

糖皮质激素对心脏手术患者预后影响的研究进展

白松杰 黄志勇 王薇

糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)是参与调节机体应激反应的肾上腺皮质激素,具有抗炎、抗过敏、免疫抑制等作用,是围手术期最常使用的药物之一。在非心脏手术中,GCs 常用于减轻术后恶心呕吐,抑制高气道反应,辅助镇痛治疗,过敏反应的治疗,脓毒症和脓毒性休克的治疗以及防治脑水肿等^[1]。而在心脏外科手术中,GCs 因具有强大的抗炎作用,常用于减轻围术期全身炎症反应,以期改善患者的预后。但是 GCs 可能导致血糖浓度升高,增加术后感染,伤口愈合不良和胃肠道出血等不良反应,是否应该常规应用仍存在争议。目前 GCs 应用于心脏外科围术期还缺乏统一的临床指南,本文就近几年 GCs 对心脏手术患者预后影响的研究进展作一综述,为 GCs 在心脏外科围术期的临床应用提供参考。

GCs 对全身炎症反应的影响

在心脏外科手术中,手术创伤、CPB、缺血再灌注损伤都将引起炎症因子激活,导致全身炎症反应。GCs 具有基因效应和非基因效应,基因效应通过与糖皮质激素受体(GR)结合,进入细胞核,抑制促炎基因的转录,或者与 NF- κ B 转录因子结合调节促炎和抗炎基因转录;非基因效应可以直接调节信号传导通路,如通过与细胞膜结合,或者与细胞内激酶相互作用,产生快速抗炎效应,然而非基因效应需要高浓度 GCs 才能有效产生^[1-2]。在心脏外科,GCs 广泛用于减轻围术期全身炎症反应,常用的 GCs 包括地塞米松、甲基强的松龙和氢化可的松。Al-Shawabkeh 等^[3]研究发现,在 CPB 前静脉注射 1 g 甲基强的松龙,术后 3 d 内每 8 小时静脉注射一次 100 mg 氢化可的松,可以显著降低术后 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)浓度,该结果证实了 GCs 的抗炎作用。同样地, Keski-Nisula 等^[4]研究发现,在新生儿心脏手术中,甲基强的松龙 30 mg/kg 可以显著降低 IL-6 和 IL-8 浓度,并升高 IL-10 浓度。然而在这些研究中,并没有证实 GCs 的抗炎作用可以改善患者的预后。

DECS 研究^[5]是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,目的是研究术中大剂量地塞米松对成人心脏手术患者术后主要不良事件的影响,主要终点为术后 30 d 内出现死亡、心肌梗死、中风、肾功能衰竭或者呼吸衰竭。结果表明,在主要终点发生率上,地塞米松组与对照组差异无统计

学意义(7.0% vs 8.5%);在次要终点上,地塞米松组相比对照组术后感染发生率更低,机械通气时间更短,ICU 留观时间以及总住院时间更短。亚组分析发现,在 <65 岁的患者中,主要终点发生率更低。

SIRS 研究^[6]是一项国际、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究,目的是评估 GCs 在高风险心脏手术患者中的作用。结果表明,甲基强的松龙组相比对照组,术后 30 d 内死亡率差异无统计学意义(4% vs 5%),并且心肌损伤显著增加。在次要终点上,甲基强的松龙组 ICU 留观时间更短,术后 24 h 胸腔引流流量更少。SIRS 研究不支持在 CPB 心脏手术患者中常规使用甲基强的松龙。

GCs 对术后房颤

(postoperative atrial fibrillation, POAF) 的影响

POAF 是手术后常见并发症,在非心脏手术后 POAF 的发生率为 0.3%~29.0%,在心脏手术后 POAF 的发生率为 10%~60%^[7-8]。POAF 的发病机制目前尚不完全清楚,可能与患者年龄、心肺基础疾病、手术创伤、交感神经激活、氧化应激、全身炎症反应和补体的激活等因素有关^[7-8]。POAF 使患者住院时间延长,血流动力学不稳定,脑卒中风险和死亡率增高^[7]。心脏术后 POAF 出现的高峰在术后第 2 天,与 CRP 出现的高峰一致,提示全身炎症反应可能是 POAF 发病的重要环节^[7]。GCs 具有抗炎和抗氧化应激作用,围术期应用 GCs 可以减轻全身炎症反应,但是否可以减少 POAF 一直存在争议。

