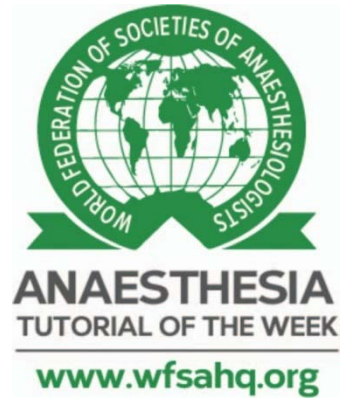


# 术后认知功能异常： 术后谵妄及术后认知功能障碍

Samuel Fitzpatrick<sup>1</sup>, Kristine Owen<sup>2</sup>

1Anaesthetic Registrar, Fiona Stanley Hospital, Western Australia

2Anaesthetic Consultant, Fiona Stanley Hospital, Western Australia



编辑: Alex Konstantatos, Anaesthetic Consultant, Alfred Hospital Victoria, Australia

†通讯作者 e-mail: [s.fitz02@gmail.com](mailto:s.fitz02@gmail.com)

出版时间 2018.08.07

## 要点

- 术后谵妄是一种常见但可预防的并发症，可分为躁动型、安静型和混合型三种亚型。
- 术后谵妄延长住院时间、降低生活质量，同时增加基本日常生活的依赖性。
- 谵妄相关的危险因素包括：年龄、复杂合并症、术前认知功能不全、睡眠剥夺、以及手术类型。
- 术前预测和围术期尽早识别高危患者有助于快速诊断和治疗，从而缩短谵妄持续时间。目前越来越多的证据表明一些麻醉相关的策略有助于预防术后谵妄，包括监测麻醉深度、选择特定的麻醉药物。
- 术后认知功能障碍则是另一种临床情况，是指经神经心理定量测试证实的手术后认知功能降低，目前有大量与老年医学合作的研究正在重新定义术后认知功能障碍。

## 概述

急诊或择期手术中的高龄患者人数持续增加。

高龄与谵妄和术后认知功能障碍的发生有着密切关系，因此，对术后认知功能异常的深入理解，对促进安全围术期管理有着重要作用。谵妄与住院时间延长，

跌落、受压部位损伤等发生率增加，功能依赖性增加相关<sup>1</sup>。早期干预对于最大程度减轻谵妄的后遗症至关重要。

本课程将讨论谵妄的临床特征、发生率、诊断、表现、预防和治疗，同时也包括术后认知功能障碍的危险因素和可能的病因。

- 1.觉醒水平改变：嗜睡、觉醒水平降低\*或过度警觉患者的觉醒水平提高
- 2.麻醉苏醒延迟
- 3.认知功能突然改变（数小时或数天内意识状态恶化），包括注意力问题、难以专注、新出现的记忆和定向障碍
- 4.无法完成对话或遵从指令
- 5.思维或言语混乱、难以理解、语速过慢\*或过快
- 6.情绪转变快，易激惹，易流泪，拒绝配合术后护理
- 7.新出现的偏执想法或错觉（如固定的错误信念）
- 8.新出现的感知异常（如幻想、幻觉）
- 9.运动功能改变，如活动减慢或减少\*，无目的的躁动或不安，新出现的难以保持某一姿势，如坐或站\*
- 10.睡眠/觉醒周期改变，如日间睡眠和/或夜间苏醒或活跃
- 11.食欲下降\*
- 12.新出现的大小便失禁\*
- 13.症状和/或觉醒水平在数分钟至数小时内波动

表 1.谵妄相关症状 \*兴奋性减低症状 来源：美国老年医学协会老年患者术后谵妄专家小组 老年患者术后谵妄：美国老年医学协会最佳实践声明 *J Am Coll Surg.* 2015;220:136-148, Elsevier

## 术后谵妄

### 临床特征和发生率

谵妄是一种神经炎症状态，特征性表现为注意力减退和觉醒水平波动。术后谵妄可在术后 30 天内发生。谵妄在住院患者中十分常见，发生率可由普通病房的 14%至重症监护室的 82%不等。与谵妄相关手术类型包括血管手术、骨科及心血管手术，这些手术患者谵妄的发生率可高达 50%<sup>1</sup>。

根据《精神障碍诊断和统计手册》第五版(DSM-V)可对谵妄做出临床诊断。DSM-V 中认为谵妄的核心内容是短时间内发生的意识水平改变或注意力异常。症状通常出现日间波动，并其他认知障碍相关，包括记忆缺陷或定向障碍<sup>2</sup>。

