doi:10.11659/jjssx.08E025043

·临床研究·

老年股骨近端防旋髓内钉术后谵妄患者肠道菌群的变化研究

陶 莹,乔长青,叶 霞,王 菲,李原森 (南京江北医院麻醉科,江苏 南京 210000)

[摘 要] **目的** 探讨老年股骨近端防旋髓内钉(PFNA)术后谵妄(POD)患者的肠道菌群变化情况。**方法** 选取行单侧PFNA手术的89例老年患者为研究对象,根据术后是否发生POD分为POD组(31例)和非POD组(58例)。比较2组患者手术前后的shannon指数和chao1指数、肠道菌群门水平及属水平相对丰度、胃肠道不良反应发生情况。**结果** 在手术后,POD组患者的shannon指数和chao1指数均显著低于非POD组($P<0.05$);POD组患者的放线菌门及拟杆菌门相对丰度均显著低于非POD组($P<0.05$),厚壁菌门及变形菌门相对丰度均显著高于非POD组($P<0.05$);POD组患者的萨特氏菌属、葡萄球菌属、变形杆菌属及梭状芽孢杆菌属相对丰度均显著高于非POD组($P<0.05$),双歧杆菌属、柔嫩梭菌属及拟杆菌属相对丰度均显著低于非POD组($P<0.05$)。POD组患者术后3 d内的胃肠道不良反应发生率显著高于非POD组($P<0.05$)。**结论** POD可能会引发老年PFNA患者肠道菌群多样性下降及胃肠道不良反应,总体表现为POD患者的有益菌减少、条件致病菌增多,肠道菌群门水平及属水平结构异常也可能参与了POD的发生。

[关键词] 老年;股骨近端防旋髓内钉;术后谵妄;肠道菌群;结构;变化
[中图分类号] R683.42 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-08-10

Study on changes of intestinal flora in elderly patients with postoperative delirium after proximal femoral nail antirotation surgery

TAO Ying, QIAO Chang-qing, YE Xia, WANG Fei, LI Yuan-sen (Department of Anesthesiology, Nanjing Jiangbei Hospital, Nanjing Jiangsu 210000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of intestinal flora in elderly patients with postoperative delirium (POD) following proximal femoral nail antirotation (PFNA) surgery. **Methods** A total of 89 elderly patients who underwent unilateral PFNA surgery were enrolled as research subjects, and divided into the POD group (31 cases) and the non-POD group (58 cases) according to the occurrence of POD after surgery. The shannon index, chao1 index, relative abundances of intestinal flora at phylum and genus levels, and the incidence of gastrointestinal adverse reactions were compared between the two groups before and after surgery. **Results** After surgery, the shannon index and chao1 index of patients in the POD group were significantly lower than those in the non-POD group ($P<0.05$). The relative abundances of actinobacteriota and bacteroidota in the POD group were significantly lower than those in the non-POD group ($P<0.05$), while the relative abundances of firmicutes and proteobacteria were significantly higher than those in the non-POD group ($P<0.05$). At the genus level, the relative abundances of sutterella, staphylococcus, proteus and clostridium in the POD group were significantly higher than those in the non-POD group ($P<0.05$), whereas the relative abundances of bifidobacterium, faecalibacterium and bacteroides were significantly lower than those in the non-POD group ($P<0.05$). The incidence of postoperative gastrointestinal adverse reactions within 3 days after surgery in the POD group was significantly higher than that in the non-POD group ($P<0.05$). **Conclusion** POD may lead to decreased intestinal flora diversity and increased gastrointestinal adverse reactions in elderly patients with PFNA, which is generally characterized by reduced beneficial bacteria and increased opportunistic pathogens. The structural abnormalities of intestinal flora at both phylum and genus levels may also be involved in the occurrence of POD.

Keywords: elderly; proximal femoral nail antirotation; postoperative delirium; intestinal flora; structure; changes

临床上,老年股骨近端骨折多采用股骨近端防旋髓内钉(proximal femoral nail antirotation,PFNA)治疗[1]。术后谵妄(postoperative delirium,POD)是手术患者常见的术后并发症,老年患者发生率为20%~50%,显著高于非老年患者[2-4]。POD患者在术后数天至数周内会出现意识混乱、定向障碍,无法配合护理,易引发肺部感染、深静脉血栓,延长住院时间,影响术后恢复;部分患者认知功能障碍可持续数月至数年,记忆力、执行力下降,甚至发展为痴呆,丧失独立生活能力,增加意外风险,加重家庭与社会负担[4-5]。

