·临床研究·

神经损伤标志物与老年患者心脏瓣膜置换术后谵妄的相关性

王舰,邬晓臣,刘敬臻,何思毅,蒋利,高峰,丁盛,张近宝*
(西部战区总医院心胸外科,成都 610083)

【摘 要】 **目的** 探讨血浆中神经损伤标志物与老年患者心脏瓣膜置换术后谵妄发生的相关性。**方法** 将2018年12月至2019年12月在西部战区总医院住院并择期行心脏瓣膜置换手术的老年患者共109例纳入本研究。术后在监护室采用重症监护意识紊乱评估法评估谵妄。对比手术前后患者血浆中神经损伤标志物神经元特异性烯醇酶(NSE)和S100β的表达变化。患者基线资料,采用单因素和多因素logistic回归分析,明确NSE和S100β与谵妄发生的关系及其他谵妄的危险因素。**结果** 老年患者心脏瓣膜置换术后谵妄发生率为30.3%(33/109)。术后血浆中NSE和S100β水平均较术前明显升高(均$P<0.01$)。多因素logistic回归分析表明:糖尿病($OR=1.76$,95%CI 1.02~2.61;$P=0.04$)、机械通气时间($OR=3.11$,95%CI 1.29~7.52;$P<0.01$)、NSE浓度($OR=5.94$,95%CI 1.53~12.04;$P<0.01$)及S100β浓度($OR=5.11$,95%CI 1.38~10.14;$P<0.01$)是谵妄发生的危险因素。**结论** 神经损伤标志物NSE和S100β浓度与老年患者心脏瓣膜置换术后谵妄密切相关,血浆NSE和S100β浓度的升高可能是谵妄发生的有效预测因子。

【关键词】 老年人;神经损伤标志物;瓣膜置换术;谵妄
【中图分类号】 R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.12.204

Correlation between biomarkers for neuronal injury and delirium in elderly patients after cardiac valve replacement surgery

WANG Jian, WU Xiao-Chen, LIU Jing-Zhen, HE Si-Yi, JIANG Li, GAO Feng, DING Sheng, ZHANG Jin-Bao*
(Department of Cardiothoracic Surgery, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the correlation between the neuronal injury-related biomarkers and delirium in elderly patients after cardiac valve replacement surgery. **Methods** A total of 109 elderly patients undergoing elective open-heart valve replacement surgery in General Hospital of Western Theater Command from December 2018 to December 2019 were enrolled in the present study. The confusion assessment method for the intensive care unit was utilized to evaluate the delirium in patients after surgery. The serum concentrations of biomarkers for neuronal injury, neuron-specific enolase (NSE) and S100β were measured and compared before and after surgery. The baseline data of all the patients were collected, and univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to verify the correlations between NSE and S100β with delirium, respectively, and the other risk factors for delirium. **Results** The incidence of delirium was 30.3% (33/109) in the cohort of patients. The serum concentrations of NSE and S100β were significantly increased after surgery (all $P<0.01$). Multivariate logistic regression analysis indicated that diabetes ($OR=1.76$, 95%CI 1.02-2.61; $P=0.04$), duration of mechanical ventilation ($OR=3.11$, 95%CI 1.29-7.52; $P<0.01$), and serum concentrations of NSE ($OR=5.94$, 95%CI 1.53-12.04; $P<0.01$) and S100β ($OR=5.11$, 95%CI 1.38-10.14; $P<0.01$) were risk factors for postoperative delirium. **Conclusion** Neuronal injury biomarkers NSE and S100β are closely correlated with delirium in elderly patients after cardiac valve replacement surgery. The elevated serum concentrations of NSE and S100β might be potent predictors for delirium.

【**Key words**】 aged; biomarkers for neuronal injury; valve replacement surgery; delirium
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81701115).
Corresponding author: ZHANG Jin-Bao, E-mail: zjbwyw@sina.com

收稿日期:2020-03-12;**接受日期**:2020-07-03
基金项目:国家自然科学基金(81701115)
通信作者:张近宝,E-mail:zjbwyw@sina.com

