

全膝关节置换术围手术期应用地塞米松缓解术后疲乏的临床研究*

杨璐, 李玲利, 徐彬, 侯晓玲[△]

四川大学华西医院 骨科(成都 610041)

【摘要】 目的 研究全膝关节置换术围术期应用地塞米松对缓解术后疲乏的临床效果。方法 前瞻性纳入行初次单侧全膝关节置换术患者 56 例,随机分为两组,第一组为地塞米松组,围术期予以静脉注射地塞米松 20 mg,即麻醉诱导后注射 10 mg,麻醉清醒回病房后(术后 2~3 h)注射 10 mg,第二组为对照组,围术期于相同时点予以同等剂量的生理盐水。采用 ICFS 量表及 VAS 评分法评估患者术前、术后 3 d 疲乏情况,搜集患者术前、术后 24 h、48 h、72 h C-反应蛋白(CRP)及白细胞介素-6(IL-6)水平,比较两组患者疲乏评分及炎症因子水平。结果 两组患者术前 ICFS 量表评分、VAS 评分、CRP 和 IL-6 水平差异无统计学意义。地塞米松组患者术后 3 d ICFS 量表评分(74.25±9.98 vs. 84.96±8.02, $P<0.001$)及 VAS 评分(5.21±1.13 vs. 6.68±0.86, $P<0.001$)均低于对照组,术后 24 h、48 h、72 h CRP 及 IL-6 水平亦低于对照组(P 均 <0.001)。结论 快速康复流程下,在全膝关节置换术围术期应用地塞米松可降低患者术后的炎症反应,并可缓解术后疲乏,提高患者满意度和舒适度,促进快速康复。

【关键词】 全膝关节置换术 地塞米松 术后疲乏

全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)属于常见的骨科大手术,其分离松解、截骨矫形等操作具有手术创伤大、失血多等特点,随之引起的术后应激及炎症反应、疼痛、食欲下降等均可导致患者出现术后疲乏。术后疲乏(postoperative fatigue, POF)是指患者术后出现不舒适甚至痛苦的感觉^[1],伴有肌力下降、易感疲乏、活动减少等,影响患者的生活质量,进而延长术后恢复期,延迟患者回归正常生活^[2]。手术创伤、炎症反应、术后疼痛、营养状况下降、活动能力下降等均是引起 POF 的重要原因,而 POF 又可引起食欲下降、活动减少,影响患者情感、生理、功能的恢复,形成恶性循环,从而增加术后并发症、延长住院时间^[3]。可见,POF 对术后康复有较大的影响,但临床上常常忽略 POF 的存在,没有对其进行有效的防治。

加速康复以一系列有循证医学证据证明有效的围术期处理措施,致力于减少手术创伤应激反应,预防器官功能障碍,减少术后并发症,缩短住院时间,减轻患者痛苦,从而提供高效率、高质量的医疗服务^[4-5]。在快速康复模式下,如何缓解 TKA 术后患者疲乏将是 TKA 围术期加速康复管理的重要一环。糖皮质激素具有显著的抗炎作用,并可降低术后包括白细胞介素(IL)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等在内的多种炎症因子水平^[6],而这些炎症因子正是参与 POF 的重要媒介^[7],同时具有缓解术后疼痛、预防恶心呕吐、改善饮食等作用,对治疗 POF 有着重要作用^[8]。

