

术前焦虑与术后谵妄的研究进展

黄思敏 张伟 马正良

【摘要】 术后谵妄(POD)是一种常见的手术并发症,表现为术后注意力和意识的急性和波动性认知能力障碍,严重影响患者的康复,是患者不良预后的预测指标之一。目前临床普遍存在的术前焦虑为 POD 的独立危险因素,在 POD 的发生、发展过程中发挥着重要作用。针对术前焦虑患者,采取积极、合理的干预措施,或将有效地减少术后谵妄的发生。本文通过探讨术前焦虑对 POD 的影响,围绕 POD 的产生原因、作用机制、预防方法等方面进行综述,以期阐明术前焦虑与 POD 之间的关系,为 POD 的防治提供新的思路和方法。

【关键词】 术后谵妄;术前焦虑;发病机制;预防

Research progress on preoperative anxiety and postoperative delirium HUANG Simin, ZHANG Wei, MA Zhengliang. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: MA Zhengliang, Email: mazhengliang1964@nju.edu.cn

【Abstract】 Postoperative delirium (POD), a common surgical complication, refers to the acute and fluctuating disturbance in attention and awareness after surgery, which seriously affects the recovery and is one of the predictors of poor prognosis of patients. At present, preoperative anxiety is common in perioperative patients. As the independent risk factors for POD, preoperative anxiety plays an important role in the occurrence and development of POD. Taking active and reasonable intervention measures for patients with preoperative anxiety may effectively reduce the occurrence of POD. This paper reviews the effects of preoperative anxiety on POD, focusing on its mechanism and prevention methods, in order to explore the relationship between preoperative anxiety and POD, which might provide new ideas for the clinic.

【Key words】 Postoperative delirium; Preoperative anxiety; Pathogenesis; Prevention

术后谵妄(postoperative delirium, POD)指术后注意力和意识的急性和波动性认知能力障碍,是常见的手术并发症和不良预后之一,可造成认知功能下降,死亡率升高以及医疗费用增加等后果^[1-3],临床迫切需要有效的干预措施,预防 POD 的发生。术前焦虑的现象普遍存在,在接受手术的患者中约有 25%~80% 的患者会出现术前焦虑^[4],术前焦虑为 POD 的独立危险因素^[5-6]。因此,术前焦虑作为可纠正的术前精神心理因素,越来越受到临床重视。

术前焦虑预测 POD

生物-心理-社会医学模式逐渐取代原有的生物医学模式,患者精神心理因素与疾病的关系越来越受到临床重视。术前焦虑作为影响 POD 的精神

心理因素之一,反映的是一种暂时的、急性的焦虑反应。患者术前常带有紧张和忧虑的情绪,可使患者术中生理状态明显低于最佳状态,这可能导致术后的一系列不良后果。术前焦虑不仅会影响麻醉药物的用量、术后疼痛的强度和术后阿片类药物的需求,而且在某些类型的手术中会提高患者术后恶心呕吐等并发症的发生率和死亡率^[7-10]。

由于术前焦虑可通过术前干预得到改善,因此术前焦虑可用于 POD 高危人群的识别,以及 POD 预防方法的制定。1987 年, Simpson 等^[11]研究表明,术前焦虑与 POD 的影响无相关性。随后, Van Grootven 等^[12]研究表明,术前焦虑与 POD 之间并不存在相关性。2019 年, Wada 等^[6]研究表明,年龄和焦虑-抑郁量表 HADS-A>7 分是谵妄发生的预测因素。Ma 等^[13]研究表明,全髋关节置换术患者 POD 发生率为 19.6%;根据 HADS-A 评分将所有参与者分为焦虑组(HADS-A ≥ 7 分)和非焦虑组(HADS-A < 7 分);与非焦虑组患者比较,焦虑组患者的 POD 发生率明显升高(25.3% vs 14.8%, OR =

DOI: 10.12089/jca.2023.12.015

基金项目:国家自然科学基金(81971044)

作者单位:210008 南京医科大学鼓楼临床医学院(黄思敏、马正良);南京大学医学院附属鼓楼医院麻醉科(张伟)

