

麻醉药物相关的术后谵妄影响因素分析

Analysis of postoperative influence factors related to anesthetic agents

叶枫 王攀 王伟业 张满和^{通讯作者}

Ye Feng Wang Pan Wang Weiye, Zhang Manhe corresponding author

1.华北理工大学 2.唐山市工人医院 3.河北医科大学

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

摘要: 术后谵妄 (postoperative delirium, POD)^[1]是指患者在经历外科手术术后 1 周内出现的谵妄是一种急性发作且病程短暂的脑功能障碍,其特点是注意力障碍、意识水平紊乱和认知功能改变,并有明显的波动性。其发生具有明显的时间特点,主要发生在术后 24h~72h 以内。POD 是术后最常出现的围术期中枢神经系统并发症之一,常见于年龄大于 65 岁老年人,特别是手术前已有神经、精神合并症的老年人。术后谵妄对患者早期和远期预后都有不良影响。谵妄患者术后并发症发生风险增加 2~3 倍、围术期死亡风险增加 2~3 倍,且住院时间延长和住院期间医疗费用增加。随着现代麻醉学的发展,麻醉药物及辅助用药的种类越来越丰富,术中麻醉药物的选择和使用与术后 POD 的发生有着密切相关关系,本文将就麻醉药物对术后 POD 影响的研究进展进行综述。

Abstract: Postoperative delirium (POD) is a delirium that occurs within 1 week after a patient undergoes a surgical procedure. It is an acute-onset and short-lived cerebral dysfunction characterized by impaired attention, disturbances in the level of consciousness, and alterations in cognitive function with marked fluctuations. Its occurrence has obvious temporal characteristics and mainly occurs within 24 h to 72 h after surgery. POD is one of the most frequent perioperative central nervous system complications after surgery, and it is common in elderly people older than 65 years old, especially those who have pre-existing neurological and psychiatric comorbidities before surgery. Postoperative delirium has an adverse effect on both early and long-term prognosis of patients. Patients with delirium have a two- to three-fold increased risk of postoperative complications, a two- to three-fold increased risk of perioperative death, and increased hospitalization time and medical costs during hospitalization. With the development of modern anesthesiology, the types of anesthetic drugs and auxiliary drugs are becoming more and more abundant, and the selection and use of intraoperative anesthetic drugs have a close correlation with the occurrence of postoperative POD, in this paper, we will review the progress of the research on the effect of anesthetic drugs on postoperative POD.

关键词: 术后谵妄; 麻醉药物; 危险因素; 围术期; 药理学

Keywords: Postoperative delirium Anesthetic drugs Risk factors Perioperative pharmacology

引言

术后谵妄 (postoperative delirium, POD)^[1]是一种中枢神经系统急性综合征,是老年患者术后常见并发症。谵妄发作的特点是急性起病、病程波动,症状多在 24h 内出现、消失或加重,常有中间清醒期。术后谵妄最主要特点是注意力障碍、认知功能障碍和意识水平紊乱,但可有多种临床表现,如知觉障碍、思维障碍、睡眠-觉醒周期障碍、神经运动异常、记忆障碍、情绪失控等。术后谵妄可分为三种类型,高活动型、低活动型和混合型。POD 的发病率因患者人群、手术类型、谵妄评估工具等因素而异,老年患者是 POD 发生的高危人群。我国的数据显示,心脏手术患者 POD 发生率为 14%~50%^[2]; 65 岁以上非心脏手术患者 POD 发生率为 10%~53%^[3],总体发病率为 11.3%^[3],其中发病率较高的手术类型包括神经外科手术 (57.5%)、上腹部手术 (18.3%)、胸科手术 (16.1%)、脊柱与关节手术 (15.4%)。POD 可增加患者术后其他并发症的发生率、延长住院时间、增加医疗费用和 30 天再入院率,从而影响患者预后。

1 术后谵妄危险因素

1.1 易感因素

①老年,65 岁以上老年患者谵妄发生率明显增加,且年龄越大发生率越高。②认知功能损害(如痴呆、认知功能损害、抑郁等)。③生理功能储备减少,术前存在活动不利、活动耐力降低或视觉、听觉功能损害的老年患者。④摄入减少,术前存在脱水、电解质紊乱、严重低蛋白血症及维生素 D 缺乏等的患者术后易发生谵妄。⑤器质性脑病,既往脑卒中、术后脑卒中、隐匿性脑卒中,是 POD 独立危险因素^[4];术前基础状况差,多器官衰竭或代谢紊乱;术前合并睡眠紊乱的患者,均可导致术后谵妄风险增加。⑥药物,术前应用影响精神活动的药物以及酗酒均可增加 POD 风险。术前应用药物品种过多,延长发生 POD 的风险增加。

