

·综述·

褪黑素与谵妄

刘丹 安友仲

谵妄是多种复杂因素引起的危害性较高的临床综合征,而中枢神经递质失衡导致的睡眠觉醒周期紊乱是谵妄发生的重要机制之一。血浆褪黑素(MT)水平在调节睡眠觉醒周期中起到至关重要的作用。现对谵妄与 MT 的关系及其防治研究进展进行综述。

1 MT

MT 是 1958 年由 Lerner 首先从牛的松果体中分离得到的一种激素,经提纯后可以使两栖类动物的皮肤变白,因此命名为褪黑素(melatonin)。MT 的前体是 5-羟色胺,经两步酶促反应生成 N-乙酰-5-甲氧色胺。MT 的分解代谢主要在肝脏和脑进行,其中肝脏是 MT 降解的主要场所,而 MT 的代谢产物 6-羟基硫酸褪黑素(6-SMT)主要由尿中排出。MT 受体主要存在于中枢神经系统的大脑皮质、下丘脑、垂体以及脾、胸腺、淋巴结、性腺、胃肠道、肾等部位。目前研究认为,MT 具有调节生物钟、影响睡眠、抗焦虑、抗炎、抗氧化、保护多器官功能、调节免疫功能、抗肿瘤等多方面的作用。

MT 的合成和年龄有关,可经胎盘进入胎儿或经乳汁进入新生儿体内,因此初生婴儿体内即可检测到少量 MT,生后 3 个月时分泌量开始增加,并且呈明显的昼夜节律变化;至青春期末分泌量有所下降,老年时其昼夜节律性变化逐渐消失。

松果体合成、释放 MT 的节律性与昼夜节律有关,即白天时其合成呈静止状态,夜间合成增加,人类在正常情况下于 03:00 至 04:00 分泌达到高峰^[1]。MT 通过加速睡眠诱导、提高睡眠质量及延长睡眠时间起到催眠的作用。MT 与其他催眠剂不同,它并不改变睡眠结构,没有宿醉效应和药物依赖的风险。同时,MT 具有节律重构的作用,因此可用于适应时差和轮班工作的昼夜节律。鉴于 MT 所具有的催眠作用及时相性,其在围手术期患者睡眠形式紊乱中必定起到了重要的作用。

2 谵妄

谵妄以意识状态和认知功能急性障碍为主要特征,是一种普遍存在的临床综合征。谵妄具有较高的发病率,外科手术后患者谵妄发生率在 8%~78%^[2],其中老年人发生率显著增加。有资料表明老年住院患者谵妄发生率在 14%~56%^[3];另有资料表明年龄>65 岁的住院患者谵妄发生率>20%^[4]。危重病患者于重症监护病房(ICU)治疗时存在严重的睡眠剥夺,给予镇静治疗的概率更高,病情更重,均可导致谵妄的发生率进一步增高。国外多个流行病学调查发现,未接受机械通气或者疾病严重程度相对较低的危重病患者,ICU 内谵妄

的发生率为 20%~50%,而接受机械通气的危重病患者谵妄的发生率高达 60%~80%^[5]。国内相关研究显示,外科重症老年非心脏手术患者术后谵妄的发生率为 33.87%,谵妄患者术后 ICU 停留时间较非谵妄患者更长[39.75(21.00,65.63)h 比 19.63(17.77,22.31)h, $P<0.001$],且谵妄患者术后并发症发生率和病死率(38.1%、11.9%)高于非谵妄患者(13.4%、1.2%,均 $P<0.001$)^[6]。多项研究结果显示,谵妄与高并发症发生率、高病死率、住院时间延长及医疗花费增加明显相关^[7];出现谵妄的住院患者病死率在 22%~76%^[7],且其中有 1/3 的患者谵妄状态持续存在超过 6 个月之久,这部分患者病死率增加 1.9 倍^[8]。

