

老年衰弱患者术后谵妄研究进展

张裕如^{1,2}, 高昌俊^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²空军军医大学唐都医院麻醉手术科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月19日

摘要

衰弱综合征在老年患者中较常见, 严重威胁老年患者身心健康及生存质量。目前, 衰弱已然成为谵妄发生的高危因素。由于手术影响, 部分老年衰弱患者术后极有可能出现谵妄, 导致术后并发症增加、住院时间延长、死亡率上升。但因衰弱与谵妄的发病机制存在复杂性和多因素性, 目前缺乏特异性治疗手段。本文综述了术后谵妄的危险因素, 衰弱和术后谵妄之间的相关性以及二者的病理生理机制, 并总结预防术后谵妄的干预方案, 为保证老年衰弱患者的围术期的安全性提供参考。

关键词

老年, 衰弱, 谵妄, 围术期

Progress in the Study of Postoperative Delirium in Elderly Patients with Frailty

Yuru Zhang^{1,2}, Changjun Gao^{2*}

¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Anesthesiology and Surgery, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 18th, 2024; accepted: Feb. 11th, 2024; published: Feb. 19th, 2024

Abstract

Frailty syndrome is more common in elderly patients, which seriously threatens their physical and mental health and quality of survival. At present, frailty has definitely become a high-risk factor for the occurrence of delirium. Due to the influence of surgery, some elderly frail patients are extremely likely to develop delirium after surgery, resulting in increased postoperative complica-

*通讯作者。

tions, prolonged hospitalization, and increased mortality. However, because of the complexity and multifactorial nature of the pathogenesis of frailty and delirium, there is a lack of specific treatment. This article reviews the risk factors for postoperative delirium, the correlation between frailty and postoperative delirium as well as the pathophysiological mechanisms of both, and summarizes the intervention protocols for the prevention of postoperative delirium, which provides a reference to ensure the perioperative safety of elderly patients with frailty.

Keywords

Aged, Frailty, Postoperative Delirium, Perioperative Period

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

术前衰弱是指老年患者生理储备能力下降使其对手术创伤的承受能力较差, 导致围术期发生不良事件的几率显著增加[1]。随着社会老龄化的加剧, 老年人手术需求量日益增加, 老年衰弱患者围术期麻醉管理成为研究热点。近年, 大量研究证明老年患者术前衰弱是术后谵妄发生的独立危险因素[2], 显著增加术后不良事件的发生率和围术期死亡率。本文从老年患者术前衰弱与术后谵妄之间的相关性方面进行综述, 为围术期安全提供参考, 为提高患者术后转归和生存质量开拓思路。

2. 老年患者发生术后谵妄的危险因素

术后谵妄(postoperative delirium, POD)是一种中枢神经系统急性综合征, 多数发生在手术后1周之内, 主要表现为精神状态的急性改变, 包括注意力、定向力等认知功能的变化, 特征性表现是突出的感知障碍、奇怪荒谬的幻想和错觉、意识水平变化和认知功能急性改变等[3]。老年患者发生术后谵妄是由多个因素相互作用引起的脑功能障碍。

2.1. 手术类型

不同手术 POD 的发生率不同, 其中急诊手术、心脏手术、开胸手术和腹部大手术等易导致 POD 的发生[4]。一项前瞻性队列研究发现, 急诊手术患者出现 POD 的风险为择期手术患者的4倍[5]。Dasgupta等荟萃分析显示非心脏手术术后谵妄发生率波动在5.1%~52.2%之间, 其中髌部骨折手术和血管手术 POD 发生率最高[6]。

