

· 临床研究 ·

甲基强的松龙对老年患者胸腔镜辅助肺叶切除术后认知功能的影响

赵楠 王秀丽 王亮 赵爽 段卫东 王立峰 郭鹏

【摘要】 目的 评价甲基强的松龙对行胸腔镜辅助肺叶切除术老年患者术后认知功能的影响。**方法** 择期行胸腔镜辅助肺叶切除术的老年患者 60 例,男 31 例,女 29 例,年龄 65~75 岁, BMI 18.5~23.9 kg/m², ASA I 或 II 级。采用随机数字表法,将患者分为甲基强的松龙组(M 组)和对照组(C 组),每组 30 例。M 组于单肺通气前静脉滴注甲基强的松龙 2 mg/kg, C 组于同时点静脉滴注等容量生理盐水。于术前 1 d,术后 3 和 7 d 采用简易精神状态量表(MMSE)评估患者认知功能,计算患者术后认知功能障碍(POCD)发生率。于术前 1 d,术后 1、3 和 7 d 晨 8:00 空腹抽取外周静脉血记录血清皮质醇浓度和空腹血糖浓度。记录术后 7 d 肺部感染或肺不张等肺部并发症情况。**结果** 与术前 1 d 比较,两组术后 3 d MMSE 评分明显降低($P<0.05$)。与 C 组比较, M 组术后 3 d MMSE 评分明显升高($P<0.05$), POCD 发生率明显降低($P<0.05$),血清皮质醇浓度明显降低($P<0.05$)。两组不同时点空腹血糖浓度差异无统计学意义,术后 7 d 肺部并发症情况差异无统计学意义。**结论** 在行胸腔镜肺叶切除术老年患者中甲基强的松龙降低了 POCD 的发生率,短暂抑制术后皮质醇水平,不增加患者术后高血糖和肺部并发症的风险。

【关键词】 甲基强的松龙;老年患者;术后认知功能障碍;胸腔镜

Effect of methylprednisolone on cognitive dysfunction after thoracoscopic assisted pulmonary lobectomy in elderly patients ZHAO Nan, WANG Xiuli, WANG Liang, ZHAO Shuang, DUAN Weidong, WANG Lifeng, GUO Peng. Department of Anesthesiology, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: WANG Xiuli, Email: wangxl301@aliyun.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of methylprednisolone on postoperative cognitive dysfunction after thoracoscopic assisted pulmonary lobectomy in elderly patients. **Methods** Patients undergoing elective thoracoscopic lobectomy assisted lobectomy including 60 patients, 31 males and 29 females, aged 65-75 years, BMI 18.5-23.9 kg/m², and ASA physical status I or II. The patients were divided into methylprednisolone group (group M) and control group (group C) with random number table method, 30 cases in each group. Group M was intravenously infused with methylprednisolone (2 mg/kg) before single-lung ventilation. At the same time, group C was intravenously infused with equal volume of normal saline. Cognitive function was assessed by Mini-Mental state examination (MMSE) 1 d before operation and 3 d, 7 d after operation and POCD incidence was calculated. The serum cortisol concentration was recorded on the 1st day before surgery, and on the 1st, 3rd, and 7th day after operation in the morning at 8 o'clock. Recorded fasting blood glucose concentrations 1 day before surgery and 1, 3 and 7 days after surgery. Pulmonary complications such as pulmonary infection or atelectasis were recorded 7 days after surgery. **Results** Compared with 1 day before surgery, the MMSE scores of the two groups decreased significantly after 3 days ($P<0.05$). Compared with group C, the MMSE scores of group M increased significantly after 3 days ($P<0.05$), the incidence of POCD decreased significantly ($P<0.05$), and the serum cortisol concentration decreased significantly ($P<0.05$). There was no significant difference in fasting blood glucose concentrations between the two groups at different time points. There was no statistically significant difference in lung complications 7 days after surgery. **Conclusion** Methylprednisolone in elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy reduces the incidence of POCD and temporarily inhibits postoperative cortisol levels without increasing the risk of postoperative hyperglycemia and pulmonary complications.

DOI:10.12089/jca.2018.07.014

作者单位:050000 石家庄市,河北医科大学第三医院麻醉科

通信作者:王秀丽, Email: wangxl301@aliyun.com

【Key words】 Methylprednisolone; Elderly patients; Cognitive function; Thoracoscopy

