· 临床研究 ·

老年患者髋部骨折修复术后谵妄的危险因素

王洁　双鹏展　赵龙彪　李昭　王秀丽　刘朋

【摘要】 **目的**　探讨老年患者髋部骨折术后谵妄(POD)的危险因素。**方法**　选择 2022 年 1 月至 6 月择期在蛛网膜下腔阻滞联合髂筋膜阻滞麻醉下行髋部骨折修复术的患者 110 例,男 41 例,女 69 例,年龄 65~85 岁,BMI 18~28 kg/m^2,ASA Ⅱ或Ⅲ级。麻醉诱导前留取静脉血 3~5 ml,采用 ELISA 法测定血清胰岛素(INS)浓度,采用全自动生化分析仪测定空腹血糖(Glu)和糖化血红蛋白(HbA1c)浓度,依据胰岛素稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。蛛网膜下腔阻滞穿刺成功后抽取脑脊液(CSF)2~3 ml,测定 CSF INS、β-淀粉样蛋白(Aβ)42、总 tau 蛋白(t-tau)和磷酸化 tau 蛋白(p-tau)。根据术后 1~5 d 内是否发生 POD,将患者分为两组:谵妄组和非谵妄组。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 POD 的影响因素,根据多因素 Logistic 回归分析结果建立预测模型,计算联合预测因子。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算 ROC 曲线下面积(AUC)和 95%可信区间(CI)以评估诊断价值。**结果**　本研究有 41 例(37.3%)患者发生 POD。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 INS(OR=1.742,95%CI 1.558~1.986,P=0.039)和 HOMA-IR(OR=3.103,95%CI 1.066~9.034,P=0.038)升高是 POD 的危险因素,CSF INS(OR=0.026,95%CI 0.003~0.193, P<0.001)和 CSF Aβ42/p-tau 比值(OR=0.312,95%CI 0.108~0.896, P=0.027)升高是 POD 的保护因素。血清 INS 预测 POD 的 AUC 为 0.718(95%CI 0.617~0.818, P<0.001),CSF INS 的 AUC 为 0.911(95%CI 0.849~0.973,P<0.001),CSF Aβ42/p-tau 比值的 AUC 为 0.797(95%CI 0.714~0.880,P<0.001),HOMA-IR 的 AUC 为 0.811(95%CI 0.732~0.891, P<0.001)。预测模型为 Logit(P)=5.118+0.097×血清 INS+1.129×HOMA-IR −3.729×CSF INS−1.123×CSF Aβ42/p-tau 比值,该模型 AUC 为 0.965(95%CI 0.927~1.000, P<0.001),敏感性 90.2%,特异性 94.2%。**结论**　血清 INS 和 HOMA-IR 升高是老年髋部骨折患者 POD 的危险因素,CSF INS 和 CSF Aβ42/p-tau 比值升高是其保护因素。

【关键词】 胰岛素抵抗;β-淀粉样蛋白 42;磷酸化 tau 蛋白;术后谵妄;髋部骨折;危险因素

Risk factors of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair surgery

WANG Jie, SHUANG Pengzhan, ZHAO Longbiao, LI Zhao, WANG Xiuli, LIU Peng. Department of Anesthesiology, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China
Corresponding author: LIU Peng, Email: liupeng2010aa@126.com

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the risk factors of postoperative delirium (POD) in elderly patients with hip fracture. **Methods**　A total of 110 patients, 41 males and 69 females, aged 65−85 years, ASA physical status Ⅱ or Ⅲ, underwent elective hip fracture repair under subarachnoid block combined with fascia iliaca block anesthesia from January to July 2022 were selected. Venous blood 3−5 ml was collected before anesthesia induction, and serum insulin (INS) concentrations were detected by ELISA, and fasting blood-glucose (Glu) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) concentrations were measured by automatic biochemical analyzer. Insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated based on insulin homeostasis model. After successful subarachnoid puncture, cerebrospinal fluid (CSF) 2−3 ml was extracted to detect the concentrations of CSF INS, β-amyloid protein (Aβ) 42, total tau protein (t-tau) and phosphorylated tau protein (p-tau). Patients were divided into two groups: POD group and non-POD group according to whether POD occurred within 1−5 days after operation. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the influencing factors of POD. A prediction model was established based on the results of multivariate Logistic regression analysis, and the combined predictors were calculated. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the area under the ROC curve (AUC) and