2.2. 术中失血量

术中大量出血是手术中的常见现象, 由于手术创伤导致的失血、血容量减少而造成心脑血管等主要器官的损伤, 进一步导致患者内环境紊乱、电解质失衡等。一项研究收集了1341例行择期非心脏手术资料, 发现术中大出血、输血及术后血细胞比容 < 30%均可增加术后谵妄发生率, 此外, 作者认为由于脑组织供养了减少而增加了谵妄发生的风险[7]。曾庆玲等对比了限制性输血和开放性输血对 POD 的影响, 发现输血促进 POD 的发生, 术中输血超过500 mL也是POD的危险因素[8]。ZHU S H等[9]认为输血可引起急性炎症反正, 并且围术期输血超过3个单位红细胞是老年患者行全髋关节置换术POD发生的独立危险因素。另一项对51例行腹部大手术的老年患者的前瞻性研究发现, 26例发生POD的患者术中出血量和

输血量明显增加, 其中有 15 例患者术中进行了输血[10]。

2.3. 术后疼痛

术后疼痛会对各系统功能产生影响, 其中最显著的是心血管、呼吸、运动, 尤其是心理精神功能, 导致患者术后睡眠障碍、运动能力受损、认知障碍、抑郁及躁动等, 均为导致 POD 发生的危险因素。Vaurio 等收集了年龄 ≥ 65 岁行重大非心脏手术患者的术后疼痛评分, 发现术后疼痛程度与 POD 发生风险有关[11]。Morrison 等发现术后镇痛不足的患者发生谵妄的风险是镇痛良好者的 9 倍[12]。此外, 与活动性疼痛相比, 静息性疼痛与谵妄发生的关系更为密切, 静息性疼痛评分越高、持续时间越长, 谵妄发生的风险就越大[13]。这可能由于静息痛是导致睡眠剥夺的因素, 影响睡眠-觉醒周期, 引起老年患者睡眠紊乱, 睡眠障碍将导致 POD 发生风险加剧[14]。

2.4. 高龄与衰弱

由于老年患者在衰老过程中发生退化现象, 导致大脑储备能力下降[15], 从而增加了其发生谵妄的风险。Lami Pereira 等观察发现 65 岁以上的老年患者住院期间新发谵妄的发生率为 10% [16]。经证实, 老年患者的年龄每增加 1 岁, 谵妄的风险增加 1~1.5 倍[17]。刘克猛等发现老年组术后 7 天内术后谵妄和术后认知功能障碍的发生率显著高于非老年组[18]。

目前认为, 随着年龄的增长, 老年人的生理储备下降导致机体易损伤性增加、抗应激能力减退[19], 而逐渐表现为衰弱状态。有研究表明, 衰弱的发生与遗传因素、躯体疾病、认知障碍、营养不良、多重用药、睡眠障碍等息息相关, 以上均可促进衰弱的发展[20]。一项针对 3626 个个体的双胞胎的研究发现与异卵双胞胎相比, 同卵双胞胎的 Rockwood 衰弱指数(FI)和 Fried 衰弱表型(FP)具有潜在遗传相关性[21]。这提示了遗传学对衰弱发生的影响。此外, 老年人所患各类慢性疾病如糖尿病、心血管疾病、慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病骨质疏松、恶性肿瘤等也是衰弱发生的危险因素[22]。目前, 大量研究证实营养不良是衰弱发生的一项主要危险因素。营养不良或面临营养不良的风险会增加衰弱以及不良后果的风险[23]。通过补充营养素、改善营养状况能够降低衰弱发生的风险甚至逆转衰弱状态[24]。

近年, 有大量研究证明了术前衰弱可导致术后谵妄的发生。Dasgupta 等学者研究了 125 例非心脏手术衰弱患者, 发现衰弱可导致更多的术后并发症[25]。秦婕婷等观察了 232 例行心脏手术的患者, 发现术前衰弱是术后谵妄的独立危险因素[26]。一项研究涉及了 100 例行髌髌关节置换术的患者, 发现衰弱患者术后谵妄的发生率和严重程度评分都明显升高[27]。一项研究对行非心脏手术的老年患者进行衰弱状态的评分, 证明了术前衰弱评分与术后谵妄的发生呈正相关性, 其评分越高, 术后谵妄的发病率就越高[28]。向玉萍等对 8 篇前瞻性队列研究的中英文文献进行了荟萃分析, 结果显示衰弱组患者发生术后谵妄的风险增加约 3.63 倍, 并推荐使用衰弱表型评估工具进行衰弱评估[29]。目前认为, 衰弱患者更易发生低活跃型谵妄[30], 表现为过度镇静、嗜睡、躯体活动减少、刺激无应答等。