通信作者:马正良, Email: mazhengliang1964@nju.edu.cn

0.51, 95%CI 0.92~0.29), 住院时间明显延长, 此结果提示术前焦虑可能是导致 POD 的发生原因之一, 并可造成患者手术恢复时间及住院时间延长。Ren 等^[5]通过对 263 例接受择期骨科手术的老年患者的研究表明, 术前焦虑与 POD 独立相关。Ali 等^[14]研究表明, 患儿术前焦虑与术后苏醒期谵妄存在显著关联; 改良耶鲁焦虑量表评分每增加 1 分, 谵妄发生率升高 1.23 倍 (OR = 1.23, 95%CI 1.16~1.29)。Ling 等^[15]研究表明, 术前汉密尔顿焦虑量表评分为 POD 独立预测因素 (OR = 2.12, 95%CI 1.28~3.50), 参与建立的列线图预测模型显示出良好的临床预测能力 (AUC = 0.74, 95%CI 0.66~0.83)。这些研究均提示, 术前焦虑与 POD 存在显著相关性; 术前焦虑可以作为 POD 的预测因素, 为临床防治 POD 提供了新的思路。

术前焦虑导致 POD 的机制

全身炎症反应及神经炎症反应 全身炎症被认为是 POD 的驱动因素^[16]。全身炎症状态可能通过破坏血脑屏障、激活小胶质细胞和神经炎症导致谵妄发生, 上述途径与术前焦虑状态密切相关。术前焦虑可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 释放大量的糖皮质激素, 引起手术或损伤后激活的炎症反应级联放大。外周炎症细胞因子迁移到中枢神经系统, 并与小胶质细胞相互作用, 可导致神经炎症引发 POD。余庆等^[17]研究表明, 在应激条件下, 焦虑模型大鼠 HPA 轴呈高反应性, 且与 GR 介导的轴负反馈调节作用减弱相关。HPA 轴对中枢炎症反应具有重要调节作用, 持续高水平的糖皮质激素可能会降低 HPA 轴 GR 蛋白的表达, 使机体 HPA 轴在应激条件下出现高反应性, 促进炎症因子的表达和小胶质细胞的活化, 加重中枢炎症反应。

血液循环中炎症介质的增加与 POD 的发展密切相关。Liu 等^[18]研究表明, 与非 POD 患者比较, POD 患者血清中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子的浓度升高更为明显; POD 患者术前和术后即刻血浆样本和全血样本中的 IL-8 浓度更高^[19]。术前 MCP-1 浓度升高与 POD 独立相关^[20]。

血脑屏障损害 焦虑和抑郁样行为会导致血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 功能障碍^[21], BBB 损害可能是外周炎症向中枢炎症转化的桥梁, 能够促进 POD 的发生及发展。S100 β 是一种钙结合蛋白, 主要由星形胶质细胞表达, 当血脑屏障通透性增加时, 血液和脑脊液中的 S100 β 浓度通常升高,

可作为 BBB 损害的证据。Lopez 等^[22]研究表明, 患者术后血浆 S100 β 浓度升高与 POD 独立相关, 提示 BBB 损害参与了 POD 发生的病理机制。

术后疼痛 术前焦虑在术后疼痛发生、发展的作用逐渐引起研究人员的重视。Yang 等^[23]通过对术后急性疼痛控制不良的 Meta 分析表明, 术前焦虑症状是术后急性疼痛重要影响因素。术后疼痛为 POD 的独立危险因素之一, 三者的关系密不可分。术前焦虑可使患者对有害刺激敏感, 并增加术后急性疼痛。传入疼痛信号参与了外周到大脑的免疫通信, 通过神经内分泌途径引发了神经炎症。此外, 急性疼痛引发的应激反应也可能导致神经炎症的发展。Koyama 等^[24]研究表明, 对大鼠术后进行局部罗哌卡因浸润或全身吗啡镇痛, 可以改善大鼠谵妄样认知障碍。因此, 良好的术后急性疼痛管理能降低 POD 的发生率。

