

· 综述 ·

老年患者术后谵妄的研究进展

罗云根^{1,2}, 曹江北^{1*}

(¹ 中国人民解放军总医院第一医学中心麻醉科, 北京 100853; ² 解放军医学院, 北京 100853)

【摘要】 术后谵妄(POD)是手术后一种常见的急性中枢神经系统综合征。由于生理机能的减退,老年人较儿童和成年人更易发生 POD,且 POD 严重影响着老年患者的术后转归。随着社会的老齡化,老年患者手术量每年递增,POD 的临床研究已成为麻醉学领域的热点问题之一。本文从风险预测、预后评估、预防策略、治疗方案 4 个方向对 POD 的临床研究进展进行综述,以期对老年 POD 的临床防治工作提供依据。

【关键词】 老年人; 术后谵妄; 预后

【中图分类号】 R614.1 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.10.167

Research progress on postoperative delirium in elderly patients

Luo Yungen^{1,2}, Cao Jiangbei^{1*}

(¹Department of Anesthesiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Postoperative delirium (POD) is a common acute central nervous system syndrome after surgery. Due to the physiological degeneration, POD occurs more frequently among the elderly patients than among the children and adults and has serious impact on their postoperative outcomes. The population aging and the increasing annual volume of procedurals performed on the elderly patients have caused POD to become one of the most popular issues in the field of anesthesiology. In this article, we reviewed the recent clinical studies on POD in four respects: risk prediction, prognosis assessment, prevention strategies and treatment protocols, with a view to providing a basis for its clinical prevention and treatment among the elderly.

【Key words】 aged; postoperative delirium; prognosis

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2018YFC2001900).

Corresponding author: Cao Jiangbei, E-mail: caojiangbei@301hospital.com.cn

全国第七次人口普查公报发布数据:截止到 2020 年 11 月 1 日零时,我国 65 岁及以上人口达到 19064 万人,占总人口比例的 13.50%。这一比例在 10 年间已上升 4.63%,随着我国老齡化趋势的加剧及医疗水平的不断提升,老年患者手术数量也在逐年增加,部分医院老年患者占比甚至达到了接近 30%的水平。由于老年患者多种器官功能的退行变化,以及常合并多种合并症,如何让老年患者术后快速康复,减少并发症的发生,越来越受临床医师的重视与关注^[1]。术后谵妄(postoperative delirium, POD)是一种急性短暂的器质性脑综合征,病因不明,对老年患者预后有着严重不良影响。有关 POD 的研究已经成为麻醉学领域的热点问题之一,本文重点对近 5 年国内外老年 POD 的临床研究进展进

行综述,并从风险预测、预后评估、预防策略、治疗方案 4 个主要方向进行表述。

1 POD 定义与诊断

POD 通常是指患者经历外科手术后 1 周(主要发生在术后 1~3 d)内,急性发作且病程短暂的脑功能障碍综合征,具有明显的波动性,以注意力障碍、意识水平紊乱和认知功能改变为主要表现^[2]。根据 POD 的临床表现通常将其分为高活动型、低活动型和混合型,分别占 25%、50%和 25%。在临床工作中,高活动型容易被识别,低活动型多被忽视。

目前临床研究中对于谵妄的诊断主要有 5 种方法。第 5 版《精神障碍诊断与统计手册》谵妄标准是目前谵妄诊断的金标准,但该标准相对复杂,不能

收稿日期: 2022-12-05; 接受日期: 2023-03-06

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC2001900)

