

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.07.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210225.1849.026.html\(2021-02-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210225.1849.026.html(2021-02-26))

不同剂量地塞米松对老年全髋/膝关节置换术后认知功能障碍的影响

冯安琪^{1,2}, 刘楠², 朴美花², 苑野², 裴爱月³, 冯春生^{2Δ}

(1. 西安交通大学附属第二医院麻醉科, 西安 710004; 2. 吉林大学第一医院麻醉科, 长春 130021;

3. 吉林大学第一医院内镜中心, 长春 130021)

[摘要] **目的** 探讨不同剂量地塞米松对老年全髋/膝关节置换术后认知功能障碍(POCD)的影响。**方法** 将2019年1月至2010年6月在吉林大学第一医院行单侧全髋/膝关节置换术的300例老年患者分为高剂量组(101例)、低剂量组(100例)及对照组(99例)。在诱导前30 min,高剂量组与低剂量组分别静脉注射0.15 mg/kg与0.05 mg/kg的地塞米松,对照组给予同容量的生理盐水。比较各组POCD发生率,术前及术后1、5 d的简易智力状态评估量表(MMSE)评分、血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、中枢神经特异蛋白(S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。**结果** 高剂量组的POCD发生率明显低于低剂量组与对照组($P < 0.05$);术后1 d,高剂量组的MMSE评分明显高于对照组($P < 0.05$);术后5 d,高剂量组的MMSE评分明显高于低剂量组与对照组($P < 0.05$);术后1 d,高剂量组的血清TNF- α 、S100 β 及NSE水平明显低于对照组($P < 0.05$);术后5 d,高剂量组的血清TNF- α 、S100 β 及NSE水平明显低于低剂量组与对照组($P < 0.05$)。术后1、5 d,低剂量组与对照组的POCD发生率、MMSE评分、血清TNF- α 、S100 β 及NSE水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 0.15 mg/kg地塞米松能够降低老年全髋/膝关节置换术POCD的发生率,其机制可能与改善血清TNF- α 、S100 β 及NSE水平有关。

[关键词] 全髋关节置换术;全膝关节置换术;地塞米松;剂量;术后认知功能障碍;老年**[中图分类号]** R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)07-1170-04

Effects of different doses of dexamethasone on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total hip/knee replacement

FENG Anqi^{1,2}, LIU Nan², PIAO Meihua², YUAN Ye², PEI Aiyue³, FENG Chunsheng^{2Δ}

(1. Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China; 2. Department of Anesthesiology, First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China; 3. Endoscopy Center, First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of different doses of dexamethasone on postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients undergoing total hip/knee replacement. **Methods** A total of 300 elderly patients undergoing unilateral total hip or knee replacement in the First Hospital of Jilin University from January 2019 to June 2010 were divided into the high-dose group (101 cases), low-dose group (100 cases) and control group (99 cases). At 30 min before induction, 0.15 mg/kg dexamethasone and 0.05 mg/kg dexamethasone were injected in the high-dose group and low-dose group respectively, and the control group was given the same volume of normal saline. The incidence rate of POCD, MMSE score, levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), S100 β protein and neuron-specific enolase (NSE) before surgery and on postoperative 1, 5 d were compared among the three groups. **Results** The incidence rate of POCD in the high-dose group was significantly lower than that in the low-dose group and control group ($P < 0.05$). At 1 d after surgery, the MMSE score in the high-dose group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). On

postoperative day 5, the MMSE score in the high-dose group was significantly higher than that in the low-dose group and control group ($P < 0.05$). On postoperative day 1, the levels of serum TNF- α , S100 β and NSE in the high-dose group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). On postoperative day 5, the levels of serum TNF- α , S100 β and NSE in the high-dose group were significantly lower than those in the low-dose group and control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of POCD, MMSE score and levels of serum TNF- α , S100 β and NSE between the low-dose group and control group at 1, 5 d after operation ($P > 0.05$). **Conclusion** 0.15 mg/kg of dexamethasone can reduce the incidence rate of POCD in elderly patients undergoing total hip/knee replacement, its mechanism might be related to the improvement of levels of serum TNF- α , S100 β and NSE.

