

Pathophysiological mechanism and biomarker of postoperative delirium (POD) and research progress

Xiaotong Wang Tieli Yu*

Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province

Abstract

Postoperative delirium is a manifestation of acute brain dysfunction following surgery, commonly observed in elderly patients. Typical symptoms include confusion, difficulty concentrating, disorientation, or mood swings. Postoperative delirium is associated with advanced age, underlying diseases, surgical trauma, and the use of anesthetic drugs, necessitating comprehensive prevention and intervention measures. The pathophysiological mechanisms and etiology of postoperative delirium remain unclear, lacking effective biological and clinical indicators, which hinders early diagnosis and prevention. This study focuses on the pathophysiological mechanisms and biomarkers of postoperative delirium, providing a solid foundation for the clinical prevention of postoperative delirium.

Keywords

postoperative delirium; pathophysiological mechanism; biomarker; research progress

术后谵妄 (POD) 的病理生理机制与生物标志物研究进展

王小彤 于铁莉*

承德医学院, 中国·河北承德 067000

摘要

术后谵妄是术后急性脑功能紊乱的表现, 多见于老年患者, 典型症状表现为意识混乱、注意力不集中、定向力障碍或情绪波动, 术后谵妄的发生与高龄、基础疾病、手术创伤、麻醉药物等因素有关, 需采取综合预防和干预。关于术后谵妄的病理生理机制以及发病机制无法明确, 缺乏有效的生物学指标和临床指标, 因此影响了患者术后谵妄的早期诊断和预防。本文针对术后谵妄的病理生理机制与生物标志物进行研究, 为临床预防术后谵妄提供有力的依据。

关键词

术后谵妄; 病理生理机制; 生物标志物; 研究进展

1 引言

术后谵妄患者表现为注意力低下、意识障碍、认知紊乱等特点, 一般在手术后 5 天内发生。根据《精神障碍诊断与统计手册》第五版 (DSM-5) 的内容, 术后谵妄发病率根据手术类型有一定的差异, 报告的发病率包括骨科手术 20%、腹部手术 30%, 可能对患者产生不利的短期或长期影响, 比如生活质量下降、住院时间延长、医疗费用增加、术后并发症等。术后谵妄与患者长期认知功能下降也有密切的关系, 是由于大脑功能脆弱性与外部压力或接触因素之间相互作用引起的, 诱发和促进因素包括年龄、教育程度、吸烟史、合并症、ASA 分级等。根据美国心脏协会指南, 既往

心脑血管疾病是围术期神经系统并发症的高危因素, 最近的研究表明: 脑血管疾病患者, 特别是手术前有高血压和高脂血症的患者, 围术期神经认知障碍的风险更高。

2 术后谵妄生理病理机制

2.1 神经系统炎症

一般情况下, 血脑屏障会阻挡外周血中有害物质对脑组织细胞的损害, 当机体受到外部刺激的时候, 会引发炎症级联反应, 单核细胞和脑组织本身存在的小胶质细胞瘤形成的炎症 IL-6 等会穿过血脑屏障进入到中枢神经系统, 炎症因子则会朝着中枢神经系统聚集引发炎症反应, 对脑组织会造成一定的损害, 患者会出现记忆力下降、学习能力下降的情况, 尤其是老年患者的受损情况最为严重。临床对于术后谵妄的研究中显示: 心脏手术后, 机体中的炎症因子指标会提高, 表示炎症因子与术后谵妄的发生关系密切, 而且与术后谵妄引发的记忆、认知障碍等也有很大的关系。非心脏手术患者也发现在术后第二天外周血液中的炎症因子指标提

【作者简介】王小彤 (1996-), 女, 中国河北邯郸人, 在读硕士, 从事临床麻醉研究。

【通讯作者】于铁莉 (1980-), 女, 中国辽宁朝阳人, 硕士, 副主任医师, 从事急、危、重症临床麻醉研究。

高，因此基本可认定炎症因子是引发术后谵妄的病理机制。手术创伤造成的组织损伤和细胞死亡，释放大量的危险相关分子模式 (DAMPs)，比如高迁移率族蛋白 B1、热休克蛋白、DNA 片段等，DAMPs 被模式识别受体识别后，激活外周免疫细胞，从而会释放大促炎细胞因子进入到血液循环，引发全身炎症反应。并非所有手术和机体炎症患者都会发生谵妄，因此个体易感性也是关键因素，对于手术前已经存在神经退行性疾病、慢性疾病或老年患者，常伴有低水平慢性神经炎症，使大脑对急性炎症更为敏感；某些基因多态性可能影响个体对炎症反应的反应强度和神经损伤的易感性。

