

# 老年患者术后谵妄的研究进展

苗苗<sup>1</sup> 王英<sup>2</sup> 王永成<sup>1</sup> 高璐<sup>1</sup>

1 华北理工大学 2 唐山工人医院

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5451

**[摘要]** 术后谵妄(postoperative delirium,POD)是一种急性的且具有波动性的急性精神紊乱综合征。是老年患者术后常见的并发症之一,其与患者近期和远期的预后不良有关。我们目前对POD仍然缺乏全面的认识,本文从POD的诊断、危险因素、发病机制及其预防和治疗方面进行综述,旨在为临床诊断以及预防术后谵妄提供参考。

**[关键词]** 术后; 谵妄; 研究进展; 老年

**中图分类号:** G812.48 **文献标识码:** A

## Research progress of postoperative delirium in elderly patients

Miao Miao<sup>1</sup> Ying Wang<sup>2</sup> Yongcheng Wang<sup>1</sup> Lu Gao<sup>1</sup>

1 North China University of Science and Technology 2 Tangshan Workers Hospital

**[Abstract]** Postoperative delirium(POD) is an acute and fluctuating syndrome of acute mental disorder. It is one of the common postoperative complications in elderly patients, which is related to poor prognosis in the short and long term of patients. At present, we still lack a comprehensive understanding of postoperative delirium. This article reviews the diagnosis, risk factors, pathogenesis, prevention and treatment of postoperative delirium, aiming to provide reference for clinical diagnosis and prevention of postoperative delirium.

**[Keywords]** postoperative; delirium; research progress; elderly

### 引言

随着我国人口老龄化以及接受外科手术治疗的老年人增多,其术后并发症越来越受到人们的重视,其中术后谵妄就是常见并发症之一。术后谵妄(POD)是指主要发生在手术后的24-72h,是一种起病急而且发作广泛的一过性的脑病综合征,意识水平低下和注意力分散为其主要的临床表现方式。POD可以分为三种临床类型<sup>[1]</sup>分别为活动增多、活动减少以及混合型。活动增多型约占50%主要表现为语言、运动的增多,思维敏捷等甚至可以出现攻击性的行为;活动减少型约占25%主要表现为神志淡漠、嗜睡、语言和运动减少等,由于其表现不典型在临床上经常被忽略,混合型约占25%,其临床表现是活动增多型和活动减少型谵妄的表现方式的结合,二者交互出现,反复波动。在这三种临床表现类型中,老年人最常见于是活动减少型的术后谵妄,这可能与年龄是减少型谵妄的高危因素有关。术后谵妄的发生将会延长病人的住院时间、影响患者身体功能的恢复、加重病人的经济负担以及使病人的再入院率和死亡率升高。近年来随着加速康复外科(Enhanced recovery after surgery, ERAS)理念的不断推进,使人们更加重视到了POD给患者带来的不良影响,本文从POD的诊断、危险因素、病理生理学机制、以及预防和治疗等方面进行阐述,旨在预防和

减少临床老年患者POD的发生。

### 1 术后谵妄的诊断

目前POD诊断的金标准是有经验的精神科医师通过床旁详细的精神评估,依据《美国精神障碍诊断统计手册》第5版或ICD-10进行诊断。由于POD诊断的金标准是由有经验的精神科医师对病人进行评估此外诊断过程十分复杂。为了使非精神科临床工作者快速简便的识别谵妄,有研究者建立了意识模糊评估法(confusion assessment method, CAM)<sup>[2]</sup>,此评估方法是目前全球使用最为广泛的。CAM量表可以在5分钟内对谵妄完成评估,它对谵妄的评估包括4个方面:(1)急性起病或精神状态的波动性改变(2)注意力不集中(3)思维混乱(4)意识水平改变,在诊断过程中若具备前两项的同时又具备第3或者第4项中的任何一项就可诊断为谵妄。CAM-ICU是在CAM的基础上提出的一种针对ICU患者的谵妄的评估方法<sup>[3]</sup>。在临床诊断谵妄时常与痴呆、抑郁症等其它精神疾病相混淆。有研究证实脑电图可以用于谵妄的诊断和预防,谵妄时患者的脑电图表现为缓慢的脑电图活动( $\delta$ 和 $\theta$ )的增强和枕叶 $\alpha$ 节律的减弱<sup>[4]</sup>,而且已有研究证实<sup>[5]</sup>在大多数情况下(90%-95%)可以通过分析评估脑电图的 $\theta$ 以及 $\delta$ 可以用来区别谵妄和痴呆。