本研究以在我院骨关节外科行初次单侧 TKA 的患者为研究对象,于围术期全身静脉多次小剂量应用地塞米松,以术后炎症因子及疲乏量表为观察指标,研究糖皮质激素改善 TKA 围术期疲乏的临床效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究数据均取自国家级卫生行业数据库,数据来源于四川大学华西医院骨关节中心,该数据库受卫计委行业专项基金支持(关节置换安全性评价,编号:2013020007)。前瞻性纳入于 2016 年 5~9 月于四川大学华西医院骨关节外科单一治疗组行初次单侧 TKA 的患者 56 例。纳入标准:①因终末期膝关节疾病行初次单侧 TKA;②年龄在 18~80 岁之间;③术前 CRP、IL-6 水平正常,排除其他可能影响炎症因子水平的疾病,包括肿瘤、急性或慢性炎症疾病。排除标准:①近 3 个月内接受过激素治疗;②存在类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等风湿免疫系统疾病;③存在中重度心脏或肾功能不全;④存在皮质类固醇激素系统功能异常的患者(库欣综合征、肾上腺皮质功能减退)。本研究已获得医院伦理委员会批准及所有入选患者的知情同意,并通过中国临床试验注册(注册号:ChiCTR-IOR-16008865)。

1.2 研究方案

以随机数表法将患者随机分为两组,第一组为地塞米松组,第二组为对照组,每组各 28 例患者。地塞米松组于麻醉诱导后及手术完成回病房后(术后 2~3 h)各静脉注射一剂地塞米松(天津金耀集团湖北天药药业股份有限公司,10 mg/支, H42020019),单次剂量为 10 mg;对照组在相同时点注射同等剂量的生理盐水。

1.3 手术方案及围术期处理

所有手术均在患者全麻情况下由一名主任医师完成,采用膝关节正中切口,髌旁内侧入路,采用后稳定型骨水泥假体,术中不使用止血带,不安置引流管。切皮前予以氨甲环酸 100 mL 静脉滴注;关闭切口前予以 80 mL 氨甲环酸及 200 mg 罗哌卡因,行关节周围浸润注射;术后 3 h、6 h 再次

* 四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2016FZ0075)资助

[△] 通信作者, E-mail: 296825257@qq.com

予以氨甲环酸 100 mL 静脉滴注。

所有患者围术期用药方案一致。术后口服双氯芬酸钠 50 mg bid 镇痛,疼痛明显时根据患者情况予以口服盐酸羟考酮缓释片 10 mg tid;疼痛剧烈时予以注射用帕瑞昔布钠 40 mg 肌注。术后 6 h 予以依诺肝素钠注射液 0.2 mL 皮下注射,以后每间隔 24 h 重复给依诺肝素钠注射液 0.4 mL 皮下注射,同时予以静脉充气泵、药物及物理联合预防血栓。出院后改为口服利伐沙班片 10 mg qd,共用 14 d。

术后回病房即可进饮,并逐步开始进食流质及半流质食物。回病房后即开始行踝关节屈伸锻炼,同时逐步行膝关节屈伸锻炼。术后第 1 天,患者全身状况良好,行膝关节 X 线检查提示假体位置良好,无特殊异常后即可下地行走。

1.4 资料收集

搜集患者术前及术后 24 h、48 h、72 h CRP 及 IL-6 水平。以 ICFS 疲乏量表及 VAS 疲乏量表评估患者术前及术后 3 d 疲乏状况。早在 1982 年 CHRISTENSEN 便首次应用 VAS 疲乏量表评估疲乏的水平,现已被广泛应用^[9],其具体的评分标准为:1 分,舒适,仅在剧烈运动时疲倦,睡眠需求正常;4 分,轻度劳累,可完成日常工作,偶尔可完成费力的工作;7 分,劳累,可完成家务、园艺、上下楼,对睡眠需求增加;10 分,疲乏,无法完成日常工作,明显需要睡眠。2006 年 PADDISON 等^[10]首次制定了 ICFS 量表。ICFS 量表是针对手术患者,评估其疲乏与回归正常生活能力的多维测量工具^[11-12],其包含 28 个条目,5 个分量表,包括疲乏感觉(30 分)、活力感觉(24 分)、注意力影响(36 分)、体能影响(30 分)、日常活动影响(55 分)。由于 TKA 术后住院期间患者无法进行其评估内容中的日常活动,因此本研究仅评估前 4 个条目,并相加计算得到 ICFS 总分(120 分)。

