

· 临床研究 ·

高原患者髋关节置换术后谵妄的危险因素分析

叶晓莉 尚凯茜 孙琪荣 李卓柠 夏宗敬 王辉

【摘要】 目的 探讨全麻下行髋关节置换术的高原患者发生术后谵妄(POD)的危险因素。**方法** 选择择期行全麻髋关节置换术的高原患者 1 010 例,男 373 例,女 637 例,年龄 24~76 岁,BMI 19.0~34.7 kg/m²,ASA I—III 级。根据术后 7 d 内是否发生谵妄分为两组:POD 组和非 POD 组,采用多因素 Logistic 回归分析确定行髋关节置换术的高原患者发生 POD 的相关危险因素。**结果** 术后 7 d 内有 120 例(11.9%)患者发生 POD。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄(每增加 10 岁,OR=2.106,95%CI 1.616~2.745, $P<0.001$)、脑梗死病史(OR=9.712,95%CI 3.620~26.055, $P<0.001$)、术后中重度疼痛(OR=6.826,95%CI 2.991~15.578, $P<0.001$)以及常居海拔高度 3 500~4 500 m(OR=2.844,95%CI 1.448~5.587, $P=0.002$)和高原红细胞增多症(OR=5.374,95%CI 3.900~7.404, $P<0.001$)是发生 POD 的危险因素。**结论** 年龄、脑梗死病史、术后中重度疼痛以及常居海拔高度 3 500~4 500 m 和高原红细胞增多症是高原患者全麻下髋关节置换发生 POD 的危险因素。

【关键词】 高原;危险因素;术后谵妄;髋关节置换术;全身麻醉

Risk factors of postoperative delirium in patients from high altitude undergoing total hip arthroplasty YE Xiaoli, SHANG Kaixi, SUN Qirong, LI Zhuoning, XIA Zongjing, WANG Hui. Department of Anesthesiology, Hospital of Chengdu Office of People's Government of Tibetan Autonomous Region & West China Hospital Sichuan University Tibet Chengdu Branch Hospital, Chengdu 610041, China Corresponding author: SHANG Kaixi, Email: shang_2310@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the risk factors of postoperative delirium (POD) in patients from high altitude undergoing total hip arthroplasty. **Methods** A total of 1 010 patients undergoing elective general anesthesia for total hip arthroplasty, 373 males and 637 females, aged 24–76 years, BMI 19.0–34.7 kg/m², ASA physical status I—III, were retrospectively analyzed. The patients were divided into two groups according to whether POD occurred during 7 days after surgery: POD group and non-POD group. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors of POD in patients from high altitude undergoing total hip arthroplasty. **Results** The total POD occurred in 120 patients (11.9%). Multivariate logistic regression analysis showed that every additional 10 years of age (OR=2.106, 95% CI 1.616–2.745, $P<0.001$), history of cerebral infarction (OR=9.712, 95% CI 3.620–26.055, $P<0.001$), moderate to severe postoperative pain (OR=6.826, 95% CI 2.991–15.578, $P<0.001$) as well as resident altitude 3 500–4 500 m (OR=2.844, 95% CI 1.448–5.587, $P=0.002$) and high altitude polycythemia (OR=5.374, 95% CI 3.900–7.404, $P<0.001$) were the risk factors of POD. **Conclusion** Age, history of cerebral infarction, moderate to severe postoperative pain, as well as resident altitude 3 500–4 500 m and high altitude polycythemia are the risk factors of POD in patients from high altitude undergoing total hip arthroplasty.

【Key words】 High altitude; Risk factors; Postoperative delirium; Hip arthroplasty; General anesthesia

术后谵妄(postoperativedelirium, POD)是术后认知功能损害的一种表现形式,也是全麻手术后常

见并发症之一^[1]。全麻下髋关节置换术 POD 的发病率达 10%~62%,严重影响患者的功能恢复并延长住院时间^[2-3]。全球约有 8 300 万人长期生活在海拔 2 500 m 以上地区^[4],由于长期暴露于慢性缺氧环境,大脑和神经系统极易受低氧的影响而损伤^[5]。高原缺氧对认知功能有明确的损害,并随海拔高度增加而加重^[6]。谵妄与大脑功能的持续损伤有明确的相关性^[7],而高海拔缺氧会导致大脑功

DOI:10.12089/jca.2023.02.011

基金项目:西藏自治区自然科学基金项目(XZ202001ZR0045G, XZ202101ZR0049G)

