

· 论 著 ·

血浆稳态氧化氮产物与老年颌面外科手术术后谵妄的关系*

郁 葱¹, 陈思路¹, 张 青¹, 肖水生², 罗玉琳¹

(重庆医科大学附属口腔医院: 1. 麻醉科; 2. 颌面外科 400015)

摘要:目的 观察老年颌面外科手术患者全身麻醉术后谵妄(PD)的发病率, 研究血浆稳态氧化氮产物浓度与 PD 的关系。方法 选择 30 例颌面外科手术患者, 年龄大于或等于 60 岁, 采用静吸复合麻醉, 记录术前(T₀), 术毕(T₁), 术后 12、24、48h (T₂、3、4) PD 等级评分[采用谵妄评定量表 98 修订版(DRS-R-98), DRS-R-98 评分高于 15.25 分者诊断为 PD]; 并测定血浆稳态氧化氮产物(NO_x)浓度。结果 NO_x 浓度在 T₁、2、3 明显低于 T₀, 差异有统计学意义($P < 0.01$); T₃、4 DRS-R-98 评分明显高于 T₀, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。手术后 4d 内发生 PD 者 NO_x 浓度在 T₁、2、3 明显高于未发生 PD 者, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 老年颌面外科 PD 发生率为 20%; NO_x 浓度与 PD 相关, 可以作为老年颌面外科 PD 的预警指标。

关键词: 手术后谵妄; 老年患者; 稳态氧化氮产物; 谵妄等级评分修订版

中图分类号: R782.05; R619.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)04-0388-02

Relationship between plasma concentrations of stable nitric oxide products and postoperative delirium after oral-maxillofacial surgery in elderly patients*

YU Cong¹, CHEN Si-lu¹, ZHANG Qing¹, et al.

(1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Stomatology Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China)

Abstract: Objective To determine the incidence of postoperative delirium (PD) after oral and maxillofacial surgery under general anesthesia in old patients and to examine its association with plasma concentrations of stable nitric oxide (NO_x) products. **Methods** Thirty patients who were above 60 years old underwent elective oral-maxillofacial surgery. The score of Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98) was recorded before operation (T₀), at the end of operation (T₁), 12h (T₂), 24h (T₃) and 48h (T₄) postoperation. Serial measurements of serum concentrations of stable nitric oxide products (nitrate/ nitrite, NO_x) were also performed at the same time. **Results** The concentrations of plasma stable nitric oxide products at T₁, T₂ and T₃ were much lower than that at T₀ significantly ($P < 0.01$). However the score of DRS-R-98 at T₃, 4 was much higher than that at T₀ significantly ($P < 0.01$). The concentrations of plasma stable nitric oxide products of those who suffered PD at T₁, 2, 3 were much higher than those who hadn't suffered PD ($P < 0.01$). **Conclusion** The incidence of postoperative delirium is 20% after oral and maxillofacial surgery. Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are associated with postoperative delirium and maybe a potential biochemical predictor of postoperative delirium.

Key words: postoperative delirium; elderly patient; stable nitric oxide products; delirium rating scale-revised-98

谵妄是一种由多种原因引起的急性可逆性意识障碍, 以认知、情感、注意、意识水平、自我感知与精神运动性行为等功能出现波动性紊乱为特征, 是老年患者全麻后常见严重并发症, 手术后谵妄(postoperative delirium, PD)在非心脏择期手术后的发生率为 5%~15%^[1-2], 谵妄被认为与早期手术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)有关^[3]。在某些情况下, 谵妄可能是 POCD 的一个重要原因或可能同时存在。已有研究发现稳态氧化氮产物(stable nitric oxide products, NO_x, 硝酸盐/亚硝酸盐)浓度与 POCD 发生率有明显关系, 而 NO_x 浓度与 PD 的关系尚未阐明^[4]。所以作者观察老年患者颌面外科手术术后谵妄的发生率, 研究 NO_x 浓度与 PD 的关系。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择行口腔颌面部恶性肿瘤根治或创伤修复术患者 30 例, 年龄大于或等于 60 岁, 男女不限, ASA(美国麻醉师协会根据患者体质状况和对手术危险性进行的分级) II~III 级, 所有患者无中枢神经系统疾病、心脏和神经系统手术史

及服用硝酸甘油、抗抑郁药物及其他药物依赖史。手术前简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分小于 24 分者不纳入试验^[5]。30 例患者中男 17 例, 女 13 例; 年龄(68.78±8.17)岁。受教育年限(9.33±4.31)年, 术前 MMSE 评分为(26.15±2.01)分。