氧化应激 氧化应激为体内促氧化作用和抗氧化作用之间不平衡的状态。氧化应激状态下, 中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量氧化中间产物。高浓度的氧化剂会破坏细胞成分, 包括蛋白质、脂质和核酸等, 使活性氧、活性氮和脂类自由基产生过多, 导致氧化损伤。Lopez 等^[22]研究表明, 谵妄可能是氧化损伤诱导的神经损伤的行为表现。氧化应激具有神经毒性作用, 可抑制神经元功能, 加重神经元损伤。Zhang 等^[25]研究表明, 谵妄易感型小鼠的全身氧化应激增加, 表现为 ROS 水平的上调以及海马中 ATP 水平的下调; 注射具有抑制氧化应激反应的 CsA 后得到逆转, 提示海马的氧化和抗氧化反应失衡可能是导致小鼠谵妄样行为的潜在机制。焦虑与氧化应激密切相关^[26], 一方面严重的焦虑状态破坏了机体在应对压力源时保持体内平衡的能力, 使反应系统过载, 生理活动失调, 导致氧化应激; 另一方面, 氧化应激后大脑中蛋白水解功能障碍和受损氧化蛋白质的积累, 又是决定情绪障碍中精神病症状出现和严重程度的因素, 氧化应激亦可加重焦虑样行为。因此, 有效预防术前焦虑可通过降低氧化应激, 减少神经损伤, 降低 POD 发生率。

改善术前焦虑的措施

药物治疗

1. 右美托咪定。右美托咪定是临床常用的麻醉药, 具有很好的抗焦虑、镇静作用。右美托咪定不仅是一种 α_2 肾上腺素受体激动药, 同时也能激活

副交感神经系统,通过 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体发挥抗炎作用,减轻全身炎症反应、降低炎症细胞因子水平,保护血脑屏障的完整性,抑制术后谵妄的发生^[27]。右美托咪定的临床应用途径多样,包括口服、经鼻、经直肠、静脉单次、静脉持续输注等。Pan 等^[28]研究表明,临床应用右美托咪定可有效预防患者 POD 的发生。

2. 氯胺酮。氯胺酮是一种 NMDA 受体的拮抗药,常被作为患儿的麻醉前用药。Chen 等^[29]研究表明,诱导前静脉注射氯胺酮有助于减轻患儿焦虑,增强患儿依从性。近年来,氯胺酮与其他药物的复合应用受到广泛关注。Hollinger 等^[30]研究表明,术前服用氯胺酮对神经元和星形胶质细胞有一定的保护作用,可能与氯胺酮的 NMDA 拮抗作用有关。氯胺酮的适用人群有限,在老年患者中单次麻醉剂量的氯胺酮并不能减轻手术后的谵妄症状,反而会升高术后噩梦和幻觉的发生率,对老年患者造成伤害。

3. 抗焦虑药物。术前焦虑可通过过度激活 HPA 轴引起 POD 的发生。不同的抗焦虑药,如三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂和苯二氮草类可以使过度激活的 HPA 轴恢复正常^[31],为谵妄的预防和治疗提供了新的研究方向。但 Marcantonio 等^[32]研究表明,苯二氮草类药物的使用是谵妄的危险因素,术前不适当的使用苯二氮草类药物会升高 POD 的发生率。

非药物治疗

1. 音乐疗法。音乐疗法是减少术前焦虑的一种有效、简单、无创且廉价的方法。Casarin 等^[33]研究表明,患者接受经委员会认证的音乐治疗师提供的音乐干预,可以有效地减少接受腹腔镜手术的术前焦虑。皮质醇是评估压力效应时最常用的生物标志物之一,术前焦虑会导致血清皮质醇和儿茶酚胺水平上升。音乐疗法能降低皮质醇水平,在改善术前焦虑方面具有积极作用。Uğraş 等^[34]研究表明,术前音乐治疗可明显降低患者的术前焦虑和 STAI-S 评分,降低血清皮质醇浓度。同一患者听不同类型的音乐在焦虑的心理和生理参数上表现出明显差异,提示音乐疗法需进一步向个体化调整。

