

老年患者关节置换术后谵妄防治药物的研究进展

李淑珍¹, 刘陶江², 高进^{1*}

1. 重庆医科大学附属第一医院 麻醉科, 重庆 400010

2. 西藏军区汽车运输第二旅通用运输一营卫生所, 青海 格尔木 816000

摘要: 术后谵妄是一种常见的术后并发症, 主要表现为急性起病, 注意力不集中, 意识水平改变和思维紊乱, 常见于老年患者。关节置换术以老年患者为主, 手术创伤大, 术后谵妄发生率高。目前针对术后谵妄的防治药物主要有右美托咪定、帕瑞昔布钠、抗精神病药物和激素类。对老年患者关节置换术后谵妄的防治药物进行综述, 为临床麻醉提供参考。

关键词: 关节置换; 术后谵妄; 右美托咪定; 帕瑞昔布钠; 抗精神病药物; 激素

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)04-0815-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.045

Research progress on drugs in prevention and treatment of postoperative delirium after joint replacement in the elderly patients

LI Shu-zhen, LIU Tao-jiang, GAO Jin

1. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

2. Xizang Military Area Command Motor Transport Second Brigade General Transport First Battalion Health Clinic, Golmud 816000, China

Abstract: Postoperative delirium is a common postoperative complication with the main manifestations of acute onset, inattention, altered level of consciousness, and disordered thinking, and it is commonly seen in elderly patients. Joint replacement is mainly for elderly patients, but the surgery is traumatic, and postoperative delirium has a high incidence. At present, the main prevention and treatment drugs for postoperative delirium are dexmedetomidine, parecoxib sodium, antipsychotic drugs, and hormones. Drugs in prevention and treatment of postoperative delirium after joint replacement in the elderly patients are reviewed in this paper, to provide reference for clinical anesthesia.

Key words: joint replacement; postoperative delirium; dexmedetomidine; parecoxib sodium; antipsychotics; hormone

随着老年手术患者的日益增加, 全麻术后出现的脑功能障碍越来越受到重视。术后谵妄是一种常见的术后并发症, 表现为急性发作的意识波动、注意力不集中、思维混乱和意识水平的改变^[1], 主要发生在术后 24~72 h, 可引起患者术后恢复延迟, 住院时间延长和费用增加, 严重者甚至可能导致患者长期生活质量的下降。老年患者是术后谵妄的高危人群, 关节置换手术以老年患者为主, 术后谵妄发生率高, 为了尽可能降低该病的发生率, 缩短住院时间, 提高术后恢复程度, 临床上对患者进行积极的药物防治显得尤为重要, 目前针对术后谵妄的防治药物主要有右美托咪定、帕瑞昔布钠、抗精神

病药物和激素类。本文主要对老年患者关节置换术后谵妄的防治药物进行综述。

1 右美托咪定

右美托咪定作为一种 α_2 肾上腺素能受体激动剂, 对 α_2 受体具有强效和高选择性, 主要应用于重症监护室, 也可应用于围手术期的镇静、辅助镇痛治疗。右美托咪定具有镇静、止痛、抗交感以及稳定血流动力学的作用^[2], 临床研究表明右美托咪定可通过减少炎症介质和神经内分泌激素的释放, 维持颅内血压平衡, 减轻缺血性脑损伤, 具有一定的脑保护作用^[3-4]。

Liu 等^[5]研究发现对于在全麻下行关节置换同时

收稿日期: 2020-02-09

基金项目: 卫生部国家临床重点专科建设项目[财社(2011)170号]; 重庆市医学重点学科项目[渝卫科教(2007)2]