1.5 统计学方法

定量资料先行正态性和方差齐性检验,满足条件的数据采用两独立样本 *t* 检验,若不满足条件,采用 Mann-Whitney *U* 检验;定性资料采用卡方检验、连续校正卡方检验和 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

两组患者的基线资料(性别、年龄、身高、体质量、ICFS 评分、VAS 评分、CRP 水平、IL-6 水平)之间差异无统计学意义。见表 1。

2.2 术后 ICFS 和 VAS 评分比较

全膝关节置换术后,地塞米松组患者 ICFS 量表各项评分结果均低于对照组患者,包括疲乏感觉($P = 0.02$)、活力感觉($P = 0.03$)、注意力影响($P = 0.001$)和体能影响($P < 0.001$),ICFS 总分也低于对照组($P < 0.001$)。术后地塞米松组患者 VAS 量表的疲乏评分亦低于对照组($P < 0.001$)。见表 2。

2.3 术后 CRP 和 IL-6 水平的比较

术后两组患者 CRP 在术后 48 h 达到峰值,之后逐渐下

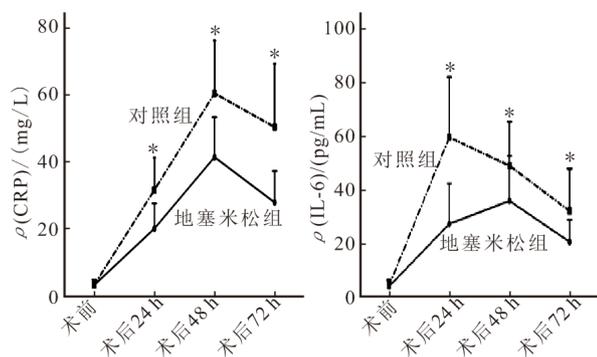
表 1 患者术前一般资料

项目	地塞米松组 (<i>n</i> = 28)	对照组 (<i>n</i> = 28)	<i>P</i>
年龄/岁	63.07 ± 8.92	62.96 ± 8.09	0.96
(男/女)/例数	6/22	7/21	1.00
身高/cm	159.00 ± 6.09	160.75 ± 5.30	0.26
体质量/kg	60.93 ± 9.14	62.21 ± 7.02	0.48
疲乏感觉	14.75 ± 5.45	14.21 ± 5.39	0.71
活力感觉	16.46 ± 3.70	16.86 ± 3.58	0.69
注意力影响	19.29 ± 3.81	19.21 ± 3.90	0.95
体能影响	17.64 ± 3.23	18.00 ± 3.34	0.69
ICFS 总分	68.14 ± 11.96	68.29 ± 11.05	0.96
VAS	4.57 ± 1.14	4.42 ± 1.29	0.66
CRP/(mg/L)	3.36 ± 1.61	3.44 ± 1.39	0.84
IL-6/(pg/L)	4.06 ± 1.97	4.35 ± 2.11	0.59

表 2 两组患者术后 ICFS 量表及 VAS 量表评分结果

项目	地塞米松组 (<i>n</i> = 28)	对照组 (<i>n</i> = 28)	<i>P</i>
疲乏感觉	16.00 ± 4.95	18.86 ± 3.90	0.02
活力感觉	18.29 ± 3.60	20.29 ± 3.24	0.03
注意力影响	20.43 ± 3.16	23.43 ± 2.97	0.001
体能影响	19.54 ± 3.16	22.39 ± 2.56	< 0.001
ICFS 总分	74.25 ± 9.98	84.96 ± 8.02	< 0.001
VAS	5.21 ± 1.13	6.68 ± 0.86	< 0.001

降,地塞米松组在术后 24 h、术后 48 h 和术后 72 h 的 CRP 水平均低于对照组($P < 0.001$)。对照组患者 IL-6 水平在术后 24 h 达到峰值,之后逐渐下降,而地塞米松组患者在术后 48 h 达到峰值,之后逐渐下降。地塞米松组患者在术后 24 h、术后 48 h 和术后 72 h 的 IL-6 水平也均低于对照组($P < 0.001$)。见附图。



