

术后谵妄病理生理机制的研究现状

孟强¹,孙杨²,刘永¹

(1.空军军医大学附属唐都医院神经外科,陕西 西安 710038;

2.厦门大学附属翔安医院神经外科,福建 厦门 361100)

摘要:术后谵妄是各类外科术后常见的一种严重并发症。然而,关于术后谵妄的病理生理机制尚未清楚。多种机制共同参与了术后谵妄的发生发展。目前,可能涉及的机制包括缺血性脑损伤、神经递质失调和神经炎症。理解其病理生理机制有助于积极预防和治疗该并发症。本文对术后谵妄的最新机制研究进行综述,以期为临床实践和研究提供必要的参考依据。

关键词:术后谵妄;缺血性脑损伤;神经递质失调;神经炎症

中图分类号:R749.1+6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.19.018

文章编号:1006-1959(2018)19-0054-03

Current Status of Research on Pathophysiological Mechanism of Postoperative Delirium

MENG Qiang¹,SUN Yang²,LIU Yong¹

(1.Department of Neurosurgery,Tangdu Hospital,Air Force Military Medical University,Xi'an 710038,Shaanxi,China;

2.Department of Neurosurgery,Xiang'an Hospital,Xiamen University,Xiamen 361100,Fujian ,China)

Abstract Postoperative delirium is a common serious complication after various types of surgery. However,the pathophysiological mechanisms of postoperative delirium are not known.A variety of mechanisms have been involved in the development of postoperative delirium.Currently,mechanisms that may be involved include ischemic brain damage,neurotransmitter disorders,and neuroinflammation. Understanding its pathophysiological mechanisms helps to actively prevent and treat this complication.This article reviews the latest mechanisms of postoperative delirium in order to provide the necessary reference for clinical practice and research.

Key words Postoperative delirium;Ischemic brain injury;Neurotransmitter dysregulation; Neuroinflammation

术后谵妄(postoperative delirium ,POD)是一种发生于术后的急性精神状态紊乱综合征。POD是老年患者外科术后常见的并发症。POD发生率因手术类型而异,心脏外科术后发生率可达11%~46%,择期大型非心脏外科术后发生率约13%~50%^[1]。POD通常在术后早期出现并持续数小时至数日,甚至数月。POD延长患者住院日、增加住院费用、增加患者致死率及致残率^[2]。由于POD的临床表现多样,容易被误诊及漏诊而不能得到及时正确的治疗,文献报道其误诊率为32%~67%^[3]。然而,POD的病理生理机制尚未清楚。目前,大量文献研究提出的假说包括缺血性脑损伤、神经递质失调和神经炎症^[4-6]。实际上,并非由单一机制引起,而是由多种机制共同参与形成POD。深刻理解其机制有助于积极预防治疗POD。本文就POD的最新机制研究进行综述,为临床医生提供参考。

1 POD的诊断

POD为术后患者精神状态的急性改变与波动,伴有注意缺陷及意识水平改变。精神障碍诊断与统

计手册诊断标准包括^[7]:①临床表现:注意力障碍(指向、聚焦、维持和转移注意的能力减弱)和意识障碍(对环境的定向减弱);②起病:急性起病,短期内(通常数小时至数天)出现,表现为与基线注意和意识相比的变化,以及严重程度可出现波动;③伴认知障碍,例如记忆障碍、定向力障碍、语言、视觉及知觉障碍;④排除其他神经认知障碍疾病及昏迷;⑤多种病因引起,例如物质中毒或戒断、毒素及躯体疾病。

常用的POD诊断量表是意识模糊评定量表(The Confusion Assessment Method ,CAM),包括四个项目^[8]:①急性发作或症状波动;②注意障碍;③思维混乱;④意识水平改变。前两项为必选项目,后两项任选一项,符合三项即可诊断POD。CAM敏感性为94%~100%,特异性为90%~95%^[9]。CAM具有较高的准确性及简便易用的特点。因此,CAM是临床中最为广泛应用的POD筛查工具。

2 POD病理生理机制

2.1 缺血性脑损伤 围手术期脑血管栓塞是引起脑缺血的常见原因。在关节外科手术中脑血管栓塞发生率可达59%~100%,术后认知功能障碍发生率为41%~75%^[10,11]。Koch S等在24例髌或膝关节置换术中使用经颅多普勒超声发现所有患者均发生脑脂肪微栓塞,术后75%的患者出现不同程度认知功能障