### 2 术后谵妄的危险因素

POD的发生是多种因素相互同叠加共同影响的结果。目前,可以将这些因素大致分为两类,一类称为易感因素是指患者在术前本身就具有的容易导致术后谵妄发生的危险因素;另一类称为促发因素是指外界因素的干扰导致谵妄发生的危险因素。最新的欧洲麻醉学会《术后谵妄指南》<sup>[6]</sup>提出POD的易感因素包括:高龄(年龄>65岁)、术前认知功能低下(痴呆、抑郁症等)、脑血管疾病(脑出血、脑梗死等)、视觉或听觉障碍、术前合并有内科疾病(糖尿病、贫血等)、酒精相关疾病以及酒精的滥用、术前营养状况不佳、美国麻醉医师协会健康状态分级(ASA分级)高的、患者伴有慢性疼痛等。目前,高龄<sup>[6]</sup>及术前合并有认知功能障碍<sup>[7]</sup>普遍被认为是术后谵妄的高危因素。因为随着年龄的增长身体机能出现下降,老年人容易合并有上述提到的这些易感因素(糖尿病、帕金森、贫血等)。促发因素包括:疼痛、术前禁食水和脱水、低钠血症或高钠血症、术前或术中使用了抗胆碱能的药物、手术部位、术中的出血量以及手术与麻醉时间等。

### 3 术后谵妄的病理生理机制

与其他的精神科疾病相类似,我们目前对POD的病理生理机制尚无确切统一的结论,原因有以下几点:首先谵妄的核心特征是意识水平的改变和注意力不集中,这两个特征很难客观的界定,其次谵妄在临床表现、严重程度及其以后发展的可变性限制了对它的认识,再次谵妄是多种外界因素和个体因素相互作用的结果,最后还有一点就是谵妄涉及到了错综复杂的中枢神经系统。目前比较公认的关于POD的病理生理机制有炎症反应机制、中枢神经递质的异常、大脑结构或功能的破坏等,下面依次对其进行了介绍。

#### 3.1 炎症反应机制

炎症级联反应的激活是许多与谵妄相关疾病的共同特征,目前有一些研究发现脓毒血症的病人<sup>[8]</sup>或者一些进行大手术的患者术后常常会出现谵妄,人体的免疫系统是一个复杂的自适应性和先天反应系统。在机体正常生理功能状态情况下,由于血脑屏障的存在,外周血中的有害物质不能透过血脑屏障对机体的脑组织进行损害,但是当机体处于手术创伤、疼痛刺激等的外界环境时,就会使体内的免疫系统激活使机并产生大量的细胞因子(包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6以及C-反应蛋白等)产生炎症的级联反应,此时中枢神经系统的常驻细胞(神经小胶质细胞)会对外周免疫信号的做出反应,导致中枢内细胞因子的产生以及通过复杂的机制激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,从而使大脑的耗氧量增加、血流量减少进而导致谵妄。<sup>[9-10]</sup>神经小胶质细胞是大脑天然免疫中重要的吞噬细胞,除了具有吞噬功能以外其还参与神经元的凋亡,在老年人中表现为对炎症的反应性增强,这可以解释老年人易出现谵妄有关,当机体受到外界时,神经小胶质细胞可以通过多种机制被激活,导致神经元的凋亡,进而导致谵妄的发生<sup>[11]</sup>。

