

七氟烷和丙泊酚对急诊外伤术后创伤后应激障碍发病的影响

俞又佳¹ 张新春² 李艳¹ 乔世刚³ 朱杨子⁴ 方理超² 许雪飞⁵

¹ 苏州市相城人民医院麻醉科 215131; ² 苏州市相城人民医院急重症医学科 215131; ³ 南京医科大学附属苏州医院(苏州科技城医院)麻醉科 215153;

⁴ 徐州市中心医院麻醉科 221009; ⁵ 苏州市相城人民医院普通外科 215131

通信作者: 方理超, Email: lichaofang76@163.com 许雪飞, Email: 1026896510@qq.com

【摘要】目的 研究两种主要全身麻醉药物丙泊酚、七氟烷对急诊外伤患者术后创伤后应激障碍(PTSD)发病率的影响。**方法** 选择 160 例在全麻下接受急诊手术的外伤患者, 随机(随机数字表法)分为丙泊酚组和七氟烷组, 两组患者分别使用丙泊酚和七氟烷维持麻醉, 采集围手术期各项临床数据。术后 1 个月使用 PCL-5 量表评估两种患者 PTSD 发生率差异, 分别对两组患者麻醉前受伤时间和 PCL-5 量表评分进行 Spearman 相关分析, 采用 logistic 回归分析进一步研究 PTSD 发生危险因素。**结果** 术后 1 个月, 丙泊酚组患者 PTSD 发生率显著高于七氟烷组(24% vs 10.8%, $P=0.034$), 丙泊酚组麻醉前受伤时间与 PCL-5 量表评分呈负相关($r=0.229$, $P<0.01$), 而七氟烷组麻醉前受伤时间与 PCL-5 量表评分无相关性($r=0.001$, $P=0.804$)。通过 logistic 回归分析发现, 丙泊酚的使用是 PTSD 发生率的独立危险因素($P=0.004$)。**结论** 在外伤患者急诊手术中, 选择七氟烷进行全身麻醉相比丙泊酚麻醉对减少术后 PTSD 发生具有一定应用价值。

【关键词】 外伤; 创伤后应激障碍; 丙泊酚; 七氟烷; 急诊手术

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81801332); 苏州市科技发展项目(SYS2019025); 苏州市科技发展项目(SYSD2019062)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.11.012

Effects of propofol and sevoflurane on post-traumatic stress disorder after emergency surgery in trauma patients

Yu Youjia¹, Zhang Xinchun², Li Yan¹, Qiao Shigang³, Zhu Yangzi⁴, Fang Lichao², Xu Xuefei⁵

¹Department of Anesthesiology, Suzhou Xiangcheng People's Hospital, Suzhou 215131, China; ²Emergency and Critical Department, Suzhou Xiangcheng People's Hospital, Suzhou 215131, China; ³Department of Anesthesiology, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215153, China; ⁴Anesthesiology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China; ⁵Department of General surgery, Suzhou Xiangcheng People's Hospital, Suzhou 215131, China

Corresponding author: Fang Lichao, Email: lichaofang76@163.com; Xu Xuefei, Email: 1026896510@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of propofol and sevoflurane on post-traumatic stress disorder (PTSD) after emergency surgery in trauma patients. **Methods** A total of 160 trauma patients undergoing emergency surgery under general anesthesia were randomly divided into the propofol group and the sevoflurane group. The perioperative clinical data of the two groups were collected. The incidence of PTSD was evaluated by PCL-5 score one month after the operation in the two groups. The relevance of the injury time and PCL-5 score was assessed by Spearman correlation analysis. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of PTSD. **Results** The incidence of PTSD in the propofol group was significantly higher than that in the sevoflurane group at postoperative 1 month (24.0% vs 10.8%, $P=0.034$). The injury time was negatively correlated with PCL-5 score in the propofol group ($r=0.229$, $P<0.01$). There was no correlation between the injury time and the PCL-5 score in the sevoflurane group ($r=0.001$, $P=0.804$). Logistic regression analysis showed that the use of propofol was an independent risk factor for PTSD ($P=0.004$). **Conclusions** Sevoflurane anesthesia is more effective than propofol anesthesia in reducing the occurrence of PTSD in emergency surgery for trauma patients.

