

## 依达拉奉对老年患者膝关节置换术后认知功能的影响

谭宇桔, 徐志鹏, 姜雨鸽, 张宏

解放军总医院 麻醉手术中心, 北京 100853

**摘要:** **目的** 观察氧自由基清除剂依达拉奉预处理对老年患者膝关节置换术后认知功能的影响。**方法** 选择2014年5-9月在我院择期全麻下行全膝关节置换术的老年患者90例, 年龄60~79岁, ASA I~II级, 术前简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)评分 $\geq 23$ 分, 随机分为2组, 依达拉奉组(E组)和对照组(C组), 每组45例, 分别于麻醉诱导前30 min给予依达拉奉0.5 mg/kg(E组)和等量的氯化钠注射液(C组)。于术前1 d(T0)、术后第1天(T1)、术后第5天(T2)采用国际术后认知功能障碍研究协作组(international study of postoperative cognitive dysfunction, ISPOCD)推荐的量表对患者的认知功能进行评估。**结果** T0时两组神经心理学评估量表评分无统计学差异( $P > 0.05$ )。两组术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)发生率在T1时E组11.11%、C组33.33%;在T2时E组6.67%、C组22.22%, T1、T2时, E组POCD的发生率均低于C组( $P=0.01$ ,  $P=0.04$ )。**结论** 依达拉奉预处理可以降低老年患者膝关节置换术POCD的发生率, 改善老年患者的术后认知功能。

**关键词:** 依达拉奉; 老年人; 膝关节置换术; 术后认知功能障碍

**中图分类号:** R 614 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2015)05-0473-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.05.018

**网络出版时间:** 2015-02-09 10:32

**网络出版地址:** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150209.1032.001.html>

## Effects of edaravone on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing knee replacement surgery

TAN Yujie, XU Zhipeng, JIANG Yuge, ZHANG Hong

Anesthesia and Operation Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZHANG Hong. Email: mazuimao301@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the influence of edaravone on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing knee replacement surgery. **Methods** Ninety ASA I - II elderly patients aged from 65 to 79 years old with MMSE score  $\geq 23$  who underwent knee arthroplasty surgery in our hospital from May to September in 2014 were randomly divided into edaravone group (group E, n=45) and control group (group C, n=45). Patients in group E were given edaravone accounting for 0.5 mg/kg while the same amount of sodium chloride injection in group C was given 30 min before anesthesia induction. The cognitive function of the patients was assessed preoperative, on the 1st and 5th postoperative day with the scale recommended by the international study of postoperative cognitive dysfunction. **Results** On the 1st postoperative day, the incidence of postoperative cognitive dysfunction were 11.11% and 33.33% in group E and group C; On the 5th postoperative day, the corresponding data was 6.67% and 22.22%, respectively. On the 1st and 5th postoperative day, the incidence of POCD in group E was lower than that of group C ( $P=0.01$ ,  $P=0.04$ ). **Conclusion** The data indicate that edaravone pretreatment can reduce the occurrence of POCD in elderly patients undergoing knee arthroplasty, improve the postoperative cognitive function of senile patients.

**Keywords:** edaravone; aged; knee arthroplasty; postoperative cognitive dysfunction

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年患者术后常见的中枢神经系统并发症, 包括记忆力、抽象思维、定向力障碍, 伴有语言理解能力和社会融合力减退<sup>[1]</sup>。目前POCD的发病机制尚不明确, 研究表明可能是多种因素相互作用的结果。随着研究的进展, 人们逐

渐认识到活性氧损伤在POCD中的作用<sup>[2]</sup>。依达拉奉作为一种新型的氧自由基清除剂, 在脑保护的临床应用中取得了较好的疗效<sup>[3]</sup>。但依达拉奉能否改善老年膝关节置换术患者的术后认知功能还未见报道。本研究观察依达拉奉预处理预防老年患者膝关节置换术后POCD发生的可行性。

