

西维来司他钠对体外循环下心脏瓣膜置换术老年患者术后早期康复的影响*

王晓博 周俊辉 钟巍 奚高原 王鹏浩

(河南省胸科医院手术麻醉科, 河南 郑州 450008)

【摘要】 目的 探讨西维来司他钠对体外循环(CPB)下心脏瓣膜置换术老年患者术后早期康复的影响。方法 招募于本院手术室接受择期 CPB 下心脏瓣膜置换术的患者 80 例, 依据随机数字表法将其分成对照组(C 组)和西维来司他钠组(S 组), 每组 40 例。记录术中及术后任何不良事件包括窦性心动过缓或低血压/高血压、术后感染等。记录住院时间及 90 天死亡率。3 个月后, 使用问卷收集与睡眠有关的数据、生活质量、焦虑和疼痛。结果 C 组共有 13 例患者(32.5%) 在术后 3 d 内发生术后谵妄(POD), S 组共有 5 例患者(12.5%) 在术后 3 d 内发生 POD, 组间比较有显著差异($P < 0.05$)。两组术后 1、3 d 时白细胞计数、中性粒细胞计数和中性粒细胞百分比比较术前 1 d 均增高, 但 S 组均显著低于 C 组($P < 0.05$)。与 C 组比较, S 组患者术后机械通气时间及 ICU 入住时间均显著缩短($P < 0.05$)。术后 90 d 随访时, MMSE 评分与基线相比无差异($P > 0.05$)。术后共有 4 例(10.0%) 患者出现神经认知功能障碍(POCD)。两组间 POCD 发生率无差异($P > 0.05$)。术中心动过缓或低血压/高血压、术后感染等不良事件发生率在两组间均接近, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。在术后 90 d 的随访期内, 两组均无患者死亡。两组在术后住院时间上无显著差异($P > 0.05$)。使用 EQ-5D 问卷对两组患者的生活质量进行评估, 结果显示, 两组患者在统计学上无显著差异($P > 0.05$)。术后 3 个月, 两组间的睡眠质量无显著差异($P > 0.05$)。结论 西维来司他钠可降低 CPB 下心脏瓣膜置换术老年患者 POD 发生率, 缩短术后机械通气时间及 ICU 入住时间, 有益于术后早期康复。

【关键词】 西维来司他钠; 术后谵妄; 炎症反应; 体外循环; 心脏手术

【中图分类号】 R619.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 01. 020

Effect of sivelestat sodium on early postoperative recovery of elderly patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass

WANG Xiaobo, ZHOU Junhui, ZHANG Wei, XI Gaoyuan, WANG Penghao

(Department of Surgical Anesthesia, Henan Chest Hospital, Zhengzhou 450008, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of sivelestat sodium on early postoperative recovery of elderly patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Eighty patients aged 65–78 years and scheduled to elective heart valve replacement under CPB in the operating room of our hospital were recruited and divided into control group (group C) and sivelestat sodium group (group S), according to a random number table method, with 40 cases in each group. The patients in group S were infused with sivelestat sodium injection at a rate of $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ intravenously 10 minutes before anesthesia until the mechanical ventilation was weaned off. Patients in group C were injected with normal saline at the same rate. Peripheral venous blood was drawn 1 day before operation and 1 day and 3 days after operation, and blood routine was determined. Postoperative delirium (POD) was assessed by the intensive care unit (ICU) consciousness disturbance assessment method (CAM-ICU) within 3 days after the operation. Neurocognitive testing was performed preoperatively, at discharge, and 3 months postoperatively, and postoperative cognitive dysfunction (POCD) and dementia (AD) were assessed using the Mini-Mental State Examination Scale

基金项目: 河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(212102310720)

通讯作者: 周俊辉, E-mail: zhoujunhui1985@126.com

引用本文: 王晓博, 周俊辉, 钟巍, 等. 西维来司他钠对体外循环下心脏瓣膜置换术老年患者术后早期康复的影响[J]. 西部医学, 2024, 36(1): 108-113, 119. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 01. 020