2.2 神经细胞老化

老年人的机体老化是患者发生术后谵妄的危险因素之一，年龄增长则神经细胞老化，脑血流灌注减少，神经系统的信号传导也会发生障碍，这也是为何老年人会伴随不同程度的认知障碍和痴呆风险。相关研究显示，年龄超过 70 岁的老年人相比 70 岁以下的老年人在手术后出现术后谵妄的几率更高^[1]。高龄人群的机体免疫力、机体代谢能力、应对手术应激反应的调节能力下降等都是引发术后谵妄的主要因素，虽然术后谵妄一般出现在术后 2 ~ 3 天，而且大部分术后谵妄通过干预可及时缓解，但有些老年人患者的术后谵妄持续时间较长，甚至会引发不可逆的老年痴呆，影响患者的生活质量，由此可知，神经细胞老化是术后谵妄的重要生理机制之一。术后谵妄的神经细胞老化机制图示，见图 1。

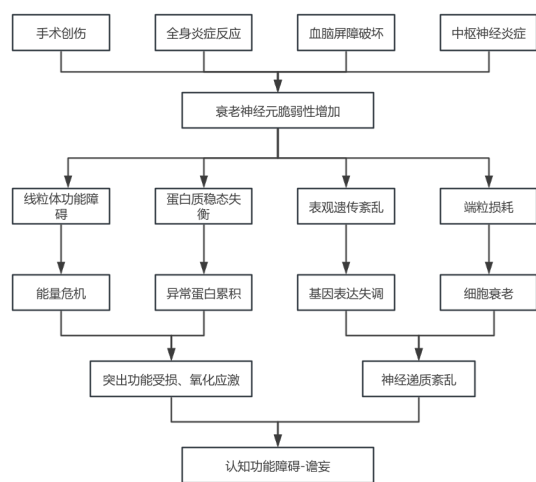


图 1 术后谵妄的神经细胞老化机制

2.3 神经递质

神经递质中乙酰胆碱作为重要指标，一般情况下关系着觉醒状态、记忆能力等，相关文献研究表明：乙酰胆碱缺乏是引发术后谵妄的主要因素，胆碱能的缺失会引发谵妄形成，乙酰胆碱是副交感神经的传递介质，证明谵妄形成与多个系统关系密切，比如神经系统炎症会造成脑组织氧化代谢异常，从而会引发乙酰辅酶 A 减少，术后谵妄率大幅度提高^[2]。乙酰胆碱系统在谵妄中的作用，见表 1。

表 1 乙酰胆碱系统在谵妄中的作用

作用环节	病理改变	谵妄症状关联
ACh 合成	乙酰胆碱转移酶活性降低	注意力涣散、思维迟钝
ACh 释放	突触前膜囊泡释放减少	记忆障碍、定向力丧失
受体功能	M1/M3 受体下调	幻觉、妄想 (感觉整合失调)
ACh 降解	乙酰胆碱酯酶活性提高	觉醒度波动、执行功能下降

根据相关研究发现，冠心病患者在采取冠脉搭桥手术后发生谵妄的几率与多巴胺输注有一定的关系，提示机体内多巴胺指标与术后认知受损关系密切，多巴胺含量也影响突触谷氨酸含量，其兴奋毒性会造成神经细胞的凋亡。

3 术后谵妄生物标志物分析

3.1 神经递质

3.1.1 胆碱能 - 多巴胺系统

胆碱能 - 多巴胺平衡失调的核心机制为：IL-1 β 抑制胆碱乙酰转移酶 (ChAT)，引发乙酰胆碱下降；TNF- α 增加伏隔核多巴胺释放，造成 DA 增加；乙酰胆碱不足削弱了 DA 抑制，造成亢进症状加剧。首先，胆碱能系统中乙酰胆碱酯酶活性提高，乙酰胆碱的降解加速，活性 > 250U/L 时，术后谵妄发生风险提高 3.1 倍。胆碱前体水平下降，乙酰胆碱合成不足，胆碱 < 7.5 μ mol/L 预测术后谵妄敏感性为 82%。其次，多巴胺系统中多巴胺转运体 (DAT) 密度下降，DA 清除障碍，术后 DAT 下降与躁动症状呈正相关。D2 受体抗体升高，受体功能阻断，患者谵妄持续时间会延长。

