

NLR联合CRP对脑卒中后谵妄的预测价值

熊子超¹, 鲍海咏²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

脑卒中是常见的急危重症, 患病率高、病死率高, 是我国居民第一死亡原因。脑卒中后谵妄(post-stroke delirium, PSD)是卒中急性期常见的并发症, 严重影响患者的康复与生存质量。早期识别并干预能有效降低PSD的死亡率。本文主要归纳了中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)与PSD的关系, 对PSD的发病率及影响因素、发病机制、诊断及评估工具、治疗等方面的研究进展进行综述。最后指出NLR及CRP升高可以作为预测急性脑卒中后谵妄的潜在标志物。

关键词

卒中后谵妄, 中性粒细胞与淋巴细胞比值, C反应蛋白

Predictive Value of NLR Combined with CRP in Post-Stroke Delirium

Zichao Xiong¹, Haiyong Bao²

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Stroke is a common acute and critical illness with a high prevalence and mortality rate, and is the leading cause of death in China. Post-stroke delirium (PSD) is a common complication in the acute phase of stroke, and has a serious impact on patients' recovery and quality of life. Early recognition and intervention can effectively reduce mortality from PSD. This article reviews the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and C-reactive protein (CRP) and PSD, as well

as the incidence and factors affecting PSD, pathogenesis, diagnostic and assessment tools, and treatment. Finally, it is suggested that elevated NLR and CRP can be used as potential markers to predict delirium after acute stroke.

Keywords

Post-Stroke Delirium, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, C-Reactive Protein

Copyright © 2022 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

卒中后谵妄是脑卒中急性期的常见并发症之一,主要表现为认知功能障碍、睡眠觉醒周期紊乱、情绪改变及精神运动异常。它的特点是发病迅速,一天中症状波动显著,其长期后果将导致发病率和死亡率增加[1]。谵妄的发生机制有多种学说,炎症反应是促进谵妄发生的学说之一。[2] [3] [4]中性粒细胞与淋巴细胞比值和C反应蛋白均是体现炎症反应的重要指标,中性粒细胞与淋巴细胞比值是从白细胞计数差异中得出的一个参数,是炎症和氧化应激的一个现成指标[1]。C反应蛋白在急性脑卒中病变血管局部的浓度明显高于血浆中的浓度,是急性脑卒中发生发展的活性介导剂[5] [6],与急性脑卒中的不良预后有关,但国内鲜有NLR联合CRP对PSD相关关系的研究。本文对NLR联合CRP对PSD的预测价值进行了综述,旨在明确NLR或CRP是否能作为预测PSD的潜在标志物,亦或是否能成为PSD的独立危险因素,为后续研究提供参考。

2. PSD的发病率及影响因素

中国脑卒中患者的发病率持续上升,其并发症卒中后谵妄的发生率却较之前下降。多数研究显示卒中后谵妄的发生率为11.8%~66.6%,2018年有研究者纳入261例急性缺血性卒中患者进行谵妄筛查,14.8%的急性缺血性卒中患者在入院第一周出现谵妄[7]。P. Pasinska等[8] [9]纳入750名卒中患者,其中谵妄的发生率为27.07%。2019年的几项研究中,Katarzyna Kotfis等[1]纳入了1001名患者,其中早发性谵妄的发生率为17.2%,后又新的研究中纳入760名患者,谵妄发生率为15.9% [10],Robert Shaw等人[11]的研究中纳入708名患者,谵妄发生率为26.4%。根据最新数据统计神经内科急诊室、病房和脑卒中单元的卒中后谵妄发生率为10.7%~16% [7] [12]。不同的研究中谵妄的发病率之所以存在差异,初步考虑是由于研究者纳入的样本数量差异较大及数据收集科室不同所致。但总体来说卒中后谵妄的发病率呈下降趋势,可能与脑卒中的有效救治降低了谵妄的发生风险相关[13]。PSD的危险因素包括严重的疾病状态、视觉障碍、高龄、吸烟、认知障碍、出血性脑卒中、右侧半球性脑卒中、脑萎缩等[14]。与未经历谵妄的脑卒中患者相比,卒中后谵妄的不良预后风险增加,包括死亡率增加、并发症增多、功能预后不良、住院时间延长和卒中后痴呆[15]。