此外, 对于术前衰弱的老年患者, 他们往往合并各种慢性疾病及器官功能的衰退, 是导致术后谵妄发生的危险因素, 从而影响其术后功能恢复, 增加住院时间和围术期死亡率[31]。因此, 早期筛查衰弱, 能更好地预防和管理衰弱, 从而降低术后谵妄和围术期不良事件的发生率。

3. 老年患者术前衰弱与术后谵妄的发病机制

术前衰弱与术后谵妄均有各自的发病机制, 但并非独立, 而且相互关联的, 由于其机制的复杂性和多因素性, 目前没有一种学说能完全解释其发生发展过程。

炎症学说是目前较为认可的学说, 一方面, 患者经历手术创伤后引起全身炎症反应, 促进炎症介质

释放, 破坏血脑屏障, 并在中枢神经系统内发挥炎症反应, 损伤大脑功能, 导致术后谵妄的发生[32]。另一方面, 小胶质细胞的活化也起着关键作用, 手术创伤刺激促使小胶质细胞过度激活从而损伤中枢神经系统, 引起术后谵妄[33]。有学者认为慢性炎症是衰弱的重要发病机制, 相关研究也发现了衰弱老年患者血中的炎症因子、白介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白均高于非衰弱患者[34], 这提示衰弱增加术后谵妄发生率可能与慢性炎症有关。

由此可见, 衰弱与 POD 的发病机制均与炎症相关, 寻找相关炎性标志物不仅可作为预测与诊断的可靠标准, 还可为进一步阐明衰弱与 POD 之间的关联性提供有力证据。Adamis 等在一项荟萃分析中得出胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、C-反应蛋白和 IL-6 水平都与 POD 的发生有关, 其中 IL-6 是 POD 预测因子[35]。另一项随机对照研究也证明了 IL-6 与 POD 的相关性, 同时证明了白介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子(TNF- α)与 POD 的相关性[36]。

4. 预防术后谵妄的措施

术前衰弱可能导致多种多样的手术后并发症, 影响患者转归和预后, 因此早期筛查衰弱是必要的, 并针对衰弱状况进行干预和管理可以逆转衰弱状态[37], 除了积极控制和治疗衰弱患者本身存在的基础病外, 近年有许多临床研究提供了术中管理和药物干预的新策略, 降低了衰弱患者围术期不良事件的发生率, 促进患者的术后恢复。

4.1. 右美托咪定

右美托咪定作为一种高选择 α -2 受体激动剂, 能够抑制交感神经活性、调节脑氧代谢、镇静、镇痛, 从而发挥预防麻醉并发症、保护神经功能的作用[38]。诸多研究揭示了右美托咪定能够降低术后谵妄的发病率, Su X 等进行了一项安慰剂对照实验, 选取 700 位非心脏手术的患者, 发现安慰剂组发生谵妄概率为 23%, 而右美托咪定组仅为 9% [39]。此外, 吴迪等[40]和唐轶珣等[41]在肺部手术和肝脏手术中使用右美托咪定也得到类似的结论。刘丹等在肠道肿瘤手术中泵注不同剂量的右美, 发现泵注 0.4 或 0.6 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 均可降低术后谵妄的发生率并减缓术后早期疼痛[42]。为了进一步探索右美托咪定作用的机制, 有研究监测了患者术后血中炎症因子, 推测右美托咪定可能是通过抑制炎症反应来降低谵妄发病率的, 同时可以减少儿茶酚胺释放, 降低应激反应, 从而改善患者的术后认知功能[43]。由此可见, 在围术期使用右美托咪定, 对避免谵妄的发生存在一定的价值。