目前认为谵妄的发生机制包括:脑内神经递质系统的功能障碍^[9];创伤、感染等应激和免疫反应等引起的炎症反应^[10];麻醉前及麻醉中药物的影响;大脑内葡萄糖及某些毒素的代谢异常等。谵妄的致病因素包括易感因素和促发因素,前者主要指高龄和认知受损等。而多种因素均可促发谵妄的发生,包括患者的健康状况、苯二氮䓬类药物服用史、内环境紊乱、外科手术及麻醉、低氧等,其中睡眠觉醒周期紊乱以及睡眠剥夺是导致谵妄的重要促发因素之一。睡眠环境的改变、药物和全身麻醉对睡眠觉醒周期均有显著的影响。如前所述,大多数研究显示中枢神经递质失衡是造成睡眠觉醒周期紊乱的主要机制^[11],其中胆碱能系统尤为重要。血浆 MT 水平在调节睡眠觉醒周期中起到至关重要的作用^[12],从而与谵妄的发生之间可能存在联系^[13]。换言之,血浆 MT 水平的病理性变化或昼夜节律异常在术后谵妄的发生、严重程度及对预后的影响中可能起到一定的作用^[13]。

3 谵妄与 MT 水平及节律

Mukai 等^[14]在观察酒精戒断时激素合成的变化过程中最早将 MT 与谵妄联系在一起,他们发现在发生谵妄的酒精戒断患者中,血浆 MT 的昼夜节律存在异常,具体表现为分泌谷浓度升高及峰浓度降低。之后相继有研究显示谵妄患者血浆 MT 基础水平和分泌节律均存在异常。Shigeta 等^[15]对 29 例年龄>65 岁的腹部外科手术后患者的小样本观察性研究结果显示,术后存在严重并发症(术后 1 周内发生肺炎、失血性休克及心功能衰竭)的患者血浆 MT 水平较术前明显升高;但术后未发生严重并发症的患者血浆 MT 水平较术前明显降低。Miyazaki 等^[16]对 41 例胸腔镜术后患者进行了研究,术后连续 4 d 内每日间隔 6 h 测定血浆 MT 水平,结果显示,在发生术后谵妄的患者中,有 73% 的患者存在 MT 分泌节律异常,具体表现为每日峰浓度(>5 ng/L)频率降低,即每日峰浓度在测量的 4 d 中出现的总频率<3 次。另外,也有研究提示 MT 水平异常与谵妄类型之间可能存在一定的关系。如 Balan 等^[17]

的研究入选 31 例内科患者,发现安静型谵妄患者(活动过少型)尿中 MT 代谢产物 6-SMT 水平增高,而活跃型谵妄患者(活动过多型)尿中 6-SMT 水平降低。Dispersyn 等^[18]研究表明,术后 MT 分泌的节律发生改变,从而导致睡眠形式的改变,或许是导致谵妄发生的原因。

4 ICU 患者 MT 水平及节律

如前所述,危重症患者存在更多可能导致谵妄的易感因素,如病情严重、镇痛镇静治疗及睡眠剥夺等。

Mundigler 等^[19]的研究发现,诊断为严重脓毒症并给予镇痛镇静治疗的危重症患者 MT 的分泌节律存在异常。研究人员将患者分为 3 组,A 组 17 例为严重脓毒症并给予镇痛镇静(舒芬太尼联合咪唑安定)治疗的危重症患者,B 组 7 例为非脓毒症的危重症患者,C 组 23 例为非危重症患者,每隔 4 h 分别检测各组患者 24 h 内尿中 6-SMT 的水平。结果显示,A、B、C 3 组患者 MT 节律性正常者所占比例分别为 6%、86%、78%,A 组明显低于 B 组和 C 组(均 $P=0.0001$)。A 组患者 MT 时相振幅(1071 ± 1005) ng/4 h,明显低于 B 组(2284 ± 581) ng/4 h ($P=0.009$)和 C 组(2838 ± 2255) ng/4 h ($P=0.006$);同时,A 组患者的 MT 峰值时间($10:35 \pm 255$ min)明显滞后于 B 组($05:43 \pm 114$ min, $P=0.01$)及 C 组($04:20 \pm 107$ min, $P<0.0001$)。由此可见,MT 水平及节律异常与是否合并脓毒症即病情严重程度有关。

