

• 临床研究 •

老年术后认知功能障碍与血压节律及胰岛素抵抗的相关性

李源 李晓苗 陶国才 张惠 徐礼鲜

【摘要】 目的 探讨老年高血压患者 24h 动态血压节律及胰岛素抵抗对老年术后认知功能障碍的影响。**方法** 对全麻下择期行非心脏手术且年龄 ≥ 60 岁的老年患者测定术前 24h 动态血压。依据 WHO/ISH 高血压诊断标准将 103 例受试者按 24h 动态血压节律类型分为 4 组: 杓型高血压组 (25 例); 杓型高血压加胰岛素抵抗组 (26 例); 非杓型高血压组 (26 例); 非杓型高血压加胰岛素抵抗组 (26 例)。术前及术后第 7 天用简易智能状态检查量表 (MMSE) 对所有受试者进行认知功能调查。**结果** 非杓型高血压加胰岛素抵抗组 MMSE 得 (24.3 $\pm$ 1.3 分), 与杓型高血压加胰岛素抵抗组 (27.3 $\pm$ 1.7 分)、杓型高血压组 (28.3 $\pm$ 0.6 分) 及非杓型高血压组 (26.8 $\pm$ 1.3 分) 比较, 差异有显著性意义。**结论** 血压昼夜节律减弱或消失合并胰岛素抵抗, 与老年高血压患者的术后认知功能损害相关, 且有协同作用。

【关键词】 老年人; 认知障碍; 高血压; 昼夜节律; 胰岛素抗药性

Correlation of elderly post-operative cognitive dysfunction with blood pressure rhythm and insulin resistance

LI Yuan*, LI Xiaomiao, TAO Guocai, et al

* Department of Anesthesiology, Stomatological Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Objective To explore the effects of 24-hour dynamic blood pressure rhythm and insulin resistance metabolic disorder on postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly hypertension patients. **Methods** Preoperative insulin resistance and 24-hour dynamic blood pressure in the elderly patients (age ≥ 60 years) undergoing non-cardiac surgery were determined. Following WHO/ISH criteria for diagnosis of hypertension, 103 subjects were divided into four groups according to 24-hour dynamic blood pressure rhythm: dipper hypertension group (25 cases), dipper hypertension and insulin resistance metabolic disorder group (26 cases), non-dipper hypertension group (26 cases), and non-dipper hypertension and insulin resistance metabolic disorder group (26 cases). All subjects were evaluated by Mini-Mental State Examination (MMSE) preoperatively and on day 7 postoperatively. **Results** The MMSE score was significantly lower in non-dipper hypertension and insulin resistance metabolic disorder group than in dipper hypertension and insulin resistance metabolic disorder group, dipper hypertension group and non-dipper hypertension group (24.3 $\pm$ 1.3, 27.3 $\pm$ 1.7, 28.3 $\pm$ 0.6, 26.8 $\pm$ 1.3, respectively, $P < 0.05$). **Conclusion** A reduction and disappearance of blood pressure circadian rhythm complicated with insulin resistance is associated synergistically with the damage of postoperative cognitive function in elderly hypertension patients.

【Key words】 elderly; cognitive dysfunction; hypertension; circadian rhythm; insulin resistance

术后认知功能障碍 (post-operative cognitive dysfunction, POCD) 在老年患者中发病率较高, 文献^[1]报道, 严重的 POCD 可出现老年性痴呆, 已越

来越成为重要的社会问题。近年来许多研究发现高血压、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱影响老年认知功能^[2], 但老年患者术后认知功能障碍的发生与术前

收稿日期: 2009-08-12

作者单位: 710032 西安市, 第四军医大学口腔医院麻醉科 (李源、张惠、徐礼鲜), 西安医院内分泌科 (李晓苗); 400038 重庆市, 第三军医大学西南医院麻醉科 (陶国才)