3. PSD的发生机制

到目前为止,谵妄的病理生理学机制尚不完全清楚。它可能是多因素的,由易感因素和促发因素之间的复杂相互作用引起[16]。目前认为神经递质失衡是PSD的发生机制之一。如乙酰胆碱合成受损、胆碱能突触的损伤、多巴胺水平升高、血浆氨基酸(色氨酸、酪氨酸)浓度的改变等。脑卒中后损伤了这些神

经递质的合成、释放及摄取途径,进而导致谵妄的发生[17][18][19]。免疫诱发的神经炎症改变也是 PSD 发生的机制之一。已有研究表明白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等这些细胞因子均有可能通过内皮细胞活化、脑血流受损、增加血脑屏障的通透性和改变神经传递而导致谵妄[20][21][22]。其他相关机制包括氧化应激、糖皮质激素的调节与 PSD 的关系、脑灌注不足与脑自动调节能力失调对 PSD 的影响等等。这些机制目前仍存在一定争议,需要后续进一步深入研究[23][24][25][26]。迄今为止,谵妄的诊断仍然主要基于临床观察,没有明确的放射、生化或电生理诊断及生物标记物可用,从而导致谵妄易被遗漏,其预后主要取决于早期识别和早期处理。因此寻找经济、便捷的生物标志物在早期识别和早期诊断中至关重要。NLR 及 CRP 是一种易于测量且价格亲民的反映炎症的生物标志物[27]。NLR 为影响 PSD 患者短期预后的重要因素,该结果对于临床治疗方案的选择、患者入院后分层管理、预后改善以及降低患者病死率都有重要的临床价值[28]。

4. NLR 及 CRP 与 PSD 的关系

中性粒细胞及淋巴细胞是体现炎症反应的重要指标,其比值 NLR 反映了二者的平衡,也与急性脑卒中后的不良预后相关[29]。有研究发现,急性脑卒中后 48~72 h,中心梗死区域坏死组织诱发促炎因子及免疫细胞释放,中性粒细胞侵入达到高峰,破坏局部血流屏障,导致炎症细胞进入脑组织,为中性粒细胞入侵、脑组织损伤提供便利[28][30]。在最近的许多研究中,NLR 已被用作并验证为炎症标志物,尤其是在心血管疾病和恶性肿瘤中。Celikbilek 等人表明,外周血中的 NLR 可以作为一种简单的全身炎症反应(Systemic inflammatory response syndrome, SIR)标记物,在某些以全身或局部炎症反应为特征的疾病中具有诊断价值。[1]因此,卒中后的急性期中性粒细胞会升高,而淋巴细胞作为慢性炎症的生物标志物,在炎症的急性期,它们的数量最初减少,到后期逐渐增加。二者之比 NLR 也随之升高。此外,研究发现急性脑卒中病变血管局部的 CRP 浓度明显高于血浆中的浓度,动脉粥样硬化病灶中有大量的 CRP 配体可以介导 CRP 的摄取,CRP 贯穿整个病变过程,通过加重和放大局部炎症反应,在斑块水平上直接引起血管组织损伤,增加了脑卒中发生的可能性,是急性脑卒中发生发展的活性介导剂[31]。炎症反应可加剧急性脑卒中继发性脑损伤,也能阻碍卒中后的神经功能恢复。随着卒中的发生,CRP 水平明显增高,可以预测首次卒中患者的病死率,也有助于早期谵妄的诊断。入院时白细胞计数及 C 反应蛋白水平与急性脑卒中短期预后相关,在临床治疗中可将其作为评估病情、判断预后的重要参考指标。[32][33]