1.2 麻醉及镇痛方法 患者手术时间(284.44±103.21)min, 均采用全身麻醉, 麻醉诱导采用芬太尼 2~3μg/kg、丙泊酚 2mg/kg、阿曲库铵 0.6mg/kg, 吸入 1~1.2MAC 异氟烷, 术中芬太尼及肌松剂根据需要间断给予。术中均采用机械通气, 维持呼气末二氧化碳分压(P_{ET}CO₂) 35~45mm Hg, 术中连续监测心电图(ECG)、心率(HR)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、中心静脉压(CVP)等, 均输注复方电解质液和 6%羟乙基淀粉, 观察期间不输库血和血制品。术后采用芬太尼 16μg·kg⁻¹·d⁻¹持续静脉自控镇痛。

1.3 标本采集和检测 于术前(T₀), 术毕(T₁), 术后 12、24、48h (T₂、3、4)采集中心静脉血 5mL 置于 4℃肝素管中, 离心半径 12.5cm, 2 000r/min 离心 10min 后取上清液, -20℃冷冻保

* 基金项目: 重庆医科大学校级科研资助项目(XBYB2008055)。

表 1 术后 4d 发生 PD 组与未发生 PD 组血浆 NOx 浓度比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	T0	T1	T2	T3	T4
发生 PD 组	24.00 \pm 2.35*	18.00 \pm 0.90*	18.90 \pm 1.55*	16.00 \pm 0.80*	26.60 \pm 4.75*
未发生 PD 组	17.00 \pm 5.00	12.00 \pm 3.95	12.00 \pm 2.93	11.00 \pm 2.00	18.00 \pm 5.60

与未发生 PD 组比较, * : $P < 0.01$ 。

存待测。采用硝酸还原酶法测定 NOx 水平,试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.4 谵妄评估方法 采用谵妄评定量表 98 修订版 (delirium rating scale-revised-98, DRS-R-98) 作为评估手术后谵妄的方法。DRS-R-98 包括 16 个评分项 (3 个诊断项和 13 个症状项), 症状项包括睡眠周期紊乱、知觉障碍及幻觉、妄想、情感的不稳定性、语言、思维形式障碍、精神运动性兴奋、精神运动性抑制、定向力、注意力、短期记忆、长期记忆和视觉空间能力等, 每项 0~3 分, 诊断项 0~2 或 0~3 分, 共计 46 分, 分值越高谵妄程度越重。诊断谵妄的临界值设定为 15.25 分^[6]。由同一医师对患者 T0、T1、T2、T3、T4 等各时段进行谵妄评估。

1.5 统计学方法 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, NOx 浓度比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 用 SAS8.0 统计软件进行分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 DRS-R-98 评分 T3[(18.43 \pm 11.12)分]、T4[(19.44 \pm 11.06)分]明显高于 T1[(6.39 \pm 2.66)分], 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 PD 发生率及其与 NOx 浓度的关系 术后 4d 内发生谵妄 6 例, 发生率为 20%。发生 PD 者 NOx 浓度比未发生 PD 者 NOx 浓度明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

3 讨 论

PD 比 POCD 表现更早更广泛, 两者容易混淆, PD 者意识障碍常以注意力分散、睡眠倒错等表现为主^[7]; 而 POCD 则以包括记忆、计算、时空间定向、结构能力、执行能力、语言理解和表达及应用等方面能力下降为特点, 与痴呆表现有相同之处。目前研究发现两者很可能是手术后脑功能下降这一相同过程的不同阶段^[3]。

本研究发现老年颌面外科手术围术期 NOx 浓度与 PD 有关。术后 4d PD 发生率为 20%, 稍高于非心脏手术后 PD 的发生率 (5%~15%)^[1]。原因可能是作者采用的是 DRS-R-98 作为诊断和评估 PD 标准, 而非常用的 MMSE, 已有研究认为目前常用的 MMSE 对诊断 PD 或 POCD 有不足之处^[7]。故本研究采用目前对谵妄评估和诊断比较成熟和敏感的方法, 即谵妄评定量表 (Delirium Rating Scale, DRS), 该量表是根据美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版 (DSM-IV) 建立的更为简练的诊断系统。DRS-R-98 是在 DRS 基础上修订后不但可以用于诊断, 还可以用于评估谵妄严重程度, 有较高的灵敏度 (91%~100%) 和特异度 (85%~100%)^[8]。该量表包括谵妄诊断和严重程度两部分, 共 16 项, 涵盖了语言、思维、运动和认知等范畴, 本研究利用该量表统一对所有病例手术后脑功能进行量化评估, DRS-R-98 对其他精神障碍特别是痴呆的区分更为明确^[7]。

