

· 综述 ·

术后谵妄及其生物标志物的研究进展

韩永正 郭向阳

术后谵妄(postoperative delirium, POD)是患者在经历手术麻醉后出现的急性神经精神综合征,主要表现为注意力下降和认知紊乱^[1]。对生物标志物的研究,有助于在病理生理学机制层面理解 POD 的发生发展。特异性标志物有助于 POD 的预测及诊断,对评估其严重程度和动态变化有重要指导意义。本文从神经递质、炎症因子、激素、代谢异常、电解质紊乱和基因位点 6 个方面对谵妄的生物标志物作一综述。

POD 的诊断与概况

POD 指发生在术后 7 天内或者出院前的谵妄,在苏醒室发生的谵妄为苏醒期谵妄,患者麻醉苏醒后是否存在清醒期,不影响 POD 的诊断^[2]。POD 发生率为 5.1%~52.2%,主要出现在术后 24~72 h,会提高老年患者阿尔兹海默病的发生率和死亡率^[3],给家庭和社会带来沉重的经济及医疗负担。

在美国精神病学学会制订的第 5 版《精神疾病诊断和统计手册》(diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5)中,谵妄被归类于神经认知障碍(neurocognitive disorders),其诊断包括 5 条标准:(1) 注意障碍,包括指向、集中、维持和转换能力下降;意识障碍,主要指对环境的定向力下降;(2) 症状在几小时或几天内进展,且一天内病情呈波动性表现;(3) 伴有记忆减退,定向力障碍,语言、视空间觉或感知觉障碍;(4) 在患者无昏迷的情况下,不能用其他已经存在的神经认知障碍来解释;(5) 可找到引起谵妄的证据,比如药物中毒或戒断、暴露于毒素、多种病因引起^[4]。术后谵妄临床分为活动抑制型、活动亢进型及混合型。活动抑制型约占 50%,主要表现为嗜睡,沉默不语,安静不动和认知分离,临床容易漏诊,延误治疗时机,预后较差;活动亢进型约占 25%,主要表现为行为躁动,烦躁不安,易激惹,突发攻击,幻觉和胡言乱语等症状,一般易为护士或家属关注;混合型约占 25%,即躁动和淡漠表现交替出现^[5]。

谵妄的评估分为两步:第 1 步,意识水平评估,采用躁动-镇静评分(Richmond agitation-sedation score, RASS),如果 RASS 为-4 分或-5 分,无法评估;如果>-4 分,进行第 2 步,意识内容评估,采用最常用的意识模糊评估量表(confusion assessment method, CAM)及记忆谵妄评估量表(memorial de-

lirium assessment scale, MDAS)对患者进行术后谵妄的诊断和严重程度分级:①急性起病,精神状态呈波动性改变;②注意力障碍;③意识水平改变(采用 RASS 评价);④思维混乱。如果满足①+②+③/④,则认为谵妄筛查为阳性^[6]。目前 POD 主要依赖主观诊断,缺乏客观评价指标,因而国内外学者在此方面做了积极探索。荷兰乌得勒支大学医学中心的 Numan 等^[7]研发了一种基于脑电图的谵妄监测仪,发现用三个电极进行 1 分钟单通道脑电图 δ 波相对频率(1~4 Hz)可以实现客观的 POD 检测,其 ROC 曲线的 AUC 值为 0.75。在检测位置和检测算法上不同于脑电双频谱指数(BIS),无论是否存在谵妄危险因素,均可使用该仪器。但其未来在临床大规模推广之前,仍需更多的研究结果支持。加强 POD 发生机制的研究,提高早期识别的水平,寻找生物标志物作为 POD 预测与诊断指标,已成为临床上亟待解决的重大问题。

POD 生物标志物

尽管术后谵妄(POD)和术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCDF)两者完全独立,但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^[8]。故本文虽以 POD 为综述对象,相关研究进展对 POCDF 的研究亦具有借鉴意义。