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是手术和全身麻醉后最为常见的中枢神经系统并发症^[1-2]。尤其是老年患者, 术后发生 POCD 的几率更大。研究表明老年患者胸科肺部手术 POCD 发生率高达 40%^[3]。胸科手术实施单肺通气后可引发肺缺血-再灌注损伤, 导致机体组织细胞释放白介素 6 (IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子^[4-5], 这些炎症因子会干扰神经活动, 影响突触功能, 损伤神经突触和神经元, 从而诱发了 POCD^[6]。研究表明, 甲基强的松龙能够降低血液中 IL-6 和 TNF- α 炎症因子浓度, 可有效抑制炎症反应^[7-9]。本研究拟观察甲基强的松龙对行胸腔镜手术的老年患者术后早期认知功能的影响, 为临床用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究为随机、双盲、对照研究, 经本院伦理委员会批准, 选择 2016 年 5 月至 2017 年 2 月择期行胸腔镜下肺叶切除术的患者 60 例, 性别不限, 年龄 65~75 岁, 体重 50~80 kg, BMI 18.5~23.9 kg/m², ASA I 或 II 级, 无心肺功能不全或严重肝肾功能障碍, 无神经系统疾病或精神疾病病史, 无严重视觉或听觉功能障碍。排除标准: 术前简易精神状态评价量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分 < 24 分; 长期服用抗精神药物; 文盲、酗酒、帕金森病、谵妄等认知功能疾病; 有冠心病、高血压、糖尿病、脑梗死病史及甲基强的松龙过敏。采用随机数字表法将患者随机分为甲基强的松龙组 (M 组) 和对照组 (C 组), 每组 30 例。

麻醉方法 常规行术前准备, 入室后监测 HR、BP、SpO₂ 和 ECG, 桡动脉穿刺置管, 监测有创动脉压。麻醉诱导静脉给予丙泊酚 1.5 mg/kg、舒芬太尼 0.2 μ g/kg、顺苯磺酸阿曲库铵 0.2 mg/kg; 选择合适型号的双腔支气管导管进行气管插管。气管插管后, 在仰卧位改变为侧卧位时, 用纤维支气管镜检查导管对位是否良好。麻醉维持持续泵注丙泊酚 4~8 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹ 和瑞芬太尼 0.1~0.2 μ g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ min⁻¹ 以维持 BIS 在 40~50 的麻醉深度, 术中间断给予顺式阿曲库铵 0.05 mg/kg 维持肌松。设置 V_T 7 ml/kg (理想体重), 调节 RR 维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。单肺通气后调整 FiO₂, 保持 SpO₂ > 90%。M 组于单肺通气前

静脉滴注甲基强的松龙 2 mg/kg, C 组于同时点静脉滴注等容量生理盐水。

观察指标 记录手术时间, 麻醉时间, 单肺通气时间, 术中补液量和出血量。所有患者均于术前 1 d, 术后 3 和 7 d 采用 MMSE 评估患者认知功能, 当术后评分低于术前 1 d 2 分或 2 分以上判定为有认知功能下降^[1], 记为该患者发生 POCD; 当 MMSE 评分小于 24 分, 记为该患者发生 POCD。记录患者 MMSE 量表评分和 POCD 的发生情况。于术前 1 d, 术后 1、3 和 7 d 晨 8:00 空腹抽取患者外周静脉血, 静置离心取血清, ELISA 法检测并记录血清皮质醇浓度。记录术前 1 d, 术后 1、3 d 和 7 d 空腹血糖浓度。记录术后 7 d 肺部感染或肺不张等肺部并发症发生情况。

统计分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计分析, 正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 组内比较采用重复测量数据方差分析; 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

两组患者一般情况、手术时间、麻醉时间、单肺通气时间, 出血量和补液量等差异均无统计学意义 (表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	M 组 (n=30)	C 组 (n=30)
男/女 (例)	15/15	16/14
年龄 (岁)	67.3 $\pm$ 5.1	69.2 $\pm$ 4.8
身高 (cm)	168.8 $\pm$ 4.5	167.4 $\pm$ 7.1
体重 (kg)	65.9 $\pm$ 7.4	63.4 $\pm$ 7.8
BMI (kg/m ²)	22.9 $\pm$ 0.5	22.8 $\pm$ 0.4
ASA I / II 级 (例)	7/23	8/22
受教育年限 (年)	6.2 $\pm$ 2.5	6.4 $\pm$ 2.7
手术时间 (min)	172.1 $\pm$ 35.2	165.7 $\pm$ 31.3
麻醉时间 (min)	189.2 $\pm$ 23.2	181.7 $\pm$ 19.8
单肺通气时间 (min)	136.4 $\pm$ 22.5	141.7 $\pm$ 21.4
出血量 (ml)	102.7 $\pm$ 16.8	97.9 $\pm$ 19.2
补液量 (ml)	1 530.1 $\pm$ 50.8	1 579.8 $\pm$ 70.1

与术前 1 d 比较,两组术后 3 d MMSE 评分明显降低($P<0.05$)。与 C 组比较, M 组术后 3 d MMSE 评分明显升高($P<0.05$)。两组术前 1 d 和术后 7 d 差异无统计学意义(表 2)。