目前瓣膜性心脏病仍然是心脏外科的常见病，随着我国逐渐步入老龄化社会，老年患者接受心脏瓣膜置换术的比例也日趋升高。谵妄是老年患者心脏术后常见的神经系统并发症，发生率约26%～52%，它是以基线心理状态损害或变化所致脑功能障碍急性发作为特征的综合征，主要表现为认知障碍、注意力下降、意识水平紊乱等[1]。术后谵妄会对患者的预后造成许多不良影响，如延长机械通气时间和重症监护室滞留时间，造成术后长期认知功能受损等[2]。尽管针对谵妄的机制做了很多研究并取得了一些进展，但是目前对谵妄的预判仍然有限，尤其是缺乏快捷可靠的早期诊断指标和方法。有研究发现，心脏术后的潜在神经损伤可能是谵妄发生的重要因素[3]。外周血中神经元特异性烯醇酶（neuron-specific enolase，NSE）和S100β可以反映神经损伤的严重程度[4]，因此本研究拟通过观察老年患者瓣膜置换术前后NSE和S100β表达的变化，筛查谵妄发生的危险因素，并对相关危险因素进行分析，为临床早期预测谵妄提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为一项前瞻性研究，将2018年12月至2019年12月在西部战区总医院住院并择期行心脏瓣膜置换手术的老年患者共146例纳入本研究。纳入标准：(1)年龄≥60岁；(2)开胸体外循环下行心脏瓣膜置换手术，包括单一瓣膜置换（二尖瓣置换、主动脉瓣置换）和双瓣膜（二尖瓣及主动脉瓣）置换手术；(3)术后直接转入重症监护室（intensive care unit，ICU）。排除标准：(1)术前存在谵妄、痴呆、颅脑严重损伤或精神疾病等；(2)合并其他良性、恶性肿瘤；(3)合并冠心病同期需行冠状动脉搭桥手术；(4)再次开胸心脏手术；(5)术后证实存在肝衰竭等影响神志判断的严重疾病；(6)使用苯二氮卓类药物、阿片类、抗组胺类等相关药物导致的谵妄。筛选后，共有109例纳入最终分析（图1），年龄60～79岁。根据术后是否发生谵妄分为2组：谵妄组33例，年龄（69.36±5.71）岁；非谵妄组76例，年龄（67.93±5.32）岁。本研究经我院伦理委员会批准（2018ky84），患者或家属均签署知情同意书。

1.2 谵妄评估标准

谵妄评估标准采用重症监护意识紊乱评估法（confusion assessment method for the intensive care unit，CAM-ICU）[5]：(1)意识状态的急性改变或波动；(2)注意力不集中；(3)意识水平改变；(4)思维紊乱。若患者在术后任意一次评估中同时满足(1)+(2)+(3)或(4)则可评定为谵妄并纳入谵妄组。在CAM-ICU评估前采用Richmond躁动-镇静量表（Richmond agitation-sedation scale，RASS）评分对镇静质量与深度进行评估。当患者RASS评分≥-3分且对提问有反应后进行谵妄评估。患者转入ICU待麻醉清醒后进行谵妄评估，每日白天（6:00～8:00）及夜间（18:00～20:00）各评估1次，持续至术后第5天。

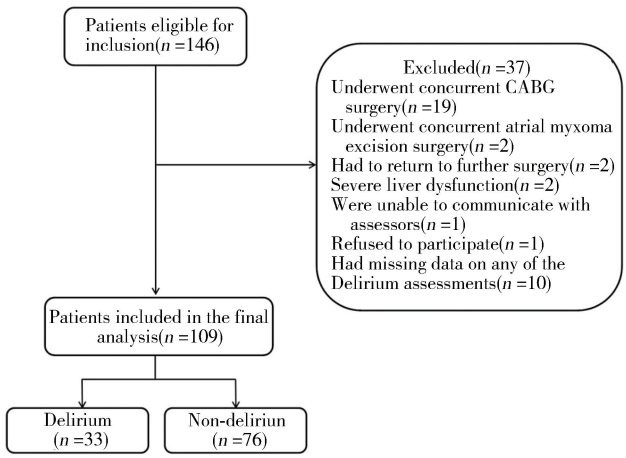


图1 研究对象选择流程图

Figure 1 Flowchart of subjects selection

CABG：coronary artery bypass graft.

