

# 依达拉奉对老年患者卵巢癌根治术中脑氧代谢和术后谵妄的影响

邢伟萍 孙选

**【摘要】** 目的 评价依达拉奉对老年患者卵巢癌根治术中脑氧代谢和术后谵妄的影响。方法 选择我院2012年1~12月择期全麻复合硬膜外麻醉下行卵巢癌根治术患者60例,年龄60~70岁,体重50~80 kg。ASA分级I或II级。采用随机、双盲、对照法,将其随机分为两组( $n=30$ ):对照组(C组)和依达拉奉组(S组)。S组于麻醉诱导前将依达拉奉30 mg溶于100 ml生理盐水中,20 min内静脉滴注完毕;对照组给予等量生理盐水。于右颈内静脉逆行置管后即刻( $T_1$ )、手术开始后60 min( $T_2$ )、手术开始后120 min( $T_3$ )、术毕时( $T_4$ )采集桡动脉和右侧颈内静脉球部血,测血气分析,计算脑血流量/脑氧耗( $CBF/CMRO_2$ )、脑氧耗/脑糖耗比值( $CMRO_2/CMRglu$ )及乳酸生成量(ADVL);记录患者 $T_1\sim T_4$ 各时间点心率(HR)、脉搏血氧饱和度( $SpO_2$ )、平均动脉压(MAP)。术前、术后24 h、72 h采用意识错乱评估方法(CAM),记录术后谵妄发生情况。结果 与C组比较,S组 $CBF/CMRO_2$ 升高、 $CMRO_2/CMRglu$ 升高、ADVL降低,术后谵妄的发生率降低( $P<0.05$ )。与 $T_1$ 比较,S组 $T_2\sim T_4$  $CBF/CMRO_2$ 升高、 $CMRO_2/CMRglu$ 升高、ADVL降低( $P<0.05$ )。结论 依达拉奉可改善老年患者卵巢癌根治术中脑氧代谢从而降低术后谵妄的发生率。

**【关键字】** 自由基清除剂; 氧耗量; 老年人

**Effect of edaravone on brain oxygen metabolism and postoperative delirium in patients with radical hysterectomy for ovarian cancer** XING Wei-ping, SUN Xuan. Department of Gynaecology and Obstetrics, Qingdao Haici Hospital, Qingdao 266000, China

Corresponding author: SUN Xuan, Email: hcsunxuan@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the effect of edaravone on brain oxygen metabolism and postoperative delirium in patients with radical hysterectomy for ovarian cancer. **Methods** Sixty ASA I or II patients aged 60-70 yr weighing 50-80 kg undergoing elective operation on radical hysterectomy for ovarian cancer were randomly divided into 2 groups( $n=30$  each): control group(group C) received routine treatment only and edaravone group(group S) besides routine treatment. Edaravone 30 mg diluted in normal saline 100 ml was injected intravenously at 20 min before anesthesia. In group C, the equal volume of normal saline was injected instead. Blood gas analysis, glucose and lactic acid determination were carried out by taking blood samples from right internal jugular vein bulb and radial artery at different phase points: right internal jugular vein retrograde catheter immediately ( $T_1$ ), 60 min after operation ( $T_2$ ), 120 min after operation ( $T_3$ ), at the end of surgery ( $T_4$ ), recording MAP,HR, $SpO_2$ . Cerebral blood flow/cerebral metabolic rate of  $O_2$  ( $CBF/CMRO_2$ ), cerebral metabolic rate of  $O_2$ /cerebral metabolic rate of glucose ( $CMRO_2/CMRglu$ ) and advent volume of lactification (ADVL) were also calculated. CAM was used to evaluate the postoperative delirium at before and 24 h and 72 h after operation recording POD. **Results** POD and ADVL concentrations were significantly lower while  $CBF/CMRO_2$  and  $CMRO_2/CMRglu$  were higher in the S group. **Conclusion** Edaravone can improve brain oxygen metabolism in aged patients with radical hysterectomy for ovarian cancer and reduce the incidence of postoperative delirium.