表 2 两组患者不同时点 MMSE 评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术前 1 d	术后 3 d	术后 7 d
M 组	30	28.1 $\pm$ 0.9	25.2 $\pm$ 2.0 ^{ab}	27.8 $\pm$ 1.2
C 组	30	27.9 $\pm$ 1.1	22.3 $\pm$ 2.2 ^a	26.9 $\pm$ 1.3

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

与 C 组比较, M 组术后 3 d POCD 发生率明显降低($P<0.05$),两组术后 7 d 差异无统计学意义(表 3)。

表 3 两组患者术后不同时点 POCD 情况的比较[例(%)]

组别	例数	术后 3 d	术后 7 d
M 组	30	7(23.3) ^a	4(13.3)
C 组	30	15(50.0)	6(20.0)

注:与 C 组比较,^a $P<0.05$ 。

与 C 组比较, M 组术后 1 和 3 d 血清皮质醇浓度明显降低($P<0.05$),两组术后 7 d 差异无统计学意义。两组不同时点空腹血糖浓度差异无统计学意义(表 4)。

两组术后 7 d 肺部感染、肺不张等肺部并发症发生情况差异无统计学意义(表 5)。

讨 论

麻醉及手术引起的中枢神经系统炎症在 POCD 的发病机制中起着重要作用,其原因为炎性因子可透过血脑屏障和通过迷走神经进入中枢神经系统使小胶质细胞活化并释放更多的炎性因子,从而导致有害的级联神经炎症反应引起 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性介质进一步释放,产生强烈而持久的中枢神经系统的炎症反应,干扰神经活动,影响突触的

功能,损伤神经突触和神经元,最终导致 POCD^[10]。甲基强的松龙具有抗炎、抗过敏等作用,已有研究表明,甲基强的松龙可抑制单肺通气所引发的炎性因子的释放,能够减轻单肺通气状态下的炎症反应^[7]。正常情况下,甲基强的松龙起效时间短,半衰期约为 2.8 h,生物作用时间约为 36 h。研究表明,血浆中促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 在术后 6 h 升高并达到峰值,且升高可持续至术后 24 h^[11],本研究参考 Theroux 等^[12]研究结果,并结合甲基强的松龙的药理学特征,在单肺通气前静脉滴注甲基强的松龙 2 ml/kg。本研究采用随机分组,且患者年龄、身高、体重、手术时间、麻醉时间、单肺通气时间、出血量和补液量两组差异均无统计学意义,最大程度减少其他临床因素对本研究的影响。此外,两组 BIS 值维持在 40~55,消除了因麻醉深度不同而对术后认知功能的影响。

临床中对 POCD 的评价多种多样。MMSE 评分量表是一项耗时短、简单的测试,更容易被患者和研究人员所接受,可以在胸外科的特定围手术期进行。该评分量表已被证明是一种有效和可靠的认知筛查方法,广泛应用于临床和研究领域^[2]。所以本研究应用 MMSE 评分量表来进行术后认知功能的评估。本研究显示,与术前 1 d 比较,两组术后 3 d MMSE 评分均明显降低,显示两组均有 POCD 发生。与 C 组比较, M 组术后 3 d 的 MMSE 评分明显升高, POCD 的发生率明显降低,术后 7 d M 组 MMSE 评分高于 C 组,但是差异无统计学意义。显示甲基强的松龙能够改善 POCD,甲基强的松龙改善 POCD 的时间能延续到术后 3 d,无法延续到术后 7 d,其机制可能为甲基强的松龙在短期内抑制促炎信号通路而且能够激活抗炎信号通路,减轻机体炎症反应,从而改善术后短期内 POCD 的发生情况,但是甲基强的松龙的作用时间无法延续到术后更长时间。本研究结果显示 POCD 主要发生在术后 3 d,与既往研究结果一致^[13]。

表 4 两组患者不同时点血清皮质醇和空腹血糖浓度的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
皮质醇 (pg/ml)	M 组	30	290.0 $\pm$ 28.5	314.6 $\pm$ 29.5 ^a	304.6 $\pm$ 26.5 ^a	297.7 $\pm$ 27.7
	C 组	30	291.3 $\pm$ 26.3	356.0 $\pm$ 29.7	347.9 $\pm$ 31.3	323.6 $\pm$ 31.5
血糖 (mmol/L)	M 组	30	5.3 $\pm$ 1.2	6.2 $\pm$ 1.1	6.1 $\pm$ 1.5	6.2 $\pm$ 1.0
	C 组	30	5.1 $\pm$ 1.4	5.9 $\pm$ 1.3	6.0 $\pm$ 1.2	6.1 $\pm$ 0.9

注:与 C 组比较,^a $P<0.05$

表 5 两组患者术后 7 d 肺部并发症的比较[例(%)]

