

· 临床研究 ·

食管癌患者术前睡眠障碍与术后谵妄的相关性

曹袁媛 刘欢 陈宝璇 慎紫玉 徐远远 董育山 王平 顾尔伟

【摘要】 目的 探讨食管癌根治术患者术前睡眠障碍与术后谵妄(POD)的相关性,以及睡眠参数与 POD 的关系。**方法** 选择 2019 年 9—12 月择期行食管癌根治术患者 97 例,男 71 例,女 26 例,年龄 60~75 岁,ASA I 或 II 级。根据是否发生 POD 将患者分为两组:未发生 POD 组(nPOD 组)和发生 POD 组(POD 组)。采用双腔支气管插管全身麻醉,术中维持血流动力学平稳、采用小潮气量肺保护性通气策略,术后采用患者自控静脉镇痛(PCA)。术前 1 d 采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评价睡眠质量,并记录入睡时间、觉醒次数、觉醒时间、睡眠时间等睡眠参数。术后 1~7 d 采用意识评估(CAM)量表进行认知功能评估。**结果** 术后 7 d 内共有 24 例(25%)患者发生 POD。与 nPOD 组比较,POD 组术前合并睡眠障碍发生率明显升高,觉醒次数明显增多,觉醒时间明显延长,有效睡眠时间明显缩短,觉醒占总睡眠比例(WASO)明显升高($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,觉醒次数增加($OR = 3.868, 95\%CI 1.645 \sim 9.006, P = 0.002$)和有效睡眠时间缩短($OR = 3.802, 95\%CI 1.577 \sim 9.174, P = 0.003$)是 POD 的独立危险因素。**结论** 术前合并睡眠障碍的食管癌根治术患者发生 POD 风险增加,睡眠中断以及有效睡眠时间缩短进一步增加 POD 发生风险。

【关键词】 睡眠障碍;睡眠中断;觉醒;术后谵妄

Association between preoperative fragmented sleep and postoperative delirium in patients with esophageal cancer CAO Yuanyuan, LIU Huan, CHEN Baoxuan, SHEN Ziyu, XU Yuanyuan, DONG Yushan, WANG Ping, GU Erwei. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: GU Erwei, Email: ay_guew_mz@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between preoperative sleep disorders and postoperative delirium (POD), and what sleep parameters are related to the occurrence of delirium. **Methods** Ninety-seven patients undergoing elective radical resection of esophageal cancer from September to December 2019 were selected, who were divided into two groups: group nPOD and group POD. Pittsburgh sleep quality index (PSQI) was evaluated one day preoperatively, including the time of falling in sleep, awakening time, frequency of being awake, and sleep time. All patients received general anesthesia with bronchocatheter. Protective ventilation strategy with low tidal volume was conducted during the operation. Patient controlled intravenous analgesia was used postoperatively. Postoperative delirium was evaluated by the confusion assessment method (CAM) scale on 1–7 days after surgery. **Results** There were 24 patients (25%) assessed as POD within 7 days after operation. The incidence of preoperative sleep disorder and awakening time, frequency of awake, total sleep time, effective sleep time, waking up after sleep on set (WASO) were higher in group POD compared to group nPOD ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that frequency of being awake increase ($OR = 3.868, 95\% CI 1.645 \sim 9.006, P = 0.002$) and the decrease of effective sleep time ($OR = 3.802, 95\% CI 1.577 \sim 9.174, P = 0.003$) were the independent risk factors of POD. **Conclusion** Fragmentary sleep and the decrease of effective sleep time are independent risk factors for POD in patients with esophageal cancer.

【Key words】 Sleep disorder; Fragmented sleep; Awake; Postoperative delirium

DOI:10.12089/jca.2021.07.012

基金项目:安徽医科大学大学生创新创业项目省级立项(S201910366029)

作者单位:230022 合肥市,安徽医科大学第一附属医院麻醉科(曹袁媛、刘欢、顾尔伟);安徽医科大学第一临床学院麻醉学专业(陈宝璇、慎紫玉、徐远远、董育山);安徽医科大学创新创业训练学院(王平)

通信作者:顾尔伟,Email: ay_guew_mz@163.com

术后谵妄(postoperative delirium, POD)是外科手术新发的以损害注意力和认知功能为主要特点的神经、精神综合征,是高龄患者术后常见的并发症。POD 增加其他并发症的发生率,延长住院时间,与死亡率密切相关^[1-2],甚至演变成长期的认知功能受损^[3]。围术期因环境改变、疼痛和焦虑,患

