

褪黑素预防老年腹部大手术患者术后谵妄的效果观察

陈梅¹, 梁燕霞^{2*} (广东省吴川市人民医院 1. 外科; 2. 重症科, 广东湛江 524500)

摘要: **目的** 观察口服褪黑素预防老年腹部大手术患者术后谵妄的临床效果及安全性。**方法** 选择90例接受全麻气管插管腹部切开大手术的老年患者, 随机分为观察组和对照组, 每组45例。观察组给予褪黑素治疗, 对照组不给予褪黑素治疗。用意识混乱评估法观察术后7 d内的谵妄发生情况及记忆谵妄评定量表(MDAS)评估谵妄的严重程度。采血检测并比较两组患者的血清S100B蛋白及神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平。记录并比较两组睡眠-觉醒周期紊乱、延迟拔除气管插管、转入ICU、二次手术、死亡等并发症的发生情况。**结果** 观察组术后谵妄16例(35.6%), 少于对照组的27例(60.0%), $P<0.05$ 。观察组谵妄病例的MDAS评分低于对照组($P<0.05$)。在术后第3、5、7天, 观察组患者血清S100B水平均低于同期的对照组($P<0.05$ 或 0.01); 第3天血清NSE水平也低于同期对照组($P<0.01$)。观察组的S100B和NSE水平比对照组下降更快。两组的睡眠-觉醒周期紊乱、延迟拔除气管插管、转入ICU、二次手术、死亡等方面的并发症发生情况差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 口服褪黑素可预防老年人腹部大手术后谵妄的发生, 能促进血脑屏障功能恢复。

关键词: 术后谵妄; 褪黑素; 睡眠-觉醒周期紊乱; 血脑屏障功能

中图分类号: R 619

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)02-0230-04

Effect of melatonin in the prevention of postoperative delirium among the elderly patients undergoing major abdominal surgeries

CHEN Mei¹, LIANG Yan-xia^{2*} (1. Department of Surgery; 2. Intensive Care Unit, Wuchuan People's Hospital, Wuchuan 524500, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect and safety of melatonin in the prevention of postoperative delirium among the elderly patients undergoing major abdominal surgeries. **Methods** A total of 90 patients undergoing major abdominal surgeries under general anaesthesia were recruited and randomized into the Observation Group (OG, 45 patients) and the Control Group (CG, 45 patients). The OG received treatment with melatonin while the CG did not. The Confusion Assessment Method (CAM) was used to assess the incidence of delirium within 7 d after the operation and the Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) were used to evaluate the severity of delirium. The blood of the two groups was sampled, and the serum S100B protein and neuron-specific enolase (NSE) levels were measured and compared between the two groups. The sleep-wake cycle disturbance, delayed extubation, ICU admission, a second operation, impatient death and other complications of the two groups were recorded and compared. **Results** There were 16 patients (35.6%) with postoperative delirium in the OG while 27 patients (60.0%) with postoperative delirium in the CG, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum S100B level in the OG at Day 3, 5 and 7 after the operation was significantly lower than that in the CG ($P<0.05$ or 0.01). The serum NSE level in the OG at Day 3 after the operation was lower than that in the CG ($P<0.01$). The serum levels of S100B and NSE of the OG decreased faster compared with the CG. There was no statistical difference in the incidence of sleep-wake cycle disturbance, delayed extubation, ICU admission, a second operation and impatient death between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Oral administration of melatonin is an effective and safe solution to prevent postoperative delirium in the elderly patients undergoing major abdominal surgeries. Melatonin may help to restore the blood brain-barrier function and improve the sleep-wake cycle disturbance.

Key words: postoperative delirium; melatonin; geriatric surgical nursing; sleep-wake cycle disturbance; blood-brain barrier function

收稿日期: 2019-10-31; 修订日期: 2020-03-02

作者简介: 陈梅(1976-), 女, 本科, 主管护师

通信作者: 梁燕霞, 女, 本科, 副主任护师

术后谵妄是老年外科患者的常见手术并发症,发生率为10%~70%^[1],临床表现是注意力和认知功能障碍、意识和精神活动改变、睡眠-觉醒周期紊乱,并具有急性、波动发作的特点^[2],增加死亡风险^[3]。术后谵妄的药物治疗主要包括抗精神病药、镇静药、麻醉药、抗胆碱能药等^[4],但在老年特殊人群,尤其是刚接受了外科大手术的患者应用以上药物的安全性尚无明确结论。褪黑素是由大脑松果体内分泌产生,具有调节机体睡眠-觉醒周期、季节与昼夜节律功能的激素^[5],为改善睡眠保健品,口服褪黑素在国内外广泛应用。为了解老年外科腹部大手术患者口服褪黑素对预防术后谵妄的效果,本文作了观察,结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

