

合并缺血性脑卒中患者术后谵妄与血压的关系

高璐¹ 李秀华² 王永成¹ 马艳巍³

(1.华北理工大学 河北省唐山市 064300; 2.唐山市工人医院 河北省唐山市 064300; 3.承德医学院 河北省承德市 067000)

摘要: 术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 是急性起病的、精神状态呈波动性的改变, 主要特征为意识障碍和认知能力下降, 发生在术后 24~72 h 居多。随着经济卫生条件的不断进步, 在外科手术中, 越来越多合并缺血性脑卒中的患者, 缺血性脑卒中患者的大脑本身具有器质性病变, 称之为脆弱大脑, 其对麻醉药物格外的敏感, 所以容易在麻醉状态下发生循环功能障碍。血压作为四大生命体征之一, 是重要的围术期监测指标之一。术中血压变化影响患者的术后苏醒与预后。有研究者认为术中后期低血压是导致术后谵妄的原因之一^[1]。然而缺血性脑卒中患者术后谵妄的发生与术中血压的关系尚未报导。本文就合并缺血性脑卒中患者术后谵妄与血压的关系进行综述。

关键词: 术后谵妄; 缺血性脑卒中; 脆弱大脑; 术中血压; 低血压

Relationship between postoperative delirium and blood pressure in patients with ischemic stroke

Gao Lu¹, LI Xiuhua², WANG Yongcheng¹, MA Yanwei³

(1. North China University of Science and Technology, Tangshan 064300, China; 2. Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 064300, Hebei, China; 3. Chengde Medical College, Chengde 067000, China)

【Abstract】 Postoperative delirium (POD) is an acute onset with fluctuating changes in mental state, which is mainly characterized by disturbance of consciousness and decrease of cognitive ability, which mostly occur 24–72 hours after operation. With the continuous progress of economic and health conditions, in surgery, more and more patients with ischemic stroke, the brain of patients with ischemic stroke has organic lesions, called fragile brain, which is particularly sensitive to narcotic drugs. So it is easy to have circulatory dysfunction under anesthesia. As one of the four vital signs, blood pressure is one of the important perioperative monitoring indexes. The change of blood pressure during operation affects the postoperative awakening and prognosis of patients. Some researchers believe that long-term intraoperative hypotension is one of the causes of postoperative delirium. However, the relationship between postoperative delirium and intraoperative blood pressure in patients with ischemic stroke has not been reported. This article reviews the relationship between postoperative delirium and blood pressure in patients with ischemic stroke.

【Key words】 postoperative delirium; Ischemic stroke; fragile brain; intraoperative blood pressure; low blood pressure

引言

随着社会的快速发展和医疗健康水平的进步, 在外科中, 缺血性脑卒中患者的手术越来越多, 缺血性脑卒中患者动脉硬化、老化, 在手术中血管容易出现张力的迅速变化导致循环变化, 多以血压下降为主, 或者会出现脑的灌注血流急剧下降, 导致脑循环不足, 出现缺血、缺氧, 这都是因为脆弱大脑对麻醉药异常敏感, 在麻醉状态下容易发生循环紊乱。控制血管内手术期间的低血压对于减少术后谵妄是非常宝贵的, 所以研究合并缺血性脑卒中患者术中血压变化与术后谵妄的关系, 可以为合并缺血性脑卒中患者发生术后谵妄的预防提供帮助。

1. 术后谵妄

术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 主要发生在术后 1~3 天, 是一种急性的、暂时性的脑功能障碍, 临床表现是基本的认知和注意力功能衰竭。神志不清的人通常是焦躁不安、昏昏欲睡, 或者在这些运动亚型之间交替出现。是术后常见的不良并发症。国外研究表明, POD 非心脏手术的合并发病率为 24%^[2]。POD 的发病时间没有规律, 最早可以从麻醉恢复室就开始, 并可持续到术后一周, 发病率在很大范围内不同, 根据年龄, 患者的基本情况, 围手术期的危险因素的不同而不同。缺血性脑卒中患者其本身中枢神经系统存在病变, 有研究显示, 缺血性脑卒中患者全麻术后谵妄发生率大约为 22%^[3]。