者常合并睡眠障碍^[4]。Leung 等^[5]研究表明,入院前睡眠障碍可能增加 POD 的发生,且入院后睡眠紊乱进一步增加 POD 的风险。然而,POD 与何种睡眠参数的改变有关,目前尚不清楚。本研究拟在食管癌手术患者中观察术前睡眠障碍和不同睡眠参数与 POD 的关系,为临床提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(PJ2019-03-11),于中国临床试验中心注册(ChiCTR1900026038)。选择 2019 年 9—12 月择期行食管癌根治术患者,性别不限,年龄 60~75 岁,ASA I 或 II 级。排除标准:严重心肺肝肾等系统疾病,中枢神经系统疾病,神经精神疾病,严重呼吸系统疾病或呼吸衰竭,严重酸碱平衡内环境紊乱,药物或酒精依赖病史,病态肥胖(BMI>30 kg/m²),听力障碍,交流困难。根据术后 1~7 d 内是否发生 POD 将患者分为两组:未发生 POD 组(nPOD 组)和发生 POD 组(POD 组)。

麻醉方法 术前常规禁饮禁食 8 h,入室后开放上肢静脉通道,监测 BP、ECG 和 SpO₂。选择双腔支气管导管全身麻醉,诱导前行桡动脉穿刺测有创动脉血压。麻醉诱导:依次静脉注射咪达唑仑 0.02 mg/kg、舒芬太尼 0.4~0.6 mg/kg、丙泊酚 1~2 mg/kg 和顺式阿曲库铵 0.2~0.3 mg/kg。诱导期给予羟乙基淀粉 6~8 ml/kg 补充容量,肌松完全后进行双腔气管导管插管,采用纤维支气管镜辅助定位。麻醉维持:持续泵注丙泊酚 4~6 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.2~0.5 μg·kg⁻¹·h⁻¹,间断追加舒芬太尼、顺式阿曲库铵。术中采用小潮气量肺保护性通气策略:双肺通气时 V_T 6~8 ml/kg,单肺通气时 V_T 4~6 ml/kg,PEEP 5 cmH₂O,术中 30 min 间断手法膨肺;维持 SpO₂>90%、P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg;单肺通气结束时进行手法肺复张。术中输注复方乳酸钠 4~6 ml·kg⁻¹·h⁻¹,根据血流动力学和尿量的变化,给予相应的血管活性药物。当患者 MAP 下降幅度大于基础值 20%时,静脉注射去氧肾上腺素,每次 40~80 μg;当 MAP 升高幅度大于基础值 20%时,静脉注射尼卡地平 0.1~0.2 mg;当 HR 下降幅度大于基础值的 20%时,给予静脉注射阿托品 0.3~0.5 mg;若血压下降幅度大于基础值 20%同时合并 HR 下降幅度大于基础值的 20%时,可酌情静脉给予麻黄碱,每次 6 mg。

术毕静脉注射氟比洛芬酯 100 mg,随后行患者

自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)。镇痛泵配方:舒芬太尼 7.5 μg/kg、氟比洛芬酯 200~250 mg 加生理盐水稀释至 250 ml。手术结束后转入麻醉恢复室(postanesthesia care unit, PACU),待拔除气管导管、Steward 苏醒评分>4 分时转入病房。

观察指标 记录麻醉时间、液体输注量、咪达唑仑剂量、尿量以及麻黄碱使用情况等。计算查尔森合并症指数(Charlson comorbidity index, CCI)^[5]。术前 1 d 完成匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分量表,评估术前近两周睡眠情况,PSQI>7 分^[6]者为睡眠障碍,同时记录 PSQI 评分量表各项睡眠参数(入睡时间、觉醒次数、觉醒时间、睡眠时间)等,计算觉醒时间占总睡眠时间的百分比(wake after sleep onset, WASO)。术后 1~7 d 采用意识评估(the confusion assessment method, CAM)量表进行 POD 的评估与诊断。

统计分析 预试验中我院食管癌根治术后 POD 发生率为 23.3%(7/30),依据参考文献^[5]提供的 RR 值为 2.14,当 α=0.05,1-β=0.8 时,估算总样本量为 96 例。采用 SPSS 19.0 进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验;偏态分布计量资料以中位数(*M*)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ² 检验。对因变量 POD 进行对数转换后,进行二分类 Logistic 回归分析估计风险比(OR)。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究最终纳入患者 97 例,两组患者性别、年龄、身高、体重、ASA 分级、术前合并症、CCI 评分、麻醉时间、术中尿量、咪达唑仑剂量、麻黄碱使用率和液体输注量差异无统计学意义(表 1)。

