

## · 临床研究 ·

## 地塞米松对胃肠肿瘤根治术老年患者术后早期认知功能的影响

徐华阳 邹智勇 陈勇 胡衍辉 徐国海

**【摘要】 目的** 观察术前应用地塞米松对老年胃肠肿瘤根治术患者术后早期认知功能的影响。**方法** 选择本院 2013 年 6 月至 2015 年 6 月于全身麻醉下行胃肠肿瘤根治术的老年患者 120 例,男 94 例,女 26 例,年龄 66~85 岁,体重 48~78 kg,ASA I~III 级。采用随机数字表法,将患者随机均分为两组:地塞米松组(D 组)和生理盐水对照组(C 组)。D 组于术前 1 h 静脉注射地塞米松 10 mg(稀释成 2 ml),C 组静脉注射等容量生理盐水 2 ml。分别于术前 1 d、术后 1、3、7 d 时行简易智能量表(MMSE)评分,术后评分低于术前 1 分以上确定有认知功能下降,则诊断为发生术后认知功能障碍(POCD)。并分别于上述时点采集患者血样测定血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、星形胶质源性蛋白(S100 $\beta$ )、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、C 反应蛋白(CRP)及皮质醇(Cor)浓度。**结果** D 组患者 POCD 发生率为 9 例(15.0%),明显低于 C 组的 19 例(31.7%)( $P<0.05$ )。与 C 组比较,D 组患者术后 1、3 d 时血清 NSE、S100 $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、CRP 及 Cor 浓度明显降低( $P<0.05$ )。**结论** 术前应用地塞米松可改善老年胃肠肿瘤根治术患者的 POCD,其机制可能与其抑制炎症反应及 Cor 过度产生有关。

**【关键词】** 地塞米松;术后认知功能障碍;炎症反应;胃肠手术

**Effects of dexamethasone on early postoperative cognitive function in elderly patients undergoing radical operation for gastrointestinal cancer** XU Huayang, ZOU Zhiyong, CHEN Yong, HU Yanhui, XU Guohai. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital, Jiujiang College, Jiujiang 332000, China  
Corresponding author: CHEN Yong, Email: chenrongdanie@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of dexamethasone on early postoperative cognitive function in elderly patients undergoing radical operation for gastrointestinal cancer. **Methods** One hundred and twenty ASA I-III elderly patients aged 66-85 years, undergoing radical operation for gastrointestinal cancer were randomly divided into 2 groups ( $n=60$  each): dexamethasone group (group D) and control group (group C). Patients received 10 mg dexamethasone (2 ml) intravenously over 1 h before operation in group D. Group C received the equal volume of normal saline. The patients cognitive score was tested with mini-mental state examination (MMSE) at the time of 1 d preoperative, 1 d, 3 d and 7 d postoperative, as well as blood serum levels of neuron specific enolase (NSE), S100 $\beta$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , C-reactive protein (CRP) and cortisol. **Results** The morbidity of POCD in group D was 9 (15.0%), it was significantly lower than 19 (31.7%) in group C ( $P<0.05$ ). Compared with group C, serum levels of NSE, S100 $\beta$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CRP and cortisol at 1 d and 3 d postoperative was significantly lower than that of group C ( $P<0.05$ ), and there was no significant change 7 d postoperative in both groups. **Conclusion** Pretreatment with dexamethasone can improve early postoperative cognitive function in elderly patients undergoing radical operation for gastrointestinal cancer, and the mechanism may be associated with the inhibition of inflammatory response.

**【Key words】** Dexamethasone; Postoperative cognitive dysfunction; Inflammatory response; Gastrointestinal surgery

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是手术后出现的一种中枢神经系统并发症,主要为认知功能下降,表现为记忆力、

注意力、定向力、视空间、语言理解力以及社会行为等方面下降,临床上老年患者更易出现 POCD<sup>[1,2]</sup>,目前其发病机制尚未完全清楚。研究表明,手术引起的炎症反应以及术后皮质醇浓度升高均和 POCD 的发生及发展有关,因此,有效抑制患者围术期炎症反应以及皮质醇分泌成为改善患者 POCD 的有效方法<sup>[3,4]</sup>。地塞米松是一种人工合成的长效糖皮

基金项目:江西省教育厅科学技术研究项目(150258);南昌大学第二附属医院科技计划青年基金(2016YNQN12008)

作者单位:332000 九江学院附属医院麻醉科(徐华阳、邹智勇);南昌大学第二附属医院麻醉科(陈勇、胡衍辉、徐国海)

