后采用 2^{-ΔCt} 法进行计算,确定各个样本中目的基因的相对表达量。

表 1 各指标的 qRT-PCR 引物序列

| 基因名称 | 引物序列 | 产物长度/bp |
|--------|-----------------------------------|---------|
| S100A8 | 上游 5'-GGAATTTCCATGCCGTCTACA-3' | 170 |
| | 下游 5'-CACGCCCATCTTTATCACCA-3' | |
| GAPDH | 上游 5'-CAGGTGGTCTCCTCTGACTTCAA-3' | 108 |
| | 下游 5'-GTCATACCAGGAAATGAGCTTGAC-3' | |

1.5 统计学分析:采用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析,计量资料以均数±标准差表示,符合正态分布的两组间比较采用两独立样本的 *t* 检验;非正态分布的组间比较采用非参数检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较:本次研究的 50 例患者中,有 12 例在术后 7 天出现 POCD,老年宫颈

癌患者发生早期 POCD 的概率为 24%。根据患者是否出现 POCD, 将患者分为 POCD 组和非 POCD 组, 对两组患者围手术期一般情况 (年龄、BMI 指数、术前 MMSE 评分、手术时间及术中出血量、尿量) 进行比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | POCD 组 (12 例) | 非 POCD 组 (38 例) |
|----------------------------|--------------------|--------------------|
| 年龄/岁 | 63.08 \pm 5.34 | 62.74 \pm 5.19 |
| BMI 值/(kg/m ²) | 22.34 \pm 1.91 | 21.91 \pm 2.18 |
| 术前 MMSE 评分/分 | 21.92 \pm 2.35 | 22.28 \pm 2.69 |
| 手术时间/min | 159.17 \pm 27.03 | 162.58 \pm 30.60 |
| 出血量/mL | 157.5 \pm 27.65 | 153.52 \pm 29.19 |
| 尿量/mL | 475.0 \pm 85.71 | 457.3 \pm 77.42 |

2.2 术前 1 d 和术后 7 d 两组患者外周血 S100A8 的表达改变: 两组患者外周血的 S100A8 表达水平在术前差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后 7 d, POCD 组的 S100A8 表达水平较术前 1 d 以及非 POCD 组差异有统计学意义 ($P<0.05$), 非 POCD 组的 S100A8 表达水平较术前 1 d 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

表 3 术前 1 d 和术后 7 d 两组患者外周血 S100A8 的表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 术前 1 d | 术后 7 d |
|--------|----|------------------|--------------------|
| POCD | 12 | 10.57 \pm 2.55 | 15.16 \pm 2.87*# |
| 非 POCD | 38 | 10.21 \pm 2.39 | 10.33 \pm 2.28 |

注: * 与非 POCD 组比较, $P<0.05$; # 与术前 1 d 比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

POCD 发病率高, 且多见于老年手术患者, 有报道显示行非心脏大手术患者在出院时老年患 POCD 的发生率可高达 41%^[5]。POCD 可导致手术患者康复延迟、并发症增多、生活质量下降及医疗费用增加, 部分患者甚至进展为阿尔茨海默病。本研究中, 老年宫颈癌患者早期 POCD 的发病率为 24%, 表明老年患者早期 POCD 发病率较高, 需引起足够的重视, 应尽量做好老年宫颈癌患者的围手术期管理, 降低其 POCD 的发病率。

临床上用于评价 POCD 的方法较多, 目前最可靠的诊断方法是通过神经心理学测试对患者术前术后的认知功能进行重复检测来诊断 POCD^[6]。MMSE 和 MoCA-B 是常用的测试量表。在对量表

分数进行评价时, 由国际 POCD 研究中心推荐使用的综合评分法即 Z 计分法^[7], 是目前最为客观合理的方法。

临床试验和动物试验均表明神经系统和外周血中炎症因子的过多表达和术后认知功能的下降明显相关^[4-5]。S100A8 是急慢性炎症中重要的促炎介质, 在活化的单核细胞和中性粒细胞中均有丰富表达^[8]。本研究结果显示, 术前 S100A8 表达水平在两组患者外周血 PBMCs 间差异均无统计学意义; 术后 7 d POCD 患者的 S100A8 表达水平较术前以及非 POCD 患者均明显增加。提示麻醉手术等创伤应激可能通过启动机体的免疫机制和炎症级联反应, 导致相关炎症因子水平的增加, 最终导致患者出现早期的 POCD。本研究结果提示外周血 PBMCs 中 S100A8 的表达改变和老年宫颈癌患者 POCD 的发生密切相关, 术后升高的 S100A8 水平对老年宫颈癌患者早期 POCD 的出现可能有一定的诊断价值。

综上所述, 老年宫颈癌患者术后 7 d POCD 发生率较高, 需要引起足够重视。术后外周血 PBMCs 中 S100A8 的表达改变和老年宫颈癌患者早期 POCD 的发生密切相关。

参考文献

- [1] Moller J T, Cluitmans P, Rasmussen L S, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study [J]. Lancet, 1998, 351 (9106): 6857-6861.
- [2] Mashour G A, Woodrum D T, Avidan M S. Neurological complication of surgery and anaesthesia [J]. Br J Anaesth, 2015, 114 (2): 194-203.
- [3] 杨露, 李艳华. 老年人术后谵妄和认知功能障碍的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39 (6): 1508-1513.
- [4] Zhang Y H, Guo X H, Zhang Q M, et al. Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients [J]. Int J Neurosci, 2015, 125 (7): 501-506.
- [5] Price C C, Tanner H, Schmalfass I, et al. A pilot study evaluating presurgery neuroanatomical biomarkers for postoperative cognitive decline after total knee arthroplasty in older adult [J]. Anesthesiology, 2014, 120 (3): 601-613.
- [6] 甘露, 刘涛, 王淑华, 等. 中文版简明精神状态量表与蒙特利尔认知评估量表临床应用进展 [J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32 (7): 842-845.
- [7] Hanning C D. Postoperative cognitive dysfunction [J]. Br J Anaesth, 2005, 95 (1): 82-87.
- [8] 张丽珍, 黎阳, 黄冰. 钙结合蛋白 S100A8 在急性炎症反应中的生物学机制 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2014, 35 (1): 83-86, 90.