按医学伦理准则的要求开展本次前瞻性随机对照临床试验。全部患者经详细医疗咨询,对本次研究表示充分知情理解,书面签署入组知情同意书。2016年1月-2018年6月,在我院外科病房住院且接受腹部大手术的老年患者中招募了90例患者,均符合以下纳入标准及排除标准,纳入标准:(1)腹部大手术限于术中组织器官分离范围广泛、肠襻翻动多和组织损伤重的腹部手术,本研究仅纳入肝癌根治术、胃癌根治术、胰十二指肠切除术、结肠癌根治术;(2)年龄>60岁;(3)美国麻醉医师协会(ASA)分级为Ⅱ级。排除标准:(1)术前存在意识、认知功能障碍;(2)抑郁症等精神疾病史;(3)长期服用镇静催眠药;(4)器官功能障碍;(5)长期饮酒个人史;(6)曾服用褪黑素史。90例中男49例,女41例,年龄60~84岁,平均(72.08±7.16)岁。通过电脑软件生成90个随机数字,以单数为观察组(45例),双数为对照组(45例),采用信封法进行分组隐匿。两组的性别、年龄、身体质量指数(BMI)、手术方式等情况差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

1.2 方法

两组患者在研究期间不给予镇静药物,即手术前晚不服用艾司唑仑片等镇静药物,全部患者在术前30 min给予阿托品注射液。全部患者在全麻气管插管下接受腹部切开手术治疗。麻醉及手术由同一组主任医师级别的麻醉医师和手术主刀医师完成。麻醉药物选用舒芬太尼、瑞芬太尼、丙泊酚、维库溴铵方案。在上述基础上,观察组给予褪黑素片(汤臣倍健股份有限公司生产,国食健字G20150889,

含褪黑素280 mg/片),每夜22时服用,每次服1片。服用疗程包括手术前连续服用5 d,手术后连续服用5 d,常规术前禁食不禁药(包括褪黑素片)。由不参与本次研究的夜班护士核对、发药、监督服药。对照组不给予褪黑素治疗。

表1 一般资料的组间分布

观察指标	观察组(n=45)	对照组(n=45)
男/女(例)	21/24	28/17
年龄/岁	73.56±6.65	71.36±7.12
BMI/(kg/m ²)	21.00±1.96	20.38±2.16
手术方式/例		
肝癌根治术	10	13
胃癌根治术	16	9
胰十二指肠切除术	9	14
结肠癌根治术	10	8

两组各指标比较均 $P>0.05$

在术前及术后第3、5、7天清晨采集静脉血,通过酶联免疫吸附法检测血清S100B蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)。采用意识混乱评估法(CAM)诊断谵妄^[6],包括:(1)患者存在有别于日常的急躁精神、行为改变;(2)患者的精神、行为改变时发时止、时轻时重;(3)患者难以集中注意力,如难以关注于谈话内容;(4)患者思维紊乱,如谈话内容漫无边际、没有逻辑,谈话主题不定;(5)意识状态改变,如谵妄、嗜睡、昏睡、昏迷。具备前3项内容,以及第(4)或(5)项的任1项,诊断为谵妄。采用记忆谵妄评定量表(MDAS)^[7-8]进行谵妄严重程度评价,包括意识障碍、定向障碍、短时记忆损害、数字记忆广度障碍、注意障碍、思维混乱、知觉障碍、妄想、精神运动性兴奋或抑制、睡眠-觉醒周期紊乱共10个项目,每个项目按无、轻、中、重分别赋值0~3分,最高分30分。将MDAS评分中的睡眠-觉醒周期紊乱项目作为安全性评价之一,评价标准为:夜间睡眠良好,日间保持清醒(正常);夜间入睡困难,有别于常的短暂夜间清醒,需要药物以维持良好睡眠,日间困倦但访谈时能保持清醒(轻度);夜间长时间的清醒,日间有别于常的睡眠,需要唤醒才能完成访谈(中度);夜间不能入睡,日间睡眠,不能完成访谈(严重)。由主管医师、主管护士和陪护人员各1名连续在术后7 d每天协同完成CAM、MDAS、睡眠-觉醒周期紊乱的评价。记录两组患者在住院期间出现的延迟拔除气管插管、转入ICU、死亡、二次手术的病例数。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0进行统计学处理。计量资料采用 t 检验, 计数资料采用(校正)卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后谵妄

观察组术后谵妄发生率比对照组少($P < 0.05$)。在发生术后谵妄的病例中, 观察组病例在术后第3天和术后第5天的MDAS评分低于对照组($P < 0.01$)。见表2。