5. 谵妄的诊断及评估工具

谵妄通常表现为意识和认知水平的急剧下降,并伴有特别的注意力损伤。临床表现主要分为三种亚型:运动过多或激惹型、运动减少型及混合型。卒中后谵妄的意识障碍表现与患有痴呆的脑卒中患者类似,因此 PSD 的理想诊断工具应快速、可靠且准确。目前美国《精神障碍诊断和统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V, DSM-V)第五版中关于谵妄的诊断有以下三个标准:1) 意识障碍:主要是对环境认知的清晰度减低,同时伴随着注意力不集中,变化目标的能力降低;2) 认知改变,如记忆力受损、定向力障碍、言语混乱等;3) 短时间内发生,并且有波动性。

目前常用的谵妄筛查工具有意识模糊评估量表(confusion assessment method, CAM),根据谵妄的特征:① 急性的意识状态变化或波动;② 注意力不集中;③ 思维混乱;④ 意识水平改变。①、②同时存在且合并③、④其中一项时则 CAM 阳性,可认为存在谵妄。CAM 的灵敏度及特异度均大于 95%。ICU 患者则主要由 CAM-ICU 及重症监护谵妄筛查检查表(Intensive Care Screening Checklist, ICDSC)进行评估。CAM-ICU 量表首先应进行格拉斯哥昏迷评分法(Glasgow Coma Scale, GCS)及 RASS 镇静水平评估表(Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS)评估患者意识水平,再根据谵妄的四个特征,使用 CAM 诊断

法来确定是否存在谵妄。CAM-ICU 在谵妄检测中显示了 93%到 100%的敏感性、98%到 100%的特异性 [34]。ICDSC 的评估包括 8 个评估项目: ① 意识变化水平; ② 注意力不集中; ③ 定向力障碍; ④ 幻觉 - 幻想性精神病状态; ⑤ 精神运动型激越或阻滞; ⑥ 不恰当的言语和情绪; ⑦ 睡眠 - 觉醒周期失调; ⑧ 症状波动。总分大于 4 分提示存在谵妄。ICDSC 诊断谵妄的灵敏度为 81.0%, 特异度为 87.7%。谵妄症状的严重程度将通过谵妄评定量表修订版 98 (Delirium Rating Scale-Revised-98, DRS-R-98)和谵妄认知测试(Cognitive Test for Delirium, CTD)进行评估。CTD 评估给药时的症状, 而 DRS 和 DRS-R - 98 评估前 24 小时的症状[35]。其他还有许多谵妄的筛查量表, 如 3 min 谵妄诊断量表(3D-CAM)等, 但 3D-CAM 尚未在卒中人群中得到验证[15]。有国外学者首次提出急性缺血性卒中谵妄(DELIAS)评分。DELIAS 评分的计算公式为 $(1.272 \times \text{偏盲}) + (0.098 \times \text{失语}) + (0.026 \times \text{年龄}) + (0.054 \times \text{入院时 NIHSS 评分}) - (0.005 \times \text{NLR}) + (0.028 \times \text{白细胞}) + (0.001 \times \text{CRP})$ 。根据获得的值, 确定 ROC 曲线。该评分在分析的缺血性卒中患者组中显示出最高的谵妄预测值。但目前没有其他关于该评分的研究及论证, 未来或许需要更多的研究来证实。[1]