[Key words] total hip replacement; total knee replacement; dexamethasone; dose; postoperative cognitive dysfunction; elderly

术后认知功能障碍(POCD)是老年人手术后出现中枢神经系统并发症,表现为精神错乱、焦虑、人格的改变及记忆受损^[1]。较多因素会导致 POCD,有研究证实,手术及麻醉所造成的炎性反应能够导致神经元发生退行性改变,引发 POCD^[2]。地塞米松为长效类糖皮质激素,其有抑制免疫炎性反应的作用。有研究显示,地塞米松对术后认知功能具有保护作用^[3]。一项动物实验研究显示,糖皮质激素对海马可塑性的影响与剂量呈现倒 U 型量效关系,高剂量或者低剂量能够对学习及记忆功能产生损伤,而中剂量则产生相反的作用^[4]。本研究探讨不同剂量地塞米松对老年全髋/膝关节置换术 POCD 的影响,以期为临床方案的制订提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2010 年 6 月在吉林大学第一医院行单侧全髋/膝关节置换术的 300 例老年患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄大于或等于 60 岁;(2)ASA 分级 I~III 级;(3)依从性较好;(4)初中及以上学历。排除标准:(1)精神异常或意识障碍;(2)伴有严重心脑血管、肺疾病,严重肝肾功能不全,内分泌及代谢性疾病,凝血系统异常;(3)视觉及听力障碍;(4)手术禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会的审批,患者及家属知情同意。将患者分为对照组(99 例)、低剂量组(100 例)和高剂量组(101 例),3 组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 方法

麻醉诱导:静脉注射 1.5~2.5 mg/kg 丙泊酚注射液,2~3 μ g/kg 芬太尼注射液,1.5 mg/kg 顺阿曲库铵注射剂。麻醉维持:泵注丙泊酚注射液、瑞芬太尼注射液,BIS 维持在 40~60,PaO₂ > 98%,呼气末 CO₂ 浓度 30~35 mm Hg。术后自控镇痛,1.5~2.0 μ g/kg 的舒芬太尼注射液,0.25 mg/kg 的地佐辛注

射液,25 mg 的多拉司琼注射液,0.5 mL 的自控镇痛量,15 min 的锁定时间。高剂量组:在诱导前 30 min,静脉注射 0.15 mg/kg 的地塞米松注射液;低剂量组:在诱导前 30 min,静脉注射 0.05 mg/kg 的地塞米松注射液;对照组:在诱导前 30 min,静脉注射等容量的生理盐水。

表 1 3 组患者一般资料和术中情况比较

项目	对照组 (n=99)	低剂量组 (n=100)	高剂量组 (n=101)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.3 \pm 3.6	64.2 \pm 2.7	64.4 \pm 3.6
性别(男/女,n/n)	50/49	48/52	50/51
BMI(kg/m ²)	24.8 \pm 5.1	24.3 \pm 3.3	23.9 \pm 4.7
受教育年限($\bar{x} \pm s$, 年)	6.1 \pm 2.3	6.2 \pm 2.4	6.1 \pm 2.5
手术类型(髋/膝,n/n)	47/52	54/46	49/52
麻醉时间($\bar{x} \pm s$, min)	152.8 \pm 29.5	159.3 \pm 31.2	162.5 \pm 28.4
手术时间($\bar{x} \pm s$, min)	89.6 \pm 17.2	90.9 \pm 22.6	87.8 \pm 17.4
平均动脉压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	99.5 \pm 11.2	102.2 \pm 11.7	106.7 \pm 13.3
心率($\bar{x} \pm s$, 次/分钟)	65.3 \pm 9.1	66.2 \pm 8.7	69.1 \pm 9.0
输液量($\bar{x} \pm s$, L)	1.4 \pm 0.8	1.4 \pm 0.5	1.5 \pm 0.6
尿量($\bar{x} \pm s$, mL)	364.6 \pm 71.4	379.2 \pm 77.3	372.5 \pm 67.8
失血量($\bar{x} \pm s$, mL)	353.6 \pm 67.9	360.9 \pm 81.4	359.4 \pm 66.3
BIS 值($\bar{x} \pm s$)	45.1 \pm 5.8	46.4 \pm 4.3	43.0 \pm 8.4
HGB($\bar{x} \pm s$, g/L)	136.4 \pm 12.8	135.5 \pm 11.2	134.3 \pm 13.6

BIS:脑电双频指数;HGB:血红蛋白。

1.3 观察指标

(1)记录各组患者 POCD 发生率,按照文献[5]标准,简易智力状态评估量表(MMSE)评分较基础值降低 2 分可以诊断为 POCD;(2)于术前及术后 1、5 d 进行 MMSE 评分,总分 0~30 分,评分越高表示智力状况越好;(3)于术前及术后 1、5 d,监测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、中枢神经特异蛋白(S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,采用酶联免疫吸附测定法,严格按照试剂盒操作说明书进行操作。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间各时间点比较采用重复测量方差分析,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者 POCD 发生率及 MMSE 评分比较

