

脊柱外科手术患者使用糖皮质激素对术后外周血白细胞的影响

胡洁茹^a, 田伟强^a, 俞伟扬^b, 潘锋君^a, 徐艳艳^{a*}(丽水市中心医院, a.药学部, b.脊柱外科, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 研究脊柱外科手术患者使用糖皮质激素对外周血白细胞的影响。方法 回顾性分析丽水市中心医院 2015 年 1 月—2018 年 6 月脊柱外科手术患者共 986 例, 根据有无使用糖皮质激素情况将患者分成: 激素组($n=398$)和无激素组($n=588$), 通过统计患者基础信息、外周血白细胞计数, 比较 2 组术前、术后 0~2 d、术后 3~6 d 和术后 7~10 d 的白细胞总数、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞计数的变化情况。结果 与术前相比, 激素组术后白细胞、中性粒细胞一度性升高, 术后 0~2 d 时最高, 术后 7~10 d 计数水平虽略下降, 但仍极显著高于无激素组($P<0.01$), 分别达 $(8.66\pm 2.12)\times 10^9\cdot L^{-1}$ 与 $(6.03\pm 0.64)\times 10^9\cdot L^{-1}$; 淋巴细胞与嗜酸性粒细胞呈现先降低后升高的趋势, 治疗结束后相比术前均存在显著性或极显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 糖皮质激素用量在 40~440 mg 内与白细胞水平升高率呈正相关。结论 糖皮质激素使用可升高脊柱外科手术患者术后外周血白细胞计数。

关键词: 糖皮质激素; 外周白细胞; 中性粒细胞

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)12-1533-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.016

引用本文: 胡洁茹, 田伟强, 俞伟扬, 等. 脊柱外科手术患者使用糖皮质激素对术后外周血白细胞的影响[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1533-1536.

Effect of Glucocorticoid Administration on Postoperative Peripheral Leukocytes in Patients with Spinal Surgery

HU Jieru^a, TIAN Weiqiang^a, YU Weiyang^b, PAN Fengjun^a, XU Yanyan^{a*}(Lishui Central Hospital, a.Department of Pharmacy, b.Department of Spinal Surgery, Lishui 323000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effect of glucocorticoid administration on postoperative peripheral leukocytes in spinal surgery patients. **METHODS** A retrospective analysis was conducted on 986 patients of spinal surgery in the Lishui Central Hospital from January 2015 to June 2018. The patients were divided into hormone group($n=398$) and hormone-free group($n=588$) according to glucocorticoid administration. The changes in the total number of leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, and basophil count between the two groups before surgery, 0~2 d after surgery, 3~6 d after surgery and 7~10 d after surgery were compared by counting the patients' basic information, peripheral blood leukocyte count. **RESULTS** Compared with preoperative level, the leukocyte and neutrophil count increased in the hormone group, and were the highest at 0~2 d after surgery, and the count at 7~10 d after surgery were lower but still significantly higher than that of the hormone-free group($P<0.01$), reaching $(8.66\pm 2.12)\times 10^9\cdot L^{-1}$ and $(6.03\pm 0.64)\times 10^9\cdot L^{-1}$ respectively. Lymphocyte and eosinophil count showed a trend of decreasing first and then increasing. There was a significant or extremely significant difference tendency after treatment compared with that before surgery($P<0.05$ or $P<0.01$). Glucocorticoid dosage in the range of 40~440 mg was positively correlated with the increase of leukocyte level. **CONCLUSION** Glucocorticoid administration can increase the peripheral blood leukocyte count after spinal surgery.

