

# 地塞米松对老年患者前列腺剜除术后认知功能的影响

刘洪亚<sup>1,2</sup>, 刘金东<sup>1</sup>, 李建辉<sup>2</sup>, 赵洋<sup>2</sup>

(1. 徐州医科大学附属医院 麻醉科, 江苏 徐州, 221002;  
2. 江苏省灌云县人民医院 麻醉科, 江苏 灌云, 222200)

**摘要:** **目的** 探讨预防性使用地塞米松对老年患者前列腺剜除术后认知功能的影响。**方法** 选取全麻下应用前列腺剜除术治疗的100例老年患者作为研究对象,采用随机数字表法分为地塞米松组和对照组,各50例。地塞米松组患者在术前2 h 单次静脉注射0.1 mg/kg 地塞米松,对照组患者则静脉注射等容量生理盐水。采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)分别于术前1 d 和术后1、3、7 d 测定2组患者认知功能评分,并检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白(CRP)水平。**结果** 地塞米松组术后认知功能障碍的发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );地塞米松组术后1、3 d 时的IL-6、TNF- $\alpha$ 和CRP水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 术前应用地塞米松可减轻患者前列腺剜除术后炎症反应,降低术后认知功能障碍早期风险。

**关键词:** 地塞米松; 前列腺剜除术; 认知功能障碍; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; C反应蛋白

中图分类号: R 697 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)05-082-04 DOI: 10.7619/jcmp.202005021

## Effect of dexamethasone on postoperative cognitive function after plasmakinetic enucleation of prostate in elderly patients

LIU Hongya<sup>1,2</sup>, LIU Jindong<sup>1</sup>, LI Jianhui<sup>2</sup>, ZHAO Yang<sup>2</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221002;  
2. Department of Anesthesiology, Guanyun County People's Hospital, Guanyun, Jiangsu, 222200)

**ABSTRACT: Objective** To explore the effect of prophylactic dexamethasone on postoperative cognitive function after plasmakinetic enucleation of the prostate. **Methods** A total of 100 aged patients treated with plasmakinetic enucleation of the prostate under general anesthesia were randomized to dexamethasone group ( $n = 50$ ) and control group ( $n = 50$ ), given intravenous injection of 0.1 mg/kg dexamethasone at 2 h before surgery, and the same dosage of normal saline respectively. The cognitive function scores of the two groups were measured by Mini Mental State Examination Scale (MMSE) at the first day before operation and at 1, 3, 7 d after operation, and the levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C reactive protein (CRP) were measured. **Results** Compared to the control group, the dexamethasone group showed significant reduction in the incidence of postoperative cognitive dysfunction, and IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP levels at 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> postoperative day in the dexamethasone group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Preoperative administration of dexamethasone can reduce the inflammatory response and decrease early risk of postoperative cognitive dysfunction after plasma kinetic enucleation of the prostate.

**KEY WORDS:** dexamethasone; plasmakinetic enucleation of prostate; cognitive dysfunction; interleukin-6; tumor necrosis factor - $\alpha$ ; C reactive protein

术后认知功能障碍(POCD)是指患者在麻醉手术后出现神经心理障碍,表现为精神错乱、焦虑、人格改变以及记忆受损,常见于老年患者<sup>[1]</sup>。

POCD是一种严重的术后并发症,可使患者住院时间延长、功能恢复延迟、生活质量下降、病死率增高。前列腺增生是老年男性患者的常见病,既

往研究<sup>[2-3]</sup>显示,全麻后前列腺手术患者 POCD 的发生率为 6.27% ~ 16.70%。目前,POCD 的发病机制尚未明确,缺乏有效的药物治疗方法,其防治以非药物治疗和危险因素预防为主。越来越多的证据表明大脑对周围炎症过程的反应可能在 POCD 的发展中起重要作用。相关荟萃分析<sup>[4]</sup>表明,外周循环和脑脊液中高浓度的炎症标志物与 POCD 有关。地塞米松是一种长效糖皮质激素,已被广泛应用于各种炎症性疾病的治疗中<sup>[5]</sup>。本研究探讨了地塞米松对老年患者前列腺手术后认知功能和炎症因子的影响,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究经本院医学伦理委员会批准,入选患者均签署知情同意书。选取 2017 年 2 月—2019 年 9 月在全麻下行前列腺剝除术(PKEP)的老年患者 100 例作为研究对象,年龄 65 ~ 88 岁。纳入标准:①患有符合手术指征的前列腺炎或前列腺增生;②年满 65 周岁。排除标准:①应用糖皮质激素患者;②急性或慢性细菌和/或病毒感染患者;③自身免疫性疾病患者;④结缔组织疾病患者;⑤恶性肿瘤患者;⑥肝、肾功能不全患者;⑦慢性肌肉病患者;⑧过去半年内有外周血管疾病、慢性心力衰竭、甲状腺疾病、肾功能不全、肿瘤、重大创伤或手术史的患者;⑨糖尿病患者;⑩心功能分类Ⅲ、Ⅳ级,有心肌梗死史的患者,经皮冠状动脉腔内成形术、近半年冠状动脉搭桥术、近期使用肾上腺皮质激素或其他免疫调节剂药物,患者及其家属无法配合研究,且患者有精神病史<sup>[6]</sup>。采用随机数字表法将入选患者分为 2 组,即地塞米松组和对照组,每组 50 例。