Halonen 等^[9]一项 RCT 将 241 例 CPB 心脏手术患者分为氢化可的松组和对照组,氢化可的松组患者在手术结束当晚静脉注射 100 mg 氢化可的松,术后 3 d 内每 8 小时静脉注射一次 100 mg 氢化可的松,所有患者根据心率口服美托洛尔 50~150 mg/d,结果表明,氢化可的松组相比对照组 POAF 发生率显著降低。之后, Ho 等^[10] Meta 分析表明,GCs 可以减少 POAF 发生率,缩短 ICU 留观时间和总住院时间。并推荐使用小剂量 GCs,以避免大剂量带来的不良反应。

然而以下研究结果与之前并不一致。在一项回顾性研究中, Mauermann 等^[11]将 185 例患者分为 CPB 血液滤过组、GCs 组和对照组,GCs 组患者在麻醉诱导前静脉注射 1 g 甲基强的松龙,并在之后 24 h 内,每 6 小时追加一次 4 mg 地塞米松,结果表明,POAF 在三组间无明显差异。在 DECS 研究中,地塞米松组与对照组比较,POAF 发生率差异无统计学意义^[5]。因与之前研究^[9-10]结果相反, van Osch 等^[12]对 DECS 研究中

1 565 例患者进行回顾性分析,结果仍表明 POAF 发生率差异无统计学意义。分析认为,可能是地塞米松的剂量、给药时机、持续时间与之前的试验不同有关。在 SIRS 研究中,甲基强的松龙组心肌损伤显著增加,POAF 发生率差异无统计学意义,SIRS 研究不支持在 CPB 心脏手术患者中常规使用甲基强的松龙^[6]。值得注意的是,苏建林等^[13]研究发现,在心肺转流冠状动脉旁路移植术患者中,围术期血糖浓度波动幅度 ≥ 2.2 mmol/L,术后房颤发生率和心肌缺血率明显升高。虽然 GCs 可以减轻 CPB 引起的全身炎症反应,但是会引起围术期血糖浓度显著升高。在 DECS 研究中,应用大剂量地塞米松导致围术期血糖浓度明显升高,这可能是未观察到 GCs 对 POAF 保护性效应的原因之一。

Abbaszadeh 等^[14]将 184 例患者分为地塞米松组和对照组,地塞米松组在麻醉诱导后以及术后第 1 天早上静脉注射 6 mg 地塞米松,结果表明,POAF 发生率显著性降低。Ali-Hassan-Sayegh 等^[15] Meta 分析表明,GCs 可以显著减少冠状动脉旁路移植术 POAF 以及住院时间。在最近的研究中,Al-Shawabkeh 等^[3]发现,在 CPB 前静脉注射 1 g 甲基强的松龙,术后 3 d 内每 8 小时静脉注射一次 100 mg 氢化可的松,可以显著减少 POAF 和降低 CRP 浓度。

GCs 对术后谵妄的影响

谵妄是指急性发作的意识混乱,伴注意力不集中,思维混乱、不连贯以及感知功能异常。术后谵妄是指患者在经历外科手术术后出现的谵妄,其在心脏手术后发生率高达 26%~52%^[16]。Mardani 等^[17]研究发现,在麻醉诱导前静脉注射 8 mg 地塞米松,并在随后的 3 d 内每 8 小时静脉注射一次 8 mg 地塞米松,可以显著减少 CABG 患者术后谵妄,认为 GCs 可以通过减轻围术期炎症反应,减少炎症介质越过血脑屏障,从而产生脑保护性作用,在该研究中通过简易精神状态检查量表(MMSE)诊断术后谵妄。在 DECS 研究中,术后谵妄被定义为术后使用抗精神病药物,结果表明,地塞米松 1 mg/kg 可以显著减少术后谵妄^[5]。由于 DECS 研究对术后谵妄的诊断标准不准确,Sauër 等^[18]对 DECS 研究中 737 例患者进行分析,用 ICU 意识模糊评估量表(CAM-ICU)对患者进行评估,结果发现单次大剂量地塞米松不能减少心脏手术后 4 d 内谵妄发生率。Roysel 等^[19]研究结果同样表明,大剂量甲基强的松龙不能降低高风险心脏手术患者术后谵妄发生率。由于对术后谵妄的诊断标准不一,导致研究出现相反的结论。目前还没有足够证据表明 GCs 可以减少术后谵妄的发生。