POD的发生机制目前尚未明确,而了解POD的发生机制对于寻找防治POD的潜在靶点具有十分积极的意义。在人体肠道内分布着大量细菌,近年来,随

[基金项目] 南京市卫生科技发展项目(YKK20250)
[通信作者] 乔长青,E-mail:759330432@qq.com

着肠-脑轴机制的提出,越来越多的研究认为,肠道菌群结构与中枢神经系统疾病的发生及认知功能的改变密切相关[6-8]。目前,关于POD患者肠道菌群变化情况的相关研究大多停留在动物实验[9-10]。本研究选取89例接受PFNA手术的老年患者为研究对象,重点关注POD患者的肠道菌群变化情况,通过在老年PFNA患者中进行临床验证,不仅填补了从动物实验到临床研究的空白,还有助于为临床上防治POD寻找新的靶点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2024年1月至2025年3月在南京江北医院行单侧PFNA手术的89例老年患者为研究对象。在术后1 d、2 d及3 d,由麻醉医师使用意识模糊评估法(confusion assessment method,CAM)[5]对患者进行评估,每日早晚各一次,当有一次CAM评分≥22分,即可确诊POD。根据术后是否发生POD,将患者分为POD组(31例)和非POD组(58例)。采用PASS 15.0软件进行样本量计算,根据本研究预试验得出的初步结果,为使本研究主要观察指标2组患者手术后shannon指数差异有统计学意义(P<0.05),α和1-β分别设为0.05和0.8,样本丢失率为10%,得出每组至少需24例,本研究选取的样本量符合要求。2组患者的年龄,性别,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists,ASA)分级,体质量指数,手术侧别,文化程度,手术时间,术中出血量,使用的抗生素种类、剂量及时长,术后镇痛方案,术后进食时间及营养支持方式比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。本研究已经南京江北医院医学伦理委员会批准(批准号:2024-LS-016),患者及其家属对本研究均知情同意。

纳入标准:①股骨近端骨折行单侧PFNA手术;②年龄65~90岁;③腰麻下行择期手术。排除标准:①术前腹泻、便秘或不洁饮食;②ASA分级Ⅳ~Ⅴ级;③合并精神疾病或阿尔茨海默病;④术前1个月或术后3 d内使用益生菌或微生态制剂;⑤术前合并认知功能障碍;⑥合并腰麻禁忌证;⑦无法在规定时间内采集到标本。

1.2 方法

所有患者术前均禁食禁饮,麻醉前开放上肢静脉血管,给予3 L/min的鼻导管吸氧,连接麻醉监护仪监测无创血压、心电图和脉搏血氧饱和度。患者取左侧卧位,在常规消毒、铺单和局部麻醉后,取腰3~4间隙行腰麻穿刺,见脑脊液顺畅流出后,注入重比重的0.5%布比卡因1.8 mL,待腰麻效果确切后行单侧PFNA手术。分别采集患者术前12 h内和术后48~72 h的粪便标本,放于无菌试管并置入-80 ℃冰箱保存,使用华大基因股份有限公司的16S rRNA检测技术进行肠道菌群分析。

1.3 观察指标

统计并比较2组患者手术前后的shannon指数(兼顾物种丰富度与均匀度,数值越高代表群落物种越多且分布越均衡)、chao1指数(侧重物种丰富度,对稀有物种敏感,数值越高说明物种总数越多)、肠道菌群门水平(放线菌门、厚壁菌门、变形菌门及拟杆菌门)相对丰度及属水平(萨特氏菌属、葡萄球菌属、变形杆菌属、梭状芽孢杆菌属、双歧杆菌属、柔嫩梭菌属及拟杆菌属)相对丰度。统计并比较2组患者术后3 d内恶心呕吐、便秘、腹胀和腹泻等胃肠道不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

所有数据均采用SPSS 26.0软件进行分析,计数资料采用率(%)表示,组间比较采用χ^2检验;对于符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验,P<0.05为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者手术前后的shannon指数和chao1指数比较

2组患者术前的shannon指数和chao1指数比较,差异无统计学意义(P>0.05);而在术后,POD组患者的shannon指数和chao1指数均显著低于非POD组(P<0.05),见表1。

表1 2组患者手术前后的shannon指数和chao1指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	shannon指数		chao1指数	
		术前	术后	术前	术后
POD组	31	5.21±1.14	3.36±0.96	469.25±123.18	342.81±116.04
非POD组	58	5.45±1.16	4.89±1.06	480.24±125.94	425.80±121.18
t		0.936	6.699	0.395	3.123
P		0.352	<0.001	0.694	0.002