表2 术后谵妄病例及严重程度的组间比较

观察指标	观察组($n=45$)	对照组($n=45$)	P 值
谵妄病例/例(%)	16(35.6)	27(60.0)	0.020
MDAS评分($\bar{x} \pm s$)			
术后第3天	12.63 $\pm$ 6.46	19.07 $\pm$ 4.76	0.001
术后第5天	9.69 $\pm$ 4.17	13.15 $\pm$ 3.67	0.007
术后第7天	7.06 $\pm$ 3.15	8.63 $\pm$ 3.62	0.159

2.2 血清S100B和NSE

术前两组血清S100B或NSE水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 观察组在术后第3、5、7天的血清S100B水平均低于对照组($P < 0.05$ 或 0.01)。而仅在术后第3天, 观察组血清的NSE水平低于对照组($P < 0.01$)。对照组在术后第3天可以观察到S100B、NSE升高达到峰值, 随后逐渐下降到接近术前水平。而观察组的S100B、NSE更快地下降至接近术前水平。见表3~4。

表3 血清S100B的组间比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

观察时点	观察组($n=45$)	对照组($n=45$)	P 值
术前	112.97 $\pm$ 33.18	109.01 $\pm$ 31.89	0.565
术后第3天	206.42 $\pm$ 32.00	222.48 $\pm$ 36.49	0.029
术后第5天	145.26 $\pm$ 26.21	158.06 $\pm$ 30.80	0.037
术后第7天	118.61 $\pm$ 21.28	131.40 $\pm$ 24.27	0.009

表4 血清NSE的组间比较 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)

观察时点	观察组($n=45$)	对照组($n=45$)	P 值
术前	11.33 $\pm$ 1.68	11.83 $\pm$ 1.87	0.186
术后第3天	13.29 $\pm$ 1.92	14.95 $\pm$ 1.97	0.000
术后第5天	11.99 $\pm$ 2.01	12.88 $\pm$ 2.50	0.066
术后第7天	11.13 $\pm$ 1.74	11.81 $\pm$ 2.01	0.093

2.3 主要相关并发症

在睡眠-觉醒周期紊乱、延迟拔除气管插管、转入ICU、二次手术、死亡等主要相关并发症方面, 两组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表5。两组均未观察到其他的并发症。

表5 主要相关并发症的组间比较 例(%)

观察指标	观察组($n=45$)	对照组($n=45$)	P 值
睡眠-觉醒周期紊乱			
轻度	19(42.2)	12(26.7)	0.068
中度	9(20.0)	19(42.2)	
严重	5(11.1)	8(17.8)	
延迟拔除气管插管	13(28.9)	17(37.8)	0.371
转入ICU	15(33.3)	21(46.7)	0.196
二次手术	7(15.6)	5(11.1)	0.535
死亡	2(4.4)	4(8.9)	0.673

3 讨论

虽然术后谵妄是老年外科大手术的常见手术并发症, 并在近年获得广泛关注, 但目前尚无明确的预防及治疗方法。增龄、中风、心血管病、糖尿病、贫血、腹部手术、术中出血均为术后谵妄的危险因素^[9], 而这些危险因素又均为老年人常见且不可消除的合并因素, 使得从危险因素入手预防术后谵妄变得不符合临床实际。

高级中枢神经系统的炎症损害是术后谵妄的关键病理生理机制^[10]。外科大手术直接启动了机体的全身炎症反应, 外周血液中急剧升高的炎症因子水平可通过级联反应诱导脑内细胞因子和炎症介质的产生, 也可直接损害脑血管内皮细胞。内皮细胞损害一方面增加血脑屏障通透性, 促使炎症因子向脑组织聚集, 加重脑组织的炎症损害, 如海马结构损害, 出现记忆与学习能力下降; 另一方面, 血管内皮细胞损伤, 可引发脑微血管的血栓形成, 改变脑内血流速度, 造成脑组织的缺血损害。另外在术后谵妄患者中可观察到明显的睡眠-觉醒周期紊乱^[11], 但是睡眠-觉醒周期改变在中枢神经系统炎症损害-术后谵妄发病机制中的内在联系尚不明确。

褪黑素由大脑松果体分泌, 作用于视交叉上核的褪黑素受体(MT1和MT2)的激素, MT1抑制神经元活动从而调节睡眠, MT2诱导睡眠相位改变; 此外褪黑素分泌水平受光刺激呈昼夜节律改变, 日间分泌量较低, 夜间达到高峰值, 其高峰值与低谷值的节律性交替是睡眠-觉醒周期的生物学基础^[12]。本研究结果发现, 观察组术后谵妄发生率较对照组少($P < 0.05$); 且在发生术后谵妄的病例中, 观察组病例在