6. 治疗

脑卒中后谵妄早期应以防治为主。比如改善病房环境、提高患者舒适度, 重视睡眠管理、注重脑功能锻炼、炎症指标的预测、ABCDEF 等集束化管理策略。ABCDEF 策略包括疼痛的评估、预防和管理; 自主觉醒试验和自主呼吸试验; 镇痛镇静的选择; 谵妄的评估、预防和管理; 早期活动及家庭关怀六方面。有研究证实, 应用该策略可明显降低谵妄的发生率[36], 缩短谵妄持续时间。此外还有 eCASH 策略、ESCAPE 策略等, 这些都使谵妄患者的管理更加全面, 可明显减少谵妄的发生。对于卒中后谵妄, 对因治疗是关键。谵妄的发生与疾病的严重程度存在明显的相关性[37], 积极处理原发病在谵妄的管理过程中至关重要。目前主要是使用合理有效的镇静药、抗精神病药、苯二氮类药物治疗谵妄。非典型抗精神病药, 如奥氮平、喹硫平等, 对谵妄也有一定的疗效, 但存在高风险尖端扭转型室性心动过速(QT 间期延长, 或服用可导致 QT 间期延长药物的患者, 或有心律失常病史)的患者不建议使用非典型抗精神病药物。右美托咪啶作为一种镇静药物, 对非心脏术后的老年患者有一定的预防作用。最后, 足够的营养支持、维持水电解质平衡、控制感染等也是治疗谵妄必不可少的方面, 由于谵妄的发生机制尚不完全明确, 谵妄的管理涉及人体多个系统, 多学科合作对卒中后谵妄的治疗具有很大的发展前景。[38]

7. 结论

综上所述, 目前卒中后谵妄的评估主要依靠医务人员通过评分量表进行诊断, 这些评估量表在不断的临床实践中可知其具有很高的特异性及敏感性, 但是每个医务人员的专业及能力存在些许差别, 评估的结果带有一定的主观性。这时, 寻找一种可靠、方便又经济的生物标志物来预测卒中后谵妄就尤为重要。目前国内鲜有明确的生物标志物与 PSD 之间关系的研究。国外有少量研究表明, 炎症因子升高是 PSD 的标志。但与血浆 IL-6、肿瘤坏死因子等这类炎症因子比较, NLR 及 CRP 由于其经济性、便捷性更益于广范应用于临床。已有研究表明, NLR 及 CRP 升高可以作为预测急性缺血性卒中后早发性谵妄的潜在标志物[1] [29] [31]。但目前如何平衡炎症反应与免疫抑制以降低卒中后谵妄的发生率仍有待进一步研究, 如何明确发生 PSD 的 NLR 及 CRP 的临界值以期更快速、早期地诊断谵妄, 从而降低卒中后谵妄的病死率仍是需要攻克的难题。

参考文献

[1] Kotfis, K., Bott-Olejnik, M., Szylińska, A. and Rotter, I. (2019) Could Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Serve