Olofsson 等^[20]的研究发现,给予镇静和机械通气治疗的危重症患者 MT 的昼夜节律性存在异常。该研究涉及的 8 例危重症患者均给予芬太尼联合咪唑安定或丙泊酚进行镇痛镇静治疗,并均给予机械通气进行呼吸支持,通过动态检测血浆 MT 及尿 6-SMT 的水平发现,有 7 例患者日间 MT 水平普遍要高于夜间,与正常情况下昼低夜高的节律性相比存在明显的差异。究其原因作者认为,这些患者因处于深度镇静,绝大部分时间处于闭眼状态,从而导致患者昼夜节律紊乱;另外 ICU 夜间照明较强,同样对患者的昼夜节律有所干扰,最终引起 MT 分泌的节律性异常。而另 1 例 MT 节律正常的患者因病情较轻,所需镇痛镇静治疗时间更短。

由此可见,严重合并症及镇痛镇静治疗均可引起 MT 分泌节律性异常,而临床许多镇痛镇静药物导致谵妄的发生率增加,从而可以试想,危重症患者谵妄发生风险增加可能与 MT 分泌异常有关。对此,尚需更多针对危重症患者谵妄发生与 MT 相关性的研究加以证实。

5 MT 与谵妄的预防和治疗

谵妄发生后造成的临床后果严重,因此,能够预防谵妄的发生或者在谵妄发生的早期给予及时的治疗和控制显得尤为重要。谵妄的治疗和预防方法主要分为药物治疗和非药物治疗,而其中非药物治疗的效果要优于药物治疗^[21]。药物治疗以抗精神病药为主,如氟哌啶醇、利培酮、阿立哌唑和奥氮平等,但其副作用较多,如嗜睡、脑血管意外风险增高、QT 间期延长及锥体外系症状等^[22-23],而且控制谵妄的药物本身可能引起谵妄或镇静增加。到目前为止,还没有任何治疗谵妄的药物得到美国食品与药物管理局(FDA)的推荐。近年来,

右美托咪定已被证实术后患者的镇静和镇痛中具有重要的作用,且与其他镇痛镇静药物相比较,其在预防和治疗患者术后谵妄方面有独特的疗效,可降低谵妄发生率。万林骏等^[24]分别给予外科 ICU 术后需机械通气患者右美托咪定与咪达唑仑进行比较研究,结果显示,应用右美托咪定的患者更易唤醒,可缩短机械通气时间,减少谵妄发生,同时还可减少芬太尼的用量。另有研究显示,与咪达唑仑比较,右美托咪定可明显降低急性呼吸窘迫综合征(ARDS)机械通气患者的视觉模拟评分,缩短唤醒时间,减少顺行性遗忘的例数,血流动力学也有明显改善^[25]。术后早期 ICU 躁动患者给予负荷剂量右美托咪定 5 min,症状即可缓解,且生命体征趋于平稳,无呼吸抑制发生^[26]。但目前关于该药在 ICU 使用的研究大多只是描述药物的药代动力学和药效动力学特性、对生命体征的影响等,对于认知功能障碍方面尚缺乏大规模的前瞻性随机对照临床研究(RCT)。另外,右美托咪定会引起心动过缓、血压下降等显著的副作用^[24,27]。鉴于上述原因,需要更加安全的药物用于谵妄的预防及治疗。

如前所述,谵妄的发生和昼夜节律异常有关,而血浆 MT 水平及分泌节律在维持睡眠昼夜节律方面起着重要的调节作用,也有大量研究结果证实了谵妄的发生或许与血浆 MT 水平及节律异常之间存在一定的关系,因此通过外源性补充 MT,即人体正常分泌的激素来重建昼夜节律,维持正常的睡眠结构及形式,可能降低术后谵妄的发生及改善患者预后,并减少镇痛镇静药物的使用,从而减少相应的副作用及不良反应的发生。