谵妄可进一步分为躁动型、安静型和混合型，其中 71% 谵妄患者表现为安静型<sup>3</sup>。躁动型患者通常表现为焦虑不安、有侵略性和攻击性，安静型患者则表现为兴趣缺失、觉醒水平降低。安静型谵妄尤其难以诊断，导致错失治疗机会。见表 1。

通过筛查高危患者可增加安静型的诊断几率，从而实现早期干预。早期干预有可能降低术后谵妄的持续时间和并发症的发生率<sup>1</sup>。筛查工具要得以应用于临床，需要在目标人群中经过验证，且非神经专科医师也可操作，例如目前可用于病房患者，经验证的谵妄诊断筛查工具：3D CAM 和 4AT 量表<sup>4, 5</sup>。我院采用的是 4AT，由 4 个测试组成，包括觉醒度评估、2 个简要的认知筛查测试和一个精神状态可见改变的灵敏度评估。3D CAM 则是整合了意识评估工具的一个床旁测验，经证实 CAM-ICU 可用于重症监护病房患者。

### 病因和危险因素

在谵妄的多因素模型中，患者本身合并多种不同的基础易感因素，在一个或多个诱发因素作用下，导致谵妄的发生（图 1）<sup>1, 2</sup>。

疗养院的患者，如果合并原发认知功能损害，是发生谵妄的高风险人群。这些患者可能在相对微小的刺激下就发展为谵妄，例如泌尿系感染。相比之下，易感性低的患者可能需要重大的创伤才会出现谵妄，如严重的败血症。

越来越多的证据表明谵妄的病因与神经炎症相关，认为亚临床的神经炎症状态通过活化神经组织，包括小胶质细胞和星形胶质细胞，使神经系统处于易感状态。当暴露于伤害性刺激时，这些神经组织释放一系列炎症细胞因子和介质，导致神经损伤，包括对血脑屏障损伤<sup>7</sup>。血脑屏障受损以及炎症介质的产生最终导致术后谵妄的发生。

危险因素，包括易感和诱发因素，见表 2。

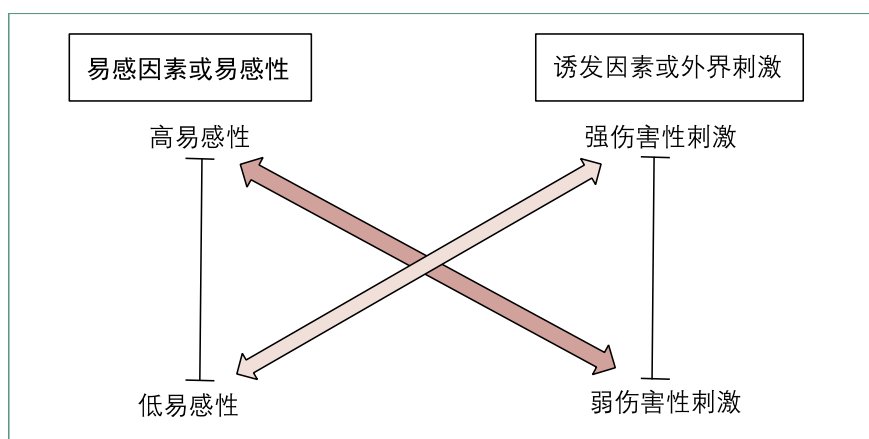


图 1. 谵妄的多因素模型。来源：Inouye S, Westendorp R, Saczynski J. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2015;383:911-922, Elsevier.

易感因素	诱发因素
年龄	睡眠中断
认知功能障碍	急诊手术
复杂合并症	术中大量失血
	疼痛控制不佳

表 2. 谵妄的危险因素

### 预防和处理

发现高危患者并有针对性的预防，可降低谵妄的发生率及严重程度。美国老年医学协会将这些预防性干预措施描述为优先行为和非药物治疗，这些措施的重点是将谵妄相关诱发因素的影响最小化<sup>8</sup>。

- 迅速处理急性疾病
- 应采取再定向策略，家庭成员尽可能参与
- 尽量鼓励下床活动，避免严格卧床
- 药物管理是谵妄治疗的重要部分，应避免或减少使用苯二氮卓类和抗胆碱类药物
- 优化营养和液体治疗

目前已证实医疗机构通过多学科团队合作，实施如下多元措施，能够显著降低谵妄的发生率（围术期认知功能保护，见表 3）。

1. 增强感觉功能（提供眼镜、听觉辅助装置或使用扬声器）
2. 增强运动功能（尽每天尽可能最少下床活动 2 次）
3. 认知定位和治疗性活动（个体化制定）
4. 如条件允许，规律使用对乙酰氨基酚控制疼痛
5. 认知刺激（如条件允许，根据患者的兴趣和精神状态制定）
6. 简化沟通标准和方式，避免患者行为表现增强
7. 加强营养和液体补充
8. 优化睡眠（改善日间睡眠习惯、放松、非药物睡眠管理、规律夜间就寝）
9. 回顾用药史，进行适当的药物管理
10. 多学科团队进行日间查房，优化干预措施

