

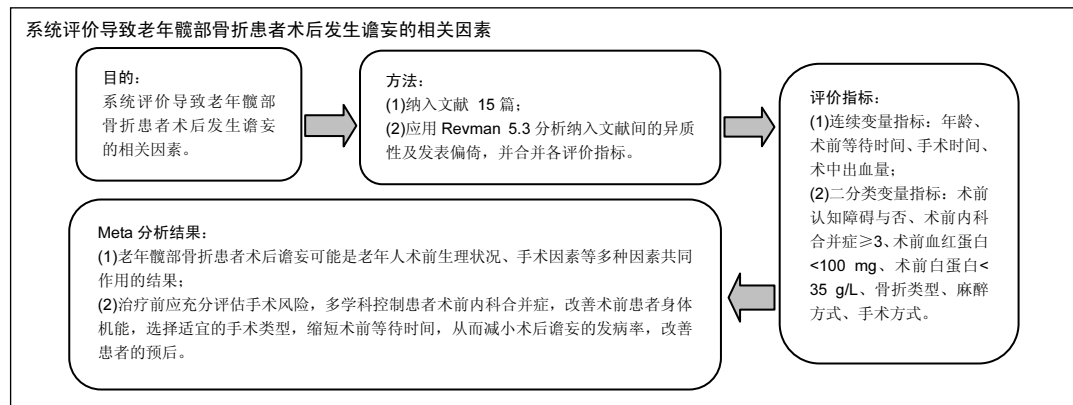
# 中国老年髋部骨折患者术后发生谵妄相关因素的Meta分析

吕阳<sup>1</sup>, 刘启宇<sup>2</sup>, 刘军<sup>1</sup>, 陈海云<sup>1</sup>, 潘建科<sup>1</sup>, 李希文<sup>1</sup> (<sup>1</sup>广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院骨科, 广东省广州市 510120; <sup>2</sup>广东省中医院大学城分院骨科创伤组, 广东省广州市 510000)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0251

ORCID: 0000-0002-8829-9814(吕阳)

文章快速阅读:



吕阳, 男, 1993 年生, 广东省惠州市人, 汉族, 2016 年广州中医药大学毕业, 医师, 主要从事创伤骨科和运动创伤方向方面的研究。

通讯作者: 陈海云, 硕士, 主任医师, 广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院骨科, 广东省广州市 510120

中图分类号:R318

文献标识码:A

稿件接受: 2018-01-31



## 文题释义:

**髋部骨折:** 主要指股骨颈骨折和股骨转子间骨折。髋部骨折后患者髋部明显疼痛、肿胀, 髋部皮下可见淤血斑, 大转子处压痛及叩击痛, 下肢短缩、外旋、内收等畸形, 股骨纵向叩击痛。常规髋部 X 射线片检查可清晰显示骨折情况, 包括部位、类型及移位等。CT 及 MRI 检查能在横断面上了解骨折程度及移位情况, 特别是三维成像技术能显示骨折的立体形态, 具有非常大的指导意义。

**术后谵妄:** 是指患者在经历外科手术术后出现的以认知功能障碍等相关症状为表现的急性精神病理学综合征, 表现为机体意识、注意力、感知力、记忆、思维、情绪和睡眠周期紊乱, 出现异常精神运动行为, 持续时间可长可短, 严重程度可轻可重。其发生具有明显的时间特点, 通常始于恢复室, 在术后 5 d 明显出现, 但因识别率相对较低, 绝大多数患者没有得到足够的重视与相应的处理或治疗。因此, 在老年住院患者中发病率及死亡率均很高。

## 摘要

**背景:** 目前国内老年髋部骨折术后谵妄的危险因素尚未达成共识, 并未出现能有效评估老年髋部骨折术后发生谵妄的风险预测系统。

**目的:** 探讨中国老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素。

**方法:** 计算机检索国内有关老年髋部骨折术后发生谵妄的相关研究, 通过进行文献质量评价, 应用 RevMan 5.3 分析软件进行敏感性和异质性分析, 并采用固定效应或随机效应模型计算合并后的综合效应。

**结果与结论:** ①共纳入 15 个研究, 其中谵妄组 872 例, 非谵妄组 3 221 例; ②Meta 分析单因素分析结果: 术前认知障碍[合并 OR 值为 4.99, 95%CI(2.66, 9.37),  $P=0.000$ ]、年龄[合并 MD 值为 3.60, 95%CI(2.21, 5.00),  $P=0.000$ ]、术前内科合并症 $\geq 3$ [合并 OR 值为 2.83, 95%CI(2.12, 3.79),  $P=0.000$ ]、术前血红蛋白 $<100$  mg/L[合并 OR 值为 2.09, 95%CI(1.17, 3.76),  $P=0.01$ ]、术前白蛋白 $<35$  g/L[合并 OR 值为 2.29, 95%CI(1.77, 2.97),  $P=0.01$ ]、全麻[合并 OR 值为 2.17, 95%CI(1.41, 3.34),  $P=0.000$ ]、手术方式[合并 OR 值为 1.36, 95%CI(1.04, 1.78),  $P=0.02$ ]、手术时间[合并 OR 值为 2.88, 95%CI(1.42, 5.82),  $P=0.003$ ]、术中出血量[合并 MD 值为 36.97, 95%CI(25.74, 48.19),  $P=0.000$ ]是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素; ③Meta 分析多因素分析显示: 术前认知障碍[合并 OR 值为 4.94, 95%CI(2.23, 10.95),  $P=0.000$ ]、年龄[合并 MD 值为 2.84, 95%CI(1.89, 3.78),  $P=0.000$ ]、术前内科合并症 $\geq 3$  [合并 OR 值为 3.05, 95%CI(2.11, 4.41),  $P=0.000$ ]、全麻[合并 OR 值为 4.29, 95%CI(1.40, 13.14),  $P=0.01$ ]、手术时间 $\geq 2.5$  h[合并 OR 值为 2.62, 95%CI(1.68, 4.08),  $P=0.000$ ]是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素; ④综上, 术前认知障碍、年龄、术前内科合并症 $\geq 3$ 、全麻、手术时间是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素, 骨折类型、术前等待时间、手术类型与术后谵妄并无显著相关性; 受纳入研究数量和质量影响, 需开展更多高质量研究证实上述结论。

**关键词:**

老年; 髋部骨折; 谵妄; 危险因素; Meta 分析

**主题词:**

髋骨折; 谵妄; 因素分析; 统计学; Meta 分析; 组织工程

**基金资助:**

广东省科技计划项目(2012B061700037); 广东省医学科学技术研究基金项目(A2017215); 广东省财政厅项目([2014]157 号); 广东省中医院中医药科学技术研究专项资助(YK2013B2N19)

## A meta-analysis of risk factors of postoperative delirium of elderly hip fracture patients in China

Lü Yang<sup>1</sup>, Liu Qi-yu<sup>2</sup>, Liu Jun<sup>1</sup>, Chen Hai-yun<sup>1</sup>, Pan Jian-ke<sup>1</sup>, Li Xi-wen<sup>1</sup> (<sup>1</sup>The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine/Department of Orthopedics, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>Orthopedics Trauma Group in the University City branch of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China)

Lü Yang, Physician, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine/ Department of Orthopedics, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

Corresponding author: Chen Hai-yun, Master, Chief physician, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine/ Department of Orthopedics, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** At present, there is no consensus on the risk factors for delirium after hip fracture in the elderly, and there is no risk prediction system that can effectively assess the risk of delirium after hip fracture in the elderly.

**OBJECTIVE:** To identify the risk factors of postoperative delirium of elderly hip fracture.

**METHODS:** Studies about delirium of elderly hip fracture patients were retrieved by computer. Quality of the studies was assessed. Analysis of sensitivity and heterogeneity was performed by RevMan 5.3 software and cumulative effects were calculated by either fixed or random effects models.