目前已有个案报道及小样本量的临床研究显示,外源性补充 MT 可以用于术后谵妄的治疗及预防。早在 2002 年, Hanania 和 Kitain 等^[2]即报告了 2 例通过口服 MT 成功防治股骨颈骨折术后谵妄发生的病例。1 例为 53 岁的男性患者,该患者术后出现了较为严重的谵妄,且给予苯二氮䓬类及抗精神病药物(氟哌利多)治疗后效果不佳,通过给予 2 mg 缓释 MT 制剂后,该患者睡眠得到改善,谵妄症状消失。另外 1 例为既往 3 年前行骨科手术时有过谵妄病史的 81 岁男性患者,当该患者再次入院行清创术时,为防止再次出现谵妄,术后即每日给予 2 mg MT $\times$ 3 d 进行预防,在本次住院期间,该患者未出现谵妄。近期的 RCT 显示,外源性给予 MT 可预防内科^[4]及外科术后^[28]患者谵妄的发生。Al-Aama 等^[4]将收治于内科年龄 >65 岁的 145 例患者随机分为治疗组(72 例)和对照组(73 例),治疗组每晚给予外源性 MT 0.5 mg 进行治疗,对照组则给予安慰剂治疗,疗程为 14 d 或直至患者出院。结果发现,与对照组相比,治疗组谵妄的发生率显著降低(12%比 31%, $P=0.014$),优势比(OR)为 0.19[95%可信区间(95%CI)为 0.06 ~ 0.62]。Sultan^[28]将 300 例年龄 >65 岁、在椎管内麻醉条件下拟行髋关节置换术的患者随机分成 4 组,分别给予安慰剂(对照组)及 MT(5 mg)、咪唑安定(7.5 mg)、可乐定(100 μ g),给药时间为手术前日睡前及手术当日术前 90 min,其中发生术后谵妄者于 21:00 给予 5 mg MT $\times$ 3 d 进行治疗。最终有 222 例患者完成该研究,其中对照组(49 例)

患者谵妄的发生率为 32.65%;术前给予 MT 的患者(53 例)谵妄发生率为 9.43%;咪唑安定组和可乐定组谵妄发生率较 MT 组增加,分别为 44.00%和 37.25%(均 $P=0.003$)。可见术前给予 MT 可以有效预防术后谵妄的发生。另外,对于发生谵妄的患者,术后给予 MT 治疗的有效率为 58.06%(36/62),并且 4 组间没有显著性差异。

目前一项关于外源性 MT 与安慰剂对比预防谵妄的 RCT 研究^[29]正在进行中,研究人群为年龄>65 岁行髋关节置换术的患者。具体预防方法为连续 5 d 21:00 口服 MT 3 mg。该研究的初级终点为开始 MT 治疗后 8 d 内谵妄发生率,次级终点为谵妄严重程度、谵妄类型及住院期间并发症的情况等。同时对入选患者 12 个月意识状况进行随访并与入院当时进行比较。该研究已入选 452 例患者,其结果的公布将有望提供大样本量的循证医学证据。

综上所述,危重症患者存在睡眠形式异常,同时存在血浆 MT 水平及节律异常。但目前针对危重症患者外源性给予 MT 的相关研究仍很少,故谵妄的发生与血浆 MT 水平及节律异常的关系以及通过外源性给予 MT 对谵妄进行防治的有效性、可行性尚有待进一步的 RCT 加以证实。

