神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001393

抗精神病药预防老年术后谵妄的疗效与安全性系统评价

廖玉麟，岳冀蓉，邓传瑶，高浪丽，谢冬梅
（四川大学华西医院老年医学中心，成都 610041）

【摘 要】**目的**：评价抗精神病药预防老年术后谵妄的疗效及安全性。**方法**：计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验数据库（2015 年第 10 期）、PubMed、Medline、Embase、中国期刊全文数据库（CNKI）、维普数据库、万方数据库，检索时间均从建库至 2015 年 10 月。纳入所有抗精神病药预防老年术后谵妄的安慰剂随机对照研究。采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果**：最终纳入 6 个随机对照研究，共 1 355 例患者。Meta 分析结果显示：与安慰剂相比，预防性使用抗精神病药能降低老年术后谵妄的发生率，差异具有统计学意义（*RR*=0.47，95%*CI*=0.33~0.67，*P*=0.030）；但在缩短住院时间（*MD*=-0.02，95%*CI* =-0.63~0.58，*P*=0.450）及减少死亡率上，两者无统计学差异。**结论**：现有证据表明，预防性使用抗精神病药能降低老年术后谵妄发生率，但不能缩短谵妄持续时间、住院时间及降低死亡率。受纳入研究数量和质量所限，上述结论可能存在偏倚，需开展更多高质量研究予以验证。

【关键词】谵妄；术后；抗精神病药；预防；系统评价；Meta 分析
【图书分类号】R749 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-12-30

Safety and efficacy of antipsychotic drug in the treatment of postoperative delirium: a systematic review and Meta-analysis

Liao Yulin, Yue Jirong, Deng Chuanyao, Gao Langli, Xie Dongmei
(Department of Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University)

【Abstract】***Objective***: To assess the efficacy and safety of antipsychotic drug for preventing postoperative delirium. ***Methods***: The Cochrane Library (Issue 8, 2015), Medline, Embase, Some related journals the related references were also searched and tracked. ***Results***: Six studies (1355 patients) met the inclusion criteria for analysis. Antipsychotic durg reduced the incidence of postoperative delirium when compared with placebo (*RR*=0.47, 95%*CI*=0.33 to 0.67, *P*=0.030). However, there was no statistically significant difference in length of stay (*MD*=-0.02, 95%*CI*=-0.63 to 0.58, *P*=0.450) and the mortality when comparing antipsychotic drug with placebo (*P*>0.05). ***Conclusion***: Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of post-operative delirium in elderly patients, but not the duration of delirium, length of stay and the mortality.

【Key words】delirium; postoperative; antipsychotic drug; prophylaxis; systemic review; Meta-analysis

谵妄是一种急性、可逆性精神障碍，以精神状态的急性改变、注意力障碍、思维混乱及不同程度的意识水平障碍为主要特点，病程具有波动性。谵妄多见于老年外科术后患者，国外研究报道，谵妄在老年人外科术后的发生率高达 37%~46%[1-3]。我国有学者报道术后谵妄的发生率为 11.8%[4]。一般认为术后 2~7 d 之内容易发生谵妄[5]。老年人发生术后谵妄不仅延长患者的住院时间，增加住院治疗费用，导致认知功能下降，而且增加患者死亡风险，是患者术后发生不良事件的独立危险因素[6-9]。

基于术后谵妄的高发生率及其严重后果，预防术后谵妄显得尤为重要。针对谵妄发生的危险因素，当前研究已经证实一些非药物综合干预手段如改善睡眠、改善视听障碍、纠正脱水、管理疼痛等能明显降低术后谵妄发生率[10]。但对于是否能用抗精

作者介绍：廖玉麟，Email：yulinliao_2015@163.com，研究方向：老年医学，谵妄。
通信作者：岳冀蓉，Email：yuejirong11@hotmail.com
基金项目：四川省科技厅科技国际合作项目（编号：2015HH0024）；厄玛保罗米尔斯坦老年健康专项和 MMAAP 基金会资助（编号：1403014）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170912.1037.006.html（2017-09-12）

神病药物预防术后谵妄，目前尚存在争议[10-12]。因此，本研究将严格采用系统评价方法，对各种抗精神病药预防术后谵妄的疗效及安全性进行评价及 Meta 分析，以期为其临床应用提供更可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 所有抗精神病药预防术后谵妄的安慰剂随机对照研究（randomized control trial，RCT），限制为中文及英文语种，研究时间、地点不限。排除标准：①治疗性研究、队列研究、历史对照研究、会议摘要等；②非术后谵妄的相关研究；③无法获得资料的文献。