1.3 观察指标

记录患者一般资料，如年龄，性别，体质量，身高，吸烟史，饮酒史，术前纽约心脏病协会（New York Heart Association，NYHA）心功能分级情况，术前基础疾病情况（糖尿病、高血压、脑卒中、心房纤颤），术中体外循环（cardiopulmonary bypass，CPB）时间，术后ICU使用有创机械通气（mechanical ventilation）时间，进入ICU监测超声心动图测定左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF），检测术前、后血浆中NSE及S100β浓度。

根据文献报道，NSE及S100β在心脏术后3 h的表达达峰[6]。因此本研究分别在术前1 d和术后3 h抽取患者静脉血并离心（4000 g，10 min），收集血浆，-80 ℃冰箱冻存待检。严格按酶联免疫吸附试验试剂盒（R&D Systems公司，美国）说明书，测定血浆中NSE及S100β的表达水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）或中位数（四分位数间距）[$M(Q_1,Q_3)$]表示，正态分布的计量资料2组间比较采用独立样本t检验，非正态分布的计量资料2组间

比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数(百分率)表示,2 组间比较采用 χ^2 检验;术后谵妄发生相关因素分析采用 logistic 回归分析。$P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者一般情况比较

2 组患者在年龄、性别、术前心功能等一般情况差异均无统计学意义($P>0.05$),但 2 组患者合并糖尿病情况差异具有统计学意义($P=0.01$;表 1)。

2.2 2 组患者术中和术后的指标比较

2 组患者术中 CPB 时间无统计学差异($P=0.08$)。非谵妄组患者行单一瓣膜置换手术者 34 例,其中主动脉瓣置换(aortic valve replacement, AVR)14 例,二尖瓣置换(mitral valve replacement, MVR)20 例;行双瓣置换(double valve replacement, DVR)42 例。谵妄组行单一瓣膜置换手术者 13 例,其中 AVR 5 例,MVR 8 例;DVR 20 例。谵妄组患者术后左室射血分数显著低于非谵妄组($P=0.04$),而有创机械通气时间显著高于非谵妄组($P=0.02$)。谵妄组患者术后 3 h 血浆中 NSE 及 S100β 的水平均显著高于非谵妄组($P<0.01$;表 2)。

2.3 血浆 NSE 及 S100β 浓度在手术前后的变化

2 组患者术后 3 h 血浆 NSE 和 S100β 浓度均较术前明显升高($P<0.05$)。术后 3 h 时,谵妄组与非谵妄组患者相比,血浆中 NSE 和 S100β 浓度明显升高,差异具有统计学意义($P<0.01$;图 2)。

2.4 谵妄发生因素的单因素和多因素 logistic 回归分析

单因素 logistic 回归分析显示,糖尿病、LVEF、机械通气时间、NSE 和 S100β 与谵妄发生相关($P<0.05$),进一步采用多因素 logistic 回归分析显示,糖尿病($OR=1.76$,95%CI 1.02-2.61;$P=0.04$)、机械通气时间($OR=3.11$,95%CI 1.29-7.52;$P<0.01$)、NSE($OR=5.94$,95%CI 1.53-12.04;$P<0.01$)及 S100β($OR=5.11$,95%CI 1.38-10.14;$P<0.01$)浓度是谵妄发生的危险因素(表 3)。

表 1 2 组患者的基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Non-delirium group($n=76$)	Delirium group($n=33$)	$t/\chi^2/U$	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	67.93±5.32	69.36±5.71	0.72	0.23
Female[n(%)]	41(53.9)	18(54.6)	1.15	0.52
BMI[kg/m^2, $M(Q_1, Q_3)$]	23.0(21.5, 25.3)	22.0(20.3, 23.8)	131.00	0.10
Smoking[n(%)]	16(21.1)	8(24.2)	1.07	0.71
Alcohol[n(%)]	10(13.2)	4(12.1)	1.44	0.88
Preoperative NYHA classification[n(%)]			2.66	0.11
I	4(5.3)	1(3.0)		
II	24(31.6)	10(30.3)		
III	48(63.1)	22(67.7)		
Medical history[n(%)]				
Atrial fibrillation	16(21.1)	12(36.4)	2.57	0.09
Hypertension	27(36.7)	14(43.4)	1.47	0.50
Stroke	14(18.4)	9(27.3)	1.64	0.30
Diabetes mellitus	29(38.2)	21(63.6)	8.98	0.01

BMI: body mass index; NYHA: New York Heart Association.