神经递质

1. 胆碱能-多巴胺系统

中枢胆碱能神经系统对意识的调控具有重要意义,乙酰胆碱作为中枢神经系统最重要的兴奋性神经递质,其信号传导与认知及学习记忆密切相关。老年患者脑功能减退,胆碱乙酰转移酶活性下降,而乙酰胆碱酯酶活性并无明显改变,最终结果为脑内乙酰胆碱浓度下降,多巴胺浓度增加。van 等^[9]对老年髋部骨折后发生 POD 患者的一项研究中发现其外周血抗胆碱能浓度明显增高。Yilmaz 等^[10]对 137 例行冠脉搭桥手术患者的研究发现,术中泵注多巴胺是冠脉搭桥术后患者发生谵妄的独立危险因素。多巴胺使用总剂量若超过 10 mg/kg,相对危险度(RR)为 2.37;多巴胺使用总剂量若超过 30 mg/kg,RR 为 3.55,大剂量多巴胺更容易引起 POD。

2. 单胺类递质

主要的单胺类递质包括 5-羟色胺、肾上腺素、去甲肾上腺素。5-羟色胺是中脑含量最多的单胺类神经递质,在空间学习和记忆等认知行为上起着重要作用。Qiu 等^[11]在大鼠的研究中发现:谵妄大鼠脑中 5-羟色胺浓度增加,选择性

5-羟色胺受体阻滞剂可明显逆转大鼠谵妄的症状。儿茶酚胺浓度增高可严重影响注意力,引起活动亢进型谵妄。

3. γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)

GABA 主要分布于大脑中黑质,是中枢神经系统中中介抑制性突触传递的重要神经递质。Yoshitaka 等^[12]对 ICU 患者的研究发现:术后第 2 天谵妄组患者外周血 GABA 浓度明显低于对照组。

炎症因子

谵妄多见于严重疾病患者,如脓毒症、创伤、术后等伴随全身炎症反应的状态。炎症因子可攻击血脑屏障,影响神经元活性,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。

1. 白细胞介素

Cape 等^[13]对急性髋关节骨折手术患者的研究发现:术后谵妄发生者脑脊液 IL-1 β 浓度比未发生谵妄者明显升高(1.74 pg/ml vs. 0.66 pg/ml, $P=0.03$),提示脑脊液 IL-1 β 的升高可作为谵妄早期预警的标志物。Capri 等^[14]对 351 例老年患者的研究发现:术前患者外周血 IL-6 的升高(≥ 9 pg/ml)与 POD 的发生关系密切;van 等^[15]对 100 例 ICU 患者不同途径的生物标志物进行研究,通过多元 Logistic 回归分析发现谵妄的发生与外周血 IL-8 浓度具有独立相关性。

2. CRP

CRP 是一种急性期蛋白,临床上广泛用于感染、炎症和组织损伤的标志物。Vasunilashorn 等^[16]对 560 位 70 岁以上行非心脏大手术患者的研究发现:术后第 2 天外周血 CRP 的明显升高与谵妄的发生密切相关。Pol 等^[17]对 277 例择期行血管手术的患者研究发现:如果外周血 CRP 浓度超过 50 mg/L,POD 发生风险增加 35%;如果外周血 CRP 浓度超过 100 mg/L,POD 发生风险增加 90%。CRP 通过刺激活化氧自由基,破坏血脑屏障,加重神经炎症反应,最终引发 POD。

3. TNF- α

Kazmierski 等^[18]对 113 例在体外循环支持下行冠脉搭桥术患者的研究发现:术后外周血 TNF- α 浓度升高与 POD 相关,其界值为 10.95 pg/ml。TNF- α 可上调 α -氨基羟甲基恶唑丙酸表面受体和磷酸肌醇 3 激酶依赖过程,降低突触抑制和认知功能。术后规律监测 TNF- α 有助于早期识别 POD 患者。

激素

1. 皮质醇

应激反应失调可导致糖皮质激素释放增多,过度表达的糖皮质激素可损伤脑功能,引起注意力和记忆力的紊乱,降低认知功能。Kazmierski 等^[19]对 113 例冠脉搭桥术患者研究发现:皮质醇可作为 POD 的预测指标,术前和术后皮质醇预测谵妄的界值分别为 353.55 nmol/L 和 994.1 nmol/L。

