

术中低血压与术后谵妄相关关系的研究进展

梁鑫¹，伏雷¹，刘勇²

1.新疆医科大学第四临床医学院，新疆乌鲁木齐 830000；2.新疆医科大学第四附属医院手术麻醉科，新疆乌鲁木齐 830000。

[摘要]术后谵妄（Postoperative Delirium, POD）是一种常见的术后并发症，其会对患者的预后产生重要影响。术中低血压（Intraoperative Hypotension, IOH）作为外科手术中常见的并发症，与POD之间的相关关系备受关注。本文参考近五年国内外的相关文献，对IOH与POD的相关关系加以归纳总结，期望能够为临床上防治POD提供一定的理论支撑。大量临床研究表明，IOH可能通过多种机制导致POD，二者之间存在紧密联系，因此积极主动地去预防以及纠正IOH，对于降低POD的发生具有重要意义。

[关键词]术后谵妄；术中低血压

[中图分类号]R614

1 引言

随着全球人口期望寿命的延长和外科手术安全性的提高，老年患者对手术的需求不断增长^[1]。术后谵妄（Postoperative Delirium, POD）作为一种常见的术后并发症，不但增加患者医疗费用、延长住院时间，而且和患者认知功能下降、死亡率上升等不良预后有着极为紧密的关联^[2]。术中低血压（Intraoperative Hypotension, IOH）是一种在麻醉过程中常见的并发症，以往的研究较为注重其与器官低灌注所引发的损伤之间的关系^[3]。近年来，着手去研究IOH和POD相关关系的学者日益增多，明确两者之间的相关性，对于进一步优化围术期麻醉管理而言，具有重要的临床意义。

2 IOH与POD的定义及诊断标准

2.1 IOH的定义及诊断标准

在实际临床中，通常使用收缩压（Systolic Blood Pressure, SBP）和平均动脉压（Mean Arterial Pressure, MAP）来表示围术期血压状况。一般认为，SBP<90mmHg或MAP<65mmHg(部分指南建议MAP<60mmHg),或任一指标较基础值下降幅度>20%，即诊断为IOH^[4]。此外，部分研究认为应根据不同的手术类别以及患者的实际情况，将血压控制在不同水平。例如，对于那些病情危重的患者以及接受心脏手术的患者，需要设定相对更高的血压目标(MAP>70mmHg)，以确保重要脏器得到有效的灌注^[5]。此外，短时间出现的IOH可能不会给重要脏器造成明显损伤，若IOH的持续时间较长，就极有可能引发严重并发症^[6]。

2.2 POD的定义及诊断标准

POD是一种急性发作的认知功能障碍，发病时常表现为注意力难以集中、记忆功能受损、意识障碍以及睡眠与觉醒周期紊乱等^[7]。POD的诊断主要依靠临床症状及量表评估。在临床实践中常用的量表包括意识模糊评估法（Confusion Assessment Method, CAM）、ICU意识模糊评估法（The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU）及简易认知评估量表（Mini-Mental State Examination, MMSE）等。CAM的诊断标准共4项，包括①急性起病、②注意力不集中、③思维紊乱、④意识水平改变，当患者同时存在①和②，并出现③和④中的任一表现，即可诊断为谵妄。CAM-ICU主要被用来评估ICU患者是否存在谵妄，其敏感性和特异性都较高。而MMSE主要是用于对患者的认知功能进行快速筛查，评分降低即提示可能存在谵妄^[8]。

3 IOH与POD的相关性研究

3.1 临床研究证据

既往临床研究表明，IOH和POD的发生存在显著相关性。Duan W^[9]针对605名接受胸外科手术及骨科手术的老年患者开展了一项回顾性研究，本研究的POD的发生率为14.7%。该项研究表明，患者高龄、术前MMSE评分低、MAP≤65mmHg持续时间长等因素均和POD的发生存在关联。倒“L”形的限制性立方样条（restricted cubic spline, RCS）曲线表明，在对混杂因素进行调整之后，MAP≤65mmHg持续时间长患者发生POD的风险明显增加，并存在一定的非线性关系（ORadj 3.39; 95%CI 2.07 - 7.45; P<0.001）。IOH持续时间≤5min是一个转折点，在此时间段内，IOH

的持续时间越长，POD的发生风险越高；但当IOH的持续时间 $>5\text{min}$ 时，POD的发生处于比较稳定的高风险状态。Wachtendorf LJ^[10]对316717例非心脏手术患者进行了一项回顾性分析，其中有2183例（0.7%）被诊断为POD。与未发生IOH相比，术中MAP $<55\text{mmHg}$ 和POD的发生相关（ORadj 1.22；95%CI 1.11 - 1.33； $P < 0.001$ ）。对于持续时间较短的IOH（MAP $<55\text{mmHg}$ ），持续时间较长的IOH和POD的发生相关性更强（ORadj 1.29；95%CI 1.05 - 1.58； $P = 0.016$ ）。

