

术前应用高剂量糖皮质激素预防肝部分切除术患者术后谵妄的随机对照试验

王浩然, 陈慧峰

(南通大学附属肿瘤医院 麻醉科, 江苏 南通, 226006)

摘要: **目的** 评价不同剂量糖皮质激素对肝部分切除术患者术后谵妄的预防效果。**方法** 选取本院 2021 年 1—12 月 135 例拟行腹腔镜肝部分切除术患者为研究对象, 随机分为高剂量糖皮质激素组、低剂量糖皮质激素组和安慰剂组, 每组 45 例。麻醉诱导前 30 min 注射干预药物; 高剂量糖皮质激素组静脉注射甲强龙 5.0 mg/kg, 最大剂量 500 mg; 低剂量糖皮质激素组静脉注射甲强龙 2.5 mg/kg, 最大剂量 250 mg; 安慰剂组静脉注射 0.9% 氯化钠注射液 100 mL。术后 1、2、3 d 时, 采用意识错乱评估法(CAM)评估术后谵妄情况, 采用视觉模拟评分法(VAS)评估术后疼痛。记录术中出血量、麻醉药物剂量、手术时间等指标; 记录苏醒延迟、苏醒期躁动、麻醉后监测治疗室(PACU)停留时间、住院时间、术后恶心呕吐(PONV)等情况。**结果** 高剂量糖皮质激素组术后谵妄发生率低于安慰剂组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者术中低血压、出血量、输血例数、瑞芬太尼和丙泊酚用量以及手术时间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3 组患者 PACU 停留时间、苏醒延迟、苏醒期躁动、PONV 发生率以及住院时间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, 术前静脉注射高剂量糖皮质激素($OR = 0.032$, 95% CI : 0.001 ~ 0.968, $P = 0.048$)能够降低术后谵妄风险, 而年龄越大($OR = 1.379$, 95% CI : 1.086 ~ 1.751, $P = 0.008$)、苏醒延迟($OR = 18.930$, 95% CI : 2.541 ~ 140.950, $P = 0.004$)则会增加术后谵妄发生的风险。**结论** 术前静脉注射高剂量糖皮质激素能够有效预防肝部分切除术患者术后谵妄的发生。

关键词: 糖皮质激素; 腹腔镜肝部分切除术; 谵妄; 苏醒延迟; 恶心; 呕吐

中图分类号: R 575; R 977.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)08-080-05 DOI: 10.7619/jcmp.20223108

Randomized controlled trial of preoperative application of high-dose glucocorticoids for prevention of postoperative delirium in patients with partial hepatectomy

WANG Haoran, CHEN Huifeng

(Department of Anesthesiology, Cancer Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226006)

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of different doses of glucocorticoids in prevention of postoperative delirium in patients with partial hepatectomy. **Methods** A total of 135 patients with intended laparoscopic partial hepatectomy in our hospital from January to December 2021 were selected as the research objects, and they were randomly divided into high-dose glucocorticoid group, low-dose glucocorticoid group and placebo group, with 45 cases in each group. Intervention drugs were injected at 30 minutes before anesthesia induction; the high-dose glucocorticoid group received intravenous injection of 5.0 mg/kg methylprednisolone, with a maximum dose of 500 mg; the low-dose glucocorticoid group received intravenous injection of 2.5 mg/kg methylprednisolone, with a maximum dose of 250 mg; the placebo group received intravenous injection of 100 mL 0.9% sodium chloride injection. At 1, 2 and 3 d after operation, postoperative delirium was evaluated by the Confusion Assessment Method (CAM), and postoperative pain was evaluated by the Visual Analogue Scale (VAS). Indicators such as intraoperative bleeding volume, anesthetic dosage and surgical time were recorded; the

收稿日期: 2022-10-14 修回日期: 2022-12-16

基金项目: 2019 年度南通市市级科技计划(指导性)立项项目(MSZ19223); 2020 年省重点研发计划(社会发展)专项资金项目(BE2020668)

通信作者: 陈慧峰, E-mail: nan0077t@163.com

delayed recovery, restlessness in the awakening stage, residence time in the post-anesthesia care unit (PACU), hospital stay, and postoperative nausea and vomiting (PONV) were recorded.