- as a Potential Marker for Delirium Prediction in Patients with Acute Ischemic Stroke? A Prospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 1075. <https://doi.org/10.3390/jcm8071075>
- [2] Maldonado, J.R. (2018) Delirium Pathophysiology: An Updated Hypothesis of the Etiology of Acute Brain Failure. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **33**, 1428-1457. <https://doi.org/10.1002/gps.4823>
- [3] Simone, M.J. and Tan, Z.S. (2011) The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Delirium and Dementia in Older Adults: A Review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **17**, 506-513. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00173.x>
- [4] Klimiec, E., Dziedzic, T., Kowalska, K., Slowik, A. and Klimkowicz-Mrowiec, A. (2016) Knowns and Unknowns about Delirium in Stroke: A Review. *Cognitive and Behavioral Neurology*, **29**, 174-189. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000110>
- [5] Boaz, M., Chernin, G., Schwartz, I., Katzir, Z., Schwartz, D., Agbaria, A., et al. (2013) C-Reactive Protein and Carotid and Femoral Intima Media Thickness: Predicting Inflammation. *Clinical Nephrology*, **80**, 449-455. <https://doi.org/10.5414/CN108067>
- [6] Pagano, S., Keller, P.F. and Vuilleumier, N. (2012) CRP Pro-Inflammatory Signalling in Atherosclerosis: Myth Or Reality? *Current Signal Transduction Therapy*, **7**, 142-148. <https://doi.org/10.2174/157436212800376681>
- [7] Qu, J., Chen, Y., Luo, G., Zhong, H., Xiao, W. and Yin, H. (2018) Delirium in the Acute Phase of Ischemic Stroke: Incidence, Risk Factors, and Effects on Functional Outcome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **27**, 2641-2647. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.034>
- [8] Lim, T.S., Lee, J.S., Yoon, J.H., Moon, S.Y., Joo, I.S., Huh, K. and Hong, J.M. (2017) Cigarette Smoking Is an Independent Risk Factor for Post-Stroke Delirium. *BMC Neurology*, **17**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0840-3>
- [9] Pasinska, P., Kowalska, K., Klimiec, E., Szyper-Maciejowska, A., Wilk, A. and Klimkowicz-Mrowiec, A. (2018) Frequency and Predictors of Post-Stroke Delirium in PROspective Observational POLish Study (PROPOLIS). *Journal of Neurology*, **265**, 863-870. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8782-2>
- [10] Kotfis, K., Bott-Olejnik, M., Szylińska, A., Listewnik, M. and Rotter, I. (2019) Characteristics, Risk Factors and Outcome of Early-Onset Delirium in Elderly Patients with First Ever Acute Ischemic Stroke—A Prospective Observational Cohort Study. *Clinical Interventions in Aging*, **14**, 1771-1782. <https://doi.org/10.2147/CIA.S227755>
- [11] Shaw, R., Drozdowska, B., Taylor-Rowan, M., Elliott, E., Cuthbertson, G., Stott, D.J. and Quinn, T.J. (2019) Delirium in an Acute Stroke Setting, Occurrence, and Risk Factors. *Stroke*, **50**, 3265-3268. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025993>
- [12] Nydahl, P., Bartoszek, G., Binder, A., Paschen, L., Margraf, N.G., Witt, K. and Ewers, A. (2017) Prevalence for Delirium in Stroke Patients: A Prospective Controlled Study. *Brain and Behavior*, **7**, Article ID: e00748. <https://doi.org/10.1002/brb3.748>
- [13] Hernández-Jiménez, E., Gutierrez-Fernández, M., Cubillos-Zapata, C., Otero-Ortega, L., Rodríguez-Frutos, B., Tolezano, V., et al. (2017) Circulating Monocytes Exhibit an Endotoxin Tolerance Status after Acute Ischemic Stroke: Mitochondrial DNA as a Putative Explanation for Poststroke Infections. *The Journal of Immunology*, **198**, 2038-2046. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601594>
- [14] 徐欣, 张振平, 李林泽. 急诊重症监护病房(EICU)患者出现谵妄的危险因素分析[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(5): 881-884.
- [15] 李瑶, 谢小华, 安东侠, 董艳红. 脑卒中后谵妄的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(16): 3599-3602.
- [16] Inouye, S.K., Westendorp, R.G. and Saczynski, J.S. (2014) Delirium in Elderly People. *The Lancet*, **383**, 911-922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)
- [17] Trzepacz, P.T. (2000) Is There a Final Common Neural Pathway in Delirium? Focus on Acetylcholine and Dopamine. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, **5**, 132-148.
- [18] Trzepacz, P.T. (1996) Anticholinergic Model for Delirium. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, **1**, 294-303.
- [19] Tune, L.E. and Egeli, S. (1999) Acetylcholine and Delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **10**, 342-344. <https://doi.org/10.1159/000017167>
- [20] Trzepacz, P. and Van Der Mast, R. (2002) *The Neuropathophysiology of Delirium*. Delirium in Old Age. Oxford University Press, Oxford, 51-90.
- [21] Broadhurst, C. and Wilson, K.E.N. (2001) Immunology of Delirium: New Opportunities for Treatment and Research. *The British Journal of Psychiatry*, **179**, 288-289. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.4.288>
- [22] Kowalska, K., Klimiec, E., Weglarczyk, K., Pera, J., Slowik, A., Siedlar, M. and Dziedzic, T. (2018) Reduced *ex Vivo* Release of Pro-Inflammatory Cytokines and Elevated Plasma Interleukin-6 Are Inflammatory Signatures of Post-Stroke Delirium. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1156-y>
- [23] Caldas, J.R., Haunton, V.J., Panerai, R.B., Hajjar, L.A. and Robinson, T.G. (2018) Cerebral Autoregulation in Cardi-