表 3. 预防谵妄的行为和非药物措施 来源：美国老年医学协会高龄患者术后

谵妄专业组 Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatric Society. *J Am Coll Surg.* 2015;220:136-148, Elsevier

## 麻醉管理

麻醉与谵妄的发病机制有着密切关系。

目前对于麻醉药物和方式的选择是否参与谵妄的发生尚不明确，包括选择全身麻醉、清醒镇静或是区域阻滞麻醉。欧洲麻醉学会认为目前尚无充足证据对术中麻醉药物选择做出推荐。

研究表明脑电双频指数（bispectral index, BIS）指导麻醉管理，与降低术后谵妄的发生率相关<sup>10</sup>。BIS 是对患者脑电图分析的衍生，测定数值在 0~100 之间。BIS 监测用于指导麻醉药物的剂量调整，全身麻醉的理想目标值为 40~60，通过监测可避免麻醉过深。两项随机对照研究显示和对照组相比，在 BIS 指导下治疗（BIS 40~60）组，患者的丙泊酚或吸入麻醉药用量、以及术后谵妄的发生率均有所降低<sup>10, 11</sup>，提示避免麻醉过深是预防谵妄的重要措施之一。麻醉深度参与术后谵妄的确切机制尚不明确。

苯二氮卓类药物可增加谵妄的发生风险，术后和重症监护室患者使用咪达唑仑是发生谵妄的危险因素之一<sup>12</sup>。不建议术前常规使用苯二氮卓类药物，但对于合并焦虑状态、酒精戒断或苯二氮卓类戒断患者宜选用苯二氮卓类药物。

氯胺酮，是一种具有精神活性的 NMDA 受体拮抗剂，一项小型研究显示，心脏手术术前预防性使用氯胺酮，有助于降低谵妄的发生率，但这一结果缺少大型随机对照研究支持。目前已证实亚麻醉剂量的氯胺酮可降低术后炎症标记物、缓解术后疼痛、减少阿片类药物用量，并具有一定抗抑郁作用。一项大型多中心研究将患者随机分组，分别接受 0.5 mg/kg，1.0 mg/kg 氯胺酮，或生理盐水，结果显示谵妄的发生率并无显著差异，但随氯胺酮剂量增加，幻觉和夜间噩梦的发生率有所增加。

右美托咪啶是  $\alpha$ -2 受体激动剂，目前认为对于 65 岁以上行非心脏手术的患者，在进入重症监护室时，预防性给予右美托咪啶（0.1  $\mu$ g/kg/h）可降低术后谵妄的发生率<sup>14</sup>。

避免长时间禁食和脱水是减少术后谵妄的重要干预措施。

如前所述（表 2，表 3），采用多模式镇痛充分缓解疼痛是谵妄的重要预防措施之一。

目前尚不明确与全身麻醉相比，神经阻滞麻醉能否减低术后谵妄的发生率。近期一项在股骨颈骨折手术患者中的研究显示，蛛网膜下腔麻醉和全身麻醉患者

谵妄发生率无明显差异<sup>15</sup>。

## 术后认知功能障碍

随着年龄增长，认知功能逐渐减退。认知功能受损也会出现在术后一段时间内，是目前大量研究的方向。

术后认知功能障碍（postoperative cognitive dysfunction, POCD）指手术相关的认知功能暂时恶化，并经精神生理测验定量评估。在理想情况下，这些测验应该在术前进行，作为参照点。POCD 目前并不对应特定的临床诊断<sup>16</sup>。

在老年医学的文献中，国家老龄化及阿兹海默病协会使用“轻度认知功能受损（遗忘亚型）”一词描述正常认知功能到痴呆的过渡阶段<sup>17</sup>。DSM-V 手册将轻度认知功能受损定义为轻度神经认知功能异常，而痴呆定义为严重的神经认知功能异常<sup>2</sup>。但这些名词仅适用于社区患者，不能用于描述围术期认知功能损害，最新的麻醉和手术领域内的专家共识将近期于 *British Journal of Anesthesia* 发表<sup>18</sup>。