Results Incidence of postoperative delirium in the high-dose glucocorticoid group was significantly lower than that in the placebo group ($P < 0.05$). There were no significant differences in intraoperative low blood pressure, bleeding volume, cases with blood transfusion, dosages of remifentanyl and propofol as well as operation time among the three groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in the residence time in PACU, delayed recovery, restlessness in the awakening stage, incidence of PONV and hospital stay among the three groups ($P > 0.05$). The result of Logistic regression analysis showed that preoperative intravenous injection of high-dose glucocorticoids ($OR = 0.032$; 95% CI , 0.001 to 0.968; $P = 0.048$) can reduce the risk of postoperative delirium, while older age ($OR = 1.379$; 95% CI , 1.086 to 1.751; $P = 0.008$) and delayed recovery ($OR = 18.930$; 95% CI , 2.541 to 140.950; $P = 0.004$) can increase the risk of postoperative delirium.

Conclusion Preoperative intravenous injection of high-dose glucocorticoids can effectively prevent postoperative delirium in patients with partial hepatectomy.

Key words: glucocorticoids; laparoscopic partial hepatectomy; delirium; delayed recovery; nausea; vomiting

术后谵妄是指患者在经历外科手术后出现的一过性认知功能障碍、意识水平下降、睡眠模式明显改变和注意力异常,病程相对较短,主要发生在术后 3 d 内^[1-2]。研究^[3-4]显示,术后谵妄将会影响患者预后,主要表现为住院时间延长、术后死亡率增加。目前,术后谵妄的发生机制尚不明确,有研究^[5]认为炎症反应是导致术后谵妄的重要因素。机体在遭受手术创伤后必然会诱发炎症反应,外周炎症因子通过诱导神经胶质细胞产生炎症介质,从而引起神经炎症反应^[6]。糖皮质激素能够抑制炎性介质的产生和释放,从而减轻术中刺激所致的炎症反应^[7]。本研究观察不同剂量糖皮质激素对肝部分切除术患者术后谵妄的预防效果,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究通过本院伦理委员会审核,所有患者均签署知情同意书。选取本院 2021 年 1—12 月拟行腹腔镜肝部分切除术患者共 135 例,采用随机数字表法将患者分为高剂量糖皮质激素组、低剂量糖皮质激素组和安慰剂组,每组 45 例。纳入标准:年龄 18 ~ 65 岁者;美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 II ~ III 级者;体质量指数 (BMI) < 27.9 kg/m² 者;拟行腹腔镜肝部分切除术者;同意参与本研究并签署知情同意书者。排除标准:合并严重心肺功能障碍或肝肾功能障碍者;存在

腹部手术史、脑卒中史的患者;处于青光眼活动期的患者;妊娠期患者;合并活动性消化性溃疡、重度高血压患者;已接受糖皮质激素治疗和(或)免疫抑制治疗者;合并精神类疾病或无法正常沟通者;存在不适宜参与本研究的其他情况者。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法:患者术前禁食 8 h、禁饮 6 h。入室后开放患者一侧上肢静脉通路,静脉滴注乳酸林格氏液 6 mg/kg,常规监测心电图、心率、平均动脉压 (MAP)、血氧饱和度和脑电双频指数 (BIS)。面罩吸氧 (氧浓度 100%, 10 L/min) 进行给氧去氮。麻醉诱导为静脉注射咪达唑仑 0.1 mg/kg、丙泊酚 1.0 ~ 2.0 mg/kg、舒芬太尼 0.6 μg/kg、顺阿曲库铵 0.1 ~ 0.2 mg/kg,手控通气,待药物完全起效后行气管插管。麻醉维持为静脉泵注丙泊酚 4.00 ~ 12.00 mg/(kg · h)、顺阿曲库铵 0.15 mg/(kg · h)、瑞芬太尼 0.05 ~ 2.00 μg/(kg · min)。调整术中药物剂量,维持 BIS 在 40 ~ 60。麻醉诱导后实施右侧颈内静脉穿刺。

1.2.2 干预药物:麻醉诱导前 30 min 注射干预药物。高剂量糖皮质激素组患者静脉注射甲强龙 5.0 mg/kg,最大剂量 500.0 mg;低剂量糖皮质激素组患者静脉注射甲强龙 2.5 mg/kg,最大剂量 250.0 mg;安慰剂组患者静脉注射 0.9% 氯化钠注射液 100.0 mL。高剂量糖皮质激素组和低剂量糖皮质激素组依照患者体质量将对应剂量的甲强龙配置在 100.0 mL 0.9% 氯化钠注射液内,