参考文献

- [1] 向小卫, 韩继媛. 褪黑素的危重症治疗进展. 职业与健康, 2011, 27: 1897-1900.
- [2] Hanania M, Kitain E. Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. *Anesth Analg*, 2002, 94: 338-339.
- [3] Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*, 2006, 35: 350-364.
- [4] Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, et al. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26: 687-694.
- [5] Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*, 2008, 65: 34-41.
- [6] 王薇, 王东信. 外科重症老年非心脏手术患者术后谵妄的发生率及危险因素分析. 解放军医学杂志, 2011, 36: 653-656.
- [7] Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1157-1165.
- [8] Kiely DK, Marcantonio ER, Inouye SK, et al. Persistent delirium predicts greater mortality. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57: 55-61.
- [9] Trzepacz PT. Delirium, advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Psychiatr Clin North Am*, 1996, 19: 429-448.
- [10] Anisman H, Merali Z, Hayley S. Sensitization associated with stressors and cytokine treatments. *Brain Behav Immun*, 2003, 17: 86-93.
- [11] Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D, et al. Serum biomarkers for delirium. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61: 1281-1286.
- [12] Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA, et al. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*, 2009, 35: 781-795.
- [13] Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, et al. Melatonin and postoperative delirium: a possible link?. *Can J Anaesth*, 2010, 57: 794-795.
- [14] Mukai M, Uchimura N, Hirano T, et al. Circadian rhythms of hormone concentrations in alcohol withdrawal. *Psychiatry Clin Neurosci*, 1998, 52: 238-240.
- [15] Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg*, 2001, 182: 449-454.
- [16] Miyazaki T, Kuwano H, Kato H, et al. Correlation between serum melatonin circadian rhythm and intensive care unit psychosis after thoracic esophagectomy. *Surgery*, 2003, 133: 662-668.
- [17] Balan S, Leibovitz A, Zila SO, et al. The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2003, 15: 363-366.
- [18] Dispersyn G, Pain L, Challet E, et al. General anesthetics effects on circadian temporal structure: an update. *Chronobiol Int*, 2008, 25: 835-850.
- [19] Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, et al. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 2002, 30: 536-540.
- [20] Olofsson K, Alling C, Lundberg D, et al. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48: 679-684.
- [21] Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD005563.
- [22] Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts AC, et al. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol*, 2009, 23: 909-914.
- [23] Stöhlberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol*, 2005, 20: 243-251.
- [24] 万林骏, 黄青青, 岳锦熙, 等. 右美托咪啶与咪达唑仑用于外科重症监护病房术后机械通气患者镇静的比较研究. 中国危重病急救医学, 2011, 23: 543-546.
- [25] 李健球, 熊旭明, 陈兴旺, 等. 右美托咪啶在急性呼吸窘迫综合征机械通气患者中的应用. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19: 79-82.
- [26] 张妍, 姜利军, 朱吉祥, 等. 右美托咪啶用于重症监护病房躁动患者的临床观察. 中国危重病急救医学, 2011, 23: 439-440.
- [27] 黄青青. 右美托咪啶在重症监护病房中的应用. 中国危重病急救医学, 2010, 22: 578-580.
- [28] Sultan SS. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth*, 2010, 4: 169-173.
- [29] de Jonghe A, van Munster BC, van Oosten HE, et al. The effects of melatonin versus placebo on delirium in hip fracture patients: study protocol of a randomised, placebo-controlled, double blind trial. *BMC Geriatr*, 2011, 11: 34.

(收稿日期: 2012-09-29)

(本文编辑: 李银平)

• 广告目次 •

- ①深圳迈瑞公司 (封二)
- ②珠海健帆: 血液灌流器 (插页)
- ③廊坊爱尔: 炭肾 (插页)
- ④德尔格学院 (插页)
- ⑤北京谊安: 永安保修计划 (插页)
- ⑥天津生化制药: 琥珀氢可 (插页)
- ⑦广东天普药业: 天普洛安 (插页)
- ⑧天津红日药业: 血必净注射液 (插页)
- ⑨罗氏诊断产品(上海)有限公司: 血气分析仪 (插页)
- ⑩第一制药: 克倍宁 (封三)
- ⑪江苏新晨: 艾贝宁® 盐酸右美托咪定注射液 (封四)