2.2 2组患者手术前后肠道菌群门水平相对丰度比较

2组患者术前的放线菌门、厚壁菌门、变形菌门及拟杆菌门相对丰度比较,差异均无统计学意义(P>0.05);而在术后,POD组患者的放线菌门及拟杆菌门相对丰度均显著低于非POD组(P<0.05),厚壁菌门及变形菌门相对丰度均显著高于非POD组(P<0.05),见表2。

2.3 2组患者手术前后肠道菌群属水平相对丰度比较

2组患者术前的萨特氏菌属、葡萄球菌属、变形杆菌属、梭状芽孢杆菌属、双歧杆菌属、柔嫩梭菌属及拟杆菌属相对丰度比较,差异均无统计学意义(P>0.05);而在术后,POD组患者的萨特氏菌属、葡萄球菌属、变形杆菌属及梭状芽孢杆菌属相对丰度均显著高于非

表2 2组患者手术前后肠道菌群门水平的相对丰度比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	n	放线菌门		厚壁菌门		变形菌门		拟杆菌门	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
POD组	31	43.95±8.53	33.65±8.23	47.52±6.96	51.85±7.53	14.12±3.84	19.95±4.56	21.95±4.21	14.65±3.46
非POD组	58	45.56±8.42	40.86±9.12	48.15±7.29	45.94±6.89	13.65±3.43	15.13±3.96	23.21±4.53	18.57±3.93
t		0.856	3.673	0.395	3.732	0.591	5.187	1.281	4.668
P		0.395	<0.001	0.694	<0.001	0.556	<0.001	0.204	<0.001

POD组(P<0.05),双歧杆菌属、柔嫩梭菌属及拟杆菌属相对丰度均显著低于非POD组(P<0.05),见表3。

表3 2组患者手术前后肠道菌群属水平的相对丰度比较($\bar{x}\pm s$,%)

肠道菌群属		POD组(n=31)	非POD组(n=58)	t	P
萨特氏菌属	术前	8.02±1.45	8.32±1.51	0.905	0.368
	术后	16.78±3.21	11.54±2.56	8.408	<0.001
葡萄球菌属	术前	13.12±2.46	12.46±2.30	1.259	0.211
	术后	20.87±4.37	15.34±3.70	6.302	<0.001
变形杆菌属	术前	8.42±1.51	8.97±1.56	1.602	0.113
	术后	14.59±3.12	10.38±2.19	7.423	<0.001
梭状芽孢杆菌属	术前	10.50±2.40	10.23±2.29	0.521	0.604
	术后	26.76±4.98	17.75±3.56	9.864	<0.001
双歧杆菌属	术前	47.98±6.89	49.10±6.10	0.789	0.433
	术后	30.08±5.46	42.38±6.83	8.651	<0.001
柔嫩梭菌属	术前	16.44±3.39	15.95±3.22	0.672	0.504
	术后	10.45±2.36	13.28±2.45	5.258	<0.001
拟杆菌属	术前	34.82±4.98	33.97±4.76	0.790	0.432
	术后	26.17±3.42	33.58±4.23	8.391	<0.001

2.4 2组患者术后胃肠道不良反应发生情况比较

POD组患者术后3 d内的胃肠道不良反应发生率显著高于非POD组(χ^2=5.035,P=0.025),见表4。

表4 2组患者术后胃肠道不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	n	恶心呕吐	便秘	腹胀	腹泻	合计
POD组	31	4(12.90)	3(9.68)	1(3.23)	1(3.23)	9(29.03)
非POD组	58	2(3.45)	1(1.72)	1(1.72)	1(1.72)	5(8.63)

3 讨论

手术是治疗老年股骨近端骨折的首选方案,而PFNA作为一种微创内固定技术,因其生物力学稳定性强、手术时间短及出血量少等优势,已成为临床应用最广泛的术式[11-12]。然而,老年PFNA手术患者常合并多种基础病,术前常伴疼痛、营养不良,POD核心易感因素较多且发生率较高。而POD作为最常见的中枢神经系统并发症,已成为影响患者预后的关键因素。

肠道菌群作为连接肠道与中枢神经系统的关键桥梁,在中枢神经系统疾病发生发展中的作用逐渐受到关注,其通过免疫激活、代谢紊乱、神经内分泌及迷走神经通路等多种途径,参与调节中枢神经系统功能,与阿尔茨海默病、帕金森病及抑郁症等神经精神疾病的发生密切相关[13-15]。在正常情况下,肠道菌群通过合成短链脂肪酸、色氨酸代谢物及神经活性物质,维持血脑屏障完整性、抑制小胶质细胞过度激活、调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,从而保护脑功能[7-8]。