药物由不参与本研究的麻醉护士配置,麻醉医生不清楚药物配置情况。

1.2.3 术后镇痛方法:手术结束后,连接静脉自控镇痛泵,患者依据自身疼痛情况按需使用,泵内配伍药物为舒芬太尼 100 μg 及阿扎司琼 20 mg,使用 0.9% 氯化钠注射液稀释至 150 mL。按压剂量为每次 1 mL,锁定时间 15 min。若患者仍感疼痛[视觉模拟评分法(VAS)评分>3 分],则静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg 行补救镇痛。

1.3 结局指标

使用意识错乱评估法(CAM)评估患者术后谵妄状态。由不参与本研究的麻醉护士分别在术后 1、2、3 d 采用 CAM 评估患者术后谵妄情况,同时使用 VAS 评估患者术后疼痛程度。记录患者术中出血量、麻醉药物剂量、手术时间等术中情况。记录苏醒延迟、苏醒期躁动、麻醉后监测治疗室(PACU)停留时间、住院时间、术后恶心呕吐(PONV)等术后情况。CAM 评分^[8]标准:①急性发生的精神状态改变或波动;②注意力不集中;③思维无序;④意识水平改变;术后谵妄符合①和②以及③或④之一。饮酒作为术后谵妄的促发因素之一,可能成为本试验的混杂因素。参照《中国居民膳食指南(2016)》^[9],将饮酒定义

为成年男性日均纯酒精摄入量超过 25 g,成年女性日均纯酒精摄入量超过 15 g。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析。计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用重复测量方差分析。计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法进行分析。采用 Logistic 回归分析探讨术后谵妄的影响因素,验证术前输注不同剂量甲强龙是否对术后谵妄的发生产生影响,使用比值比(OR)及其 95% 置信区间(95% CI)作为效应量。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料比较

高剂量糖皮质激素组有 1 例患者术后要求转院,无法参与 CAM 评估,故而退出本研究。低剂量糖皮质激素组有 1 例患者不愿参与 CAM 和 VAS 评估,强烈要求退出本研究。最终高剂量糖皮质激素组、低剂量糖皮质激素组、安慰剂组分别纳入 44、44、45 例。3 组患者年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)[$n(\%)$]

一般资料		高剂量糖皮质激素组($n=44$)	低剂量糖皮质激素组($n=44$)	安慰剂组($n=45$)
年龄/岁		58.2±3.38	58.4±3.58	58.9±3.87
性别	男	23(52.3)	25(56.8)	23(51.1)
	女	21(47.7)	19(43.2)	22(48.9)
BMI/(kg/m ²)		22.1±2.4	22.7±2.8	22.0±3.1
吸烟		15(34.1)	13(29.5)	10(22.2)
饮酒		14(31.8)	10(22.7)	10(22.2)
ASA 分级	Ⅱ级	33(75.0)	34(77.3)	37(82.2)
	Ⅲ级	11(25.0)	10(22.7)	8(17.8)
高血压		12(27.3)	15(34.1)	14(31.1)
糖尿病		11(25.0)	14(31.8)	16(35.6)
慢性阻塞性肺疾病		4(9.1)	5(11.4)	2(4.4)
低蛋白血症		13(29.5)	15(34.1)	12(26.7)
肝脏切除节段(≥3 个节段)		11(25.0)	10(22.7)	8(17.8)

BMI: 体质质量指数; ASA: 美国麻醉医师协会。

2.2 3 组患者术中及术后情况比较

高剂量糖皮质激素组术后谵妄发生率低于安慰剂组,差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组患者术中低血压、出血量、输血例数、瑞芬太尼和丙泊酚用量以及手术时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有患者术中均未出现低体温现象。3 组患者 PACU 停留时间、苏醒延迟、苏醒期

躁动、PONV 发生率以及住院时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 术后谵妄影响因素的 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析结果显示,术前静脉注射高剂量糖皮质激素($OR=0.032$, 95% CI : 0.001~0.968, $P=0.048$)能够降低术后谵妄风险,而年龄越大($OR=1.379$, 95% CI : 1.086~1.751,

$P=0.008$)、苏醒延迟则会增加术后谵妄发生的风险($OR=18.930$, $95\%CI: 2.541 \sim 140.950$, $P=0.004$)。见表 3。

表 2 3 组患者术中及术后情况比较($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$]