表 2 2 组患者术中和术后指标的比较

Table 2 Comparison of operative and post-operative data between two groups

Item	Non-delirium group($n=76$)	Delirium group($n=33$)	$t/\chi^2/U$	P value
Surgery[n(%)]			1.60	0.38
AVR	14(18.4)	5(15.2)		
MVR	20(26.3)	8(24.2)		
DVR	42(55.3)	20(60.6)		
Duration of CPB(min, $\bar{x}\pm s$)	118.09±5.32	126.12±6.42	1.67	0.08
IABP[(n(%)]	5(6.6)	2(6.1)	1.23	0.64
LVEF[%, $M(Q_1, Q_3)$]	55(50, 65)	48(40, 55)	268.00	0.04
Mechanical ventilation(h, $\bar{x}\pm s$)	18.21±8.72	43.25±29.32	2.04	0.02
NSE(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	13.21±2.91	27.66±8.11	4.71	<0.01
S100β(μg/ml, $\bar{x}\pm s$)	0.56±0.31	2.12±1.01	3.83	<0.01

AVR: aortic valve replacement; MVR: mitral valve replacement; DVR: double valve replacement; CPB: cardiopulmonary bypass; LVEF: left ventricular ejection fraction; NSE: neuron-specific enolase.

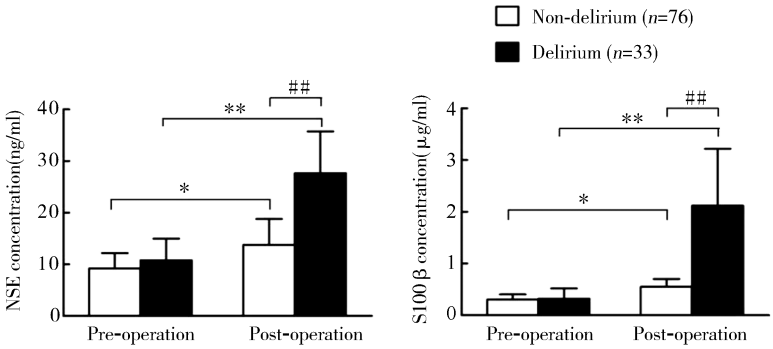


图2 谵妄组与非谵妄组血浆NSE和S100β浓度手术前后的变化

Figure 2 Serum concentrations of NSE and S100β between pre-operative and post-operative in delirium group and non-delirium group

Compared with pre-operation, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$; compared with non-delirium group, $^{\#\#}P<0.01$.

表3 谵妄发生危险因素的单因素和多因素logistic回归分析

Table 3 Univariate and multivariate logistic analysis of risk factors for delirium

Item	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% *CI*	*P* value	*OR*	95% *CI*	*P* value
Diabetes mellitus	2.77	1.59-5.41	<0.01	1.76	1.02-2.61	0.04
LVEF	0.69	0.28-0.81	0.02	0.76	0.40-1.26	0.32
Mechanical ventilation	3.98	2.09-8.41	<0.01	3.11	1.29-7.52	<0.01
NSE	5.67	1.53-10.04	<0.01	5.94	1.53-12.04	<0.01
S100β	4.17	1.38-9.14	<0.01	5.11	1.38-10.14	<0.01

LVEF: left ventricular ejection fraction; NSE: neuron-specific enolase.

3 讨 论

由于老年患者的特殊性,术后发生谵妄的风险更高,不仅导致医疗费用和住院时间增加,甚至会引起远期神经认知功能缺陷,给家庭和社会带来沉重的负担[7]。本研究观察到老年患者瓣膜置换术后谵妄发生率为30.3%,合并糖尿病、延长的术后机械通气时间、术后血浆NSE及S100β浓度的升高是谵妄发生的独立危险因素。

本研究表明,合并糖尿病是老年患者瓣膜置换术后谵妄发生的危险因素。这可能与糖尿病患者通常存在大脑皮层或海马的萎缩以及脑血管病变有关[8],此外,糖尿病本身也是认知功能障碍的危险因素[9]。

术后长期机械通气也是导致谵妄发生的危险因素,该结果与既往研究一致[10]。术后谵妄也会导致呼吸机依赖并延长机械通气时间,同时增加撤机风险。机械通气时,镇静镇痛药物的持续使用对患者神经系统功能的影响也许是机械通气时间长患者谵妄发病率高的原因之一。因此,延长的机械通气时间是谵妄发生的结果还是引起谵妄的原因有待进一步研究证实。

本研究观察到谵妄组与非谵妄组术中CPB时间差异无统计学意义,提示CPB时间与老年患者瓣膜置换术后谵妄发生可能无关。这与有的研究结果所报道的CPB与谵妄发生相关不同[11],分析其原因可能与研究对象年龄构成、手术方式、术后谵妄诊断指标等不同有关。另外,不停跳下冠状动脉搭桥手术患者尽管未经过CPB过程,依然有术后谵妄的发生[12]。此外,也有研究指出,心脏术中脑过度灌注可能与术后的谵妄发生相关[13],提示CPB灌注医师的经验和对病情的个体化判断十分重要。因此推测CPB本身可能不是谵妄发生的主要危险因素,而不恰当的CPB可能在心脏术后谵妄发生过程中起到了推波助澜的作用。