1.2 促发因素

①药物,目前普遍认为苯二氮草类药物、抗胆碱能药物可引起谵妄和认知功能损害。②手术种类,心血管手术合并长时间体外循环、神经外科手术、烧伤整形手术、非心脏大手术和高危手术 POD 发生率高。③重症监护室环境,重症监护室环境特殊,患者多为高龄病情危重。④术中因素,研究显示术中麻醉深度与 POD 具有相关性^[5],双频指数 (BIS) 指导的麻醉深度管理可降低 POD 的发生率;术中低氧血症或低碳酸血症也是 POD 重要的危险因素^[6];术中血压波动高于脑血流自身调节范围也可能导致谵妄风险增加^[7];体温过低或过高均可影响神经功能,导致谵妄、意识混乱甚至昏迷的发生^[8]。⑤术后并发症,并发症越多越重,发生谵妄的风险越大。⑥术后睡眠障碍,睡眠障碍是术后常见并发症,可表现为睡眠剥夺、睡眠破碎、睡眠节律紊乱、睡眠结构紊乱等,睡眠障碍可导致谵妄

风险增加。

2 诊断标准

POD 的主要诊断依据是临床表现,包括注意力障碍、意识状况异常和认知功能障碍,伴起病急、病程波动的特点。目前,临床广泛应用的谵妄诊断工具包括:意识模糊评估法 (Confusion Assessment Method, CAM)、ICU 意识模糊评估法 (The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU)、3 分钟谵妄诊断量表 (3-Minute Diagnostic Interview for CAM-Defined Delirium, 3D-CAM) 等^[9]。术前对认知功能状况进行筛查有助于发现术后谵妄的高危患者。常用的认知功能障碍筛选工具包括:简易认知评估 (Mini-Cognitive Assessment, Mini-Cog) 量表,常用于术前快速认知功能改变筛选;简易精神状态检查 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 量表,简单易行,可用于快速筛查认知功能障碍,对中重度认知功能损伤更敏感;蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 更适用于轻度认知功能障碍的筛查^[10]。

POD 相关生物学标志物:①脑源性相关标志物: S-100 β 、Tau 蛋白、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、脑源性神经生长因子 (BDNF) 等。②炎症介质相关标志物:白细胞介素 IL、肿瘤坏死因子 (TNF)、C 反应蛋白 (CRP) 等。③神经递质相关标志物:胆碱能-多巴胺系统,如乙酰胆碱酯酶 (AChE) 和丁酰胆碱酯酶 (BChE) 水平、血清抗胆碱能活性等;单胺类递质,如 5-羟色胺、肾上腺素、去甲肾上腺素。④激素及相关物质:皮质醇、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、褪黑素等^[11]。

3 麻醉药物

3.1 抗胆碱类药物

中枢胆碱能神经系统对意识的调控具有重要意义,抗胆碱能药物可以与毒蕈碱受体结合并阻断乙酰胆碱神经递质的传递,其信号传导与认知及学习记忆有密切关系。术中应避免多种抗胆碱能药物同时使用,抗胆碱能药物累积暴露量称为抗胆碱能负荷 (anticholinergic burden, ACB)。ACB 是 POD 的独立危险因素,且与谵妄严重程度及发生率密切相关^[12]。目前尚无证据显示胆碱酯酶抑制剂对老年谵妄有预防或治疗效应。对评估有谵妄高危的老年患者,术前抗胆碱能药物应根据适应证谨慎使用。对因病情需要接受抗胆碱能药物治疗的老年患者,应尽量选择不通过血脑屏障的抗胆碱能药,并加强围术期的谵妄监测。

3.2 右美托咪定

右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,其能够激活蓝斑中央突触前和突触后 α_2 受体使第二信使与 G 蛋白偶联受体的结合,使钾离子外流并抑制电压敏感的钙通道,神经元处于超极化状态,去甲肾上腺素释放减少,从而诱导一种类似于自然睡眠的无意识状态^[13]。J. van Norden 的一项随机对照试验中纳入了 63

名年龄 ≥ 60 岁的患者,接受了腹部大手术或体外循环下冠状动脉旁路移植术中给予右美托咪定可以显著降低术后谵妄的频率。研究发现术后谵妄的发生率显著降低从44%降至18%^[14]。但老年患者在使用右美托咪定需注意其剂量以及输注速度,警惕低血压和心动过缓等心血管不良反应的发生。