**【Key words】** Free radical scavengers; Oxygen consumption; Aged

术后谵妄是术后数天内发生的一种可逆的急性精神紊乱综合征,是一种急性脑损伤的表现,临床最早

表现为淡漠和躁动,躁动易于识别,淡漠常易被忽视<sup>[1]</sup>。研究显示,非心脏手术谵妄发生可能与术中脑氧代谢失衡导致的组织性缺氧有关<sup>[2]</sup>。因此如何改善术中脑氧代谢预防术后认知功能障碍具有极为重要的临床意义。依达拉奉作为一种新型自由基清除剂对神经退行性疾病有防治作用。研究表明,依达拉奉通过抑制大

鼠脑内氧化应激损伤和减少神经细胞凋亡,改善阿尔茨海默病模型大鼠的认知功能损害<sup>[3]</sup>,但其能否改善老年患者术中脑氧代谢和预防术后谵妄尚无相关报道。本研究拟评价依达拉奉对老年患者卵巢癌根治术脑氧代谢和术后谵妄的影响。

## 资料与方法

1. 一般资料:本研究已获医院医学伦理评审委员会批准,所有患者或家属签署知情同意书。选择我院2012年1~12月择期全麻复合硬膜外麻醉下行卵巢癌根治术患者60例,年龄60~70岁,体重50~80 kg,ASA分级I或II级。采用随机、双盲、对照法,将其随机分为两组( $n=30$ ):对照组(C组)和依达拉奉组(S组)。排除标准:术前简易智能状态量表(MMSE)评分 $<23$ 分、心肺肝肾等功能严重异常、神经系统或精神病史[阿尔茨海默病(AD)、脑卒中、心理性疾病等]、严重高血压、严重心律失常、恶性肿瘤、血液系统疾病、长期服用抗精神病药物或镇静药物史、酗酒史、非甾体抗炎药过敏史、硬膜外穿刺禁忌证、术中输血、交流障碍或受教育程度低致使无法完成术前认知功能测试等其他极端情况。

2. 麻醉方法:患者术前常规禁饮食,无术前用药。入室后建立静脉通路输注林格液500 ml,常规监测心率(HR)、脉搏血氧饱和度( $SpO_2$ )、平均动脉压(MAP),局麻行桡动脉、右颈内静脉穿刺逆行置管至颈静脉球部以备采血(造影确定位置),颈静脉球部采血速度 $<2$  ml/min。麻醉诱导前20 min将依达拉奉30 mg(批号H20070051,吉林省博大制药有限责任公司,中国)溶于100 ml生理盐水中静脉滴注;对照组给予等量生理盐水。患者硬膜外麻醉选择 $L_1\sim 2$ 椎管间隙穿刺头端置管3~5 cm,给予2%利多卡因5 ml无相关并发症后再给予0.375%罗哌卡因5~10 ml,控制麻醉平面 $T_8\sim S_5$ ,麻醉平面明确后实施全麻,麻醉诱导依次静脉注射枸橼酸芬太尼 $3\ \mu\text{g}/\text{kg}$ ,丙泊酚 $1.5\sim 2\ \text{mg}/\text{kg}$ ,维库溴铵 $0.1\ \text{mg}/\text{kg}$ ,行气管插管术后连接麻醉机,维持呼气末二氧化碳分压( $P_{ET}CO_2$ ) $30\sim 40\ \text{mm Hg}$ ( $1\ \text{mm Hg}=0.133\ \text{kPa}$ )。麻醉维持采用靶控输注瑞芬太尼(效应室靶浓度为 $6\ \text{ng}/\text{ml}$ )和丙泊酚(效应室靶浓度为 $2.0\ \mu\text{g}/\text{ml}$ )至手术结束,间断静脉注射维库溴铵 $0.1\ \text{mg}/\text{kg}$ 维持肌松,术中BIS值 $40\sim 50$ ,同时做好保温工作,使鼻咽温在 $35.5\sim 37.5\ ^\circ\text{C}$ ,术中若MAP下降 $>$ 麻醉前30%则静脉注射麻黄碱 $5\sim 10\ \text{mg}$ ,心率下降 $<50$ 次/min则静脉注射阿托品 $0.3\sim 0.5\ \text{mg}$ 。手术结束前30 min停用维库溴铵,缝皮时停用瑞芬太尼和丙泊酚,术毕常规静脉注射新斯的明 $0.04\ \text{mg}/\text{kg}$ 和阿托品