**RESULTS AND CONCLUSION:** (1) Totally 15 studies included 872 cases of delirium and 3 221 cases of non-delirium. (2) The results of meta-analysis showed that: univariate analysis indicated that preoperative cognitive dysfunction [pooled  $OR=4.99$ , 95% $CI(2.66, 9.37)$ ,  $P=0.000$ ], age [pooled  $MD=3.60$ , 95% $CI(2.21, 5.00)$ ,  $P=0.000$ ], preoperative complications  $\geq 3$  [pooled  $OR=2.83$ , 95% $CI(2.12, 3.79)$ ,  $P=0.000$ ], preoperative hemoglobin  $< 100$  mg/L [pooled  $OR=2.09$ , 95% $CI(1.17, 3.76)$ ,  $P=0.01$ ], preoperative albumin  $< 35$  g/L [pooled  $OR=2.29$ , 95% $CI(1.77, 2.97)$ ,  $P=0.01$ ], general anesthesia [pooled  $OR=2.17$ , 95% $CI(1.41, 3.34)$ ,  $P=0.000$ ], the type or treatment of hip fracture [pooled  $OR=1.36$ , 95% $CI(1.04, 1.78)$ ,  $P=0.02$ ], operation time [pooled  $OR=2.88$ , 95% $CI(1.42, 5.82)$ ,  $P=0.003$ ], and intraoperative blood loss [pooled  $MD=36.97$ , 95% $CI(25.74, 48.19)$ ,  $P=0.000$ ] were the risk factors of postoperative delirium of elderly hip fracture patients. (3) Multivariate analysis showed that preoperative cognitive dysfunction [pooled  $OR=4.94$ , 95% $CI(2.23, 10.95)$ ,  $P=0.000$ ], age [pooled  $MD=2.84$ , 95% $CI(1.89, 3.78)$ ,  $P=0.000$ ], preoperative complications  $\geq 3$  [pooled  $OR=3.05$ , 95% $CI(2.11, 4.41)$ ,  $P=0.000$ ], general anesthesia [pooled  $OR=4.29$ , 95% $CI(1.40, 13.14)$ ,  $P=0.01$ ], and operation time  $\geq 2.5$  hours [pooled  $OR=2.62$ , 95% $CI(1.68, 4.08)$ ,  $P=0.000$ ] were independent risk factors for postoperative delirium of elderly hip fracture patients. (4) In conclusion, the independent risk factors of postoperative delirium of elderly hip fracture patients are preoperative cognitive dysfunction, age, preoperative complications  $\geq 3$ , general anesthesia and operation time  $\geq 2.5$  hours. The type of fracture, preoperative waiting time, and type of operation are not related to postoperative delirium. However, due to the low quantity and quality of the included literature, the conclusion needs the support from many high-quality studies.

**Subject headings:** Hip Fractures; Delirium; Factor Analysis, Statistical; Meta-Analysis; Tissue Engineering

**Funding:** the Science and Technology Project of Guangdong Province, No. 2012B061700037; Medical Science and Technology Research Fund of Guangdong Province, No. A2017215; the Guangdong Provincial Department of Finance Foundation, No. [2014]157; the Special Foundation for the Research of Science and Technology of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. YK2013B2N19

## 0 引言 Introduction

伴随着人口老龄化步伐的加快,老年髋部骨折的发生率逐年递增,手术治疗是老年髋部骨折的首选方式<sup>[1]</sup>。术后谵妄作为老年人手术的一种重要的术后并发症,所导致的医疗成本及术后病死率的增加,越来越引起重视。目前髋部手术后谵妄报道发生率为5%~61%<sup>[2]</sup>。对于高龄髋部骨折,围术期对危险因素的消除有利于降低术后谵妄的发生率和首次发病的严重程度,使得患者神经系统的损害降低,利于功能恢复,但谵妄的危险因素至今尚不明确,目前国内老年髋部骨折术后谵妄的危险因素尚未达成共识,尚未出现能有效评估老年髋部骨折术后发生谵妄的风险预测系统。因此,文章针对老年髋部骨折,首次整理影响发病的相关因素的研究,应用荟萃分析的研究方法对各个危险因素进行系统评价,以期临床工作和基础研究提供可靠证据。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 设计** 已发表中文文献在中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)中检索,检索时间为建库至2017年11月,检索词为“老年髋部骨折/髋骨骨折/髋骨折/老年股骨颈骨折/老年股骨转子骨折”、“认知功能障碍/谵妄”、“危险因素/影响因素/相关因素”,所有检索策略先经过多次预检索确定,由2位研究者同时独立进行检索。

### 1.2 纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①文献来源:国内发表的关于老年髋部骨折术后谵妄发病危险因素的相关研究;②研究类型:病例-对照研究和回顾性研究;③研究对象:老年髋部骨折术后患者,参照美国精神病学协会《精神病的诊断和统计手册》第4版制定的标准<sup>[3]</sup>,用意识错乱评估方法(confusion assessment method, CAM)作为评估诊断工具来诊断是否发生谵妄或认知功能障碍分为病例组和对照组;④结局指标:谵妄或认知功能障碍的发生。

**1.2.2 排除标准** ①重复发表的文献;②原始数据缺失、无法利用的文献;③会议论文、摘要和综述。

**1.3 文献筛选和资料提取** 文献筛选和资料提取由2名研究者独立完成,以减少选择偏倚,如遇分歧,交由第3方讨论解决。提取表格采用自制资料,提取的内容包含:①纳入文献的基本信息,如第一作者、研究时间及研究类型等;②研究对象的基本特征,如样本量、年

龄和性别等;③各研究报告的相关因素或危险因素,包括术前认知障碍、年龄、骨折种类、术前合并症 $\geq 3$ 、术前血红蛋白水平、术前白蛋白水平、术前等待时间、全麻、手术方式、手术时间、术中出血量。

**1.4 偏倚风险评价** 纳入的研究使用文献质量评价量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)<sup>[4]</sup>,分别从病例组与对照组选择方法、可比性和接触暴露评估方法进行方法学质量评价,满分为9分。

**1.5 统计学分析** 利用RevMan 5.3软件对研究资料进行数据综合分析。计数资料使用比值比(OR)、计量资料使用均数差(MD)为疗效分析统计量,各效应量均以95%可信区间(CI)表示。研究间异质性采用卡方检验和 $I^2$ 检验进行评估。当各研究结果之间无明显异质性时,采用固定效应模型进行Meta分析;如研究间存在统计学异质性,先阅读文献分析其异质性来源,通过每次迭代排除每个研究行敏感性分析,比较全分析结果看是否相似。若无临床异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。

## 2 结果 Results

**2.1 文献基本特征** 根据上述检索策略,共检索到171篇文献,软件查重排除63篇,阅读题目和摘要后初筛剔除72篇,最后经全文阅读后排除不符合标准的文献后,最终纳入15篇,均为公开发表的中文文献<sup>[5-19]</sup>,文献筛选流程及结果见图1。所纳入的研究包含12个回顾性研究和3个病例-对照研究,共纳入病例组840例,对照组3 221例,NOS评分最高9分,最低5分。纳入研究基本特征与风险偏倚见表1。

### 2.2 Meta分析结果

**2.2.1 术前认知障碍** 单因素分析中,此项指标共纳入8个研究<sup>[8-9, 11-15, 17]</sup>,随机效应模型Meta分析结果显示,术前认知障碍是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素[合并 $OR$ 值=4.99, 95% $CI(2.66, 9.37)$ ,  $P=0.000$ ],见图2。多因素分析则纳入6个研究<sup>[8, 11-12, 14-15, 17]</sup>,随机效应模型Meta分析结果显示,术前认知障碍也是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素[合并 $OR$ 值=4.94, 95% $CI(2.23, 10.95)$ ,  $P=0.000$ ],见图3。

**2.2.2 年龄** 7篇文献报道了年龄因素同术后谵妄的关系<sup>[7-8, 10-11, 13, 16, 18]</sup>,随机效应模型Meta分析结果显示,年龄是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素[合并 $MD$ 值=3.60, 95% $CI(2.21, 5.00)$ ,  $P=0.000$ ],见图4。多因素分析纳入4个研究<sup>[7, 11, 13, 18]</sup>,固定效应模型

Meta分析结果显示, 年龄也是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素[合并MD值=2.84, 95%CI(1.89, 3.78),  $P=0.000$ ], 见图5。

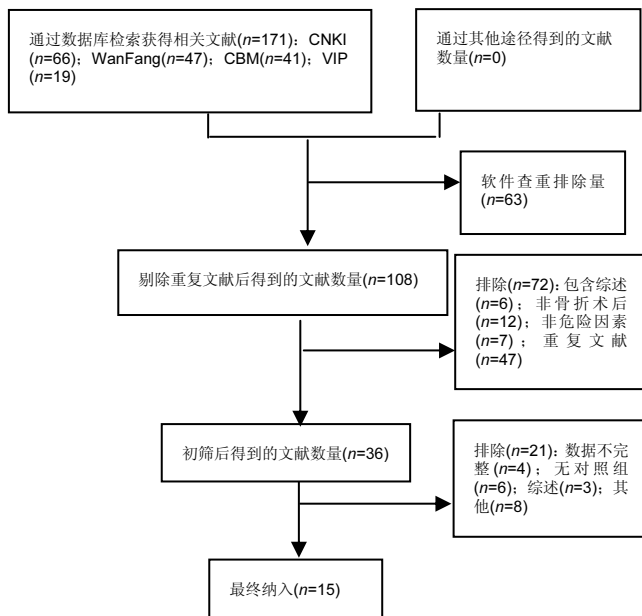


图1 文献筛选流程及结果  
Figure 1 Flow chart and results of screening literatures

2.2.3 骨折类型 老年髋部骨折类型为股骨颈骨折与股骨转子骨折, 纳入文献中共有7篇文献报道了骨折类型同术后谵妄的关系<sup>[5-8, 11, 13-14]</sup>, 将股骨颈骨折作为危险因素, 纳入固定效应模型Meta分析结果显示, 股骨颈骨折相对于股骨转子骨折对老年髋部骨折术后发生谵妄没有相关性[合并OR值=0.98, 95%CI(0.79, 1.21),  $P=0.84$ ], 见图6。