NSE和S100β被发现参与了许多中枢神经系统损伤过程,如脑外伤、脑炎、脑卒中、心脏停搏脑损伤、CPB心脏手术后脑损伤等[4]。NSE是一种主要表达在中枢神经系统神经元中的糖酵解蛋白。当神经元受损后,NSE从神经元内释放进入脑脊液和血液中;而S100β则是表达于神经系统内胶质细胞中的酸性钙结合蛋白。在脑损伤早期,胶质细胞激活的同时S100β被释放入血。因此神经元损伤和胶质细胞异常激活可分别造成

NSE 和 S100β 的释放,二者可以作为神经系统损伤的重要标志物。本研究观察到老年患者瓣膜置换术后血浆中 NSE 和 S100β 浓度较术前明显升高,提示瓣膜置换手术后可能存在神经系统的损伤,通过多因素 logistic 回归分析排除干扰因素,同时观察到 NSE 和 S100β 浓度与谵妄的发生密切相关。因此通过在术后测定血浆中 NSE 和 S100β 的浓度,就可以对老年患者瓣膜术后谵妄的发生进行预判,针对性开展个体化的早期干预,进而预防或降低术后谵妄的不良影响。

综上所述,血浆 NSE 和 S100β 浓度的升高可能是老年患者瓣膜置换术后发生谵妄的有效预测因子。另外,合并糖尿病、术后长期机械通气也是谵妄发生的危险因素。

【参考文献】

[1] Park SY, Lee HB. Prevention and management of delirium in critically ill adult patients in the intensive care unit: a review based on the 2018 PADIS guidelines[J]. Acute Crit Care, 2019, 34(2): 117-125. DOI: 10.4266/acc.2019.00451.

[2] Crocker E, Beggs T, Hassan A, *et al*. Long-term effects of postoperative delirium in patients undergoing cardiac operation: a systematic review[J]. Ann Thorac Surg, 2016, 102(4): 1391-1399. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.071.

[3] Subramaniyan S, Terrando N. Neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders[J]. Anesth Analg, 2019, 128(4): 781-788. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004053.

[4] Yuan SM. Biomarkers of cerebral injury in cardiac surgery[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2014, 14(7): 638-645. DOI: 10.5152/akd.2014.5321.

[5] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, *et al*. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2013, 41(1): 263-306. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.

[6] Pironkova RP, Giamelli J, Seiden H, *et al*. Brain injury with systemic inflammation in newborns with congenital heart disease undergoing heart surgery[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(1): 228-238. DOI:10.3892/etm.2017.4493.

[7] Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, *et al*. Cognitive trajectories after postoperative delirium[J]. N Engl J Med, 2012, 367(1): 30-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1112923.

[8] Moran C, Beare R, Wang W, *et al*. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline[J]. Neurology, 2019, 92(8): e823-e830. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006955.

[9] Lachmann G, Feinkohl I, Borchers F, *et al*. Diabetes, but not hypertension and obesity, is associated with postoperative cognitive dysfunction[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2018, 46(3-4): 193-206. DOI: 10.1159/000492962.

[10] Shadvar K, Baastani F, Mahmoodpoor A, *et al*. Evaluation of the prevalence and risk factors of delirium in cardiac surgery ICU[J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2013, 5(4): 157-161. DOI: 10.5681/jcvtr.2013.034.

[11] Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, *et al*. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective observational cohort study[J]. Ann Surg, 2013, 257(6): 1160-1167. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318281b01c.

[12] Szwed K, Pawliszak W, Szwed M, *et al*. Reducing delirium and cognitive dysfunction after off-pump coronary bypass: a randomized trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 9: 1-13. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.081

[13] Thudium M, Ellerkmann RK, Heinze I, *et al*. Relative cerebral hyperperfusion during cardiopulmonary bypass is associated with risk for postoperative delirium: a cross-sectional cohort study[J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1): 1-9. DOI: 10.1186/s12871-019-0705-y.

(编辑:吕青远)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),创办于 2002 年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址:100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话:010-66936756

网址:www.mode301.cn

E-mail:zhlndqg@mode301.cn