### 资料和方法

**1 病例选择与分组** 选择2014年5-9月在我院择期全麻下行膝关节置换术的患者90例, ASA分级为I~II级, 年龄60~79岁, 其中男15例, 女75例; 按入院顺序随机分为依达拉奉组(E组,

收稿日期: 2014-11-14

基金项目: 总后勤部卫生部保健专项科研课题(13BJZ38)

Supported by the Health Care Project of Health Ministry of General Logistic Department of PLA(13BJZ38)

作者简介: 谭宇桔, 女, 在读硕士。Email: tanlyujie6@163.com

通信作者: 张宏, 女, 博士, 主任医师, 博士生导师。Email: mazuimao301@163.com

n=45) 和对照组 (C 组, n=45)。排除标准: 术前使用简易智能量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分  $\leq 23$  分的患者, 既往有精神疾病史, 有中枢神经系统疾病, 有冠心病, 肝、肾功能或血液系统有严重异常, 术前长期服用抗抑郁药物及镇静剂者, 有依达拉奉过敏史, 有严重的视力听力障碍者, 有心理疾病无法与医师交流及不能完成术前神经精神功能测验者。所有愿意参加本研究的患者均签署知情同意书。

**2 麻醉和监测方法** 患者入室后开放静脉通道, 采用多功能监测仪 (Philips Medizin Systeme Boblingen GmbH Mp50, 德国) 常规监测无创血压、心率、心电图及脉搏血氧饱和度。麻醉诱导采用快速诱导, 静注咪唑啉  $0.03 \text{ mg/kg}$ 、丙泊酚  $1 \sim 2 \text{ mg/kg}$ 、芬太尼  $2 \sim 4 \mu\text{g/kg}$ , 患者意识消失后, 静注顺苯磺酸阿曲库铵  $0.1 \sim 0.2 \text{ mg/kg}$ 。插管成功后行机械通气, 吸入 70% 氧气, 潮气量  $8 \sim 10 \text{ ml/kg}$ , 呼吸频率  $10 \sim 12/\text{min}$ , 流量为  $2 \text{ L/min}$ , 维持呼气末二氧化碳分压  $35 \sim 40 \text{ mmHg}$  ( $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ )。术中持续吸入 1% ~ 2% 七氟醚、输注丙泊酚和瑞芬太尼维持麻醉, 脑电双频指数值维持在  $40 \sim 60$ , 术中血压波动不超过基础值的 20%。间断按需给予顺苯磺酸阿曲库铵维持肌松, 术后均采用静脉自控镇痛 (舒芬太尼  $2 \mu\text{g/kg} +$  昂丹司琼  $24 \text{ mg}$ , 用 0.9% 氯化钠注射液稀释至 90 ml)。术中不使用抗炎药物。

**3 给药方法** 试验组诱导前将依达拉奉 (南京先声东元制药有限公司) 按  $0.5 \text{ mg/kg}$  的剂量溶于 100 ml 0.9% 氯化钠注射液中, 30 min 内静滴完毕; 对照组在相同的时间给予等量 0.9% 氯化钠注射液。

**4 神经心理学评估系列量表** 本研究的神经心理学测试包括 6 个量表: 1) 简易精神状态检查表。2) 霍普斯金词汇学习测验 - 修订版<sup>[4]</sup> (Hopkins Verbal Learning Test-Revised, HVLTR), 测试者向被试者读包括 12 词语的一组词, 一共读 3 次。在每次测试者读过之后, 要求被测者回忆这些词语。测试者记录每次被测者回忆出的正确单词数。25 min 后, 再记录被试者回忆出正确的单词数。本测验把 3 次测验的总分和延迟回忆分作为测量指标 (即为表 2 中 A 与 B 两部分结果)。分值越高, 说明成绩越好。此测验用来评价词语学习和记忆能力。3) 连线测验 (trail-making test, TMT), 要求被测者按顺序连接纸上 25 个杂乱的数字, 并且记录被测者完成的时间和错误次数。此测验用来评价执行功能, TMT 操作过程中, 个体需协调手运动速度、