$0.02\ \text{mg}/\text{kg}$ 拮抗残余肌松。待患者Steward评分 $>4$ 分,护送患者回病房。手术结束行硬膜外镇痛连接镇痛泵持续输注0.125%罗哌卡因 $2\ \text{ml}/\text{h}$ ,自控追加剂量 $0.5\ \text{ml}/\text{次}$ ,锁定时间15 min,持续时间为48 h,使VAS评分 $\leq 3$ 分,如VAS评分 $>3$ 分,见自控追加剂量,使VAS评分 $\leq 3$ 分。两组术后常规治疗。

3. 记录患者一般情况和手术情况:于右颈内静脉逆行置管后即刻( $T_1$ )、手术开始后60 min( $T_2$ )、手术开始后120 min( $T_3$ )、术毕时( $T_4$ )采集桡动脉和右侧颈内静脉球部血,测血气分析,计算脑血流量/脑氧耗比( $CBF/CMRO_2$ )、脑氧耗/脑糖耗比值( $CMRO_2/CMRGlu$ )及乳酸生成量(ADVL)。同时记录上述各时间点患者HR、 $SpO_2$ 、MAP。记录术前、术后24 h、72 h采用意识错乱评估方法(CAM),记录术后谵妄发生情况[诊断标准:(1)精神状态突然改变或起伏不定;(2)注意力散漫;(3)思维紊乱;(4)意识程度的改变,完全清醒以外的任何意识状态,如:警醒、嗜睡、昏睡或昏迷,具备(1)+(2)+(3)或者(1)+(2)+(4)即可诊断为谵妄<sup>[4]</sup>]。术后谵妄由一位神经内科医师进行评分判定。

计算公式如下: $CMRO_2\ (\text{ml}/\text{min})=[1.39\times Hb\times (SaO_2-SvO_2)+0.003\times (PaO_2-PvO_2)]\times CBF$ ;  
 $CMRGlu\ (\text{mmol}/\text{L})=(Glu_a-Glu_v)\times CBF$ ;  
 $CBF/CMRO_2=100/[1.39\times Hb\times (SaO_2-SvO_2)+0.03\times (PaO_2-PvO_2)]$ ;  
 $CMRO_2/CMRGlu\ (\text{ml}/\text{mmol})=[1.39\times Hb\times (SaO_2-SvO_2)+0.003\times (PaO_2-PvO_2)]/(Glu_a-Glu_v)$ ;  
 $ADVL\ (\text{mmol}/\text{L})=Lac_v-Lac_a$ 。其中 $Glu_a$ ( $Glu_v$ )为动脉(颈内静脉)血葡萄糖浓度( $\text{mmol}/\text{L}$ );  
 $Lac_a$ ( $Lac_v$ )为动脉(颈内静脉)血乳酸浓度( $\text{mmol}/\text{L}$ )。

4. 统计学分析:采用SPSS 17.0统计学软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,随机区组设计的计量资料采用单因素方差分析,重复测量设计的计量资料采用重复测量设计的方差分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,等级资料比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果

两组一般情况,手术情况、麻黄碱及阿托品使用率及各时点HR、 $SpO_2$ 、MAP比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1,2。

与C组比较,S组 $CBF/CMRO_2$ 升高、 $CMRO_2/CMRGlu$ 升高、ADVL降低,术后谵妄的发生率降低( $P<0.05$ ),与 $T_1$ 比较,S组 $T_2\sim T_4$  $CBF/CMRO_2$ 升高、 $CMRO_2/CMRGlu$ 升高、ADVL降低( $P<0.05$ );而C组 $T_2\sim T_4$  $CBF/CMRO_2$ 、 $CMRO_2/CMRGlu$ 、ADVL

表1 两组患者各时点HR、SpO<sub>2</sub>、MAP的比较(̄x±s)

组别	例数	指标	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
C组	30	HR(次/min)	83±8	72±8	72±8	90±9
		SpO <sub>2</sub> (%)	99±3	100	100	100
		MAP(mm Hg)	125±9	85±9	84±7	99±9
S组	30	HR(次/min)	84±7	71±9	71±8	91±9
		SpO <sub>2</sub> (%)	98±3	100	100	100
		MAP(mm Hg)	126±9	88±9	88±8	98±8

表2 两组患者一般情况和手术情况的比较(̄x±s)

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	手术时间(min)	晶体液输血量(ml)	P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> (mm Hg)	阿托品[例,(%)]	麻黄碱[例,(%)]
C组	30	64±3	66±7	183±37	1970±115	35±4	3(10)	7(23)
S组	30	65±3	65±7	189±38	1890±116	34±6	4(13)	6(20)