【Keywords】 Trauma; Post-traumatic stress disorder; Propofol; Sevoflurane; Emergency surgery

Fund program: National Natural Science Foundation of China(Youth program)(81801332); Science and Technology Development Plan Project of Suzhou(SYS2019025); Science and Technology Development Plan Project of Suzhou (SYSD2019062)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.11.012

创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 是指个体经历异乎寻常的威胁性、灾难性事件后出现的一系列特征性症状:反复重现创伤性体验、持续的警觉性增高、对与刺激相似或有关的情境回避症状群。近年来,由于交通事故、自然灾害、战争、恐怖暴力等事件频发,经历创伤性事件后人群 PTSD 发病率高达 10%~22%^[1-2],给患者、家庭和社会造成了大量的人力、物力消耗^[3]。值得关注的是,车祸、地震、高空坠落等创伤性事件中伴有躯体创伤的患者往往需要在早期接受急诊手术治疗或重症监护,不可避免地使用作用于中枢神经系统的麻醉镇静药物,如最为常用的丙泊酚。PTSD 一旦形成很难治愈,其中一个重要原因是条件化的恐惧记忆异常强化而难以消退^[4]。这些患者在恐惧记忆尚未牢固的巩固阶段使用全身麻醉药物是否会影响 PTSD 发生率是值得关注的问题。本研究旨在探讨两种主要全身麻醉药物丙泊酚、七氟烷对急诊外伤患者术后 PTSD 发病率的影响,为临床合理选用麻醉药物、预防 PTSD 提供有力的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究已获苏州市相城人民医院伦理委员会批准(批准号:2019002),是一项前瞻性、双盲随机对照研究。自 2018 年 1 月至 2019 年 12 月,选择拟在全身麻醉下急诊手术的创伤患者 160 例。入选标准:急诊外伤(车祸、坠落、工程事故等),ASA I~III 级,年龄 18~60 岁。排除标准:颅脑、脊髓损伤,失血性休克失代偿,肝、肾功能障碍,酗酒史或药物依赖史,神经或精神疾病史,严重的视力、听力或语言障碍,既往存在重大躯体或精神创伤。

1.2 麻醉方法

采用随机数字法将患者随机分为丙泊酚组和七氟烷组。患者入室后进行麻醉诱导及气管插管。以咪达唑仑 20~60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、舒芬太尼 0.4~0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、依托咪酯 0.3 mg/kg 、顺式阿曲库铵 0.2~0.4 mg/kg 行麻醉诱导。气管插管成功后机械通气,潮气量为 6~10 mL/kg ,呼吸频率为 11~14 次/min。丙泊酚组患者术中麻醉维持应用 1% 丙泊酚 0.1~0.15 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,七氟烷组患者术中麻醉维持应用 2%~4% 七氟烷吸入。所有患者术中持续泵注瑞芬

太尼 0.2~0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,间断静脉注射顺式阿曲库铵维持肌松。术中持续监测血压、心电图、心率、动脉血氧饱和度(SpO_2)、呼气末二氧化碳(PETCO_2)和 BIS。术中 SpO_2 维持在 98% 以上,根据 BIS 值调节丙泊酚的速度或七氟烷吸入浓度,维持 BIS 在 40~60 之间, PETCO_2 在 35~45 mmHg (1 $\text{mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)。患者术后均使用静脉镇痛,两组患者镇痛液配方分别为:舒芬太尼 150 μg 复合盐酸帕洛诺司琼 0.15 mg 稀释至 200 mL ,基础泵注速率 2~3 mL/h ,患者自控镇痛(PCA) 2 $\text{mL}/30 \text{ min}$,术后 48 h 移除镇痛泵。

1.3 观察指标

术前收集患者的一般人口统计学资料,通过急性生理与慢性健康评分(APACHE II)和创伤严重程度评分(ISS)评估患者的病情。记录患者术中各项临床参数,如药物使用、手术时间,受伤时间等。观察术后 48 h 出现的不良反应,如疼痛、谵妄、恶心、瘙痒,记录患者在术后 6 h、24 h 和 48 h 的 VAS 评分。术后一个月使用 PCL-5 量表评估患者 PTSD 发生情况。根据美国精神病学学会出版的《精神疾病诊断与统计手册》第 5 版标准,PCL-5 量表总得分 ≥ 38 诊断为 PTSD。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。正态分布数据以均数 \pm 标准差(Mean \pm SD)表示,当方差齐时,两组均数比较采用独立样本 t 检验,当方差不齐时,使用 t' 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验。构建 logistic 回归模型分析急诊外伤患者术后 PTSD 相关的危险因素,采用 Hosmer-Lemeshow 检验。PCL-5 评分与麻醉前受伤时间的相关性采用 Spearman 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的人口统计学资料及围手术期临床资料比较