DOI:10.12089/jca.2023.03.002
基金项目:河北省重点研发计划项目(22377732D)
作者单位:050051　石家庄市,河北医科大学第三医院麻醉科
通信作者:刘朋,Email: liupeng2010aa@126.com

95% confidence interval (CI) were calculated to evaluate the diagnostic value. **Results** POD occurred in 41 patients (37.3%). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated serum INS (OR = 1.742, 95% CI 1.558-1.986, P = 0.039) and HOMA-IR (OR = 3.103, 95% CI 1.066-9.034, P = 0.038) were risk factors for POD. The elevated CSF INS (OR = 0.026, 95% CI 0.003-0.193, P < 0.001) and CSF Aβ42/p-tau (OR = 0.312, 95% CI 0.108-0.896, P = 0.027) were protective factors for POD. ROC curve analysis showed that the AUC of serum INS for predicting the occurrence of POD was 0.718 (95% CI 0.617-0.818, P < 0.001), the AUC of CSF INS was 0.911 (95% CI 0.849-0.973, P < 0.001), the AUC of CSF Aβ42/p-tau was 0.797 (95% CI 0.714-0.880, P < 0.001), and the AUC of HOMA-IR was 0.811 (95% CI 0.732-0.891, P < 0.001). The combined prediction model was Logit(P) = 5.118 + 0.097 × serum INS + 1.129 × HOMA-IR − 3.729 × CSF INS − 1.123 × CSF Aβ42/p-tau. The AUC of the model was 0.965 (95% CI 0.927-1.000, P < 0.001), with a sensitivity of 90.2%, and a specificity of 94.2%. **Conclusion** Increased serum INS and HOMA-IR are risk factors for POD, and increased CSF INS and CSF Aβ42/p-tau are protective factors in elderly patients with hip fracture.

【**Key words**】 Insulin resistance; Total tau protein; Phosphorylated tau protein; Postoperative delirium; Hip fracture; Risk Factors

术后谵妄(postoperative delirium, POD)被定义为一种急性精神错乱状态,常见于老年患者,其主要临床表现为注意力和意识水平的波动、记忆障碍、睡眠-觉醒周期紊乱和思维混乱[1]。POD 可导致患者并发症增多、住院时间延长、死亡率升高,进而加重社会和经济负担[2]。因此,明确 POD 发生的危险因素对 POD 的防治极为重要。目前,POD 的病理生理机制尚不清楚。Chan 等[3]研究表明,POD 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等神经退行性疾病密切相关,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、脑内 β 淀粉样蛋白(β-amyloid peptide, Aβ)异常聚集和 tau 蛋白过度磷酸化等在 AD 中具有重要意义的发病机制,可能与老年 POD 的发生有关[4]。本研究收集老年髋部骨折患者的临床资料,分析此类患者 POD 发生的危险因素,为临床提供参考。

资料与方法

一般资料　本研究已通过医院伦理委员会审核(科 2021-063-1),并在中国临床试验注册中心完成注册(ChiCTR2100050675),患者或家属签署知情同意书。选择 2022 年 1 月至 6 月接受手术治疗的老年髋部骨折患者,性别不限,年龄 65~85 岁,BMI 18~28 kg/m^2,ASA Ⅱ或Ⅲ级,麻醉方式均采用蛛网膜下腔阻滞联合髂筋膜阻滞。排除标准:术前存在精神性疾病或其他神经退行性疾病,长期服用抗抑郁药或镇静药,酒精依赖,视力或听力受损,无法进行认知功能评估,合并影响脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)生物标志物水平的全身性疾病(如恶性肿瘤),术前简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分<23 分,术前发生谵妄。

