

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.07.021

综 述

中药注射液治疗术后认知功能障碍和术后谵妄的研究概况

唐艺丹¹, 周建雄¹, 张燕姿¹, 吴俊梅², 杨静^{3*}

(1. 四川大学华西临床医学院, 成都市武侯区人民南路三段 17 号, 610041; 2. 香港大学中西药学院; 3. 四川大学华西医院)

摘要 术后认知功能障碍 (POCD) 和术后谵妄 (POD) 是患者麻醉手术后常见的并发症, POCD 和 POD 会增加患者病死率, 降低康复率。中药具有多途径, 多机制, 多靶点的作用特点。通过对参附注射液、参麦注射液、生脉注射液、银杏叶提取物、天麻素、川芎嗪、氢溴酸加兰他敏、石杉碱甲、血必净等中药制剂干预 POCD 和 POD 的临床疗效及作用机制的分析与总结, 为相应治疗提供新方向。

关键词 术后认知功能障碍; 术后谵妄; 麻醉术后; 中药

术后认知功能障碍 (POCD) 和术后谵妄 (POD) 是麻醉手术后常见的神经并发症, 多见于老年患者。POCD 主要表现为注意力、记忆力、定向力、知觉下降, 性格改变, 记忆受损等, 可持续几天, 数月或数年, 甚至发展成永久性认知功能障碍。POD 是一种具有可逆性、波动性的急性精神紊乱, 包括认知能力障碍和意识水平降低, 记忆、定向、精神运动行为以及睡眠等方面的紊乱。POCD 和 POD 的发生可影响患者康复、生活质量, 甚至导致死亡率的增加^[1-2]。研究表明, 针对 POCD 和 POD 相应的发病机制如神经炎症反应、胆碱能神经系统异常、 β 淀粉样蛋白沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化、氧化应激等加以干预, 一定程度上可缓解症状的发展, 改善术后患者的认知障碍。在术前筛选出高危患者, 早期干预, 或者是术后早期及时诊断 POCD、POD 的发生, 早期治疗, 将大为改善患者的预后^[3-4]。

中药通过整体调节, 多靶点、多途径、多机制的作用特点, 对改善认知功能、日常生活能力、生活质量等方面具有优势。本文针对中药防治 POCD 和 POD, 以中药、人参、银杏叶、天麻素、川芎嗪、加兰他敏、石杉碱甲、血必净为关键词, 检索 PubMed、中国知网、万方数据库等, 并进行文献综述如下。

基金项目: 国家自然科学基金 (81271201)

* 通讯作者: hxyangjing@qq.com, 18980602269

1 人参 (参附注射液、参麦注射液、生脉注射液)

以人参为主要成分的参附注射液^[5]、参麦注射液^[6]、生脉注射液^[7]具有回阳救逆、益气固脱、养阴复脉等功效, 临床用于保护心血管系统、抗心力衰竭、抗休克、抗肿瘤、改善血液流变学指标等^[8]。在 POCD 发生率高的老年骨科^[3-4, 7], 体外循环下心脏手术^[5-9]和脑膜瘤手术患者^[10]均发现参附注射液、参麦注射液和生脉注射液可以降低 POCD 发生率。李秋宏等^[9]研究发现大剂量参附注射液能明显改善老年患者行脊柱手术后的谵妄发生率, 并提高术后 2、3 天时血浆白细胞介素 10 (IL-10) 的浓度, 降低血浆 S-100 β 蛋白、白细胞介素 6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的浓度, 与对照组 (滴注葡萄糖溶液) 相比差异均有统计学意义。另外, 麻醉后静脉滴注参麦注射液 (0.6 ml/kg) 能改善行心脏瓣膜置换术患者术后 3 天时的简易精神状态评价量表 (MMSE) 评分^[11], 术中滴注 60 ml 生脉注射液可降低老年患者行髌关节置换术后 0.5、3、6 h 重度 POCD (MMSE 评分 < 18) 的发生率^[12]。

人参降低 POCD、POD 发生率的可能机制有:

1) 改善微循环, 降低血栓、空气和细胞聚集物形成的栓子对脑灌注的损伤^[13]; 2) 改善呼吸、血流动力学^[14]及心脏功能, 保持脑氧供需平衡^[15]; 3) 抑制脑内炎症反应, 抑制炎症因子如 TNF- α 、IL-6 的产生及释放^[16, 17]; 4) 减少氧自由基的产生和加

强氧自由基清除, 从而降低脑缺血再灌注损伤^[13]。

2 银杏叶提取物 (EGB)