附图 两组患者术前、术后 CRP 及 IL-6 变化情况

* $P < 0.01$, 与地塞米松组比较

3 讨论

POF 是患者 TKA 术后主要的并发症之一,并可导致患者出现沮丧、失落、绝望、无法集中精力^[13],部分患者描述其为情感状态的改变。POF 同时可引起脉搏加速、氧耗量下降、肌力下降等生理改变,并出现食欲下降、活动减少。本研究证实 TKA 围术期应用地塞米松可降低患者术后炎症反应,并可缓解患者 POF,提高患者满意度。

虽然 POF 的研究仍非常少,其机制也未被完善系统地

解释,但目前研究认为术后外周炎性因子升高是导致 POF 的重要因素。PDDISON 等^[7]发现开放性结直肠术后患者疲倦评分与腹膜 IL-6、IL-10、TNF- α 水平相关。ZARGAR-SHOSHTARI 等^[14]也证实结肠切除术后外周 IL-6 等炎性因子的水平与疲倦评分相关。有研究认为局部炎症反应可刺激迷走神经引起疲倦,迷走神经与孤束核直接相关,而孤束核可由外周免疫学刺激而激活,并与大脑负责疾病反应的区域形成单突触联系^[15]。因此我们有理由认为 TKA 术后局部炎性因子的升高也可刺激孤束核及迷走神经系统,从而引起术后疲倦。此外 POF 与手术创伤、营养状况下降、运动时心率的适应能力受损相关。

糖皮质激素是一种具有显著抗炎作用的临床药物,已广泛用于围术期患者治疗,以达到加速康复的目的,其中其缓解 POF 的效果也已被证实。ZARGAR-SHOSHTARI 等^[14]在开放性结直肠切除术前 90 min 予以 8 mg 地塞米松静脉注射后发现患者疲乏感减轻。ROMUNDSTAD 等^[16]在开胸手术前 30 min 予以甲强龙 125 mg 静脉注射后发现患者 POF 缓解,LUNN 等^[17]证实 TKA 术前予以甲强龙 125 mg 静脉注射具有同样的临床效果。本研究也证实 TKA 围术期(麻醉诱导后;约术前 10 min,手术完成回病房后;术后 2~3 h)静脉应用地塞米松可以降低术后 CRP 及 IL-6 水平,并具有缓解 POF 的作用,这其中包括缓解术后疲乏感,提升患者活力及注意力,增强患者体力。

临床上用于评估 POF 的量表工具众多,其中 VAS 评分法及 ICFS 量表对术后患者疲乏的评估较为常用^[9-10]。VAS 评分法因其简便的特性被广泛应用,然而其无法对患者疲乏做出综合描述,无法鉴别生理、精神、行为等在其中的作用^[10]。ICFS 量表是针对手术患者,评估其疲乏与回归正常生活能力的多维测量工具,ICFS 疲乏量表提供了更为综合的评价,并可对疲乏的来源进行有效分类及分析,为后续的治疗提供更为科学的依据^[13]。

本研究采用前瞻性随机双盲对照设计,相同的围术期管理流程,同样的假体,同样的出院标准和康复方案,除了地塞米松的用法外,两组患者在年龄、性别、术前相关指标等方面差异均无统计学意义,组间匹配性良好,另外手术均由同一名高年资主任医师在同一间手术室完成,均大大减少了本研究可能存在的偏倚。但本研究病例数较少,仍需要大样本多中心的随机对照试验来验证。

综上所述,快速康复流程下,在 TKA 围术期应用地塞米松可降低患者术后的炎症反应,并可缓解术后疲乏,提高患者满意度和舒适度,促进快速康复。

参 考 文 献

[1] RUBIN GJ, HARDY R, HOTOPF M. A systematic review and meta-analysis of the incidence and severity of postoperative fatigue. *J Psychosom Res*, 2004, 57(3): 317-326.

