

· 临床研究 ·

氢气吸入对老年患者髋部骨折术后谵妄的影响

刘刚 王如意 于泳浩 谢克亮

【摘要】 目的 探讨高浓度氢气(67%)吸入对老年患者髋部骨折术后谵妄(POD)的影响。**方法** 选择在椎管内麻醉下行髋部骨折手术的老年患者 80 例,年龄 ≥ 70 岁,ASA II 或 III 级,采用随机数字表法分为两组:氢气吸入组(H 组)和对照组(C 组),每组 40 例。H 组患者在麻醉前和手术结束后即刻分别给予含 67%氢气和 33%氧气的混合气体吸入 60 min, C 组患者给予 33%氧气吸入。于氢气吸入前、吸入 30 min 和吸入 60 min 测定患者动脉血气。于氢气吸入前(T_1)、术后即刻(T_2)、术后 3 h(T_3)和术后 6 h(T_4)采集患者动脉血,测定白细胞介素-6(IL-6)浓度和超氧化物歧化酶(SOD)活性。采用意识错乱评估法(CAM)评定术后 7 d POD 的发生情况。**结果** 与 T_1 时比较, T_3 和 T_4 时两组患者 IL-6 浓度明显升高, SOD 活性明显减弱($P < 0.05$);与 C 组比较, T_2 - T_4 时 H 组患者 IL-6 浓度明显降低, SOD 活性明显增强($P < 0.05$)。C 组患者 POD 发生 12 例(30%),明显多于 H 组的 3 例(7.5%)($P < 0.05$)。两组血气分析差异无统计学意义。**结论** 氢氧 2:1 吸入明显降低老年患者髋部骨折 POD 的发生率,其机制可能与调控炎症反应和氧化应激反应有关。

【关键词】 氢气吸入;老年患者;术后谵妄;炎症反应

Effect of hydrogen gas inhalation on postoperative delirium in elderly patients receiving hip fracture surgery LIU Gang, WANG Ruyi, YU Yonghao, XIE Keliang. Department of Anesthesiology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin Institute of Anesthesiology, Tianjin 300052, China

Corresponding author: XIE Keliang, Email: mzk2011@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of high concentration of hydrogen gas inhalation on postoperative delirium (POD) in elderly patients receiving hip fracture surgery and its mechanism. **Methods** Eighty elderly patients (both sexes, aged 70 years or higher, of ASA physical status II or III) undergoing elective hip fracture surgery were randomly divided into 2 groups ($n=40$ in each group): control group (group C) and hydrogen inhalation group (group H). The patients in group H were immediately given with the mixed gas containing 66.6% hydrogen and 33.3% oxygen inhalation for 60 min before anesthesia and immediately after surgery, while the patients in group C were given 33.3% oxygen inhalation. The arterial blood gas was respectively measured before hydrogen gas inhalation and at 30 min and 60 min after hydrogen gas inhalation in patients. Arterial blood samples were collected before hydrogen inhalation (T_1), immediately after surgery (T_2), postoperative 3 h (T_3), postoperative 6 h (T_4) to detect the levels of interleukin 6 (IL-6) and superoxide dismutase (SOD) in patients. POD was assessed by using the Confusion Assessment Method (CAM) during postoperative 7 days. **Results** The incidence of POD in group H was significantly lower than that in group C (7.5% vs. 30.0%) ($P < 0.05$). Compared with that at T_1 , the level of IL-6 in both groups at T_3 and T_4 increased significantly, while the level of SOD activity decreased obviously ($P < 0.05$). Compared with that in group C, the IL-6 level of group H patients at T_2 - T_4 was obviously reduced, while the SOD activity significantly increased ($P < 0.05$). High concentration of hydrogen inhalation did not affect the oxygenation function of patients between two groups. **Conclusion** High concentration of hydrogen inhalation can significantly reduce the incidence of POD in elderly patients with hip fracture surgery, which may be associated with the regulation of inflammation and oxidative stress.