2.2.4 术前内科合并症 $\geq 3$ 种 7篇文献报道了术前合并症同术后谵妄的关系<sup>[5-7, 10, 12, 15, 17]</sup>, 固定效应模型Meta分析结果显示, 术前内科合并症超过3种是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素[合并OR值=2.83, 95%CI(2.12, 3.79),  $P=0.000$ ], 见图7。多因素分析纳入4个研究<sup>[5-7, 10]</sup>, 固定效应模型Meta分析结果显示, 术前内科合并症超过3种也是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素[合并OR值=3.05, 95%CI(2.11, 4.41),  $P=0.000$ ], 见图8。

2.2.5 术前血红蛋白 $<100$  mg/L 6篇文献报道了术前血红蛋白同术后谵妄的关系<sup>[6-7, 9, 11, 15, 17]</sup>, 固定效应模型Meta分析结果显示, 术前血红蛋白 $<100$  mg/L是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素[合并OR值=2.09, 95%CI(1.17, 3.76),  $P=0.01$ ], 见图9。多因素分析纳入1个研究<sup>[13]</sup>。

2.2.6 术前白蛋白 $<35$  g/L 5篇文献报道了术前白蛋白同术后谵妄的关系<sup>[5-7, 11, 15]</sup>, 固定效应模型Meta分析结果显示, 术前白蛋白 $<35$  g/L是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素[合并OR值=2.29, 95%CI(1.77, 2.97),  $P=0.01$ ], 见图10。多因素分析纳入1个研究<sup>[6]</sup>。

2.2.7 术前等待时间 5篇文献报道了术前等待时间同术后谵妄的关系<sup>[6-8, 12, 16]</sup>, 随机效应模型Meta分析结果显示, 术前等待时间长短与老年髋部骨折术后发生谵妄无相关性[合并MD值=0.59, 95%CI(-0.16, 1.34),  $P=0.13$ ], 见图11。多因素分析纳入1个研究<sup>[8]</sup>。

2.2.8 全麻 共10篇文献报道了全麻同术后谵妄的关系<sup>[5-9, 11, 13, 15, 18-19]</sup>, 随机效应模型Meta分析结果显示, 全麻相比腰硬联合麻醉是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素[OR=2.17, 95%CI(1.41, 3.34),

$P=0.0004$ ], 见图12。

多因素分析纳入4个研究<sup>[5, 7-8, 18]</sup>, 随机效应模型Meta分析结果显示, 全麻也是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素[OR=4.29, 95%CI(1.40, 13.14),  $P=0.01$ ], 见图13。

2.2.9 手术类型 共7篇文献报告了手术类型同术后谵妄的关系, 由于研究间存在异质性, 进行亚组分析和敏感性分析发现, 任大强<sup>[5]</sup>较其他研究有明显异质性, 余剔除研究, 对剩余6篇分别进行异质性检验<sup>[6-7, 9, 11, 14-15]</sup>, 得到 $P=0.34$ ; 采用固定效应模型综合分析, 提示关节置换相比内固定治疗是老年髋部骨折术后谵妄的危险因素[OR值=1.36, 95%CI(1.04, 1.78),  $P=0.02$ ], 见图14。

2.2.10 手术时间 $\geq 2.5$  h 4篇文献报道了手术时间同术后谵妄的关系<sup>[6, 9, 15, 17]</sup>, 随机效应模型Meta分析结果显示, 手术时间 $\geq 2.5$  h是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素[合并OR值=2.88, 95%CI(1.42, 5.82),  $P=0.003$ ], 见图15。多因素分析纳入2个研究<sup>[6, 17]</sup>, 固定效应模型Meta分析结果显示: 手术时间也是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素[合并OR值=2.62, 95%CI(1.68, 4.08),  $P=0.000$ ], 见图16。

2.2.11 术中出血量 5篇文献报道了术中出血量同术后谵妄的关系<sup>[6, 10, 13-14, 16]</sup>, 固定效应模型Meta分析结果显示, 术中出血量是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素[合并MD值=36.97, 95%CI(25.74, 48.19),  $P=0.000$ ], 见图17。多因素分析纳入1个研究<sup>[10]</sup>。

2.3 漏斗图分析 以大部分研究涉及到的指标“全麻与否”为例<sup>[5-9, 11, 13, 15, 18-19]</sup>, 在谵妄组与非谵妄组的Meta分析中, 纳入结果中有大部分随机分布在漏斗图中间两侧, 部分研究散布在漏斗图左侧中上部, 且漏斗图上部存在明显的不对称性, 说明了所纳入研究对象的发表偏倚性的存在(图18)。

### 3 讨论 Discussion

此次研究首次系统收集了国内老年髋部术后谵妄的相关研究, 共纳入文献15篇, 纳入研究均明确规定研究纳入及排除标准、术后谵妄的诊断及评估方法, 统计学方法使用正确, 文献质量较高(均 $\geq 6$ 分)。因此, 此次Meta分析结果具有较高的可靠性。结果显示年龄、术前认知障碍、术前内科合并症、术前血红蛋白、术前白蛋白、全麻、手术时间、术中出血量与老年髋部骨折术后谵妄的发生密切相关, 其中年龄、术前认知障碍、术前内科合并症、全麻、手术时间是独立危险因素, 而骨折种类、术前等待时间、手术方式无统计学意义。

3.1 高龄和术前认知障碍均可增加术后谵妄的发生 目前国内外的关于谵妄研究主要以老年人为目标, 这可能源于老年患者的机体适应能力日趋衰退, 调节系统可靠性明显下降, 对应激源的敏感性显著增加, 在术中尤其髋部手术中的应激反应陡然加强, 导致老年患者更容易发生谵妄。余雨<sup>[20]</sup>报道65岁以上患者术后精神障碍的发生率(16.85%)是65岁以下患者(6.31%)的近3倍; 众多学者均认同年龄与术后谵妄的相关性, 其原因可能是老年患者大脑皮质功能减退, 脑内胆碱能神经逐渐退化, 乙酰胆碱和突触前胆碱受体减少, 从而更易导致认知功能减退<sup>[21]</sup>; 而且随着年龄增加, 机体内各器官组织的生理功能必然减退, 麻醉和手术过程中, 容易出现脑细胞代谢的障碍。加上高龄患者的脑血管弹性减弱, 脑部血流存在不同程度的流动障碍, 即便只是出现术中短暂的低血压, 都容易造成脑神经细胞缺氧; 更重要的是, 老年患者肾上腺皮质功能下降, 机体对脑细胞损伤的调节和适应能力减弱, 对术中药物适用和灌注不足更敏感, 这两个因素都会导致更严重且不可逆的脑损害。