KEYWORDS: glucocorticoid; peripheral leukocytes; neutrophils

脊柱创伤、颈(腰)椎间盘突出症、腰椎滑脱症、腰椎管狭窄症、脊柱畸形、脊柱肿瘤等是脊柱外科手术患者的常见病症^[1]。手术创伤可引起脊柱脊髓继发性损伤, 包括微循环障碍、脂质过氧化反

应、钙离子通道紊乱及内啡肽释放、再灌注损伤等^[2]。有研究认为^[3], 脊柱脊髓损伤后 8 h 内给予一次性大剂量激素冲击治疗之后持续给药对运动功能的恢复效果显著。糖皮质激素能抑制脂质过

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LY18H300007); 丽水市高层次人才培养资助项目(2018RC06); 丽水市科技计划项目(2015sjzc47)

作者简介: 胡洁茹, 女, 主管药师 Tel: 13606696940 E-mail: 513324105@qq.com *通信作者: 徐艳艳, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0578)2285717 E-mail: xyy0412099@126.com

氧化, 保护自由基清除剂超氧化物歧化酶的活性, 阻断自由基介导的一系列病理损害, 促使调脂蛋白释放, 抑制磷脂酶 A2 活性, 减少炎症介质, 减轻水肿, 改善脊髓组织的微循环灌注, 继而减轻脊髓神经细胞缺血、缺氧, 抑制细胞程序性凋亡, 因而成为治疗脊柱脊髓损伤的主要药物之一^[4-7]。

在抗菌药物合理使用大检查中, 笔者发现脊柱外科手术中使用糖皮质激素的患者外周血白细胞计数均明显升高。白细胞升高往往是临床医师术后延长抗菌药物使用时间的理由。现有研究中, 针对使用糖皮质激素对术后外周血白细胞计数影响的分析报道较少。因此, 为了进一步认识术后白细胞升高与使用糖皮质激素之间的关系, 现对丽水市中心医院 2015 年 1 月—2018 年 6 月脊椎外科 986 例手术患者进行调查分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性研究方法, 借助医院信息系统(Hospital Information System, HIS), 收集 2015 年 1 月—2018 年 6 月在丽水市中心医院行脊柱外科手术的患者。纳入标准: 所有脊柱外科手术患者; 排除标准: ①术前合并感染性疾病; ②术前血象在非正常值范围; ③激素组术前或术后>2 d 开始应用糖皮质激素; ④激素组使用非静脉用药。收集病例共计 986 例, 根据围术期是否有静脉使用糖皮质激素, 分为无激素组($n=588$)和激素组($n=398$)。本课题经丽水市中心医院伦理委员会批准[临床研究伦理(2017)第(51)号], 所有患者知情并同意治疗。

1.2 方法

采集所有符合纳排标准病例的患者基本信息, 包括性别、年龄、基础疾病、手术部位、具体用药信息、术前/术后血常规(白细胞计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值、嗜酸性粒细胞绝对值和嗜碱性粒细胞绝对值)等。检查术后 0~2 d, 3~6 d, 7~10 d 血常规, 比较激素组与无激素组患者术前与术后 3 个时间段白细胞总数及中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞的变化情况。

1.3 统计学方法

采用 Excel 表录入原始数据, 对数据分类汇总, 应用 SPSS 16.0 进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 所有数据资料均进行单样本

Kolmogorov-Smirnov 检验, 根据数据分布情况, 选择统计方法。组间数据比较采用独立样本 t 检验(非正态分布数据采用非参数检验); 两变量之间相关性分析采用直线相关与回归(包含所有数据); 计数资料组间数据比较用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的临床特征分布

986 例入组患者年龄为 15~92 岁, 平均(59.6 ± 14.0)岁, 男性 515 例, 女性 471 例。无激素组 588 例, 激素组 398 例, 2 组患者在性别、年龄等临床资料相比, 差异无统计学意义。合并高血压、低蛋白血症、椎间盘突出症等基础疾病差异均无统计学意义。激素组中脊柱肿瘤的比例高于无激素组, 无激素组的糖尿病、骨质疏松和脊柱骨折基础病史比例高于激素组($P<0.05$)。结果见表 1。

