

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.026>

## 术前注射甲泼尼龙琥珀酸钠对心脏外科手术患者术后谵妄及认知功能障碍的影响

康红灿, 郭正轩, 刘晶涛, 杨艳

(安阳地区医院麻醉科, 河南 安阳 455000)

**[摘要]** 目的: 评价术前静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠对体外循环下心脏外科手术患者术后谵妄及POCD的影响。方法: 选取安阳地区医院2017年1月至2018年1月于体外循环下行心脏外科手术的患者, 年龄18~65岁, ASA分级II~III级。患者随机分为甲泼尼龙琥珀酸钠组(methylprednisolone group, M组)和安慰剂组(Placebo group, P组), M组46例, P组45例。M组患者分别于麻醉诱导前、体外循环前静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠250 mg; P组患者静脉注射等量安慰剂。于术前1 d(T0)、术后1 d(T1)、术后3 d(T3)、术后7 d(T7)、术后30 d(T30)评估患者MMSE评分。于T0, T1, T3时点抽取外周静脉血检测S100 $\beta$ 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE), IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8浓度。结果: M组患者T1, T3时点IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8水平显著低于P组患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。M组患者T1, T3时点S100 $\beta$ , NSE水平显著低于P组患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者术后各时点MMSE评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组均未见术后谵妄的发生。两组患者POCD发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: 术前静注甲泼尼龙琥珀酸钠能够有效抑制体外循环下心脏手术患者术后炎症反应, 但在术后谵妄及术后认知功能障碍方面并未体现出明显优势。

**[关键词]** 甲泼尼龙琥珀酸钠; 体外循环; 心脏外科手术; 术后谵妄; 术后认知功能障碍

## Impact of preoperative methylprednisolone on postoperative delirium and cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery

KANG Hongcan, GUO Zhengxuan, LIU Jingtao, YANG Yan

(Department of Anesthesia, Anyang Regional Hospital, Anyang Henan 455000, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the effects of methylprednisolone on postoperative delirium and cognitive dysfunction (POCD) in patients undergoing cardiac surgery. **Methods:** A total of 91 patients aged 18–65 years with ASA grade II–III were enrolled in our hospital from January 2017 to January 2018 undergoing cardiac surgery. Patients were randomly divided into two groups according to random sequence number generated by SPSS

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-27

通信作者 (Corresponding author): 康红灿, Email: ghmzx300@163.com

19.0: methylprednisolone group (group M,  $n=46$ ) and placebo group (group P,  $n=45$ ). The patients in M group were injected methylprednisolone 250mg intravenously before induction of anesthesia and cardiopulmonary bypass. The patients in P group were injected the same amount of 0.9% sodium chloride injection. mini-mental state examination (MMSE) were evaluated before anesthesia (T0), 1 day (T1), 3 day (T3), 7 day (T7) and 30 day (T30) after operation. The levels of S100 $\beta$ , neuron-specific enolase (NSE), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 were tested at T0, T1 and T3. **Results:** The levels of IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, S100 $\beta$  and NSE in M group were lower than those in P group at T1 and T3 ( $P<0.05$ ). The number of CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, natural killer cell in EA group were higher than those in GA group at T2 and T3 ( $P<0.05$ ). The levels of cortisol, C-reactive protein in EA group were lower than those in GA group at T2 and T3 ( $P<0.05$ ). There was no significant difference between the two groups in MMSE score at T1, T3, T7 and T30 ( $P>0.05$ ). Postoperative delirium was not observed in either group. There was no significant difference in the incidences of POCD between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Intraoperative methylprednisolone can effectively inhibit postoperative inflammatory response in patients undergoing on-pump cardiac surgery, but it can't decrease the incidences of postoperative delirium and POCD.

