

术后谵妄的病理生理机制及危险因素、防控措施研究进展

文 / 浩日娃¹, 陶利军²

【摘要】 术后谵妄为常见麻醉并发症, 以知觉障碍、认知或意识紊乱、注意力下降等为主要表现, 可造成患者术后住院时间延长, 加重患者经济负担, 影响患者术后生活质量, 甚至会造成其术后病死率增加。现阶段, 临床关于术后谵妄尚缺乏全面且有效的临床指标和生物学指标, 对临床早期进行术后谵妄诊断和评估造成了一定程度的影响, 导致患者术后康复进程滞后。本文特就术后谵妄的病理生理机制及危险因素进行分析和研究, 以期对临床早期对术后谵妄进行评估并采取针对性的防控措施提供依据和指导, 现综述如下。

【关键词】 术后谵妄; 病理生理机制; 危险因素; 术后康复; 防控措施

作为急性脑综合征, 术后谵妄好发于老年人群, 术后3~5d为高发期, 若不及时进行治疗可造成术后谵妄向慢性谵妄转变, 导致病情复杂度增加且预后改善难度较大, 不但会对患者生活质量产生不良影响, 甚至会导致患者面临死亡威胁。术后谵妄为多种因素共同作用的结果, 包括诱发因素和易感因素, 患者术前认知水平、手术时机及手术类型、患者年龄等均作为术后谵妄的影响因素, 不同类型手术术后谵妄发生率存在较大差异, 但是部分术后谵妄具有可防、可控性^[1]。明确术后谵妄的病理生理机制能够为临床早期采取防控和干预措施提供理论指导和参考, 以有效预防术后谵妄发生。

1 术后谵妄病理生理机制分析

1.1 神经递质失衡

神经递质可能为导致术后谵妄发生的重要影响因素, 相关指标主要包括去甲肾上腺素 (NE)、 γ -氨基丁酸

(GABA)、5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA) 及乙酰胆碱 (ACh) 等。(1) DA 异常、多巴胺传递异常可导致谵妄风险, DA 水平升高容易诱发兴奋性谵妄及过度活跃性谵妄, 作用机理主要表现为以下几个方面: 多巴胺分泌增加及水平升高可诱发直接兴奋性活动; 多巴胺导致谷氨酸介导损伤等增强, 进而使得谷氨酸兴奋毒性毒作用得到增强; 多巴胺水平异常升高可独立于氧化应激机制进而对细胞凋亡产生诱导作用^[2]。(2) 胆碱能系统异常作为大脑中最为重要的神经递质系统之一, 胆碱能系统同时也是意识觉醒的重要组成部分, ACh 水平还可对脑电图同步、学习与记忆、快速眼动睡眠等发挥调节作用。突触后膜中乙酰胆碱毒蕈碱 M1 受体一旦受到抑制可产生幻觉、意识障碍等症状, 与谵妄存在一定的相似性^[3]。ACh 还可对炎症因子释放等产生抑制作用, 故而高水平 ACh 能够避免机体出现过度活跃炎症反应, 此外, 胆碱能活性容易引发神经炎症反应, 导致谵妄加重。(3) 其他神经递质异常 GABA、NE、5-HT 等神经递质均与谵妄存在关联。GABA 属于中枢神经系统的主要抑制性神经递质, 其水平升高或者下降均与谵妄存在关联^[4]。NE 可对个体情绪、注意力等方面发挥调节作用, 如 α_2 肾上腺素能受体激动剂右美托咪定不但能够降低术后谵妄发生风险, 还能够显著降低炎症因子水平^[5]。5-HT 在情绪、认知及唤醒等过程中能够发挥关键作用,