作者单位:610041 成都市,西藏自治区人民政府驻成都办事处医院 四川大学华西医院西藏成都分院麻醉科(叶晓莉、尚凯茜、李卓柠、夏宗敬、王辉);四川大学华西医院麻醉手术中心(孙琪荣)

通信作者:尚凯茜,Email: shang_2310@163.com

能的持续损伤。本研究通过回顾性分析在全麻下行髋关节置换术高原患者的围术期资料,探究高原患者髋关节置换术后发生 POD 的危险因素,以期为临床预防高原患者发生 POD 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通过(2021 年科研第 61 号)。回顾性收集 2018 年 1 月至 2021 年 12 月择期全麻下行髋关节置换术的高原患者,性别不限,年龄 ≥ 18 岁, BMI ≤ 35 kg/m², ASA I—III 级, 长期生活(超过 20 年)在海拔 $\geq 2\,500$ m 的地区。排除标准:既往有痴呆、帕金森或精神病史,术前 1 周内使用皮质类固醇激素,术中未使用神经阻滞,术前存在认知功能障碍,无法获得主要信息和结局指标。

麻醉方法 入室后监测 ECG、BP、SpO₂、BIS 和体温。麻醉诱导:依次静脉注射咪达唑仑 0.03~0.05 mg/kg、舒芬太尼 0.3~0.6 μ g/kg、丙泊酚 1.3~2.6 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.3~0.4 mg/kg 或罗库溴铵 0.5~1.0 mg/kg。麻醉诱导后采用单腔气管插管接机械通气,通气参数: V_T 8 ml/kg, I:E 1:2, FiO₂、RR 和呼气末正压的选择由麻醉科医师决定。麻醉维持:七氟醚 0.8~1.0 MAC、瑞芬太尼 0.1~0.2 μ g·kg⁻¹·min⁻¹, 维持 BIS 40~60, 手术结束前停用麻醉药。所有患者在术中限制性液体治疗标准化,全程使用晶体液 4~6 ml·kg⁻¹·h⁻¹,必要时给予胶体液。术后拔管入 PACU 观察,达到 PACU 转出标准后转移到病房。

数据收集 通过医院电子病历信息管理系统、麻醉手术临床信息系统、手术后随访数据库及临床研究数据库获取患者基线资料、麻醉手术资料及术后临床结局资料。患者术前基线资料包括:性别、年龄、BMI、ASA 分级、居住地海拔高度、慢性阻塞性肺疾病史(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、糖尿病史、高血压病史、脑梗死病史、高原红细胞增多症(high altitude polycythemia, HAPC)(青海诊断标准:男性 Hb>210 g/L,女性 Hb>190 g/L)^[8]以及文化程度。术中资料包括:手术方式、麻醉方式、麻醉时间、术中使用神经组织(高位髂筋膜神经阻滞 0.375%罗哌卡因 40 ml),术中麻醉药物和切皮前是否静脉注射地塞米松的情况等。术后资料包括:术后每日上午(术后住院时间<7 d 的患者通过电话评估)评估重症监护病房谵妄评分(confusion assessment method for the intensive care

unit, CAM-ICU)^[9]和术后疼痛数字评分(numerical rating scale, NRS),记录患者术后非计划入 ICU、术后再插管以及术后住院时间等结局指标。

根据是否发生 POD 将患者分为两组:POD 组和非 POD 组。POD 的评估采用 CAM-ICU 评分法。CAM-ICU 诊断 POD 的 4 个特征:①精神状态的急性改变或波动;②注意力不集中;③思维紊乱;④意识水平改变,同时符合特征①、②、③或④即符合 POD 的诊断^[10]。次要结局指标包括:非计划入 ICU 情况、再次插管情况和总住院时间、术后 7 d(术后住院时间<7 d 的患者通过电话评估)总体中重度疼痛。疼痛评估采用 NRS 评分法,按 0~10 分次序表达疼痛程度,0 分,无痛;1~3 分,轻度疼痛(疼痛不影响睡眠);4~6 分,中度疼痛;7~9 分,重度疼痛(不能入睡或者睡眠中痛醒);中重度疼痛定义为 NRS 评分 ≥ 4 分。