与 nPOD 组比较,POD 组术前合并睡眠障碍发生率明显升高,觉醒次数明显增多,觉醒时间明显延长,有效睡眠时间明显缩短,WASO 明显升高(P<0.05)。两组入睡时间、总睡眠时间差异无统计学意义(表 2)。

将单因素分析中 P<0.3^[5]的指标作为自变量建立二分类 Logistic 回归模型,考虑变量间共线性的情况,采用 Backward LR 方法筛选变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,觉醒次数增加和有效睡眠时间缩短是 POD 的独立危险因素(表 3)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	nPOD 组 (n=73)	POD 组 (n=24)	P 值
男/女(例)	54/19	17/7	0.763
年龄(岁)	68.8±5.2	71.6±4.7	0.051
身高(cm)	167.2±5.7	165.6±6.7	0.363
体重(kg)	62.1±10.4	61.3±10.3	0.717
ASA I/II/III级(例)	1/42/30	0/12/12	0.656
术前合并症[例(%)]	39(53)	12(50)	0.477
糖尿病	9(12)	5(21)	0.304
高血压	23(32)	8(33)	0.868
COPD	6(8)	2(8)	—
心律失常	1(1)	2(8)	—
CCI 评分(分)	2.6±0.7	2.92±0.7	0.079
麻醉时间(min)	376.1±360.6	320.1±79.9	0.254
术中尿量(ml)	617.1±911.5	547.9±178.4	0.713
咪达唑仑用量(mg)	1.3±0.3	1.4±0.4	0.381
使用麻黄碱[例(%)]	2(3)	1(1)	—
液体输注量(ml)	1 523.3±443.1	1 620.8±447.2	0.353

表 2 两组患者睡眠相关指标的比较

指标	nPOD 组 (n=73)	POD 组 (n=24)
术前睡眠障碍[例(%)]	8(11)	12(50) ^a
入睡时间(h)	0.3±0.2	0.5±0.3
觉醒次数(次)	1(1~5)	2(1~5) ^a
觉醒时间(h)	1.6±1.1	2.3±1.1 ^a
总睡眠时间(h)	9.4±1.0	9.1±1.1
有效睡眠时间(h)	7.5±1.2	6.4±1.3 ^a
WASO(%)	16.9±11.0	25.6±12.9 ^a

注:与 nPOD 组比较,^aP<0.05

表 3 POD 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	OR	95%CI	P 值
觉醒次数每增加 1 次	3.868	1.645~9.066	0.002
有效睡眠时间每减少 1 h	3.802	1.577~9.174	0.003
WASO 每增加 1%	0.914	0.827~1.011	0.081

讨 论

本研究 PSQI 评分较高的患者中,尽管入睡时间、总睡眠时间和有效睡眠时间未明显下降,然而约 1/4 卧床时间为觉醒时间,说明围术期术前睡眠障碍以频繁觉醒的睡眠中断为主要特点。随着年龄增加卧床时间更长,而有效睡眠时间却更少,睡眠效率较低^[7]。同时年龄增加也是 POD 的重要影响因素之一^[8-9],随着年龄增大而出现的认知损害、合并疾病、感觉障碍、营养不良、器官功能下降等,使全麻手术患者 POD 发生率与年龄呈正相关^[10-12]。然而本研究中年龄最终并不是 POD 的独立危险因素。这表明除年龄因素外,POD 可能与其一般情况、器官功能以及睡眠情况更为密切。

睡眠结构的改变已被证明是中长期认知障碍的预测因素^[13],然而由于睡眠障碍与谵妄间共同的危险因素,如老年、神经认知功能减退等,使得难以辨别睡眠的改变是谵妄发展的早期症状还是作为谵妄的促发因素^[14],二者之间因果关系的方向并不确定。围术期采用药物^[15]或非药物措施^[16]改善睡眠能够降低 POD 发生率的研究则进一步证实了此观点。本研究中采集的术前近两周睡眠情况,所有患者既往无认知功能减退病史,结果验证了睡眠障碍是谵妄的危险因素。

除睡眠、年龄、手术种类等因素之外,围麻醉期使用的镇静药物如苯二氮䓬类或全身麻醉药物剂量也是术后早期认知功能损伤的风险因素^[17]。本研究中咪达唑仑用量并非 POD 的危险因素,然而,不同咪达唑仑的剂量对 POD 的影响目前仍存在争议:在大样本心脏手术的研究中,降低围术期咪达唑仑的使用量并未明显降低 POD 的发生率^[18]。而在老年患者腹部手术中,相较于使用大剂量或者不用,单次使用小剂量咪达唑仑(0.02 mg/kg)联合静脉麻醉有利于术中循环的稳定、减少麻醉药物总量和谵妄发生率^[19]。另外,既往有关术后谵妄的绝大部分研究均缺乏对睡眠情况的监测与评估,未将睡眠这一因素纳入研究与分析中,这可能是研究结果不统一的原因之一。睡眠障碍患者对常见全身麻醉药物如丙泊酚^[6]、七氟醚^[20]的敏感性均下降,表明该类人群往往需要更多的麻醉药物达到与正常睡眠者相同的麻醉深度^[21]。因此,镇静或全麻药物引起的谵妄风险增加可能与其本身潜在的睡眠中断情况有关。