2. 行为认知疗法。术前焦虑发生率高,不良后果多,有效的心理治疗对预防术前焦虑导致 POD 的发生具有重要意义。认知行为疗法(cognitive-behavioral therapy, CBT)是一种主动分心的心理治疗方法,近年来已受到广泛关注。虚拟现实(virtual

reality, VR)是一项有前景的创新性干预,可用于分散患者的注意力,对于患儿尤其具有吸引力。Ryu 等^[35]研究表明,与术前未接受 VR 干预的患儿比较,接受干预的患儿焦虑评分明显降低,且在麻醉诱导期间表现出更好的依从性。此外,患者的 VR 游戏参与度越高,抗焦虑作用越明显。然而,VR 干预和手术开始之间有效的时间间隔有待进一步研究确定。

小 结

目前,术前焦虑与 POD 的相关性已得到普遍认可,患者的术前焦虑状态可能导致更高的 POD 发生率。术前焦虑状态作为 POD 的独立预测因素之一,对于识别高危患者、制定 POD 预防策略有着非常重要的意义。围术期的多种干预方式包括药物治疗、音乐疗法、行为认知疗法等有助于减轻患者术前焦虑,降低 POD 的发生率、减轻 POD 的严重程度。术前焦虑与 POD 的相关作用机制仍未阐明,更多的临床及基础研究有待深入开展,以期能够揭示其具体作用机制,采取更有效的干预措施减少术前焦虑,预防 POD 的发生。

参 考 文 献

- [1] Cortese GP, Burger C. Neuroinflammatory challenges compromise neuronal function in the aging brain: postoperative cognitive delirium and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 2017, 322(Pt B): 269-279.
- [2] Crocker E, Beggs T, Hassan A, et al. Long-term effects of post-operative delirium in patients undergoing cardiac operation: a systematic review. *Ann Thorac Surg*, 2016, 102(4): 1391-1399.
- [3] Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, et al. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg*, 2004, 99(6): 1648-1654.
- [4] Stamenkovic DM, Rancic NK, Latas MB, et al. Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history. *Minerva Anesthesiol*, 2018, 84(11): 1307-1317.
- [5] Ren A, Zhang N, Zhu H, et al. Effects of preoperative anxiety on postoperative delirium in elderly patients undergoing elective orthopedic surgery: a prospective observational cohort study. *Clin Interv Aging*, 2021, 16: 549-557.
- [6] Wada S, Inoguchi H, Sadahiro R, et al. Preoperative anxiety as a predictor of delirium in cancer patients: a prospective observational cohort study. *World J Surg*, 2019, 43(1): 134-142.
- [7] Majumdar JR, Vertosick EA, Cohen B, et al. Preoperative anxiety in patients undergoing outpatient cancer surgery. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2019, 6(4): 440-445.