(MMSE), with exclusion of preoperative patients with <24 points. Intraoperative and postoperative adverse events including sinus bradycardia or hypotension/hypertension, postoperative infection, etc. were recorded. The length of hospital stay and 90-day mortality were recorded. After 3 months, data related to sleep, quality of life, anxiety and pain were collected using questionnaires. **Results** A total of 13 patients (32.5%) in group C developed POD within 3 days after surgery and there was a significant difference between the groups ($P<0.05$). A total of 5 patients (12.5%) in group S developed POD within 3 days after surgery. The white blood cell count, neutrophil count and percentage of neutrophils in the two groups at 1 d and 3 d after operation were all higher than those at 1 d before operation, but the indexes in group S was significantly lower than those in group C ($P<0.05$). Compared with group C, postoperative mechanical ventilation time and ICU stay time were significantly shortened in group S ($P<0.05$). At the 90-day follow-up, there was no difference in the MMSE score compared with the baseline ($P>0.05$). A total of 4 patients (10%) developed neurocognitive dysfunction after surgery. There was no difference in the incidence of POCD between the two groups ($P>0.05$). The incidence of adverse events such as bradykinesia, hypotension/hypertension, and postoperative infection were similar between the two groups, and there was no significant difference ($P>0.05$). During the 90-day follow-up period after surgery, no patient died in either group. There was no significant difference in postoperative hospital stay between the two groups ($P>0.05$). Using the EQ-5D questionnaire to evaluate the quality of life of the two groups of patients, the results showed that there was no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). At 3 months after operation, there was no significant difference in sleep quality between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Sivelestat sodium can lower the incidence of POD, shorten postoperative duration of mechanical ventilation and ICU stay, and be beneficial for early postoperative recovery in elderly patients with heart valve replacement under CPB.

【Key words】 Sivelestat sodium; Postoperative delirium; Inflammatory response; Cardiopulmonary bypass; Heart surgery

心脏手术患者围术期并发症较为多发,如术后神经功能障碍、术后感染等不良事件均可显著影响患者预后。因此,如何减低围术期并发症、促进患者术后早期康复是临床医师面临的一大挑战。在心脏手术患者术后诸多并发症中,术后谵妄(Postoperative, POD)是一种常见的术后并发症,尤其在老年患者中,POD是术后死亡率的独立预测因子^[1],约25%的患者会出现认知功能障碍与轻度阿尔茨海默病^[2]。在外科病人中,POD与死亡率增加、住院时间延长、围术期并发症及发病率相关^[3]。心脏瓣膜置换术需要在体外循环(Cardiopulmonary by pass, CPB)下进行以顺利完成手术,然而在CPB开始后,患者处于缺血状态时,细胞缺氧磷酸化合物分解引起代谢产物大量蓄积,当CPB结束后血流恢复时,则引起缺血再灌注损伤。再灌注期间,大量炎症因子释放,引发中性粒细胞激活、炎症介质释放等链式反应,导致原发部位的损伤并引起继发性远隔器官的损伤,尤其是缺血再灌注性脑损伤,甚至引起POD的发生^[4]。西维来司他钠是一种选择性中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂,可抑制全身性炎症反应综合征(Systemic inflammatory response syndrome, SIRS)后急性肺损伤(Acute lung injury, ALI)引起的肺部炎症^[5]。据报道,它还可以增加肺功能,减少机械通气的持续时间,并缩短SIRS后ALI患者在重症监护室(ICU)的停留时间^[6]。尽管西维来司他钠具有十分有效的抗炎作用,有望发挥有效的脏器保护作用,但西维来司他钠对患者行CPB下心

脏瓣膜置换术后的脑保护作用仍需进一步明确。因此,本研究拟探讨西维来司他钠对此类手术患者术后早期康复的影响,为临床实践提供理论支撑。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年10月—2022年3月期间于本院手术室择期行CPB下心脏瓣膜置换术的老年患者80例。患者纳入标准:年龄65~78岁,BMI 19.0~24.9 kg/m²,美国麻醉医师协会(ASA)分级II~III级。排除标准:严重的心律失常,控制欠佳的高血压、冠心病、糖尿病、甲亢;术前有严重感染病史;既往有心脏手术病史和神经精神疾病史;简易精神状态检查(MMSE)分数 <24 分;患有帕金森氏病、额颞叶痴呆、亨廷顿氏病、脱髓鞘病、创伤后痴呆或中枢神经系统感染;患有癫痫、精神病或抑郁症;有可能影响评估的严重视力或听力障碍、严重失语或肢体功能障碍。本研究是一项单中心前瞻性随机对照研究。该研究方案经本医院医学伦理委员会审核并批准[(2022)伦申第(05-01)]。在该项研究开始前每位患者及其家属均收到书面知情同意书并签字同意。

1.2 样本量计算 采用PASS 11.0软件计算样本量。根据人群POD的发生率为45%^[7],给予干预措施后POD发生率降低10%,设定80%的检验效能和 $\alpha=0.05$,考虑有15%的脱随访率,计算后得出共需要80例受试者,每组40例。