4.2. 氯胺酮

氯胺酮是唯一具有镇痛效果的静脉麻醉药, 近期有研究表明艾司氯胺酮可以减轻炎症反应, 改善术后认知功能[44]。孙艳斌等研究表明氯胺酮能够使围术期的血流动力学更稳定且不增加术后谵妄的发生率[45]。曹彬等研究发现诱导期使用 0.25 mg/kg 的小剂量氯胺酮, 能够减少老年患者术后谵妄发生[46]。氯胺酮降低术后谵妄发病率的机制可能与抑制炎症反应有关[47]。目前, 有更多的研究者着眼于将氯胺酮与右美托咪定联合使用, 来减少谵妄的发生。

4.3. 经皮穴位电刺激

经皮穴位电刺激 (TEAS) 将中医的针灸理论与电刺激相结合, 它具有无创、操作简便、感染风险低等优点, 其在围术期的应用成为近年来研究热点。目前认为, TEAS 通过抑制炎症反应、改善脑微循环、调节神经递质等来改善术后神经认知功能[48]。有大量研究证明了 TEAS 在预防术后谵妄方面的优势。曹莉等使用频率为 10 Hz, 强度为 7~15 mA 的 TEAS 联合刺激患者双上肢内关穴和合谷穴, 发现与对照组相比, TEAS 组术后谵妄发生率明显下降, 并且神经元损伤标记物 NSE 和 GFAP 水平也降低[49]。贾彬等

选取体外循环下行心脏瓣膜置换术患者 45 例, 试验组给予模式为 2/100 Hz 疏密波, 强度为 5~20 mA 的 TEAS 刺激神庭穴和大椎穴, 发现试验组谵妄发病率以及血清中白介素-6 的水平均低于对照组[50]。有一项研究选取行胃肠肿瘤手术的衰弱病人 60 例, 术前 30 min 开始进行 TEAS 刺激双侧神门穴、内关穴、足三里穴, 发现 TEAS 能够改善老年衰弱患者术后睡眠质量, 减少术后谵妄的发生[51]。总之, 诸多研究均证实了经皮穴位电刺激能够促进术后功能恢复, 对患者的预后具有积极影响, 但目前 TEAS 刺激时间、穴位选择等尚无统一标准, 未来我们仍需进一步探索。

4.4. 经颅直流电刺激

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性神经调控技术, 利用直流电调节大脑皮层神经元活动, 因无创、操作简便、无痛苦、副作用少等优点被广泛用作调节认知功能、改善精神疾病以及神经障碍症状的工具[52]。目前, 大量研究已证实 tDCS 在治疗脑卒中后认知功能障碍、睡眠障碍、心境障碍等精神疾病方面的效果。Tao M 等首次将 tDCS 应用于围术期, 纳入了 122 例行全髋关节置换术或全膝关节置换术的老年患者, 在手术结束、患者清醒拔管后给予 tDCS 刺激, 结果发现 tDCS 可以降低老年患者术后谵妄的发生率(试验组 vs 对照组: 4.9%:19.7%), 并且对术后疼痛、焦虑和抑郁具有预防效果[53]。这项研究初步证实了 tDCS 对术后谵妄的积极作用, 为老年衰弱患者的术后谵妄问题开拓新的思路。

5. 小结

随着社会人口老龄化的加剧, 老年衰弱患者的比例日益增加, 目前, 遗传、慢性疾病、营养不良等因素均与衰弱的发生息息相关, 而术前衰弱仍然是术后谵妄的独立危险因素, 如何保证衰弱患者围术期的安全成为医护人员关心的问题, 但在临床上关于二者的确切发病机制仍不明确, 且缺乏有效的特异性治疗。因此早期识别衰弱并给予科学的干预措施, 以预防谵妄为主, 降低谵妄发病率, 减轻谵妄对患者的影响, 从而改善衰弱患者的预后和结局。