### 1.2 麻醉方法

患者术前常规禁食 8 h,未给予麻醉前用药。地塞米松组手术前 2 h 静脉注射稀释成 5 mL 的地塞米松(0.1 mg/kg),对照组则静脉注射等容量生理盐水。患者进入手术室后,开放静脉滴注乳酸钠林格,常规监测心电图、脉氧。局麻下行桡动脉穿刺置管监测有创动脉压。麻醉诱导:静脉注射舒芬太尼 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、依托咪酯 0.3 mg/kg 和顺苯磺酸阿曲库铵 0.15 mg/kg。气管插管后连接麻醉机行机械通气,潮气量 8 ~ 10 mL/kg,调节呼吸频率使呼气末二氧化碳分压维持在 35 ~ 45 mmHg。术中持续泵注丙泊酚 1 ~ 2 mg/(kg · h),

瑞芬太尼 0.1 ~ 0.2  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ,吸入 1% ~ 3% 七氟烷,维持脑电双频指数(BIS)值在 40 ~ 60,间断给予顺苯磺酸阿曲库铵 3 ~ 5 mg 维持肌松。患者血压波动不超过基础值的 30%,血压过低给予麻黄素 5 ~ 10 mg,血压过高给予硝酸甘油 1 ~ 3 mg,心率低于 50 次/min 给予阿托品 0.5 mg,心率高于 100 次/min 给予艾司洛尔 10 mg。术闭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,术后患者采用静脉自控镇痛(舒芬太尼 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  加生理盐水稀释成 100 mL,首次量 2 mL,持续量 2 mL/h,自控量 0.5 mL,锁定时间 15 min)。

### 1.3 观察指标

①一般资料和手术时间:术前记录 2 组患者的年龄、体质量指数(BMI)、美国麻醉医师协会(ASA)分级、受教育程度,术闭记录患者的手术时间。②认知功能评分:采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)于术前 1 d 和术后 1、3、7 d 评估患者的认知功能,MMSE 共 30 题,每题 1 分,27 ~ 30 分为正常,认知功能障碍的判定与受教育程度有关,如术后第 7 天文盲 17 分以下、小学文化程度 20 分以下、中学及以上文化程度 24 分以下的患者可认为是术后早期认知功能障碍<sup>[7]</sup>。③于术前 1 d 和术后 1、3、7 d 早晨采集患者空腹肘静脉血 3 mL,注入枸橼酸钠抗凝管,采集标本后 1 h 内,以 3 000 转/min 离心 10 min,分别提取血清或血浆装于 0.5 mL 极压管中 -30  $^{\circ}\text{C}$  保存。1 个月内采用 ELISA 法检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及 C 反应蛋白(CRP)表达水平。采用 Cayman Chemical 公司试剂盒进行检测,操作严格按照说明书进行。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析数据,符合正态分布的计量数据采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内和组间比较采用独立样本  $t$  检验,计数资料以频数表示,采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况和手术时间比较

2 组患者在年龄、BMI、ASA 分级、受教育程度、手术时间方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 MMSE 评分和认知功能障碍发生情况比较

术前 1 d 时,2 组患者认知功能评分比较,差

异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；对照组术后 1、3、7 d 的 MMSE 评分均低于术前 1 d 时, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；地塞米松组术后 1、3 d 的 MMSE 评分低于术前 1 d 时, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，而术后 7 d 的 MMSE 评分与术前 1 d 时相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。术后 1、