作者简介: 李淑珍, 女, 研究方向为麻醉学和术后认知功能障碍。E-mail: 609763725@qq.com

*通信作者 高进 E-mail: 13777547qq.com

存在轻度认知功能损害的老年患者, 术中使用右美托咪定可以明显减少丙泊酚和瑞芬太尼的使用量, 并减少术后谵妄的发生率和术后谵妄的持续天数。另一研究证实, 作为外周神经阻滞的补充, 术中使用右美托咪定镇静可降低术后谵妄的发生率, 使接受髋关节置换术的老年患者获得较好的短期恢复^[6]。王晓林等^[7]研究证实右美托咪定联合罗哌卡因用于连续股神经阻滞可改善老年全膝关节置换术患者术后主观睡眠质量、术后镇痛、减少谵妄发生率。最新研究发现对于 65 岁及以上接受全膝关节置换术的患者, 与丙泊酚镇静相比, 右美托咪定镇静术后谵妄发生率较低, 但这种作用与右美托咪定对周围炎症的调节无关^[8]。

以上研究表明, 对于行关节置换术的老年患者, 术中使用右美托咪定可以降低术后谵妄的发生率, 但其作用机制需要进一步的研究证实。

2 帕瑞昔布钠

尽管术后谵妄的发生机制仍不明确, 但越来越多的证据已经揭示炎症在疾病的发生发展过程中起着重要作用^[9]。由于手术创伤引起的周围炎症和伴随的全身炎症介质的释放已被证明会影响中枢神经系统的炎症过程^[10-11], 原炎性细胞因子的表达增加会导致海马依赖的认知记忆的表现缺陷^[10]。手术创伤引起的炎症也与术后疼痛有关。研究表明术后疼痛可导致认知功能障碍^[12-13]。关节置换术为大中型手术, 手术创伤大, 术后疼痛和炎症反应发生率较高, 因此科学、有效的镇痛是减少老年关节置换术患者术后谵妄的重要预防措施。帕瑞昔布钠作为新型的非甾体类抗炎药, 在术后镇痛中的应用越来越广泛, 在治疗浓度时, 帕瑞昔布钠通过抑制外周和中枢组织的环氧合酶-2 (COX-2) 活性来减少前列腺素的形成, 起到抗炎和镇痛的作用。考虑到帕瑞昔布钠的抗炎镇痛作用, 它可能对防止术后谵妄的发生起着重要作用。

动物实验证实帕瑞昔布钠通过抑制大鼠大脑 COX-2 过表达改善大鼠认知功能^[14]。李井柱等^[15]将 80 例 70 岁以上在咪达唑仑镇静, 脊髓、硬膜外联合麻醉下行急性股骨头置换术的老年患者随机分为控制组和帕瑞昔布钠组, 帕瑞昔布钠组入院后静脉注射帕瑞昔布钠 20/40 mg (以体质量 50 kg 为基础), 间隔 12 h, 共 6 次, 控制组则给予吗啡 2/4 mg, 两组均给予 2 mg 吗啡维持疼痛视觉模拟评分 (VAS) 不超过 3 分。结果发现帕瑞昔布钠因其镇痛

和神经保护作用, 可降低老年患者术后谵妄的发生率。另一研究证实对于接受选择性全髋关节或膝关节置换术的低风险老年患者, 多剂量帕瑞昔布加静脉注射吗啡可降低术后谵妄的发生率, 且不会增加不良事件^[16]。

这表明帕瑞昔布钠的抗炎治疗和对术后疼痛的有效控制可能有助于预防老年关节置换术患者术后谵妄的发生, 以上研究为帕瑞昔布钠预防术后谵妄的应用提供了有力的依据。

3 抗精神病药物

3.1 氟哌啶醇

氟哌啶醇作为丁酰苯类抗精神病药, 通过阻断多巴胺 D2 受体, 有效调节脑内多巴胺和乙酰胆碱的平衡, 维持正常的神经功能, 一方面直接减少中枢神经系统炎症反应, 减轻记忆功能和空间认知的受损^[17]; 另一方面也减少海马神经元树突棘突数量、形态及功能损伤, 避免因神经递质传递障碍导致大脑功能失调^[18]。氟哌啶醇常用于治疗老年患者术后谵妄。Milrad 等^[17]将择期行单侧髋关节置换术患者 60 例随机分为氟哌啶醇组和对照组, 手术结束后在氟哌啶醇组患者术后镇痛中加入 5 mg 氟哌啶醇, 术后采用意识模糊评分量表评定术后谵妄。结果显示使用氟哌啶醇的患者术后 3 d 内术后谵妄发生率较对照组明显降低, 且改善术后转归。究其原因, 氟哌啶醇促进脑内多巴胺的转化, 从而起到镇静效应, 改善了患者睡眠质量, 对降低谵妄的发生率起到一定的辅助作用。但 Konkayev 等^[19]的研究发现, 对于髋关节置换术后谵妄的患者, 右美托咪定相比于氟哌啶醇, 其镇静效果更可控和安全。