参考文献

- [1] 林童, 翟泰丰, 范雨, 等. 老年患者衰弱评估与术后并发症的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(6): 653-656.
- [2] Maeda, K. and Saiki, Y. (2018) Reconsideration of Frailty in Relation to Surgical Indication. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **66**, 201-213. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0869-7>
- [3] 中国老年医学学会麻醉学分会. 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(1): 1-27.
- [4] Bramley, P., McArthur, K., Blayney, A., et al. (2021) Risk Factors for Postoperative Delirium: An Umbrella Review of Systematic Reviews. *International Journal of Surgery (London, England)*, **93**, Article ID: 106063. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2021.106063>
- [5] Kalisvaart, K.J., Vreeswijk, R., De Jonghe, J.F., et al. (2006) Risk Factors and Prediction of Postoperative Delirium in Elderly Hip-Surgery Patients: Implementation and Validation of a Medical Risk Factor Model. *Journal of the American Geriatrics Society*, **54**, 817-822. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00704.x>
- [6] Dasgupta, M. and Dumbrell, A.C. (2006) Preoperative Risk Assessment for Delirium after Noncardiac Surgery: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, **54**, 1578-1589. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00893.x>
- [7] Marcantonio, E.R., Goldman, L., Orav, E.J., et al. (1998) The Association of Intraoperative Factors with the Development of Postoperative Delirium. *The American Journal of Medicine*, **105**, 380-384. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00292-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00292-7)
- [8] 曾庆玲, 唐培佳, 徐月秀, 等. 限制性输血与开放性输血对髋关节置换术老年患者术后谵妄的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1667-1668.