通信作者:陈勇,Email:chenrongdanie@126.com

质激素,研究表明,术前应用地塞米松可有效减轻患者术后恶心呕吐、缓解术后疼痛及疲倦的发生。有研究发现术前使用地塞米松可增加患者 POCD 的发生率<sup>[5]</sup>,另有研究表明术前应用地塞米松可降低 POCD 发生率<sup>[6]</sup>,动物实验研究也表明地塞米松可改善老龄大鼠术后认知功能<sup>[7]</sup>。本研究拟观察术前应用地塞米松对老年胃肠肿瘤根治术患者术后早期认知功能的影响。

### 资料与方法

**一般资料** 本研究经本院医学伦理委员会批准,并与患者或家属签署知情同意书。选择我院 2013 年 6 月至 2015 年 6 月于全身麻醉下行胃肠肿瘤根治术老年患者 120 例,男 94 例,女 26 例,年龄 66~85 岁,体重 48~78 kg,ASA I~Ⅲ级,其中胃癌根治术 54 例、结肠癌根治术 29 例、直肠癌根治术 37 例。所有患者术前无严重心、脑、肺、肝、肾及内分泌系统疾病,无精神、神经病史及药物滥用史,无长期服用糖皮质激素药物史。采用随机双盲将患者均分为两组:地塞米松组(D 组)和生理盐水对照组(C 组)。

**方法** 所选患者术前均未给予麻醉前用药。D 组于术前 1 h 静脉注射地塞米松 10 mg(稀释成 2 ml),C 组静脉注射等容量生理盐水。入手术室后常规监测 ECG、BP 和 SpO<sub>2</sub>。局麻下行右侧颈内静脉穿刺置管术,并行桡动脉穿刺置管监测有创动脉压。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg 和罗库溴铵 0.6 mg/kg,气管插管后连接麻醉机行机械通气,维持 PaCO<sub>2</sub> 35~45 mm Hg。术中持续泵注丙泊酚、瑞芬太尼,间断静脉注射罗库溴铵维持麻醉,维持 BIS 值在 40~60,MAP 波动幅度不超过基础值的 30%。若术中血压低于基础值的 30%时,给予麻黄碱;若 HR 慢于 50 次/分时,给予阿托品。手术结束后,待患者自主呼吸恢复,给予新斯的明和阿托品拮抗肌松,待患者具备拔管指征后拔除气管导管送至麻醉恢复室(PACU),面罩吸氧并进行常规监

测。术毕所有患者均采用舒芬太尼 PCIA,PCIA 配置:舒芬太尼 2 μg/kg+生理盐水至 100 ml,负荷量 2 ml,持续输注量 2 ml/h,PCA 量 1 ml,锁定时间 15 min。

**观察指标** 全部患者分别于术前 1 d、术后 1、3、7 d 经简易智能量表(MMSE)评分。并分别于上述时点采集患者血样,采用 ELISA 法测定血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、星形胶质源性蛋白(S100β)、IL-1β、TNF-α 及 C 反应蛋白(CRP)浓度,采用放射免疫法测定血清皮质醇(Cor)浓度。记录术后恶心呕吐(PONV)、切口裂开和吻合口漏的发生情况。

**统计分析** 采用 SPSS 19.0 进行统计处理,正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,随机区组资料比较采用单因素方差分析,重复测量设计的资料比较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。

### 结 果

两组患者性别、年龄、体重、ASA 分级、受教育程度、高血压病和糖尿病发病率、手术类型、手术时间、术中麻醉药用量、输液量、失血量及苏醒时间等差异无统计学意义(表 1)。

两组患者术前 MMSE 评分差异无统计学意义;与术前 1 d 比较,术后 1、3、7 d 时 C 组,术后 1、3 d 时 D 组 MMSE 评分明显降低( $P < 0.05$ );与 C 组比较,D 组术后 1、3 d 时 MMSE 评分明显升高( $P < 0.05$ )(表 2)。

与术前 1 d 比较,术后 1、3、7 d 时 C 组血清 NSE、S100β、IL-1β、TNF-α、CRP 及 Cor 浓度明显升高,术后 1、3 d 时 D 组血清 NSE、S100β、IL-1β、TNF-α、CRP 及 Cor 浓度明显升高( $P < 0.05$ );与 C 组比较,D 组患者术后 1、3 d 时血清 NSE、S100β、IL-1β、TNF-α、CRP 及 Cor 浓度明显降低( $P < 0.05$ )(表 3)。