通讯作者: 李晓苗, Tel: 029-84775217, E-mail: xiaomiao@fmmu.edu.cn

高血压、胰岛素敏感性的关系还不清楚。本研究旨在初步探讨老年患者术前高血压及胰岛素敏感指数与 POCD 的相关性,为早期防治老年术后认知功能障碍提供临床依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选择择期全麻下行非心脏手术的老年患者,按美国麻醉医师协会体格分级(the American Society of Anesthesiologists, ASA) I ~ III 级,根据简易智力量表(MMSE)美国精神疾病诊断及国际疾病分类中有关神经认知障碍和增龄相关记忆障碍的诊断标准进行分析筛选。入选的老年高血压患者手术前均符合以下条件:(1)年龄 ≥ 60 岁,有或无记忆力下降的主诉;(2)文化程度均在初中以上,均能接受认知功能及相关临床检查;(3)体格检查无神经系统阳性体征,经头部 CT 或 MRI 证实除外脑血管病变;(4)人格情感保持正常,能完成基本的日常生活,如购物、打电话等;无脑外伤、药物酒精中毒及服用可影响认知功能的药物病史,无精神病史;(5)排除继发性高血压。收集 2006 年 12 月至 2008 年 6 月未经抗高血压治疗或虽治疗但不规范的高血压患者 103 例,病程(13.5 $\pm$ 3.0)年。

1.2 动态血压监测 术前采用动态血压监测仪测量收缩压、舒张压和平均动脉压。袖带缚于右上臂,调定日间(06:00~22:00)每 15min 自动充气测压一次,夜间(22:00~06:00)每 30min 自动充气测压一次。记录时间 ≥ 24 h,监测成功率 $\geq 85\%$ 有效。受试者日常活动不受限,早 06:00 起床,晚 22:00 睡眠。有效测量值范围收缩压 60~260 mmHg,舒张压 40~160 mmHg。监测值超出上述范围时,监测仪自动删除后重测补充。从记录的原始数据统计所需参数指标。

1.3 分组 本研究中有 103 例完成术后神经心理测验和随访,其资料进入分析,患者年龄为(65.5 $\pm$ 1.1)岁。按 24 h 动态血压节律类型及胰岛素敏感性分为 4 组:构型高血压组(构型组 25 例);构型高血压加胰岛素抵抗组(构型加胰岛素抵抗组 26 例);非构型高血压组(非构型组 26 例);非构型高血压加胰岛素抵抗组(非构型加胰岛素抵抗组 26 例)。高血压入选标准:依据 WHO/ISH 高血压诊断标准。

1.4 胰岛素敏感指数测定(HOMA-IR) 禁食 8 h

以上采空腹静脉血,全自动化分析仪测定空腹血糖(FPG),放射免疫方法测定空腹胰岛素(FINS)。采用公式 $FPG \times FINS / 22.5$ 并取其自然对数值^[3]。

1.5 体重指数 采用 TANITA 体脂仪(TBF-300 型)专人测定。

1.6 临床智能精神检查 患者于术前 2~3d 和术后第 7 天分别由专业医师应用国际通用 MMSE 量表分别对上述对象进行认知功能检查,记录得分,并按 Folstein 等提出的定向力、即刻回忆力、注意力和计算力、延迟回忆力、语言能力及总分 6 个部分分别进行登记汇总,MMSE 总分范围 0~30 分。

1.7 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。血压、胰岛素敏感指数和 MMSE 得分用 t 检验,动态血压节律和胰岛素敏感指数异常对认知功能的影响用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 构型组、构型加胰岛素抵抗组、非构型组与非构型加胰岛素抵抗组的 HOMA-IR、BMI 比较,差异有显著性意义。构型组、构型加胰岛素抵抗组和非构型组的收缩压、平均动脉压和脉压与非构型加胰岛素抵抗组比较,差异有显著性意义。构型加胰岛素抵抗组和非构型组的平均动脉压、脉压与构型组比较,差异有显著性意义($P < 0.05$;表 1)。

2.2 MMSE 得分比较 非构型加胰岛素抵抗组 24.3 $\pm$ 1.3 分,构型组 28.3 $\pm$ 0.6 分,两组比较差异有显著性意义($P < 0.01$)。构型加胰岛素抵抗组 27.3 $\pm$ 1.7 分,非构型组为 26.8 $\pm$ 1.3 分,两组得分与构型组比较,差异有显著性意义($P < 0.05$)。非构型加胰岛素抵抗组与构型加胰岛素抵抗组及非构型组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。

2.3 24h 动态血压节律及胰岛素敏感性对认知功能的影响 进行 2×2 析因方差分析,胰岛素抵抗单独对 MMSE 得分影响差异无显著性意义;非构型动态血压节律单独对 MMSE 得分影响差异有显著性意义($F = 4.53, P < 0.05$)。胰岛素抵抗及非构型动态血压节律共同对 MMSE 得分影响差异有显著性意义($F = 13.99, P < 0.01$)。