[2] HUSTED H, JENSEN CM, SOLGAARD S, *et al.* Reduced length of stay following hip and knee arthroplasty in Denmark 2000-2009: from research to implementation. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2012, 132(1): 101-104.

[3] BISGAARD T, KLARSKOV B, ROSENBERG J, *et al.* Factors determining convalescence after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg*, 2001, 136(8): 917-921.

[4] STOWERS MD, MANUOPANQAI L, HILL AG, *et al.* Enhanced Recovery After Surgery in elective hip and knee arthroplasty reduces length of hospital stay. *ANZ J Surg*, 2016, 86(6): 475-479.

[5] 周宗科, 翁习生, 曲铁兵, 等. 中国髋、膝关节置换术加速康复——围术期管理策略专家共识. *中华骨与关节外科杂志*, 2016, 9(1): 1-9.

[6] ÖZKAN TUNCA Y F, MOLLAO ĞLU M. Effect of the cooling suit method applied to individuals with multiple sclerosis on fatigue and activities of daily living. *J Clin Nurs*, 2017, 26(23/24): 4527-4536.

[7] PADDISON JS, BOOTH RJ, FUCHS D, *et al.* Peritoneal inflammation and fatigue experiences following colorectal surgery: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33(4): 446-454.

[8] ZARGAR-SHOSHTARI K, SAMMOUR T, KAHOKHEHR A, *et al.* Randomized clinical trial of the effect of glucocorticoids on peritoneal inflammation and postoperative recovery after colectomy. *Br J Surg*, 2009, 96(11): 1253-1261.

[9] ZARGAR-SHOSHTARI K, HILL AG. Postoperative fatigue: areview. *World J Surg*, 2009, 33(4): 738-745.

[10] PADDISON JS, BOOTH RJ, HILL AG, *et al.* Comprehensive assessment of peri-operative fatigue: development of the Identity-Consequence Fatigue Scale. *J Psychosom Res*, 2006, 60(6): 615-622.

[11] DECHERNEY AH, BACHMANN G, ISAACSON K, *et al.* Postoperative fatigue negatively impacts the daily lives of patients recovering from hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 2002, 99(1): 51-57.

[12] NØSTDAHL T, BERNKLEV T, RAEDER J, *et al.* Postoperative fatigue: translation and validation of a revised 10-item short form of the Identity-Consequence Fatigue Scale (ICFS). *J Psychosom Res*, 2016, 5(84): 1-7.

[13] HEWLETT S, CHALDER T, CHOY E, *et al.* Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(6): 1004-1006.

[14] ZARGAR-SHOSHTARI K, PADDISON JS, BOOTH RJ, *et al.* A prospective study on the influence of a fast-track program on postoperative fatigue and functional recovery after major colonic surgery. *J Surg Res*, 2009, 154(2): 330-335.

[15] CRISTANCHO P, CRISTANCHO MA, BALTUCH GH, *et al.* Effectiveness and safety of vagus nerve stimulation for severe treatment-resistant major depression in clinical practice after FDA approval: outcomes at 1 year. *J Clin Psychiatry*, 2011, 72(10): 1376-1382.

[16] ROMUNDSTAD L, BREIVIK H, ROALD H, *et al.* Methylprednisolone reduces pain, emesis, and fatigue after breast augmentation surgery: a single-dose, randomized, parallel-group study with methylprednisolone 125 mg, parecoxib 40 mg, and placebo. *Anesth Analg*, 2006, 102(2): 418-425.

[17] LUNN TH, KRISTENSEN BB, ANDERSEN L, *et al.* Effect of high-dose preoperative methylprednisolone on pain and recovery after total knee arthroplasty: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*, 2011, 106(2): 230-238.

(2017-08-15 收稿, 2017-12-11 修回)

编辑 余琳