**Keywords** methylprednisolone; cardiopulmonary bypass; cardiac surgery; postoperative delirium; postoperative cognitive dysfunction

术后认知功能障碍(post-operative cognitive dysfunction, POCD)是患者麻醉后的常见并发症之一。尤其对实施体外循环下心脏手术的患者而言, POCD发生率高达36%, 严重影响患者术后生活质量<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2-3]</sup>指出: 体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)是导致POCD的重要因素, CPB期间非生理性灌注、脑部微栓、触发炎症反应等原因均有可能诱发POCD。目前, 对POCD的发生机制尚不完全清楚, 但促炎因子释放所致的中枢炎症反应是目前较为公认的发病机制之一<sup>[4]</sup>。目前研究<sup>[5-6]</sup>显示: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8等外周促炎因子的释放均与POCD的发生发展存在密切联系。糖皮质激素能够有效对抗手术创伤、CPB、麻醉药物等各类因素所致的炎症反应<sup>[7-8]</sup>。然而, 术中使用糖皮质激素是否能够降低CPB下行心脏外科手术患者的术后谵妄及POCD发生率, 目前尚无统一定论。本研究以术中静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠作为干预措施, 评价其对CPB心脏外科手术患者术后谵妄及POCD的影响, 以期为临床应用提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究已获安阳地区医院医学伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。选取安阳地区医院2017年1月至2018年1月于体外循环下行心脏外科手术的96例患者。纳入标准: 年龄18~65岁,

ASA分级II~III级, 初中以上学历, 术前简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 $\geq 27$ , 拟于安阳地区医院择期行体外循环下心脏外科手术的患者。排除标准: 术前存在认知功能障碍者、长期服用类固醇激素者、合并免疫系统疾病者、二次心脏手术者。使用统计软件(SPSS 19.0)生成随机序列号, 患者依据序列号随机分为两组: 甲泼尼龙琥珀酸钠组(methylprednisolone group, M组)和安慰剂组(placebo group, P组), 每组各48例。患者不清楚自身分组情况。

### 1.2 麻醉诱导与维持

两组入室后监测心电图、心率、有创血压、血氧饱和度。建立一侧上肢静脉输液通路并进行预充氧(氧浓度100%, 8 L/min)。于局部麻醉下行桡动脉穿刺置管并测定有创血压。术前由不参与本试验的麻醉护士依据患者受试分组情况配置药物并交由该手术室麻醉医生。麻醉医生不清楚患者分组情况, 采用0.9%氯化钠注射液作为安慰剂, 在外观上与甲泼尼龙琥珀酸钠无法区分。M组患者分别于麻醉诱导前、体外循环前静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠250 mg; P组患者静脉注射等量安慰剂。两组患者均采用丙泊酚1 mg/kg、罗库溴铵1 mg/kg、舒芬太尼5  $\mu$ g/kg进行麻醉诱导。待患者意识消失药物完全起效后行经口明视气管内插管, 调整呼吸机参数潮气量6~7 mL/kg、呼吸频率12~16  $\text{min}^{-1}$ 、吸

呼比1:1.5~2, 维持呼气末CO<sub>2</sub>在35~40 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。随后调整患者至头低脚高位, 行右侧颈内静脉穿刺, 置入三腔静脉导管用于测定中心静脉压及泵注血管活性药物。以丙泊酚4~12 mg/kg/h、罗库溴铵1 mg/kg/h, 间断静脉注射舒芬太尼进行麻醉维持, 手术全程维持舒芬太尼剂量至10 μg/kg。术中依据患者血流动力学情况及心脏功能使用硝酸甘油、硝普钠、多巴胺等血管活性药物。于劈胸骨时经颈内静脉注射肝素3 mg/kg, 测定激活全血凝固时间(active clotting time, ACT)达480 s后开始体外循环, 体外循环期间维持平均动脉压在40~60 mmHg。