表 1 2 组患者基本特征的比较

Tab. 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	特征	无激素组 ($n=588$)		激素组($n=398$)		χ^2 值	P 值
		例数	分布率/%	例数	分布率/%		
性别	男性	294	50.00	221	56.78	2.91	0.09
	女性	294	50.00	221	56.78		
年龄/ 岁	0~17	3	0.51	1	0.25	0.39	0.65
	18~45	85	14.46	62	15.58	0.24	0.05
	46~65	273	46.43	205	51.51	2.45	0.67
	≥ 65	227	38.61	130	32.66	3.63	0.06
基础 疾病	糖尿病	66	11.22	26	6.53	6.18	0.01
	高血压	138	23.47	78	19.60	2.08	0.16
	骨质疏松	126	21.43	17	4.27	56.35	0.00
	低蛋白血症	29	4.93	30	7.54	2.87	0.10
	椎间盘突出症	255	43.37	191	47.99	2.05	0.17
	脊柱骨折	291	49.49	52	13.07	0.01	0.00
	脊柱肿瘤	5	0.85	20	5.03	16.74	0.00

2.2 2 组术前、术后白细胞水平分析

2 组术前白细胞水平的差异无统计学意义。以治疗前白细胞水平作为基线, 激素组术后 1~10 d 白细胞升高率分布趋势明显高于无激素组。与术前白细胞水平相比, 术后 0~2 d 2 组白细胞水平均显著上升($P<0.01$), 达到峰值; 术后 3~6 d 2 组白细胞水平均逐渐下降, 但仍高于术前($P<0.01$); 术后 7~10 d 无激素组白细胞水平与术前相比差异无统计学意义, 但激素组仍显著性地高于术前($P<0.01$)。术后 0~10 d, 激素组的白细胞水平均高

于无激素组，组间比较差异具有统计学意义($P<0.01$)。结果见表 2

2.3 2 组术前、术后中性粒细胞水平分析

无激素组术前中性粒细胞绝对值(4.33 ± 1.34) $\times 10^9\cdot L^{-1}$ ，激素组术前中性粒细胞绝对值(4.02 ± 1.36) $\times 10^9\cdot L^{-1}$ ，虽然 2 组术前中性粒细胞绝对值接近，但具有显著性差异($P<0.01$)。与术前相比，术后 0~2 d 2 组中性粒细胞绝对值均显著升高($P<0.01$)，达到峰值；术后 3~6 d，2 组中性粒细胞水平均下降至平稳状态；术后 7~10 d，无激素组中性粒细胞水平逐渐下降($P<0.05$)，而激素组与术前相比仍处较高水平($P<0.01$)。激素组术后各时间点中性粒细胞绝对值均高于无激素组，差异具有显著性统计学意义($P<0.01$)。

2.4 2 组术前、术后淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞水平分析

除淋巴细胞外，2 组术前单核细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞绝对值的差异无统计学意义。术后各时间点 2 组淋巴细胞水平较术前下降，术后 0~2 d 下降至谷底，术后 3~10 d 逐步恢复。激素组术后 0~2 d、术后 3~6 d 淋巴细胞绝对值与无激素组相比，差异具有显著性统计学意义($P<0.01$)；术后 7~10 d 2 组淋巴细胞绝对值的差异无统计学意义。

术后 2 组单核细胞水平较术前升高。术后 3~6 d、术后 7~10 d 激素组单核细胞水平显著高于无激素组($P<0.01$)，而术后 0~2 d 2 组数据的差异

无统计学意义。

术后 2 组各时间嗜酸性粒细胞绝对值与术前相比差异均有统计学意义($P<0.01$)。与无激素组相比，激素组术后 0~6 d 嗜酸性粒细胞绝对值显著性降低($P<0.01$)，术后 7~10 d 升高至无激素组术后 7~10 d 水平。

术后 0~2 d、3~6 d 2 组嗜碱性粒细胞绝对值与术前相比有显著性差异($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。术后 0~2 d、3~6 d 激素组嗜碱性粒细胞绝对值与无激素组相比有显著性差异($P<0.01$ 或 $P<0.05$)，结果见表 2。

2.5 糖皮质激素用量和疗效与白细胞升高率的相关性分析

激素组糖皮质激素用量和疗效与白细胞升高率的相关性统计结果显示，糖皮质激素用量和疗效与白细胞升高率具有相关性， R 值分别为 0.15 和 0.11。

3 讨论

2017 版肾上腺糖皮质激素围手术期应用专家共识明确指出糖皮质激素是围手术期广泛使用的药物，可用于骨科手术和急性脊髓损伤^[8]。动物实验证明^[8]，在急性神经损伤 8 h 之内或脊髓手术中，静脉滴注甲泼尼龙 30~40 mg·kg⁻¹ 30 min 以上，可有效抑制过氧化反应并改善神经功能。糖皮质激素有强大的抗炎和减轻水肿，且对术后水肿压迫神经有缓解作用，因此脊柱外科围术期预防性使用糖皮质激素较常见。