#### 3.2 中枢神经递质的异常

谵妄的发生与几种中枢神经递质的异常密切相关,这几种

神经递质分别为乙酰胆碱(Ach)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)以及褪黑素(MT)等。Ach是中枢胆碱能系统中重要的神经递质之一,它与认知过程密切相关。有研究表明<sup>[12]</sup>谵妄患者的血浆以及中枢系统中的Ach水平较低。老年人在围术期使用抗胆碱能的药物会增加谵妄发生的机率。同时由于老年人身体机能的下降从而使脑内的Ach合成相对减少,另一方面大多数老年人的氧储备较年轻人降低,易发生缺氧,在缺氧时机体中的Ach同样也会减少进而间接导致谵妄;DA水平的增加常与活动增多型谵妄相关,其在人体的认知功能、运动功能记忆以及注意力功能上发挥着重要的作用。DA引起谵妄是由于过量的DA会影响Ach的释放,从而间接的导致谵妄;NE同样也参加了人体的学习、认知等功能,当颅脑受到损伤时NE水平明显升高,高水平的NE也主要与活动增多型谵妄相关;体内5-HT水平的过低或过高均会引起谵妄,而且5-HT拮抗剂可以使白介素-1(IL-1)水平下降,从而使谵妄的症状减轻;褪黑素(MT)具有改善睡眠质量和抗氧化作用。有研究发现<sup>[13]</sup>住院病人常常伴有睡眠障碍,而睡眠紊乱以及多次觉醒可以使谵妄发生的机率增加。因此褪黑素可以通过改善病人的睡眠质量进而降低谵妄发生的概率。

#### 3.3 大脑结构或者功能的破坏

老年人常伴有基础疾病如心脑血管硬化、以及长期隐匿性的脑血流减少,使得脑组织缺血缺氧,患者易出现脑梗塞等疾病,这是老年人易出现谵妄得机制之一,还有,随着年龄的增长大脑变得脆弱,在认知功能减退以及痴呆过程中海马神经元发挥着介质作用,当突触功能改变时会给其带来不成比例的影响。有研究发现,老年的老鼠在一定的外界刺激下更易出现谵妄,这与老年以及认知的减退使中枢小胶质细胞的激活的敏感性异常增加相关。此外,当大脑受到损伤,血脑屏障遭到破坏时,一些蛋白或者因子也许可以作为谵妄的生物学标志如: S100 $\beta$ 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)在谵妄患者中的异常增高。这样看来神经损伤标志物对谵妄的诊断也有一定的价值<sup>[14]</sup>。

### 4 术后谵妄的预防和治疗

POD可以给患者的预后带来近期和远期的不良影响,近期的不良影响有:可以使患者出现肺部感染、住院时间延长、住院花费增多等;远期的不良影响有:造成患者术后认知功能障碍、在入院率以及死亡率升高等一系列的并发症。因此,术后谵妄这一术后并发症的预防和治疗应当被我们重视。有研究发现<sup>[15]</sup>大约40%的术后谵妄是可以预防的,此外对于已经发生的谵妄应当尽快的处理,减轻谵妄给患者带来的不良预后和经济负担。由上可知术后谵妄的发生是多种因素共同作用的结果,因此其预防和治疗需要临床医生、护士以及家属的多方合作。谵妄的干预措施可以分为药物干预和非药物干预。其中非药物干预是目前公认的预防和治疗POD的首选方法。其主要是针对可以导致谵妄的促发因素进行处理。下面将展开介绍几种非药物干预和药物干预的措施。

#### 4.1 非药物干预

#### 4.1.1 术后镇痛与术后谵妄

术后疼痛是导致患者谵妄的高危因素之一。因此减轻病人的疼痛可以降低谵妄的发生率,目前阿片类药物临床上应用最为广泛的镇痛药物,但是有研究发现大剂量应用阿片类药物会导致患者出现谵妄的机率增加。随着外科技术的发展,多模式镇痛(Multimodal analgesia, MTA)理念即联合作用机制不同的镇痛方法和镇痛药物,使镇痛作用协同或相加,同时每种药物剂量减少,不良反应相应减低,以达最佳的镇痛效果。为了既能满足患者镇痛的需求又能减轻患者术后出现谵妄,有研究发现,<sup>[16]</sup>将阿片类药物与神经阻滞技术联合起来应用于术后镇痛,可以降低患者术后谵妄的发生率。

#### 4.1.2 综合性的干预措施

术后谵妄的病因复杂,针对此特点Inouye<sup>[17]</sup>等人建立了医院老年人生活计划(HELP),旨在多学科合作的下,防止老年人术后出现谵妄。具体的措施包括:改善患者的认知功能、减少精神类药物的应用、纠正患者术前的营养不良、改善患者的睡眠、避免使用抗胆碱能的药物、及时补液以及使用血管活性药物、早期的下床活动、有听力或视力障碍的病人应佩戴辅助设备此外还应加强医护人员教育等。此模式在200多家医院中被应用,而且证实了其能够预防老年人在术后出现谵妄。