【Key words】 Hydrogen gas inhalation; Elderly patients; Postoperative delirium; Inflammatory response

DOI:10.12089/jca.2018.07.005

基金项目:国家自然科学基金(81471842,81671888,81772043);天津市自然科学基金(17JCYBJC24800)

作者单位:300052 天津医科大学总医院麻醉科 天津市麻醉学研究所

通信作者:谢克亮,Email:mzk2011@126.com

谵妄是一种急性脑功能衰减状态,伴有认知功能障碍和意识紊乱。术后谵妄(postoperative delirium, POD)是老年患者在麻醉手术后常见并发症之一,如在髋部骨折患者发生率较高^[1]。POD 延长患者住院时间,升高术后病死率,引发了一系列医学、社会及经济问题^[2]。POD 的病因及发病机制尚不明确,但越来越多的研究表明炎症反应和氧化应激在 POD 中发挥了重要作用^[1, 3]。氢气作为一种新型的气体信号分子,具有明显抗炎、抗氧化、抗凋亡及信号调节作用,对多种神经系统疾病具有保护作用^[4-5]。本研究拟观察 66.7% 氢气吸入对老年患者髋部骨折 POD 的影响,探讨其可能机制。

资料与方法

一般资料 本研究已获本院伦理委员会批准(TJGH2016-008),并与患者及家属签署知情同意书。选择 2016 年 1 月至 2017 年 12 月择期椎管内麻醉下行髋部骨折手术患者,性别不限,年龄 ≥ 70 岁,ASA II 或 III 级,采用简易智能状态检查表(MMSE)评估术前无认知功能障碍(评分 ≥ 24 分),排除标准:严重心、肺、脑、肝、肾疾病,中枢神经系统疾病,凝血功能异常,严重贫血、高血压,有药物或酒精滥用史,长期服用镇静药物或抑郁药物,严重视觉或听觉障碍或无法理解普通话。采用随机数字表法,将患者分为两组:氢气吸入组(H 组)和对照组(C 组),每组 40 例。

方法 患者入室后常规监测吸氧,开放静脉通道,给予钠钾镁钙葡萄糖注射液 1 000 ml 维持循环稳定,给予桡动脉穿刺成功后连接测压。H 组使用氢氧气雾化机(AM3-H-01)经鼻导管给予患者 66.7% 氢气和 33.3% 氧气(2:1)混合后吸入 60 min,流量 3 L/min;C 组患者经鼻导管给予 33.3% 氧气吸入(0.5L 纯氧与 2.5L 空气混合后)60 min,流量 3 L/min。氢气吸入结束后患者采用硬膜外麻醉或腰麻或腰-硬联合麻醉。硬膜外麻醉:选取 L₂₋₃ 间隙进行硬膜外穿刺置管,置管深度 3 cm,给予 0.75% 罗哌卡因 10 ml+2% 利多卡因 5 ml 混合液

7~15 ml;腰麻:选取 L₃₋₄ 间隙进行腰麻穿刺,给予 0.75% 罗哌卡因 2 ml+50% 葡萄糖 0.2 ml 混合液 1.3~1.8 ml。要求麻醉平面控制在 T₁₀ 以下,维持围手术期循环稳定,术中给予流量 4 L/min 纯氧吸入。术后立即送入麻醉复苏室,H 组给予氢氧混合气吸入 60 min,C 组给予氧气吸入 60 min,方法同麻醉前。术后 7 d 无需常规吸氧。

观察指标 监测患者第二次氢气吸入前、吸入 30 min 和 60 min 的动脉血气。采集患者第一次氢气吸入前(T₁)、术后即刻(T₂)、3 h(T₃)和 6 h(T₄)动脉血样 5 ml,EDTA 抗凝,离心,取血浆,于-80℃ 保存,ELISA 法测定白细胞介素-6(IL-6)浓度和羟胺法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性。

POD 诊断:术后 1、3、7 d 由同一名有经验的麻醉科医师采用意识错乱评估法(CAM)对患者进行评估,诊断标准为:(1)精神状态急性改变伴波动性;(2)注意力障碍;(3)思维混乱;(4)意识水平改变。(1)和(2)同时存在,加上(3)或(4)的任意一个,即可诊断为 POD^[6],记录患者术后 7 d POD 发生率。

统计分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 80 例患者,所有患者均顺利完成研究,两组患者一般情况、手术时间和出血量差异无统计学意义(表 1)。

两组 pH、PaO₂、PaCO₂、Hct 和 Glu 等差异无统计学意义(表 2)。

与 T₁ 时比较,T₃ 和 T₄ 时两组患者血浆中 IL-6 浓度明显升高,SOD 活性明显减弱($P < 0.05$)。与 C 组比较,T₂-T₄ 时 H 组血浆 IL-6 浓度明显降低,SOD 活性明显增强($P < 0.05$)(表 3)。