D 组患者 POCD 及 PONV 发生率分别为 9 例(15.0%)和 8 例(13.3%),明显低于 C 组的 19 例

表 1 两组患者一般资料和术中情况的比较

| 组别  | 例数 | 男/女<br>(例) | 年龄<br>(岁) | 体重<br>(kg) | ASA I/<br>II/III 级<br>(例) | 受教育<br>程度<br>(年) | 高血压<br>(例) | 糖尿病<br>(例) | 手术类型<br>(胃癌/结肠癌/<br>直肠癌根治术) | 手术<br>时间<br>(min) | 丙泊酚用量<br>(mg) | 瑞芬太尼<br>用量<br>(mg) | 输液量<br>(L) | 失血量<br>(ml) | 苏醒<br>时间<br>(min) |
|-----|----|------------|-----------|------------|---------------------------|------------------|------------|------------|-----------------------------|-------------------|---------------|--------------------|------------|-------------|-------------------|
| C 组 | 60 | 46/14      | 69.8±5.6  | 58±13      | 39/17/4                   | 9.6±3.6          | 28         | 21         | 30/13/17                    | 205±51            | 1 024±210     | 1.4±0.3            | 2.4±0.6    | 350±70      | 38±12             |
| D 组 | 60 | 48/12      | 68.9±5.4  | 60±9       | 37/19/4                   | 9.5±4.6          | 30         | 18         | 24/16/20                    | 198±62            | 996±224       | 1.5±0.2            | 2.2±1.2    | 330±85      | 35±11             |

(31.7%)和 15 例(25.0%)( $P<0.05$ )。所有患者在住院期间未发现术后出现切口裂开及吻合口漏等并发症。

表 2 两组患者手术前后 MMSE 评分的比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 术前 1 d         | 术后 1 d                       | 术后 3 d                       | 术后 7 d                      |
|-----|----|----------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| C 组 | 60 | 28.1 $\pm$ 0.8 | 21.2 $\pm$ 2.4 <sup>a</sup>  | 23.4 $\pm$ 2.0 <sup>a</sup>  | 26.3 $\pm$ 1.5 <sup>a</sup> |
| D 组 | 60 | 27.9 $\pm$ 1.2 | 25.1 $\pm$ 1.8 <sup>ab</sup> | 26.8 $\pm$ 1.6 <sup>ab</sup> | 27.2 $\pm$ 1.1              |

注:与术前 1 d 比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 C 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

## 讨 论

据文献报道,普通全麻患者(40~65 岁)术后 1 周 POCD 的发生率约为 19%,而老年患者(65~81 岁)的发生率则更高,可达 25.8%左右<sup>[8]</sup>。老年患者的 POCD 一般主要发生在麻醉或手术后 1~3 d,有的发生时间可能会更长,甚至可持续至麻醉或手术后数月甚至数年,或更长时间<sup>[9]</sup>。根据术后认知功能持续的时间将术后 7 d 内界定为早期 POCD<sup>[10]</sup>。本研究结果表明,D 组患者 POCD 发生率明显低于 C 组,可能与老年患者自身生理特点、全麻药物的作用机理及术后早期全麻药物的残留有关。

MMSE 量表是评价老年患者 POCD 的筛选工具之一,其特异性为 82%,敏感性为 87%<sup>[11]</sup>。本研究对所有患者使用 MMSE 量表进行评定认知功能状态,结果表明,与术前 1 d 比较,术后 1、3、7 d 时 C

组 MMSE 评分明显降低,术后 1、3 d 时 D 组 MMSE 评分降低;与 C 组比较,D 组术后 1、3 d 时 MMSE 评分明显升高,提示术前应用地塞米松可改善老年胃肠肿瘤根治术患者早期 POCD,且老年患者术后认知功能的改变仅为—过性认知功能障碍,多在术后 7 d 内恢复。

NSE 和 S100 $\beta$  蛋白分别与神经元和神经胶质细胞的损害有关,NSE 主要存在于神经元中,是神经元损伤的特异性蛋白,S100 $\beta$  蛋白是神经胶质细胞损伤的标记性蛋白。当神经元和神经胶质细胞的功能受到损伤时,血脑屏障会受到破坏,血脑屏障的通透性会发生改变,NSE 和 S100 $\beta$  蛋白即会释放进入血液以及脑脊液中,因此通过检测血清 NSE 和 S100 $\beta$  蛋白浓度可反映脑损伤的严重程度<sup>[12]</sup>。本研究结果表明,与 C 组比较,D 组患者术后血清 NSE 及 S100 $\beta$  浓度降低,提示术前应用地塞米松可有效减缓血清 NSE 及 S100 $\beta$  浓度的升高,对老年胃肠肿瘤根治术患者的脑损伤具有一定的保护作用。本研究结果表明,与 C 组比较,D 组患者术后血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、CRP 及 Cor 浓度均降低,提示术前应用地塞米松可有效抑制老年胃肠肿瘤根治术患者围术期炎症反应。