老年人的脑功能减退，乙酰胆碱转移酶活性降低，但乙酰胆碱酯酶活性无明显变化，造成多巴胺浓度的提高。根据相关研究^[3]：髌部骨折的老年患者术后发生谵妄的情况分析，患者外周抗胆碱能浓度大幅度提高；采取冠脉搭桥手术的患者，手术过程中输注多巴胺是引发术后谵妄的危险因素。

3.1.2 单胺类递质

5-羟色胺、肾上腺素等均为常见的单胺类递质。其中，5-羟色胺在大脑含量最多，对于记忆等有重要作用。通过大鼠实验，谵妄的大鼠 5-羟色胺含量明显提高，选择性 5-羟色胺受体阻滞剂能够有效改善术后谵妄症状^[4]。

3.1.3 γ -氨基丁酸 (GABA)

该物质主要分布在大脑黑质中，它是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质，介导约 40% 的抑制性神经传导。GABA 通过与 GABA_A 受体结合发挥作用，该受体是配体门控氯离子通道。当 GABA 结合时，氯离子通道开放增加，氯离子内流增多，导致神经元超极化和中枢抑制。这种过度抑制可能破坏神经递质平衡，这种失衡可能引发谵妄的激越症状。一项针对 ICU 患者术后谵妄的研究表明^[5]，谵妄患者术后第二天的平均血浆 GABA 浓度显著低于无谵妄患者。

3.2 炎症因子

谵妄多发生于病情较为严重的患者，例如严重创伤、

手术后且伴随机体炎症反应的患者出现谵妄的几率更高。炎症因子会损伤血脑屏障,导致神经元活动受到影响而出现谵妄。

3.2.1 白细胞介素

急性髋部骨折手术的患者研究可知:发生术后谵妄的患者脑脊液 IL-1 β 浓度相比未发生谵妄的患者呈现出大幅度提高^[6],因此脑脊液 IL-1 β 浓度提高是谵妄的重要生物标志物。而针对老年患者的研究发现,老年人手术前存在 IL-6 升高的患者发生术后谵妄的几率较高^[7]。对于进入 ICU 的患者的生物标志物分析发现, IL-8 浓度与术后谵妄之间相互影响明显^[8], IL-8 浓度提高是引发术后谵妄的独立危险因素。

3.2.2 CRP

CRP 作为急性期蛋白,是用于评估感染、炎症等疾病的重要指标。根据相关研究,70 岁以上采取非心脏大手术的患者评估 CRP 指标,随着 CRP 指标的提高,患者术后谵妄发生率也明显提高^[9]。针对血管手术的患者 CRP 指标进行评估,可知 CRP 指标 > 50mg/L,术后谵妄的发生率提高 35 ~ 40%; CRP 指标 > 100mg/L,术后谵妄发生率则提高 90%^[10]。CRP 会激活氧自由基,破坏血脑屏障,加重神经炎症,增加术后谵妄的发病几率。

3.2.3 TNF- α

针对采取冠脉搭桥的手术患者分析,患者 TNF- α 浓度提高是造成术后谵妄率提高的主要因素, TNF- α 浓度的临界值为 10.98pg/ml,随着该指标浓度的提高, α -氨基羟甲基异唑丙酸表面受体依赖性提高^[11],造成突触抑制从而影响认知功能。

3.3 脑源性生物标志物

3.3.1 神经系统损伤相关标志物

神经丝轻链(NfL)作为神经元轴突损伤标志物,髋膝关节置换术后 48 小时内血浆 NfL 显著升高,其浓度变化可预测 POD 发生^[12]。Tau 蛋白过度磷酸化(p-Tau)通过破坏微管完整性及信号转导导致神经毒性。动物模型中 p-Tau 累积引发认知障碍^[13],临床研究证实血浆 Tau 水平与 POD 发生率及严重程度相关^[14]。 β 淀粉样蛋白(A β)与 Tau 蛋白共同构成阿尔茨海默病病理核心。脑脊液中低 A β 42/Tau 比值与 POD 风险增加显著相关^[15],低 A β 42 或 A β 40 升高均为 POD 独立预测因子^[16]。S-100 β 星形胶质细胞表达的钙结合蛋白,纳摩尔浓度具神经营养作用,微摩尔浓度则表现神经毒性。

