

· 临床研究 ·

氟哌啶醇对老年髋关节置换手术患者术后谵妄的影响

邵先红 李元海 刘骏达

【摘要】 目的 观察氟哌啶醇对老年髋关节置换手术患者术后谵妄(POD)影响。**方法** 择期行单侧髋关节置换手术患者 60 例,男 34 例,女 26 例,年龄 65~85 岁,ASA I—III 级,随机分为氟哌啶醇组(H 组)和对照组(C 组)。两组麻醉方法相同,手术结束后均行 PCIA,H 组:舒芬太尼 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +氟比洛芬酯 3 mg/kg +氟哌啶醇 5 mg ;C 组:舒芬太尼 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +氟比洛芬酯 3 mg/kg ,均由生理盐水配制成 100 ml,以 2 ml/h 的速度持续静脉泵注 48 h。观察并记录术后 1、6、12、24、36、48 h Ramsay 镇静评分和 VAS 疼痛评分。记录术后第 1~3 晚睡眠质量评分。采用意识混乱评估法(CAM)评定 POD。记录术后心动过缓或心动过速、嗜睡、恶心呕吐和锥体外系症状等不良反应的发生情况。**结果** 与 C 组比较,H 组术后 6 h 和 12 h 的 Ramsay 镇静评分明显升高($P<0.05$),术后 6 h 和 12 h 的 VAS 疼痛评分明显降低($P<0.05$),术后第 1 晚和第 2 晚睡眠质量评分明显降低($P<0.05$)。H 组有 2 例(6.7%)发生 POD,明显少于 C 组的 9 例(30.0%)($P<0.05$)。H 组术后恶心呕吐发生率明显低于 C 组($P<0.05$)。两组其他不良反应发生率差异无统计学意义。**结论** 术后行 PCIA 中加入 5 mg 氟哌啶醇可以降低老年髋关节置换手术患者术后谵妄的发生率,且改善术后转归。

【关键词】 氟哌啶醇;髋关节置换术;术后谵妄;老年

Effect of haloperidol on postoperative delirium incidence in elderly patients undergoing hip replacement surgery SHAO Xianhong, LI Yuanhai, LIU Junda. Department of Anesthesiology, the Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: LI Yuanhai, Email: liyuanhai-1@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of haloperidol on the incidence of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip replacement surgery. **Methods** Sixty elderly patients scheduled for hip replacement surgery, 34 males and 26 females, aged 65 - 85 years, falling into ASA physical status I - III, were enrolled in this study. All the patients were randomly divided into two groups: haloperidol group (group H) and control group (group C) with 30 cases in each. They were given patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) after operation. Group H: sufentanil 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + flurbiprofen 3 mg/kg + haloperidol 5 mg ; group C: sufentanil 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + flurbiprofen 3 mg/kg . All were added into sodium chloride injection to 100 ml, intravenous infusion was continued at the rate of 2 ml/h for 48 h. The value of Ramsay scores and VAS scores were recorded in 1, 6, 12, 24, 36 and 48 h after surgery. The quality of sleep was recorded on the 1st to 3rd night after surgery. The rate of postoperative delirium was evaluated by confusion assessment method (CAM). Also postoperative adverse effects (bradycardia, tachycardia, somnolence, nausea and vomiting and extrapyramidal symptoms) in the two groups were recorded. **Results** Compared with group C, the Ramsay scores of group H at 6 h and 12 h after surgery were significantly higher ($P<0.05$). The VAS scores of group H decreased significantly at 6 h and 12 h after surgery ($P<0.05$). The quality of sleep scores on the 1st and 3rd night were significantly lower than that in group C ($P<0.05$). The incidence rate of postoperative delirium was significantly lower (6.7%) than that in group C (30.0%) ($P<0.05$). The incidence rate of postoperative nausea and vomiting (PONV) was significantly lower (6.7%) than that in group C (26.7%) ($P<0.05$). There was no significant difference of other adverse effects between the two groups. **Conclusion** Haloperidol 5 mg added to PCIA is effective in reducing the incidence rate of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip replacement surgery and improving postoperative outcome.