高剂量组 POCD 发生率明显低于低剂量组与对照组 ($P < 0.05$),低剂量组与对照组的 POCD 发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 1、5 d,低剂量组与对照组的 MMSE 评分均较术前明显降低 ($P < 0.05$),高剂量组的 MMSE 评分无明显变化 ($P > 0.05$);术后 5 d,高剂量组的 MMSE 评分明显高于低剂量组与对照组 ($P < 0.05$);术后 1、5 d,低剂量组与对照组的 MMSE 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 各组患者手术前后 MMSE 评分和 POCD 发生率的比较

组别	n	MMSE 评分($\bar{x} \pm s$,分)			POCD 发生情况[n(%)]
		术前	术后 1 d	术后 5 d	
对照组	99	27.2 \pm 1.9	22.7 \pm 2.3 ^a	23.9 \pm 1.2 ^a	19(19.2)
低剂量组	100	27.7 \pm 2.2	23.6 \pm 1.8 ^a	24.2 \pm 1.1 ^a	13(13.0)
高剂量组	101	27.4 \pm 3.0	25.8 \pm 1.1 ^b	26.1 \pm 1.3 ^{bc}	9(8.9) ^{bc}

^a: $P < 0.05$,与术前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组比较;^c: $P < 0.05$,与低剂量组比较。

2.2 各组患者血清 TNF- α 、S100 β 及 NSE 水平比较

术前,各组血清 TNF- α 、S100 β 及 NSE 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);术后 1、5 d,低剂量组与对照组的血清 TNF- α 、S100 β 及 NSE 水平均较术前明显增高 ($P < 0.05$),但是组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);术后 1 d,高剂量组的血清 TNF- α 、S100 β 及 NSE 水平均较术前明显增高 ($P < 0.05$),但是明显低于对照组 ($P < 0.05$);术后 5 d,高剂量组的血清 TNF- α 、S100 β 及 NSE 水平均较术前无明显改变 ($P > 0.05$),但是明显低于低剂量组与对照组 ($P < 0.05$),见表 3~5。

表 3 各组患者不同时间血清 S100 β 水平比较($\bar{x} \pm s$, μ g/L)

组别	n	术前	术后 1 d	术后 5 d
对照组	99	0.58 \pm 0.28	1.28 \pm 0.15 ^a	1.10 \pm 0.07 ^a
低剂量组	100	0.55 \pm 0.23	1.37 \pm 0.29 ^a	0.98 \pm 0.11 ^a
高剂量组	101	0.62 \pm 0.19	1.06 \pm 0.06 ^{ab}	0.86 \pm 0.17 ^{bc}

^a: $P < 0.05$,与术前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组比较;^c: $P < 0.05$,与低剂量组比较。

表 4 各组患者不同时间血清 NSE 水平比较($\bar{x} \pm s$,U/mL)

组别	n	术前	术后 1 d	术后 5 d
对照组	99	2.49 \pm 0.48	5.02 \pm 0.93 ^a	3.84 \pm 0.81 ^a
低剂量组	100	2.43 \pm 0.45	4.83 \pm 1.01 ^a	3.35 \pm 0.47 ^a
高剂量组	101	2.56 \pm 0.32	3.74 \pm 0.71 ^{ab}	2.91 \pm 0.22 ^{bc}

^a: $P < 0.05$,与术前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组比较;^c: $P < 0.05$,与低剂量组比较。

表 5 各组患者不同时间血清 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$, μ g/L)

组别	n	术前	术后 1 d	术后 5 d
对照组	99	32.18 \pm 4.67	69.61 \pm 4.04 ^a	49.50 \pm 3.11 ^a
低剂量组	100	31.97 \pm 2.06	60.43 \pm 5.30 ^a	47.01 \pm 2.89 ^a
高剂量组	101	33.94 \pm 4.03	53.52 \pm 6.10 ^{ab}	38.79 \pm 3.27 ^{bc}

^a: $P < 0.05$,与术前比较;^b: $P < 0.05$,与对照组比较;^c: $P < 0.05$,与低剂量组比较。

3 讨论

有研究证实,手术创伤引起的炎性反应,能够刺激炎性因子通过多条途径进入大脑,导致中枢神经系统发生炎性反应,造成神经元发生退行性改变,对认知功能产生损伤^[6-7]。HEIN 等^[8]研究发现,炎性因子能够对突触前膜及突触后膜所在的树突产生影响,对神经元突触的可塑性产生变化,从而损伤术后认知功能。因此对手术创伤引起的炎性反应进行抑制,能够降低 POCD 的发生。