【作者单位】 1. 内蒙古医科大学; 2. 内蒙古医科大学附属医院麻醉科

【作者简介】 浩日娃 (1998 ~), 男, 蒙古族, 内蒙古锡林郭勒盟镶黄旗, 研究生在读, 研究方向为围术期器官功能保护。

在不同类型谵妄中 5-HT 存在一定的差异, 在抑制性谵妄中 5-HT 水平呈升高趋势, 而在兴奋型谵妄中 5-HT 则呈下降趋势。研究^[6]表明, 采用硬膜外麻醉或者腰硬联合麻醉的下肢手术患者应用 5-HT 受体拮抗剂能够使患者术后谵妄风险有效降低, 雷莫司琼及帕洛诺司琼等药物在术后谵妄中的预防效果均较为理想, 但是与雷莫司琼相比, 帕洛诺司琼的预防效果明显更佳, 未来仍需通过大样本前瞻性研究深入分析 5-HT 受体拮抗剂在全身麻醉与局部麻醉术后谵妄中的应用价值。(4) 神经细胞老化的老年人群好发术后谵妄, 主要与老年人群病理生理改变等存在关联, 随着年龄增长, 人体神经细胞不断老化, 脑血流灌注减少, 导致神经信号传导受到影响。老年患者脑组织中血管再生功能下降且血管密度降低, 普遍伴有微小梗死, 导致脑血流量及脑内供氧量减少, 使得大脑氧化代谢速度减慢, 神经细胞老化速度加快, 术后谵妄发生风险升高, 以及注意力下降、嗜睡、注意力障碍等。手术应激还会导致患者脑细胞内神经递质传导发生改变, 造成神经学习通内分泌发生变化, 妨碍脑组织摄取葡萄糖;(5) 神经系统免疫损害人体受到创伤、感染等因素影响时, 机体炎症级联反应被激活, 脑组织单核细胞与小胶质细胞产生大量炎症因子, 大量炎症因子穿透血脑屏障进入至中枢神经系统, 导致海马结构受损, 容易造成患者出现谵妄表现。脑内神经系统免疫受损, 造成下丘脑-垂体-肾上腺素轴反应性增高, 生长激素/胰岛素样生长因子-1 轴抑制作用被减弱, 使得谵妄发生风险升高。

1.2 炎症反应

临床上公认外周炎症反应为术后谵妄的诱发因素, 炎症诱导为临床环境中谵妄被激活提供了重要途径, 但是现阶段尚无法解释炎症反应破坏大脑功能的确切机制^[7]。如脓毒症人群与骨折人群病理特点与临床表现截然不同, 但是两种病症均具有共同的炎症途径, 包括化学因子、肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1 β 及 HMGB1 等损伤相关分子模式、脂多糖等病原体相关分子模式等。白细胞、炎症介质与微生物产物也可与脑血管系统直接产生相互作用, 可对血管周围与脑内皮巨噬细胞抑制产生刺激作用, 前列腺素与趋化因子大量分泌。除此之外, 循环介质也可进入至脑实质内。

术后谵妄潜在机制包括炎症介质过度释放、术后炎症延迟恢复、中枢神经系统受到外周免疫细胞入侵、血脑屏

障受损及脑胶质细胞被激活等。作为中枢神经系统常驻免疫细胞, 小胶质细胞具有高度活动等特点, 在促进突触活动与重塑方面发挥着至关重要的作用, 小胶质细胞活化能够对中枢神经系统失调发挥重要作用。手术可引发炎症反应, 使得先天性免疫系统被激活, 对小胶质细胞可产生刺激作用, 使得小胶质细胞过度活化, 最终损伤中枢神经系统, 造成术后谵妄发生阈值降低^[8]。作为侵入性操作, 手术导致炎症介质被激活, 使得促炎因子大量释放, 血脑屏障受损造成大量由细菌生成的毒素穿透血脑屏障, 最终造成中枢神经功能受损并诱发术后谵妄^[9]。相比于年轻人群, 老年人个体外周免疫系统更容易被激活, 容易引发过度的大脑炎症反应, 小胶质细胞受到刺激后释放促炎因子, 通过外周信号进行验证传递后形成神经炎症恶性循环, 使得个体术后出现谵妄的概率显著升高。神经炎症反应增强可导致血管通透性增加, 主要原因在于血管通透性增强, 脑组织水肿加重, 使得氧化代谢受到影响, 脑血管生成氧自由基, 使得脑组织进一步受损。