表1 各组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	受教育 年限(年)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	平均动脉压 (mmHg)	脉压 (mmHg)	HOMA-IR	BMI (kg/m ²)
杓型组(25例)	12/13	66±4	11±3	134±12*	76±10	96±13*	55±10*	5.1±0.9	24.2±1.3*
杓型加胰岛素 抵抗组(26例)	13/13	66±3	12±3	141±13*	80±9	100±10*	60±9*	4.3±0.3*	25.4±1.5*
非杓型组(26例)	13/13	66±4	11±4	143±14*	80±10	98±12*	56±9*	4.6±0.4*	24.4±1.4*
非杓型加胰岛素 抵抗组(26例)	13/13	65±3	12±3	155±19	84±10	116±18	80±11	6.1±1.0	27.0±1.9

注:与非杓型加胰岛素抵抗组比,* $P<0.05$,# $P<0.01$

3 讨论

近年来手术后老年患者认知功能改变的研究一直是研究的热点问题,高胰岛素血症与高血压对术后老年患者认知功能的影响越来越多受到人们的关注。研究报道,代谢综合征是老年人的常见问题,其中高血压^[4]、胰岛素抵抗^[5]、血脂代谢^[6]异常与老年患者认知功能障碍有关。发现高血压病患者空腹胰岛素水平明显高于正常,存在着胰岛素抵抗,而糖耐量降低者高血压的发病率明显较正常者为高,高胰岛素血症者还常伴有高甘油三酯血症和低高密度脂蛋白血症,上述表现多见于肥胖者。高胰岛素血症致高血压的机制尚不十分明了,可能是通过激活细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATP}$ 酶促使胞内 Na^+ 浓度升高、机体钠潴留,降低 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性增加细胞内钙浓度,促使血管阻力上升,以及增加交感神经活动而致。但是并非所有高胰岛素血症者都有高血压,反之亦然,二者的关系尚需继续研究。

有关高血压和认知功能的研究报道,收缩压每增加10mmHg,认知功能减退的危险性较对照组增加7%。收缩压 $>160\text{mmHg}$,认知功能减退明显增高。而高胰岛素血症与高血压常合并存在,高血压患者比血压正常者有更高的胰岛素水平,血压与胰岛素之间存在着生物学上的相互关联,胰岛素抵抗可使细胞摄取和利用葡萄糖的生理效应减弱,是代谢综合征的基础和主要机制,胰岛素抵抗患者常伴随高胰岛素血症、中心性肥胖、高血压、脂质代谢紊乱等,肥胖患者也常常存在有程度不同的胰岛素抵抗。本研究排除了有糖尿病的高血压病患者,发现术后认知功能损害的高血压病患者胰岛素抵抗、肥胖水平较认知功能正常的高血压病患者高。因此,可以认为高血压病患者胰岛素抵抗、肥胖与其认知功能下降有密切关系,胰岛素抵抗是高血压病患者

认知功能障碍重要的危险因素。近年研究发现,脑组织中存在胰岛素及其受体,并在与认知密切相关的皮层脑区表达丰富,如海马、嗅球、边缘系统和下丘脑等部位的神经元中^[7]。胰岛素不仅是脑组织物质转运和能量代谢的重要激素,同时它在脑内发挥着神经营养作用,对于胰岛素受体分布密集的神经元有支持和保护作用。胰岛素及其受体主要对一些特定的行为起调节作用,比如进食行为和学习记忆^[8]。Hoyern^[9]报道,胰岛素抵抗诱发一系列级联样病理障碍,可影响大脑神经递质的释放、信号传导和脑的神经生理及结构改变等。Fernandes等^[10]的研究也表明,胰岛素抵抗参与脑老化调节,引起脑组织有氧代谢、细胞器及细胞周期等功能下调。另外胰岛素抵抗引起脑血管病的风险增加,可造成脑血管内皮细胞损害、动脉平滑肌细胞增殖、炎症因子增加、血液流变学改变及凝血(纤溶)系统改变,促进动脉粥样硬化和血栓形成。这些损害可导致患者学习记忆功能障碍。因此,胰岛素抵抗影响中枢认知功能可能是一个多因素、多机制共同参与作用的结果。