3.3 艾司氯胺酮

艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋光学异构体,其主要分子靶点是N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDA受体),通过在谷氨酸或甘氨酸位点以外的位置进行非竞争性结合来阻断NMDA受体,抑制NMDA介导的谷氨酸能输入,最终导致患者的无意识状态。具有特殊的“分离麻醉”作用,在用药期间对声光等刺激敏感可产生梦幻甚至谵妄。在WeiWei^[15]一项研究中按照1:1:1的比例将患者随机分配到艾司氯胺酮、右美托咪定或生理盐水安慰剂组中,发现艾司氯胺酮术中血流动力学更稳定、术后疼痛程度更低。右美托咪定是预防和治疗POD的高度推荐药物,但它在老年人中常伴有低血压和心动过缓,艾司氯胺酮复合右美托咪定可能获益。

3.4 非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAIDs)

NSAIDs是一类抑制环氧酶活性而减少局部组织前列腺素合成的药物,既有镇痛作用又有抗炎作用,围手术期可作为阿片类药物的辅助镇痛药而提高痛阈减少阿片类药物的用量,同时通过减轻神经炎症来改善术后。在一项心脏手术研究中表明,术中静脉应用对乙酰氨基酚联合丙泊酚或右美托咪定,减少了住院期间谵妄的发生^[16]。然而NSAIDs存在潜在的造成急性肾损害及心血管风险,临床应用时应权衡利弊后合理使用。

3.5 丙泊酚

属于烷基酚类化合物,是目前最常用的静脉麻醉药,主要用于麻醉的诱导和维持,其作用机制尚不明确,但有证据显示其可能是增强 γ -氨基丁酸(GABA)受体的活性,通过诱导细胞膜上的阴离子通道开放,氯离子向内移动,导致细胞膜超极化和信号传递的抑制,从而导致神经抑制效应。目前关于静脉或吸入麻醉药物对POD影响的结论尚存在争议,有一项麻醉药物对心脏手术患者术后谵妄影响的回顾性研究分析认为麻醉维持药物(丙泊酚或吸入麻醉药物)的选择不增加术后谵妄的发生风险^[17]。另一项多中心随机试验发现在接受大型癌症手术的老年患者中,谵妄在异丙酚麻醉后的发生率比七氟醚麻醉低三分之一^[18]。

3.6 吸入麻醉药

目前临床上常用的吸入麻醉药物是七氟醚和地氟醚,吸入麻醉药在临床已经应用超过170年,但其作用机制还不太清楚,蛋白质作用学说认为其主要是增强抑制性的 γ -氨基丁酸(GABA)受体和甘氨酸(Glyc)受体,抑制兴奋性的N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体和神经烟碱乙酰胆碱(nACh)受体,激活双孔钾离子(K₂P)通道,抑制突触前钠离子通道。Jennifer Taylor的一项前瞻性队列研究发现七氟醚剂量与谵妄严重程度或发生率无关^[19]。有研究发现七氟醚在小儿麻醉术后,抑郁的发生率增加。在冠脉搭桥手术中氟醚可以显著减少术后谵妄的发生。

3.7 阿片类镇痛药

阿片类药物作用于周围神经元和上行投射神经元中的阿片受体,通过降低电压门控钙通道的电导和打向内向整流的钾通道,破坏伤害性感受回路中的信息传递。此外,阿片类药物的抗胆碱能作用可以降低乙酰胆碱浓度,减少胆碱能信号传递,抑制脑干的胆碱能回路,产生镇静作用,从而抑制觉醒。阿片类药物可以经多种途径给药(口服、肌注、静注、硬膜外腔等),这可能是造成POD发生率不同的原因。同等药效下硬膜外腔注药<静注<口服。一项观察性研究分析表明术中使用了芬太尼的患者POD发生率明显高于瑞芬太尼组,并且前者术后住院时间也明显延长相关^[20]。

小结

随着我国进入老龄化时代,老年患者随之增加,术后谵妄成为术后最常见并发症。术后谵妄临床表现比较隐匿,金标准诊断比较复杂,发病机制也尚不明确。围术期避免麻醉药物可能诱发POD的因素、早期诊断及综合防治,对于降低老年患者POD发生率、减轻病症严重程度、提高术后恢复质量至关重要。选择适合的麻醉药品或联合麻醉可显著缩短患者术后苏醒时间,降低POD的发生率,达到促进患者的术后恢复的目的。

参考文献:

- [1]米卫东, 王国林. 中国老年患者术后谵妄防治专家共识[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(1): 1-27.
- [2]周晨曦, 汪晖, 吴前胜, 等. 体外循环下心血管手术患者术后谵妄发生情况及影响因素分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(4): 752-758.
- [3]廖玉麟, 谢冬梅, 岳芙蓉, 等. 老年非心脏手术术后谵妄发

生率及危险因素分析[J]. 实用老年医学, 2019, 33(2): 115-120.