3.2 不同手术类型的影响

IOH和POD之间的相关性在不同的手术类型中具有明显差异性。在心脏手术中，体外循环过程中存在血流动力学的改变，IOH较为常见。相关研究报道，体外循环过程中提高心血管灌注压将减少POD的发生，提示IOH对接受心脏手术的患者发生POD的影响较大^[11]。在非心脏手术中，例如普外科、骨科以及胸科手术等，亦有研究证实了IOH和POD之间存在一定关联^[12]。但患者自身基础疾病、手术创伤、手术时间等因素，可能会对IOH和POD之间的相关性产生影响。例如，在骨科大手术中，手术创伤大、失血量多，患者更易出现IOH，其发生POD的几率相对更高^[13]。

3.3 患者因素的影响

患者的年龄、基础疾病以及认知功能水平等因素，皆可对IOH与POD的相关性产生影响。高龄是POD极为重要的危险因素之一，老年人因其动脉弹性减弱、脑储备功能下降等原因，对IOH的耐受能力相对较差，更易出现POD^[14]。合并了心血管疾病、脑血管疾病或糖尿病等基础疾病的患者，其自身的血管调节功能已经受损，在发生IOH时，更易出现脑灌注不足，进而增加发生POD的风险。术前就存在认知功能障碍的患者，其POD的发生几率将明显升高。此外，患者的营养状况、心理因素等，也可能对IOH和POD的相关性存在影响^[15]。

4 IOH导致POD的可能机制

4.1 脑灌注不足与氧供需失衡

脑灌注不足是IOH引发POD的关键机制之一。当出现IOH时，脑血管灌注不足，脑组织氧供相应减少。脑组织对缺血、缺氧非常敏感，当脑灌注不足持续较长时间，将打破脑部氧供需平衡状态，并对神经元的正常功能产生影响。神经元进行能量代谢主要依靠细胞的有氧氧化，在缺血、缺氧时，能量的生成减少，细胞膜的离子泵功能发生障碍，使细胞内钙离子超载，从而引发一系列神经毒性反应，如兴奋性氨基酸释放增加、自由基生成增多等，进一步对神经元造成损伤，最终导致脑功能障碍，出现POD的临床症状^[16]。此外，脑灌注不足还可能使脑血管自主调节功能受损，进一步加重脑缺血、缺氧的程度。

4.2 神经递质失衡

神经递质失衡在POD的发生发展中发挥了重要作用。IOH可能影响神经递质合成、释放以及代谢，促使POD的发生。如多巴胺作为一种重要的神经递质，参与情感、认知和行为等的调节。IOH引起大脑内多巴胺合成和释放减低，多巴胺能系统功能减退，影响患者认知功能和精神状态。此外，乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸等神经递质与POD的发生具有密切关系。乙酰胆碱能系统功能减退，可引起患者注意力难以集中、记忆力减退等POD症状。 γ -氨基丁酸能系统功能异常可引起大脑兴奋性增高，出现躁动、幻觉等POD症状^[17]。

4.3 炎症反应与氧化应激

手术创伤可引起机体的炎症反应，IOH可加剧机体的炎症反应，导致氧化应激的加重。当机体发生IOH时，机体的组织器官发生低灌注，并导致缺血再灌注损伤，从而激活大量的炎症细胞，并释放大量炎症介质，如肿瘤坏死因子- α （Tumor Necrosis Factor- α ，TNF- α ）、白细胞介素-6（Interleukin-6，IL-6）等，炎症介质可穿过血脑屏障进入脑组织，并激活脑组织中的小胶质细胞，致使神经炎症反应的出现。神经炎症反应不仅损伤神经元及神经胶质细胞，并破坏血-脑屏障的完整性，从而导致脑功能障碍。此外，缺血再灌注损伤将导致大量的自由基生成，致使氧化应激反应。氧化应激反应导致细胞膜、蛋白质以及核酸等生物大分子遭到破坏，从而加重神经元的损伤^[18]。

4.4 血脑屏障损伤

血脑屏障是维持脑组织内环境处于稳态的关键结构，然而IOH可能破坏血脑屏障的完整性。由IOH引发的脑灌注不足、炎症反应及氧化应激反应等因素，皆可能破坏血脑屏障结构及功能的完整性。血脑屏障的完整性受损，存在于血液里的有害物质，如细菌、毒素、炎症介质等，均可通过受损的血脑屏障进入脑组织，进而引发脑组织产生炎症反应并造成组织损伤。此外，血脑屏障损伤，还将阻碍神经递质、营养物质等的正常转运过程，从而进一步对脑功能造成影响，最终导致POD的发生^[19]。