一氧化氮 (NO) 在体内半衰期很短, 因而测定其浓度很困难。但稳态和无活性的氧化氮产物, 如亚硝酸盐 (NO_2^-) 和硝酸盐 (NO_3^-) 含量能够测定, 可以间接估计内源性氧化氮产物

浓度。本研究结果显示, 老年患者术后血清 NOx 浓度开始降低持续至 24h, 48h 恢复正常水平, 估计与患者手术第 1 天就开始进食有关。术后发生 PD 患者术前血清 NOx 浓度比未发生 PD 者高, 可能与患者术前合并存在隐匿的脑血管病有关, 如动脉粥样硬化、高血压及合并脑微血栓形成等^[4]。手术后 4d 发生 PD 者血清 NOx 浓度高于未发生 PD 者, 其机制尚不明确, 但结果与脑缺血时脑释放氧化氮影响一致^[9]。急性全脑缺血动物模型实验显示, 神经元一氧化氮合酶 (nNOS) 在数分钟内和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 在数小时内表达上调, 结果导致脑内 NO 释放明显增加, 其活性明显增强。NO 是脑损伤后重要的介质, 同时在脑损伤修复过程中起重要作用。NO 通过氧化损伤、能量代谢障碍、破坏 DNA、抑制 DNA 合成和诱发凋亡而加重脑损伤, 在麻醉、麻醉药物以及手术通过影响脑代谢从而导致术后脑功能下降, 从而表现出 PD 以及 POCD 等症状。本研究发现在 T3、T4 时段发生 PD 者 NOx 浓度明显高于未发生 PD 者, 与 DRS-R-98 评分在该时段明显高于 T0 相吻合。

长期以来谵妄和痴呆 (Dementia) 被认为是完全独立的病理状态, 诊断及治疗也有所不同^[10]。但目前越来越多证据表明两者有密切的联系, 两者有共同的病理生理机制, 如脑代谢下降、炎症和胆碱能神经元功能下降等^[11]。Rudolph 等^[3]通过对 1 218 例 60 岁以上择期手术病例研究发现, 术后 3d 内发生谵妄者在术后 7d 发生认知功能障碍的比例升高 (17%), 并认为两者是术后脑功能下降的一个连续过程。

PD 以及 POCD 产生的原因可能是以下因素综合作用的结果: (1) 全身麻醉药物对乙酰胆碱受体作用导致中枢胆碱能神经元传递抑制而引起认知减退和记忆损伤; (2) 由于麻醉、手术等病理生理过程导致中枢神经系统氧化应激从而参与了神经纤维缠结以及促进神经细胞凋亡的过程, 而神经纤维缠结和神经细胞凋亡是阿尔茨海默病的典型病理改变^[12]。所以 NOx 作为中枢神经系统发生氧化应激的标志物参与了手术后脑功能变化的病理生理过程, 但其具体来源和导致神经细胞损伤从而发生 PD 的分子机制尚不清楚, 这也是本研究的局限之处以及需要进一步研究解决的问题。

综上所述, 围手术期血浆 NOx 浓度与 PD 相关, 已有研究表明术后 2h 或 4h 血浆 NOx 浓度 (22 $\mu\text{g/L}$) 可作为推测发生 POCD 的最低阈值^[4]。本研究结果显示, 围手术期 NOx 浓度与 PD 密切相关, 可以通过检测 NOx 浓度变化来预测 PD 以及 POCD 的发生, NOx 浓度高的老年患者发生 PD 的可能性增加。

参考文献:

[1] Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2003, 17(2):259.
 [2] 吴芸芸. 老年颈椎病人全麻术后出现谵妄 1 例[J]. 广东医学, 2008, 29 (3):350. (下转第 392 页)

CT 扫描时均出现了腹水,而 A 组中 3 例观察期兔未出现腹水,也未见腹腔粘连,因此说明腹腔粘连的产生与上述腹水的产生原因相同。虽然出现了腹腔粘连,但是在观察期中没有发现这 4 只兔进食及活动状态异常的现象,说明腹腔粘连并未引起其他严重的并发症。