视觉运动、视觉扫描、精神灵活性等能力, 反应注意选择的过程。4) 数字广度测验, 包括顺背数字和倒背数字两部分, 顺背最多由 12 位数字组成, 倒背最多由 10 位数字组成, 每一部分由易到难排列。总分为顺背和倒背的总和。此测验主要检查认知功能的即刻记忆和注意功能。5) 数字符号编码<sup>[5]</sup>, 此测验有成对的数字 - 符号组成。要求被试者在 90 s 内尽快并正确地在符号下方写出对应的数字, 写出的数字总数作为测试目标。6) 词语流畅性测验 - 动物命名<sup>[6]</sup>, 要求被测者在 1 min 内尽可能快而准确地说出所知道的动物的名字。在 1 min 内说出的动物名字总数, 排除重复和干扰的动物名字作为测验指标。此测验与数字符号编码测验共同评价处理速度功能。为避免产生学习效应, 本研究采用了项目相同、内容相近的两套平行量表。所有患者的测试均由同一测试者完成, 测试时间基本控制在 40 min 内, 以保证患者不至于太疲劳而影响测试结果。

**5 认知功能评价方法** 于术前 1 d (T0)、术后第 1 天 (T1)、术后第 5 天 (T2) 采用神经心理学评估系列量表进行认知功能的评估。POCD 的判断采用标准差法<sup>[7]</sup>: 计算所有患者术前各测试项目测试值, 每例患者以本人术前各项的测试值为基础值, 术后测试值与术前基础值进行比较, 若 1 个测试项目降低  $> 1$  个标准差则判断该项目出现术后认知功能恶化, 术后若有  $\geq 2$  个测试项目出现功能恶化, 则认为该患者出现了 POCD。标准差法反映某人群中的个体间变异性<sup>[8]</sup>, 若某患者的认知功能下降, 不能够由这种变异性解释, 则有理由判断其确实发生 POCD。

**6 统计学分析** 应用 SPSS19.0 统计软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组内比较采用 ANOVA 方差分析, 组间比较采用成组  $t$  检验, 率的比较采用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**1 两组术前一般情况比较** 两组患者的性别、年龄、受教育程度、术前合并症、手术时间、止血带时间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2 两组神经心理学评估量表评分比较** 在 T1、T2 时间点两组患者 MMSE 评分与术前基础值差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与术前基础值比较, T1 时间点 E 组、C 组连线测验评分均升高 ( $P=0.03$ ,  $P=0.01$ )。T2 时间点 E 组与 C 组词语延迟记忆评分差异有统计学意义 ( $P=0.01$ ), 且试验组评分高于对

对照组。见表2。

**3 认知功能障碍发生率** T0时间点两组神经心理学评估量表评分无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。两组POCD的发生率在T1时间点E组11.11%(5例), C组33.33%(15例); T2时间点E组6.67%(3例), C组22.22%(10例)。在T1和T2时间点, E组POCD的发生率低于C组 ( $P=0.01$ ,  $P=0.04$ )。

表1 两组患者术前一般资料的比较

Tab. 1 Parameters of patients included in this study ( $\bar{x} \pm s$ )

Items	Group E (n=45)	Group C (n=45)
Gender (male/female)	8/37	7/38
Age (yrs)	66.41 ± 4.21	65.93 ± 4.42
Level of education (yrs)	8.57 ± 2.27	8.55 ± 2.61
Hypertension (n)	39	38
Hyperglycemia (n)	6	8
Operative time (min)	106.68 ± 35.39	114.14 ± 33.69
Tourniquet time (min)	73.84 ± 37.59	71.34 ± 32.86

表2 两组神经心理学评估量表评分的比较

Tab. 2 Neuropsychological assessment scale score in two groups ( $\bar{x} \pm s$ , n=45)