表 2 2 组不同时间点外周血白细胞的比较

Tab. 2 Comparison of peripheral blood leucocytes of two groups at different time points

项目	组别	术前	术后		
			0~2 d	3~6 d	7~10 d
白细胞/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$	无激素组	6.58 $\pm$ 1.45	8.38 $\pm$ 2.87 ¹⁾	7.17 $\pm$ 2.12 ¹⁾	7.00 $\pm$ 1.97
	激素组	6.46 $\pm$ 1.46	12.78 $\pm$ 3.79 ¹⁾³⁾	8.86 $\pm$ 2.58 ¹⁾³⁾	8.66 $\pm$ 2.12 ¹⁾³⁾
中性粒细胞/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$	无激素组	4.33 $\pm$ 1.34	6.43 $\pm$ 2.77 ¹⁾	5.23 $\pm$ 1.94 ¹⁾	4.78 $\pm$ 1.65 ²⁾
	激素组	4.02 $\pm$ 1.36 ³⁾	11.04 $\pm$ 3.75 ¹⁾³⁾	6.55 $\pm$ 2.38 ¹⁾³⁾	6.03 $\pm$ 0.64 ¹⁾³⁾
淋巴细胞/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$	无激素组	1.57 $\pm$ 0.56	1.22 $\pm$ 0.51 ¹⁾	1.23 $\pm$ 0.45 ¹⁾	1.44 $\pm$ 0.55 ²⁾
	激素组	1.75 $\pm$ 0.61 ³⁾	1.12 $\pm$ 0.64 ¹⁾³⁾	1.53 $\pm$ 0.65 ¹⁾³⁾	1.63 $\pm$ 0.64 ²⁾
单核细胞/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$	无激素组	0.50 $\pm$ 0.20	0.59 $\pm$ 0.25 ¹⁾	0.52 $\pm$ 0.23	0.56 $\pm$ 0.23 ²⁾
	激素组	0.49 $\pm$ 0.19	0.59 $\pm$ 0.35 ¹⁾	0.62 $\pm$ 0.25 ¹⁾³⁾	0.76 $\pm$ 0.33 ¹⁾³⁾
嗜酸性粒细胞/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$	无激素组	0.15 $\pm$ 0.14	0.12 $\pm$ 0.12 ¹⁾	0.16 $\pm$ 0.13 ¹⁾	0.19 $\pm$ 0.12 ¹⁾
	激素组	0.16 $\pm$ 0.17	0.02 $\pm$ 0.06 ¹⁾³⁾	0.12 $\pm$ 0.14 ¹⁾³⁾	0.20 $\pm$ 0.15 ¹⁾
嗜碱性粒细胞/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$	无激素组	0.03 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.02 ¹⁾	0.03 $\pm$ 0.01 ¹⁾	0.03 $\pm$ 0.02
	激素组	0.03 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.06 ¹⁾³⁾	0.03 $\pm$ 0.16 ¹⁾⁴⁾	0.03 $\pm$ 0.02

注：与术前相比，¹⁾ $P<0.01$ ，²⁾ $P<0.05$ ；与无激素组相比，³⁾ $P<0.01$ ，⁴⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with preoperative, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$; compared with the hormone-free group, ³⁾ $P<0.01$, ⁴⁾ $P<0.05$.