2. 术后谵妄的机制

根据 POD 的定义分析, POD 的发生可能与大脑中枢神经系统破坏有关。脑脊液是目前最可能反映中枢神经系统受到破坏的体液, 但在临床中因为血脑屏障的存在, 脑脊液不方便获取, 所以对于 POD 的机制研究可以从术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 的研究进展中得到一些启发。有研究表明, 两者在病理生理机制方面有相似之处, 其生物标志物有部分重叠^[4]。1. 神经递质 (1) 胆碱能-多巴胺系统, 大剂量的多巴胺容易引起 POD; (2) 单胺类递质, 肾上腺素、去甲肾上腺素、5-羟色胺等浓度升高可引起谵妄发生; (3) γ -氨基丁酸也是影响因素, 它是中枢神经系统中的重要神经递质, 主要介导抑制性突触传递。2. 炎症因子: PO

D 多见于严重疾病的患者, 例如脓毒血症、大创伤、术后伴随全身炎症反应等的一系列状态。主要机制是炎症因子可以攻击血脑屏障, 从而影响神经系统的活动性, 破坏神经元活性, 导致谵妄的出现。在相关研究中常见的炎症因子包括白细胞介素、C 反应蛋白 (CRP) 和 TNF- α 等。3. 代谢指标: 术后谵妄的发生可能与大脑氧化代谢失衡相关, 大脑的需氧量大, 对缺氧不耐受, 所以容易出现代谢失衡。4. 电解质: 电解质紊乱患者 POD 发生风险是电解质正常患者的 2.38 倍。5. 基因位点: (1) 载脂蛋白 (apolipoprotein-E, Apo-E) 4 等位基因; (2) 多巴胺相关基因; (3) Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 4^[5]。除了这些生物标志物之外, 最近的一些研究显示: 术后血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 的水平升高与 POD 的发生有关^[6]。中性粒细胞-淋巴细胞比率增高与 POD 的发生风险增高有关^[7]。术后患者慢波活动增加引起的额顶连接中断会导致 POD^[8]。POD 与血清 pNF-H (pNF-H 是轴突中的一种主要结构蛋白—磷酸化神经丝重亚单位) 水平有潜在的相关性, 提示 pNF-H 越高, POD 发生率越高, pNF-H 作为 POD 的定量生物标志物具有潜在的应用价值^[9]。

3. 术后谵妄的影响因素

目前认为 POD 是多种因素相互影响和相互协同作用的结果, 可以分为易感因素和诱发因素。易感因素是与患者本身相关的, 包括年龄大小、体重指数、是否饮酒或者药物依赖程度、术前是否贫血、促甲状腺激素水平的高低^[10]、术前是否有认知受损、痴呆、阿尔兹海默症、抑郁、既往是否有过谵妄病史、并存其他系统疾病及其严重程度等; 诱发因素包括手术的类型、部位、手术持续时间、术中是否输血、术中出血量、术前禁水和脱水状况、是否出现电解质紊乱、血压波动幅度、麻醉 (镇静) 深度、疼痛、睡眠时错感染、低氧血症、机械通气、增加术后谵妄风险的药物暴露、围术期感染等^[11]。目前很多研究显示 POD 的发生是在中枢神经系统退化的基础上, 手术、麻醉干扰和其他因素联合诱发或加重的神经系统功能退化性病。

4. 缺血性脑卒中

“脑卒中” (Cerebral Stroke) 是“脑血管意外”的另外一种叫法。它是一种急性脑血管疾病, 当大脑中的血管破裂或阻塞时, 会损害

脑组织,阻止血液流向大脑的一种疾病,包括缺血性卒中和出血性卒中。缺血性卒中的发病率比出血性卒中高,占卒中总数的一半以上,是世界范围内发病率和死亡率的主要原因^[2]。缺血性卒中也是导致残疾和认知缺陷的主要原因。脑血管的一过性或永久性闭塞是缺血性卒中的原因。缺血性卒中中可以导致脑组织的死亡和局灶性神经元的损伤,甚至是引起脑梗塞,导致肢体偏瘫或者四肢的单瘫、不同类型的失语、面瘫引起的眼睑闭合不全,口角下垂流涎、额纹变浅、意识障碍等临床症状的一种神经性疾病。