1.3 肠道菌群失调

术后谵妄与认知障碍发生和发展与肠道菌群失调也存在一定的关联, 肠道菌群可对免疫反应进行调节, 使得迷走神经被直接或间接激活, 造成肠内分泌系统受到影响, 除此之外, 还可对细菌代谢产物发挥调节作用^[10]。麻醉和手术操作可造成机体肠道微生物菌群发生年龄依赖性变化并导致肠道微生物菌群失调, 主要表现为随着年龄增加, 肠道菌群的多样性以及丰度均呈下降趋势。Zhang J^[11]等动物实验结果表明, 与术后未发生谵妄的小鼠相比, 术后发生谵妄的小鼠产道细菌数量以及菌群种类均明显更少, 不同系统中的肠道细菌发育水平变化均较为明显, 据此可以推测, 术后谵妄与肠道微生物群失调可能存在关联性, 故而可通过改善肠道微生物菌群的方式降低术后谵妄发生率。

1.4 睡眠-觉醒周期障碍

患者住院期间受环境及心理压力增加等因素的影响, 容易出现昼夜节律紊乱现象。褪黑激素主要由松果体产生, 在睡眠-觉醒周期与昼夜节律中发挥重要作用。白天及夜间人体血浆中褪黑激素水平存在较大的差异, 随着年龄增长, 褪黑激素水平呈下降趋势, 故而通过适当补充褪黑激素模仿昼夜节律的方式可取得较为理想的谵妄预防效果。随着年龄增长, 人体褪黑激素分泌模式逐渐出现紊乱,

褪黑激素水平逐渐降低,容易造成术后谵妄发生风险升高。Shen QH 等研究^[12]表明,术后检测患者褪黑激素水平能够为临床预测和评估术后谵妄提供科学指导。

2 术后谵妄危险因素分析

(1) 麻醉因素受去甲肾上腺素、乙酰胆碱、神经细胞衰老等因素的影响以及患者对手术麻醉耐受度以及镇痛药物代谢能力存在较大差异等因素的影响可导致患者术后谵妄发生风险增加。异氟烷、氯化亚氮等麻醉药物对患者神经突触后烟碱受体可产生抑制作用,造成患者术后出现认知受损、意识模糊和苏醒延迟等现象,七氟醚可诱导神经细胞凋亡,导致淀粉样蛋白水平升高,损害神经细胞^[13]。

(2) 术中低体温手术过程中血流速度减慢,血流动力学下降,手术室温度较低,皮肤裸露面积较大等容易诱发低体温应激反应,热量丢失可进一步影响血液循环,使得血流速度减慢,造成大脑出现缺血缺氧现象。由于脑供血失衡,促炎细胞因子水平升高并穿透血脑屏障对海马区神经元细胞造成损害,使得患者记忆功能受损^[14]。(3) 不良情绪状态患者对麻醉、手术缺乏了解,对自身预后缺乏信心,容易产生焦躁、抑郁、紧张等负面情绪,不良情绪对机体交感神经系统可产生刺激作用,使得机体能量消耗增加并诱发强烈的应激反应,儿茶酚胺水平升高,还会导致机体出现缺氧及血流动力学剧烈波动等现象^[15,16]。(4) 身体活动能力。术前身体素质较好且活动能力较强者身体抵抗力较强,能够有效控制术后炎症抑制水平,避免炎症反应导致神经组织受损,有助于促进术后恢复^[17]。