1.3 分组及盲法 在手术当天,将80例符合条件的患者随机分配到西维来司他钠组(S组)或对照组(C

组), 每组 40 例。使用隐藏组分配的不透明信封进行随机化处理。一名未参与患者临床护理的研究者使用由计算机生成的随机数序列生成的区组随机列表进行研究登记、分组和干预。患者本人、外科医生和术后护理人员均对干预分配不知情。本研究围术期管理的麻醉医师、外科医师、重症监护室(ICU)医师及患者家属均被设盲。临床预后指标评估者和统计学家对干预分组未知。

1.4 围手术期管理 常规监测心率、有创动脉血压、中心静脉压、心电图、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、体温及局部脑氧饱和度(rSO₂C)。依托咪酯 0.3 mg/kg, 舒芬太尼 2.0 μg/kg 和罗库溴铵 0.9 mg/kg 进行麻醉诱导, 气管内插管, 机械通气。吸入七氟醚 1%~2%、静脉泵注丙泊酚 1~2 mg·kg⁻¹·h⁻¹、舒芬太尼 2.5 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 及右美托咪定 0.4~0.6 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 以维持麻醉。CPB 使用滚轴泵、膜式氧合器和动脉管路过滤器; 流量保持在 2.0~2.4 L/min/m²; 二氧化碳分压保持在 35~45 mmHg。复温目标为咽部温度保持在 37℃ 以下。术毕患者送入 ICU, 继续接受机械通气。术后用丙泊酚镇静直至拔除气管导管或术后 24 h 停用。

1.5 干预措施 S 组患者于麻醉前 10 min 经静脉以 0.2 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 的速率泵注西维来司他钠注射液直至机械通气脱机。C 组患者以相同的速率静脉泵注生理盐水。

1.6 测定围术期患者的血常规 分别于术前 1 d 及术后 1、3 d 时于空腹状态下抽取外周静脉血 5 mL, 送至本院检验科, 测定血常规, 记录和对比分析白细胞计数、中性粒细胞计数和中性粒细胞百分比的组间差异。

1.7 患者 POD 的评估 患者术后 72 h 内 POD 发生率的评估采用重症监护室意识障碍评估法(CAM-ICU)^[8] 进行, 每日选取固定时间段进行 CAM-ICU 的评估, 记录患者 POD 发生与否。Ramsay 镇静评分为 4 及以上的患者则不进行 CAM-ICU 的评估。CAM-ICU 测试的四个特征: ①起病急、病程波动大。②注意力不集中。③思维混乱。④意识改变。POD 阳性定义为存在特征 1 和 2 以及特征 3 或 4 中的任意一项。

1.8 围术期神经认知的测试 神经认知测试在术前、出院时和术后 3 个月进行, 术后认知功能障碍(Port operations cargo detachment, POCD) 和痴呆症(Azheimer's disease, AD) 的评估采用简易精神状态检查量表(MMSE)^[9], 并排除术前 < 24 分的患者。认知测试包括四个计算机化测试和两个非计算机化测试。计算机化测试包括: 模式识别记忆; 空间识别记忆; 空间跨度; 选择反应时间。非计算机化测试包括视觉语言学习

测试和斯特鲁色词测验。POCD 由根据 Rasmussen 等^[10] 提出的国际 POCD 研究标准进行定义。

1.9 术后不良事件的发生情况 记录术后任何不良事件, 如术中窦性心动过缓/过速或低血压/高血压、呼吸抑制、皮肤瘙痒、术后恶心呕吐、术后感染等。

1.10 患者术中早期康复情况的评估 记录 90 d 死亡率、住院时间。3 个月后, 使用健康指数量表(EQ-5D) 问卷对两组患者的生活质量进行评估^[11], 收集与睡眠有关的数据及生活质量、焦虑和疼痛等资料。

1.11 统计学分析 采用 SPSS 20.0 和 GraphPad Prism 5 软件进行统计学分析及处理本研究的相关数据。符合正态分布的计量数值以($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 *t* 检验, 非正态分布的连续变量采用非参数检验(Mann-Whitney U) 进行分析。组内不同时间点的指标比较进行重复测量数据的方差分析。非参数数据被描述为中位数和四分位数范围, 分类数据被描述为患者数量和每位患者的相对频率。若得到的矩阵包含预期计数 < 5, 则使用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验在组间比较分类变量。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线临床资料的比较 两组患者的基线资料包括年龄、BMI、ASA 分级、性别构成比、左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、换瓣数、吸烟史、饮酒史、术前血气分析结果、术前肺功能异常例数、基础血氧饱和度、受教育年限及 MMSE 评分等比较, 差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者基线临床资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, *n* ($\times 10^{-2}$)]