### 1.3 观察指标

于术前1 d(T<sub>0</sub>)、术后1 d(T<sub>1</sub>)、术后3 d(T<sub>3</sub>)、术后7 d(T<sub>7</sub>)、术后30 d(T<sub>30</sub>)评估患者MMSE评分。于T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub>时点抽取外周静脉血检测S100β蛋白、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE), IL-6, IL-1β, IL-8浓度。使用意识模糊评估法(Confusion Assessment Method, CAM)评价患者T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>7</sub>时点意识状态, 符合条件者诊断为术后谵妄。术后30 d MMSE<24分的患者定义为术后认知功能障碍(postoperation cognitive dysfunction, POCD)。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行数据分析。计量资料先进行正态性检验, 若数据符合正态分布则以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示; 若数据不符合正态分布则采用中位数与四分位数间距(M, Q)进行表示。组间比较采用t检验。计数资料采用χ<sup>2</sup>检验进行分

析。若四格表中超过20%格子理论频数<5或者任何一格理论频数<1, 则改用Fisher确切概率法计算精确P值。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料的比较

M组、P组各有1名患者在试验中途要求退出; M组、P组分别有1名、2名患者术后死于心功能衰竭。最终M组纳入患者46例, P组纳入患者45例。两组患者年龄、性别构成、ASA分级、手术类型等一般情况差异无统计学意义(P>0.05, 表1)。

### 2.2 炎症因子及 S100β, NSE 的比较

两组T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub>时IL-6, IL-1β, IL-8水平均显著高于本组T<sub>0</sub>时点, 差异有统计学意义(P<0.05)。M组T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub>时点IL-6, IL-1β, IL-8水平显著低于P组患者, 差异有统计学意义(P<0.05)。两组T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub>时点S100β, NSE水平均显著高于本组T<sub>0</sub>时点, 差异有统计学意义(P<0.05)。M组患者T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub>时点S100β, NSE水平显著低于P组患者, 差异有统计学意义(P<0.05, 表2)。

### 2.3 术后 MMSE 评分的比较

两组术后T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>7</sub>时点MMSE评分显著低于该组T<sub>0</sub>时点, 差异有统计学意义(P<0.05)。两组术后各时点MMSE评分差异无统计学意义(P>0.05, 表3)。

### 2.4 术后谵妄及 POCD 发生率的比较

两组均未见术后谵妄的发生。两组术后各时点POCD发生率差异无统计学意义(P>0.05, 表4)。

表1 两组一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	n	年龄/岁	性别(男/女)/ 例	ASA分级(II/ III)/例	CPB时间/min	手术时间/min	手术类型/例			
							CABG	MVR	AVR	AVR+MVR
M组	46	58.4 ± 5.2	31/17	37/11	110 (85~140)	279 ± 41	18	11	11	8
P组	45	56.9 ± 5.8	33/15	34/14	114 (87~144)	287 ± 55	17	8	14	9

表2 两组S-100 $\beta$ , NSE, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8的比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of S-100 $\beta$ , NSE, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	S100 $\beta$ /(ng·L <sup>-1</sup> )			NSE/(ng·mL <sup>-1</sup> )		
		T0	T1	T3	T0	T1	T3
M组	46	151 $\pm$ 33	1 021 $\pm$ 336* <sup>#</sup>	1 283 $\pm$ 411* <sup>#</sup>	6.77 $\pm$ 2.0	11.1 $\pm$ 3.1* <sup>#</sup>	13.6 $\pm$ 3.4* <sup>#</sup>
P组	45	163 $\pm$ 39	1 287 $\pm$ 424*	1 498 $\pm$ 505*	6.92 $\pm$ 2.2	12.5 $\pm$ 3.3*	16.2 $\pm$ 3.7*

  

组别	IL-1 $\beta$ /(ng·L <sup>-1</sup> )			IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )			IL-8/(ng·L <sup>-1</sup> )		
	T0	T1	T3	T0	T1	T3	T0	T1	T3
M组	7.25 $\pm$ 1.8	11.6 $\pm$ 2.8* <sup>#</sup>	13.7 $\pm$ 3.0* <sup>#</sup>	38.4 $\pm$ 5.5	61.7 $\pm$ 11.2* <sup>#</sup>	71.8 $\pm$ 10.6* <sup>#</sup>	7.48 $\pm$ 1.1	11.4 $\pm$ 2.9* <sup>#</sup>	12.8 $\pm$ 2.4* <sup>#</sup>
P组	7.44 $\pm$ 1.9	13.7 $\pm$ 3.8*	15.2 $\pm$ 4.1*	37.8 $\pm$ 4.9	70.5 $\pm$ 12.3*	83.1 $\pm$ 11.0*	7.55 $\pm$ 1.6	13.7 $\pm$ 3.2*	15.1 $\pm$ 3.0*

与T0时点比较, \* $P < 0.05$ ; 与P组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

Compared with T0 time point, \* $P < 0.05$ ; compared with group P, <sup>#</sup> $P < 0.05$ .