统计分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。连续变量先采用 Shapiro-Wilk 检验行正态分布检验,正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(*M*)和四分位间距(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 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$, 将术前及术中资料作为协变量纳入单因素分析,将单因素分析中 $P<0.1$ 或研究者认为有意义的变量纳入多因素 Logistic 回归模型中,校正相关混杂因素,筛选发生 POD 的相关危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入择期全麻下行髋关节置换术的患者 1 648 例,其中,未生活在海拔 2 500 m 以上的患者 258 例,年龄<18 岁的患者 12 例,ASA 分级>III 级 7 例,既往有痴呆、帕金森和精神病史的患者 9 例,术前 1 周内使用皮质内固醇激素的患者 158 例,术中未使用神经阻滞的患者 57 例,术前存在认知功能障碍的患者 27 例,无法获取主要信息和结局指标的患者 110 例。最终纳入患者 1 010 例。术后 7 d 内有 120 例(11.9%)患者发生 POD。与非 POD 组比较,POD 组年龄 ≥ 65 岁、ASA 分级、居住海拔高度更高及存在 COPD、糖尿病、脑梗死和 HAPC 病史的比例明显升高,切皮前静脉使用地塞米松的比例降低,非计划入 ICU 率、再插管率明显升高,住院时间

明显延长 ($P < 0.05$) (表 1)。

与非 POD 组比较, POD 组术后第 1 天、第 3 天及术后 7 d 内中重度疼痛总发生率均明显升高 ($P < 0.05$) (表 2)。

多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄 (每增加 10 岁, $OR = 2.106$, 95% CI 1.616 ~ 2.745, $P < 0.001$)、脑梗死病史 ($OR = 9.712$, 95% CI 3.620 ~ 26.055, $P < 0.001$)、术后中重度疼痛 ($OR = 6.826$, 95% CI 2.991 ~ 15.578, $P < 0.001$) 以及常居海拔高度 3 500 ~ 4 500 m ($OR = 2.844$, 95% CI 1.448 ~ 5.587, $P = 0.002$) 和 HAPC ($OR = 5.374$, 95% CI 3.900 ~ 7.404, $P < 0.001$) 是 POD 的危险因素。切皮前静脉使用地塞米松是 POD 的保护因素 ($OR =$

0.587, 95% CI 0.360 ~ 0.959, $P = 0.033$) (表 3)。

讨 论

POD 是术后 7 d 内或出院前出现的急性认知功能改变, 表现为随时间波动的意识变化和注意力不集中^[1]。POD 的发生与术后并发症增加、术后住院时间延长、功能恢复延迟等不良预后有关, 并导致认知能力下降、痴呆风险增加等远期不良事件^[10]。

本研究结果表明, 高原患者的自身因素如年龄、糖尿病史和脑梗死病史, 以及术后中重度疼痛是髋关节置换术患者发生 POD 的危险因素, 这与既往研究^[11-12]一致。另外, 本研究结果显示, 与高原相关的因素包括常居海拔高度 3 500 ~ 4 500 m 和

表 1 两组患者一般情况及术后结局指标的比较

指标	POD 组 (<i>n</i> = 120)	非 POD 组 (<i>n</i> = 890)	<i>P</i> 值	指标	POD 组 (<i>n</i> = 120)	非 POD 组 (<i>n</i> = 890)	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.178	高血压	30(35.9)	272(30.6)	0.212
男	51(42.5)	322(36.2)		糖尿病	21(17.5)	72(8.1)	0.001
女	69(57.5)	568(63.8)		脑梗死	16(3.1)	10(1.1)	<0.001
年龄[例(%)]			<0.001	HAPC	56(46.7)	38(4.3)	<0.001
<65 岁	39(32.5)	614(69.0)		文化程度[例(%)]			0.133
≥65 岁	81(67.5)	276(31.0)		小学及以下	32(26.7)	219(24.6)	
BMI[例(%)]			0.944	初中	34(28.3)	348(39.1)	
<25 kg/m ²	31(30.7)	227(25.5)		高中	37(30.8)	224(25.2)	
≥25 kg/m ²	89(74.2)	662(74.5)		大学及以上	17(14.2)	99(11.1)	
ASA 分级[例(%)]			<0.001	麻醉时间(min)	150.0 (130.0~190.0)	150.0 (125.0~180.0)	0.567
I 级	1(0.8)	34(3.8)		手术时间(min)	110.0 (90.0~133.8)	100.0 (85.0~135.0)	0.476
II 级	82(68.3)	730(82.0)		咪达唑仑(mg)	2.0 (2.0~2.0)	2.0 (2.0~2.0)	0.835
III 级	37(30.8)	126(14.2)		舒芬太尼(μg)	27.5 (23.0~30.5)	27.5 (22.5~30.5)	0.425
海拔高度[例(%)]			<0.001	瑞芬太尼(μg)	505.0 (380.0~595.0)	490.0 (365.0~585.0)	0.136
2 500~<3 500 m	12(10.0)	334(37.5)		地塞米松[例(%)]	53(44.2)	501(56.3)	0.012
3 500~<4 500 m	93(77.5)	502(56.4)		结局指标			
≥4 500 m	15(12.5)	54(6.1)		非计划入 ICU[例(%)]	14(11.7)	9(1.0)	<0.001
术前病史[例(%)]				再插管[例(%)]	6(5.8)	0(0)	<0.001
COPD	21(17.5)	91(10.2)	0.017	术后住院时间(d)	6.5(5.0~9.0)	5.0(4.0~7.0)	<0.001