- opulmonary Bypass Surgery: A Systematic Review. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **26**, 494-503. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx357>
- [24] Gustafson, Y., Olsson, T., Asplund, K. and Hägg, E. (1993) Acute Confusional State (Delirium) Soon after Stroke Is Associated with Hypercortisolism. *Cerebrovascular Diseases*, **3**, 33-38. <https://doi.org/10.1159/000108667>
- [25] Olsson, D.T. (1990) Urinary Free Cortisol Excretion Shortly after Ischaemic Stroke. *Journal of Internal Medicine*, **228**, 177-181. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1990.tb00213.x>
- [26] Olsson, T. (1999) Activity in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **10**, 345-349. <https://doi.org/10.1159/000017168>
- [27] Tokgoz, S., Keskin, S., Kayrak, M., Seyithanoglu, A. and Ogmegul, A. (2014) Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio Predict to Short-Term Mortality in Acute Cerebral Infarct Independently from Infarct Volume? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **23**, 2163-2168. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.007>
- [28] Gong, P., Liu, Y., Gong, Y., Chen, G., Zhang, X., Wang, S., et al. (2021) The Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and Lymphocyte to Monocyte Ratio with Post-Thrombolysis Early Neurological Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02090-6>
- [29] Guldolf, K., Vandervorst, F., Gens, R., Ourtani, A., Scheinok, T. and De Raedt, S. (2021) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Delirium after Stroke. *Age and Ageing*, **50**, 1626-1632. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab133>
- [30] 李春, 赵高峰, 何谦益, 滕军放. 中性粒细胞-淋巴细胞比值与急性脑梗死的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(1): 21-25.
- [31] 胡萍, 崔妙玲, 蒋云. 急性脑卒中外周血白细胞 C 反应蛋白的变化与短期预后的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(2): 98-101.
- [32] Frøyshov, H.M., Bjørnerem, Å., Engstad, T. and Halvorsen, D.S. (2017) Elevated Inflammatory Markers Predict Mortality in Long-Term Ischemic Stroke-Survivors: A Population-Based Prospective Study. *Aging Clinical and Experimental Research*, **29**, 379-385. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0575-9>
- [33] VanGilder, R.L., Davidov, D.M., Stinehart, K.R., Huber, J.D., Turner, R.C., Wilson, K.S., et al. (2014) C-Reactive Protein and Long-Term Ischemic Stroke Prognosis. *Journal of Clinical Neuroscience*, **21**, 547-553. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.06.015>
- [34] Ely, E.W., Inouye, S.K., Bernard, G.R., Gordon, S., Francis, J., May, L., et al. (2001) Delirium in Mechanically Ventilated Patients: Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA*, **286**, 2703-2710. <https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>
- [35] Klimiec, E., Dziedzic, T., Kowalska, K., Szyper, A., Pera, J., Potoczek, P., et al. (2015) PROspective Observational POLish Study on Post-Stroke Delirium (PROPOLIS): Methodology of Hospital-based Cohort Study on Delirium Prevalence, Predictors and Diagnostic Tools. *BMC Neurology*, **15**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0351-z>
- [36] Balas, M.C., Vasilevskis, E.E., Olsen, K.M., Schmid, K.K., Shostrom, V., Cohen, M.Z., et al. (2014) Effectiveness and Safety of the Awakening and Breathing Coordination, Delirium Monitoring/Management, and Early Exercise/Mobility (ABCDE) Bundle. *Critical Care Medicine*, **42**, 1024-1036. <https://doi.org/10.1097/CCM.000000000000129>
- [37] Huai, J. and Ye, X. (2014) A Meta-Analysis of Critically Ill Patients Reveals Several Potential Risk Factors for Delirium. *General Hospital Psychiatry*, **36**, 488-496. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.05.002>
- [38] 汤铂, 王小亭, 陈文劲, 朱世宏, 晁彦公, 朱波, 等. 重症患者谵妄管理专家共识[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(2): 108-118.