表 1 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价

Table 1 Basic characteristics and bias risk assessment of the included studies

研究文献	研究类型	例数(病例组/对照组)	年龄(岁)	男(n)	术后认知功能障碍发生率(%)	危险因素		统计方法		NOS 评分(分)
						单因素分析	多因素分析	单因素分析	多因素分析	
任大强 <sup>[5]</sup> 2010	回顾性队列研究	16/76	75.07(60-90)	29	17.4	③④⑤⑥⑧⑨	②④⑧	$\chi^2$ 检验	Logistic 回归分析	7
冯旭 <sup>[6]</sup> 2017	回顾性队列研究	63/209	77.0±4.5	118	23.2	③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩	②④⑥	$\chi^2$ 检验	Logistic 回归分析	8
刘明昊 <sup>[7]</sup> 2014	回顾性队列研究	63/226	80.22±6.80	103	21.7	②③④⑥⑧⑨⑩	②④⑧	$\chi^2$ 检验	Logistic 回归分析	9
喻任 <sup>[8]</sup> 2014	病例-对照研究	102/435	84.47±5.49	30	23.45	①②③⑦⑧⑩	①⑦⑧	$\chi^2$ 检验	Logistic 回归分析	8
岳晓东 <sup>[9]</sup> 2016	回顾性队列研究	40/100	76(70-92)	55	33.33	①⑤⑧⑨	数据无法获得	$\chi^2$ 检验	数据无法获得	8
沈煜 <sup>[10]</sup> 2013	回顾性队列研究	68/390	72.9(66-102)	178	14.9	②④⑦⑩⑪	④⑪	$\chi^2$ 检验	Logistic 回归分析	7
王晓伟 <sup>[11]</sup> 2017	回顾性队列研究	159/362	79.3±8.3	170	30.5	①②③⑤⑥⑧⑨	①②	$\chi^2$ 检验	Logistic 回归分析	9
王晓滨 <sup>[12]</sup> 2008	回顾性队列研究	32/36	78.3±7.6	25	34.1	④	①	$\chi^2$ 检验	Logistic 回归分析	8
王雪飞 <sup>[13]</sup> 2012	病例-对照研究	59/91	77.71±6.63	70	39.3	①②③⑧⑩⑪	②	$\chi^2/F$ 检验	Logistic 回归分析	8
聂洪峻 <sup>[14]</sup> 2011	回顾性队列研究	16/107	NA	38	13.01	①⑨⑩	①	$\chi^2/U$ 检验	Logistic 回归分析	6
许耀丰 <sup>[15]</sup> 2015	回顾性队列研究	38/218	78.0±10.5	105	14.8	①④⑤⑥⑧⑨	①②	$\chi^2$ 检验	Logistic 回归分析	9
贾佩玉 <sup>[16]</sup> 2016	病例-对照研究	60/226	81.1±6.9	103	20.97	②⑦⑪	-	$\chi^2/U$ 检验	Logistic 回归分析	8
陈焕庆 <sup>[17]</sup> 2013	回顾性队列研究	33/56	72.1±5.9	32	37.1	①④⑤	①	$\chi^2$ 检验	Logistic 回归分析	6
魏滨 <sup>[18]</sup> 2017	回顾性队列研究	25/547	78.7±6.9	205	4.4	②⑦⑧⑩	②⑧	$\chi^2/U$ 检验	Logistic 回归分析	9
鲍宏伟 <sup>[19]</sup> 2016	回顾性队列研究	66/142	79.9±6.6	67	31.73	⑧	数据无法获得	$\chi^2$ 检验	数据无法获得	7

表注: 危险因素: ①术前认知障碍; ②年龄; ③骨折类型; ④术前内科合并症≥3; ⑤术前血红蛋白<100 mg/L; ⑥术前白蛋白<35 g/L; ⑦术前等待时间; ⑧全麻; ⑨手术方式; ⑩手术时间; ⑪术中出血量。

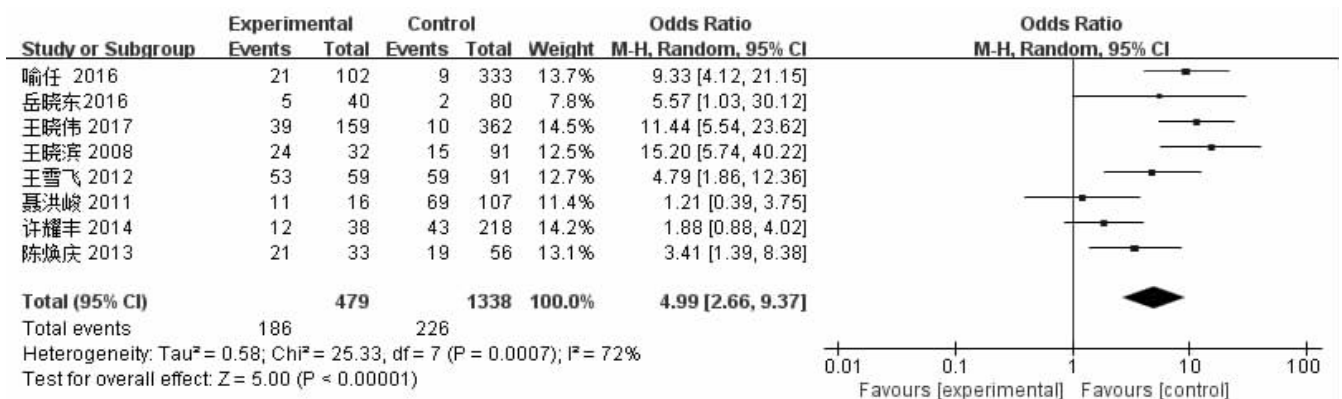


图 2 术前认知障碍的单因素分析森林图

Figure 2 Univariate analysis of preoperative cognitive impairment in a forest map

图注: 在单因素分析中, 术前认知障碍是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素(OR=4.99, 95%CI: 2.66-9.37)。

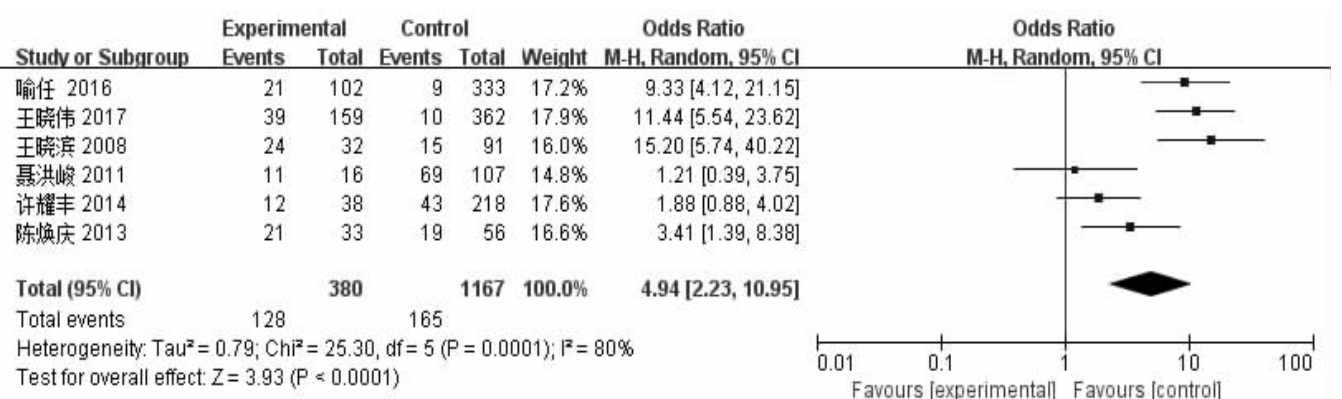


图 3 术前认知障碍的多因素分析森林图

Figure 3 Multivariate analysis of preoperative cognitive impairment in a forest map

图注: 术前认知障碍也是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素(OR=4.94, 95%CI: 2.23-10.95)。

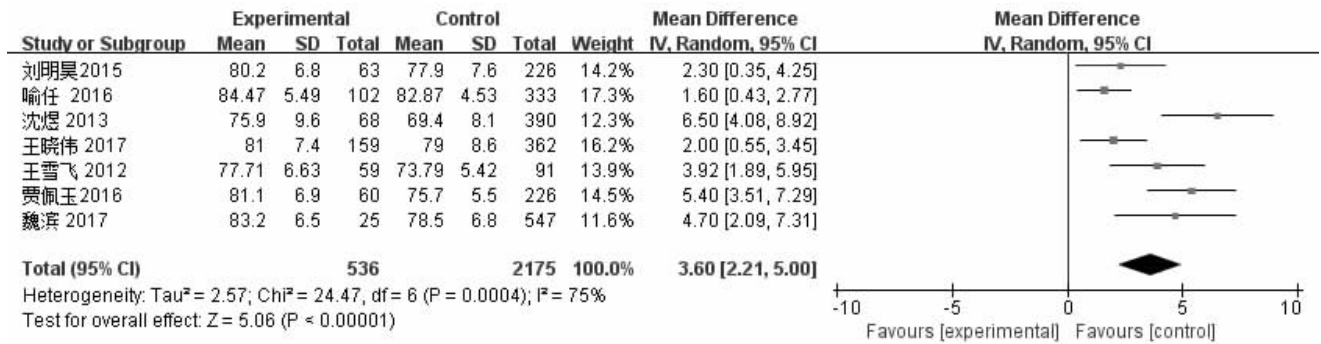


图 4 年龄的单因素分析森林图

Figure 4 Univariate analysis of age in a forest map

图注: 在单因素分析中, 年龄是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素(MD=3.60, 95%CI: 2.21-5.00)。