指标	高剂量糖皮质激素组($n=44$)	低剂量糖皮质激素组($n=44$)	安慰剂组($n=45$)
低血压	6(13.6)	6(13.6)	8(17.8)
出血量/mL	585.0 $\pm$ 97.0	561.0 $\pm$ 82.0	589.0 $\pm$ 88.0
输血例数	4(9.1)	2(4.5)	5(11.1)
瑞芬太尼用量/ μ g	1 277.0 $\pm$ 358.0	1 219.0 $\pm$ 306.0	1 303.0 $\pm$ 334.0
丙泊酚/mg	592.0 $\pm$ 75.0	574.0 $\pm$ 69.0	587.0 $\pm$ 83.0
手术时间/min	159.0 $\pm$ 22.0	153.0 $\pm$ 28.0	160.0 $\pm$ 31.0
PACU 停留时间/min	28.0 $\pm$ 7.0	25.0 $\pm$ 7.0	26.0 $\pm$ 8.0
苏醒延迟	5(11.4)	3(6.8)	5(11.1)
苏醒期躁动	4(9.1)	4(9.1)	3(6.7)
PONV	1(2.3)	1(2.3)	2(4.4)
住院时间/d	7.2 $\pm$ 0.6	7.3 $\pm$ 0.6	7.4 $\pm$ 0.6
谵妄	1(2.3)*	5(11.4)	9(20.0)
最大 VAS 评分/分	3.5 $\pm$ 0.7	3.5 $\pm$ 0.8	3.4 $\pm$ 1.0

PACU: 麻醉后监测治疗室; PONV: 术后恶心呕吐; VAS: 视觉模拟评分法。与安慰剂组比较, * $P<0.05$ 。

表 3 术后谵妄影响因素的 Logistic 回归分析

危险因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
高剂量糖皮质激素	-3.444	1.741	3.916	0.048	0.032(0.001 ~ 0.968)
低剂量糖皮质激素	-0.778	0.808	0.951	0.330	0.455(0.093 ~ 2.216)
年龄	0.321	0.122	6.950	0.008	1.379(1.086 ~ 1.751)
性别	-0.760	0.849	0.802	0.371	0.468(0.089 ~ 2.469)
苏醒期躁动	2.139	1.137	3.536	0.060	8.487(0.914 ~ 78.850)
苏醒延迟	2.940	1.024	8.238	0.004	18.930(2.541 ~ 140.950)

3 讨 论

术后谵妄的发病机制尚不明确,因此目前尚无有效的预防和治疗措施。炎症反应学说是术后谵妄的可能机制之一,术中创伤、麻醉药物的应用、机械通气等多种因素均可能诱发机体炎症反应,成为术后谵妄的促发因素^[10]。大脑与机体外周所发生的炎症反应存在密切联系,白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6等促炎细胞因子在外周产生,通过迷走神经传入直接神经通路,同时能够通过血脑屏障或环脑室区进入大脑,诱发中枢神经炎症反应^[11]。RAO X Q 等^[12]研究显示,尽管有血脑屏障的保护,全身性的外周炎症反应仍可影响大脑功能。目前已知的术后谵妄危险因素包括高龄、手术刺激、感染等,而许多危险因素与炎症反应有关^[13]。

糖皮质激素是围术期最常使用的药物之一,甲强龙作为中效糖皮质激素,可以抑制多种原因引起的炎症反应^[14]。研究^[15-16]显示,甲强龙是最具受体亲和力的糖皮质激素,能够明显抑制白

细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6等促炎因子的释放,降低中枢神经系统炎症因子水平,从而降低炎症反应对认知功能的影响。NORELLI M 等^[17]研究显示,白细胞介素-1在术后谵妄中扮演着重要角色,被视为中枢炎症反应的始动因子,甲强龙能够抑制白细胞介素-1,进而减少白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6的释放,降低神经毒性,减少细胞凋亡。本研究结果显示,在预防术后谵妄方面,术前静脉注射高剂量糖皮质激素能够有效降低术后谵妄发生率,但低剂量糖皮质激素并未在预防术后谵妄方面体现出明显的优势。Logistic 回归分析结果同样证实,术前静脉注射高剂量糖皮质激素能够降低术后谵妄风险($OR=0.032$, $95\%CI: 0.001 \sim 0.968$, $P=0.048$),但低剂量糖皮质激素则未体现出保护效果($OR=0.455$, $95\%CI: 0.093 \sim 2.216$, $P=0.330$)。

高龄是术后谵妄最常见的易感因素, PANDHARIPANDE P P 等^[18]研究显示, 65 岁以上患者术后谵妄发生率明显升高,平均年龄每增加 1 岁,术后谵妄风险增加 2%。此外,老年患者大脑