【Key words】 Haloperidol; Hip replacement surgery; Postoperative delirium; Elderly

DOI:10.12089/jca.2019.06.007

基金项目:安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(1704f0804021)

作者单位:230022 合肥市,安徽医科大学第四附属医院麻醉科(邵先红);安徽医科大学第一附属医院麻醉科(李元海、刘骏达)

通信作者:李元海,Email:liyuanhai-1@163.com

谵妄是以意识紊乱为主要临床表现,常伴认知障碍和行为紊乱的短暂性器质性脑病综合征。老年髋部骨折患者术后谵妄(postoperative delirium, POD)发生率较高。POD 会导致患者住院时间延长,使围术期短期和长期并发症增加,甚至增加患者术后远期病死率^[1]。目前谵妄的预防与治疗已成为评价患者术后安全和质量的新指标^[2]。Teslyar 等^[3]一项 Meta 分析表明,氟哌啶醇不仅对已有谵妄症状有很好的疗效,还可能降低谵妄的发生率及严重程度。本研究拟通过术后 PCIA 中加入氟哌啶醇,探讨应用氟哌啶醇对老年患者 POD 的影响。

资料与方法

一般资料 本研究经安徽医科大学第四附属医院医学伦理委员会批准(SL-YX2017-012),患者签署知情同意书。选择 2017 年 1—10 月在本院诊治的老年髋关节置换手术患者,性别不限,年龄 65~85 岁,ASA I—Ⅲ级。所有患者术前简易精神状态检查量表(MMSE)得分>24 分,无严重呼吸系统疾病,无严重心脑血管疾病(高血压病经系统治疗 SBP≤160 mmHg, DBP≤90 mmHg),无肝肾功能严重障碍。排除标准:长期服用镇静药或易致 QT 间期延长的药物(如氟喹诺酮类、大环内酯类、I 类抗心律失常药物、卡马西平),存在异常麻醉手术恢复史,术前存在精神神经系统疾病。剔除标准:术中发生未预计大量出血,手术时间明显延长,发生严重药物过敏事件以及其他原因不易合作。

麻醉方法 患者入室前均不用术前药,入室后常规开放上肢外周静脉,监测 SpO₂、HR、ECG 和 BIS。局部麻醉下行桡动脉穿刺测有创动脉压(IBP)。两组麻醉诱导方法相同:咪达唑仑 0.02 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg、依托咪酯 0.2 mg/kg 缓慢诱导,5~10 min 内完成,诱导期间维持血流动力学稳定。成功置入一次性普通喉罩连接麻醉机后行容量控制呼吸, V_T 8~10 ml/kg, RR 8~12 次/分,维持 P_{ET}CO₂ 在 35~45 mmHg。术中持续泵注丙泊酚 3~5 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.1~0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹,静脉间断注射顺式阿曲库铵 2~4 mg 维持肌肉松弛。术中根据 BIS 值调控丙泊酚和瑞芬太尼的输注速度,维持 BIS 在 45~60。当 MAP 降低幅度大于基础血压的 30%时静脉注射麻黄碱 5~10 mg, MAP 升高幅度大于基础血压的 30%时静脉注射尼卡地平 0.1~0.2 mg;当 HR<50 次/分时静脉注射阿托品 0.3~0.5 mg, HR>

100 次/分时静脉注射艾司洛尔 0.4~0.8 mg/kg。手术结束前 15 min 静注氟比洛芬酯 50 mg,缝皮结束时停止泵注丙泊酚和瑞芬太尼。

分组与处理 手术结束后,采用随机数表法将患者分为两组:氟哌啶醇组(H 组)和对照组(C 组)。两组均行 PCIA, H 组:舒芬太尼 2 μg/kg+氟比洛芬酯 3 mg/kg+氟哌啶醇 5 mg; C 组:舒芬太尼 2 μg/kg+氟比洛芬酯 3 mg/kg。均由生理盐水配制成 100 ml,背景剂量 2 ml/h 持续静脉泵注 48 h。待患者清醒后拔除喉罩, Steward 苏醒评分 4 分以上送回病房。患者送回病房后常规心电监护, 2 L/min 鼻导管吸氧 24 h。

观察指标 记录术中尿量、术中出血量和手术时间。记录术后 1、6、12、24、36 和 48 h Ramsay 镇静评分(1 分,烦躁不安;2 分,安静合作;3 分,嗜睡,对指令反应敏捷但发音含糊;4 分,睡眠状态,可以唤醒;5 分,对呼叫反应迟钝;6 分,深睡或麻醉状态,呼唤无反应)VAS 疼痛评分(0 分,无痛;10 分,难以忍受的剧痛)。记录术后第 1~3 晚睡眠质量评分(0 分,睡眠无影响,4 分,完全不能入睡)。采用意识混乱评估法(CAM)作为评估诊断工具对每位患者进行评估:(1)意识状态的急性改变,病情反复波动;(2)注意力不集中或不注意;(3)思维紊乱;(4)意识水平改变。如果患者存在(1)、(2),加上(3)或(4)的任意一条,即可诊断谵妄,记录术后第 1~3 天的谵妄发生情况(术后 12~36 h 为第 1 天,术后 36~60 h 为第 2 天,术后 60~84 h 为第 3 天)。观察并记录术后心动过缓、心动过速、嗜睡、恶心呕吐和锥体外系症状等不良反应的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,组内比较采用单因素方差分析。计数资料比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入 64 例患者,剔除 2 例术中大量出血和 2 例手术时间延长的患者,最终纳入 60 例患者,每组 30 例。两组患者性别、年龄、BMI、MMSE 评分、术中尿量、术中出血量和手术时间差异无统计学意义(表 1)。