本研究发现,高血压病患者术后认知功能损害与胰岛素抵抗、肥胖密切相关,这对进一步研究高血压病患者术后认知功能障碍的发病机制,从而为预防高血压病患者术后认知功能障碍的发生及治疗具有重要的意义。本研究结果显示,胰岛素敏感性单独对术后老年患者MMSE得分影响差异无显著性意义,胰岛素敏感性或非杓型动态血压节律两者联合共同作用MMSE得分明显降低,表明胰岛素敏感性或非杓型高血压对术后认知功能损害有相互促进作用,对认知功能损害的影响可能随着病程的延长而增加,可能与代谢综合征导致动脉粥样硬化而致脑供血不足,共同促进患者术后认知功能损害有关。

(下转第413页)

- [6] Tu JV, Guerriere MR. Use of a neural network as a predictive instrument for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery. *Comput Biomed Res*, 1993, 26:220-229.
- [7] Penny W, Frost D. Neural networks in clinical medicine. *Med Decis Making*, 1996, 16:386-398.
- [8] Clermont G, Angus DC, DiRusso SM, et al. Predicting hospital mortality for patients in the intensive care unit; a comparison of artificial neural networks with logistic regression models. *Crit Care Med*, 2001, 29: 291-296.
- [9] Frize M, Ennett CM, Stevenson M, et al. Clinical decision support systems for intensive care units; using artificial neural networks. *Med Eng Phys*, 2001, 23: 217-225.
- [10] Nimgaonkar A, Karnad DR, Sudarshan S, et al. Prediction of mortality in an Indian intensive care unit. Comparison between APACHE II and artificial neural networks. *Intensive Care Med*, 2004, 30:248-253.
- [11] Hanson CW 3rd, Marshall BE. Artificial intelligence applications in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2001, 29:427-435.
- [12] Wong LS, Young JD. A comparison of ICU mortality prediction using the APACHE II scoring system and artificial neural networks. *Anaesthesia*, 1999, 54: 1048-1054.
- [13] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985, 13:818-829.
- [14] Tom M. *Decision Tree Learning*. Machine Learning. New York: McGraw-Hill, 1997. 55-60.
- [15] Dreiseitl S, Ohno-Machado L. Logistic regression and artificial neural network classification models; a methodology review. *J Biomed Inform*, 2002, 35: 352-359.
- [16] 周国鹏, 宋以信, 赵志杰. APACHE 评价系统对 75 岁以上老年重症病人预后评价价值. *中华内科杂志*, 2005, 44:251-253.
- [17] Lertakyananee J, Somprakit P, Vorakitpokaton P, et al. APACHE II in a postoperative intensive care unit in Thailand. *J Med Assoc Thai*, 1997, 80: 169-177.
- [18] Moreno R, Morais P. Outcome prediction in intensive care; results of a prospective, multicenter, Portuguese study. *Intensive Care Med*, 1997, 23: 177-186.
- [19] Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE II prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*, 1991, 100:1619-1636.

(上接第 404 页)

参考文献

- [1] Planel E, Richter KE, Nolan CE, et al. Anesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia. *J Neurosci*, 2007, 27:3090-3097.
- [2] Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Lipid metabolism in cognitive decline and dementia. *Brain Res Rev*, 2006, 51: 275-292.
- [3] 李光伟, 潘孝仁, Lillioja S. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. *中华内科杂志*, 1993, 32:656-660.
- [4] Obisesan TO. Hypertension and cognitive function. *Clin Geriatr Med*, 2009, 25: 259-288.
- [5] Cole GM, Frautschy SA. The role of insulin and neurotrophic factor signaling in brain aging and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, 2007, 42: 10-21.
- [6] Hämäläinen A, Grau-Olivares M, Tervo S, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with increased atrophy in progressive mild cognitive impairment; a voxel-based morphometric study. *Neurodegener Dis*, 2008, 5:186-189.
- [7] Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease; shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*, 2004, 3:169-178.
- [8] Zhao WQ, Alokun DL. Role of insulin and insulin receptors in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol*, 2001, 177:125-134.
- [9] Hoyern S. Brain glucose and energy metabolism abnormalities in sporadic Alzheimer's disease. Causes and consequences; an update. *Exp Gerontol*, 2000, 35: 1363-1372.
- [10] Fernandes ML, Saad MJ, Velloso LA. Effects of age on elements of insulin signaling pathway in central nervous system of rats. *Endocrine*, 2001, 16:227-234.