Table 1 Comparison of baseline clinical data between the two groups of patients

项目	C 组(<i>n</i> =40)	S 组(<i>n</i> =40)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女, <i>n</i>)	25/15	23/17	0.208	0.648
年龄(岁)	71.6±3.4	72.1±3.8	1.219	0.226
ASA(Ⅱ/Ⅲ, <i>n</i>)	30/10	31/9	0.069	0.793
BMI(kg/m ²)	22.1±1.6	21.9±2.2	0.465	0.643
吸烟史(<i>n</i>)	16(40.0)	17(42.5)	0.052	0.820
饮酒史(<i>n</i>)	13(32.5)	15(37.5)	0.220	0.639
LVEF($\times 10^{-2}$)	65.2±4.2	65.8±5.7	0.536	0.594
换瓣数(单瓣/双瓣)	32/8	30/10	0.287	0.592
术前 FEV ₁ /FVC($\times 10^{-2}$)	75.2±5.3	76.2±6.1	0.783	0.436
术前 PaO ₂ (mmHg)	92.6±6.2	91.1±7.5	0.975	0.333
术前 PaCO ₂ (mmHg)	41.0±3.1	40.7±3.3	0.419	0.676
基础血氧饱和度	96.9±1.6	97.3±1.8	1.050	0.297
受教育年限(年)	12.8±1.5	13.1±2.0	0.759	0.450
MMSE 评分(分)	27.9±1.5	28.5±1.9	1.568	0.121

2.2 两组患者术中手术及麻醉参数的比较 与 C 组

比较, S 组患者术后机械通气时间及 ICU 入住时间均显著缩短($P < 0.05$)。两组间 CPB 时间、主动脉阻断时间、手术时间、麻醉总时间、失血量及液体入量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者各时点血常规检查的比较 两组术前 1 d 白细胞计数、中性粒细胞计数和中性粒细胞百分比均接近, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组术后 1 d、3 d 白细胞计数、中性粒细胞计数和中性粒细胞百分比术前 1 d 均显著增高, 但 S 组显著低于 C 组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者术中手术及麻醉参数的比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 2 Comparison of intraoperative surgical and anesthetic parameters between the two groups

项目	C 组	S 组	<i>t</i>	<i>P</i>
CPB 时间(min)	109.1 ± 8.3	112.8 ± 9.4	1.866	0.066
主动脉阻断时间(min)	76.9 ± 8.9	77.4 ± 8.7	0.254	0.800
手术时间(min)	157.6 ± 15.7	161.0 ± 20.7	0.828	0.410
麻醉总时间(min)	199.0 ± 24.9	200.4 ± 21.0	0.272	0.787
失血量(mL)	350.6 ± 37.0	347.8 ± 39.2	0.329	0.743
液体入量(mL)	1200.9 ± 400.4	1118.1 ± 326.8	1.013	0.314
术后机械通气时间(h)	39.9 ± 9.6	33.3 ± 8.0	3.340	0.001
ICU 入住时间(h)	61.7 ± 8.4	51.9 ± 7.8	5.407	<0.001

表 3 两组患者各时点血常规检查的比较($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 3 Comparison of blood routine examination at different time points between the two groups

组别	时间点	白细胞计数($\times 10^9/L$)	中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	中性粒细胞百分比($\times 10^{-2}$)
C 组	术前 1 d	4.69 ± 1.37	4.23 ± 1.24	66.26 ± 11.28
	术后 1 d	8.71 ± 2.33 ^①	7.57 ± 2.12 ^①	81.77 ± 6.83 ^①
	术后 3 d	10.45 ± 3.98 ^①	8.58 ± 2.60 ^①	87.78 ± 7.82 ^①
S 组	术前 1 d	4.57 ± 1.12	4.03 ± 0.81	65.83 ± 9.67
	术后 1 d	6.73 ± 2.11 ^{①②}	4.52 ± 1.12 ^{①②}	74.19 ± 5.43 ^{①②}
	术后 3 d	7.30 ± 1.55 ^{①②}	5.77 ± 1.23 ^{①②}	77.54 ± 6.62 ^{①②}
<i>F</i> _{组间}	—	35.270	90.590	33.150
<i>F</i> _{时间}	—	73.980	70.140	87.670
<i>F</i> _{组间×时间}	—	8.965	18.490	7.686
<i>P</i> _{组间}	—	<0.001	<0.001	<0.001
<i>P</i> _{时间}	—	<0.001	<0.001	<0.001
<i>P</i> _{组间×时间}	—	<0.001	<0.001	<0.001