主要成分为 EGB 的复方制剂包括银杏叶注射液、银杏达莫注射液等, 其主要有效成分为银杏黄酮与银杏内脂等, 临床上主要用于治疗脑部、外周血流循环障碍, 预防和治疗冠心病和血栓栓塞性疾病等。黄酮为强力自由基清除剂, 能防止自由基及血小板活化因子引起的膜紊乱^[14]; 银杏内脂有拮抗血小板活化因子活性作用, 抑制血小板聚集, 改善血液流变与微循环, 防止血栓形成^[15]。银杏达莫注射液是由 EGB 和双嘧达莫组成的复方制剂, 除了银杏内脂, 双嘧达莫也具有抗血栓作用^[16]。对老年腹部手术^[17]、下肢手术^[18]及心脏瓣膜置换手术患者^[19]的研究发现银杏叶注射液、银杏达莫注射液可降低 POCD 发生率。给行下肢手术的老年患者在胃肠营养支持的基础上, 术后辅以 20 ml 银杏达莫注射液, 可提高术后 4、12、24 h 及 7 天时的 MMSE 评分, 降低 POCD 发生率^[17]; 术中静脉滴注银杏达莫注射液后, 可明显提高行心脏瓣膜置换术患者术后 2 天时蒙特利尔认知功能量表评分, 降低 POCD 发生率, 同时降低不同时点血清 S-100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶浓度^[19]。另外, 在已出现 POCD 的老年腹部、下肢手术患者, 银杏叶注射治疗 POCD 安全有效^[18]。

EGB 改善术后认知的机制可能有: 1) 抗炎^[20]; 减少自由基产生, 清除过多的自由基, 增强抗氧化能力; 2) 增加乙酰胆碱及胆碱乙酰转移酶活性; 3) 改善血液流变学特性以及脑的血液供应, 减少血栓形成^[19], 增加缺血脑组织的血液灌注^[21]; 4) 降低细胞膜上的钙离子通道水平, 防止神经细胞内 Ca^{2+} 超载^[22]; 5) 对抗谷氨酸的神经毒性, 保护神经功能^[23]。

3 天麻素

天麻素是从中药天麻中提取的有效单体, 具有抗癫痫、抗惊厥、镇静的作用, 并能改善脑部血供、保护神经细胞和促进心肌细胞代谢, 临床上用于治疗神经痛、头痛、高血压病、脑卒中和周围神经病变等疾病^[24]。研究表明, 行二尖瓣置换术患者术中静脉滴注 600 mg 天麻素注射液后, 术后 3 天时 MMSE 评分明显高于静脉滴注生理盐水的对照组^[25]。另外, 对行宫颈癌根治术患者, 在常规治疗的基础上, 术中静脉滴注 400 mg 天麻素注射液后, 术后 3、7 天时 MMSE 评分明显升高, 术后

1、3 天及 7 天时血浆 S-100 β 蛋白水平均降低^[26]。提示天麻素改善术后认知功能, 可能与其改善脑部氧代谢^[25], 保护神经元, 降低脑内 S-100 β 水平有关^[26]。

4 川芎嗪

川芎嗪是从中药川芎中分离提纯出来的一种生物碱, 具有抑制炎症反应、抗氧化、拮抗钙离子通道的作用。川芎嗪已被证明能改善心脏、腹部、骨科手术患者术后认知功能, 降低 POCD 发生率^[27-28]。老年患者行心脏瓣膜置换术麻醉前静脉滴注川芎嗪 (3 mg/kg) 后, 结果发现, 与静脉滴注生理盐水的对照组相比, 试验组术后 1、3 天时 MMSE 评分升高, 并测得术后 2 h 血浆 IL-10 浓度升高, 各时间点血浆 C 反应蛋白、IL-6 水平均降低, 提示川芎嗪可能通过抑制炎症反应、减少脑损伤来改善认知功能^[27]。

5 血必净注射液

血必净注射液是一种中药制剂, 主要成分是丹参、川芎、赤芍、红花、当归等, 具有清热解毒、活血化瘀等功效。目前临床上用于治疗原发性肾病综合征等、肺原性心脏病、心力衰竭、不稳定型心绞痛等^[29]。麻醉前滴注 100 ml 血必净注射液可降低老年患者行腹部手术后 POCD 发生率及术后 1、3 天时血浆中 TNF- α 、IL-6、白细胞介素 8 (IL-8) 的水平^[30]。亦有研究发现, 高龄患者在行腹部手术前 1 天、手术切皮前及术后 1、2、3 天静脉滴注血必净注射液后, 术后 POCD 发生率及术后 4 天时发生 POCD 患者血浆中的血浆氧化氮产物 (中枢神经系统发生氧化应激的标志物) 浓度均明显低于滴注生理盐水的对照组^[31]。提示血必净注射液能通过抑制炎症反应^[32], 抑制一氧化氮生成, 抗氧化应激^[31]来改善认知功能。

6 结语

综上, 目前研究者已经开始尝试运用中药防治 POCD 与 POD, 下一步还需要寻找可能有效防治 POCD 和 POD 的创新药物及方法, 进行深入的机制研究, 为临床治疗提高理论与指导依据。

参考文献

- [1] STEINMETZ J, CHRISTENSEN KB, LUND T, et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction [J]. Anesthesiology, 2009, 110(3): 548-555.
- [2] CROCKER E, BEGGS T, HASSAN A, et al. Long-term