1.1.2 研究对象 纳入年龄≥60 岁的手术患者；排除术前已经发生谵妄的患者。

1.1.3 干预措施 试验组的干预措施为抗精神病药物，对照组为安慰剂。除抗精神病药物外，其他背景治疗（如手术、护理及对症支持治疗等）两组均相同。

1.1.4 结局指标 主要结局指标：①谵妄发生率；②谵妄持续时间（d）。次要结局指标：①住院时间（d）；②死亡率。

1.2 文献检索

电子检索英文数据库 Cochrane 图书馆临床对照试验数据库、PubMed、Medline、Embase 等及中文数据库 CNKI、维普、万方等，检索时间截止 2015 年 8 月 31 日，限制英文和中文语种。英文数据库以 ‘delirium’ ‘acute confusional state’ ‘organic brain syndrome’ ‘postoperative’ ‘antipsychotic drug’ ‘antipsychotics’ ‘prophylaxis’ ‘placebo’ ‘randomized controlled trial’ 等为检索词；中文数据库以“谵妄”“术后”“抗精神病药”“安慰剂”等作为检索词进行自由检索和主题检索。同时手工检索相关资料并追踪参考文献。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由 2 位评价者按照预先制定的纳入与排除标准独立筛选文献、评价纳入研究的方法学质量及提取数据，如存在分歧则征求第三方意见。资料提取采用统一的数据提取表，提取内容主要包括：①纳入研究的基本信息，如研究题目、研究者、研究发表的时间等；②研究设计类型及质量评价的关键要素；③试验组与对照组的基本情况，如样本量、性别比例、年龄、干预措施及其剂量、疗程、给药途径及诊断标准；④结局指标及不良反应。如试验数据缺失则与作者联系获得。纳入研究的方法学质量采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 针对 RCT 的偏倚风险评估工具进行评价。

1.4 统计方法

采用 RevMan 5.3 软件进行分析。计数资料采用相对危险度（*RR*）及其 95%*CI* 为效应统计量，计量资料采用均数差（*MD*）或标准化均数差（*SMD*）及其 95%*CI* 为效应统计量。当研究间同质性较好（I^2<50%，*P*>0.100）时，采用固定效应模型进行 Meta 分析；当研究间异质性较大时（I^2>50%，*P*<0.100）时，采用随机效应模型进行 Meta 分析，谨慎解释结果。

2 结 果

2.1 检索结果

初步检索出相关文献 1 223 篇，剔除重复文献、排除无关文献 1 131 篇，剩余 92 篇文献根据纳入、排除标准进行初筛，排除治疗性研究、无对照组的研究及无法获得全文的文献 79 篇，剩余 12 篇文献进入复筛，经逐层筛选后最终纳入 6 篇 RCT[12-17]，具体筛选流程如图 1 所示。