3、7 d 时, 地塞米松组 MMSE 评分均高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。术后 7 d 判定患者 POCD 情况, 地塞米松组 POCD 发生率为 6.0% (3/50)，低于对照组 POCD 发生率 16.0% (8/50)，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 1 2 组患者一般资料和手术时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄/岁	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	ASA 分级			受教育程度/年	手术时间/min
				I 级	II 级	III 级		
对照组	50	69.5 ± 11.6	21.7 ± 2.2	21	24	6	8.6 ± 3.2	79.5 ± 22.4
地塞米松组	50	70.6 ± 10.9	21.5 ± 2.4	20	26	5	8.7 ± 3.5	78.5 ± 20.9

BMI: 体质指数; ASA: 美国麻醉医师协会。

表 2 2 组患者手术前后 MMSE 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
对照组	50	28.2 ± 1.5	24.1 ± 1.7*	25.5 ± 1.9*	26.9 ± 1.6*
地塞米松组	50	28.1 ± 1.7	26.3 ± 1.4*#	27.3 ± 1.8*#	28.0 ± 1.5#

MMSE: 简易智能精神状态检查量表。与术前 1 d 比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组比较, #  $P < 0.05$ 。

### 2.3 各时点血清炎症因子表达水平比较

术前, 2 组患者 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )；2 组术后 1、3 d 时的 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平显著高于术前 1 d 时 ( $P < 0.05$ )，术后 7 d 时的 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 水平

较术前 1 d 时则无显著差异 ( $P > 0.05$ )；地塞米松组术后 1、3 d 时的血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP 表达水平均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )，术后 7 d 时组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 2 组患者各时点血清炎症因子表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	指标	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
对照组 (n = 50)	IL-6/(pg/mL)	16.2 ± 1.6	35.5 ± 4.1*	31.2 ± 3.3*	16.7 ± 1.9
	TNF- $\alpha$ /(ng/mL)	12.4 ± 3.1	53.6 ± 9.6*	39.2 ± 7.5*	13.3 ± 2.7
	CRP/(mg/dL)	0.9 ± 0.5	8.3 ± 1.3*	7.6 ± 0.7*	0.9 ± 0.4
地塞米松组 (n = 50)	IL-6/(pg/mL)	15.9 ± 1.8	29.5 ± 3.6*#	26.9 ± 2.5*#	16.3 ± 1.9
	TNF- $\alpha$ /(ng/mL)	12.7 ± 3.0	35.5 ± 3.4*#	19.8 ± 5.2*#	12.8 ± 3.1
	CRP/(mg/dL)	0.9 ± 0.6	5.8 ± 1.5*#	4.3 ± 0.6*#	0.9 ± 0.3

IL-6: 白细胞介素-6; TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; CRP: C 反应蛋白。与术前 1 d 比较, \*  $P < 0.05$ ; 与对照组比较, #  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

糖皮质激素对认知功能的影响十分复杂, 主要与糖皮质激素受体选择性激活有关。一方面, 糖皮质激素可促进记忆的巩固, 另一方面, 高浓度的糖皮质激素可能对神经结构有毒, 特别是糖皮质激素受体丰富的海马, 可损伤工作记忆<sup>[8]</sup>。地塞米松是一种有效的合成糖皮质激素, 其作用时间长(生物半衰期为 36 ~ 54 h)，常被用作围术期辅助药物, 用以减轻其副作用, 如疼痛、呕吐和疲劳。围术期应用地塞米松对术后认知功能的影响与剂量有关, 大剂量地塞米松并不能改善术后认知功能甚至会损伤认知功能。Ottens T H 等<sup>[9]</sup>研究

了术中应用大剂量地塞米松(1 mg/kg)对患者心脏手术后 1、12 个月 POCD 发生率的影响, 发现并不能降低心脏手术后 POCD 的发生风险。Fang 等<sup>[10]</sup>研究显示, 全麻下微血管减压术后早期应用大剂量地塞米松(0.2 mg/kg)可增高 POCD 的发生率。而小剂量地塞米松可以改善患者术后认知功能, Glumac S 等<sup>[11]</sup>发现小剂量地塞米松(0.1 mg/kg)可以减少心脏手术患者 POCD 的发生, 而 Valentin L S 等<sup>[12]</sup>发现小剂量地塞米松(8 mg)可减少非心脏手术患者 POCD 的发生。本研究地塞米松组应用小剂量地塞米松(0.1 mg/kg), 相较于应用生理盐水的对照组, 可改善老年患者 PKEP 术后 MMSE 评分, 减少术后 POCD 的发生。