- effects of postoperative delirium in patients undergoing cardiac operation: a systematic review [J]. *Annals Thoracic Surgery*, 2016, 102(4): 1391-1399.
- [1] 李秋宏,王根宝,朱小兵,等. 参附注射液预防全麻下老年脊椎手术患者术后谵妄的研究 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(21): 3132-3133.
- [2] 王新强,李恒. 参麦注射液对膝关节置换术全麻患者认知功能的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(10): 2403-2406.
- [3] 朱玲,周黎明,王正荣. 参附注射液的作用及作用机制的研究进展 [J]. *四川生理科学杂志*, 2004, 26(2): 77-82.
- [4] 徐淑华,刘生友. 生脉注射液的药理作用研究进展 [J]. *中国药事*, 2010, 24(4): 405-407.
- [5] 张序昊,易斌,罗春霞. 生脉注射液与老年患者术后认知功能障碍的研究 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(17): 2317-2318.
- [6] 邹磊,刘丹彦,曹宇. 参附注射液预处理及后处理对体外循环心脏瓣膜置换术后患者认知功能的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(6): 497-500.
- [7] 缪剑霞,陈磊,陈菲菲,等. 参麦注射液对体外循环下心脏瓣膜置换术患者术后认知功能的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(2): 338-341.
- [8] 袁军,吴昱,陈曦,等. 参附注射液对脑膜瘤手术后意识和认知功能的影响 [J]. *医药导报*, 2011, 30(9): 1167-1169.
- [9] 陈江山,代月娥,兰志勋. 参附注射液预防老年患者术后认知功能障碍的研究 [J]. *四川医学*, 2011, 32(9): 1343-1345.
- [10] 何波,陈鹏,龙江,等. 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 对大鼠缺血再灌注后迟发性神经元损伤的保护作用 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(1): 35-38.
- [11] 蒲江涛,刘伦旭,任富强,等. 肺移植术中参附注射液保护作用的实验研究 [J]. *四川医学*, 2011, 32(1): 18-20.
- [12] 徐艳芬,张丽娟,宋新波. 银杏叶提取物的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(6): 452-456.
- [13] 汪素娟,康安,狄留庆,等. 银杏叶提取物主要活性成分药理学研究进展 [J]. *中草药*, 2013, 44(5): 626-631.
- [14] 周群,侯东彬. 银杏达莫注射液的药理作用及不良反应研究进展 [J]. *中国药房*, 2013, 24(28): 2686-2688.
- [15] 陈振宇. 银杏达莫注射液辅助治疗对老年腹部手术患者术后急性认知障碍的影响 [J]. *中国中医急症*, 2014, 23(2): 344-345.
- [16] 雒鸿飞. 银杏叶注射液治疗老年人术后认知功能障碍的疗效观察 [J]. *临床医学*, 2014, 34(11): 123-124.
- [17] 涂杰,刘国锋,梁蓓薇,等. 银杏达莫注射液对体外循环心脏瓣膜置换术患者的脑保护作用 [J]. *广西医学*, 2014, 36(5): 627-630.
- [18] 刘艳红,钟波,张思彦,等. 银杏叶提取物对老年肝癌切除术患者 S100 β 蛋白和炎症因子及术后认知功能的影响 [J]. *中国医药*, 2014, 9(9): 1324-1327.
- [19] MASHAYEKH A, PHAM DL, YOUSEM DM, et al. Effects of Ginkgo biloba on cerebral blood flow assessed by quantitative MR perfusion imaging: a pilot study [J]. *Neuroradiology*, 2011, 53(3): 185-191.
- [20] 王静,姜玉新,崔凤娟,等. 银杏达莫注射液抑制大鼠离体心脏缺血/再灌注损伤的机制研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(9): 1573-1578.
- [21] 刘永,顾颖慧,彭艳,等. Egb761 抑制谷氨酸受体拮抗大鼠海马神经元兴奋毒损伤 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2011, 49(6): 15-19.
- [22] 龚其海,石京山,杨丹莉,等. 天麻素在中枢神经系统的药理作用及其机制 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(3): 176-179.
- [23] 汤和青,林雷. 天麻素注射液促进体外循环瓣膜置换患者术后早期认知功能的恢复 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(19): 1933-1935.
- [24] 朱彬,田华,曹晓霞,等. 天麻素对全麻宫颈癌根治术患者术后认知功能及 S-100 β 影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(27): 5281-5284.
- [25] 吴晋,陈益君,黄长顺. 川芎嗪对老年患者体外循环心脏手术炎症反应及术后认知功能的影响 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17(11): 1262-1265.
- [26] 陈友权,吴涯雯,陈郡兴,等. 川芎嗪治疗老年病人早期术后认知功能障碍的疗效观察 [J]. *国际医药卫生导报*, 2009, 15(20): 6-8.
- [27] 张晓霞,李春梅,吕建平. 血必净注射液的临床应用 [J]. *疾病监测与控制杂志*, 2009, 3(4): 251-253.
- [28] 陈辉春,金凯,蒲青凡. 围手术期静滴血必净对老年人腹部手术术后早期认知功能障碍的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(9): 1526-1528.
- [29] 卢明军,任芹,张传青,等. 血必净对老年腹部手术患者术后认知功能障碍的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(18): 3400-3403.

(收稿日期: 2016-11-03; 修回日期: 2016-12-04)

编辑: 叶 晨