3.2 奥氮平

奥氮平是一种新型的非典型神经安定药, 能与多巴胺受体、5-羟色胺受体和胆碱能受体结合, 并具有拮抗作用。Larsen 等^[20]探讨了奥氮平围手术期预防老年患者关节置换术后谵妄的有效性, 结果发现对于髋、膝关节置换术的老年患者, 口服奥氮平 10 mg 可显著降低谵妄发生率。这些结果提示奥氮平可能是预防老年关节置换术患者术后谵妄的一种有效策略。

3.3 利培酮

利培酮是一种选择性单胺能拮抗剂, 与边缘系统的 5-羟色胺受体和多巴胺 D2 受体具有高亲和力, 但不与胆碱能受体结合。研究表明利培酮和奥氮平对减轻谵妄症状同样有效, 但老年组 (≥ 70 岁) 患

者对利培酮的反应较差^[21]。吴晓等^[22]探讨了利培酮治疗老年骨科患者术后谵妄的临床疗效和安全性，结果发现利培酮治疗老年骨科患者术后谵妄与氟哌啶醇疗效相近，但利培酮较氟哌啶醇更安全，氟哌啶醇常引起锥体外系症状，QT间期延长等不良反应。

利培酮和奥氮平治疗谵妄和氟哌啶醇一样有效，且更安全。虽然抗精神病药物是治疗谵妄的重要措施，但目前仍存在争议，Stocker等^[23]研究发现，服用抗精神病药物有引起锥体外系反应的风险，而导致谵妄症状控制失败，特别是低基线胆碱能或多巴胺能状态的患者，其谵妄治疗是非常具有挑战性的，对于这些患者，在低活性的谵妄亚型中增加胆碱酯酶抑制剂可能是一种有益的管理方法，但需要进一步研究证实。还有研究表明在接受姑息治疗的患者中，使用利培酮或氟哌啶醇，跟安慰剂相比增加谵妄症状^[24]。同年，Kulkarni等^[25]研究也证实了此点。近期研究发现抗精神病药物并不能减轻谵妄的严重程度，解决症状，或改变死亡率^[26]。因此，对于抗精神病药物治疗谵妄的有效性和安全性仍需深入研究。

4 激素

4.1 褪黑素

松果体分泌的褪黑素在调节睡眠-觉醒周期中起着重要作用^[27]，老年人夜间褪黑素浓度峰值下降，在谵妄期间，经常观察到睡眠-觉醒周期的中断，如夜间的碎片状睡眠和白天的嗜睡^[28]，在另一项医学患者的研究中也发现^[29]，在谵妄期间和谵妄康复后尿褪黑素代谢物浓度存在差异。因此，褪黑素代谢的改变可能在谵妄的发展中起重要作用。

动物实验发现右美托咪定可改善谵妄症状，而褪黑素可能增强右美托咪定的谵妄防治效果，可能与其通过特异性 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体调节谷氨酸释放，减轻炎症反应，维持血脑屏障的完整性有关^[30]。另一研究证实对于择期全麻下行全髋关节置换术的老年患者，围术期口服褪黑素6 mg可有效降低术后谵妄的发生率，降低S100 β 蛋白表达水平，对围术期脑功能具有一定的保护作用，而增加褪黑素的剂量能否更有效的减少术后谵妄的发生还有待进一步研究^[31]。