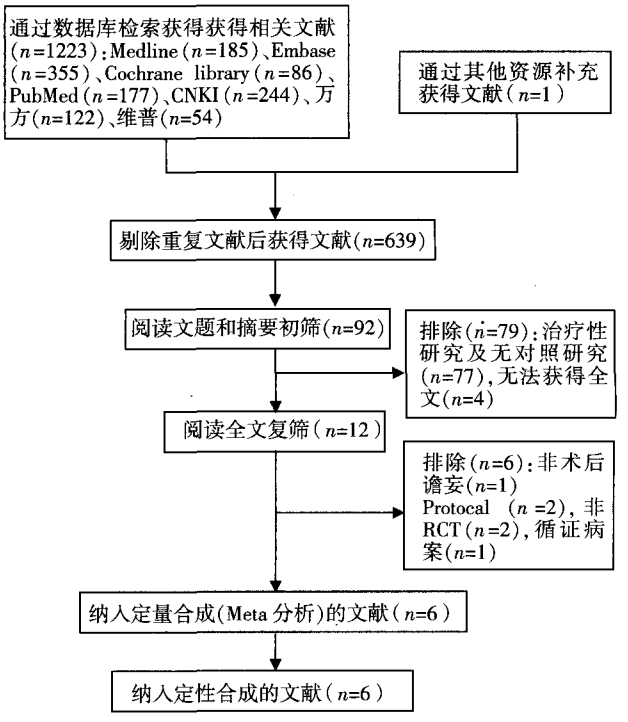


图 1 文献筛选流程图

Fig.1 Process of literature screening and results

2.2 纳入研究的基本特征及方法学质量评价

纳入的 6 项 RCT，分别为氟哌啶醇[12-13,17]、利培酮[14,16]、奥氮平[15]与安慰剂比较。其中，氟哌啶醇的剂量从 0.5~5.0 mg 不等，疗程也由单次顿服到连服 5 d 不等；1 项研究[14]为分别在手术前后 1 d 舌下含服 1 mg 利培酮，各研究的基本特征见表 1。另外，5 项研究采用计算机产生随机序列[13-17]，1 项研究未描述[12]，6 项研究均隐藏完善，4 项研究实施盲法[13,15-17]，2 项研究未提及是否盲法[12,14]，具体质量评价见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 谵妄发生率 6 个 RCT 均报道了谵妄发生率，Meta 分析结果显示试验组谵妄发生率低于对照组，且具有统计学意义（*RR*=0.47，95%*CI*=0.33~0.67，*P*=0.030），如图 2 所示。

2.3.2 谵妄持续时间 3 个 RCT 报道了谵妄持续时间[13,15-16]，

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	手术类型	基础疾病	例数（I/C）	男女比例（男/女）	年龄（岁）	干预措施		观察时间	诊断标准
						治疗组	对照组		
Kaneko 1999[10]	部分胃切除术，全胃切除术，结肠切除术	缺血性心脏病，高血压，呼吸道疾病，糖尿病，肝脏疾病	38/40	50/28	I：72.4±8.2 C：73.1±9.3	氟哌啶醇 5 mg iv qn POD a1-5	安慰剂	5 d	DSM-Ⅲ-Re
Kalisvaart 2005 [11]	髋部骨折或关节置换术	APACHEⅡb 评分： I：13.44±3.2 C：13.27±3.1	78/20	59/39	I：78.71±6.04 C：79.57±6.27	氟哌啶醇 0.5 mg po tid pre-POD 3	安慰剂	6 d	DSM-IVe
Prakanrattana 2007[12]	CABGc或血管手术	高血压，糖尿病，脑血管疾病，肾衰，房颤	63/63	74/52	I：61.3±9.7 C：60.7±9.8	利培酮 1 mg po qd POD1	安慰剂	未描述	CAM-ICUf
Larsen 2010[13]	髋/膝关节手术	未报道	243/252	183/217	I：73.4±6.1 C：74.0±6.2	奥氮平 5 mg po qd pre & POD1	安慰剂	8 d	DSM-Ⅲ-R CAMf DRSg
Hakim 2012 [14]	CABG CVRd	陈旧性心梗，心功能不全，房颤，贫血	51/50	51/50	I：>65 岁 C：>65 岁	利培酮 0.5 mg po q12 h POD	安慰剂	未描述	DSM-Ⅳ
Wang 2012 [15]	腹部、骨科	高血压，冠心病，糖尿病，中风，心律失常，肝、肾功能不全	229/228	288/169	I：74.0±5.8 C：74.4±7.0	氟哌啶醇 1.7 mg iv qd POD	安慰剂	28 d	CAM-ICU

注：a. PODx(postoperative day)，术后第 x 天；b.APACHEⅡ(acute physiology age and chronic health examination Ⅱ score)，急性生理功能和慢性健康状况评分Ⅱ；c. CABG(coronary artery bypass graft)，冠状动脉旁路搭桥术；d. CVR(cardiac valve replacement)，心脏瓣膜置换术；e. DSM-Ⅳ/DSM-III-R：美国精神障碍诊断和统计手册第 4 版/第 3 版修订版；f. CAM(confusion assessment method)，谵妄评定方法；g. DSR(delirium rating scale)，谵妄评定量

表 2 纳入研究的偏倚风险评估

Tab.2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性（退出/失访）	选择性报告	其他偏倚来源
Kaneko 1999[10]	不清楚	低	不清楚	低（2.5%）	高	高，非 ITT
Kalisvaart 2005[11]	低	低	低	不清楚（11.1%）	低	不清楚
Prakanrattana 2007[12]	低	低	不清楚	低	低	不清楚
Larsen 2010[13]	低	低	低	不清楚（19.2%）	低	高，非 ITT
Hakim 2012[14]	低	低	低	低	低	低
Wang 2012[15]	低	低	低	低（0.88%）	高，明显基线不平衡	高

异质性检验显示 P=0.000，提示研究间异质性较大。其中 Larsen 等[15]（MD=0.60，95%CI=0.10~1.10）和 Hakim[16]（MD=0.00，95%CI=-1.17~1.17，P=1.000）的研究结果显示试验组和对照组的谵妄持续时间无统计学差异，而 Kalisvaart 等的研究[13]结果提示抗精神病药组的谵妄持续时间短于对照组，差异具有统计学意义（MD=-6.40，95%CI=-9.38~-3.42，P=0.000）。