通信作者: 曹江北, E-mail: caojiangbei@301hospital.com.cn

量化评分,适合精神科专业人员应用,未经专门训练的非精神专业人员不易掌握。意识模糊评估法(confusion assessment method, CAM):适合非精神科专业人员应用,快速简单,具有较高的特异度,但灵敏度较低,评估时需患者清醒并具有一定的语言表达和配合能力,之前多采用 CAM 进行谵妄评估。重症监护室意识模糊评估法(confusion assessment method of intensive care unit, CAM-ICU):广泛应用于 ICU,通过图片法或字母法评估,可应用于听力和视力受损的患者,但也需患者暂时具有一定的配合能力,主要用于 ICU 患者的谵妄评估。3 min 谵妄诊断量表(3-minute diagnostic interview for CAM, 3D-CAM):包含 22 个“是否”的问题条目,平均评估时间约为 3 min,具有较高的实用性和可操作性。3D-CAM 的方法在提高 CAM 法灵敏度的基础上,大幅减少了评估时间,成为目前临床研究中常用的 POD 诊断方法。护理谵妄评分表(nursing delirium screening scale, Nu-DESC):一般由护理人员根据特定临床特征的有无及严重程度评估得分判断是否存在谵妄,并对其严重程度进行分级,无需患者配合,灵敏度和特异度较高,简便易行。

2 POD 风险预测新进展

逻辑回归、机器学习等多种统计学方法可用于构建发生 POD 的预测模型以期对 POD 的发生进行早期预测^[3,4]。Li 等^[5]在一项回顾性观察性研究中发现,高龄、术前合并心律失常、低白蛋白血症、凝血功能障碍、精神认知障碍病史及手术 Apgar 评分低是腹部大手术后 POD 发生的独立危险因素。依据以上 6 个危险因素构建 POD 的预测模型,取得了较好的预测效能。Wang 等^[6]在一项回顾性队列研究中发现,术前卡马西平药物的应用、血红蛋白水平降低和尿素氮水平升高是接受微血管减压术患者发生 POD 的主要危险因素,根据以上 3 个危险因素,以机器学习的方法构建预测模型也取得了极佳的预测效果。然而,国外一项在老年人群中进行的前瞻性、观察性队列研究中,Racine 等^[7]尝试用机器学习和逻辑回归的方法预测老年 POD,效果均不理想,提示在老年人群中,POD 的风险因素可能更加复杂,目前老年 POD 的预测可能还存在一定困难。

因此,在相对单一的人群中,POD 的危险因素明确,可通过逻辑回归或机器学习的统计方法预测 POD 的发生。逻辑回归的方法得出明确的危险因素对临床的指导作用较大,而机器学习的方法往往可以获得更好的预测效果。但在相对复杂的人群

中,POD 的预测还存在许多难点。目前,高龄、术前合并衰弱、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)病史及认知功能障碍是 POD 较明确的危险因素,但对于其他危险因素,如术前合并高血压病史、卒中病史、术中发生低血压是否老年 POD 的发生有关还未达成一致观点^[8]。新的研究发现系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)的升高与老年 POD 的发生显著相关^[9]。不同手术 POD 的发生率也存在着明显差异,提示手术本身可能也是 POD 发生的重要危险因素。因此构建单一类型手术后老年患者 POD 的预测模型可能在临床上的可行性和价值更大。而之后的研究,有待于联合更多的生物标志物,并对模型的适用范围进行优化,以提高模型预测的准确性和临床实用性。

3 POD 预后评估新进展

POD 患者的预后研究包括短期预后和长期预后两大类。目前可以肯定的是,老年患者一旦发生 POD,围术期短期并发症和死亡的风险将显著升高^[10],这将导致老年患者的住院时间显著延长,医疗费用显著增加,给社会和家庭带来不小的经济负担^[11]。长期随访发现 POD 患者的术后生活质量显著下降、远期认知功能障碍发生率明显增加^[12],但 POD 与远期死亡之间的关系有待于进一步确认,需要大样本长期随访的研究对老年 POD 人群的预后进一步探索。

Park 等^[13]在一项回顾性研究中对入组的老年患者进行了长达 12 个月的术后随访,发现 POD 与住院时间、ICU 时间的延长,再次手术,再次入院,ICU 再入院,医疗费用,住院死亡率,3 个月、6 个月和 12 个月死亡率的增加等不良事件均密切相关。但在一项多中心前瞻性队列研究中,Hughes 等^[14]分析了 ICU 患者发生谵妄与住院期间和出院后 1 年内死亡的关系,结果显示低活动亚型谵妄是发生次日住院死亡的独立危险因素,高活动亚型谵妄与住院死亡无关,同时,不同亚型谵妄与出院后 1 年内死亡均无关。这种差异可能与研究纳入的患者差异有关,更明确的结果需要更多的多中心临床研究来证实。