地塞米松对手术引起的全身炎症反应也有一定的抑制作用。本研究中地塞米松组患者在术前2 h应用地塞米松,使抗炎作用在术前起效并贯穿围术期,结果显示,地塞米松组术后1、3 d的IL-6、TNF- $\alpha$ 及CRP表达水平显著低于对照组。IL-6、TNF- $\alpha$ 、CRP的表达水平与认知功能相关。Holmes C等<sup>[13]</sup>对300例患轻度至重度阿尔茨海默病的社区居民进行认知测试和炎症致机体老化测试发现,血清TNF- $\alpha$ 水平低的患者在6个月内没有出现认知能力下降,而患者血清TNF- $\alpha$ 水平升高,认知功能下降率加快。Yaffe K等<sup>[14]</sup>对3 031名平均年龄74岁的白人和非裔美国人进行认知功能和炎症致机体老化评估发现,CRP或IL-6水平最高的个体的改良MMSE评分比CRP或IL-6水平较低的个体低近2分。本研究结果提示,地塞米松可能通过抑制围术期炎症反应来改善患者PKEP术后认知功能。

年龄与认知能力下降有关,特别是在与记忆和处理速度相关的认知领域<sup>[15-17]</sup>。对于以老年患者为主的前列腺手术患者,防治POCD尤为重要。外科创伤、麻醉和应激反应引起的围术期非特异性炎症反应促进了老年外科患者POCD的发生发展<sup>[18-20]</sup>。术前应用小剂量地塞米松,可减轻老年患者PKEP手术后炎症反应,降低早期POCD的发生风险。

#### 参考文献

[1] Monk T G, Price C C. Postoperative cognitive disorders[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(4): 376-381.

[2] 陈方敏,石家齐,谷江,等. 经尿道前列腺电切术后并发认知功能障碍的高危因素分析[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2010, 30(7): 982-984, 1025.

[3] 朱茗,李元海,万宗明,等. 全身麻醉和硬脊膜外腔阻滞麻醉对老年患者前列腺电切术后早期认知功能的影响[J]. *上海医学*, 2015, 38(10): 776-781.

[4] Liu X L, Yu Y, Zhu S M. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): 131-139.

[5] Smith C, Erasmus P J, Myburgh K H. Endocrine and immune effects of dexamethasone in unilateral total knee replacement[J]. *J Int Med Res*, 2006, 34(6): 603-611.

[6] Watts R P, Thom O, Fraser J F. Inflammatory signalling associated with brain dead organ donation: from brain injury to brain stem death and posttransplant ischaemia reperfusion in-

jury[J]. *J Transplant*, 2013, 2013: 521369.

[7] Chi Y L, Li Z S, Lin C S, et al. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(6): 1346-1354.

[8] 顾朝亮,田绍文. 糖皮质激素对记忆功能的调节[J]. *南华大学学报:医学版*, 2006, 34(5): 641-643.

[9] Ottens T H, Dieleman J M, Sauter A M C, et al. Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery[J]. *Surv Anesthesiol*, 2015, 59(4): 166-167.

[10] Fang Q W, Qian X Y, An J X, et al. Higher dose dexamethasone increases early postoperative cognitive dysfunction[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2014, 26(3): 220-225.

[11] Glumac S, Kardum G, Sodici L, et al. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: a randomised controlled trial[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(11): 776-784.

[12] Valentin L S, Pereira V F, Pietrobon R S, et al. Effects of single low dose of dexamethasone before noncardiac and non-neurologic surgery and general anesthesia on postoperative cognitive dysfunction-A phase III double blind, randomized clinical trial[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): 178-189.

[13] Holmes C, Cunningham C, Zotova E, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2009, 73(10): 768-774.

[14] Yaffe K, Lindquist K, Penninx B W, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white Elders[J]. *Neurology*, 2003, 61(1): 76-80.

[15] Tangestani Fard M, Stough C. A review and hypothesized model of the mechanisms that underpin the relationship between inflammation and cognition in the elderly[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11(56): 1139-1145.

[16] Xie G L, Zhang W, Chang Y Z, et al. Relationship between perioperative inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction in the elderly[J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(3): 402-403.

[17] 刘成,范利,刘多,等. 经尿道双频半导体激光前列腺剜除术与前列腺电切术治疗良性前列腺增生的疗效比较[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2015, 9(24): 10-14.

[18] 王国桥,魏金星. 膀胱造瘘低压灌注下经尿道双极等离子前列腺剜除术治疗前列腺增生的临床研究[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2015, 35(3): 353-356.

[19] 程正兴,钟少云. 经尿道双极等离子前列腺剜除术治疗前列腺增生症的临床效果[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(1): 151-152.

[20] 黄占洪,李文科,刘跃光,等. 经尿道前列腺剜除术及前列腺电切术治疗老年前列腺增生的疗效比较[J]. *中国实用医刊*, 2017, 44(15): 32-34.