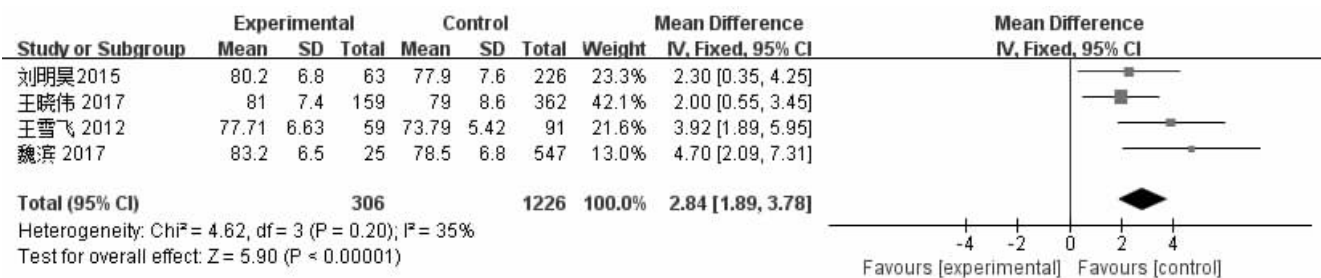


图 5 年龄的多因素分析森林图

Figure 5 Multivariate analysis of age in a forest map

图注: 年龄也是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素(MD=2.84, 95%CI: 1.89-3.78)。

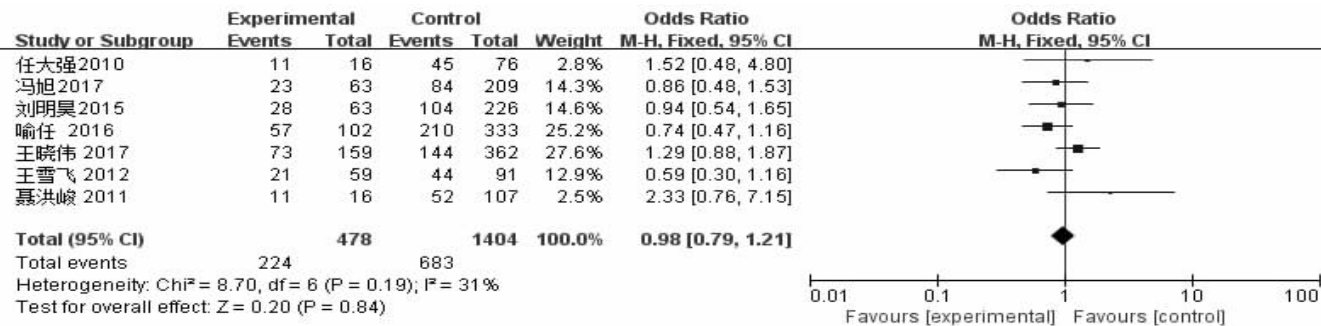


图 6 骨折类型的单因素分析森林图

Figure 6 Univariate analysis of type of fracture in a forest map

图注: 股骨颈骨折相对于股骨转子骨折对老年髋部骨折术后发生谵妄没有相关性(OR=0.98, 95%CI: 0.79-1.21)。

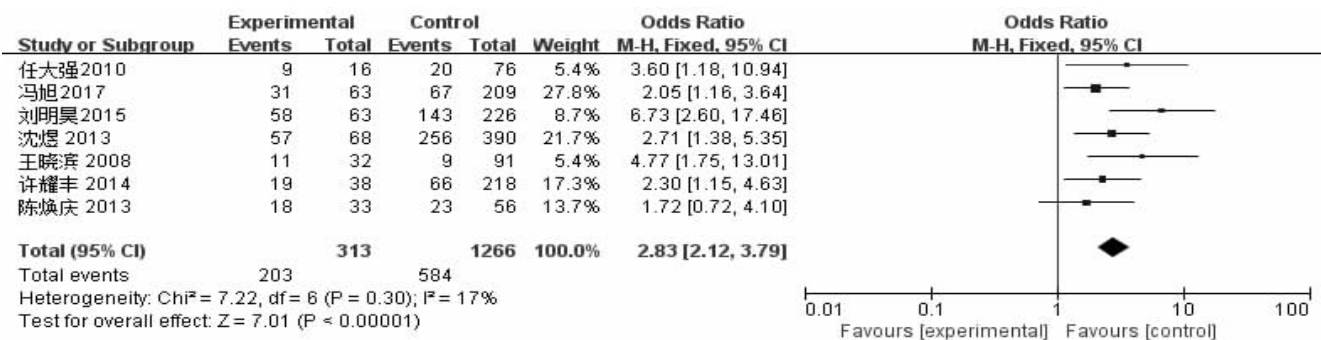


图 7 术前内科合并症≥3 种的单因素分析森林图

Figure 7 Univariate analysis of preoperative complications ≥ 3 in a forest map

图注: 术前内科合并症超过 3 种是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素(OR=2.83, 95%CI: 2.12-3.79)。

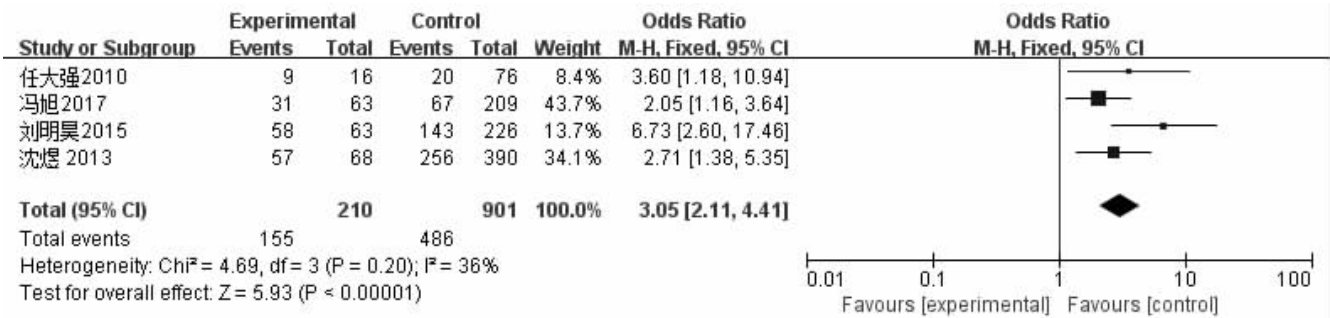


图 8 术前内科合并症≥3 种的多因素分析森林图

Figure 8 Multivariate analysis of preoperative complications  $\geq 3$  in a forest map

图注: 术前内科合并症超过 3 种也是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素(OR=3.05, 95%CI: 2.11-4.41)。

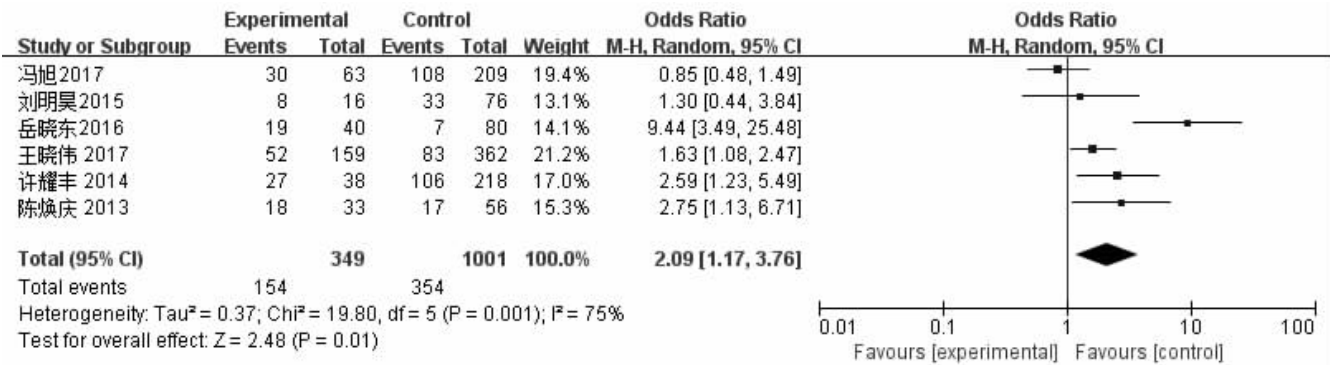


图 9 术前血红蛋白<100 mg/L 的单因素分析森林图

Figure 9 Univariate analysis of preoperative hemoglobin < 100 mg/L in a forest map

图注: 术前血红蛋白<100 mg/L 也是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素(OR=2.09, 95%CI: 1.17-3.76)。