[4]LIU B, HUANG D, GUO Y, et al. Recent advances and perspectives of postoperative neurological disorders in the elderly surgical patients[J]. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2022, 28(4): 470-483.

[5]EVERED L A, CHAN M T V, HAN R, et al. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial[J]. British Journal of Anaesthesia, 2021, 127(5): 704-712.

[6]AHRENS E, TARTLER T M, SULEIMAN A, et al. Dose-dependent relationship between intra-procedural hypoxaemia or hypocapnia and postoperative delirium in older patients[J]. British Journal of Anaesthesia, 2023, 130(2): e298-e306.

[7]WACHTENDORF L J, AZIMARAGHI O, SANTER P, et al. Association Between Intraoperative Arterial Hypotension and Postoperative Delirium After Noncardiac Surgery: A Retrospective Multicenter Cohort Study[J]. Anesthesia & Analgesia, 2022, 134(4): 822-833.

[8]JU J-W, NAM K, SOHN J Y, et al. Association between intraoperative body temperature and postoperative delirium: A retrospective observational study[J]. Journal of Clinical Anesthesia, 2023, 87: 111107.

[9]KIM S, CHOI E, JUNG Y, et al. Postoperative delirium screening tools for post-anaesthetic adult patients in non-intensive care units: A systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Clinical Nursing, 2023, 32(9-10): 1691-1704.

[10]TRAN J, NIMOJAN T, SARIPELLA A, et al. Rapid cognitive assessment tools for screening of mild cognitive impairment in the preoperative setting: A systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Clinical Anesthesia, 2022, 78: 110682.

[11]NOAH A M, ALMGHAIRBI D, EVLEY R, et al. Preoperative inflammatory mediators and postoperative delirium: systematic review and meta-analysis[J]. British Journal of Anaesthesia, 2021, 127(3): 424-434.

[12]MEYBURG J, RITSERT M-L, TRAUBE C, et al. Cholinesterases and Anticholinergic Medications in Postoperative Pediatric Delirium[J]. Pediatric Critical Care Medicine, 2020, 21(6): 535-542.

[13]陈钢, 王宏伟. 全麻药物的神经作用机制研究[J]. 浙江医学, 2022, 44(15): 1575-1578+1585.

[14]VAN NORDEN J, SPIES C D, BORCHERS F, et al. The effect of peri-operative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised, double-blind placebo-controlled trial[J]. Anaesthesia, 2021, 76(10): 1342-1351.

[15]WEI W, ZHANG A, LIU L, et al. Effects of subanaesthetic S-ketamine on postoperative delirium and cognitive function in elderly patients undergoing non-cardiac thoracic surgery: a protocol for a randomised, double-blinded, placebo-controlled and positive-controlled, non-inferiority trial (SKED trial)[J]. BMJ Open, 2022, 12(8): e061535.

[16]SUBRAMANIAM B, SHANKAR P, SHAEFI S, et al. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2019, 321(7): 686.

[17]蒋加丽, 何蕾蕾, 代顺慧, 等. 麻醉药物对心脏手术患者术后谵妄影响的研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(5): 565-570.

[18]CAO S-J, ZHANG Y, ZHANG Y-X, et al. Delirium in older patients given propofol or sevoflurane anaesthesia for major cancer surgery: a multicentre randomised trial[J]. British Journal of Anaesthesia, 2023, 131(2): 253-265.

[19]TAYLOR J, PAYNE T, CASEY C, et al. Sevoflurane dose and postoperative delirium: a prospective cohort analysis[J]. British Journal of Anaesthesia, 2023, 130(2): e289-e297.

[20]RADTKE F, FRANCK M, LORENZ M, et al. Remifentanyl Reduces the Incidence of Post-Operative Delirium[J]. Journal of International Medical Research, 2010, 38(4): 1225-1232.

作者简介: 姓名: 叶枫 性别: 女 学历: 硕士 研究方向: 术后谵妄 籍贯: 河北省衡水市

通讯作者: 姓名: 张满和 性别: 男 学历: 博士 研究方向: 小儿麻醉 老年麻醉 介入麻醉 籍贯: 河北省唐山市 主任医师 硕士生导师