地塞米松作为临床上最常用的抗炎药,其可与糖皮质激素受体(GR)结合,干扰 NF- $\kappa$ B 抑制炎症介质的转录。本研究结果发现,术前静脉注射 10 mg 地塞米松可通过抑制炎症反应从而降低老年胃

表 3 两组患者血清 NSE、S100 $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、CRP 及皮质醇浓度的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标            | 组别  | 例数 | 术前 1 d          | 术后 1 d                        | 术后 3 d                        | 术后 7 d                       |
|---------------|-----|----|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| NSE           | C 组 | 60 | 1.8 $\pm$ 0.5   | 6.8 $\pm$ 0.8 <sup>a</sup>    | 5.4 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>    | 2.8 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>   |
| ( $\mu$ g/L)  | D 组 | 60 | 1.9 $\pm$ 0.5   | 5.1 $\pm$ 0.7 <sup>ab</sup>   | 3.8 $\pm$ 0.6 <sup>ab</sup>   | 2.3 $\pm$ 0.6                |
| S100 $\beta$  | C 组 | 60 | 0.52 $\pm$ 0.21 | 1.42 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>  | 1.18 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>  | 0.84 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup> |
| ( $\mu$ g/L)  | D 组 | 60 | 0.49 $\pm$ 0.19 | 0.98 $\pm$ 0.18 <sup>ab</sup> | 0.83 $\pm$ 0.16 <sup>ab</sup> | 0.72 $\pm$ 0.17              |
| IL-1 $\beta$  | C 组 | 60 | 4.2 $\pm$ 0.5   | 26.9 $\pm$ 1.8 <sup>a</sup>   | 17.4 $\pm$ 1.4 <sup>a</sup>   | 7.6 $\pm$ 1.6 <sup>a</sup>   |
| (pg/ml)       | D 组 | 60 | 3.9 $\pm$ 0.8   | 15.3 $\pm$ 1.7 <sup>ab</sup>  | 11.8 $\pm$ 1.6 <sup>ab</sup>  | 6.1 $\pm$ 1.4                |
| TNF- $\alpha$ | C 组 | 60 | 11.5 $\pm$ 2.8  | 68.8 $\pm$ 5.4 <sup>a</sup>   | 46.4 $\pm$ 4.7 <sup>a</sup>   | 16.6 $\pm$ 3.6 <sup>a</sup>  |
| (ng/ml)       | D 组 | 60 | 11.9 $\pm$ 2.5  | 45.1 $\pm$ 4.6 <sup>ab</sup>  | 24.8 $\pm$ 3.5 <sup>ab</sup>  | 12.5 $\pm$ 3.4               |
| CRP           | C 组 | 60 | 0.8 $\pm$ 0.4   | 8.4 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>    | 5.9 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>    | 1.6 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>   |
| (mg/dl)       | D 组 | 60 | 0.9 $\pm$ 0.4   | 5.6 $\pm$ 0.7 <sup>ab</sup>   | 2.8 $\pm$ 0.8 <sup>ab</sup>   | 1.2 $\pm$ 0.5                |
| Cor           | C 组 | 60 | 498 $\pm$ 65    | 876 $\pm$ 87 <sup>a</sup>     | 753 $\pm$ 67 <sup>a</sup>     | 598 $\pm$ 56 <sup>a</sup>    |
| (nmol/L)      | D 组 | 60 | 519 $\pm$ 59    | 687 $\pm$ 74 <sup>ab</sup>    | 607 $\pm$ 65 <sup>ab</sup>    | 568 $\pm$ 38                 |

注:与术前 1 d 比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 C 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