GCs 对术后认知功能的影响

术后认知功能减退是指患者术后出现记忆功能和智力受损,是心脏手术后常见并发症^[20]。术后认知功能减退可能延长患者住院时间,并影响患者术后生活质量^[20]。Ottens 等^[20]研究表明,地塞米松 1 mg/kg 不能降低 CPB 心脏手术患者术后认知功能减退的风险。然而在最近一项

RCT 中,Glumac 等^[21]发现低剂量地塞米松 0.1 mg/kg 可以显著降低早期术后认知功能减退发生率,减少全身炎症反应并降低 CRP 浓度。分析认为,低剂量 GCs 可以有效减轻 CPB 和手术创伤引起的全身炎症反应,从而降低早期术后认知功能减退发生率。

GCs 对心包切开术后综合征的影响

心包切开术后综合征(postpericardiotomy syndrome, PPS)是指心脏手术后患者出现发热、胸痛、心包积液、胸腔积液,发生率为 10%~40%^[22]。PPS 的发病机制目前尚不明确,可能与 CPB 和手术创伤引起的炎症和自身免疫反应有关^[22]。van Osch 等^[23]研究表明,PPS 会显著增加患者术后因心脏压塞而再次手术的风险,并延长住院时间。因此预防 PPS 对患者预后具有重要意义。GCs 具有抗炎和免疫抑制作用,是否可以用于减少 PPS,目前结论尚未肯定。Bunge 等^[24]研究发现,地塞米松 1 mg/kg 不能降低 PPS 发生率。然而,Sevuk 等^[25]研究表明,甲基强的松龙 1 mg/kg 可以显著降低 CABG 患者 PPS 发生率,推测研究结果的不一致可能是因为试验设计不同所致。

GCs 对心脏手术患儿预后的影响

在小儿心脏外科中,GCs 的作用一直存在争议。在围术期 GCs 常用于减轻 CPB 带来的炎症反应,治疗术后血流动力学不稳定,以及拔管时减轻气道水肿^[26]。Mastropietro 等^[26]研究发现,持续 GCs 暴露是患儿发生术后感染的独立危险因素。Clarizia 等^[27]回顾性分析表明,在高风险患儿中,GCs 可以显著缩短机械通气时间、ICU 留观时间以及总住院时间,改善患儿预后。然而也有研究结果相反,Keskinisula 等^[4]研究发现,在新生儿心脏手术中,甲基强的松龙 30 mg/kg 虽然可以显著减少炎症反应,但肌钙蛋白 T 差异无统计学意义,血糖浓度显著升高,同时需要胰岛素治疗的患儿显著增多,不能改善临床预后。在另一项多中心观察性研究中,甲基强的松龙对心脏手术患儿的死亡率和住院时间无明显影响,并且提示在低风险患儿中,甲基强的松龙显著增加术后感染^[28]。