注:与术前 1 d 比较, ① $P < 0.05$; 与 C 组比较, ② $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者 POD 发生情况的比较 C 组共有 13 例患者在术后 3 d 内发生 POD, S 组共有 5 例患者在术后 3 d 内发生 POD, 两组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组 POD 的严重程度无差异($P > 0.05$)。S 组和 C 组的 POD 平均持续时间无差异($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者 POD 发生情况的比较 [$n, n(\times 10^{-2}), \bar{x} \pm s$]

Table 4 Comparison of POD occurrence between the two groups of the patients

分组	<i>n</i>	POD 发生率	POD 严重程度(分)	POD 持续时间(d)
C 组	40	13(32.5)	4.6 ± 1.6	2.1 ± 0.8
S 组	40	5(12.5) ^①	4.0 ± 1.3	2.0 ± 0.8
<i>t</i> / χ^2		4.588	1.901	0.975
<i>P</i>		0.032	0.061	0.333

注:与 C 组比较, ① $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者不良反应发生情况的比较 [$n(\times 10^{-2}), n = 40$]

Table 5 Comparison of the occurrence of adverse reactions between the two groups

分组	呼吸困难	肝功能异常	肾功能异常	白细胞降低	血小板减少	嗜酸性粒细胞升高	贫血	出血倾向	注射部位静脉炎	皮疹
C 组	0(0.0)	2(5.0)	3(7.5)	1(2.5)	0(0.0)	6(15.0)	4(10.0)	1(2.5)	0(0.0)	0(0.0)
S 组	0(0.0)	3(7.5)	4(10.0)	2(5.0)	1(2.5)	8(20.0)	5(12.5)	2(5.0)	0(0.0)	0(0.0)
χ^2	0.000	0.213	0.157	0.346	1.013	0.346	0.125	0.346	0.000	0.000
<i>P</i>	1.000	0.644	0.692	0.556	0.314	0.556	0.723	0.556	1.000	1.000

2.5 两组患者术后神经认知功能的比较 S 组基线 MMSE 的中位数 [IQR(范围)] 为 28 [27 ~ 29 (26 ~ 30)], C 组为 28 [27 ~ 29 (27 ~ 30)]。术后 90 d 随访时, S 组 MMSE 评分的中位数 [IQR(范围)] 为 30 [28 ~ 30 (27 ~ 30)], C 组为 30 [27 ~ 29 (26 ~ 30)], 与基线值相比均无差异($P > 0.05$)。术后共有 4 例 (10%) 患者出现 POCD。两组间 POCD 发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 两组患者术后不良反应发生情况的比较 术后呼吸困难、肝功能异常、肾功能异常、白细胞降低、血小板减少、嗜酸性粒细胞升高、贫血、出血倾向、注射部位静脉炎和皮疹等不良事件发生率在两组间均接近, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.7 两组患者临床预后及满意度评分的比较 在术后 90 d 的随访期内,两组均无患者死亡。首次下床活动时间、术后住院时间和患者及家属满意度评分两组均接近($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者临床预后及满意度评分的比较 [$n(\times 10^{-2}), \bar{x} \pm s, n=40$]

Table 6 Comparison of clinical prognosis and satisfaction scores between the two groups

分组	术后死亡率	首次下床活动时间(h)	术后住院时间(d)	患者及家属满意度(分)
C 组	0(0.0)	32.2±4.0	5.6±0.6	8.3±0.8
S 组	0(0.0)	31.0±3.8	5.6±0.5	8.4±0.6
t/χ^2	0.000	0.387	0.462	0.322
P	1.000	0.169	0.671	0.748

2.8 两组患者术后生活质量水平的比较 使用 EQ-5D 问卷对两组患者的生活质量进行评估,结果显示,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后 3 个月,两组间的睡眠质量无显著差异($P > 0.05$)。见表 7。

表 7 两组患者术后生活质量水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

Table 7 Comparison of postoperative quality of life between the two groups

组别	EQ-5D 评分(分)	PSQI(分)	AIS 总分(分)
C 组	44.3±5.0	3.3±0.7	4.8±0.9
S 组	42.6±4.4	3.4±0.7	4.9±0.9
t	1.642	0.639	0.497
P	0.105	0.525	0.621