4 POD 预防策略新进展

通过危险因素分析可以对 POD 开展有效的预防措施。Burton 等^[15]和 Mitchell 等^[16]报道通过认知训练、亲属陪伴等方法可降低 POD 的发生率,对 POD 起到了很好的预防效果。POD 的预防分为药

物预防和非药物预防 2 大类。

POD 的非药物预防措施是指对 POD 高风险患者术前开展一系列非依赖药物的干预措施。既往研究表明:术前积极纠正易感因素、提高生理功能储备^[17]及术中采用微创的手术方式^[18]有助于降低 POD 发生风险。但麻醉方式的选择对预防老年 POD 的作用目前尚无统一意见,需要更多的证据来支持^[19]。Deeken 等^[20]在德国进行的一项多中心随机临床试验,对接受骨科、腹部或心脏手术的 70 岁及以上患者进行针对性的临床干预,如认知训练、运动、陪伴、促进睡眠等措施。证实个体化的非药物预防措施可显著降低骨科或腹部手术患者 POD 的发生率和谵妄天数百分比,但这些干预措施对心脏手术患者无效。非药物预防措施虽然在老年 POD 的预防方面显示出一定前景,但受限于人力的因素,可实施性较差^[21]。

POD 的药物预防是指采用一些被证实有效的药物来提前对 POD 高风险患者进行干预,以达到降低 POD 发生率的效果。抗精神病药、褪黑素或他汀类药物预防 POD 是否有效结论尚不充分^[22],但有多篇文献报道右美托咪定在预防 POD 发生方面具有重要作用。Li 等^[23]研究中发现术中使用右美托咪定可使老年非心脏手术 POD 的风险减半。Shokri 等^[24]研究也证实术后输注右美托咪定可减少老年患者心脏手术后 POD 的风险。不同的是 Turan 等^[25]研究发现,围术期预防性输注右美托咪定并不能降低心脏手术患者 POD 的风险,反而增加其他不良事件的风险。这些同期的高水平研究得出不同的结论让我们推测,右美托咪定用于 POD 的预防可能与多种因素有关,其临床有效性仍需开展大量研究来证实。

目前,对于 POD 的预防主要围绕围术期可能诱发谵妄的因素展开,根据干预实施时间不同,也可分为术前干预措施、术中干预措施和术后干预措施三类。总体看来,这些干预措施对 POD 预防的有效性还存在争议,尚未发现某一特效的预防手段,未来几年老年 POD 的预防策略很有可能成为该领域的重要研究内容之一。

5 POD 治疗方案新进展

目前临床对 POD 的治疗同样也可分为药物治疗和非药物治疗两大类,但还尚未形成统一的治疗方案。Waszynski 等^[26]在一项随机对照试验研究中以观看家庭视频信息作为非药物治疗措施,证实该项措施可以减少住院谵妄患者的躁动症状。该研究为使用家庭视频信息作为一种 POD 患者的

非药物治疗措施提供了初步支持。同样,其他非药物治疗方法如环境和认知行为支持、音乐治疗、按摩等也被证实可改善 POD 发生后症状的严重程度及持续时间^[27]。

在药物治疗 POD 方面,Girard 等^[28]评估了氟哌啶醇和齐拉西酮治疗 ICU 谵妄的效果。结果发现这些药物并不能改变谵妄症状的持续时间和患者预后。其他抗精神病药物,如利培酮、奥氮平也可用于 POD 的治疗,但均被证实无法改变谵妄的持续时间与严重程度。右美托咪定近年来已逐渐成为改善 POD 患者临床症状的一线用药,被证实可缩短 POD 患者谵妄症状的持续时间和 ICU 停留时间,但还存在增加低血压与心动过缓事件的风险^[29]。