Scale	T0	T1	T2
MMSE			
E	27.50 ± 1.90	27.75 ± 1.66	28.02 ± 1.21
C	27.43 ± 1.63	27.71 ± 2.03	27.98 ± 1.56
HVLT-R A			
E	13.23 ± 2.06	13.00 ± 1.45	12.82 ± 1.47
C	12.64 ± 1.91	13.02 ± 1.52	12.57 ± 1.19
HVLT-R B			
E	2.818 ± 1.07	2.27 ± 1.66	2.64 ± 1.16 <sup>a</sup>
C	2.43 ± 1.07	1.82 ± 1.66	1.89 ± 1.57
TMT			
E	102.00 ± 37.80	116.48 ± 26.48 <sup>b</sup>	76.14 ± 34.74
C	93.34 ± 24.35	108.07 ± 27.11 <sup>b</sup>	88.89 ± 33.73
Digit Span Test			
E	15.18 ± 3.20	15.48 ± 2.91	16.02 ± 3.12
C	16.30 ± 4.04	15.5 ± 5.03	14.23 ± 5.04
Digit Symbol Coding			
E	22.00 ± 5.59	23.87 ± 6.20	24.61 ± 6.63
C	25.98 ± 8.81	23.05 ± 6.41	25.91 ± 8.40
VF, animal naming			
E	24.27 ± 5.41	24.30 ± 6.14	25.41 ± 8.04
C	25.73 ± 4.06	23.98 ± 3.55	22.68 ± 4.55

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs control group; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , vs pre-operative

## 讨论

POCD是指患者在手术后出现的中枢神经系统并发症,好发于大手术后的老年患者,影响患者生活质量,导致康复延迟、并发症增多、住院天数延长、医疗费用增加<sup>[9]</sup>。临床上用于评价POCD的方法很多,至今没有统一的诊断标准。国内研

究多应用MMSE,分别于术前及术后进行多次重复测量,其优点是设计简单,测评耗时短,缺点是项目内容过于简单,重复测量会产生“学习效应”<sup>[10]</sup>,很难检测到轻微的认知功能变化。国外的相关研究多将MMSE量表作为筛查工具,而代之以全面评估心理学的一系列量表。本试验采用国际术后认知功能障碍研究协作组(international study of postoperative cognitive dysfunction, ISPOCD)推荐的霍普斯金词汇学习测验-修订版、连线测验、数字广度测验、数字符号编码、词语流畅性测验,分别从视觉学习和记忆能力、注意力、执行功能和处理速度功能等方面评价患者的认知功能。本试验结果发现,两组患者术后第1天和术后第5天MMSE评分与术前基础值比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),这可能与入选患者受教育水平相对较高,多次重复测试产生的“学习效应”有关。在术后第5天对照组POCD的发生率为22.22%,这与ISPOCD的研究结果基本一致<sup>[11]</sup>。

POCD的发病机制尚不清楚,高龄是国际公认的影响POCD的危险因素<sup>[12]</sup>。其他机制包括炎症细胞因子学说和神经胶质细胞调节学说等。随着研究的进展,逐渐认识到活性氧损伤在POCD中的作用<sup>[2]</sup>。正常情况下,中枢神经系统内难以检测出炎症细胞因子,但在术中缺血、再灌注损伤等因素作用下,脑内小胶质细胞被激活,释放许多炎症细胞因子<sup>[13]</sup>,引起诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达,释放大量具神经毒性的自由基,导致强烈的氧化应激反应,造成神经细胞的损伤、死亡<sup>[14]</sup>。

依达拉奉是临床使用的一种强效自由基清除剂及抗氧化剂,可以清除体内活性氧分子,抑制脂质过氧化,减轻抑制血管内皮细胞的损害,从而抑制脑水肿,改善神经症状。目前依达拉奉主要用于治疗缺血性脑卒中<sup>[15]</sup>。动物实验发现,依达拉奉可抑制活化的小神经胶质细胞的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生及iNOS mRNA的表达,并减轻小神经胶质细胞诱导的神经元死亡和树突毒性现象<sup>[16]</sup>。这些结果表明,依达拉奉可以通过抑制活化小神经胶质细胞释放的ROS和NO,减少过氧亚硝酸盐阴离子的生成,对抗由活化小神经胶质细胞产生的氧化性神经毒性,使神经元细胞免遭损伤,从而改善认知功能。