麻醉方法　术前常规禁食禁饮,均不进行术前给药。患者入室后开放外周静脉通路,常规监测 HR、SpO_2、ECG,并行桡动脉穿刺,测量有创动脉血压。行蛛网膜下腔阻滞前,患者取平卧位,在超声引导下行髂筋膜间隙阻滞,将探头置于腹股沟韧带中外 1/3 处,采用平面内穿刺技术进针直至髂筋膜间隙,回抽无气无血后注入 0.25%罗哌卡因 30 ml。患者改为侧卧位,选择 L_{3-4}间隙进行穿刺,穿刺成功后注入 0.25 %轻比重布比卡因 2.0~2.5 ml,保持侧卧位 10~15 min,使麻醉平面不低于 T_{10}。术中面罩吸氧,维持 SpO_2>95%,并密切监测生命体征。当有创动脉血压降低幅度大于基础值 20%,静脉注射麻黄碱 3~6 mg。HR<45 次/分,静脉注射阿托品 0.3~0.5 mg。手术结束后送入麻醉恢复室观察 20 min,评估无异常后送回病房。所有患者术后均给予静脉自控镇痛,给药方案为舒芬太尼 1.5~2.5 μg/kg、托烷司琼 6 mg 加生理盐水配至 100 ml。负荷剂量 2 ml,背景输注剂量 2 ml/h,单次给药剂量 1 ml,锁定时间 15 min,两组患者均镇痛至术后 48 h。

POD 诊断标准　术后 1~5 d 由一名神经内科医师和一名受过专业培训的研究人员采用意识模糊评估量表(confusion assessment method, CAM)评估 POD 发生情况[5],随访期间患者出现 1 次符合诊断标准的症状即可诊断为 POD,上述两位医师不参与患者的术中麻醉管理。POD 的诊断标准:(1)急性起病,病情不稳定;(2)注意力不集中;(3)思维混乱;(4)意识水平改变;同时满足特征(1)和(2),并具备特征(3)或(4)即可诊断为 POD。根据上述诊断标准判定患者是否发生 POD,将患者分为两组:谵妄组和非谵妄组。

观察指标　记录受教育程度、MMSE 评分[6]、营

养风险筛查 2002(nutritional risk screening 2002, NRS2002)评分[7]、日常生活活动能力(activities of daily living, ADL)评分[8]、查尔森合并症指数(Charlson comorbidity index, CCI)评分[9]、术中失血量、术中低血压发生情况、手术时间、麻醉时间和术后住院时间。ADL 评估量表用以评估患者入院后完成日常生活必要活动的能力,该量表包括进食、如厕、穿衣、洗澡、转移(床、椅)等 10 项内容,每项得分 0~10 分,总分为 100 分,得分越高则 ADL 越好[8]。CCI 量表用以评估患者术前合并症情况,该量表包括心肌梗死、脑血管疾病、痴呆、慢性肺部疾病等 19 种基础疾病,按疾病权重计分,累计得分即为基础疾病评分[9]。记录术中阿托品、麻黄碱、去甲肾上腺素、艾司洛尔、乌拉地尔和硝酸甘油等血管活性药物的使用情况。

麻醉诱导前抽取静脉血 3~5 ml,采用 ELISA 法测定血清 INS 浓度,采用全自动生化分析仪测定空腹血糖(Glu)和糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)浓度,依据胰岛素稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(空腹血糖×血清 INS)÷22.5,HOMA-IR>2.69 提示存在胰岛素抵抗[10]。蛛网膜下腔阻滞穿刺成功后留取 CSF 2~3 ml,采用 ELISA 法测定 CSF INS、Aβ42、总 tau 蛋白(total tau protein, t-tau)和磷酸化 tau 蛋白(phosphorylated tau protein, p-tau)。收集术前 1 d 血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)等生化指标。