代谢功能、神经递质分布和传递均与年轻人不同,因此术后更易出现谵妄^[19]。有研究^[20]指出术后并发症是术后谵妄的促发因素,术后并发症的数量越多,术后谵妄的发生风险越大。本研究 Logistic 回归分析结果显示,苏醒延迟会增加术后谵妄发生的风险($OR = 18.930$, $95\% CI: 2.541 \sim 140.950$, $P = 0.004$)。

本研究的局限性有:①受研究条件所限,本研究并未对各项炎症因子进行检测,因此尚无法深入了解高剂量糖皮质激素预防术后谵妄的机制。②尽管老年患者(年龄>65岁)术后谵妄发生率明显升高,但为了保证患者安全性,同时控制混杂因素,本研究并未纳入老年患者,因此所得结论并不适用于老年患者。总之,术前静脉注射高剂量糖皮质激素能够有效预防肝部分切除术患者术后谵妄的发生。

参考文献

[1] 蔡玲,朱凯敏,沈美华,等. 术后谵妄的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(4): 411-416.

[2] JIN Z S, HU J, MA D Q. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management[J]. Br J Anaesth, 2020, 125(4): 492-504.

[3] MIGIROV A, CHAHAR P, MAHESHWARI K. Postoperative delirium and neurocognitive disorders[J]. Curr Opin Crit Care, 2021, 27(6): 686-693.

[4] 梅伟,邹姮婧,刘尚昆,等. 非心脏手术患者术后早期谵妄与预后的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2010, 30(11): 1330-1332.

[5] NOAH A M, ALMGHAIRBI D, EVLEY R, et al. Preoperative inflammatory mediators and postoperative delirium: systematic review and meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 2021, 127(3): 424-434.

[6] MARGRAF A, LUDWIG N, ZARBOCK A, et al. Systemic inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection[J]. Anesth Analg, 2020, 131(6): 1693-1707.

[7] SEO K H. Perioperative glucocorticoid management based on current evidence[J]. Anesth Pain Med (Seoul), 2021, 16(1): 8-15.

[8] KOTFIS K, MARRA A, ELY E W. ICU delirium-a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit[J].

Anaesthesiol Intensive Ther, 2018, 50(2): 160-167.

[9] 杨月欣,张环美.《中国居民膳食指南(2016)》简介[J]. 营养学报, 2016, 38(3): 209-217.

[10] DUNING T, ILTING-REUKE K, BECKHUIS M, et al. Postoperative delirium-treatment and prevention[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2020, 34(1): 27-32.

[11] 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): e0195659.

[12] RAO X Q, HUA F Z, ZHANG L L, et al. Dual roles of interleukin-33 in cognitive function by regulating central nervous system inflammation[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 369.

[13] SUBRAMANIYAN S, TERRANDO N. Neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders[J]. Anesth Analg, 2019, 128(4): 781-788.

[14] CLEMMESSEN C G, TAVENIER J, ANDERSEN O, et al. Methylprednisolone and inflammatory stress response in older people undergoing surgery for hip fracture: a secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. Eur Geriatr Med, 2019, 10(6): 913-921.

[15] SPIGA F, ZHAO Z D, LIGHTMAN S L. Prolonged treatment with the synthetic glucocorticoid methylprednisolone affects adrenal steroidogenic function and response to inflammatory stress in the rat[J]. Brain Behav Immun, 2020, 87: 703-714.

[16] BRESSAN A K, ISHERWOOD S, BATHE O F, et al. Preoperative single-dose methylprednisolone prevents surgical site infections after major liver resection: a randomized controlled trial[J]. Ann Surg, 2022, 275(2): 281-287.

[17] NORELLI M, CAMISA B, BARBIERA G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells[J]. Nat Med, 2018, 24(6): 739-748.

[18] PANDHARIPANDE P P, PATEL M B, BARR J. Management of pain, agitation, and delirium in critically ill patients[J]. Pol Arch Med Wewn, 2014, 124(3): 114-123.

[19] MARCANTONIO E R. Delirium in hospitalized older adults[J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1456-1466.

[20] WYROBEK J, LAFLAM A, MAX L, et al. Association of intraoperative changes in brain-derived neurotrophic factor and postoperative delirium in older adults[J]. Br J Anaesth, 2017, 119(2): 324-332.

(本文编辑:梁琬 钱锋)