PFNA手术作为一种强烈的应激源,可通过多种途径加剧肠道菌群失衡:术前禁食导致肠道营养供应不足,破坏菌群生存环境;术中创伤引发全身炎症反应,促使促炎细胞因子释放,抑制益生菌生长;此外,术后疼痛、睡眠障碍及活动受限等也会通过神经内分泌通路影响肠道蠕动和菌群定植。肠道菌群稳态的破坏(即菌群失调)可能是术后谵妄的重要诱因[16-17]。然而,目前关于肠道菌群与POD的关联研究仍存在明显局限性,老年PFNA患者的肠道菌群变化是否存在特殊性,以及这些变化如何通过肠-脑轴影响谵妄发生,均缺乏系统性研究。季红敏等[18]对化疗患者的研究提示,口服益生菌制剂能够显著提高肠道菌群多样性,显著改善认知功能。Li等[19]的研究提示,肠道菌群多样性降低会造成大脑内皮功能障碍,进而导致认知功能下降。菌群多样性的评估需借助专业量化指标,shannon指数和chao1指数均是反应菌群多样性的常用指标,shannon指数和chao1指数越高,表明菌群的多样性越高[4]。本研究中,POD组患者术后的shannon指数和chao1指数均显著低于非POD组,提示术后POD老年患者的肠道菌群多样性下降更明显,这可能是由于手术应激扰乱肠道微生态平衡后,POD老年患者的认知储备、免疫功能更低,手术应激的影响更强,故菌群多样性降幅更显著。

基于动物实验的研究提示,放线菌门、拟杆菌门、厚壁菌门及变形菌门等与认知功能改变密切相关[10,20]。本研究中,POD组患者的放线菌门及拟杆菌门相对丰度均显著低于非POD组,厚壁菌门及变形菌门相对丰度均显著高于非POD组,提示PFNA术后POD老年患者存在肠道菌群门水平失调,这可能是由于POD患者自身基础菌群相较于非POD患者稳定性更差,手术应激导致的全身反应更强烈,术后肠道生理状态恢复不佳,更易出现优势菌受抑、条件致病菌增殖的菌群门水平失调。

在肠道内存在着多种有益菌属,例如柔嫩梭菌属、双歧杆菌属及拟杆菌属等,不仅可以增强肠道免疫功能、为机体提供营养、维护肠道菌群稳定及黏膜完整,还有利于改善认知功能[4]。Lim等[21]的研究发现,萨特氏菌属可以导致消化系统炎症反应,进而引

发消化障碍;而葡萄球菌属、变形杆菌属及梭状芽孢杆菌属等则可以反应早期认知功能改变。本研究中,POD组患者的萨特氏菌属、葡萄球菌属、变形杆菌属及梭状芽孢杆菌属相对丰度均显著高于非POD组,双歧杆菌属、柔嫩梭菌属及拟杆菌属相对丰度均显著低于非POD组,提示PFNA术后POD老年患者存在肠道菌群属水平改变,这可能是因为POD患者基础生理储备相较于非POD患者更薄弱,手术应激的影响更显著,且肠-脑轴的恶性循环效应更突出,因此,更易出现有害菌属增殖、有益菌属减少的菌群属水平异常改变。

此外,本研究中POD组患者胃肠道不良反应发生率显著高于非POD组,这可能是由于POD患者受手术应激影响,肠道菌群多样性改变及微生态失调更显著,不仅直接使其胃肠道不良反应发生率远高于非POD患者,还通过肠-脑轴进一步诱发更明显的中枢神经系统功能障碍[18]。

综上所述,POD可能会引发老年PFNA患者肠道菌群多样性下降及胃肠道不良反应,总体表现为POD患者的有益菌减少、条件致病菌增多,肠道菌群门水平及属水平结构异常也可能参与了POD的发生,这为防治POD提供了一种新思路和新方法。同时,本研究也有一定不足,仅选取南京江北医院进行单中心研究,且样本量较少;再者,术后粪便采集时间为术后48~72 h,其菌群结构也可能反映手术应激和围术期干预的急性影响,而非一定是导致POD发生的原因;此外,未进行深入研究确认哪些特定菌群会引发POD,为明确老年PFNA手术POD患者的肠道菌群变化情况,还需进行多中心、大样本及深入研究。

[参考文献]

[1] 顾 克,王 浩,陈铁胜,等. 体质量指数对老年股骨近端防旋髓内钉手术后舒芬太尼镇痛效果的影响[J]. 局解手术学杂志,2025,34(6):540-543. doi:10.11659/jjssx.07E024084.