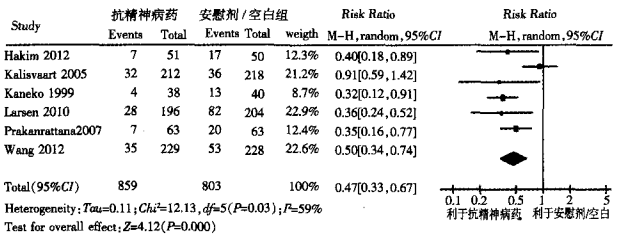


图 2 抗精神病药物组与安慰剂/空白对照组对谵妄发生率比较的 Meta 分析

Fig.2 Meta-analysis forest map of incidence of delirium between antipsychotic drug and placebo

2.3.3 住院时间 4 个研究报道了住院时间[13-14,16-17]，Meta 分析结果显示试验组与对照组间住院时间无统计学差异（MD=-0.02，95%CI=-0.63，0.58，P=0.450），如图 3 所示。

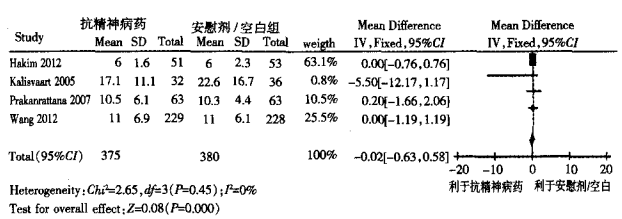


图 3 抗精神病药物组与安慰剂/空白对照组住院时间比较的 Meta分析

Fig.3 Meta-analysis forest map of hospital stay between antipsychotic drug and placebo

2.3.4 死亡率 仅 2 个研究报道了死亡率[16-17]。其中 Hakim 等[16]（RR=1.96，95%CI=0.18~20.94，P=0.580）和 Wang 等[17]（RR=

0.33，95%*CI*=0.07~1.63，*P*=0.170）的研究结果均显示试验组与对照组死亡率无统计学差异。

3 讨 论

上述研究结果显示：与安慰剂比较，预防性使用抗精神病药能降低老年人术后谵妄的发生率；然而在缩短谵妄持续时间、住院时间及减少死亡率上，抗精神病药无明显疗效。

本系统评价纳入的 6 个研究分别来自日本、美国、泰国、埃及和中国，均研究预防性使用抗精神病药对老年人术后谵妄的影响，但研究间结果异质性较大。异质性可能来源于以下几个方面：第一，研究人群谵妄发生风险不一致。以上研究人群手术类别不同，以及术前疾病的严重程度、认知功能等其他临床情况的差异导致各个研究间的人群发生谵妄的风险各异。有研究表明，髋部手术较其他类型手术发生术后谵妄的风险高[9]；也有研究表明原有认知功能障碍的患者，更容易发生术后谵妄[2]。另外，高、低不同风险的患者对干预措施的敏感性不同，因此有必要采用统一有效的风险分层方法，对研究人群进行危险分层[18-19]。在纳入的 6 个研究中，Kalisvaarts 依据视力损害、疾病严重程度（APACHE Ⅱ）、认知功能（MMSE）及脱水指数评估患者的谵妄风险，并纳入中度以上风险的患者[13]；Larsen 采用 ASA 进行基线水平的评估，并排除认知功能障碍的患者[15]；Hakim 以亚临床谵妄患者为研究对象[16]；其余的3个研究则仅提及以年龄和手术类别作为纳入标准[12,14,17]；大部分的研究未进行术前认知功能的评估。第二，干预措施的种类、所用剂量疗程、给药方式及时机各不相同。大部分研究均未提供所用剂量和疗程的具体依据，多为单次给药，最长疗程也仅为 5 d。目前相关指南尚缺乏针对谵妄预防性使用抗精神病药的剂量推荐[11]，因此目前尚无证据证明这些研究的给药方案是否均达到了有效的血药浓度，这也可能是造成结果异质性较大的原因。第三，谵妄的诊断和评估方法各异。纳入的研究主要依据 DSM-Ⅳ或 DSM-Ⅲ及其修订版 DSM-Ⅲ-R，或者采用 CAM、DRS 进行谵妄诊断或筛查，尽管上述方法均为谵妄的有效诊断或筛查方法，但上述方法诊断谵妄的敏感性和特异性存在差异[11,20]。因此，谵妄的诊断方法不同可能会导致谵妄发生率产生较大的异质性。另外，基于谵妄具有波动性和可逆性的特点，且术后谵妄主要发生于术后 24~72 h[1]，因此对研究对象进行谵妄评估的时机和频率也可能会对谵妄发生率的统计产生影响。Kaneko 的研究中，谵妄的评估仅在术后第 5 天进行，可能会导致某些一过性谵妄的漏诊。第四，其中 3 个 RCT[13,16-17]的研究一旦诊断为谵妄，无论是试验组还是对照组的患者，均使用氟哌啶醇或所研究药物进行干预，这可能会对次要结局指标如谵妄持续时间造成混杂，从而产生较大的异质性。