与 C 组比较, H 组术后 6 h 和 12 h Ramsay 镇静评分明显升高(*P*<0.05), 术后 6 h 和 12 h VAS 疼痛评分明显降低(*P*<0.05)(表 2)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	MMSE 评分 (分)	术中尿量 (ml)	术中出血量 (ml)	手术时间 (min)
H 组	30	16/14	70.6±4.8	21.4±5.3	27.6±0.8	242.4±48.3	112.7±26.6	103.9±31.3
C 组	30	18/12	71.3±5.2	22.3±4.8	28.3±0.7	253.6±45.1	118.4±28.7	108.8±27.2

表 2 两组患者术后不同时点 Ramsay 镇静评分和 VAS 疼痛评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	1 h	6 h	12 h	24 h	36 h	48 h
Ramsay 镇静评分	H 组	30	3.1±0.7	2.9±0.6 ^a	2.8±0.5 ^a	1.8±0.6	1.7±0.4	1.6±0.5
	C 组	30	2.9±0.9	2.1±0.4	1.7±0.4	1.7±0.5	1.6±0.7	1.5±0.6
VAS 疼痛评分	H 组	30	2.2±0.5	2.6±0.4 ^a	2.8±0.5 ^a	3.4±0.4	2.6±0.3	1.8±0.5
	C 组	30	2.4±0.4	3.8±0.3	3.9±0.4	3.8±0.3	2.8±0.4	1.9±0.6

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

H 组术后第 1 晚和第 2 晚睡眠质量评分明显低于 C 组($P < 0.05$)(表 3)。

表 3 两组患者术后睡眠质量评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第 1 晚	第 2 晚	第 3 晚
H 组	30	0.9±0.5 ^a	1.3±0.6 ^a	1.3±0.6
C 组	30	2.4±0.6	2.3±0.7	1.5±0.5

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

H 组有 2 例(6.7%)发生 POD,明显少于 C 组的 9 例(30.0%)($P < 0.05$)(表 4)。

表 4 两组患者 POD 发生情况的比较[例(%)]

组别	例数	第 1 天	第 2 天	第 3 天
H 组	30	1(3.3)	1(3.3)	0(0)
C 组	30	6(20.0)	3(10.0)	0(0)

两组均无一例心动过缓、心动过速和锥体外系症状。两组嗜睡发生率差异无统计学意义。H 组恶心呕吐发生率明显低于 C 组($P < 0.05$)(表 5)。

表 5 两组患者不良反应的比较[例(%)]

组别	例数	嗜睡	恶心呕吐
H 组	30	2(6.7)	2(6.7) ^a
C 组	30	1(3.3)	8(26.7)

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

讨 论

POD 的发生率约 10%~50%^[4-6],公认的危险因素有高龄、手术本身伤害性刺激、高危药物的使用、围术期患者内环境紊乱、感染等。POD 可引起长期的认知功能损害和身体机能下降,导致患者住院时间延长,甚至影响患者远期转归。有文献报道,在围术期使用氟哌啶醇可以显著降低 POD 的发生率并减轻 POD 的症状^[7-9]。本研究选择在老年髋关节置换术患者 PCIA 中加入 5 mg 氟哌啶醇,结果显示,使用氟哌啶醇的患者术后 3 d 内 POD 发生率较对照组明显降低,并且 VAS 评分和 Ramsay 镇静评分都较对照组得到改善。

氟哌啶醇作为丁酰苯类抗精神病药,其通过阻断多巴胺 D2 受体,有效调节脑内多巴胺和乙酰胆碱的平衡,维持正常的神经功能,一方面直接减少中枢神经炎症反应对中枢海马神经元的损伤,减轻记忆功能和空间认知的受损^[10];另一方面也减少海马神经元树突棘突数量、形态及功能损伤,避免神经递质传递障碍所导致大脑功能失调^[11]。术后当天访视考虑麻醉药物的残留作用,对术后谵妄的评估可能存在偏差,术后谵妄的发生也都在术后 12 h 以后,故特地排除术后前 12 h,以 12 h 后开始计算第 1 天。术后烦躁和睡眠功能紊乱也与谵妄的发生率有密切的关系^[12],与 C 组比较,H 组术后 6 h 和 12 h 的 Ramsay 镇静评分明显升高,术后第 1 晚、第 2 晚睡眠质量评分明显降低。究其原因,氟哌啶醇