统计分析　本研究的预试验结果显示:年龄、血清 INS、CSF INS、Aβ42、p-tau 可纳入 Logistic 回归分析,髋部骨折患者 POD 发生率约为 25%,预计失访率为 10%,最终计算出总样本量约为 110 例。

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,并采用 Graphpad prism 8.0 软件绘制统计图。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(M)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析明确影响 POD 发生的危险因素。将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归方程中再次分析。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)和 95%可信区间(confidence interval, CI)、敏感性、特异性和约登指数。根据多因素 Logistic 回归分析结果建立预测模型,采用 ROC 曲线分析联合预测因子对 POD 的诊断价值。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

本研究最终纳入 110 例髋部骨折患者,术后 1~5 d 发生 POD 患者共计 41 例(37.3%)。与非谵妄组比较,谵妄组年龄明显增大,ASA 分级和 CCI 评分明显升高($P<0.05$)。两组患者性别、BMI、受教育程度、术前 MMSE 评分、ADL 评分、NRS2002 评分、术中失血量、术中低血压发生率、手术时间、麻醉时间和术后住院时间差异无统计学意义(表 1)。

表 1　两组患者一般情况和手术情况的比较

指标	谵妄组(n=41)	非谵妄组(n=69)	P 值
男/女(例)	12/29	29/40	0.181
年龄(岁)	79.3±7.0	76.4±7.2	0.042
BMI(kg/m^2)	23.3±4.1	24.6±3.6	0.674
ASA Ⅱ/Ⅲ级(例)	5/36	22/47	0.020
受教育程度[例(%)]			
文盲	16(39)	22(32)	0.446
小学及初中	19(46)	39(57)	0.301
高中及以上	6(15)	8(11)	0.644
MMSE 评分(分)	25.0(24.0~26.0)	26.0(25.0~27.0)	0.062
NRS2002 评分(分)	2.0(1.0~2.0)	2.0(1.0~2.0)	0.160
ADL 评分(分)	25.0(25.0~45.0)	30.0(25.0~45.0)	0.520
CCI 评分(分)	2.0(1.0~3.0)	1.0(1.0~2.0)	0.005
术中失血量(ml)	150.0(100.0~170.0)	140.0(80.0~200.0)	0.573
术中低血压[例(%)]	5(12)	11(16)	0.590
手术时间(min)	93.4±30.0	91.0±20.0	0.504
麻醉时间(min)	151.2±34.4	151.5±38.5	0.969
术后住院时间(d)	13.1±4.7	13.6±5.3	0.641

两组术中阿托品、麻黄碱、去甲肾上腺素、艾司洛尔、乌拉地尔和硝酸甘油等血管活性药物使用情况差异无统计学意义(表 2)。

与非谵妄组比较,谵妄组血清 INS、HOMA-IR 和 CSF p-tau 明显升高($P<0.05$),CSF INS、Aβ42、Aβ42/t-tau 比值和 Aβ42/p-tau 比值明显降低($P<$

0.05)。两组空腹 Glu、HbA1c、CSF t-tau、术前 1 d TC、TG、HDL-C、LDL-C 差异无统计学意义(表 3)。

表 2　两组患者术中血管活性药物使用情况的比较[例(%)]

药物	谵妄组 (n=41)	非谵妄组 (n=69)	P 值
阿托品	9(22)	11(16)	0.429
麻黄碱	10(24)	13(19)	0.489
去甲肾上腺素	2(5)	6(9)	0.714
艾司洛尔	7(17)	5(7)	0.200
乌拉地尔	5(12)	6(9)	0.793
硝酸甘油	1(2)	4(6)	0.731