表3 两组患者各时点脑氧代谢指标的比较(̄x±s)

组别	例数	指标	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
C组	30	CBF/CMRO <sub>2</sub>	20.87±1.78	13.33±0.67	14.23±0.88	16.19±0.58
		CMRO <sub>2</sub> /CMRGlu	205±5	189±5	194±11	200±28
		ADVL(mmol/L)	-0.041±0.011	0.156±0.121	0.098±0.023	0.043±0.011
S组	30	CBF/CMRO <sub>2</sub>	20.79±0.58	18.26±3.86 <sup>ab</sup>	19.79±5.29 <sup>ab</sup>	20.53±3.67 <sup>ab</sup>
		CMRO <sub>2</sub> /CMRGlu	204±14	229±27 <sup>ab</sup>	231±15 <sup>ab</sup>	246±17 <sup>ab</sup>
		ADVL(mmol/L)	-0.032±0.012	-0.014±0.009 <sup>ab</sup>	-0.009±0.002 <sup>ab</sup>	-0.005±0.001 <sup>ab</sup>

注:与C组比较,\*P<0.05;与T<sub>1</sub>比较,<sup>b</sup>P<0.05

表4 两组患者术后24h、72h术后谵妄发生率的比较[例,(%)]

组别	例数	术后24h	术后72h
C组	30	7(23.4)	3(10.0)
S组	30	4(13.3) <sup>a</sup>	1(3.3) <sup>a</sup>

注:与C组比较,\*P<0.05

比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表3,4。

## 讨论

依达拉奉是一种小分子量的、强效的羟自由基清除剂及抗氧化剂,其血脑屏障穿透率为60%,静脉给药后可以清除大脑内具有高度细胞毒性的羟自由基。本研究依据药品说明书使用30mg依达拉奉。

术后谵妄常发生于术后1~2d,Morrison等<sup>[5]</sup>证实疼痛是术后谵妄发生的主要危险因素之一,因此本研究使用镇痛泵持续到术后48h,使VAS评分≤3分。谵妄评定方法是由美国Inouye教授根据美国精神障碍诊断与统计手册第3版修订本谵妄的诊断标准编制的,在国外用于老年谵妄的临床辅助诊断,具有较好的信度和效度,2~5min就可完成评定,适于临床使用。因此本研究使用该方法评估谵妄情况。

颈静脉球部是颈内静脉在颅底部的膨大部分,该部位不含颅外静脉回流的血液,能较好地反映脑组织氧供和氧耗关系。有研究发现,右侧颈静脉球部血氧饱和度(SjvO<sub>2</sub>)降低至55%以下提示脑供氧不能满足脑代谢的需要,从而出现颈内静脉血氧去饱和<sup>[6]</sup>。因此

本研究采用右颈内静脉球部血液监测脑氧代谢情况。

随着年龄的正常增长,老年患者脑血流、CBV、CMRO<sub>2</sub>均有不同程度的下降。CBF/CMRO<sub>2</sub>比值是反应脑血流与代谢匹配的重要指标,比值下降,脑血流相对或绝对不足。理论上,1mol葡萄糖完全氧化需6mol的氧,若CMRO<sub>2</sub>/CMRGlu比值降低,脑氧供不能满足葡萄糖的有氧氧化,必定发生无氧糖酵解导致ADVL升高。本研究采用CMRO<sub>2</sub>/CMRGlu比值来观察葡萄糖代谢变化。本研究结果提示依达拉奉可改善脑氧代谢满足葡萄糖的有氧氧化,使脑组织不发生无氧糖酵解,最后也不会导致乳酸堆积。其机制可能是:有效促进血管调理素的生物活性,抑制神经炎症,增强血管修复功能发挥脑保护作用<sup>[7]</sup>;通过多个途径减少自由基的产生,减轻自由基对组成细胞磷脂膜的多聚不饱和脂肪酸的氧化损伤,延缓神经元死亡,减轻神经功能障碍<sup>[8]</sup>;抑制海马区CA1细胞凋亡过度发生,改善受损的海马区CA1细胞<sup>[9]</sup>;减轻自由基导致的级联损伤,延迟神经细胞死亡,减轻脑水肿和脑组织损伤<sup>[10]</sup>。依达拉奉是否通过其他机制改善脑氧代谢还有待进一步研究。