作者简介:孟强(1984.5-),男,河南驻马店人,硕士,主治医师,研究方向:功能神经外科

通讯作者:刘永(1988.7-),男,河南信阳人,硕士,主治医师,研究方向:功能神经外科与颅脑肿瘤

碍^[11]。此外,术中血压波动也可引起脑缺血损伤。一项前瞻性队列研究发现术中血压波动是 POD 的独立危险因素^[12]。也有研究显示脑缺血损伤的血清标记物 S100 β 在术后显著升高^[13,14]。S100 β 是一种钙结合蛋白,主要在星形胶质细胞中表达并释放至血液。Al Tmimi 等研究 92 例冠脉搭桥手术患者,发现 POD 患者术后 S100 β 水平显著升高,认为手术前后血清 S100 β 变化可以作为 POD 的预测因子^[13]。使用 MRI 影像研究发现 POD 患者脑室扩大、脑白质高信号及脑沟增宽^[4,15]。Brown 等研究 79 例心脏外科手术患者,发现 35.4% 的患者术后出现 POD,进一步行术后头颅 MRI 检查发现 POD 患者的脑室扩大、脑白质高信号及脑沟增宽,多因素分析提示脑室扩大与 POD 相关^[4]。脑室扩大间接提示脑萎缩。脑萎缩的可能原因是术中缺血性脑损伤引起脑神经元坏死的结果。总之,各种原因引起围手术期缺血性脑损伤导致脑器质性病变是 POD 的病理基础。

2.2 神经递质 研究发现神经递质(乙酰胆碱、多巴胺及 5-羟色胺)参与了 POD 的发生与发展^[16]。胆碱能缺乏假说是一种重要的机制^[5]。代谢紊乱、低氧、低血糖等因素可激活血清抗胆碱能活性,并抑制脑内乙酰胆碱合成。血清抗胆碱能活性与谵妄的发生呈正相关,降低抗胆碱能活性可缓解谵妄。研究提示抗胆碱能药物能加重谵妄的严重程度^[17]。然而,一项系统综述认为乙酰胆碱酯酶抑制剂不能预防及治疗谵妄^[18]。因此,推测谵妄的发生可能涉及其他递质。在觉醒、注意、情绪及睡眠周期方面,多种神经递质(乙酰胆碱、多巴胺及 5-羟色胺)发挥重要作用。研究发现过量服用左旋多巴可引起多发性谵妄^[16]。另一项研究发现心脏搭桥术后使用多巴胺可增加 POD 发生率,且与剂量相关^[19]。增加或降低血清素能活性也可引起谵妄^[20]。谵妄是 5-羟色胺综合征的一种临床表现,其发生机制是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂提高 5-羟色胺浓度引起的不良反应^[21]。5-羟色胺、乙酰胆碱及多巴胺等神经递质相互作用,产生复杂的生物学效应。以上研究提示乙酰胆碱能神经元活动减弱及多巴胺能神经元过度活跃参与了谵妄的发生。

2.3 神经炎症 手术是一种侵袭性治疗措施。手术引起的创伤反应及围手术期出现的内环境变化(低血压、缺氧及失血)均可刺激机体产生炎症反应,释放炎症因子,激活免疫系统^[22,23]。外周注射脂多糖诱发急性全身炎症反应的动物实验发现内皮细胞产生大

量粘附分子,破坏血脑屏障,吸引血白细胞渗出至脑组织^[6]。大脑微环境改变刺激血管周围小胶质细胞表达 Toll 样受体 4。脂多糖与 Toll 样受体 4 结合激活中枢神经系统炎症反应^[24]。活化小胶质细胞增生及产生促炎因子(TGF- β 1, IL-1 β , TNF α , IGF-1)形成级联放大效应。Fu 等对老年大鼠腹腔注射 LPS 制作炎症反应模型,免疫荧光染色海马区发现 IL-1 β 和 TNF α 水平显著升高及胶质细胞增生,推测 LPS 可诱导神经炎症并激活胶质细胞^[25]。这些研究提示小胶质细胞介导的神经炎症可能参与了 POD。与非谵妄患者比较,谵妄患者体内的 IL-6 及 IL-8 水平显著上升^[26]。一项随机对照临床研究发现小剂量地塞米松可以降低 POD 发生率^[27]。这提示地塞米松可能通过抑制外科创伤引起的炎症反应达到降低 POD 的效果。总之,炎症因子通过血脑屏障进入中枢神经系统,引起中枢炎症反应,干扰神经元活性,影响突触传递功能,促使神经元凋亡,最终导致神经细胞功能障碍,产生 POD 的临床表现。

3 总结

目前,POD 的病理生理机制仍不明确。因涉及到伦理问题,关于 POD 的机制研究多在动物中进行,缺乏临床研究。POD 可能涉及多种机制,包括脑损伤、神经递质失调及神经炎症等。深入研究 POD 的机制并确定特异性的生物学标志具有重要意义。这样就能针对高危患者进行早期诊断、治疗和预防,才能降低 POD 的发生。