表 3　两组患者血清和 CSF 生物标志物的比较

指标	谵妄组 (n=41)	非谵妄组 (n=69)	P 值
血清 INS(mU/L)	11.0(9.4~13.6)	8.8(7.6~10.6)	<0.001
空腹 Glu(mmol/L)	6.0(5.5~7.2)	6.1(5.3~7.3)	0.919
HOMA-IR	3.7(2.8~4.9)	2.3(1.9~3.2)	<0.001
HbA1c(%)	5.7(5.6~6.0)	5.9(5.6~6.4)	0.256
CSF INS(mU/L)	1.5(1.3~1.8)	2.3(2.1~2.7)	<0.001
CSF Aβ42(pg/ml)	215.7 (186.9~235.7)	251.3 (230.4~285.2)	<0.001
CSF t-tau(pg/ml)	221.8 (175.9~241.6)	196.5 (182.2~221.5)	0.088
CSF p-tau(pg/ml)	56.1 (44.1~70.2)	40.7 (26.3~52.3)	<0.001
CSF Aβ42/t-tau 比值	1.0(0.8~1.5)	1.3(1.0~1.5)	0.018
CSF Aβ42/p-tau 比值	3.8(3.1~5.0)	6.8(4.5~8.6)	<0.001
术前 1 d 生化指标(mmol/L)			
TC	4.0±0.9	4.0±1.0	0.845
TG	1.0(0.7~1.3)	1.0(0.8~1.3)	0.767
HDL-C	1.2(1.1~1.5)	1.3(1.1~1.5)	0.878
LDL-C	2.3±0.6	2.2±0.7	0.632

将上述单因素分析结果中 P<0.05 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析中,结果显示:血清 INS (OR=1.742,95% CI 1.558~1.986, P=0.039)和 HOMA-IR(OR=3.103,95% CI 1.066~9.034, P=0.038)升高是 POD 的危险因素,CSF INS(OR=0.026,95% CI 0.003~0.193, P<0.001)和 CSF Aβ42/p-tau 比值(OR=0.312,95% CI 0.108~0.896, P=0.027)升高是 POD 的保护因素(表 4)。

表 4　POD 多因素 Logistic 回归分析

因素	OR 值	95%CI	P 值
年龄增大	1.101	0.978~1.240	0.112
ASA 分级升高	0.619	0.079~4.833	0.647
术前 CCI 评分升高	2.660	0.888~7.996	0.080
血清 INS 浓度升高	1.742	1.558~1.986	0.039
HOMA-IR 升高	3.103	1.066~9.034	0.038
CSF p-tau 浓度升高	0.906	0.817~1.006	0.065
CSF INS 浓度降低	0.026	0.003~0.193	<0.001
CSF Aβ42 浓度降低	1.009	0.986~1.003	0.429
CSF Aβ42/t-tau 比值降低	0.998	0.431~2.313	0.996
CSF Aβ42/p-tau 比值降低	0.312	0.108~0.896	0.027

ROC 曲线分析显示:血清 INS 预测 POD 的 AUC 为 0.718(95%CI 0.617~0.818, P<0.001),截断值 9.19 mU/L,敏感性 80.5%,特异性 59.4%。CSF INS 预测 POD 的 AUC 为 0.911(95%CI 0.849~0.973, P<0.001),截断值 1.97 mU/L,敏感性 87.8%,特异性 85.5%。CSF Aβ42/p-tau 比值预测 POD 的 AUC 为 0.797(95% CI 0.714~0.880, P<0.001),截断值 5.67,敏感性 85.4%,特异性 63.8%。HOMA-IR 预测 POD 的 AUC 为 0.811(95%CI 0.732~0.891, P<0.001),截断值 2.76,敏感性 87.8%,特异性 65.2%(图 1)。

根据多因素 Logistic 回归分析结果建立预测模型,模型表达式为 Logit(P)=5.118+0.097×血清 INS+1.129×HOMA-IR−3.729×CSF INS−1.123×CSF Aβ42/p-tau 比值,根据模型表达式计算联合预测因子,并绘制 ROC 曲线,结果显示:联合预测因子的 AUC 为 0.965(95%CI 0.927~1.000, P<0.001),截断值 0.495,敏感性 90.2%,特异性 94.2%。与单一指标比较,预测模型对 POD 的诊断价值明显升高(图 1)。