尽管用于描述认知功能障碍的术语在不断演变，术后认知功能障碍与不良临床结局明确相关，包括生活质量下降、死亡率增加<sup>16, 19, 20</sup>。

65 岁以上患者 POCD 的发生率在术后 1 周时约为 25.8%，术后 3 月时约为 9.9%<sup>21</sup>。

## POCD 的病因和危险因素

公认的 POCD 危险因素包括：高龄、术前认知功能受损。目前受教育程度较低也被认为是危险因素之一<sup>16, 21</sup>。

麻醉被认为是一个完全可逆的过程，但越来越多的动物实验开始探究麻醉药暴露与铲起神经退行性改变的相关性。在没有同物种研究数据前，应谨慎解读这些研究结果在人群中的临床意义。

目前关于 POCD 的病因学存在多种理论，包括术中低氧、低血压、血栓或栓塞等，但均未被临床研究证实<sup>16</sup>。

区域阻滞麻醉和全身麻醉的患者 POCD 的发生率并无明显差异<sup>16, 22</sup>，有一种假设是认为伤害性刺激导致的神经改变与手术相关，而非麻醉药物的影响<sup>23</sup>。

对遗传因素的研究显示，载脂蛋白 E 可能介导了高危患者中 POCD 的发生，载脂蛋白 E 参与中枢神经系统损伤修复，而 E4 等位基因与 POCD 的发生密切相关<sup>16</sup>。

## 总结

谵妄是一种神经炎症状态，以注意力障碍和意识水平波动为特征。谵妄是引发疾病和死亡的主要可预防因素之一。早期筛查和诊断可降低谵妄的严重程度及持续时间。

预防谵妄的关键麻醉策略包括避免或最小化高危药物的使用，如苯二氮卓类和抗胆碱能药物，缩短禁食水时间，推荐使用麻醉深度监测。同时目前无证据支持使用特定的麻醉药物或麻醉方式，可降低谵妄的发生率。但有证据提示右美托咪啶可能有益。

术后认知功能障碍指手术相关的认知功能暂时恶化，并经精神生理测试定量评估。相应术语和分类仍在不断演进。目前已对老年医学和麻醉学相关的文献进行整合。已证实 POCD 的高危因素包括年龄、术前认知功能损伤、受教育水平较低和基因易感性。目前尚无足够证据特定麻醉方式可用于 POCD 的预防。

北京协和医院

翻译 审校 王维嘉 申乐

## 参考文献

1. Inouye S, Westendorp R, Saczynski J. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2015;383:911-922.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
3. Robinson T, Eiseman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging*. 2008;3:351-355.
4. Bellelli G, Morandi A, Davis D, et al. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing*. 2014;44:496-502.
5. Marcantonio E, Ngo L, O'Conner M. 3-D CAM: derivation and validation of a 3-minute diagnostic interview for CAM- defined delirium. *Ann Intern Med*. 2014;161(8):554-561.
6. Ely EW, Margolin R, Francis J. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370-1379.
7. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol*. 2010;119:737-754.
8. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatric Society. *J Am Coll Surg*. 2015;220:136-148.
9. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34:192-214.



10. Radke F, Franck M, Lendner J, et al. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2013;110:98-115.
11. Chan M, Cheng B, Lee T. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25:33-42.
12. Pandharipande P, Cotton B, Shintani A. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care patients. *J Trauma.* 2008;65:34-41.
13. Avidan MS. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet.* 2017;390:267-275.
14. Su X, Meng Zhoo-ting, Zin-hai WU, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;388:1893-1902.
15. Llango S, Pulle R, Bell J, et al. General versus spinal anaesthesia and postoperative delirium in an orthogeriatric population. *Australasian J Ageing.* 2015;35:42-47.
16. Miller R, ed. Cognitive dysfunction and other long-term complications of surgery and anaesthesia. In: *Miller's Anesthesia.* 8th ed. London, UK: Elsevier; 2015:Ch 99.
17. Albert MS, DeKosky ST, Dickinson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-279.
18. Everad L, Eckenhoff R; on behalf of the International Perioperative Cognition Nomenclature Working Group. Perioperative cognitive disorders. Response to: Postoperative delirium portends descent to dementia. *Br J Anaesth.* 2017;119:1241.
19. Monk T, Weldon B, Garvan C. Predictors of cognitive dysfunction after major non-cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108:18-30.
20. Steinmetz J, Christensen K, Lund T. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009;110:548-555.
21. Moller J, Cluitmans P, Rasmussen L. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet.* 1998;351:857.
22. Evered L, Scott D, Silbert B, et al. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anaesth Analg.* 2011;112:1179-1185.
23. Riedel B, Brown K, Silbert B. Cerebral protection, inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27:89-97.