组别	例数	肺部感染	肺不张
M 组	30	3(10.0)	4(13.3)
C 组	30	2(6.7)	5(16.7)

有研究显示,甲基强的松龙因其免疫抑制作用,可能会加重术后感染的风险^[14]。本研究中两组患者术后 7 d 肺部感染和肺不张发生率差异无统计学意义,显示甲基强的松龙应用于单肺通气患者时,并不增加肺部感染的风险。此外研究显示,大剂量的外源性糖皮质激素能抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)分泌皮质醇^[15],使皮质醇浓度下降。本研究结果显示,围手术期给予 2 mg/kg 甲基强的松龙在术后 1 和 3 d,血清皮质醇浓度较 C 组明显下降,但是术后 7 d 血清皮质醇浓度基本恢复至术前水平,说明这种抑制作用是短暂的,一过性的,并不会长时间影响血清皮质醇浓度。原因可能是甲基强的松龙生物作用时间短,所以其对 HPA 轴抑制作用时间也短。研究表明血浆高浓度皮质醇是术后认知功能的危险因素^[16],皮质醇浓度明显升高会引起神经元功能障碍,促进炎性因子产生,神经系统炎症会进而导致 POCD。M 组 POCD 的发生率低可能也与甲基强的松龙能够抑制 HPA 轴分泌皮质醇有关。此外,两组术后血糖浓度差异无统计学意义,说明术前滴注 2 mg/kg 甲基强的松龙并不增加患者术后发生高血糖的风险。

本研究不足之处:(1)本研究只进行了 7 d 内的认知功能评估,而 POCD 的发生可能会持续数月甚至数年,本研究的结论只是对术后早期认知功能的影响,而对于长期认知功能的影响还不清楚。(2)本研究针对的是 65 岁以上的老年患者,结论不具有代表性,不适用于所有人群。(3)本研究仅应用 MMSE 评分量表评估 POCD,减弱了评估的稳定性。(4)由于影响术后肺功能恢复的因素较多,临床研究过程中可能由于此种差异在监测时点尚未出现,从而使两组术后肺部感染和肺不张发生率差异无统计学意义,结果可能具有局限性。

综上所述,本研究显示,通气前静注甲基强的松龙可明显改善接受行胸腔镜肺叶切除术治疗的老年患者的认知功能,减少 POCD 的发生,而不增加高血糖和术后肺部并发症的风险。

参 考 文 献

[1] Lu J, Chen G, Zhou H, et al. Effect of parecoxib sodium

- pretreatment combined with dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after shoulder arthroscopy: a randomized double blinded controlled trial. *J Clin Anesth*, 2017, 41: 30-34.
- [2] Tang L, Kazan R, Taddei R, et al. Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anesth*, 2012, 108(4): 623-629.
- [3] 杨丽华,徐玉灿,李志松,等.右美托咪定对单肺通气患者开胸术后认知功能障碍的影响. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(6): 671-673.
- [4] Saddy F, Sutherasan Y, Rocco PR, et al. Ventilator-associated lung injury during assisted mechanical ventilation. *Semin Respir Crit Care Med*, 2014, 35(4): 409-417.
- [5] Rocco PR, Dos Santos C, Pelosi P. Pathophysiology of ventilator-associated lung injury. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012, 25(2): 123-130.
- [6] 曹译匀,李正迁,李伦旭,等.术后认知功能障碍发病机制的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(8): 826-829.
- [7] 许辉,疏树华,王迪,等.甲基强的松龙对肺叶切除患者单肺通气时肺功能和炎症反应的影响. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(7): 647-651.
- [8] 张涛,邱立挺,黄文起,等.甲强龙对肝叶切除病人肝缺血再灌注损伤的影响. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(11): 1300-1302.
- [9] 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.
- [10] Eckenhoff RG, Laudansky KF. Anesthesia, surgery, illness and Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 47: 162-166.
- [11] Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol*, 2010, 68(3): 360-368.
- [12] Theroux MC, Fisher AO, Rodriguez ME, et al. Prophylactic methylprednisolone to reduce inflammation and improve outcomes from one lung ventilation in children: a randomized clinical trial. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(6): 587-594.
- [13] 朱俊超,杨延超,滕秀飞,等.甲强龙联合经皮穴位电刺激对老年患者术后认知功能的影响. *中国医科大学学报*, 2016, 45(3): 233-236.
- [14] Li Y, Zhang Y, Zhou Y, et al. The effect of prophylactic methylprednisone need more evidences on postoperative outcomes. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(6): 649-650.
- [15] Mackenzie J. Guidelines and use of dexamethasone for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 2013, 68(12): 1285-1286.
- [16] 汪惠,陈元杰,陈玲,等.髋关节置换术后认知功能障碍与患者围术期血浆皮质醇水平的关系. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(6): 525-527.

(收稿日期:2018-03-14)