5 预防和治疗策略

5.1 优化术中血压管理

积极预防并及时纠正 IOH，对降低 POD 的发生至关重要。术前麻醉医生应对心脑血管功能进行全面系统的评估，根据患者实际需要制订合理的个体化麻醉方案，麻醉过程中需密切监测患者的血流动力学变化，并根据手术情况，及时调节麻醉深度，合理应用血管活性药物。发生 IOH 时，应及时采取措施纠正之，如加快静脉输液速度，或应用麻黄碱、去氧肾上腺素、去甲肾上腺素等缩血管药物。最近一项研究认为，相比麻黄碱而言，应用去氧肾上腺素治疗 IOH 可导致更强的血管收缩效应，然而此效应可导致脑灌注减少，POD 发生率增加^[20]。因此在选择血管活性药物时，应综合考虑其对脑灌注产生的影响。还可采取目标导向液体治疗，稳定有效循环血容量^[21]。

5.2 多模式预防措施

除上述防治 IOH 策略以外，还应加强多模式预防措施，从而降低 POD 的发生。术前应对患者进行系统评估，及时准确发现高龄、术前认知障碍、基础疾病等 POD 高危因素，并进行干预处理。对于术前存在高危因素的患者，可提前对患者进行认知训练以及心理支持等，以提升其对麻醉与手术的耐受能力。手术过程中应注意将体温、血糖等生命体征维持在理想水平，并将手术创伤降到最低程度，避免应激刺激等发生。手术结束后更需加强患者术后护理工作，确保病房安静、整洁、舒适，并尽可能规避一切不良刺激因素，给患者创造安静的休息环境。鼓励患者术后早下床活动、促进胃肠功能恢复，并正确使用镇痛药、有效控制术后疼痛等，降低应激刺激，减少 POD 发生^[22]。

5.3 药物治疗

对于已发生 POD 的患者给予药物治疗，常用的药物包括抗精神病药物、苯二氮草类药物等。氟哌啶醇、奥氮平、利培酮等抗精神病类药物，其可以调节神经递质的功能，从而改善患者 POD 的症状。氟哌啶醇是治疗 POD 的常用药物，然而用药过程中可能会出现锥体外系反应等不良反应；奥氮平、利培酮等新型抗精神病药物，其不良反应较少，然而在实际应用过程中，需密切关注其对心血管系统的影响。对于酒精戒断、癫痫引起 POD 的治疗，苯二氮草类药物具有值得肯定的疗效然而对于其他原因引起 POD 的患者，一般不将苯二氮草类药物作为首选治疗药物。在治疗 POD 的过程中，应根据患者的实际情况，选择合适的药物及剂量，并密切观察药物的不良反应^[23]。

6 研究现状与展望

6.1 现有研究的局限性

尽管现目前的研究为 IOH 与 POD 的相关关系提供了不少证据，但仍有一些局限性。绝大多数研究为回顾性研究，受混杂因素和选择偏倚影响，研究结果难以建立二者因果关系；不同研究的 IOH 与 POD 的诊断标准与定义存在差异，可比性低；IOH 导致 POD 的确切机制并不明确，需要进一步研究。

6.2 未来研究方向

未来研究应开展前瞻性、多中心、大样本的随机临床试验明确 IOH 与 POD 的因果关联，并统一 IOH 与 POD 的定义与诊断标准，提高研究的可靠性和可比性。应用分子生物学、神经影像学等研究手段对 IOH 导致 POD 的细胞及分子机制进行阐述，给予研发治疗靶点及药物的理论依据。加强对围术期综合管理的研究，探讨更加行之有效的 POD 防治措施。

参考文献

- [1]YAZICI H, ESMER A C, EREN K A, et al. Gastric cancer surgery in elderly patients: promising results from a mid-western population[J]. BMC Geriatr. 2023,23(1):529.
- [2]SHIN H J, WOO N S, KIM H, et al. Postoperative delirium after dexmedetomidine versus propofol sedation in healthy older adults undergoing orthopedic lower limb surgery with spinal anesthesia: A randomized controlled trial[J]. Anesthesiology. 2023,138(2):164-171.
- [3]FILIBERTO A C, LOFTUS T J, ELDER C T, et al. Intraoperative hypotension and complications after vascular surgery: A scoping review[J]. Surgery. 2021,170(1):311-317.
- [4]WIJNBERGE M, GEERTS B F, HOL L, et al. Effect of a machine learning-derived early warning system for intraoperative hypotension vs standard care on depth and

duration of intraoperative hypotension during elective noncardiac surgery: The HYPE randomized clinical trial[J]. *JAMA*. 2020,323(11):1052-1060.