- [8] Larach DB, Sahara MJ, As-Sanie S, et al. Patient factors associated with opioid consumption in the month following major surgery. *Ann Surg*, 2021, 273(3): 507-515.
- [9] Bandeira RA, Gomes LdO, Bezerra AJC, et al. Correlation between preoperative anxiety and acute postoperative pain in elderly patients submitted to transvesical prostatectomy. *Rev Dor. São Paulo*, 2017, 18(4): 291-297.
- [10] Yilmaz Inal F, Yilmaz Camgoz Y, Daskaya H, et al. The effect of preoperative anxiety and pain sensitivity on preoperative hemodynamics, propofol consumption, and postoperative recovery and pain in endoscopic ultrasonography. *Pain Ther*, 2021, 10(2): 1283-1293.
- [11] Simpson CJ, Kellett JM. The relationship between pre-operative anxiety and post-operative delirium. *J Psychosom Res*, 1987, 31(4): 491-497.
- [12] Van Grootven B, Detroyer E, Devriendt E, et al. Is preoperative state anxiety a risk factor for postoperative delirium among elderly hip fracture patients? *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16(8): 948-955.
- [13] Ma J, Li C, Zhang W, et al. Preoperative anxiety predicted the incidence of postoperative delirium in patients undergoing total hip arthroplasty: a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1): 48.
- [14] Ali AB, Khan F. Emergence delirium and its association with preoperative anxiety in paediatric patients undergoing infra umbilical surgery under combined general and caudal anaesthesia: an observational study from a tertiary care centre in a south Asian country. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2022, 50(2): 129-134.
- [15] Ling YT, Guo QQ, Wang SM, et al. Nomogram for prediction of postoperative delirium after deep brain stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease under general anesthesia. *Parkinsons Dis*, 2022, 2022: 6915627.
- [16] Noah AM, Almghairbi D, Evley R, et al. Preoperative inflammatory mediators and postoperative delirium: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2021, 127(3): 424-434.
- [17] 余庆, 蒋雪, 李琴. 焦虑模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴高反应性与糖皮质激素受体蛋白表达降低相关. *第三军医大学学报*, 2017, 39(14): 1464-1468.
- [18] Liu J, Shen Q, Zhang H, et al. The potential protective effect of mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor on postoperative delirium via inhibiting inflammation and microglia activation. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2781-2791.
- [19] Lammers-Lietz F, Akyuz L, Feinkohl I, et al. Interleukin 8 in postoperative delirium-Preliminary findings from two studies. *Brain Behav Immun Health*, 2022, 20: 100419.
- [20] Kamierski J, Miler P, Pawlak A, et al. Elevated monocyte chemoattractant protein-1 as the independent risk factor of delirium after cardiac surgery. a prospective cohort study. *J Clin Med*, 2021, 10(8).
- [21] Welton MO. Cellular mechanisms and molecular signaling pathways in stress-induced anxiety, depression, and blood-brain barrier inflammation and leakage. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(3): 643-665.
- [22] Lopez MG, Hughes CG, DeMatteo A, et al. Intraoperative oxidative damage and delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2020, 132(3): 551-561.
- [23] Yang M, Hartley RL, Leung AA, et al. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2019, 9(4): e025091.
- [24] Koyama T, Kawano T, Iwata H, et al. Acute postoperative pain exacerbates neuroinflammation and related delirium-like cognitive dysfunction in rats. *J Anesth*, 2019, 33(3): 482-486.
- [25] Zhang J, Gao J, Guo G, et al. Anesthesia and surgery induce delirium-like behavior in susceptible mice: the role of oxidative stress. *Am J Transl Res*, 2018, 10(8): 2435-2444.
- [26] Fedoce A, Ferreira F, Bota RG, et al. The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence. *Free Radic Res*, 2018, 52(7): 737-750.
- [27] Ma J, Chen Q, Li J, et al. Dexmedetomidine-mediated prevention of renal ischemia-reperfusion injury depends in part on cholinergic anti-inflammatory mechanisms. *Anesth Analg*, 2020, 130(4): 1054-1062.
- [28] Pan H, Liu C, Ma X, et al. Perioperative dexmedetomidine reduces delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Can J Anaesth*, 2019, 66(12): 1489-1500.
- [29] Chen C, Cheng X, Lin L, et al. Preanesthetic nebulized ketamine vs preanesthetic oral ketamine for sedation and postoperative pain management in children for elective surgery: a retrospective analysis for effectiveness and safety. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(6): e24605.
- [30] Hollinger A, Rüst CA, Riegger H, et al. Ketamine vs. haloperidol for prevention of cognitive dysfunction and postoperative delirium: a phase IV multicentre randomised placebo-controlled double-blind clinical trial. *J Clin Anesth*, 2021, 68: 110099.
- [31] Tafet GE, Nemeroff CB. Pharmacological treatment of anxiety disorders: the role of the HPA axis. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 443.
- [32] Marcantonio ER. Delirium in hospitalized older adults. *N Engl J Med*, 2017, 377(15): 1456-1466.
- [33] Casarin J, Cromi A, Sgobbi B, et al. Music therapy for preoperative anxiety reduction in women undergoing total laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*, 2021, 28(9): 1618-1624.e1.
- [34] Uğraş GA, Yıldırım G, Yüksel S, et al. The effect of different types of music on patients' preoperative anxiety: a randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*, 2018, 31: 158-163.
- [35] Ryu JH, Park JW, Nahm FS, et al. The effect of gamification through a virtual reality on preoperative anxiety in pediatric patients undergoing general anesthesia: a prospective, randomized, and controlled trial. *J Clin Med*, 2018, 7(9): 284.

(收稿日期:2022-11-24)