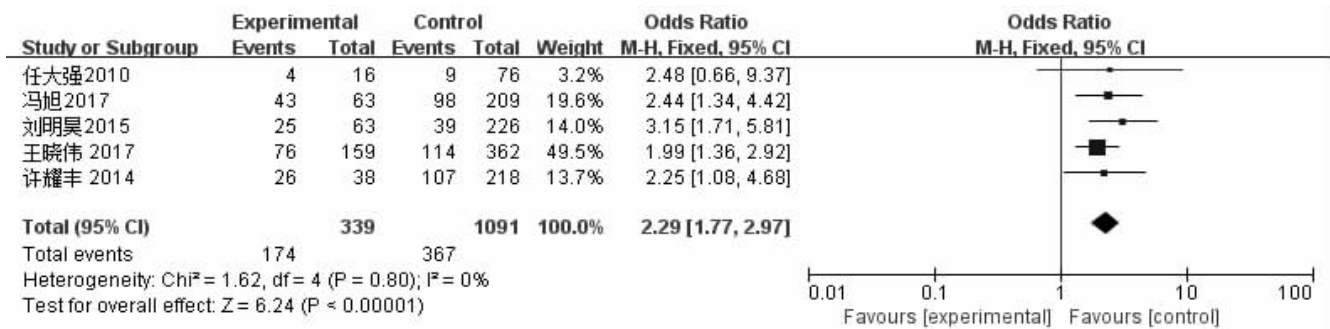


图 10 术前白蛋白<35 g/L 的单因素分析森林图

Figure 10 Univariate analysis of preoperative albumin < 35 g/L in a forest map

图注: 术前白蛋白<35 g/L 也是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素(OR=2.29, 95%CI: 1.77-2.97)。

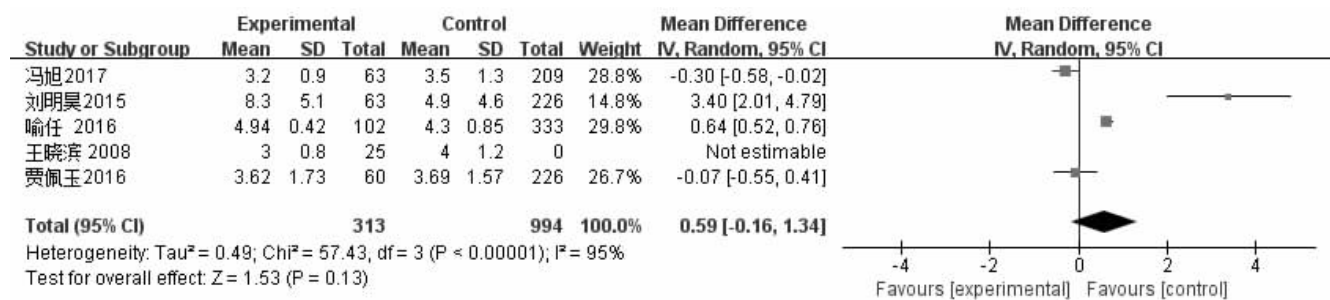


图 11 术前等待时间的单因素分析森林图

Figure 11 Univariate analysis of preoperative waiting time in a forest map

图注: 术前等待时间长短与老年髋部骨折术后发生谵妄无显著相关性(MD=0.59, 95%CI: -0.16-1.34)。

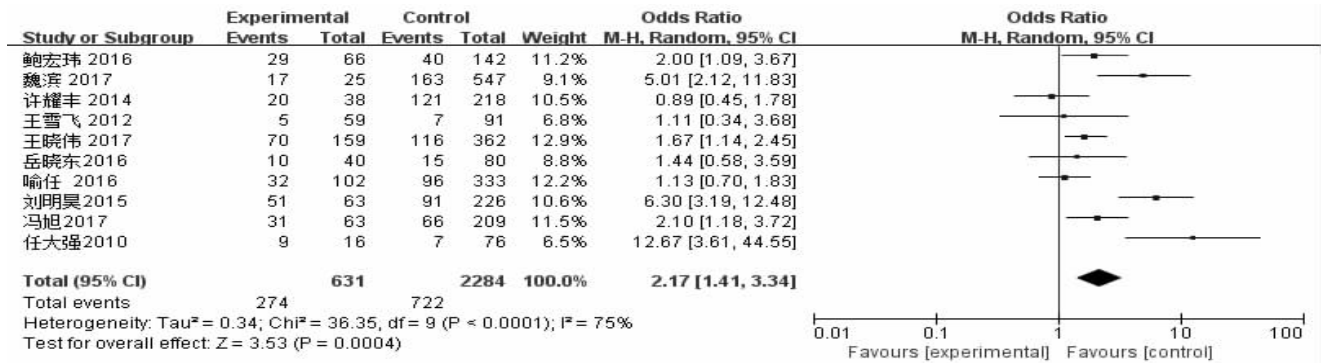


图 12 全麻的单因素分析森林图

Figure 12 Univariate analysis of general anesthesia in a forest map

图注：全麻是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素(OR=2.17, 95%CI: 1.41-3.34)。

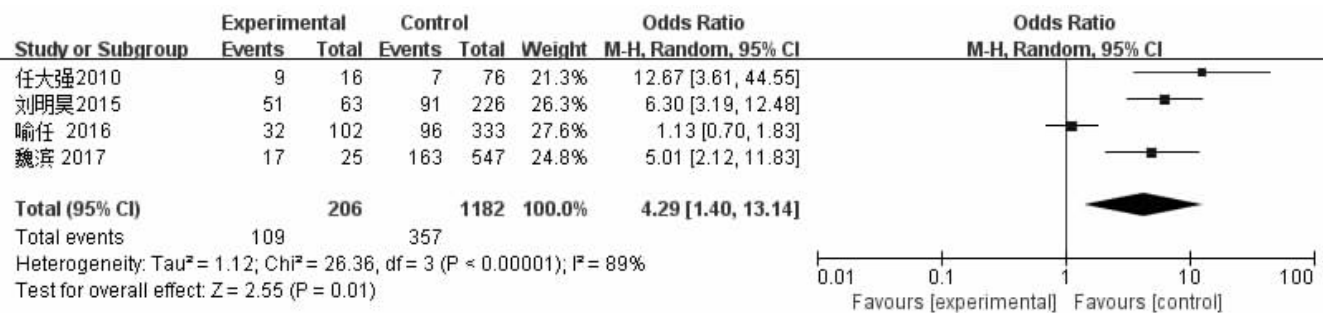


图 13 全麻的多因素分析森林图

Figure 13 Multivariate analysis of general anesthesia in a forest map

图注：全麻也是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素[OR=4.29, 95%CI(1.40, 13.14)]。

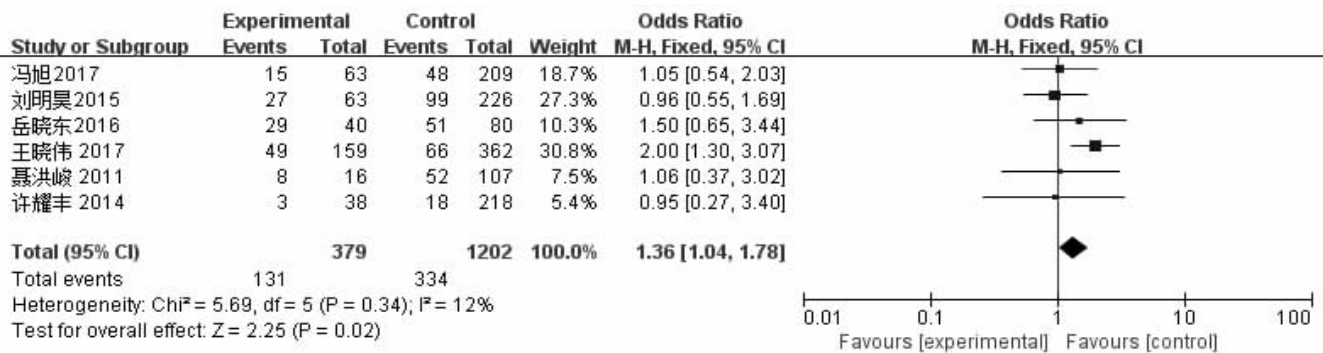


图 14 手术类型的单因素分析森林图

Figure 14 Univariate analysis of type of operation in a forest map

图注：关节置换相比内固定治疗也是老年髋部骨折术后谵妄危险因素[OR=1.36, 95%CI(1.04, 1.78)]。

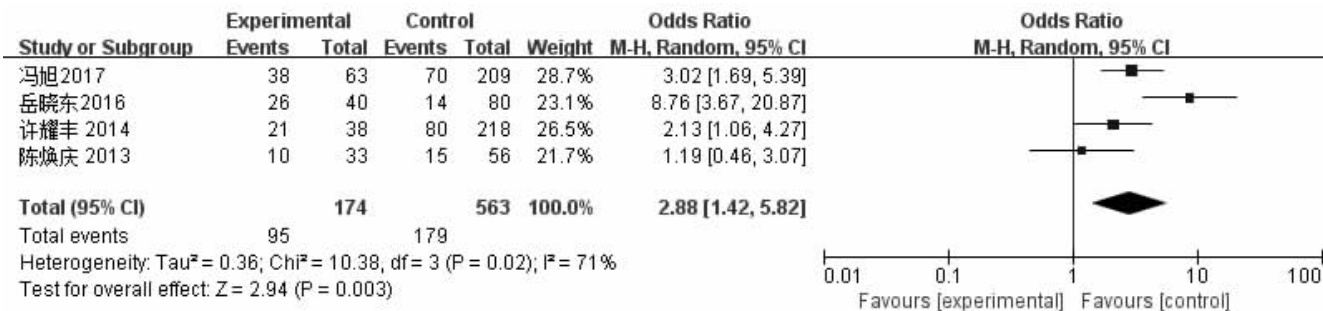


图 15 手术时间的单因素分析森林图

Figure 15 Univariate analysis of operation time in a forest map

图注：手术时间≥2.5 h 是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素[OR=2.88, 95%CI(1.42, 5.82)]。