共入选 160 例患者,11 例患者因拒绝复诊失访等原因退出本研究,最终有 149 例患者完成随访和认知功能评定,流程见图 1。两组患者性别构成、年龄、ASA 分级、术前合并高血压情况、吸烟情况、APACHE II 评分、ISS 评分、麻醉前受伤时间、手术和苏醒时间、差异均无统计学意义,见表 1。两

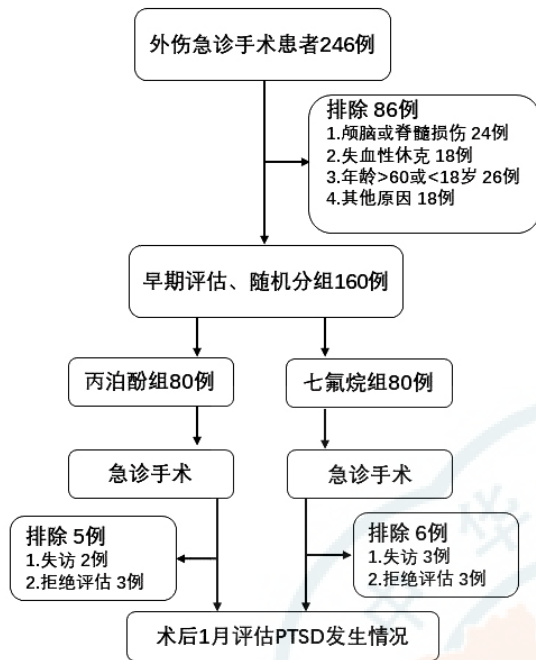


图 1 患者入组流程图

Fig 1 Enrollment flowchart of patients in this study

表 1 两组患者人口统计资料和手术相关参数比较

Table 1 Comparison of demographic data and operative parameters between the two groups

指标	丙泊酚组 (n=75)	七氟烷组 (n=74)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	40.5 ± 8.2	41.4 ± 9.6	0.457	0.585
BMI (kg/m ²)	27.5 ± 5.6	26.8 ± 5.2	0.512	0.669
性别 (男/女)	45/30	42/32	0.161	0.688
高血压 (例,%)	9 (12)	7 (9.5)	0.251	0.616
糖尿病 (例,%)	8 (10.7)	8 (10.8)	0.001	0.975
吸烟 (例,%)	14 (18.7)	15 (20.3)	0.061	0.805
ASA 分级 (II/III)	49/26	48/26	0.004	0.949
APACHE II 评分	7.54 ± 2.55	7.64 ± 2.67	0.487	0.613
ISS 评分	13.3 ± 8.25	13.5 ± 9.14	0.358	0.587
受伤时间 (min)	50.6 ± 9.72	48.9 ± 8.86	0.559	0.704
手术时间 (min)	112 ± 39.7	119 ± 41.5	0.755	0.889
苏醒时间 (min)	20.6 ± 8.14	21.9 ± 9.78	0.682	0.856
术中知晓 (例,%)	0	0		

注：计量数据以 Mean ± SD 表示；BMI 为身体质量指数，ASA 为美国麻醉师协会，APACHE 为急性生理与慢性健康评分，ISS 为创伤严重程度评分

组患者术后疼痛、瞻望、恶心、瘙痒发生情况差异无统计学意义，见表 2。

2.2 麻醉药物对急诊外伤术后发病的影响

2.2.1 两组伤者 PTSD 发生率的比较 丙泊酚组 75 例患者中有 18 例发生 PTSD (24%)，七氟烷组 74 例患者中有 8 例发生 PTSD (10.8%)。丙泊酚组患者 PCL-5 评分明显高于七氟烷组患者。见表 3。

2.2.2 麻醉前受伤时间的相关性分析对两组患者麻醉前受伤时间与 PCL-5 评分的相关性进行 Spearman 分析，结果显示丙泊酚组患者麻醉前受

表 2 两组患者术后不良反应比较

Table 2 Comparison of postoperative reactions between the two groups

指标	丙泊酚组 (n=75)	七氟烷组 (n=74)	t/χ^2 值	P 值
术后 6 h VAS	2.9 ± 1.2	3.0 ± 1.6	0.547	0.628
术后 24 h VAS	3.1 ± 1.6	3.2 ± 1.4	0.488	0.669
术后 48 h VAS	1.8 ± 1.5	1.7 ± 1.4	0.421	0.714
谵妄 (例,%)	9 (12)	8 (10.8)	0.052	0.819
恶心 (例,%)	10 (13.3)	11 (14.9)	0.072	0.788
瘙痒 (例,%)	7 (9.3)	6 (8.1)	0.070	0.791