临床研究发现<sup>[17]</sup>,在腹部手术中依达拉奉可以有效降低氧化应激反应水平,抑制氧化应激下

激活的介导众多炎症介质和抗炎介质释放的核因子- $\kappa$ B(nuclear factor, NF- $\kappa$ B), 从而降低依达拉奉组 POCD 的发生率。全膝关节置换手术中使用止血带造成的骨骼肌缺血再灌注会使氧自由基产生增加, 而手术创伤本身能够导致机体的无菌性炎症反应, 炎症介质可以通过多种途径对中枢神经系统产生影响。首先, 细胞因子可以结合血脑屏障内皮细胞上的受体, 引起中枢神经系统分泌炎症因子<sup>[18]</sup>。其次, 细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  可以通过相关的可渗透室周区域或主动转运的方式穿过血脑屏障<sup>[19]</sup>。这些通路导致了中枢神经系统中小胶质细胞的激活, 从而产生强烈的氧化应激反应对神经元细胞造成损伤。依达拉奉具有亲脂基团, 血脑屏障的通透性高达 60%, 静脉给药后可迅速到达脑内清除自由基, 保护神经元细胞。本试验结果显示, 在术后第 1 天和术后第 5 天依达拉奉组 POCD 的发生率均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 表明预注依达拉奉可以降低老年患者膝关节置换术后 POCD 的发生。

临床研究提示, 依达拉奉预处理可以降低老年患者膝关节置换术 POCD 的发生率, 改善老年患者的术后认知功能, 其具体机制有待进一步的探索和研究。

#### 参考文献

- Selnes OA, Mckhann GM. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery [J]. *Ann Neurol*, 2005, 57 (5): 615-621.
- Hulkower MB, Poliak DB, Rosenbaum SB, et al. A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34 (11): 2064-2074.
- 赵利波, 赵秋华. 依达拉奉对二尖瓣置换术患者的脑保护作用 [J]. *中国医药导报*, 2014, 11 (22): 70-72.
- Brandt J, Benedict RHB. Hopkins verbal learning test revised [M]. Odessa: Psychological Assessment Resource, 2001.
- Wechsler D. Wechsler Memory Scale [M]. 3rd ed. San Antonio: Psychological Corporation, 1997.
- Benton AL, Hamsher KD. Multilingual Aphasia Examination (revised) [S]. Iowa City: University of Iowa, 1978.
- Newman SP. Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 59 (5): 1351-1355.
- Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 14 (2): 119-122.
- Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction [J]. *Br J Anaesth*, 2009, 103 (S1): i41-i46.
- 汪惠文, 杨丽芳, 熊利泽, 等. 不同量表评估全麻后老年病人早期认知功能意义的比较 [J]. *临床军医杂志*, 2011, 39 (3): 459-461.
- 鲍杨, 史东平, 封卫征. 老年患者术后认知功能障碍的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29 (20): 2689-2692.
- Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54 (8): 951-956.
- Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 966: 290-303.
- Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37 (2): 289-305.
- Kimura K, Aoki J, Sakamoto Y, et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients - A preliminary study [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 313 (1/2): 132-136.
- Banno M, Mizuno T, Kato H, et al. The radical scavenger edaravone prevents oxidative neurotoxicity induced by peroxynitrite and activated microglia [J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48 (2): 283-290.
- 李伟, 薛荣亮. 氧化应激反应对老年患者炎症反应及术后认知功能障碍的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2011, 42 (12): 986-989.
- Dilger RN, Johnson RW. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84 (4): 932-939.
- Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not) [J]. *Trends Immunol*, 2007, 28 (1): 12-18.