促进脑内多巴胺的转化从而起到镇静效应,改善了患者睡眠质量,从而可能对降低谵妄的发生率起到一定的辅助促进作用。

研究发现使用氟哌啶醇使得患者镇痛满意度相对提高,导致这一效应的具体机制不详,可能是氟哌啶醇与阿片类药物产生协同作用,增强阿片类药物的镇痛效能,也有可能是氟哌啶醇阻断谷氨酸受体离子型 NMDA 2B(NR2B),而 NR2B 被认为和疼痛的传导和病理性疼痛的形成有密切关系^[13]。良好的镇痛提高了患者舒适度。除此之外,由于氟哌啶醇阻断了多巴胺 D2 受体,产生良好的镇吐效应,还可有效地对抗阿片类药物所带来的恶心呕吐^[14]。

既往氟哌啶醇常因为可能引起锥体外系反应、血压下降等不良反应,甚至有可能存在导致致命的室性心律失常的风险而被临床所慎用。氟哌啶醇的不良反应多发生于长期大剂量应用氟哌啶醇的患者之中,本研究中使用氟哌啶醇剂量较小并采用 PCIA 注射的方式,保持稳定低水平血药浓度,故尚未发现心率失常(QT 间期延长、尖端扭转等)和明显的锥体外系反应,患者血流动力学也保持相对稳定。除此之外,有报道指出氟哌啶醇不良反应易发人群为儿童和青少年^[15]。

总之,氟哌啶醇具有镇静、镇吐、抗焦虑及改善睡眠质量等作用,围术期加入 PCIA 中使用可以有效降低老年髋关节置换手术患者 POD 的发生率,并且改善术后转归。

参 考 文 献

- [1] Trabold B, Metterlein T. Postoperative delirium: risk factors, prevention, and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(5): 1352-60.
- [2] Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*, 2014, 383(9920): 911-922.
- [3] Teslyar P, Stock VM, Wilk CM, et al. Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of post-operative delirium in elderly patients: a meta-analysis. *Psychosomatics*, 2013, 54(2): 124-31.
- [4] Hempenius L, Slaets JP, van Asselt D, et al. Outcomes of a geriatric liaison intervention to prevent the development of postoperative delirium in frail elderly cancer patients: report on a multicentre, randomized, controlled trial. *PLoS One*, 2013, 8(6): e64834.
- [5] Li J, Zhou J, Wan Y, et al. Association between ABO blood type and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing unilateral total hip arthroplasty surgery in China. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2584-2589.
- [6] Fan Y, Yuan L, Ji M, et al. The effect of melatonin on early postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth*, 2017, 39: 77-81.
- [7] Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med*, 2018, 379(26): 2506-2516.
- [8] Barbateskovic M, Kraus SR, Collet MO, et al. Haloperidol for delirium in critically ill patients-protocol for a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2018, 62(5): 712-723.
- [9] Shen YZ, Peng K, Zhang J, et al. Effects of haloperidol on delirium in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Princ Pract*, 2018, 27(3): 250-259.
- [10] Milrad SF, Hall DL, Jutagir DR, et al. Poor sleep quality is associated with greater circulating pro-inflammatory cytokines and severity and frequency of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) symptoms in women. *J Neuroimmunol*, 2017, 303: 43-50.
- [11] Noorafshan A, Karimi F, Kamali AM, et al. Could curcumin protect the dendritic trees of the CA1 neurons from shortening and shedding induced by chronic sleep restriction in rats. *Life Sci*, 2018, 198: 65-70.
- [12] Fadayomi AB, Ibala R, Bilotta F, et al. A systematic review and meta-analysis examining the impact of sleep disturbance on postoperative delirium. *Crit Care Med*, 2018, 46(12): e1204-e1212.
- [13] Zhuo M. Ionotropic glutamate receptors contribute to pain transmission and chronic pain. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt A): 228-234.
- [14] Porcelli S, Crisafulli C, Calabrò M, et al. Possible biomarkers modulating haloperidol efficacy and/or tolerability. *Pharmacogenomics*, 2016, 17(5): 507-529.
- [15] Slooff VD, van den Dungen DK, van Beusekom BS, et al. Monitoring haloperidol plasma concentration and associated adverse events in critically ill children with delirium: first results of a clinical protocol aimed to monitor efficacy and safety. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19(2): e112-e119.

(收稿日期:2018-09-09)