[5]BECKMANN A, MEYER R, LEWANDOWSKI J, et al. German heart surgery report 2021: The annual updated registry of the german society for thoracic and cardiovascular surgery[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2022,70(5):362-376.

[6]AWAD H, ALCODRAY G, RAZA A, et al. Intraoperative hypotension-physiologic basis and future directions[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022,36(7):2154-2163.

[7]KIM S, CHOI E, JUNG Y, et al. Postoperative delirium screening tools for post-anaesthetic adult patients in non-intensive care units: A systematic review and Meta-analysis[J]. *J Clin Nurs*. 2023,32(9-10):1691-1704.

[8]中国老年医学学会麻醉学分会,米卫东,王国林,等.中国老年患者术后谵妄防治专家共识[J].*国际麻醉学与复苏杂志*,2023,44(01):1-27.

[9]DUAN W, ZHOU C M, YANG J J, et al. A long duration of intraoperative hypotension is associated with postoperative delirium occurrence following thoracic and orthopedic surgery in elderly[J]. *J Clin Anesth*. 2023,88:111125.

[10]WACHTENDORF L J, AZIMARAGHI O, SANTER P, et al. Association between intraoperative arterial hypotension and postoperative delirium after noncardiac surgery: A retrospective multicenter cohort study[J]. *Anesth Analg*. 2022,134(4):822-833.

[11]WANG H B, ZHANG L, ZHANG Z, et al. Effect of intraoperative dexmedetomidine infusion on delirium in adult patients following cardiac valve surgery: A protocol of a randomized, double-blinded, and placebo-controlled study[J]. *Trials*. 2020,21(1):645.

[12]CAI J, TANG M, WU H, et al. Association of intraoperative hypotension and severe postoperative complications during non-cardiac surgery in adult patients: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Heliyon*. 2023,9(5):e15997.

[13]李张,高山,陈文恒.老年髋部骨折术后谵妄的危险因素[J].*中国矫形外科杂志*,2022,30(18):1723-1725.

[14]LI T, LI J, YUAN L, et al. Effect of regional vs general anesthesia on incidence of postoperative delirium in older patients undergoing hip fracture surgery: The RAGA randomized trial[J]. *JAMA*. 2022,327(1):50-58.

[15]FUJIO A, USUDA M, HARA Y, et al. Usefulness of preoperative controlling nutritional status in predicting prolonged hospitalization and incidence of postoperative delirium for elderly hepatectomy with hepatocellular carcinoma[J]. *Tohoku J Exp Med*. 2022,256(1):43-52.

[16]SHEN L, CHEN J Q, YANG X L, et al. Flurbiprofen used in one-lung ventilation improves intraoperative regional cerebral oxygen saturation and reduces the incidence of postoperative delirium[J]. *Front Psychiatry*. 2022,13:889637.

[17]李海洋,彭国璇,黄明智.肠道菌群调节神经递质影响术后谵妄的研究进展[J].*中国临床医生杂志*,2024,52(11):1283-1286.

[18]姚毅真,唐俊,郑钰琪,等.老年患者术后谵妄与围术期炎症因子变化及相关因素的关系[J].*湖南师范大学学报(医学版)*,2024,21(05):111-115.

[19]DEVINNEY M J, WONG M K, WRIGHT M C, et al. Role of blood-brain barrier dysfunction in delirium following non-cardiac surgery in older adults[J]. *Ann Neurol*. 2023,94(6):1024-1035.

[20]MA H, AHRENS E, WACHTENDORF L J, et al. Intraoperative use of phenylephrine versus ephedrine and postoperative delirium: A multicenter retrospective cohort study[J]. *Anesthesiology*. 2024,140(4):657-667.

[21]陈娟,李小玲,程少飞,等.围术期目标导向液体治疗对老年胃癌根治术伴高血压患者血流动力学、术后恢复及并发症的影响[J].*实用临床医药杂志*,2024,28(15):105-109.

[22]JIN Z, HU J, MA D. Postoperative delirium: Perioperative assessment, risk reduction, and management[J]. *Br J Anaesth*. 2020,125(4):492-504.

[23]及晓,朱辉.《谵妄:预防、诊断和管理》“药物治疗”部分解读[J].*中国临床医生杂志*,2022,50(06):646-650.