根据近期的统计报告,中国缺血性卒中中一年的平均死亡率为132/10万,与十年前相比,死亡率明显升高,患病率也从1053/10万持续循环上升到1470/10万,已经成为中国居民死亡和致残的重要原因^[3]。新一轮的人口普查显示,老年人口占人口总数已经达到约13%,随着人口老龄化以及社会经济、科技和医疗的发展,研究发现,脑梗死患者的平均发病年龄在15年内呈现年轻化,2016年患者的平均年龄是66岁,相比与2002年降低了6岁^[4]。国家卒中高危人群筛查和干预项目定义卒中高危人群为40~60岁人群中,高血压、血脂异常、糖尿病、房颤或心脏瓣膜病、吸烟、缺乏明显运动的超重或肥胖、脑中家族史8项卒中危险因素中3项及以上者,或有短暂性脑缺血发作和合并卒中病史其中1项及以上者。《中国卒中防治报告2019》显示,高危人群中40~64岁个体占比73.88%,检出率为19.84%^[5]。

卒中发病率人群越来越年轻化,根据严重程度不同可能导致死亡或者程度不一的伤残,降低存活患者的生活质量,降低患者的社会幸福感,对生活质量造成长期的负面身体和心理损害。随着医疗水平的不断发展,合并缺血性卒中患者的数量不断增加。在缺血性卒中患者,合并心脑血管疾病的居多,所以在麻醉过程中,不仅脑梗死再发率增加,心血管疾病发生率也相对上升,给麻醉工作带来一定的困难。对于麻醉大夫来说,遇到此类型的病人,一定做好详细的术前访视,完善相关的术前检查,对心脑血管功能进行相应的评估,甚至是进行多学科的会诊讨论,与患者家属进行充分的麻醉风险告知,在麻醉准备时做好一切防范措施,准备好心脑血管抢救药品,避免不良事件的发生。

5.术中血压与术后谵妄

近年来,术中血压控制对POD的影响是热门研究课题。此前有研究表明,持续的术中血压波动与术后患者的不良结果有关,包括死亡率增加和器官损伤^[6],血压波动持续时间也是造成不良结果的很重要的因素,有研究显示,≤收缩压90毫米汞柱≥20min,≤收缩压85毫米汞柱≥10min,≤80毫米汞柱持续≥1min与术后并发症风险增加相关^[7]。术中血压变化与POD明显相关,并且POD的发生会随着低血压持续时间的延长而增加。因此,术中控制血压是预防POD的关键。

呼吸、体温、脉搏、血压是四大生命体征。是维持机体正常活动的重要支柱,每个指标都不可或缺,在临床工作中,无论哪一个指标发生变化都有重要的意义。血压并不是一个完全可以用稳定状态来描述的静态实体。血压是高度动态的,脑血管系统对血压变化的调节能力是相对的。血压作为我们术中检测的重要指标之一,其受多种生理因素的影响,多种生理因素促成了动脉压在围手术期的生理重要性:(1)动脉压是器官血流的输入压力,但不是灌注压的唯一决定因素;(2)由于血管阻力的自动调节变化,血流通常与灌注压的变化无关;(3)微血管功能障碍使微血管血流与动脉压分离(血流动力学不一致)。所以在麻醉过程中只有血压保持在一定的范围之内才能保证器官足够的血流量,供给其足够的氧供。如果术中血压维持在一定的水平或者是长时间处于一个很低的状态,其大脑氧供不足,对大脑的创伤进一步加大,POD发生的风险就会增加。