注:PSQI. 匹兹堡睡眠质量指数;AIS. 阿森斯失眠量表。

3 讨论

CPB 下心脏瓣膜置换手术是心脏外科手术中常见的一种术式,在手术期间,可能产生一系列病理生理变化,包括低氧血症、脑氧饱和度下降和脑低灌注^[13]。这些情况进一步触发各种细胞因子的释放,促进全身炎症反应和氧化应激激活,进而导致对肺、心脏、大脑和其它重要器官的损害^[14]。基于上述机制,在接受 CPB 下心脏瓣膜置换手术老年患者的 POD 发生率较高。

POD 常被认为是短暂的脑功能障碍,大多数患者可得到完全的缓解。然而,过往研究结果表明,POD 与长期认知和非认知功能障碍的发病率相关,包括生活质量降低^[15]。研究表明,ICU 患者 POD 与预后不良相关^[16]。在 ICU 患者,POD 的持续时间是一个强有力的指标,在 ICU 停留的时间更长,住院时间较长。此外,多个研究报告表明,ICU 患者 POD 的存在与 6 个月的存活率降低和出院时认知功能下降有关^[17-18]。术后 POD 可导致再次入 ICU 发生率升高,延长住院时间。多种研究也报道了 POD 与死亡率增加之间的关联性^[19-20]。有证据表明,POD 与短期和长期认知损

害相关^[21]。一项研究甚至表明 POD 与痴呆之间的关联性可长达 5 年^[22]。因此,对手术前患者进行谵妄和认知损害的有效评估是必要的,因为入院前的任何认知损害是长期认知障碍的独立危险因素^[23]。POD 的进展和持续时间进程因其个体差异而发生很大变化。根据最新研究,POD 作为术后继发并发症的表现之一,与内科患者谵妄相比,持续时间和住院时间更长^[24]。内科病房谵妄患者在出院时的谵妄恢复率低于外科病房的患者。随着谵妄的复杂病因学的逐步探索,对 POD 有针对性的筛查和干预是必要的。

本研究发现,对于接受 CPB 下心脏瓣膜置换手术的患者,围手术期给予西维来司他钠可使其 POD 发生率从 32.5% 降低至 12.5%。两组间在 POD 的严重程度、POCD 发生率、术后 MMSE 下降及窦性心动过缓等不良事件的发生率、镇静评分、术后感染发生率、住院时间以及生活和睡眠质量等方面均无显著差异。

本研究利用 CAM-ICU 去评估 CPB 下心脏瓣膜置换手术患者 POD 的发生情况。结果表明,两组共有 18 例患者(22.5%) 在术后 3 d 内发生 POD,即大约 1/4 的接受 CPB 下心脏瓣膜置换手术的老年患者术后发生了 POD。这与其它研究结果基本一致^[12]。因此,本研究结果有助于老年患者行 CPB 下心脏手术后中枢神经系统并发症的评估。

西维来司他钠是一种选择性的中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂。研究表明,西维来司他钠可降低脓毒症动物血清中白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的浓度,并减少炎症细胞的浸润和活化^[25]。临床研究表明,中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂西维来司他钠能减少肺中性粒细胞浸润和肺氧化应激,最终恢复肺屏障功能^[26]。本研究结果显示,围术期给予西维来司他钠后,患者术后 1、3 d 的白细胞计数、中性粒细胞计数和中性粒细胞百分比均显著降低,且患者术后机械通气时间及 ICU 入住时间均显著缩短。这再次证实了西维来司他钠具有抗炎作用,能够抑制炎症因子的释放,改善术后早期康复。这些是该组炎症反应指标和 POD 发生率均低于对照组的重要结果。

西维来司他钠是第一个开发的粒细胞弹性蛋白酶选择性抑制剂,它用于治疗急性呼吸窘迫综合征(Adult respiratory distress syndrome, ARDS),在重症监护领域,其有望成为 ARDS 的有效治疗方法。尽管最近有报道称西维来司他钠可抑制细胞因子和其它介质的产生,但其作用机制还不清楚。由于各种原因,在炎症过程中会产生细胞因子。一项基础结果表明,西维来司他钠抑制了骨髓细胞产生的 IL-1 β 和其它可能的细胞因子^[27]。尽管西维来司他钠主要用于