3 术后谵妄防控措施分析

(1) 药物干预氟哌啶醇等药物属于临床常用谵妄治疗药物,能够改善高危谵妄患者结局,降低其死亡风险,但是现阶段关于预防性应用抗精神疾病药物是否能够有效降低谵妄发生率尚存在争议。右美托咪定具有一定的镇痛和镇静效果,可在一定程度上使患者对手术的耐受度得到提高并可使患者的手术应激反应获得减轻。右美托咪定可与肾上腺素能受体高选择性结合,可对去甲肾上腺素分泌产生抑制作用,而且无胆碱能作用,可有效预防术后谵妄^[18]。

(2) 加强体温管理可通过为患者提供保温毯等方式稳定患者术中体温,有效控制体温变化幅度,能够保证脑血氧饱和度的稳定性。老年患者血管弹性下降且代谢速度减缓,手术环境温度较低时可导致机体热量消耗增加,血流

速度减缓,造成脑部血氧供给受到影响,损伤神经组织,采取有效的保温措施则能够减少热量流失,促进患者血液流动,保证脑组织血氧供给,可有效预防术后谵妄^[19]。

(3) 加强心理疏导术前紧张、恐惧等不良情绪可造成机体肾上腺素水平升高,使得机体组织耗氧量增加,导致血流动力学波动,以对神经内分泌科产生影响。对患者进行心理疏导可稳定其情绪状态,干预方法包括聊天、心理暗示、音乐疗法、家庭支持等,有助于患者正视自身病情,积极配合麻醉和手术,有助于预防术后谵妄^[20]。(4) 改善患者睡眠质量、术前不良情绪、剧烈疼痛以及对环境不适应等容易诱发睡眠障碍并引发术后谵妄,临床需有针对性地对患者进行睡眠干预以改善其睡眠障碍,提升其睡眠质量,可采用音乐疗法、心理疏导等方式取得助眠效果。针对过度紧张患者可通过心理医师进行催眠等方式进行干预,减轻患者的神经兴奋状态与躯体紧张状态,同时也有助于缩短其入睡时间^[21,22]。

4 结语

术后谵妄为老年人群常见术后并发症,而且由于我国逐渐步入老龄化社会,老年人口占比持续增长,使得术后谵妄发生率居高不下,明确术后谵妄的病理机制及生理机制和危险因素能够更加有针对性地提出相应的防控方案和措施,有效降低术后谵妄发生风险,促进患者术后康复^[23,24]。除此之外,医护人员也必须不断增强操作技能和水平,充分保证麻醉与手术的安全性和有效性,围术期对患者术后谵妄发生风险进行动态评估并早期采取干预措施,方能够使术后谵妄发生率得到有效控制,促进患者术后恢复^[25,26]。□

【通讯作者】陶利军, 邮箱: 50944550@qq.com。

【参考文献】

- [1] 华雅琪,熊晓云,林初阳,等.老年泌尿外科术后患者谵妄发生的相关危险因素 Meta 分析[J]. 护理实践与研究,2023,20(1):46-51.
- [2] 梁彦秋,司玉坤,刘景秋,等.不同剂量右美托咪定辅助麻醉对老年结肠癌根治术患者麻醉效果和术后谵妄的影响及谵妄的相关因素分析[J]. 现代生物医学进展,2022,22(22):4336-4340.
- [3] 杨辰龙,Nicholas VH,梁辰,等.术后谵妄患者脑脊液中胆碱能及单胺类神经递质水平的研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2020,29(5):432-436.