讨　论

POD 的发生与多种因素有关,例如高龄、电解质紊乱、麻醉方式、低血压和苯二氮䓬类药物的使用,其发生率在不同的手术人群中差异明显,在高危手术如心脏手术中,POD 的发生率为 3%~

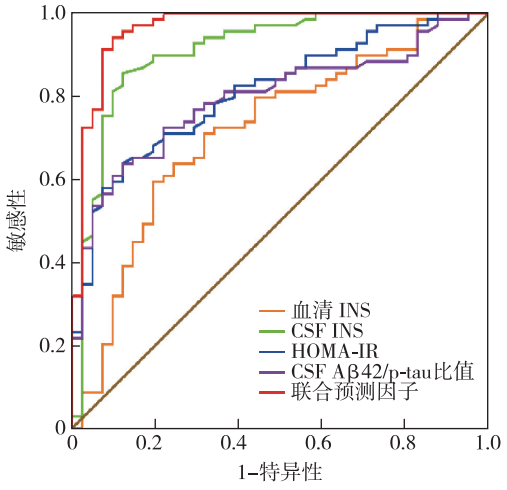

图 1　单一指标和联合预测因子预测 POD 发生率的 ROC 曲线图

70%[11]，髋部骨折患者 POD 的发生率为 25%～40%[12]，是 POD 发生率较高的手术类型之一。髋部骨折多发生于老年患者，高龄、营养不良、多器官功能障碍和疼痛应激等因素是此类患者发生 POD 的常见危险因素[13]。本研究纳入了 110 例老年髋部骨折患者，共有 41 例患者发生 POD，发生率为 37.3%，与既往研究结果基本一致。本研究结果显示：与未发生 POD 的患者比较，POD 患者的年龄更大、ASA 分级和 CCI 评分更高。血清 INS 和 HOMA-IR 升高，CSF INS 和 CSF Aβ42/p-tau 比值降低是老年髋部骨折患者围术期发生 POD 的危险因素。

血清 INS 是一种调节机体能源物质代谢的激素。在中枢神经系统中，INS 具有区别于外周组织的独特功能[14]。INS 是一种重要的神经营养因子，可通过血脑屏障进入大脑，与脑内胰岛素受体结合发挥作用，胰岛素受体主要分布在嗅球、下丘脑、海马、大脑皮层、纹状体等与认知功能密切相关的部位[15]。INS 在脑内通过磷脂酰肌醇-3 激酶（phosphoinositide-3 kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）通路及 ERK 信号通路关键基因（Ras）/丝裂原活化激酶（mitogen activated kinase，MAPK）通路参与细胞增殖、分化和凋亡，调节大脑能量代谢，增强突触活力和树突棘形成，增加神经递质释放，影响 Aβ 的清除和 tau 蛋白磷酸化，发挥神经保护作用[16-17]。

血清 INS 浓度升高可引起外周 IR。外周 IR 是机体细胞、组织对 INS 的敏感性和/或反应性降低的一种病理改变[18]。Liu 等[10]研究表明，HOMA-IR>2.69 提示存在外周 IR，HOMA-IR 越高，外周 IR 程度越严重。长期的高胰岛素血症或外周 IR 会降低血脑屏障上胰岛素受体的表达，降低血脑屏障对胰岛素的通透性，导致脑内胰岛素水平降低，使胰岛素与脑内胰岛素受体的结合率降低[19]。此外，脑内胰岛素浓度降低减弱胰岛素的脑保护作用，导致线粒体功能障碍、神经炎症反应及异常蛋白沉积等病理改变，进而损害胰岛素信号转导通路，导致胰岛素在中枢神经系统的作用减弱[20]。Kellar 等[21]研究表明，脑内胰岛素降低与 AD 等神经系统疾病的发生相关，AD 患者脑内胰岛素和胰岛素敏感性明显降低。此外，在外周胰岛素抵抗的患者中观察到海马萎缩、神经代谢受损和脑葡萄糖代谢低下等神经退行性改变[22]，但是血清 INS、HOMA-IR、CSF INS 与老年患者的 POD 发生是否具有相关性目前尚不清楚。髋部骨折患者由于高龄、肥胖、高血糖以及疼痛应激反应，IR 发生率明显增加。本研究结果显示：在老年髋部骨折患者中，与非 POD 患者比较，POD 患者血清 INS 和 HOMA-IR 增高，CSF INS 降低。对于此类患者，当血清 INS>9.19 mU/L、HOMA-IR>2.76、CSF INS<1.97 mU/L 时，应警惕可能发生 POD，术前应改善患者 IR，以减少 POD 的发生。