本研究存在以下不足:(1)POD 的发生有众多

的潜在因素,然而鉴于在最大似然估计和完全分离下模型不稳定,本研究回归分析中并未完全将相关的影响因素作为协变量纳入研究,只将单变量分析中可能存在相关性的变量作为协变量。(2)2017 年欧洲麻醉学会 POD 指南已将术后疼痛情况作为 POD 的重要危险因素之一^[22]。鉴于所有患者接受同一类型手术,术后也采用统一标准进行镇痛治疗,故并未观察术后疼痛。而术后疼痛因素作为协变量参与睡眠障碍增加 POD 的发生,需进一步研究。

综上所述,食管癌根治术患者术前合并睡眠障碍,尤其伴随觉醒次数增多、有效睡眠时间缩短,是 POD 的独立危险因素。

参 考 文 献

- [1] Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 2010, 304(4): 443-451.
- [2] Zenilman ME. Delirium: an important postoperative complication. *JAMA*, 2017, 317(1): 77-78.
- [3] Kerr CW, Donnelly JP, Wright ST, et al. Progression of delirium in advanced illness: a multivariate model of caregiver and clinician perspectives. *J Palliat Med*, 2013, 16(7): 768-773.
- [4] Wesseliuss HM, van den Ende ES, Almsa J, et al. Quality and quantity of sleep and factors associated with sleep disturbance in hospitalized patients. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(9): 1201-1208.
- [5] Leung JM, Sands LP, Newman S, et al. Preoperative sleep disruption and postoperative delirium. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(8): 907-913.
- [6] Cao Y, Zhang L, Peng X, et al. Increased minimum alveolar concentration-awake of sevoflurane in women of breast surgery with sleep disorders. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 17.
- [7] Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 2004, 27(7): 1255-1273.
- [8] 张竞超, 张丁恺, 郭龙辉, 等. 心脏外科手术后谵妄的危险因素分析. *中华胸心血管外科杂志*, 2019, 35(1): 29-32.
- [9] Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med*, 2017, 377(15): 1456-1466.
- [10] Delaney A, Hammond N, Litton E. Preventing delirium in the intensive care unit. *JAMA*, 2018, 319(7): 659-660.
- [11] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. IS-POCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861.
- [12] Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*, 2012, 367(1): 30-39.
- [13] Song Y, Blackwell T, Yaffe K, et al. Relationships between sleep stages and changes in cognitive function in older men: the MrOS Sleep Study. *Sleep*, 2015, 38(3): 411-421.
- [14] 徐钊, 张玉明, 杨瑞, 等. 术前连续髂筋膜间隙阻滞对老年髋部骨折患者围术期睡眠质量及术后谵妄的影响. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(10): 953-957.
- [15] Huyen T, Hu X, Peng H, et al. Perioperative dexmedetomidine reduces delirium in elderly patients after lung cancer surgery. *Psychiatr Danub*, 2019, 31(1): 95-101.
- [16] Kamdar BB, King LM, Collop NA, et al. The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU. *Crit Care Med*, 2013, 41(3): 800-809.
- [17] Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM, et al. Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC Geriatr*, 2017, 17(1): 298.
- [18] Spence J, Belley-Côté E, Jacobssohn E, et al. Restricted versus liberal intraoperative benzodiazepine use in cardiac anaesthesia for reducing delirium (B-Free Pilot): a pilot, multicentre, randomised, cluster crossover trial. *Br J Anaesth*, 2020, 125(1): 38-46.
- [19] 刘明国. 小剂量咪达唑仑对老年下腹部短小手术患者术后谵妄的影响. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(2): 204-207, 210.
- [20] 曹袁媛, 程岑, 汪欢, 等. 睡眠障碍患者血浆食欲素 A 对丙泊酚靶控输注效应室靶浓度的影响. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(2): 160-164.
- [21] 周俊辉, 刘晓乐, 房芳, 等. 术前睡眠质量对老年患者无痛结肠镜检查术中丙泊酚用量的影响. *中国内镜杂志*, 2020, 26(4): 1-7.
- [22] 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.

(收稿日期:2020-10-09)