C 组患者术后 7 d POD 发生 12 例(30%),H 组患者术后 7 d POD 发生 3 例(7.5%),H 组患者

表 1 两组患者一般资料和术中情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	ASA II/III 级 (例)	文化教育程度 (年)	手术时间 (min)	出血量 (ml)
H 组	40	20/20	82.9 $\pm$ 3.8	60.2 $\pm$ 12.3	12/28	8.5 $\pm$ 3.8	79.1 $\pm$ 10.3	120.0 $\pm$ 28.9
C 组	40	21/19	83.1 $\pm$ 7.2	60.5 $\pm$ 11.6	13/27	8.4 $\pm$ 4.1	80.1 $\pm$ 10.2	118.0 $\pm$ 22.7

表 2 两组患者不同时点动脉血气的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	第二次氢气吸入前	吸入 30 min	吸入 60 min
pH	H 组	40	7.46±0.02	7.46±0.02	7.45±0.03
	C 组	40	7.45±0.03	7.45±0.03	7.44±0.02
PaO ₂	H 组	40	70.61±12.11	88.18±12.09	89.90±11.91
(mmHg)	C 组	40	70.63±10.31	87.75±12.60	91.50±11.80
PaCO ₂	H 组	40	37.50±4.50	37.40±4.62	36.30±3.63
(mmHg)	C 组	40	38.25±3.54	37.88±4.36	37.63±3.60
Hct	H 组	40	29.90±4.59	29.18±4.55	28.80±5.07
(%)	C 组	40	30.75±5.31	29.50±5.13	29.13±4.85
Glu	H 组	40	5.50±0.28	5.81±0.32	5.80±0.35
(mmol/L)	C 组	40	5.51±0.30	5.83±0.35	5.82±0.36

表 3 两组患者不同时点血浆中 IL-6 浓度和 SOD 活性的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
IL-6	H 组	40	9.27±1.52	9.95±2.11 ^a	11.73±2.36 ^{ab}	15.66±3.23 ^{ab}
(pg/ml)	C 组	40	9.32±1.41	12.35±2.03 ^b	18.59±3.10 ^b	35.62±4.21 ^b
SOD	H 组	40	49.60±5.17	47.64±5.16 ^a	41.95±4.64 ^{ab}	38.92±4.28 ^{ab}
(U/ml)	C 组	40	48.27±5.61	40.15±4.48 ^b	28.41±3.10 ^b	21.36±2.63 ^b

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与 T₁ 比较,^b $P < 0.05$

POD 发生率明显低于 C 组($P < 0.05$)。

讨 论

随着社会老龄化的到来以及外科技术和麻醉管理水平的进步,使更多的老年患者接受手术治疗,POD 发生率也相应增加并逐渐得到更多关注。POD 是老年患者围术期常见的中枢神经系统紊乱,特征是急性发作的具有波动性的意识水平改变和明显的注意力障碍,通常发生于术后 7 d 内^[7]。本研究结果显示高浓度氢气吸入明显降低老年髋部骨折患者 POD 的发生率,其机制可能与调控炎症反应和氧化应激有关,为氢气吸入防治 POD 的临床应用提供依据。

氢气是一种新型医学气体分子,具有选择性抗氧化和抗炎作用。自由基可损伤细胞内脂质、蛋白质和核酸,能通过脂质过氧化作用造成生物膜损伤,使细胞代谢发生障碍、能量耗竭导致细胞损伤和凋亡,氢气能选择性清除羟基自由基和过氧亚硝基阴离子,从而发挥选择性抗氧化作用^[8]。Ge

等^[9]研究表明,氢气对脑缺血大鼠的认知功能具有保护作用,并认为其机制为氢气抑制氧化应激,进而减少神经元凋亡。氢气对老年痴呆的治疗作用是通过抑制多种信号分子,从而发挥抗炎和抗氧化作用^[10]。氢气可通过减少多种促炎细胞因子释放,如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等,发挥抗炎作用^[11],并能减轻大鼠海马组织的功能损伤^[12]。高浓度氢气可能在短时间发挥更好的治疗作用,以弥补低溶度氢气的不足。有研究报道,高浓度氢气对动物慢性疾病的治疗有明显效果^[13]。高浓度氢气用于临床治疗的主要危险就是可燃性和易爆性,然而氢氧气雾化机(AMS-H-01)突破传统水电解技术门槛,获得“国家创新”三类医疗器械资质,准确的给予患者 66.7%的高浓度氢气吸入,并通过了多项临床研究,能够安全应用于临床患者。通过呼吸系统溶解于人体血液,氢分子体积小,可快速渗透扩散至全身,能穿透各类生理屏障和细胞膜,进入细胞核,通过抗选择性氧化和抗炎发挥保护作用。此外,本研究结果显示,高浓度的氢气吸入并没有对