总结有关老年 POD 治疗的研究发现,非药物治疗方式效果明确,但需要大量的医疗专业人员和医疗卫生资源,可实施性较差^[30]。药物治疗目前主要以控制 POD 危险的躁动、幻觉、运动过多等临床症状为目的,是否可以改善 POD 患者的预后还有待证实。POD 的临床治疗方案仍需大量研究来明确,未来,联合实施非药物治疗与药物治疗可能成为 POD 治疗的新方向。

6 小 结

老年 POD 作为一种围术期严重的中枢神经系统并发症,发生机制不明,危险因素复杂,严重影响老年患者预后,其预防和治疗形式多样,效果有待证实,因此在未来较长一段时间内,老年 POD 的研究仍将是麻醉学的热点。目前老年患者 POD 的临床研究常存在样本量不足、中心单一、结局标定不准确等问题,因此有必要建立多中心、大样本、高质量的老年围术期 POD 数据库,这对于老年 POD 临床研究的开展有着重要支撑作用。对老年 POD 高危人群,麻醉医师应综合评估患者情况,制定个体化的围术期 POD 管理方案,采用多元化的综合干预措施,这些举措对改善老年 POD 患者的预后具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults[J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1456-1466. DOI: 10.1056/NEJMcpl605501.
- [2] van Sleuwen M, Sun H, Eckhardt C, et al. Physiological assessment of delirium severity: the electroencephalographic confusion assessment method severity score (E-CAM-S) [J]. Crit Care Med, 2022, 50(1): e11-e19. DOI: 10.1097/ccm.0000000000005224.
- [3] Wang J, Mao G, Malackany N, et al. Association between perioperative hypotension and postoperative delirium and atrial fibrillation after