参考文献:

- [1]Inouye SK,Westendorp RG,Saczynski JS.Delirium in elderly people[J].Lancet,2013,383(9920):911-922.
- [2]Bettelli G,Neuner B.Postoperative delirium:a preventable complication in the elderly surgical patient [J].Monaldi Arch Chest Dis,2017,87(2):842-845.
- [3]Florou C,Theofilopoulos D,Tziaferi S,et al.Post-operative delirium in elderly people diagnostic and management issues of post-operative delirium in elderly people[J].Adv Exp Med Biol,2017(987):301-312.
- [4]Brown C,Faigle R,Klinker L,et al.The Association of Brain MRI Characteristics and Postoperative Delirium in Cardiac Surgery Patients [J].Clinical Therapeutics,2015,37 (12):2686-2699.
- [5]Hshieh TT,Fong TG,Marcantonio ER,et al.Cholinergic deficiency hypothesis in delirium:a synthesis of current evidence[J].J Gerontol A Biol Sci Med Sci,2008,63(7):764-772.
- [6]Noble F,Rubira E,Boulanouar M,et al.Acute systemic inflam-

- mation induces central mitochondrial damage and amnesic deficit in adult Swiss mice [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 424 (2): 106–110.
- [7] American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 [M]. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013: 586–592.
- [8] Han JH, Wilson A, Vasilevskis EE, et al. Diagnosing delirium in older emergency department patients: validity and reliability of the delirium triage screen and the brief confusion assessment method [J]. *Ann Emerg Med*, 2013, 62(5): 457–465.
- [9] Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, et al. The confusion assessment method: a systematic review of current usage [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(5): 823–830.
- [10] Coxa G, Tzioupis C, Calori GM, et al. Cerebral fat emboli: A trigger of post-operative delirium [J]. *Injury*, 2011, 42(S4): S6–S10.
- [11] Koch S, Forteza A, Lavernia C, et al. Cerebral fat microembolism and cognitive decline after hip and knee replacement [J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 1079–1081.
- [12] Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, et al. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(3): 418–426.
- [13] Al TL, Van dVM, Meyns B, et al. Serum protein S100 as marker of postoperative delirium after off-pump coronary artery bypass surgery: secondary analysis of two prospective randomized controlled trials [J]. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine*, 2016, 54(10): 1671.
- [14] Bayram H, Hidiröglü M, Cetin L, et al. Comparing S-100 beta protein levels and neurocognitive functions between patients undergoing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting [J]. *J Surg Res*, 2013, 182(2): 198–202.
- [15] Omiya H, Yoshitani K, Yamada N, et al. Preoperative brain magnetic resonance imaging and postoperative delirium after off-pump coronary artery bypass grafting: a prospective cohort study [J]. *Can J Anaesth*, 2015, 62(6): 595–602.
- [16] Yilmaz S, Aksoy E, Diken AI, et al. Dopamine administration is a risk factor for delirium in patients undergoing coronary artery bypass surgery [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(5): 493–498.
- [17] Dawson AH, Buckley NA. Pharmacological management of anticholinergic delirium—theory, evidence and practice [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(3): 516–524.
- [18] Tampi RR, Tampi DJ, Ghorri AK. Acetylcholinesterase inhibitors for delirium in older adults [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2016, 31(4): 305–310.
- [19] Yilmaz S, Aksoy E, Diken AI, et al. Dopamine administration is a risk factor for delirium in patients undergoing coronary artery bypass surgery [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(5): 493–498.
- [20] Egberts A, Fekkes D, Wijnbeld EHA, et al. Disturbed Serotonergic Neurotransmission and Oxidative Stress in Elderly Patients with Delirium [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2015, 5(3): 450–458.
- [21] Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin Syndrome [J]. *Ochsner J*, 2013, 13(4): 533–540.
- [22] Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, et al. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(4): 669–675.
- [23] Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(6): 737–754.
- [24] Facci L, Barbierato M, Marinelli C, et al. Toll-Like Receptors 2, -3 and -4 Prime Microglia but not Astrocytes Across Central Nervous System Regions for ATP-Dependent Interleukin-1 β Release [J]. *Sci Rep*, 2014, 4(10): 6824–6833.
- [25] Fu HQ, Yang T, Xiao W, et al. Prolonged Neuroinflammation after Lipopolysaccharide Exposure in Aged Rats [J]. *Plos one*, 2014, 9(8): e106331–e106340.
- [26] van Munster BC, Korevaar JC, Zwinderman AH, et al. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures [J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2010, 56(9): 1704–1709.
- [27] Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10054): 1893–1902.

收稿日期 2018-7-26 修回日期 2018-8-6

编辑/李梓