4.2 糖皮质激素

地塞米松是临床上常用的糖皮质激素类药物，具有抗炎的药理作用，其机制是通过作用于糖皮质激素受体，从而作用于NF- κ B信号通路，最终抑制

机体的炎症反应，包括中枢神经系统炎症反应^[32]。而炎症反应又参与了术后谵妄发生，因此地塞米松可能对术后谵妄有防治作用。吕学文等^[33]研究探讨了地塞米松对老年患者术后谵妄的影响，结果发现地塞米松能明显降低老年患者术后第1、3、7天CAM-CR评分，提高其术后MMSE评分，减少术后谵妄的发生。

Clemmesen等^[34]对117名老年髌部骨折患者进行了单中心、随机、双盲、安慰剂对照试验，观察术前单次静脉注射125 mg甲泼尼龙是否能降低术后谵妄的严重程度和/或发生率，结果发现术前单次剂量为125 mg的甲泼尼龙并不会降低术后谵妄的严重程度，但可能会降低老年髌关节置换术患者术后谵妄的发生率和疲劳的严重程度，使患者术后快速康复。

5 结语

随着人口老龄化速度的不断加快，接受手术的老年患者也越来越多，而谵妄作为术后常见的神经系统并发症越来越引起人们的重视。由于术后谵妄是一种多因素导致的疾病，目前尚没有一种学说能完全解释该病的发生发展过程，但已明确多种药物可降低老年关节置换术患者术后谵妄的发生，因此，临床工作者应提高对术后谵妄的认识程度，对于术后谵妄的高危人群，需深入认识其危险性，早期识别，做好预防措施，以减少可能带来的不良结局。防治术后谵妄的药物尚需进一步探索，对于药物的作用机制有待深入研究，其最佳剂量和给药时间也需进一步研究与证实。

参考文献

- [1] 中华医学会老年医学分会. 老年患者术后谵妄的防治中国专家共识 [J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(12): 1257-1262.
- [2] Yu Q, Liu Y, Sun M, et al. Median effective dose of intranasal dexmedetomidine sedation for transthoracic echocardiography in pediatric patients with noncyanotic congenital heart disease: an up-and-down sequential allocation trial [J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(11): 1108-1114.
- [3] Han X R, Wen X, Wang Y J, et al. MicroRNA-140-5p elevates cerebral protection of dexmedetomidine against hypoxic-ischaemic brain damage via the Wnt/ β -catenin signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(6): 3167-3182.
- [4] Hwang L, Choi I Y, Kim S E, et al. Dexmedetomidine