2. 褪黑素

褪黑素由松果体分泌,在睡眠-觉醒调节过程中,起着重要作用。褪黑素的前体是 5-羟色胺,其代谢产物 6-羟基

酸褪黑素(6-SMT)主要通过尿液排出体外。Balan 等^[20]针对尿液中 6-SMT 的研究发现:未发生谵妄患者尿液中 6-SMT 浓度正常,活动亢进型谵妄患者尿中 6-SMT 降低,而活动抑制型谵妄患者尿中 6-SMT 增高。由于褪黑素的分泌主要受到光线的调控,除了可以作为预测 POD 的生物标志物外,还可被设计成为预防谵妄的一个调控靶点。

代谢指标

陈芒芒等^[21]对老年髋部骨折患者术前的脑脊液分析发现:谵妄组与非谵妄组患者脑脊液血糖值差异无统计学意义,但谵妄组患者脑脊液乳酸浓度明显高于非谵妄组(1.82 $\pm$ 0.21 mmol/L vs. 1.42 $\pm$ 0.18 mmol/L, $P < 0.001$),表明术后谵妄的发生可能与大脑氧化代谢失衡相关。胰岛素样生长因子-1(insulinlike growth factors-1, IGF-1)具有神经保护作用,可调节神经元的发育、存活及增殖。IGF-1 表达浓度较低的患者,可能对各种原因引起的细胞毒性因子缺乏防御反应,因而增加了 POD 的易感性。Shen 等^[22]对老年胃肠道肿瘤行开腹手术的患者研究,发现术前 IGF-1 低浓度表达与 POD 的发生密切相关。未来可深入探索靶向干预 IGF-1 进而改善 POD 的可行性。

电解质

Wang 等^[23]对 582 例下肢骨科手术(粗隆间骨折内固定、股骨头置换、髌及膝关节置换)患者的研究发现,电解质紊乱患者 POD 发生风险是电解质正常患者的 2.38 倍,低钠血症和低钙血症(OR 值分别为 3.051 和 1.986)是 POD 的危险因素。

基因位点

1. 载脂蛋白(apolipoprotein-E, Apo-E)4 等位基因

Apo-E4 参与阿尔兹海默症患者脑内淀粉样斑块的形成,引起周围脑组织炎症反应,诱发谵妄。一项研究纳入了 656 例患者的 DNA,在校正了年龄、认知功能障碍和躯体功能受限后发现:与未携带 Apo-E4 等位基因者比较,携带者发生谵妄的 OR 值为 1.7,且携带 Apo-E4 等位基因者比未携带者,谵妄的持续时间更长^[24]。

2. 多巴胺相关基因

多巴胺受体 2 基因(DRD2)和多巴胺转运体基因(SLC6A3)与谵妄具有相关性。有研究发现,DRD2(rs6276、rs6277、rs2734839)是预测谵妄的独立危险因素。多巴胺转运体基因 SLC6A3 编码了多巴胺转运体,可进一步调节细胞外多巴胺浓度,其 AA 型基因 rs393795 通过降低大脑基底部多巴胺浓度,进而降低谵妄的发生风险^[25]。

3. Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)4

TLR 又称为脂多糖受体,通过激活 NF- κ B,进而激活以 TNF- α 等为中心的炎症因子,导致下游炎症因子的瀑布链式激活而产生一系列生物学效应。Jalleh 等^[26]认为通过 TLR-4 信号通路介导的小胶质细胞中中枢神经系统炎症是 POD 发生的重要机制。

小 结

术后谵妄的诊断需要专业量表进行评估,因而漏诊率较

高,在临床上不易被发现。寻找生物标志物的客观评价指标,已成为国际上相关研究的热点问题。由于血脑屏障的存在,脑脊液是目前最可能反映中枢神经系统遭到破坏引起生化改变的体液,但临床工作中脑脊液取材不便,使得 POD 相关研究进展缓慢。POD 患者脑内炎症反应、氧化应激会产生大量的炎性介质,破坏血脑屏障,脑内相关化学物质可出现在外周血中。通过外周血相关生物标志物的研究,对深入理解 POD 的病理生理机制有重大意义,可早期识别谵妄并评估其严重程度,同时也有助于谵妄防治药物的精准研发。