表3 两组MMSE评分的比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of MMSE scores between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MMSE评分				
		T0	T1	T3	T7	T30
M组	46	28.6 $\pm$ 0.7	21.7 $\pm$ 3.4*	21.8 $\pm$ 3.0*	23.2 $\pm$ 2.8*	26.8 $\pm$ 2.5
P组	45	28.5 $\pm$ 0.7	21.2 $\pm$ 3.6*	21.4 $\pm$ 3.2*	23.0 $\pm$ 3.1*	27.1 $\pm$ 2.5

与T0时点比较, \* $P < 0.05$ 。

Compared with T0 time point, \* $P < 0.05$ .

表4 两组POCD发生率的比较

Table 4 Comparison of POCD incidence rates between the two groups

组别	n	POCD/[例(%)]			
		T1	T3	T7	T30
M组	46	14 (30)	15 (33)	8 (17)	4 (9)
P组	45	17 (38)	17 (38)	7 (16)	5 (11)

### 3 讨论

甲泼尼龙琥珀酸钠是一种人工合成的中效糖皮质激素, 具有起效迅速、有效血药浓度稳定的特点。目前已有研究显示, 术中应用甲泼尼龙琥珀酸钠能够有效抑制机体炎症反应, 保护基底膜完整与血管内皮功能, 降低毛细血管通透性, 稳定术中血流动力学<sup>[9]</sup>。体外循环过程中IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8等促炎因子释放所诱发的全身炎症反应, 可能是引起中枢神经炎症反应的关键, 最终

导致神经元退行性病变和认知功能障碍<sup>[5,10]</sup>。本研究中甲泼尼龙琥珀酸钠组患者术后1 d, 术后3 d IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8水平均显著低于安慰剂组患者。该结果提示术中静注甲泼尼龙琥珀酸钠能够有效抑制CPB下心脏手术患者术后炎症反应。

S100 $\beta$ 蛋白由星形胶质细胞产生, 能够增加神经元与胶质细胞间的相互作用, 是反映中枢神经系统损伤的特异性指标之一<sup>[11]</sup>。NSE存在于神经组织和神经内分泌组织中, 参与细胞糖酵解途径, 在脑组织细胞的活性最高, 因此亦能在一定程度

上反应脑组织损伤程度<sup>[12]</sup>。本试验使用S100 $\beta$ 和NSE作为评价术后脑损伤的指标, 结果显示: 甲泼尼龙琥珀酸钠能够降低患者术后S100 $\beta$ 和NSE水平。

然而值得注意的是, 尽管本研究显示甲泼尼龙琥珀酸钠能够有效抑制CPB下行心脏外科手术患者术后炎症反应, 但两组均未发生术后谵妄, 两组术后各时点MMSE评分亦无差异, 因此甲泼尼龙琥珀酸钠在预防患者POCD方面并未体现出优势。2015年针对高危心脏外科手术患者进行的大样本量随机对照试验结果指出, 术中静注甲泼尼龙琥珀酸钠对患者术后谵妄及POCD的发生并无明显改善<sup>[13]</sup>。另有研究<sup>[14]</sup>指出: 术后谵妄和POCD的发生与术中应激反应有关, 术中应激反应所致的糖皮质激素过度分泌, 可能是认知功能障碍的重要因素。因此, 外源性给予糖皮质激素尽管能够抑制机体炎症反应, 但仍可能诱发术后谵妄和POCD的发生。Roysse等<sup>[15]</sup>研究同样显示: 术中应用甲泼尼龙琥珀酸钠并未降低心脏外科手术患者术后谵妄及POCD发生率。