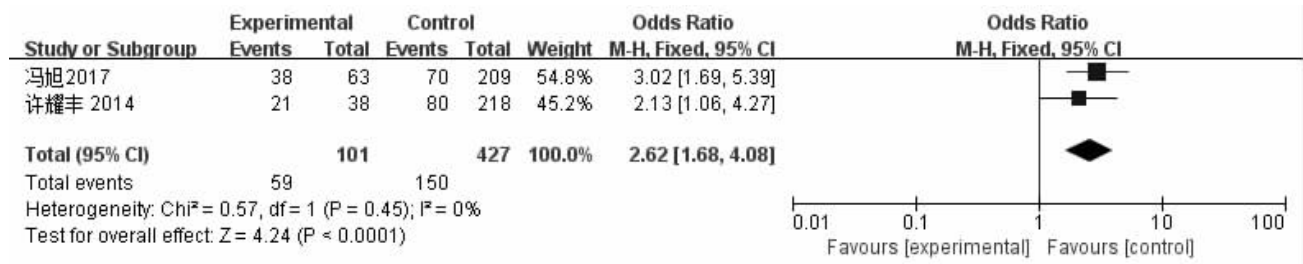


图 16 手术时间的多因素分析森林图

Figure 16 Multivariate analysis of operation time in a forest map

图注: 手术时间 ≥ 2.5 h 是老年髋部骨折术后发生谵妄的独立危险因素[OR=2.62, 95%CI(1.68, 4.08)]。

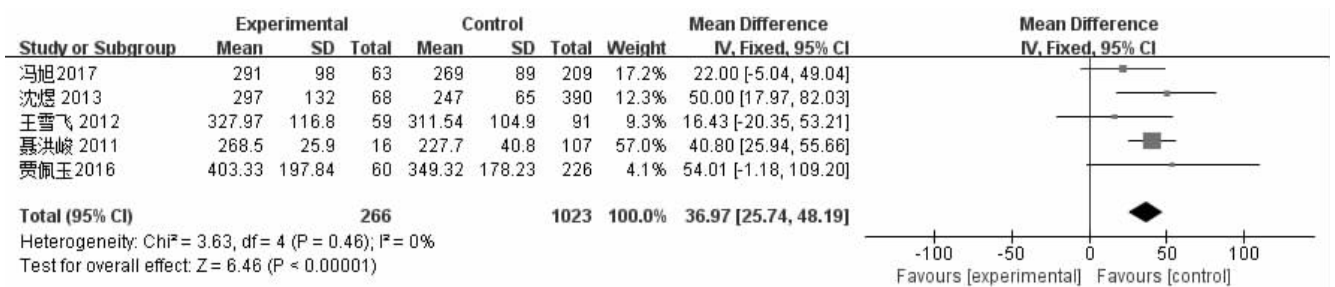


图 17 术中出血量的多因素分析森林图

Figure 17 Multivariate analysis of intraoperative blood loss in a forest map

图注: 术中出血量是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素[OR=36.97, 95%CI(25.74, 48.19)]。

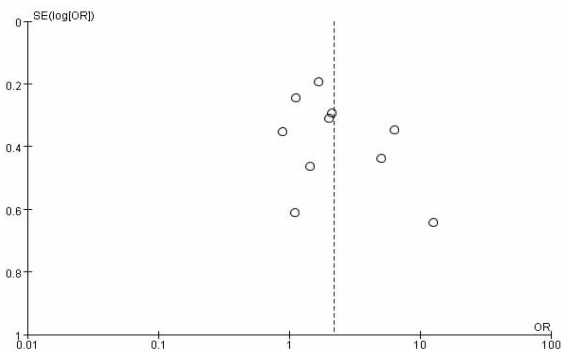


图 18 所纳入 10 项研究的漏斗图

Figure 18 Funnel diagram of 10 included studies

图注: 纳入结果中有大部分随机分布在漏斗图中间两侧, 部分研究散布在漏斗图左侧中上部, 且漏斗图上部存在明显的不对称性, 说明所纳入研究对象的发表偏倚性的存在。

术前认知障碍是老年髋部骨折术后谵妄的危险因素已成为专家共识, 认为术后谵妄是其生理心理应激反应的结果, 术前认知障碍的患者更容易造成患者体内乙酰胆碱的合成, 更易造成突触前胆碱受体减少<sup>[22]</sup>。Lee 等<sup>[23]</sup>则在有无痴呆髋关节置换的患者进行队列前瞻性群组的研究中发现, 患有痴呆的患者术后谵妄的危险因素明显大于不患有痴呆的患者。此次研究中结果显示, 对于老年髋部手术后谵妄组中术前认知障碍的患者比例大于非谵妄组中术前认知障碍患者比例, 差异有显著性意义, 与其他研究结果相符合。

**3.2 增加术后认知功能障碍的疾病因素** 对于老年髋部骨折患者, 通常合并各种内科基础疾病, 此次纳入文献中内科合并症包括有: 高血压、糖尿病、心源性疾病、肺源性疾病、脑卒中后遗症、肾功能不全等。Siempos 等<sup>[24]</sup>报道国内老年髋部骨折同时患有内科疾病的患者占 75.2%~82.0%, 患有 2 种以上内科疾病的占 37.6%~38.0%。此次研究中

也证实了谵妄组中合并症 ≥ 3 种相比较合并症低于 3 种对术后谵妄的影响, 差异有显著性意义。作者认为, 合并多种内科基础疾病, 多器官功能不全, 会使得机体免疫能力和应激能力下降; 此外, 如肾脏、肺功能不全等重要调节器官失代偿所致机体酸碱平衡和水电解质紊乱、脑细胞水肿, 更容易造成术后谵妄的发生。因此对于合并症较多的患者, 在围手术期多学科会诊, 积极患者的内科合并症, 调节血压、血糖, 纠正水电解质及酸碱平衡紊乱, 提高机体各器官的代偿功能, 对预防术后谵妄发生有着重要意义。

同时纳入的部分文献对患者术前营养状态对术后谵妄的情况也做出分析, Goldenberg 等<sup>[25]</sup>认为, 术前的低白蛋白更易导致术后谵妄可能发生, 其较术前贫血及术中失血对术后谵妄的影响更大。通过此次研究同样发现虽然谵妄组与非谵妄组术前白蛋白、围手术期贫血、电解质的差异有显著性意义, 但只有术前低白蛋白是术后谵妄独立危险因素。因此作者认为围手术期患者营养状态同样是术后谵妄发生的危险因素。但考虑纳入文献多因素分析不足, 不能对术前白蛋白及术前血红蛋白对术后谵妄多因素分析评价, 有待进一步文献对其进行研究。

**3.3 增加术后认知功能障碍的治疗因素** Siempos 等<sup>[24]</sup>学者提示, 全身麻醉比腰麻更易导致老龄髋部骨折术后患者出现谵妄。其原因主要在于如丙泊酚、氟烷、芬太尼等麻醉药物可直接作用于中枢神经系统而产生谵妄, 同时麻醉药物也能影响脑内神经递质的合成、摄取和分泌, 从而导致乙酰胆碱等神经递质之间平衡的紊乱, 诱发术后谵妄。另外, 有研究表明, 全麻更易造成短暂性的低血压, 造成脑灌注不足, 影响颅内的血液供应<sup>[25]</sup>; 另一方面, 全麻过程中的气管插管会增加肺部感染的概率, 从而使得痰液增加而引起肺通气障碍; 而术中低温麻醉也使的体温下降, 氧解离曲线左移, 不利于氧气释放, 使脑组织缺氧, 增加术后谵妄的发生率。