术后谵妄是伴有注意力、感受、思维、记忆、精神运动和睡眠周期障碍的短暂性的器质性脑综合征<sup>[11]</sup>。随着人寿命的延长,为提高生活质量而接受重大手术的高龄患者日益增加,术后有相当一部分的患者出现精神症状,尤为多见的是术后谵妄,约为8%~78%<sup>[12]</sup>。

此外,术后谵妄不仅会增加褥疮、肺部感染、跌伤和静脉血栓的发病率,而且能引发患者抑郁或自残,使患者的住院时间延长,医护人员的负荷、家庭和社会的经济负担都大大加重<sup>[13]</sup>。尽管老年人术后较易出现术后谵妄这一观点得到广泛认同,但对于老年患者术后谵妄的持续时间各种报道很不一致。有报道认为术后谵妄多发生在术后 24~72 h,均以夜间为重。本研究结果与王晓山等<sup>[14]</sup>研究一致,而依达拉奉组术后 24 h、72 h 谵妄的发生率为 11.6%和 1.5%,较对照组明显降低。说明依达拉奉可通过改善脑氧代谢从而减少术后谵妄的发生率。

综上所述,依达拉奉可改善卵巢癌根治术患者术中脑氧代谢从而降低术后谵妄的发生率。为预防老年患者术后谵妄提供了新的思路,但其广泛应用还需进一步采用多中心、更大样本的临床研究。

参 考 文 献

[1] 余斌,何康梅,张晓庆. 麻醉方式对老年创伤术后早期认知功能的影响. 临床麻醉学杂志, 2010, 26: 110-112.  
 [2] 马昊,欧阳文,莫逸,等. 术后谵妄老年病人脑葡萄糖代谢的变化及右美托咪定对其影响. 中华麻醉学杂志, 2012, 32: 1417-1420.  
 [3] 周珊珊,刘丽娜,冯连荣,等. 依达拉奉对阿尔茨海默病模型大鼠认知损害的保护作用和脑内 Bcl-2 表达的影响. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28: 708-711.  
 [4] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of

mental disorders IV-TR Edition. Washington(DC): American Psychiatric Association, 2000.  
 [5] Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hipfracture. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2003, 58: 76-81.  
 [6] 曾德亮,冯亚平,贺纯静,等. 星状神经节阻滞对心脏瓣膜置换术患者脑氧代谢的影响. 临床麻醉学杂志, 2010, 26: 702-703.  
 [7] 范元. 依达拉奉治疗脑卒中后轻中度血管性认知功能损害临床研究. 中国实用医药, 2010, 5: 164-165.  
 [8] 汪青松,刘学春,管叶明. 依达拉奉改善一氧化碳中毒迟发性脑病大鼠学习记忆能力和海马 CA1 区神经元的研究. 中国临床保健杂志, 2012, 15: 277-279.  
 [9] 刘学春,管叶明,刘红娟,等. 依达拉奉改善急性一氧化碳中毒性脑病大鼠空间记忆及海马神经元凋亡的研究. 中国工业医学杂志, 2011, 24: 175-178.  
 [10] 黄承红,蔡志友,曾令琼. 依达拉奉对脑出血患者血清 IL-1β、TNF-α 影响的研究. 重庆医学, 2008, 37: 728-729.  
 [11] Allen SR, Frankel HL. Postoperative complications: delirium. Surg Clin North Am, 2012, 92: 409-431.  
 [12] 姚月勤,王东信,史成梅. 右美托咪定对老年重症患者术后谵妄的影响. 临床麻醉学杂志, 2012, 28: 700-702.  
 [13] Krenk L, Rasmussen LS, Hansen TB, et al. Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty. Br J Anaesth, 2012, 108: 607-611.  
 [14] 王晓山,刘沛,王东信,等. 氟比洛芬酯复合舒芬太尼镇痛对骨科患者术后谵妄发生率的影响. 临床麻醉学杂志, 2012, 28: 152-154.

(收稿日期: 2013-06-17)

(本文编辑: 吴莹)

邢伟萍, 孙选. 依达拉奉对老年患者卵巢癌根治术中脑氧代谢和术后谵妄的影响 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7 (17): 7817-7820.