小 结

综上所述,GCs 可以有效减轻心脏手术患者围术期全身炎症反应,但是目前没有足够证据证明 GCs 的抗炎作用可以减少患者术后并发症。不同的药物类型、给药时机以及持续时间导致不同试验结果的不一致。大剂量 GCs 导致围术期血糖浓度显著升高虽然没有增加术后感染,但是有可能掩盖其某些治疗性效应。大样本临床试验未证实 GCs 可以降低心脏手术患者术后死亡率,但是 GCs 缩短患者 ICU 留观时间,节省患者医疗费用值得引起注意。GCs 在心脏手术患儿中的应用还存在争议,还需要多中心随机对照试验和 Meta 分析予以证明。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会麻醉学分会. 肾上腺糖皮质激素围手术期应用专家共识(2017 版). 临床麻醉学杂志, 2017, 33(7): 712-716.
- [2] Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti-and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 2015, 22(1-2): 20-32.
- [3] Al-Shawabkeh Z, Al-Nawaesah K, Anzeh RA, et al. Use of short-term steroids in the prophylaxis of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Saudi Heart Assoc*, 2017, 29(1): 23-29.
- [4] Keski-Nisula J, Pesonen E, Olkkola KT, et al. Methylprednisolone in neonatal cardiac surgery: reduced inflammation without improved clinical outcome. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(6): 2126-2132.
- [5] Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 308(17): 1761-1767.
- [6] Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, 386(10000): 1243-1253.
- [7] Maesen B, Nijs J, Maessen J, et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*, 2012, 14(2): 159-174.
- [8] Turagam MK, Downey FX, Kress DC, et al. Pharmacological strategies for prevention of postoperative atrial fibrillation. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(2): 233-250.
- [9] Halonen J, Halonen P, Järvinen O, et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, 297(14): 1562-1567.
- [10] Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: a dose-response meta-analysis. *Circulation*, 2009, 119(14): 1853-1866.
- [11] Mauer mann WJ, Nuttall GA, Cook DJ, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass does not decrease the incidence of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2010, 110(2): 329-334.
- [12] van Osch D, Dieleman JM, van Dijk D, et al. Dexamethasone for the prevention of postoperative atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 431-437.
- [13] 苏建林, 李艺壁, 陆永红, 等. 心肺转流冠状动脉旁路移植术中血糖波动水平与术后高血糖及患者短期预后的关系. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(7): 640-642.
- [14] Abbaszadeh M, Khan ZH, Mehrani F, et al. Perioperative intravenous corticosteroids reduce incidence of atrial fibrillation following cardiac surgery: a randomized study. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2012, 27(1): 18-23.
- [15] Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Haddad F, et al. Protective effects of corticosteroids in coronary artery bypass graft surgery alone or combined with valvular surgery: an updated and comprehensive meta-analysis and systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2015, 20(6): 825-836.
- [16] 中华医学会老年医学分会. 老年患者术后谵妄防治中国专家共识. 中华老年医学杂志, 2016, 35(12): 1257-1262.
- [17] Mardani D, Bigdelian H. Prophylaxis of dexamethasone protects patients from further post-operative delirium after cardiac surgery: a randomized trial. *J Res Med Sci*, 2013, 18(2): 137-143.
- [18] Sauër AM, Slooter AJ, Veldhuijzen DS, et al. Intraoperative dexamethasone and delirium after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*, 2014, 119(5): 1046-1052.
- [19] Roysse 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. *Anesthesiology*, 2017, 126(2): 223-233.
- [20] Ottens TH, Dieleman JM, Sauër AM, et al. Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*, 2014, 121(3): 492-500.
- [21] Glumac S, Kardum G, Sodici L, et al. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(11): 776-784.
- [22] Tamarappoo BK, Klein AL. Post-pericardiotomy syndrome. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(11): 116.
- [23] van Osch D, Dieleman JM, Bunge JJ, et al. Risk factors and prognosis of postpericardiotomy syndrome in patients undergoing valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(4): 878-885.
- [24] Bunge JJ, van Osch D, Dieleman JM, et al. Dexamethasone for the prevention of postpericardiotomy syndrome: a DEXAMETHASONE FOR CARDIAC SURGERY substudy. *Am Heart J*, 2014, 168(1): 126-131.
- [25] Sevuk U, Baysal E, Altindag R, et al. Role of methylprednisolone in the prevention of postpericardiotomy syndrome after cardiac surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(3): 514-519.
- [26] Mastropietro CW, Barrett R, Davalos MC, et al. Cumulative corticosteroid exposure and infection risk after complex pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(6): 2133-2139.
- [27] Clarizia NA, Manliot C, Schwartz SM, et al. Improved outcomes associated with intraoperative steroid use in high-risk pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(4): 1222-1227.
- [28] Pasquali SK, Li JS, He X, et al. Perioperative methylprednisolone and outcome in neonates undergoing heart surgery. *Pediatrics*, 2012, 129(2): e385-e391.

(收稿日期: 2018-04-25)