此次研究也提示, 手术时间过长是老年髋部骨折术后发生谵妄的危险因素, 其原因首先在于手术时间的延长也意味着麻醉时间延长,



其次手术时间延长意味着手术创伤应激时间的增加,而老年髋部患者各脏器功能本就存在一定的退化,再遭受更长的手术创伤应激时间,机体更容易失代偿,中枢系统去甲肾上腺素-乙酰胆碱的更易平衡失调<sup>[15]</sup>、造成大脑异常兴奋,导致谵妄的发生。

此外,老年髋部骨折手术时间的延长也意味着手术创伤、术中出血量的增多,而在单因素研究结果显示,术中出血量增多也与术后谵妄的发生有显著的相关性;失血量过多,加重了脑细胞缺氧,从而造成谵妄的发生。因此作者认为,术前医者应针对患者具体情况制定个体化手术方案,加快手术进程,减少术中的失血,缩短手术时间,减少术中麻醉药物使用。

关节置换相当于内固定的手术方式也是老年髋部骨折术后谵妄危险因素。研究表明,在关节置换中随着扩髓器的插入,造成髓腔远端压力增加和破坏髓腔血管,造成肢体的脂肪组织成分挤入撕裂的静脉而进入体循环,这会极大地造成脂肪栓塞综合征的发生率,因而引起肺动脉高压、CO<sub>2</sub>蓄积、低氧血症等症<sup>[26]</sup>。此外关节置换特别是全髋关节置换手术时间和术中失血量都远远高于内固定组,这可能也是其中因素之一。

老年髋部骨折分为老年股骨颈骨折和老年股骨转子骨折,以关节置换和内固定为主要手术治疗方式,2种骨折类型在Meta分析结果中95%CI为(0.79, 1.21),95%CI包含1,即在森林图中,95%CI横线与无效竖线相交,合并效应无统计学意义,故该研究不能确定股骨类型是老年髋部骨折术后认知障碍的影响因素,这与其他学者报道的结果一致<sup>[12, 15]</sup>。该文认为老年股骨转子骨折患者发病年龄较老年股骨颈骨折高10岁左右,其术前出血量较股骨颈骨折患者更高,但考虑纳入文献对骨折类型所对应的内固定方式未进行详细分类,其具体手术麻醉时间及术中出血量差异较大,因此需要临床进一步研究。

尽管既往文献报道缩短术前等待时间可以明显减少老年髋部骨折术后谵妄的发生风险<sup>[11, 15]</sup>。但此次研究对术前等待时间进行Meta分析结果显示无统计学意义,即提示缩短术前等待时间并非老年髋部骨折术后发生谵妄的保护因素,这与其他学者报道的结果一致。作者认为仅限于缩短术前等待时间难以充分控制患者术前生理情况,但考虑此次纳入文献多为回顾性研究,需进一步多中心临床试验加以验证。

此次研究的局限性:①受伦理道德约束,随机对照试验不可能在老年髋部骨折术后谵妄患者中开展,无法纳入随机对照试验,研究内偏倚不可避免;②此次研究缺乏英文文献,仅纳入中文文献,有选择性偏倚的可能性;③纳入的部分研究样本量较少,不排除假阳性结果的可能;④纳入研究报道其发病率差异较大,究其原因可能是由于谵妄的诊断标准及术后随访时间不同所致,不排除研究内偏倚。

综上所述,老年髋部骨折术后谵妄的发生与年龄、术前认知障碍、术前内科合并症≥3、全麻、手术时间等密切相关。由于老年髋部骨折术后发生谵妄是多各危险因素共同影响的结果,今后仍需要进行多严谨、细致的流行病学以及临床研究,为临床诊治提供可靠的科学依据。

**致谢:** 感谢加拿大麦克马斯特大学临床流行病学及卫生统计学系 Holger Schunemann 教授(系主任、全球 GRADE 中心主席)、Nancy Santesso 博士及中国循证医学中心李幼平教授等对本团队成员(吕阳、潘建科)进行系统评价培训。

**作者贡献:** 刘军、陈海云负责研究设计;刘启宇、潘建科、李希文负责文献收集和纳入指标的汇总;吕阳负责指标分析和文章撰写。

**经费支持:** 该文章接受了“广东省科技计划项目(2012B061700037)、广东省医学科学技术研究基金项目(A2017215)、广东省财政厅项目([2014]157号)、广东省中医院中医药科学技术研究专项资助(YK2013B2N19)”的基金资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程,不存在利益冲突。

**伦理问题:** 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

**文章外审:** 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

**作者声明:** 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原图、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

## 4 参考文献 References

- [1] Rosso F, Dettoni F, Bonasia DE, et al. Prognostic factors for mortality after hip fracture: Operation within 48 hours is mandatory. *Injury*. 2016;47(Suppl4):S91-S97.
- [2] Jones CA, Jhangri GS, Feeny DH, et al. Cognitive status at hospital admission: postoperative trajectory of functional recovery for hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(1):61-67.
- [3] Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC: American Psychiatric, 2013.
- [4] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-605.
- [5] 任大强. 老年髋部骨折术后认知功能障碍的相关因素分析[D]. 山西医科大学, 2010.
- [6] 冯旭, 陈辉, 蔡宇宇, 等. 老年髋部骨折患者术后谵妄发生的危险因素分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2017, 32(2):113-116.
- [7] 刘明昊. 老年髋部骨折患者术后谵妄的相关危险因素及并发症分析[D]. 河北医科大学, 2015.
- [8] 喻任, 陆纯德, 程艳, 等. 高龄髋部骨折患者术后谵妄危险因素调查[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(4):341-344.
- [9] 岳晓东, 孟亚强, 贾金鹏. 高龄髋部骨折术后认知功能障碍的特点及防治康复措施[J]. 武警医学, 2016, 27(9):910-912.
- [10] 沈煜, 沈惠良, 张文博, 等. 老年髋部骨折术后谵妄状态的临床危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(41):3276-3279.
- [11] 王晓伟, 刘智, 张建政, 等. 老年髋部骨折术后发生谵妄危险因素分析[J]. 中华创伤杂志, 2017, 33(6):505-509.
- [12] 王晓滨, 苗卫红, 黄公怡. 老年髋部骨折患者手术后谵妄的临床研究[J]. 中华老年医学杂志, 2008, 27(2):99-102.
- [13] 王雪飞, 韩莹, 杨莉, 等. 老年髋部骨折术后血容量改变与谵妄的相关分析[J]. 中国综合临床, 2012, 28(9):910-913.
- [14] 聂洪峻, 赵滨, 张云强, 等. 123例老年髋部骨折患者术后谵妄发生的危险因素分析[J]. 贵州医药, 2011, 35(8):743-746.
- [15] 许耀丰, 姜宏, 李晓春, 等. 老年股骨转子间骨折术后并发谵妄的危险因素分析[J]. 中华创伤杂志, 2015, 31(2):143-147.
- [16] 贾佩玉, 郭勇, 王学敏, 等. 老年患者髋部骨折术后谵妄的危险因素分析[J]. 上海医学, 2016, 39(8):477-481.
- [17] 陈焕庆. 老年患者髋部骨折术后谵妄的危险因素研究[J]. 中国乡村医药, 2013, 20(14):11-12.
- [18] 魏滨, 张华, 徐懋, 等. 髋部骨折老年患者发生严重术后谵妄的多因素分析[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(1):38-41.
- [19] 鲍宏玮, 严力生, 陈红梅, 等. 麻醉选择对老年人髋部骨折术后谵妄的影响[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(4):393-394.
- [20] 余雨. 老年患者骨科手术后谵妄的危险因素研究[D]. 重庆医科大学, 2013.
- [21] Watne LO, Torbergsen AC, Conroy S, et al. The effect of a pre and postoperative orthogeriatric service on cognitive function in patients with hip fracture: randomized controlled trial (Oslo Orthogeriatric Trial). *BMC Med*. 2014;12:63.
- [22] Bickel H, Grading R, Kochs E, et al. Incidence and risk factors of delirium after hip surgery. *Psychiatr Prax*. 2004;31(7):360-365.
- [23] Lee HB, Mears SC, Rosenberg PB, et al. Predisposing factors for postoperative delirium after hip fracture repair in individuals with and without dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(12):2306-2313.
- [24] Siempos II, Ntaidou TK, Samonis G. The art of providing resuscitation in Greek mythology. *Anesth Analg*. 2014;119(6):1336-1341.
- [25] Goldenberg G, Kiselev P, Bharathan T. Predicting post-operative delirium in elderly patients undergoing surgery for hip fracture. *Psychogeriatrics*. 2006; 6(2):43-48.
- [26] 牛连信, 闫国富. 多发性骨折后脂肪栓塞综合征的早期诊治[J]. 中华实用中西医结合杂志, 2005, 18(11):1604-1605.