- ameliorates intracerebral hemorrhage-induced memory impairment by inhibiting apoptosis and enhancing brain-derived neurotrophic factor expression in the rat hippocampus [J]. *J Mol Med*, 2013, 31(5): 1047-1056.
- [5] Liu Y, Ma L, Gao M, *et al*. Dexmedetomidine reduces postoperative delirium after joint replacement in elderly patients with mild cognitive impairment [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28(4): 729-736.
- [6] Mei B, Meng G, Xu G, *et al*. Intraoperative sedation with dexmedetomidine is superior to propofol for elderly patients undergoing hip arthroplasty: a prospective randomized controlled study [J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(9): 811-817.
- [7] 王晓林, 王佳, 穆东亮, 等. 右美托咪啶复合罗哌卡因连续股神经阻滞改善老年患者单膝置换术后睡眠质量的研究 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(10): 728-732.
- [8] Mei B, Xu G, Han W, *et al*. The Benefit of dexmedetomidine on postoperative cognitive function is unrelated to the modulation on peripheral inflammation: a single-center, prospective, randomized study [J]. *Clin J Pain*, 2020, 36(2): 88-95.
- [9] Vacas S, Degos V, Feng X, *et al*. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline [J]. *Br Med Bull*, 2013, 106: 161-178.
- [10] Rosczyk H A, Sparkman N L, Johnson R W. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery [J]. *Exp Gerontol*, 2008, 43(9): 840-846.
- [11] Wan Y, Xu J, Ma D, *et al*. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus [J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(3): 436-443.
- [12] Chi H, Kawano T, Tamura T, *et al*. Postoperative pain impairs subsequent performance on a spatial memory task via effects on *N*-methyl-*D*-aspartate receptor in aged rats [J]. *Life Sci*, 2013, 93(25-26): 986-993.
- [13] Zhang X, Xin X, Dong Y, *et al*. Surgical incision-induced nociception causes cognitive impairment and reduction in synaptic NMDA receptor 2B in mice [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(45): 17737-17748.
- [14] Wang Y B, Chen Z, Li J, *et al*. Parecoxib improves the cognitive function of POCD rats via attenuating COX-2 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4971-4979.
- [15] 李井柱, 李晓征, 王晓敏, 等. 帕瑞昔布钠镇痛对老年急诊股骨头置换术患者神经系统的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(27): 2152-2154.
- [16] Mu D L, Zhang D Z, Wang D X, *et al*. Parecoxib supplementation to morphine analgesia decreases incidence of delirium in elderly patients after hip or knee replacement surgery: a randomized controlled trial [J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(6): 1992-2000.
- [17] Milrad S F, Hall D L, Jutagir D R, *et al*. Poor sleep quality is associated with greater circulating pro-inflammatory cytokines and severity and frequency of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) symptoms in women [J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 303: 43-50.
- [18] Noorafshan A, Karimi F, Kamali A M, *et al*. Could curcumin protect the dendritic trees of the CA1 neurons from shortening and shedding induced by chronic sleep restriction in rats [J]. *Life Sci*, 2018, 198: 65-70.
- [19] Konkayev A K, Bekmagambetova N V. Comparison of sedation with dexmedetomidine and haloperidol in patients with delirium after femoral neck fractures [J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2015, 60(1): 8-11.
- [20] Larsen K A, Kelly S E, Stern T A, *et al*. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial [J]. *Psychosomatics*, 2010, 51(5): 409-418.
- [21] Kim S W, Yoo J A, Lee S Y, *et al*. Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2010, 25(4): 298-302.
- [22] 吴晓, 王利宏. 利培酮治疗老年骨科患者术后谵妄的临床观察 [J]. *中国药房*, 2013, 24(32): 3023-3024.
- [23] Stocker L, Jellestad L, Jenewein J, *et al*. Challenges in the management of delirium: a case of augmentation with donepezil following inadequate response and adverse effects with risperidone [J]. *Psychiatr Danub*, 2015, 27(1): 64-66.
- [24] Lee J, Holbrook A. In patients receiving palliative care, risperidone or haloperidol increased delirium symptoms vs placebo [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(6): JC32.
- [25] Kulkarni N S. Antipsychotics worsen symptoms in patients with delirium who receive palliative care [J]. *Am Fam Physician*, 2017, 95(6): Online.
- [26] Burry L, Mehta S, Perreault M M, *et al*. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6(6): CD005594.
- [27] Brzezinski A: Melatonin in humans [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336: 186-195.
- [28] Gupta N, de J J, Schievelde J, *et al*. Delirium phenomenology: what can we learn from the symptoms of delirium? [J]. *J Psychosom Res*, 2008, 65(3): 215-222.
- [29] Balan S, Leibovitz A, Zila S O, *et al*. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*,

- 2003, 15(3): 363-366.
- [30] 王 殊, 施乾坤, 沈 骁, 等. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体在右美托咪定及褪黑素协同防治大鼠谵妄中的作用 [J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(5): 473-477.
- [31] 王奕皓, 荆 艳, 李 岩, 等. 围术期外源性褪黑素干预对老年患者术后谵妄和血清 S100 β 的影响 [J]. 大连医科大学学报, 2018, 40(6): 533-536.
- [32] Barichello T, Santos A L, Silvestre C, *et al.* Dexamethasone treatment reverses cognitive impairment but increases brain oxidative stress in rats submitted to pneumococcal meningitis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2011, 2011: 173035.
- [33] 吕学文, 黄 文, 董蜀华. 地塞米松对骨关节置换术老年患者术后谵妄及认知功能障碍的影响 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(27): 140-143.
- [34] Clemmesen C G, Lunn T H, Kristensen M T, *et al.* Effect of a single pre-operative 125 mg dose of methylprednisolone on postoperative delirium in hip fracture patients; a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(11): 1353-1360.