[2] Thedim M, Vacas S. Postoperative delirium and the older adult: untangling the confusion[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2024, 36(3): 184-189. doi:0.1097/ANA.0000000000001184.

[3] Lee SH, Lim SW. Risk factors for postoperative delirium after colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Colorectal Dis, 2020, 35(3): 433-444. doi: 10.1007/s00384-019-03436-5.

[4] 梁嘉敏,杨子健,杨吉武,等. 老年髋关节置换术后谵妄患者肠道菌群结构变化研究[J]. 国际医药卫生导报,2022,28(7):957-961. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2022.07.016.

[5] 唐秀芳,王宏刚,邢海林. 腹腔镜结直肠癌根治术患者术后谵妄的预测模型[J]. 临床麻醉学杂志,2025,41(4):346-351. doi:10.1208/jca.2025.04.002.

[6] 刘旭升,刘鉴霄,彭 博,等. 肠道菌群在术后谵妄中的作用机制及其防治策略研究进展[J]. 华西医学,2025,40(4):659-664. doi:10.7507/1002-0179.202409119.

[7] 王 茜,苏学森,张文颉. 基于高通量测序分析术前肠道菌群在老年患者膝关节置换术术后谵妄的作用[J]. 标记免疫分析与临床,2025,32(4):833-841. doi:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2025.04.033.

[8] 李海洋,彭国璇,黄明智. 肠道菌群调节神经递质影响术后谵妄的研究进展[J]. 中国临床医生杂志,2024,52(11):1283-1286. doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2024.11.006.

[9] Sanguinetti E, Collado MC, Marrachelli VG, et al. Microbiome-metabolome signatures in mice genetically prone to develop dementia, fed a normal or fatty diet[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4907. doi:10.1038/s41598-018-23321-5.

[10] 伍晓莹,王广治,韩双印,等. 肠道菌群紊乱在老龄小鼠POCD发生中的作用:与小肠Treg细胞和Th1/Th2细胞的关系[J]. 中华麻醉学杂志,2018,38(11):1318-1321. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2018.11.012.

[11] 郭 岳,闫 军,哈承志,等. 骨质疏松股骨转子间骨折老年患者应用骨水泥增强型PFNA的疗效观察[J]. 中华全科医学,2024,22(2):240-243. doi:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.003444.

[12] 臧夕梁,潘月海,沈林华,等. PFNA内固定术与DAA人工股骨头置换术治疗老年股骨粗隆间骨折的临床效果比较[J]. 保健医学研究与实践,2025,22(4):69-75. doi:10.11986/j.issn.1673-873X.2025.04.11.

[13] 林 晨,戴 霓,胡洁琼,等. 抑郁障碍患者肠道菌群相对丰度与认知功能的相关性[J]. 临床精神医学杂志,2024,34(4):294-297. doi:10.3969/j.issn.1005-3220.2024.04.008.

[14] 王中莉,曾 明,任 芸,等. 脑卒中后认知与非认知功能障碍患者肠道菌群特征的差异研究[J]. 浙江医学,2024,46(6):581-587. doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2024.46.6.20231314.

[15] 李荣华,徐敏逸,张建楠,等. 电针治疗对老年患者髋部骨折术后谵妄的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2025,41(7):703-708. doi:10.12089/jca.2025.07.005.

[16] Zhang Y, Baldyga K, Dong Y, et al. The association between gut microbiota and postoperative delirium in patients [J]. Transl Psychiatry, 2023, 13(1): 156. doi:10.1038/s41398-023-02564-1.

[17] Zhang SH, Jia XY, Wu Q, et al. The involvement of the gut microbiota in postoperative cognitive dysfunction based on integrated metagenomic and metabolomics analysis[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(6): e0310423. doi:10.1128/microbiolspec.03104-23.

[18] 季红敏,李秀川,刘春芳,等. 乳腺癌病人化疗期间口服益生菌制剂对肠道菌群和认知功能障碍的影响[J]. 肠外与肠内营养,2024,31(2):92-100. doi:10.16151/j.1007-810x.2024.02.004.

[19] Li S, Shao Y, Li K, et al. Vascular cognitive impairment and the gut microbiota [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 63(4): 1209-1222. doi: 10.3233/JAD-180027.

[20] 穆卡然·艾买江,吴美薇,李 娜,等. 高尿酸血症轻度认知功能障碍模型大鼠肠道菌群变化[J]. 中国药理学通报,2021,37(11):1599-1606. doi:10.12360/CPB202101040.

[21] Lim MY, You HJ, Yoon HS, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome [J]. Gut, 2017, 66(6): 1031-1038. doi:10.1136/gutjnl-2016-311819.

(编辑:魏 源)