有研究报道^[9],糖皮质激素治疗后第1天会出现外周血白细胞计数、中性粒细胞计数一过性地显著升高,这与本研究结果相似。本研究结果显示,与术前相比,术后0~2 d 2组白细胞、中性粒细胞均显著上升($P<0.01$),达到峰值,且激素组显著高于无激素组($P<0.01$),激素组白细胞、中性粒细胞绝对值分别达到 $(12.78\pm 3.79)\times 10^9\cdot L^{-1}$ 和 $(11.04\pm 3.75)\times 10^9\cdot L^{-1}$;术后3~6 d 2组白细胞、中性粒细胞均逐渐下降,但仍高于术前($P<0.01$),同样激素组明显高于无激素组($P<0.01$),激素组白细胞、中性粒细胞绝对值分别达到 $(8.86\pm 2.58)\times 10^9\cdot L^{-1}$ 和 $(6.55\pm 2.38)\times 10^9\cdot L^{-1}$;术后7~10 d无激素组白细胞水平与术前相比差异无统计学意义,但激素组仍显著性地高于术前($P<0.01$)。

有研究^[10]指出,糖皮质激素可限制血液中中性粒细胞程序性凋亡,增强骨髓造血功能,促进中性粒细胞释放,这些药理作用均会导致外周血白细胞与中性粒细胞水平升高。

神经阻滞能阻断神经的传导通路,改善神经周围的营养和血供,促进炎性水肿的吸收,去除神经根周围的激惹因素,从而减轻疼痛,缓解肌肉痉挛,有利于神经及肌肉功能的恢复^[11]。本研究发现,脊柱外科手术中使用糖皮质激素,可引起外周血白细胞、中性粒细胞一度升高,在1~3 d内降低淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞水平,相关性分析显示白细胞升高率与激素用量和疗程呈正相关。这与糖皮质激素的药理作用有关,为药理作用的延伸。因此,外科医师及临床药师可以借鉴本研究结果,合并使用糖皮质激素出现术后外周血白细胞计数升高,不是延长围术期抗菌药物预防使用的直接依据,需要更全面的感染评估。本研究分析结果为糖皮质激素在脊柱外科手术中的合理应用提供了参考。

REFERENCES

- [1] XIAO A B. Risk factors of spinal surgical incision bacterial infections and aseptic inflammation and prevention measures [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2013, 23(8): 1823-1824, 1827.
- [2] SUN T S. Present status and prospect of spinal cord injury in China [J]. Chin J Spine Spinal Cord(中国脊柱脊髓杂志), 2014, 24(12): 1057-1059.
- [3] CHAFETZ R S, VOGEL L C, BETZ R R, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury: training effect on accurate classification [J]. J Spinal Cord Med, 2008, 31(5): 538-542.
- [4] QINGGELETAI, ZHANG J Y, WANG X L. Utilize and prospect of glucocorticoid in cerebraleurosurgery [J]. J Dis Monit Control(疾病监测与控制), 2012, 6(2): 84-86.
- [5] LISTON C, GAN W B. Glucocorticoids are critical regulators of dendritic spine development and plasticity *in vivo* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(38): 16074-16079.
- [6] GONZÁLEZ S, MOSES D F, DE NICOLA A F. Glucocorticoid receptors and enzyme induction in the spinal cord of rats: effects of acute transection [J]. J Neurochem, 1990, 54(3): 834-840.
- [7] ZHANG Y, SU M, CAI Y. Dynamic alteration in the degree of lipid peroxidation and activity of superoxide dismutase in nerve cells during aging [J]. Chin J Clin Rehabilitation(中国临床康复), 2005(26): 179-181.
- [8] 徐建国, 唐会, 姚尚龙, 等. 肾上腺糖皮质激素围手术期应用专家共识(2017版)[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(7): 712-716.
- [9] WENG M L, DU D P, XU Y M, et al. Effect of corticosteroids on peripheral blood leucocyte, blood glucose and blood pressure in the treatment for pain [J]. Fudan Univ J Med Sci (复旦学报(医学版)), 2014, 41(4): 516-521.
- [10] FOWLER T W, ACEVEDO C, MAZUR C M, et al. Glucocorticoid suppression of osteocyte perilacunar remodeling is associated with subchondral bone degeneration in osteonecrosis [J]. Sci Rep, 2017(7): 44618.
- [11] TROTTIER M D, NEWSTED M M, KING L E, et al. Natural glucocorticoids induce expansion of all developmental stages of murine bone marrow granulocytes without inhibiting function [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(6): 2028-2033.

收稿日期: 2018-10-29

(本文责编: 李艳芳)