CSF Aβ42 降低，t-tau 和 p-tau 升高被认为是 AD 临床痴呆症状出现前的病理改变，分别反映了斑块病理、神经变性和神经纤维缠结[23]。近年来，在 POD 患者中也观察到了这些生物标志物的变化[24]，Ballweg 等[25]研究表明，CSF Aβ42、t-tau 和 p-tau 的变化可用以量化大脑易损性和 POD 的严重程度。但是，目前关于 Aβ42、t-tau 和 p-tau 的临界值缺乏国际共识，从而限制了它们在临床诊断中的应用[26]。Van Harten 等[27]在 AD 研究中表明，与单个生物标志物比较，Aβ42/p-tau 比值在诊断痴呆和非痴呆患者中具有更高的敏感性和特异性，而目前将 CSF Aβ42/p-tau 比值用于诊断 POD 的相关文献较少。本研究结果显示，与未发生 POD 的患者比较，POD 患者术前 CSF Aβ42、Aβ42/t-tau 比值和 Aβ42/p-tau 比值降低，CSF p-tau 升高。经过多因素分析后，术前 CSF Aβ42/p-tau 比值仍与 POD 的发生密切相关，CSF Aβ42/p-tau 比值越低，POD 发生概率越高。

本研究具有一定的局限性。首先，本研究为一项单中心研究，且样本量较少，可能会导致统计能力受限和混杂因素干扰；其次，由于伦理要求，无法检测术后 CSF INS 的动态变化对 POD 发生率的影

响;此外,性别和 APOE ε4 基因与 IR 密切相关,女性和未携带 APOE ε4 基因的群体患认知功能障碍的风险更高[28]。本研究未探讨性别与 POD 的相关性,未来的研究需要探索不同的患者群体 POD 的发生情况。

综上所述,老年髋部骨折患者 POD 发生率为 37.3%。术前血清 INS 和 HOMA-IR 升高是 POD 发生的危险因素,术前 CSF INS 和 CSF Aβ42/p-tau 比值升高是其保护因素。利用上述四个指标建立的预测模型对 POD 的发生具有更高的诊断价值。因此,术前及时识别有谵妄风险的患者,有助于临床医师采取相应的防治措施,以减少 POD 的发生。

参 考 文 献

[1] Song Q, Dai M, Zhao Y, et al. Association between stress hyperglycemia ratio and delirium in older hospitalized patients: a cohort study. BMC Geriatr, 2022, 22(1): 277.

[2] Chen Y, Liang S, Wu H, et al. Postoperative delirium in geriatric patients with hip fractures. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 1068278.

[3] Chan CK, Sieber FE, Blennow K, et al. Association of depressive symptoms with postoperative delirium and CSF biomarkers for Alzheimer's disease among hip fracture patients. Am J Geriatr Psychiatry, 2021, 29(12): 1212-1221.

[4] Nitchingham A, Milne A, Toson B, et al. Intranasal insulin for treatment of delirium in older hospitalised patients: study protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open, 2021, 11(10): e050765.

[5] Neerland BE, Halaas NB, Idland AV, et al. Fatty acid-binding protein 3 in cerebrospinal fluid of hip fracture patients with delirium. J Alzheimers Dis, 2020, 77(1): 183-190.

[6] Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, et al. Minimental state examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane Database Syst Rev, 2021, 7(7): CD010783.