治疗各种因素引起的急性肺损伤但其还可以改善创伤后膝关节骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)。西维来司他钠水合物显著抑制 KOA 大鼠 TNF- α 和 IL-6 的产生、血清亚硝酸盐水平、诱导型一氧化氮合酶蛋白表达和高迁移率族蛋白 1(HMGB1)的分泌,还可显著抑制 KOA 大鼠关节中 p50/p65 DNA 结合活性和 NF- κ B 和磷酸化抑制 κ B 蛋白的表达。这些结果表明,西维来司他钠可通过 HMGB1 和 NF- κ B 改善大鼠的创伤后 KOA^[28]。综上所述,这些不同的机制可以解释本研究中 S 组患者的 POD 发生情况和神经系统并发症减少的原因所在。

这项研究发现西维来司他钠可减轻术后炎症反应,缩短术后机械通气和 ICU 停留时间,有益于患者术后早期康复。一项成本分析研究结果表明,与对照组相比,西维来司他组的手术费用显著降低,但住院时间、药物和总费用均无显著性差异^[29]。因此,使用西维来司他钠不会增加额外的医疗费用。此外,在 60 岁以上的参与者中未观察到不良反应,表明西维来司他钠也适用于老年人群。两组死亡率无显著差异,这可能是由于样本小,疗效终点短,需要更大样本、多中心试验去验证。

本研究还有一定的局限性:①本研究是一项单中心研究,只能提供单中心经验。②选取的患者例数偏少,样本量较小,需更大的人群进行进一步验证。

4 结论

西维来司他钠可减低 CPB 下心脏瓣膜置换术患者术后炎症反应,降低 POD 发生率,有益于术后早期康复。

【参考文献】

- [1] ALDECOA C, BETTELLI G, BILOTTA F, *et al.* European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(4):192-214.
- [2] VAN DEN BOOGAARD M, SCHOONHOVEN L, EVERS A W, *et al.* Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(1):112-118.
- [3] RENGEL K F, PANDHARIPANDE P P, HUGHES C G. Postoperative delirium [J]. *Presse Med*, 2018, 47(4Pt 2):e53-e64.
- [4] HUDETZ J A, PATTERSON K M, IQBAL Z, *et al.* Remote ischemic preconditioning prevents deterioration of short-term postoperative cognitive function after cardiac surgery using cardiopulmonary bypass: results of a pilot investigation [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015, 29(2):382-388.
- [5] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会,中国医药教育协会重症医学专业委员会. 西维来司他钠临床应用专家共识[J]. *中国研究型医院*, 2022, 9(1):9-13.
- [6] OKAMOTO H, ONODERA K, KAMBA R, *et al.* Treatment of spontaneous esophageal rupture (Boerhaave syndrome) using thoracoscopic surgery and sivelestat sodium hydrate [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(4):2206-2212.
- [7] GOLDBERG T E, CHEN C, WANG Y, *et al.* Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(11):1373-1381.
- [8] VAN DE MEEBERG E K, FESTEN S, KWANT M, *et al.* Improved detection of delirium, implementation and validation of the CAM-ICU in elderly Emergency Department patients [J]. *Eur J Emerg Med*, 2017, 24(6):411-416.
- [9] YOELIN A B, SAUNDERS N W. Score Disparity Between the MMSE and the SLUMS [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2017, 32(5):282-288.
- [10] RASMUSSEN L S, LARSEN K, HOUX P, *et al.* The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45(3):275-89.
- [11] SCHWENKLENKS M, MATTER-WALSTRA K. Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2016, 16(2):207-219.
- [12] PEDEMONTE J C, PLUMMER G S, CHAMADIA S, *et al.* Electroencephalogram Burst-suppression during Cardiopulmonary Bypass in Elderly Patients Mediates Postoperative Delirium [J]. *Anesthesiology*, 2020, 133(2):280-292.
- [13] ZHENG X M, YANG Z, YANG G L, *et al.* Lung injury after cardiopulmonary bypass: Alternative treatment prospects [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(3):753-761.
- [14] GIACINTO O, SATRIANO U, NENNA A, *et al.* Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2019, 13(2):158-173.
- [15] 唐文红,崔现成,邓晓钧,等. 右美托咪定对术后谵妄影响的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(7):746-749.
- [16] 余智旭,王鹏霞,王学军. 术后谵妄病人脑部变化的研究进展[J]. *实用老年医学*, 2021, 35(5):524-527.
- [17] SIDDIQI N, HARRISON J K, CLEGG A, *et al.* Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3:CD005563.
- [18] PENG C, WANG M, GENG Y, *et al.* Risk factors for postoperative delirium in ICU patients with severe illness based on systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(1):309-320.
- [19] BILOTTA F, WEISS B, NEUNER B, *et al.* Routine management of postoperative delirium outside the ICU: Results of an international survey among anaesthesiologists [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2020, 64(4):494-500.
- [20] PEDEMONTE J C, SUN H, FRANCO-GARCIA E, *et al.* Postoperative delirium mediates 180-day mortality in orthopaedic trauma patients [J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(1):102-109.