- [4] 张辉然,鲁稳梁,董真真. 亚麻醉剂量氯胺酮对老年骨科全麻患者术后谵妄及血清 GABA、S100 β 蛋白的影响[J]. 实验与检验医学,2022,40(6):659-662.
- [5] 宋辉琼,余晖,彭晓红. 右美托咪定对高龄全膝关节置换患者术后谵妄及炎症反应的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(18):3887-3890.
- [6] Shin HJ,Yoon J,Na HS.5-HT 3 receptor antagonists decrease the prevalence of postoperative delirium in older patients undergoing orthopedic lower limb surgery[J]. Perioper Med(Lond),2021,10(1):51.
- [7] 王军会,王坚,蒋优君,等. 帕瑞昔布钠对老年髋部手术患者术后谵妄及氧化应激、炎症反应的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(6):1243-1245.
- [8] Asleson DR,Chiu AW.Melatonin for delirium prevention in acute medically ill, and perioperative geriatric patients[J]. Aging Med(Milton),2020,3(2):132-137.
- [9] 左文霞,胡艺兰,宋来春,等. 急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后早期发生全身炎症反应综合征的危险因素分析及其对预后的影响[J]. 中国心血管病研究,2023,21(2):182-187.
- [10] Zhang GF,Hua DY,Huang NN,et al.Anesthesia and surgery induce cognitive dysfunction in elderly mice:the role of gut microbiota[J]. Aging,2019,11(6):1778-1790.
- [11] Zhang J,Bi JJ,Guo GJ,et al.Abnormal composition of gut microbiota contributes to delirium-like behaviors after abdominal surgery in mice[J]. CNS Neurosci Ther,2019,25(6):685-696.
- [12] Shen QH,Li HF,Zhou XY,et al.Relation of serum melatonin levels to postoperative delirium in older patients undergoing major abdominal surgery[J]. J Int Med Res,2020,48(3):3006.
- [13] 李玉霞,彭景燕,王春平,等. 右美托咪定对闭环靶控吸入七氟醚麻醉老年腹部手术患者术后谵妄发生和炎症因子、AChE 活性的影响[J]. 川北医学院学报,2022,37(8):996-999.
- [14] 张祎,陈权,尚游. 体温保护联合右美托咪定预防老年脊柱手术患者术后谵妄及寒战临床效果观察[J]. 陕西医学杂志,2021,50(3):308-311.
- [15] 王珍,王洁. 集束化护理预防老年手术患者术后谵妄发生的效果观察[J]. 贵州医药,2021,45(1):148-149.
- [16] 陈红美,尤颖,李冬梅. ICU 护士术前访视干预在老年患者术后谵妄中的应用[J]. 实用临床护理学电子杂志,2019,4(24):23-24.
- [17] 高慧,刘亚平,刘丹丹,等. 术前身体活动能力与心脏外科术后谵妄的相关性研究[J]. 中国医学创新,2021,18(5):92-97.
- [18] 汤荣兴,李雪刚. 右美托咪定预防老年下肢手术术后谵妄临床观察[J]. 中国现代医药杂志,2019,21(10):62-64.
- [19] 张紫云,伍灵,赵宝娟. 术中保温护理对神经外科老年患者全麻苏醒期谵妄的影响[J]. 护理实践与研究,2021,18(19):2970-2973.
- [20] 王杨. 探讨老年髋部骨折患者术后发生谵妄的高危因素及护理分析[J]. 心理月刊,2019,14(5):47.
- [21] 王莹,龙良琴. 疼痛与睡眠多维度强化护理策略预防老年髋部骨折患者术后谵妄的效果研究[J]. 当代临床医刊,2021,34(4):53.
- [22] 罗艳. 疼痛与睡眠多维度强化护理策略预防老年髋部骨折患者术后谵妄的效果研究[J]. 健康必读,2022,(30):158-159.
- [23] Bai J,Liang Y,Zhang P,et al.Association between postoperative delirium and mortality in elderly patients undergoing hip fractures surgery:a meta-analysis[J]. Osteoporos Int,2020,31(2):317-326.
- [24] Ishihara A,Tanaka S,Ueno M,et al.Preoperative risk assessment for delirium after hepatic resection in the elderly:a prospective multicenter study[J]. J Gastrointest Surg,2021,25(1):134-144.
- [25] Park SK,Lim T,Chao H,et al.Comparative effectiveness of pharmacological interventions to prevent postoperative delirium:a network meta-analysis[J]. Sci Rep,2021,11(1):11922.
- [26] 宋丽丽,汪星,陈建芳. 老年骨科创伤患者围手术期谵妄护理方案的构建及应用[J]. 中华现代护理杂志,2022,28(3):319-324.