注：VAS 为疼痛视觉模拟量表，计量数据以 Mean ± SD 表示

表 3 两组患者 PCL-5 评分及 PTSD 发生比较

Table 3 Comparison of PCL-5 score and occurrence of PTSD between the two groups

指标	丙泊酚组 (n=75)	七氟烷组 (n=74)	t/χ^2 值	P 值
PCL-5 评分	34.8 ± 6.2	31.4 ± 7.6	2.43	0.042
PTSD (例,%)	18 (24)	8 (10.8)	4.45	0.034

注：PCL-5 为创伤后应激障碍筛查量表 (第五版)，PTSD 为创伤后应激障碍，计量数据以 Mean ± SD 表示

伤时间与 PCL-5 评分程负相关 ($r=0.229, P<0.01$)，七氟烷组患者麻醉前受伤时间与 PCL-5 评分无显著负相关性 ($r=0.001, P=0.804$)。见图 2。

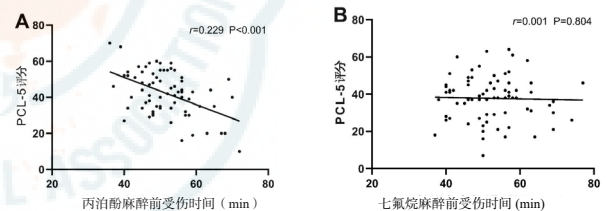


图 2 麻醉前受伤时间与手术后 1 个月时 PCL-5 评分相关性分析

Fig 2 Correlation analysis between the injury time and PCL-5 score at 1 month after surgery

2.2.3 急诊外伤患者术后 PTSD 危险因素分析

通过 logistic 回归分析评估急诊外伤患者术后 PTSD 相关的危险因素，患者的性别、年龄、手术时间、创伤的严重程度等因素与 PTSD 发生率无显著影响，但是丙泊酚的使用为 PTSD 发生率的影响因素 ($P=0.004$)，见表 4。

表 4 急诊外伤患者术后 PTSD 相关影响因素的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of factors related to postoperative PTSD in emergency trauma patients

因素	OR 值	95%CI	P 值
性别	1.153	0.824~11.782	0.740
高血压	1.346	0.948~1.462	0.370
糖尿病	2.113	0.879~8.245	0.168
吸烟	2.075	0.902~5.641	0.415
受伤时间	2.942	0.857~11.376	0.089
术后谵妄	2.106	0.985~7.648	0.389
术后疼痛	1.678	0.784~10.237	0.685
丙泊酚	7.153	1.624~25.782	0.004
七氟烷	1.882	0.922~9.589	0.313

3 讨论

流行病学研究显示, 美国普通人群 PTSD 发病率为 7%~8%, 在作战士兵中发病率为 14%~16%^[5], 住院的外伤患者中有高达 23% 在出院后一年仍存在 PTSD 症状^[6]。本研究发现, 在 149 例急诊外伤手术的患者中, 术后一个月发生 PTSD 共 29 例, 发生率为 19.5%。丙泊酚麻醉患者 PTSD 发生率远高于七氟烷麻醉组患者。从以上结果我们可以看出, 急诊创伤患者 PTSD 发生率并不低, 而且 PTSD 的发生受到早期麻醉处理的影响。

国内外目前关于麻醉药物对 PTSD 直接影响的临床和基础研究非常有限。早前研究有报道氯胺酮、吗啡和咪达唑仑可能对战伤士兵 PTSD 的发生产生影响, 但研究结果不一致, 存在争议。一项临床回顾性分析报道车祸创伤患者在 ICU 早期应用丙泊酚为 PTSD 危险因素^[7]。但此项研究为回顾性研究, 干扰因素众多。故本研究进行前瞻性研究两种主要全身麻醉药物丙泊酚、七氟烷对急诊外伤患者术后 PTSD 发病率的影响。本研究发现丙泊酚麻醉患者 PTSD 发生率远高于七氟烷麻醉组患者, 与早前回顾性研究结果一致。