- [9] Zhu, S.H., Ji, M.H., Gao, D.P., *et al.* (2014) Association between Perioperative Blood Transfusion and Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Patients Following Total Hip Replacement Surgery. *Upsala Journal of Medical Sciences*, **119**, 262-267. <https://doi.org/10.3109/03009734.2013.873502>
- [10] Olin, K., Eriksdotter-Jönhagen, M., Jansson, A., *et al.* (2005) Postoperative Delirium in Elderly Patients after Major Abdominal Surgery. *The British Journal of Surgery*, **92**, 1559-1564. <https://doi.org/10.1002/bjs.5053>
- [11] Vaurio, L.E., Sands, L.P., Wang, Y., *et al.* (2006) Postoperative Delirium: The Importance of Pain and Pain Management. *Anesthesia and Analgesia*, **102**, 1267-1273. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000199156.59226.af>
- [12] Morrison, R.S., Magaziner, J., Gilbert, M., *et al.* (2003) Relationship between Pain and Opioid Analgesics on the Development of Delirium Following Hip Fracture. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, **58**, 76-81. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.1.M76>
- [13] 陈静, 刘莉, 冷远洪, 等. 老年患者开腹手术术后疼痛与谵妄发生风险的相关性研究[J]. 广西医学, 2021, 43(19): 2377-2383.
- [14] Dolan, R., Huh, J., Tiwari, N., *et al.* (2016) A Prospective Analysis of Sleep Deprivation and Disturbance in Surgical Patients. *Annals of Medicine and Surgery*, **6**, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2015.12.046>
- [15] Griebing, T.L. (2012) Re: Accumulated Frailty Characteristics Predict Postoperative Discharge Institutionalization in the Geriatric Patient. *The Journal of Urology*, **188**, 1213-1214. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.06.107>
- [16] Lami Pereira, R., Bojanini Molina, L., Wilger, K., *et al.* (2023) New-Onset Delirium during Hospitalization in Older Adults: Incidence and Risk Factors. *Hospital Practice*, **51**, 219-222. <https://doi.org/10.1080/21548331.2023.2267983>
- [17] Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., *et al.* (2017) European Society of Anaesthesiology Evidence-Based and Consensus-Based Guideline on Postoperative Delirium. *European Journal of Anaesthesiology*, **34**, 192-214. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594>
- [18] 刘克猛, 陈志强, 李大喜, 等. 不同年龄髋关节置换术患者术后谵妄与认知功能障碍发生情况及相关性研究[J]. 临床医学工程, 2017, 24(7): 973-974.
- [19] 中华医学会老年医学分会. 老年患者衰弱评估与干预中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(3): 251-256.
- [20] Watt, J., Tricco, A.C., Talbot-Hamon, C., *et al.* (2018) Identifying Older Adults at Risk of Delirium Following Elective Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of General Internal Medicine*, **33**, 500-509. <https://doi.org/10.1007/s11606-017-4204-x>
- [21] Livshits, G., Ni Lochlainn, M., Malkin, I., *et al.* (2018) Shared Genetic Influence on Frailty and Chronic Widespread Pain: A Study from TwinsUK. *Age and Ageing*, **47**, 119-125. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx122>
- [22] 裴丽, 田昕玉, 窦昊颖, 等. 老年衰弱与慢性病的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(20): 4471-4473.
- [23] Gabrovec, B., Veninšek, G., Samaniego, L.L., *et al.* (2018) The Role of Nutrition in Ageing: A Narrative Review from the Perspective of the European Joint Action on Frailty—ADVANTAGE JA. *European Journal of Internal Medicine*, **56**, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.07.021>
- [24] Bonnefoy, M., Berrut, G., Lesourd, B., *et al.* (2015) Frailty and Nutrition: Searching for Evidence. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, **19**, 250-257. <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0568-3>
- [25] Dasgupta, M., Rolfson, D.B., Stolee, P., *et al.* (2009) Frailty Is Associated with Postoperative Complications in Older Adults with Medical Problems. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **48**, 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2007.10.007>
- [26] 秦婕婷, 尚静, 郭莉, 等. 术前衰弱状态评估对心脏外科术后成年患者住院期间谵妄预测的价值分析[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(6): 56-59.
- [27] 张真真, 周晓艳, 曹林, 等. 术前衰弱对行髋关节置换术老年患者术后谵妄的影响[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(4): 371-374.
- [28] Leung, J.M., Tsai, T.L. and Sands, L.P. (2011) Brief Report: Preoperative Frailty in Older Surgical Patients Is Associated with Early Postoperative Delirium. *Anesthesia and Analgesia*, **112**, 1199-1201. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31820c7c06>
- [29] 向玉萍, 高静, 柏丁兮, 等. 衰弱与术后谵妄发生风险关系的 Meta 分析[J]. 中华护理杂志, 2018, 53(4): 482-488.
- [30] Dos Santos, F.C.M., Rêgo, A.S., Montenegro, W.S., *et al.* (2022) Delirium in the Intensive Care Unit: Identifying Difficulties in Applying the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *BMC Nursing*, **21**, Article No. 323. <https://doi.org/10.1186/s12912-022-01103-w>
- [31] 李佳佳, 赵梅, 付悦琪, 等. 老年病人术前衰弱与术后谵妄发生风险的研究进展[J]. 实用老年医学, 2023, 37(9): 951-955.
- [32] Capri, M., Yani, S.L., Chattat, R., *et al.* (2014) Pre-Operative, High-IL-6 Blood Level Is a Risk Factor of