- cardiac surgery: a post-hoc analysis of the DECADE trial[J]. *J Clin Anesth*, 2022, 76: 110584. DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110584.
- [4] Brattinga B, Plas M, Spikman JM, *et al.* The association between the inflammatory response following surgery and post-operative delirium in older oncological patients: a prospective cohort study[J]. *Age Ageing*, 2022, 51(2): afab237. DOI: 10.1093/ageing/afab237.
- [5] Li GH, Zhao L, Lu Y, *et al.* Development and validation of a risk score for predicting postoperative delirium after major abdominal surgery by incorporating preoperative risk factors and surgical Apgar score[J]. *J Clin Anesth*, 2021, 75: 110408. DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110408.
- [6] Wang Y, Lei L, Ji M, *et al.* Predicting postoperative delirium after microvascular decompression surgery with machine learning[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 66: 109896. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.109896.
- [7] Racine AM, Tommet D, D'Aquila ML, *et al.* Machine learning to develop and internally validate a predictive model for post-operative delirium in a prospective, observational clinical cohort study of older surgical patients[J]. *J Gen Intern Med*, 2021, 36(2): 265–273. DOI: 10.1007/s11606-020-06238-7.
- [8] 郝新宇, 欧阳春磊, 徐子尧, 等. 改良衰弱指数预测老年全髋关节置换术后并发症的临床应用[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2022, 21(7): 481–485. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.07.104.
- [9] Song Y, Luo Y, Zhang F, *et al.* Systemic immune-inflammation index predicts postoperative delirium in elderly patients after surgery: a retrospective cohort study[J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1): 730. DOI: 10.1186/s12877-022-03418-4.
- [10] Bekeris J, Wilson LA, Bekere D, *et al.* Trends in comorbidities and complications among patients undergoing hip fracture repair[J]. *Anesth Analg*, 2021, 132(2): 475–484. DOI: 10.1213/ane.0000000000004519.
- [11] Wu YM, Kuo HC, Li CC, *et al.* Preexisting dementia is associated with increased risks of mortality and morbidity following major surgery: a nationwide propensity score matching study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(22): 8431. DOI: 10.3390/ijerph17228431.
- [12] Zhang DF, Su X, Meng ZT, *et al.* Impact of dexmedetomidine on long-term outcomes after noncardiac surgery in elderly: 3-year follow-up of a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(2): 356–363. DOI: 10.1097/sla.0000000000002801.
- [13] Park EA, Kim MY. Postoperative delirium is associated with negative outcomes and long-term mortality in elderly Koreans: a retrospective observational study[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(10): 618. DOI: 10.3390/medicina55100618.
- [14] Hughes CG, Hayhurst CJ, Pandharipande PP, *et al.* Association of delirium during critical illness with mortality: multicenter prospective cohort study[J]. *Anesth Analg*, 2021, 133(5): 1152–1161. DOI: 10.1213/ane.0000000000005544.
- [15] Burton JK, Craig LE, Yong SQ, *et al.* Non-pharmacological interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): CD013307. DOI: 10.1002/14651858.CD013307.pub3.
- [16] Mitchell ML, Kean S, Rattray JE, *et al.* A family intervention to reduce delirium in hospitalised ICU patients: a feasibility randomised controlled trial[J]. *Intensive Crit Care Nurs*, 2017, 40: 77–84. DOI: 10.1016/j.iccn.2017.01.001.
- [17] Arias F, Alegria M, Kind AJ, *et al.* A framework of social determinants of health for delirium tailored to older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2022, 70(1): 235–242. DOI: 10.1111/jgs.17465.
- [18] Ito K, Suka Y, Nagai M, *et al.* Lower risk of postoperative delirium using laparoscopic approach for major abdominal surgery[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(7): 2121–2127. DOI: 10.1007/s00464-018-6483-7.
- [19] Li YW, Li HJ, Li HJ, *et al.* Delirium in older patients after combined epidural-general anesthesia or general anesthesia for major surgery: a randomized trial[J]. *Anesthesiology*, 2021, 135(2): 218–232. DOI: 10.1097/aln.0000000000003834.
- [20] Deeken F, Sánchez A, Rapp MA, *et al.* Outcomes of a delirium prevention program in older persons after elective surgery: a stepped-wedge cluster randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(2): e216370. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.6370.
- [21] la Cour KN, Andersen-Ranberg NC, Weihe S, *et al.* Distribution of delirium motor subtypes in the intensive care unit: a systematic scoping review[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 53. DOI: 10.1186/s13054-022-03931-3.
- [22] Zhang Q, Gao F, Zhang S, *et al.* Prophylactic use of exogenous melatonin and melatonin receptor agonists to improve sleep and delirium in the intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(4): 1059–1070. DOI: 10.1007/s11325-019-01831-5.
- [23] Li CJ, Wang BJ, Mu DL, *et al.* Randomized clinical trial of intra-operative dexmedetomidine to prevent delirium in the elderly undergoing major non-cardiac surgery[J]. *Br J Surg*, 2020, 107(2): e123–e132. DOI: 10.1002/bjs.11354.
- [24] Shokri H, Ali I. A randomized control trial comparing prophylactic dexmedetomidine versus clonidine on rates and duration of delirium in older adult patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. *J Clin Anesth*, 2020, 61: 109622. DOI: 10.1016/j.jclinane.2019.09.016.
- [25] Turan A, Duncan A, Leung S, *et al.* Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10245): 177–185. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30631-0.
- [26] Waszynski CM, Milner KA, Staff I, *et al.* Using simulated family presence to decrease agitation in older hospitalized delirious patients: a randomized controlled trial[J]. *Int J Nurs Stud*, 2018, 77: 154–161. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2017.09.018.
- [27] Hosie A, Agar M, Caplan GA, *et al.* Clinicians' delirium treatment practice, practice change, and influences: a national online survey[J]. *Palliat Med*, 2021, 35(8): 1553–1563. DOI: 10.1177/02692163211022183.
- [28] Girard TD, Exline MC, Carson SS, *et al.* Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26): 2506–2516. DOI: 10.1056/NEJMoa1808217.
- [29] Pan H, Liu C, Ma X, *et al.* Perioperative dexmedetomidine reduces delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. *Can J Anaesth*, 2019, 66(12): 1489–1500. DOI: 10.1007/s12630-019-01440-6.
- [30] Oh ES, Fong TG, Hsieh TT, *et al.* Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment[J]. *JAMA*, 2017, 318(12): 1161–1174. DOI: 10.1001/jama.2017.12067.