参 考 文 献

- [1] Vutsits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(11): 705-717.
- [2] Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*, 2018, 121(5): 1005-1012.
- [3] 吕晓春, 周雁. 膝关节置换患者术后谵妄的危险因素分析. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(3): 264-268.
- [4] Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(4): 192-214.
- [5] McDaniel M, Brudney C. Postoperative delirium: etiology and management. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18(4): 372-376.
- [6] 中华医学会老年医学分会. 老年患者术后谵妄防治中国专家共识. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(12): 1257-1262.
- [7] Numan T, van den Boogaard M, Kamper AM, et al. Delirium detection using relative delta power based on 1-minute single-channel EEG: a multicentre study. *Br J Anaesth* 2019, 122(1): 60-68.
- [8] Androsova G, Krause R, Winterer G, et al. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*. 2015, 7: 112.
- [9] Van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, et al. Dopamine administration is a risk factor for delirium in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *BMC Neurol*, 2009, 9: 21.
- [10] Yilmaz S, Aksoy E, Diken AI, et al. Dopamine administration is a risk factor for delirium in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(5): 493-498.
- [11] Qiu Y, Huang X, Huang L, et al. 5-HT(1A) receptor antagonist improves behavior performance of delirium rats through inhibiting PI3K/Akt/mTOR activation-induced NLRP3 activity. *IUBMB Life*, 2016, 68(4): 311-319.
- [12] Yoshitaka S, Egi M, Kanazawa T, et al. The association of plasma gamma-aminobutyric acid concentration with postoperative delirium in critically ill patients. *Crit Care Resusc*, 2014, 16(4): 269-273.
- [13] Cape E, Hall RJ, van Munster BC, et al. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: a role for interleukin-1 β in delirium after hip fracture. *J Psychosom Res*, 2014, 77(3): 219-225.
- [14] Capri M, Yani SL, Chattat R, et al. Pre-Operative, high-IL-6 blood level is a risk factor of post-operative delirium onset in old patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5: 173.
- [15] van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction: indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Crit Care*, 2011, 15(6): R297.
- [16] Vasunilashorn SM, Dillon ST, Inouye SK, et al. High C-reactive protein predicts delirium incidence, duration, and feature severity after major noncardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(8): e109-e116.
- [17] Pol RA, van Leeuwen BL, Izaks GJ, et al. C-reactive protein predicts postoperative delirium following vascular surgery. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28(8): 1923-1930.
- [18] Kazmierski J, Banys A, Latek J, et al. Raised IL-2 and TNF- α concentrations are associated with postoperative delirium in patients undergoing coronary-artery bypass graft surgery. *Int Psychogeriatr*, 2014, 26(5): 845-855.
- [19] Kazmierski J, Banys A, Latek J, et al. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Crit Care*, 2013, 17(2): R38.
- [20] Balan S, Leibovitz A, Zila SO, et al. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2003, 15(3): 363-366.
- [21] 陈芒芒, 高宏梁, 黄力鹏, 等. 老年人髋部骨折术后急性期谵妄和脑脊液神经元特异性烯醇化酶、乳酸水平的相关性. *浙江创伤外科*, 2016, 21(1): 104-106.
- [22] Shen H, Shao Y, Chen J, et al. Insulin-like growth factor-1, a potential predictive biomarker for postoperative delirium among elderly patients with open abdominal surgery. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(38): 5879-5883.
- [23] Wang LH, Xu DJ, Wei XJ, et al. Electrolyte disorders and aging: risk factors for delirium in patients undergoing orthopedic surgeries. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 418.
- [24] Van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, et al. The association between delirium and the apolipoprotein E epsilon 4 allele: new study results and a meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, 17(10): 856-862.
- [25] van Munster BC, de Rooij SEJA, Yazdanpanah M, et al. The association of the dopamine transporter gene and the dopamine receptor 2 gene with delirium, a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 153B(2): 648-655.
- [26] Jalleh R, Koh K, Choi B, et al. Role of microglia and toll-like receptor 4 in the pathophysiology of delirium. *Med Hypotheses*, 2012, 79(6): 735-739.

(收稿日期: 2019-01-12)