本试验尚存在以下局限性。首先, 本试验纳入人群年龄<65岁, 所得结论无法为老年患者术中甲泼尼龙琥珀酸钠的使用提供参考。其次, 受临床条件所限, 本试验仅随访至术后30 d, 甲泼尼龙琥珀酸钠在CPB心脏外科手术患者中的远期使用效果尚需其他研究加以验证。最后, 由于POCD发生的易感因素(如年龄、受教育水平、脑血管疾病等)和促发因素(如手术创伤、麻醉方式、围术期用药等)众多, 且发病机制十分复杂。尽管本研究尽可能控制混杂因素, 但所得结论仍需结合POCD的相关机制研究加以评估。

综上所述, 术前静注甲泼尼龙琥珀酸钠能够有效抑制体外循环下心脏手术患者术后炎症反应, 但在术后谵妄及术后认知功能障碍方面并未体现出明显优势。

## 参考文献

1. Nemeth E, Vig K, Racz K, et al. Influence of the postoperative inflammatory response on cognitive decline in elderly patients undergoing on-pump cardiac surgery: A controlled, prospective observational study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1): 113.
2. Dan A, Levran O, Naparstek S, et al. Blood-brain barrier disruption after cardiopulmonary bypass: diagnosis and correlation to

- cognition[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(1): 161-169.
3. Christiansen CB, Berg RM, Plovsing R, et al. Dynamic cerebral autoregulation after cardiopulmonary bypass[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 64(7): 569-574.
4. Bruggemans EF. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms and preventive strategies[J]. *Neth Heart J*, 2013, 21(2): 70-73.
5. Yi SQ, Yang M, Duan KM. Immune-mediated metabolic kynurenine pathways are involved in the postoperative cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 63(7): 618-623.
6. Liu X, Yu Y, Zhu S, et al. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A Meta-analysis of observational studies[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195659.
7. Paparella D, Parolari A, Rotunno C, et al. The effects of steroids on coagulation dysfunction induced by cardiopulmonary bypass: A steroids in cardiac surgery (SIRS) trial substudy[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 29(1): 35-44.
8. Varvarousi G, Stefanidou A, Varvaroussi D, et al. Glucocorticoids as an emerging pharmacologic agent for cardiopulmonary resuscitation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(5): 477-488.
9. 李琴丽, 董有静. 甲强龙在围手术期的使用范围及效果[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38(8): 731-735.  
LI Yuli, DONG Youjing. The scope and effect of methylprednisolone during perioperative period[J]. *International Journal of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, 38(8): 731-735.
10. Kumar A, Rinwa P, Dhar H. Microglial inhibitory effect of ginseng ameliorates cognitive deficits and neuroinflammation following traumatic head injury in rats[J]. *Inflammopharmacology*, 2014, 22(3): 155-167.
11. 赵鹏程, 姜虹. 围手术期炎症标志物与术后认知功能障碍相关性的Meta分析[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38(11): 993-1002.  
ZHAO Pengcheng, JIANG Hong. Meta-analysis of the correlation between perioperative inflammatory markers and postoperative cognitive dysfunction[J]. *International Journal of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, 38(11): 993-1002.
12. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(9): 681-689.
13. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10000): 1243-1253.

14. Cervellati C, Romani A, Seripa D, et al. Systemic oxidative stress and conversion to dementia of elderly patients with mild cognitive impairment[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 309507.
15. Royse CF, 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*, 2016, 126(2): 223-233.

**本文引用:** 康红灿, 郭正轩, 刘晶涛, 杨艳. 术前注射甲泼尼龙琥珀酸钠对心脏外科手术患者术后谵妄及认知功能障碍的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(12): 2797-2802. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.026

**Cite this article as:** KANG Hongcan, GUO Zhengxuan, LIU Jingtao, YANG Yan. Impact of preoperative methylprednisolone on postoperative delirium and cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(12): 2797-2802. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.12.026