术后第3、5天的MDAS评分低于对照组($P<0.01$),可以认为褪黑素可以降低老年腹部大手术患者的术后谵妄发生率,同时降低术后谵妄患者的病情严重程度。

S100B是由脑组织星型胶质细胞分泌的一种特异蛋白,而NSE是存在于中枢神经元及其神经突起的特异蛋白酶。当各种原因引起脑损害后,血脑屏障通透性升高,S100B和NSE释放入血,可以在外周血液中检测到以上2个标志物,因而血清S100B蛋白和NSE水平被应用于包括脑复苏^[13]、麻醉^[14]等原因引起的脑损害病情评估。本研究结果发现,对照组患者术后出现S100B和NSE明显升高,在术后第7天下降接近术前水平。这印证了大手术诱导全身炎症反应,进而累及中枢神经系统炎症损害,改变血脑屏障功能的病理生理学基础。而随着全身炎症反应的减退,血脑屏障功能可也以恢复;另一方面,这也反映了术后谵妄的发病基础及临床特征,即谵妄发病是急性发生的,且存在波动规律,并可以恢复消失。本研究中,在观察组给予口服补充褪黑素后,患者的血清S100B水平在术后7 d内的连续检测均低于对照组;同时术后第3天的NSE水平也低于对照组,且早在术后第5天下降接近术前水平。这提示口服补充褪黑素具有更快促进血脑屏障功能恢复,从而降低外周血液脑损害血清标志物水平的作用。

本研究发现给予褪黑素后,观察组出现睡眠-觉醒周期紊乱的情况与对照组相近,这提示补充褪黑素不会增加过度镇静的风险。观察组的延迟拔除气管插管的情况也与对照组相仿,提示褪黑素也不会产生过度镇静的作用,从而增加全麻苏醒后无法如期拔管的风险。而且两组转入ICU、二次手术、死亡等并发症的情况差异无统计学意义($P>0.05$),可以认为,在老年外科患者中应用褪黑素预防大手术术后谵妄是安全的。

虽然本研究的两组病例治疗术式存在差异,但两组术式分布一致,原发疾病、术式不直接引起脑损害,且经过随机法使其他混杂因素均衡化分布,因而褪黑素改善术后谵妄结论立足适用于多种老年外科大手术,但褪黑素预防术后谵妄的具体作用靶点在哪?是因为褪黑素的生物作用保护了脑功能,从而产生预防术后谵妄疗效?还是其生物作用促进了脑损害后血脑屏障功能恢复,尚需作进一步的研究加以明确。

参考文献:

- [1] SCHENNING K J, DEINER S G. Postoperative delirium in the geriatric patient[J]. *Anesthesiol Clin*, 2015, 33(3): 505-516.
- [2] OH E S, FONG T G, HSHIEH T T, et al. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment[J]. *JAMA*, 2017, 318(12): 1161-1174.
- [3] BICKEL H, GRADINGER R, KOCHS E, et al. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26(1): 26-31.
- [4] 刘雅菲,穆东亮.老年病人术后谵妄的预防与治疗[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(2): 108-114.
- [5] TORDJMAN S, CHOKRON S, DELORME R, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(3): 434-443.
- [6] FLANAGAN N M, SPENCER G. Informal caregivers and detection of delirium in postacute care: a correlational study of the confusion assessment method (CAM), confusion assessment method-family assessment method (CAM-FAM) and DSM-IV criteria[J]. *Int J Older People Nurs*, 2016, 11(3): 176-183.
- [7] BREITBART W, ROSENFELD B, ROTH A, et al. The memorial delirium assessment scale[J]. *J Pain Symptom Manage*, 1997, 13(3): 128-37.
- [8] 吴宇洁,石中永,王美娟,等.记忆谵妄评定量表中文版测评老年术后患者的效度和信度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2014, 28(12): 937-941.
- [9] ALDECOA C, BETTELLI G, BILOTTA F, et al. European society of anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(4): 192-214.
- [10] RENGEL K F, PANDHARIPANDE P P, HUGHES C G. Postoperative delirium[J]. *Presse Med*, 2018, 47(4 Pt 2): e53-e64.
- [11] FITZGERALD J M, O'REGAN N, ADAMIS D, et al. Sleep-wake cycle disturbances in elderly acute general medical inpatients: Longitudinal relationship to delirium and dementia[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017, 7: 61-68.
- [12] CLAUSTRAT B, LESTON J. Melatonin: Physiological effects in humans[J]. *Neurochirurgie*, 2015, 61(2-3): 77-84.
- [13] 王才木,陈启江,崔巍,等.血清S100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶和球静脉氧饱和度在老年心肺脑复苏患者亚低温治疗中变化及其对预后的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(10): 2325-2327.
- [14] 汪辉德,钟庆,翁艳.老年全身麻醉患者血清S-100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶及脑氧饱和度与认知功能障碍的相关性[J]. *检验医学与临床*, 2018(9): 1252-1254, 1258.