同临床上其他射频增效的方法相比,50% AAHS 溶液注射可同射频消融一样经皮注射到靶位置,操作非常简单、容易,微创,且效果显著。通过本次实验,作者注意到虽然 50% AAHS 溶液作为射频消融增效剂能够增加射频毁损区的范围,但同时并发症的发生率也相对较高,达到 50%(6/12),而且本研究是在开腹直视的情况下进行,尚未出现临近脏器损伤的严重并发症。在临床患者的应用过程中多数采用经皮途径,特别是治疗较大肿瘤时使用较大剂量的 50% AAHS 溶液时,反流量也会随之增加,就有可能使周围器官发生损伤,此时在应用该增效剂时就应十分注意严重并发症的产生。作者认为,随着科技的不断进步,很快就会研制出可以控制溶液反流的仪器,那时 50% AAHS 引起的并发症将大大减少,特别是严重的并发症基本可以避免,其作为射频增效剂就会得到临床应用。

综上所述,将射频消融与 50% AAHS 溶液同时注射虽然可产生相应的并发症,但是随着时间的推移,并发症可缓解或消失,因此 50% AAHS 作为射频消融增效剂是安全、可行的。

参考文献:

- [1] Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, et al. Tumor ablation with radio-frequency energy[J]. *Radiology*, 2000, 217(3): 633.
- [2] Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: challenges and opportunities-part II [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2001, 12(8): 1135.
- [3] Dodd GD, Frank MS, Aribandi M, et al. Radiofrequency

thermal ablation: computer analysis created by overlapping ablations[J]. *Am J Roentgenol*, 2001, 177(4): 777.

- [4] Lee JM, Lee YH, Kim YK, et al. Combined treatment of radiofrequency ablation and acetic acid injection: an in vivo feasibility study in rabbit liver[J]. *Eur Radiol*, 2004, 14(6): 1303.
- [5] Lobo SM, Afzal KS, Kruskal JB, et al. Radiofrequency ablation: modeling the enhanced temperature response to adjuvant nacl pretreatment[J]. *Radiology*, 2004, 230(1): 175.
- [6] Lee JD, Lee JM, Kim SW, et al. MR imaging histopathologic correlation of radiofrequency thermal ablation lesion in a rabbit liver model: observation during acute and chronic stages[J]. *Korean J Radiol*, 2001, 2(3): 151.
- [7] 郑科, 王洪林. 肝癌的射频消融联合治疗研究进展[J]. *重庆医学*, 2006, 35(20): 1911.
- [8] 陈翔, 王洪林, 李贤, 等. 射频消融联合表阿霉素对兔肝 VX2 肝癌微血管密度和细胞增殖的影响[J]. *重庆医学*, 2005, 34(12): 1841.
- [9] 崔生达. 射频消融术治疗肝癌的临床疗效与并发症观察[J]. *广东医学*, 2008, 29(7): 1100.
- [10] Goldberg SN, Ahmed M, Gazelle GS, et al. Radio-frequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating and coagulation-phantom and porcine liver study[J]. *Radiology*, 2001, 219(1): 157.
- [11] 蒋宝国, 徐克, 何东风. 不同辅助性试剂对肝脏射频消融增效作用的实验研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2006, 17(1): 21.

(收稿日期: 2009-07-10 修回日期: 2009-08-15)

(上接第 389 页)

- [3] Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction[J]. *Anaesthesia*, 2008, 63(9): 941.
- [4] Iohom G, Szarvas S, Larney V, et al. Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are predictive of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy[J]. *Anesth Analg*, 2004, 99(4): 1245.
- [5] Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45(3): 275.
- [6] Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, et al. Validation of the delirium rating scale-revised-98: Comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001, 3(5): 229.
- [7] Meagher D, Moran M, Raju B, et al. Phenomenology of delirium: Assessment of 100 adult cases using standardised measures[J]. *British Journal of Psychiatry*, 2007, 190(3): 135.

- [8] Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, et al. Validation of the delirium rating scale-revised-98: Comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001, 13(5): 229.
- [9] Endoh M, Maiese K, Wagner J. Expression of the inducible form of nitric oxide synthase by reactive astrocytes after transient global ischemia[J]. *Brain Res*, 1994, 651(1): 92.
- [10] 胡华, 邓伟, 杨辉, 等. 奥氮平与氟哌啶醇治疗老年性谵妄的前瞻性随机对照研究[J]. *重庆医学*, 2004, 33(8): 1234.
- [11] Xie ZC, Dong YL, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid β protein levels[J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(5): 988.
- [12] 叶静, 翟红珍. 氧化应激与阿尔茨海默病[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(9): 117.

(收稿日期: 2009-07-18 修回日期: 2009-08-09)