患者的氧合产生不良影响。

POD 发生原因复杂,可能与高龄、手术部位等有关,近年来有研究显示,手术创伤引起的术后全身炎症反应 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、一氧化氮(NO)等炎症介质的释放是引起 POD 的重要因素^[1-3]。IL-6 作为重要的促炎细胞因子,调节急性期炎症反应,刺激了炎症细胞的聚集、激活和炎症介质的释放,在神经系统及免疫系统中,扮演了重要角色,与 POD 有关。SOD 是一种重要的抗氧化剂,几乎存在于所有生物细胞中,它通过把 O₂⁻ 转化为 H₂O₂,再被过氧化氢酶和氧化物酶转化为无害的水发挥作用,保护着细胞免受氧自由基的毒害。Liu 等^[14]发现,氢气吸入可以明显降低脓毒症小鼠血浆和海马组织中的 MDA 水平,提高血浆和海马组织中 SOD 水平,说明氢气可通过提高机体多种内源性抗氧化酶活性;同时氢气也可降低脓毒症小鼠血清和海马组织中多种促炎细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的浓度,同时提高抗炎细胞因子 IL-10 浓度,减轻小鼠的脑损伤。本研究结果显示,老年患者髌部骨折术后血浆中 IL-6 明显升高, SOD 活性明显减弱,而高浓度氢气吸入明显降低 IL-6 浓度,增强 SOD 活性。因此,氢气吸入可能通过调节氧化应激和炎症反应发挥对 POD 的防治作用。

综上所述,氢气 2:1 吸入明显降低老年髌部骨折患者 POD 的发生率,其机制可能与调控炎症反应和氧化应激有关,为氢气防治 POD 的临床应用提供依据。

参 考 文 献

- [1] Coburn M, Sanders RD, Maze M, et al. The hip fracture surgery in elderly patients (HIPELD) study to evaluate xenon anaesthesia for the prevention of postoperative delirium: a multicentre, randomized clinical trial. *Br J Anaesth*, 2018, 120(1): 127-137.
- [2] Li T, Wieland LS, Oh E, et al. Design considerations of a randomized controlled trial of sedation level during hip fracture repair surgery: a strategy to reduce the incidence of postoperative delirium in elderly patients. *Clin Trials*, 2017, 14(3): 299-307.
- [3] Gottschalk A, Hubbs J, Vikani AR, et al. The impact of incident postoperative delirium on survival of elderly patients after surgery for hip fracture repair. *Anesth Analg*, 2015, 121(5): 1336-1343.
- [4] Ohta S. Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic applications. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(22): 2241-2252.
- [5] Xie K, Yu Y, Huang Y, et al. Molecular hydrogen ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through reducing inflammation and apoptosis. *Shock*, 2012, 37(5): 548-555.
- [6] Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, et al. Validation of the confusion assessment method in detecting postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Am J Crit Care*, 2015, 24(6): 480-487.
- [7] Kavouspour C, Wang N, Mears SC, et al. Surgical procedure and postoperative delirium in geriatric hip fracture patients. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(3): 230-231.
- [8] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med*, 2007, 13(6): 688-694.
- [9] Ge P, Zhao J, Li S, et al. Inhalation of hydrogen gas attenuates cognitive impairment in transient cerebral ischemia via inhibition of oxidative stress. *Neurol Res*, 2012, 34(2): 187-194.
- [10] Wang C, Li J, Liu Q, et al. Hydrogen-rich saline reduces oxidative stress and inflammation by inhibit of JNK and NF- κ B activation in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease. *Neurosci Letters*, 2011, 491(2): 127-132.
- [11] Mao YF, Zheng XF, Cai JM, et al. Hydrogen-rich saline reduces lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(4): 602-605.
- [12] Ji Q, Hui K, Zhang L, et al. The effect of hydrogen-rich saline on the brain of rats with transient ischemia. *J Surg Res*, 2011, 168(1): e95-e101.
- [13] Peng Z, Chen W, Wang L, et al. Inhalation of hydrogen gas ameliorates glyoxylate-induced calcium oxalate deposition and renal oxidative stress in mice. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 2680-2689.
- [14] Liu L, Xie K, Chen H, et al. Inhalation of hydrogen gas attenuates brain injury in mice with cecal ligation and puncture via inhibiting neuroinflammation, oxidative stress and neuronal apoptosis. *Brain Res*, 2014(1589): 78-92.

(收稿日期:2018-03-07)