TNF- α 的生物学活性特别复杂,涉及免疫调控、感染与炎性反应,是在全身麻醉手术中被最早释放的炎性因子,能够作为神经细胞损伤的生物标志物^[9]。S100- β 是由脑内活化胶质细胞分泌的一种酸性钙结合蛋白,是星形胶质细胞激活的标志之一;作为神经胶质细胞液的主要成分,具有神经营养作用,在中枢神经系统中主要影响神经胶质细胞的生长、繁殖和分化,维持钙稳定,对学习记忆等发挥一定的作用^[10]。NSE 是参与糖酵解途径的烯醇化酶中的一种,存在于神经组织和神经内分泌组织中,能够对中枢神经元的损伤进行反映。

地塞米松作为一种长效糖皮质激素,具有较强的抗炎作用,2~20 mg 是其临床常用量。有研究显示,0.2 mg/kg 的地塞米松能够明显增加 POCD 发生率,而 0.1 mg/kg 的地塞米松对 POCD 发生率没有明显影响^[11]。不同剂量的糖皮质激素可能会对认知功能产生不同的影响。有研究显示,高剂量的地塞米松通过增加淀粉样前蛋白来诱导大脑皮质及海马区神经元的凋亡,导致认知功能的损害^[12];也有研究发现,糖皮质激素与认知功能之间呈倒 U 型曲线关系,这可能

是由于不同浓度的糖皮质激素与不同的受体相结合而产生了不同的作用^[13]。本研究中,高剂量组的 POCD 发生率明显低于低剂量组与对照组,而低剂量组与对照组之间无明显差异,说明高剂量地塞米松能够明显降低 POCD 发生率,而低剂量地塞米松对 POCD 发生率无明显影响。术后 1 d,高剂量组的血清 TNF- α 、S100 β 及 NSE 水平明显低于对照组;术后 5 d,高剂量组明显低于低剂量组与对照组($P < 0.05$);术后 1、5 d,低剂量组与对照组之间无明显差异,说明高剂量地塞米松能够明显降低血清 TNF- α 、S100 β 及 NSE 水平,而低剂量地塞米松则无明显影响,与文献的报道并不一致。

综上所述,0.15 mg/kg 地塞米松能够降低老年全髋/膝关节置换术 POCD 的发生率,其机制可能与改善血清 TNF- α 、S100 β 及 NSE 水平有关,合理使用地塞米松能够改善患者术后情况。

参考文献

- [1] 赵一鸣,余建明. 术后认知功能障碍研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(7): 604-607.
- [2] 李敬宇,燕兴梅,邱颀. 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白与认知功能障碍相关疾病研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(3): 194-198.
- [3] 李安超. 地塞米松对老年患者术后认知功能障碍的影响[D]. 衡阳:南华大学, 2018.
- [4] 邵学明,赵鑫,宫祥丹,等. 地塞米松预处理可改善长时程异氟醚麻醉诱发的认知功能损伤[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(12): 1063-1067, 1078.
- [5] 徐华阳,邹智勇,陈勇,等. 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[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(11): 1097-1100.
- [6] STEINBERG B E, SUNDMAN E, TERRAN-DO N, et al. Neural control of inflammation [J]. Anesthesiology, 2016, 124(5): 1174-1189.
- [7] ROYSE C F, SAAGER L, WHITLOCK R, et al. Impact of methylprednisolone on postoperative quality of recovery and delirium in the steroids in cardiac surgery trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled substudy [J]. Anesthesiology, 2017, 126(2): 223-233.
- [8] HEIN A M, O'BANION M K. Neuroinflammation and memory: the role of prostaglandins [J]. Mol Neurobiol, 2009, 40(1): 15-32.
- [9] 姚鹏,陈勇,池塘,等. 睡眠碎片化对大鼠血管性认知障碍的影响及其与中枢炎症和氧化应激的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(2): 168-172.
- [10] 聂婧,张盛宇,孙琳,等. 大鼠抑郁行为与海马及额叶皮层 S100 β 及脑源性神经影响因子表达的相关性[J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(2): 209-215.
- [11] LI W Z, LI W P, YAO Y Y, et al. Glucocorticoids increase impairments in learning and memory due to elevated amyloid precursor protein expression and neuronal apoptosis in 12-month old mice [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 628(1/3): 108-115.
- [12] 冯安琪. 不同剂量地塞米松对行骨科关节置换术的老年患者术后认知功能障碍的影响[D]. 长春:吉林大学, 2018.
- [13] 董一筱,张钊,陈乃宏. 应激对认知功能的影响及相关机制研究[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(9): 1188-1193.

(收稿日期:2020-09-11 修回日期:2021-01-06)