- Post-Operative Delirium Onset in Old Patients. *Frontiers in Endocrinology*, **5**, Article No. 173. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00173>
- [33] Van Gool, W.A., Van De Beek, D. and Eikelenboom, P. (2010) Systemic Infection and Delirium: When Cytokines and Acetylcholine Collide. *The Lancet (London, England)*, **375**, 773-775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61158-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61158-2)
- [34] Soysal, P., Stubbs, B., Lucato, P., et al. (2016) Inflammation and Frailty in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews*, **31**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>
- [35] Adamis, D., Van Gool, W.A. and Eikelenboom, P. (2021) Consistent Patterns in the Inconsistent Associations of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1), C-Reactive Protein (C-RP) and Interleukin 6 (IL-6) Levels with Delirium in Surgical Populations. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **97**, Article ID: 104518. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104518>
- [36] Zhang, W., Wang, T., Wang, G., et al. (2020) Effects of Dexmedetomidine on Postoperative Delirium and Expression of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in Elderly Patients after Hip Fracture Operation. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article No. 678. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00678>
- [37] Arias, F., Alegria, M., Kind, A.J., et al. (2022) A Framework of Social Determinants of Health for Delirium Tailored to Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, **70**, 235-242. <https://doi.org/10.1111/jgs.17465>
- [38] 张延卓, 何绪雄, 叶茂英, 等. 右美托咪定神经保护作用机制的综述[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(9): 195-198.
- [39] Su, X., Meng, Z.T., Wu, X.H., et al. (2016) Dexmedetomidine for Prevention of Delirium in Elderly Patients after Non-Cardiac Surgery: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet (London, England)*, **388**, 1893-1902. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30580-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30580-3)
- [40] 吴迪, 李俊青, 袁浩, 等. 右美托咪定对老年肺部手术患者术后谵妄发生率、脑氧代谢的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 71-76.
- [41] 唐轶珣, 王永胜, 孔高茵, 等. 右美托咪定对老年患者肝叶切除术后谵妄和早期术后认知功能障碍的预防效果[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(2): 219-225.
- [42] 刘丹, 周鸿丽, 付颖, 等. 不同剂量右美托咪定对老年肠道肿瘤患者术后谵妄的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(5): 58-62.
- [43] 史君星, 刘杰, 邓毛. 右美托咪定对食管癌患者术后谵妄的影响及其作用机制的研究[J]. 湖北医药学院学报, 2019, 38(6): 572-575.
- [44] Tu, W., Yuan, H., Zhang, S., et al. (2021) Influence of Anesthetic Induction of Propofol Combined with Esketamine on Perioperative Stress and Inflammatory Responses and Postoperative Cognition of Elderly Surgical Patients. *American Journal of Translational Research*, **13**, 1701-1709.
- [45] 孙艳斌, 王文玺, 安海燕, 等. 艾司氯胺酮对冠状动脉旁路移植手术患者血流动力学及术后谵妄发生率的影响[J]. 河北医学, 2022, 28(4): 684-689.
- [46] 曹彬, 何龙, 赵颖莹, 等. 小剂量艾司氯胺酮对老年胃肠道手术患者麻醉诱导期血流动力学和术后谵妄的影响[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(9): 1291-1294.
- [47] 王妮, 马红霞, 周俊辉. 围术期应用艾司氯胺酮对食管癌根治术后老年患者血清神经损伤标志物水平及术后谵妄发生率的影响[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(10): 955-960.
- [48] 邵丽娟, 王道荣, 方方, 等. 经皮穴位电刺激对术后神经认知功能影响的研究进展[J]. 护理研究, 2021, 35(12): 2163-2167.
- [49] 曹莉, 陈振华, 杨建新, 等. 经皮穴位电刺激预处理治疗老年全髋关节置换术后谵妄的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(2): 348-352.
- [50] 贾彬, 赵悦, 凌琼, 等. 经皮穴位电刺激对体外循环下心脏瓣膜置换术术后谵妄的影响[J]. 新中医, 2022, 54(7): 176-180.
- [51] 吴洪燕. 经皮穴位电刺激对胃肠道肿瘤根治手术老年虚弱患者术后睡眠质量及术后谵妄的影响[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州医科大学, 2021.
- [52] Lefaucheur, J.P., Antal, A., Ayache, S.S., et al. (2017) Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, **128**, 56-92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- [53] Tao, M., Zhang, S., Han, Y., et al. (2023) Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation on Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Lower Limb Major Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Brain Stimulation*, **16**, 88-96. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.01.839>