[7] Tian M, Fu H, Du J. Application value of NRS2002 and PG-SGA in nutritional assessment for patients with cervical cancer surgery. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 7186-7192.

[8] Yemm H, Robinson DL, Paddick SM, et al. Instrumental activities of daily living scales to detect cognitive impairment and dementia in low-and middle-income countries: asystematic review. J Alzheimers Dis, 2021, 83(1): 451-474.

[9] Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, et al. Charlson comorbidity index: acritical review of clinimetric properties. Psychother Psychosom, 2022, 91(1): 8-35.

[10] Liu L, Feng J, Zhang G, et al. Visceral adipose tissue is more strongly associated with insulin resistance than subcutaneous adipose tissue in Chinese subjects with pre-diabetes. Curr Med Res Opin, 2018, 34(1): 123-129.

[11] Habeeb-Allah A, Alshraideh JA. Delirium post-cardiac surgery: incidence and associated factors. Nurs Crit Care, 2021, 26(3): 150-155.

[12] Fu VX, Jeekel J, Van Lieshout E, et al. Effect of music on clinical outcome after hip fracture operations (MCHOPIN): study protocol of a multicentre randomised controlled trial. BMJ Open, 2021, 11(12): e049706.

[13] Aldwikat RK, Manias E, Nicholson P. Incidence and risk factors for acute delirium in older patients with a hip fracture: a retrospective cohort study. Nurs Health Sci, 2020, 22(4): 958-966.

[14] Milstein JL, Ferris HA. The brain as an insulin-sensitive metabolic organ. Mol Metab, 2021, 52: 101234.

[15] Pomytkin I, Costa-Nunes JP, Kasatkin V, et al. Insulin receptor in the brain: mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(9): 763-774.

[16] Akhtar A, Sah SP. Insulin signaling pathway and related molecules: role in neurodegeneration and Alzheimer's disease. Neurochem Int, 2020, 135: 104707.

[17] Zheng M, Wang P. Role of insulin receptor substance-1 modulating PI3K/Akt insulin signaling pathway in Alzheimer's disease. 3 Biotech, 2021, 11(4): 179.

[18] 张世卿, 佟丽. 胰岛素抵抗作用发生机制及实验模型的研究进展. 中药新药与临床药理, 2012, 23(3): 364-368.

[19] Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. Nat Rev Neurol, 2018, 14(3): 168-181.

[20] Hölscher C. Brain insulin resistance: role in neurodegenerative disease and potential for targeting. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29(4): 333-348.

[21] Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. Lancet Neurol, 2020, 19(9): 758-766.

[22] Cui Y, Tang TY, Lu CQ, et al. Insulin resistance and cognitive impairment: evidence from neuroimaging. J Magn Reson Imaging, 2022, 56(6): 1621-1649.

[23] Milà-Alomà M, Salvadó G, Gispert JD, et al. Amyloid beta, tau, synaptic, neurodegeneration, and glial biomarkers in the preclinical stage of the Alzheimer's continuum. Alzheimers Dement, 2020, 16(10): 1358-1371.

[24] 纪木火, 朱伟, 李晓敏, 等. 髋关节置换术老年患者术后谵妄与术前脑脊液 β 淀粉样蛋白-42 和 Tau 蛋白的关系. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(11): 1067-1069.

[25] 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.

[26] Vergallo A, Carlesi C, Pagni C, et al. A single center study: aβ42/p-tau181 CSF ratio to discriminate AD from FTD in clinical setting. Neurol Sci, 2017, 38(10): 1791-1797.

[27] van Harten AC, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Detection of Alzheimer's disease amyloid beta 1-42, p-tau, and t-tau assays. Alzheimers Dement, 2022, 18(4): 635-644.

[28] Geijselaers S, Aalten P, Ramakers I, et al. Association of cerebrospinal fluid (CSF) insulin with cognitive performance and CSF biomarkers of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis, 2018, 61(1): 309-320.

(收稿日期:2022-08-10)