术中血压监测是反映麻醉深度和患者麻醉过程中心血管系统功能的重要手段。术中血压检测的准确性和真实性是保证患者生命安全的保障。随着医学科技的不断发展,有创动脉血压(Invasive Artery Blood Pressure, IABP)是将动脉导管置入动脉内直接测量血压的方法,导管外端直接与换能器连接,转换为电信号传入监护仪可以实

现动脉血压的连续测量,能够及时、准确地了解血压变化。其监测结果更能反应患者真实血流动力学情况,是术中动脉血压监测的金标准。

6.缺血性卒中患者术中血压变化与术后谵妄

POD的发生有很多易感因素和诱发因素,但是对于POD发生的具体机制并不是很明确,对于POD的预防和治疗措施也没有明确的专家共识。有研究显示,合并缺血性卒中患者更易发生POD^[8-9]。Nave AH等研究发现脂蛋白异常为缺血性卒中并发POD的独立危险因素^[20]。Roseborough AD与Hamilton OKL博士研究指出缺血性卒中患者其脑白质会发生一定程度的疏松改变,且脑组织会同同时发生萎缩,这与此类患者易发生POD的机制密切相关^[21-22]。

近年来,术中血压控制对术后谵妄的影响是热门研究课题。然而缺血性卒中患者POD的发生与术中血压的关系尚未报导。合并缺血性卒中中大脑是一种脆弱大脑状态,本身有微血管的病变或者是微血栓的存在,术前可能存在一个潜在的认知能力的下降^[23],麻醉过程中其血压变化迅速、对血压波动幅度敏感,术后恢复缓慢均是其发生POD的危险因素。研究表明,术前合并缺血性卒中中或者术前认知功能障碍是POD的危险因素^[24]。脑实质的重量约占自身人体总重量的1/50,但是大脑的需氧量是全身需氧量的1/5左右,可以看出,大脑对缺氧状态异常敏感。当患者术中血压不能维持在一定的水平或者是长时间处于一个很低的状态,其大脑氧供不足,对大脑的创伤进一步加大,POD发生的风险就会增加。因此术中血压管理是预防缺血性卒中患者POD的关键。根据该类型患者的特点,术中应该采用目标导向血压管理,避免低血压的发生或血压过高。根据2021年相关的管理指南,脑功能脆弱的患者应将术中血压维持在基线以上20%或基线值。目标定向液体疗法和血管收缩药物的结合有助于维持血压在预期水平。

总之,我们应该密切观察术中血压波这一因素对合并缺血性卒中患者发生术后谵妄的影响,为进一步研究合并缺血性卒中患者术后谵妄发生风险及早期预防措施提供帮助,进一步改善缺血性卒中患者术后的生存预期与社会幸福感。

参考文献

- [1]Wachtendorf LJ, Azimaraghi O, Santer P, et al. Association Between Intraoperative Arterial Hypotension and Postoperative Delirium After Noncardiac Surgery: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Anesth Analg.* 2022 Apr 1; 134 (4): 822-833.
- [2]Liu CY, Gong N, Liu W. The Association Between Preoperative Frailty and Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Perianesth Nurs.* 2022 Feb; 37 (1): 53-62.e1.
- [3]Otomo Sumi, Maekawa Kengo, Goto Tomoko, et al. Pre-existing cerebral infarcts as a risk factor for delirium after coronary artery bypass graft surgery[J]. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2013, 17 (5): 799-804.
- [4]Androsova G, Krause R, Winterer G, et al. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci.* 2015, 7: 112.
- [5]韩永正,郭向阳.术后谵妄及其生物标志物的研究进展[J].*临床麻醉学杂志* 2019, 35 (11): 1136-1138.
- [6]Wan, Tiantian, et al. "Association of Carotid Plaque and Serum Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (LP-PLA2) with Postoperative Delirium in Geriatric Patients Undergoing Hip Replacement: A Prospective Cohort Study." *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* vol. 26 e9277763. 14 Nov. 2020.
- [7]He R, Wang F, Shen H, et al. Association between increased neutrophil-to-lymphocyte ratio and postoperative delirium in elderly patients with total hip arthroplasty for hip fracture. *BMC Psychiatry.* 2020 Oct 7; 20 (1): 496.