3.3.2 神经营养相关标志物

颗粒蛋白前体(PGRN)作为神经营养因子,脑脊液中 PGRN 水平是 POD 的独立保护因素,对诊断具有价值。脑源性神经营养因子(BDNF)术中血浆 BDNF 水平较基线下降与 POD 发生相关,提示其作为动态监测标志物的潜力。

4 结语

手术后谵妄需要采取专业的评估,临床漏诊率、误诊率都比较高,而且初期很难发现。因此,针对患者生物标志物的评估成为了预测和评估术后谵妄的主要指标,通过深入地探讨术后谵妄病理病机以及生物标志物,能够对造成术后谵妄的危险因素有全面的认知,给予针对性的预防和治疗。

参考文献

- [1] 张菊明.术前营养状态与老年髋部骨折患者术后谵妄的相关性分析[J].中国老年保健医学,2021,19(1):63-66.
- [2] Zujalovic B, Barth E. Delirium accompanied by cholinergic deficiency and organ failure in a 73-year-old critically ill patient: physostigmine as a therapeutic option [J]. Case Rep Crit Care, 2015; 2015:1-3.
- [3] van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, et al. Dopamine administration is a risk factor for delirium in patients undergoing coronary artery bypass surgery. BMC Neurol, 2009, 9: 21.
- [4] Qiu Y, Huang X, Huang L, Tang L, Jiang J, Chen L, Li S. 5-HT(1A) receptor antagonist improves behavior performance of delirium rats through inhibiting PI3K/Akt/mTOR activation-induced NLRP3 activity. IUBMB Life. 2016 Apr;68(4):311-9. doi: 10.1002/iub.1491. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26946964.
- [5] Yoshitaka S, Egi M, Kanazawa T, Toda Y, Morita K. The association of plasma gamma-aminobutyric acid concentration with postoperative delirium in critically ill patients. Crit Care Resusc. 2014 Dec;16(4):269-73. PMID: 25437220.
- [6] 白文娟,岳惠玉,党莎杰.超声引导下神经阻滞联合七氟醚喉罩全身麻醉对老年髋部骨折患者围手术期应激及术后谵妄发生的影响[J].中国医药,2025,20(2):242-246.
- [7] 张伟丽,姜景盛,宋玉祥,皮红英,高远.生物标志物在老年患者术后谵妄诊疗中的应用综述[J].解放军医学院学报,2023,44(2):197-200.
- [8] Khan BA, Perkins AJ, Prasad NK, Shekhar A, Campbell NL, Gao S, Wang S, Khan SH, Marcantonio ER, Twigg HL 3rd, Boustani MA. Biomarkers of Delirium Duration and Delirium Severity in the ICU. Crit Care Med. 2020 Mar;48(3):353-361. doi: 10.1097/CCM.0000000000004139. PMID: 31770149; PMCID: PMC7242000.
- [9] 尚明煦,魏丽娟,是若春.血清甲状腺激素、NLR及CRP/ALB与肺癌术后谵妄的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(1):174-177+182.
- [10] Pol RA, van Leeuwen BL, Izaks GJ, et al. C-reactive protein predicts postoperative delirium following vascular surgery. Ann Vasc Surg, 2014, 28(8): 1923-1930.
- [11] Kazmierski J, Banys A, Latek J, et al. Raised IL-2 and TNF- α

- concentrations are associated with postoperative delirium in patients undergoing coronary-artery bypass graft surgery. *Int Psychogeriatr*,2014,26(5) : 845-855.
- [12] Evered L,Silbert B,Scott DA,et al. Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery: results from the CAPACITY and ARCADIAN studies *JAMA Neurol*,2018,75(5) : 542-547.
- [13] Guo T,Noble W,Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol*,2017,133(5) : 665-704.
- [14] Ballweg T,White M,Parker M,et al. Association between plasma tau and postoperative delirium incidence and severity: a prospective observational study. *Br J Anaesth*,2021,126 (2) : 458-466.
- [15] Xie Z,Swain CA,Ward SA,et al. Preoperative cerebrospinal fluid β -Amyloid / Tau ratio and postoperative delirium. *Ann Clin Transl Neurol*,2014,1(5) : 319-328.
- [16] Wang B,Sun X,Wang J,et al. Potential value of cerebrospinal fluid progranulin in the identification of postoperative delirium in geriatrics patients undergoing knee replacement: the perioperative neurocognitive disorder and biomarker lifestyle study. *Front Aging Neurosci*,2021,13: 772795.