PTSD 发病机制复杂, 目前仍不清楚其确切神经生物学机制。研究发现 PTSD 核心症状群之一反复重现创伤性体验与恐惧记忆异常强化有关。一般认为麻醉药物具有遗忘作用, 但最新研究发现, 丙泊酚对情绪性记忆具有不同寻常的强化作用。一项动物实验发现, 在实验动物接受条件性恐惧刺激后 1 h 内给予丙泊酚麻醉可显著增强动物恐惧记忆, 但超过 1 h, 丙泊酚对恐惧记忆无明显影响, 被认为丙泊酚可能在恐惧记忆早期巩固阶段强化记忆痕迹^[8]。为此, 本研究单独分析麻醉前受伤时间与丙泊酚、七氟烷麻醉后 1 个月 PCL-5 评分的相关性。结果显示丙泊酚组患者麻醉前受伤时间与 PCL-5 评分呈负相关, 七氟烷组患者麻醉前受伤时间与 PCL-5 评分无显著负相关性。这一发现与动物实验一致, 提示在创伤早期越早应用丙泊酚可能对创伤性记忆强化程度越强, 进而促进 PTSD 发生。

PTSD 发生可能与多种因素相关, 如性别、疼痛、创伤严重程度、吸烟等^[9-10]。本研究为进一步寻找相关危险因素, 对所有参与者进行 logistic 回归分析评估急诊外伤患者术后 PTSD 相关的危险因素, 患者的性别、年龄、手术时间、创伤的严重程度等因素对 PTSD 发生率无显著影响, 但是丙泊酚的使用为 PTSD 发生率的影响因素。

综上所述, 外伤患者早期急诊手术中, 选择七氟烷进行全身麻醉相比丙泊酚麻醉对减少术后 PTSD 发生具有一定应用价值。因此, 针对外伤需要尽早行急诊手术的患者需要慎重选择麻醉药物, 未来也需要对该问题进行更为深入的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bisson JI, Cosgrove S, Lewis C, et al. Post-traumatic stress disorder[J]. *BMJ*, 2015, 351: h6161. DOI:10.1136/bmj.h6161.
- [2] Chin WS, Shiao JS, Liao SC, et al. Depressive, anxiety and post-traumatic stress disorders at six years after occupational injuries[J]. *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci*, 2017, 267(6): 507-516. DOI:10.1007/s00406-016-0762-x.
- [3] Qi W, Gevonden M, Shalev A. Prevention of post-traumatic stress disorder after trauma: current evidence and future directions[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2016, 18(2): 20. DOI:10.1007/s11920-015-0655-0.
- [4] Bowers ME, Ressler KJ. An overview of translationally informed treatments for posttraumatic stress disorder: animal models of Pavlovian fear conditioning to human clinical trials[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(5): E15-E27. DOI:10.1016/j.biopsych.2015.06.008.
- [5] Gates MA, Holowka DW, Vasterling JJ, et al. Posttraumatic stress disorder in veterans and military personnel: epidemiology, screening, and case recognition[J]. *Psychol Serv*, 2012, 9(4): 361-382. DOI:10.1037/a0027649.
- [6] Zatzick DF, Rivara FP, Nathens AB, et al. A nationwide US study of post-traumatic stress after hospitalization for physical injury[J]. *Psychol Med*, 2007, 37(10):1469-1480. DOI:10.1017/S0033291707000943.
- [7] Usuki M, Matsuoka Y, Nishi D, et al. Potential impact of propofol immediately after motor vehicle accident on later symptoms of posttraumatic stress disorder at 6-month follow up: a retrospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2012, 16(5): R196. DOI:10.1186/cc11681.
- [8] Hauer D, Ratano P, Morena M, et al. Propofol enhances memory formation via an interaction with the endocannabinoid system[J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(6): 1380-1388. DOI:10.1097/ALN.0b013e31821c120e.
- [9] 杨永圣, 张梦, 姚爱明, 等. 创伤疼痛对伤后早期创伤后应激障碍发病的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020,29(5):665-669. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.05.011.
- [10] Kolltveit S, Lange-Nielsen II, Thabet AAM, et al. Risk factors for PTSD, anxiety, and depression among adolescents in Gaza[J]. *J Traum Stress*, 2012, 25(2):164-170. DOI:10.1002/jts.21680.

(收稿日期:2020-11-26)

(本文编辑:郑辛甜)