表 2 两组患者术后中重度疼痛发生情况的比较[例(%)]

组别	例数	术后第 1 天	术后第 3 天	累计
POD 组	120	11(9.2) ^a	8(6.7) ^a	19(15.8) ^a
非 POD 组	890	19(2.1)	6(0.7)	25(2.8)

注:与非 POD 组比较,^a $P<0.05$

表 3 多因素 Logistic 回归分析 POD 的危险因素

因素	OR(95%CI)	P 值
年龄(每增加 10 岁)	2.106(1.616~2.745)	<0.001
居住海拔		
2 500~<3 500 m	参考值	
3 500~<4 500 m	2.844(1.448~5.587)	0.002
≥4 500 m	1.442(0.499~4.171)	0.499
ASA 分级		
I 或 II 级	参考值	
III 级	1.042(0.547~1.986)	0.899
COPD	0.702(0.338~1.459)	0.343
糖尿病	1.724(0.860~3.456)	0.125
脑梗死	9.712(3.620~26.055)	<0.001
HAPC	5.374(3.900~7.404)	<0.001
中重度疼痛	6.826(2.991~15.578)	<0.001
静脉注射地塞米松	0.587(0.360~0.959)	0.033

HAPC 也是高原患者发生 POD 的危险因素。可能原因是长期处于高海拔低氧环境中,机体会激活参与氧气运输、血管生长和红细胞生成的蛋白质基因编码程序,从而导致神经、呼吸、循环和血液系统改变,导致氧化应激和脑损伤^[5,13],而大脑及神经系统对氧自由基敏感、极易受低氧的影响。现有研究^[6,14]表明,长时间的高海拔(≥2 500 m)低氧暴露可严重影响认知能力,海拔越高对认知功能的损伤越重,并与暴露的高度和时间相关。甚至患者从高海拔地区返回平原后,认知损伤仍存在^[15-16]。与平原人群比较,高原人群对麻醉和手术产生的应激反应更高,慢性缺氧重叠急性围术期应激可能会增加高原人群的围术期风险和各种并发症的发生率^[17]。HAPC 是慢性高原反应的一种表现形式,其发病率

随着海拔高度的升高而增加,已证实 HAPC 患者更易发生颅内缺血、梗死和脑出血等疾病^[18]。HAPC 之所以会升高高原患者全麻术后 POD 的发生率可能与此类患者血液黏度增加、血流缓慢导致脑组织血液灌注减少、注意力缺陷障碍和记忆减退等神经系统症状有关^[19]。

另外,本研究结果显示,切皮前静脉使用地塞米松可降低高原患者全麻术后 POD 的发生率。Glumac 等^[20]在心脏手术切皮前静脉注射地塞米松 0.1 mg/kg 可有效预防术后认知功能障碍的发生,但该研究对象为平原人群。本研究针对全麻下行髋关节置换术的高原患者得到结果相似,考虑原因除了与糖皮质激素的抗炎和皮质激素抑制作用有关以外,可能与高原患者的病理生理改变有关。Winter 等^[21]研究表明,进入高原前口服地塞米松 4 mg 即可减轻高原缺氧导致的应激反应,并能有效预防急性高原病。在预防高原病的专家共识^[22]中,也将地塞米松作为治疗高原病的有效药物之一。地塞米松降低高原髋关节置换术患者 POD 的发生,可能与地塞米松能减轻高原患者应激反应、减少炎症因子释放,从而改善神经炎症有关,但还有待进一步验证。