(上接第 114 页)

[8]Tanabe S, Mohanty R, Lindroth H, et al. Cohort study into the neural correlates of postoperative delirium: the role of connectivity and slow-wave activity. *Br J Anaesth*. 2020 Jul; 125 (1): 55–66.

[9]Inoue R, Sumitani M, Ogata T, et al. Direct evidence of central nervous system axonal damage in patients with postoperative delirium: A preliminary study of pNF-H as a promising serum biomarker. *Neurosci Lett*. 2017 Jul 13; 653: 39–44.

[10]Kong D, Luo W, Zhu Z, et al. Factors associated with post-operative delirium in hip fracture patients: what should we care. *Eur J Med Res*. 2022 Mar 12; 27 (1): 40.

[11]Hughes CG, Boncyk CS, Culley DJ, et al. American society for enhanced recovery and perioperative quality initiative joint consensus statement on postoperative delirium prevention. *Anesth Analg*, 2020, 130 (6): 1572–1590.

[12]Chang BP, Wira C, Miller J, et al. Neurology Concepts: Young Women and Ischemic Stroke—Evaluation and Management in the Emergency Department. *Acad Emerg Med*. 2018 Jan; 25 (1): 54–64.

[13]马林, 巢宝华, 曹雷, 等. 2007–2017 年中国脑卒中流行趋势及特征分析[J]. *中华脑血管病杂志 (电子版)* 2020, 14 (05), 253–258 DOI: 10.11817/j.issn.1673–9248.2020.05.001.

[14]Liu J, Zheng L, Cheng Y, et al. Trends in outcomes of patients with ischemic stroke treated between 2002 and 2016: insights from a Chinese cohort. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2019, 12(12): e005610.

[15]国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会. 中国脑卒中防治报告 2019. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 175–176.

[16]Zhao B, Chen X, Chen Q, et al. Intraoperative Hypotension and Related Risk Factors for Postoperative Mortality After Noncardiac Surgery in Elderly Patients: A Retrospective Analysis Report. *Clin Interv Aging*. 2021 Oct 1; 16: 1757–1767.

[17]Li N, Kong H, Li SL, et al. Intraoperative hypotension is

associated with increased postoperative complications in patients undergoing surgery for pheochromocytoma–paraganglioma: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2020 Jun 12; 20 (1): 147.

[18]Gschaidmeier A, Heimgärtner M, Schnauffer L, et al. Non-verbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke Patients With and Without Epilepsies. *Front Pediatr*. 2021 May 31; 9: 660096.

[19]De Heus RAA, Tzourio C, Lee EJJ, et al. Association Between Blood Pressure Variability With Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Nov; 78 (5): 1478–1489.

[20]Nave AH, von Eckardstein A. Is lipoprotein (a) a risk factor for ischemic stroke and venous thromboembolism? *Clin Res Cardiol Suppl*. 2019 Apr; 14(Suppl 1): 28–32. [21]Roseborough AD, Saad L, Goodman M, et al. White matter hyperintensities and longitudinal cognitive decline in cognitively normal populations and across diagnostic categories: A meta-analysis, systematic review, and recommendations for future study harmonization. *Alzheimers Dement*. 2022 Mar 23.

[22]Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E, et al. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2021 Apr; 17 (4): 665–685.

[23]Van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol*, 2017; 16 (9): 730–740.

[24]Kitsis P, Zisimou T, Gkiatas I, et al. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients with Elective Hip or Knee Arthroplasty: A Narrative Review of the Literature. *Life(Basel)*. 2022 Feb 20; 12 (2): 314.

作者简介: 高璐 (1996.01.29), 女, 汉族, 河北省唐山市人, 硕士研究生, 华北理工大学, 研究方向: 临床麻醉学。

导师简介: 李秀华, 女, 汉族, 河北唐山市人, 医学硕士, 唐山市工人医院, 研究方向: 心血管手术麻醉。