- Bupivacaine Alone for Transversus Abdominis Plane Block for Post-operative Analgesia in Patients Undergoing Elective Caesarean Section[J]. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, 2018, 68(2):98-103.
- [16] TANG C, HU Y, ZHANG Z, *et al.* Dexmedetomidine with sufentanil in intravenous patient-controlled analgesia for relief from postoperative pain, inflammation and delirium after esophageal cancer surgery [J]. *Bioscience reports*, 2020, 40 (5): BSR20193410.
- [17] MCNICOL E D, FERGUSON M C, HUDCOVA J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 July 2; 2015(6):CD003348.
- [18] WEIGL W, BIERYLO A, KRZEMIEN-WICZYNSKA S, *et al.* Comparative study of postoperative analgesia after intrathecal administration of bupivacaine with fentanyl or morphine for elective Caesarean section[J]. *Anestezjol Intens Ter*, 2009, 41(1): 28-32.
- [19] KANAZI G E, AOUAD M T, ABDALLAH F W, *et al.* The analgesic efficacy of subarachnoid morphine in comparison with ultrasound-guided transversus abdominis plane block after cesarean delivery: a randomized controlled trial[J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(2):475-481.
- [20] COSTA-BRITO A R, GONÇALVES I, SANTOS C R A. The brain as a source and a target of prolactin in mammals[J]. *Neural Regeneration Research*, 2022, 17(8):1695-1702.
- [21] CHI X, LI M, MEI W, *et al.* Comparison of patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil versus tramadol in post-cesarean section pain management and lactation after general anesthesia-a prospective, randomized, double-blind, controlled study [J]. *J Pain Res*, 2017, 10:1521-1527.
- [22] 刘梅, 侯玉萍. 母乳喂养的相关影响因素研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(13):2610-2613, 2618.
- [23] SZPUNAR M J, PARRY B L. A systematic review of cortisol, thyroid-stimulating hormone, and prolactin in peripartum women with major depression[J]. *Archives of women's mental health*, 2018, 21(2): 149-161.
- [24] 冯洁英, 郭红英. 剖宫产术后产妇首次下床时间的调查及影响因素分析[J]. *继续医学教育*, 2020, 34(9):95-97.
- [25] 张波, 段志英, 程媛媛, 等. 剖宫产术后首次下床活动时间的研究[J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24(4):418-422.

(收稿日期:2022-05-25;修回日期:2023-07-19;编辑:张翰林)

(上接第 113 页)

- [21] OLOTU C. Postoperative neurocognitive disorders [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33(1):101-108.
- [22] KRENK L, RASMUSSEN L S. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2011, 77(7):742-749.
- [23] MOSK C A, MUS M, VROEMEN J P, *et al.* Dementia and delirium, the outcomes in elderly hip fracture patients [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12:421-430.
- [24] HINDISKERE S, KIM H S, HAN I. Postoperative delirium in patients undergoing surgery for bone metastases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(20):e20159.
- [25] GAO X, ZHANG R, LEI Z, *et al.* Efficacy, safety, and pharmacoeconomics of sivelestat sodium in the treatment of septic acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11):11910-11917.
- [26] YAO W, HAN X, GUAN Y, *et al.* Neutrophil Elastase Inhibitors Suppress Oxidative Stress in Lung during Liver Transplantation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7323986.
- [27] KURIMOTO Y, SHIMOMURA Y, MORIYAMA K, *et al.* Suppressive effects of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat sodium hydrate on interleukin-1 β production in lipopolysaccharide-stimulated porcine whole blood [J]. *Fujita Med J*, 2020, 6(1):12-16.
- [28] YU X, ZHAO L, YU Z, *et al.* Sivelestat sodium hydrate improves post-traumatic knee osteoarthritis through nuclear factor- κ B in a rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2):1531-1537.
- [29] AIKAWA N, FUJISHIMA S, KOBAYASHI M, *et al.* Cost-minimisation analysis of sivelestat for acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome [J]. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23(2):169-181.

(收稿日期:2022-06-26;修回日期:2023-11-14;编辑:张翰林)