本研究存在一定的局限性:首先,存在回顾性研究的固有局限性,包括未知或未观察到的混淆、选择和测量偏差,例如数据来自于电子病历系统以及麻醉手术信息系统,其准确性和完整性可能受限。其次,本研究为单中心研究,研究结果仅适用于本中心临床环境中的高海拔人群,未来需要前瞻性、随机化的研究进一步确定高原患者 POD 发生的危险因素。

综上所述,年龄、糖尿病史、脑梗死病史、术后中重度疼痛以及与高原相关的因素:居住海拔高度 3 500~4 500 m 和 HAPC 病史是高原患者全麻下行髋关节置换术 POD 的危险因素。术前静脉使用地塞米松可减少高原患者全麻下髋关节置换术 POD 的发生风险。

参 考 文 献

- [1] Daiello LA, Racine AM, Yun Gou R, et al. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: overlap and divergence. *Anesthesiology*, 2019, 131(3): 477-491.
- [2] Rizk P, Morris W, Oladeji P, et al. Review of postoperative delirium in geriatric patients undergoing hip surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, 2016, 7(2): 100-105.
- [3] Li T, Li J, Yuan L, et al. Effect of regional vs general anesthesia

- on incidence of postoperative delirium in older patients undergoing hip fracture surgery: the RAGA randomized trial. *JAMA*, 2022, 327(1): 50-58.
- [4] Azad P, Stobdan T, Zhou D, et al. High-altitude adaptation in humans: from genomics to integrative physiology. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(12): 1269-1282.
- [5] Terraneo L, Samaja M. Comparative response of brain to chronic hypoxia and hyperoxia. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1914.
- [6] Isabel A, Lara P, Peter I, et al. Incidence of mild cognitive impairment with ascending altitude. *High Alt Med Biol*, 2020, 21(2): 184-191.
- [7] Ditzel FL, van Montfort S, Vernooij LM, et al. Functional brain network and trail making test changes following major surgery and postoperative delirium: a prospective, multicentre, observational cohort study. *Br J Anaesth*, 2023, 130(2): e281-e288.
- [8] León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*, 2005, 6(2): 147-157.
- [9] Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, 2001, 286(21): 2703-2710.
- [10] 周建雄, 胥明哲, 王蕊, 等. 老年患者术后谵妄的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(9): 920-924.
- [11] Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth*, 2020, 125(4): 492-504.
- [12] Wu J, Yin Y, Jin M, et al. The risk factors for postoperative delirium in adult patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(1): 3-14.
- [13] Storz JF. High-altitude adaptation: mechanistic insights from integrated genomics and physiology. *Mol Biol Evol*, 2021, 38(7): 2677-2691.
- [14] Phillips L, Basnyat B, Chang Y, et al. Findings of cognitive impairment at high altitude: relationships to acetazolamide use and acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(2): 121-127.
- [15] Rimoldi SF, Rexhaj E, Duplain H, et al. Acute and chronic altitude-induced cognitive dysfunction in children and adolescents. *J Pediatr*, 2016, 169: 238-243.
- [16] Yan X. Cognitive impairments at high altitudes and adaptation. *High Alt Med Biol*, 2014, 15(2): 141-145.
- [17] Zheng H, Wei XC, Yu T, et al. Anesthesia of a high-altitude area inhabitant who underwent aortic dissection emergency surgery in a low-altitude area. *J Int Med Res*, 2020, 48(12): 300060520979871.
- [18] Chen K, Li N, Fan F, et al. Tibetan medicine duoxuekang capsule ameliorates high-altitude polycythemia accompanied by brain injury. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 680636.
- [19] Yi H, Yu Q, Zeng D, et al. Serum inflammatory factor profiles in the pathogenesis of high-altitude polycythemia and mechanisms of acclimation to high altitudes. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 8844438.
- [20] Glumac S, Kardum G, Sodje L, et al. Longitudinal assessment of preoperative dexamethasone administration on cognitive function after cardiac surgery: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1): 129.
- [21] Winter C, Bjorkman T, Miller S, et al. Acute mountain sickness following incremental trekking to high altitude: correlation with plasma vascular endothelial growth factor levels and the possible effects of dexamethasone and acclimatization following re-exposure. *Front Physiol*, 2021, 12: 746044.
- [22] Luks AM, Hackett PH. Medical conditions and high-altitude travel. *N Engl J Med*, 2022, 386(4): 364-373.

(收稿日期: 2022-04-13)