#### 4.2 药物干预

右美托咪定与术后谵妄:右美托咪定是一种 $\alpha$ -肾上腺素受体激动剂,具有缓解焦虑、镇静、镇痛和抗炎作用。因此受到临床医生广泛的关注,经常用于重症监护病房(ICU)机械通气患者的镇静。目前关于右美托咪定能够降低术后谵妄的研究增多。有研究发现<sup>[18]</sup>给予小剂量的右美托咪定可以显著降低非心脏手术后入住ICU老年患者术后7天谵妄的发生率。

### 5 总结

在人口老龄化越来越严重以及接受外科手术的老年人也逐渐增多的情况下,应当重视老年人术后的生活质量问题,由上可知年龄作为POD的独立危险因素,因此POD极易发生于老年人,使得患者的住院时间延长、增加再入院率和死亡率,加重患者的经济负担。对于老年POD的发生目前尚无确切的机制,普遍认为其是多种因素共同作用的结果,在临床工作中可以针对其可控的危险因素进行积极的处理,同时进行规范的诊断,尽量的减少其带来的不良的影响。未来需要针对POD的客观诊断进行更深一步的研究,以提高POD诊断的准确性。

#### [参考文献]

- [1]Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults[J]. Arch Surg. 2011;146(3):295-300.
- [2]Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium[J]. Ann Intern Med. 1990;113(12):941-948.
- [3]Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in

mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit(CAM-ICU)[J]. JAMA. 2001;286(21):2703-2710.

- [4]Mulkey MA, Everhart DE, Kim S, Olson DM, Hardin SR. Detecting Delirium Using a Physiologic Monitor[J]. Dimens Crit Care Nurs. 2019;38(5):241-247.

- [5]Atterton B, Paulino M C, Povia P, et al. Sepsis Associated Delirium[J]. Medicina(Kaunas, Lithuania), 2020, 56(5):240.

- [6]Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium[J]. Eur J Anaesthesiol. 2017; 34(4):192-214.

- [7]Jones RN, Marcantonio ER, Saczynski JS, et al. Preoperative Cognitive Performance Dominates Risk for Delirium Among Older Adults.[J] Geriatr Psychiatry Neurol. 2016;29(6):320-327.

- [8]Siami S, Annane D, Sharshar T. The Encephalopathy in Sepsis[J]. Critical Care Clinics, 2008, 24(1):67-82.

- [9]Cortese G P, Burger C. Neuroinflammatory challenges compromise neuronal function in the aging brain: Postoperative cognitive delirium and Alzheimer's disease[J]. Behavioural Brain Research, 2017, 322:269-279.

- [10]Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium[J]. Acta Neuropathologica, 2010, 119(6):737-754.

- [11]Oh E S, Fong T G, Hsieh T T, et al. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment [J]. JAMA, 2017, 318(12):1161-1174.

- [12]Plaschke K, Thomas C, Engelhardt R, et al. Significant correlation between plasma and CSF anticholinergic activity in presurgical patients[J]. Neuroscience Letters, 2007, 417(1): 16-20.

- [13]Kl A, Mamb C, Ms D, et al. The role of melatonin and melatonin receptor agonist in the prevention of sleep disturbances and delirium in intensive care unit—a clinical review[J]. Sleep Medicine, 2020, 69:127-134.

- [14]Mietani K, Sumitani M, Ogata T, et al. Dysfunction of the blood-brain barrier in postoperative delirium patients, referring to the axonal damage biomarker phosphorylated neurofilament heavy subunit[J]. PLoS ONE, 2019, 14(10):e0222721.

- [15]L M, MA P, EW E, et al. Detection of delirium in the intensive care unit: comparison of confusion assessment method for the intensive care unit with confusion assessment method ratings[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2005, 53(3):495-500.

[16]Swart, Lieke M, Munster V, et al. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review [J]. Drugs and aging, 2017,34(6):437-443.

[17]Inouye S K, Bogardus S T, Baker D I, et al. The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. Hospital Elder Life Program.[J].Journal of the American Geriatrics Society, 2000, 48(12):1697.

[18]Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for

prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery:a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J].Lancet. 2016;388(10054):1893-1902.

**作者简介：**

苗苗(1997--),女,汉族,河北石家庄人,本科生,研究方向：麻醉学。

王英(1981--),女,汉族,河北唐山人,博士研究生,唐山工人医院从事麻醉相关工作,主任医师,研究方向：围术期器官保护、心脏体外循环管理。