肠肿瘤根治术患者早期 POCD 的发生,本研究选择静脉注射地塞米松剂量为 10 mg,此剂量已经被证明是安全有效的,其起效时间约为 1 h<sup>[13]</sup>,故选择在术前 1 h 使用。有研究表明,围术期患者血清 C 反应蛋白、IL-1 $\beta$  及 IL-10 水平的升高与患者术后认知功能下降有密切关系,提示了炎症反应可能在 POCD 的发生发展及其病理机制中发挥了重要作用<sup>[14]</sup>。另有研究报道,高水平的皮质醇可以通过影响海马结构及功能从而损害认知功能,临床观察了老年髋关节置换术患者术后认知功能发生状况,发现术后 POCD 患者血浆皮质醇水平较非 POCD 患者明显升高,提示了皮质醇浓度的升高与 POCD 发生也存在密切关系<sup>[15]</sup>。有研究表明,术前小剂量地塞米松(10 mg)可抑制患者术后皮质醇的过度产生<sup>[16,17]</sup>,同时,地塞米松作为常用抗炎药物,对中枢炎症反应也有一定抑制作用,可降低围术期炎症反应,从而改善老年患者术后认知功能<sup>[18]</sup>。

本研究未发现地塞米松组患者在住院期间出现切口裂开以及吻合口漏,提示术前给予 10 mg 地塞米松未影响患者手术切口愈合。另外,本研究提示 D 组患者 PONV 发生率 8 例(13.3%)明显低于 C 组 15 例(25%),这可能和地塞米松抑制中枢前列腺素的合成以及影响中枢神经系统 5-羟色胺的代谢有关。本研究只评估了患者术后早期(术后 7 d) POCD 的发生情况,并未观察患者长期 POCD 的发生情况,这也是下一步的研究方向。

综上所述,术前应用地塞米松可改善老年胃肠肿瘤根治术患者早期 POCD,其机制可能与其抑制炎症反应及皮质醇过度产生有关。

#### 参 考 文 献

- [1] Ni C, Xu T, Li N, et al. Cerebral oxygen saturation after multiple perioperative influential factors predicts the occurrence of postoperative cognitive dysfunction. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15:156.
- [2] Qiao Y, Feng H, Zhao T, et al. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15:154.
- [3] Sun T, Wang X, Liu Z, et al. Plasma concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines and outcome prediction in elderly hip fracture patients. *Injury*, 2011, 42(7):707-713.
- [4] Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, et al. Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49 (9): 1225-1231.
- [5] Fang Q, Qian X, An J, et al. Higher dose dexamethasone increases early postoperative cognitive dysfunction. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2014, 26(3):220-225.
- [6] Valentin LS, Pereira VF, Pietrobon RS, et al. Effects of Single Low Dose of Dexamethasone before Noncardiac and Nonneurologic Surgery and General Anesthesia on Postoperative Cognitive Dysfunction-A Phase III Double Blind, Randomized Clinical Trial. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0152308.
- [7] 李文瑶, 杨智勇, 李玉萍, 等. 地塞米松对老龄大鼠术后认知功能的影响. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32(10):1200-1203.
- [8] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 1998, 351 (9106): 857-861.
- [9] Rohan D, Buggy D, Crowley S, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth*, 2005, 52(2):137-142.
- [10] 王春燕, 吴新民. 全身麻醉术后对中老年病人认知功能的影响. *中华麻醉学杂志*, 2002, 22(6):332-335.
- [11] 陈勇, 杜晓红, 余树春, 等. 老年胃肠肿瘤根治术患者全麻术后早期认知功能障碍的危险因素分析. *中国老年学杂志*, 2016, 36(9):2160-2162.
- [12] 陈勇, 杜晓红, 金夏, 等. 星状神经节阻滞对老龄大鼠血清 S100 $\beta$ 、NSE 及术后认知功能的影响. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(10):1020-1023.
- [13] Wang JJ, Ho ST, Tzeng JJ, et al. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 2000, 91(1):136-139.
- [14] Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology*, 2007, 106 (3):436-443.
- [15] Ji MH, Shen JC, Gao R, et al. Early postoperative cognitive dysfunction is associated with higher cortisol levels in aged patients following hip fracture surgery. *J Anesth*, 2013, 27 (6):942-944.
- [16] 周岩, 王东信, 史成梅. 术前小剂量地塞米松对老年患者术后谵妄的影响. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(3):219-221.
- [17] 陈镜伊, 刘艳红, 张宏. 地塞米松对胃肠手术患者术后血清皮质醇浓度的影响. *解放军医学院学报*, 2015, 36(6):580-582.
- [18] Barichello T, Santos AL, Silvestre C, et al. Dexamethasone treatment reverses cognitive impairment but increases brain oxidative stress in rats submitted to pneumococcal meningitis. *Oxid Med Cell Longev*, 2011, 2011:173035.

(收稿日期:2016-07-18)