本系统评价的研究结果，与国际上其他相关的系统评价的研究结论有相似之处，Teslyar[21]、Gilmore[22]和 Fox[23]等都认为抗精神病药降低术后谵妄的发生率。另外，Fox 采用 Meta-回归分析也证实了研究对象间基线水平的差异是导致谵妄发生率异质性较大的原因。与 Teslyar 和 Fox 的研究不同的是，这篇研究除了谵妄的发生率之外，还对谵妄的持续时间、住院时间及死亡率作了系统性地评价和荟萃分析，能更全面地评估抗精神病药用于预防谵妄的疗效与安全性。除此之外，这篇系统评价还纳入了 Hakim[16]等人这篇 RCT。Hakim 等人这篇 RCT 纳入的研究对象为亚临床谵妄患者，而亚临床谵妄的人群可以被认为是发生谵妄的高危人群。本研究发现，无论是否纳入和排除 Hakim 这篇研究，结论并没有发生变化。

本研究的局限之一在于未对不良反应进行系统评价及 Meta 分析，这也是相关系统评价和 Meta 分析的共同缺点。然而，大多数相关原始研究没有提供不良反应方面的数据，或是各研究报道的不良反应各异、特异性差，无法进行汇总分析。本系统评价所纳入的原始研究并未报道严重的不良反应，可能的原因是这些研究使用的剂量普遍较正常使用剂量低所致。事实上，由于抗精神病药的 D2 受体和 α-受体阻滞作用及抗胆碱能效应，常常发生锥体外系反应、QT 间期延长、低血压及认知功能下降等不良反应，甚至有研究表明，用于谵妄的抗精神病药物会诱发谵妄，并且会增加老年人中风发生率和死亡率[24]。因此，尽管本研究发现短期使用抗精神病药物可以降低术后谵妄的发病率，但由于纳入研究的证据级别不高，异质性大，因此该结果解释应慎重。另外，考虑抗精神病药物的不良反应，目前欧美谵妄预防的循证指南并不推荐使用抗精神病药预防谵妄[11,24]。除此之外，由于无法获得相关文献的全

文[25-26]，因此该系统评价缺乏中文发表的 RCT，因此存在一定的地区和语言偏倚。

综上所述，目前证据显示预防性使用抗精神病药能降低老年人术后谵妄发生率，但对谵妄持续时间、住院时间、死亡率等无明显改善；鉴于抗精神病药可能出现的严重不良反应，本系统评价所纳入的研究样本量普遍偏低、研究间异质性较大，临床上对老年人使用抗精神病药时，需权衡利弊，并尽量小剂量短期使用。今后尚需要更多高质量、大样本的研究证实抗精神病药用于预防谵妄的疗效与安全性，尤其需要更多关于使用抗精神病药预防术后谵妄的效益-风险比的研究。

参 考 文 献

[1] Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium[J]. Minerva anestesiologica, 2011, 77(4): 448-456.

[2] Vasilevskis E, Han J, Hughes C, et al. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2012, 26(3): 277-287.

[3] Inouye SK, Westendorp R, Saczynski JS, et al. Delirium in elderly people [J]. Lancet, 2014, 383(9920): 911-922.

[4] 张永乐，窦东梅，张世清，等. 老年患者术后谵妄危险因素分析[J]. 中国全科医学，2006，9(9)：717-718.

[5] 张兰君. 老年患者术后谵妄临床分析及对策[J]. 解放军护理杂志，2006，23(8)：59-60.

[6] Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium[J]. N Engl J Med, 2012, 367(1): 30-39.

[7] Liang CK, Chu CL, Chou MY, et al. Interrelationship of postoperative delirium and cognitive impairment and their impact on the functional status in older patients undergoing orthopaedic surgery: a prospective cohort study[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e110339.

[8] Inouye SK, Edward RM, Eran DM. Doing damage in delirium: the hazards of antipsychotic treatment in elderly people[J]. Lancet Psychiatry, 2014, 1(3): 12-15.

[9] Rudolph JL, Marcantonio ER. Postoperative delirium: acute change with long-term implications[J]. Anesth Analg, 2011, 112(5): 1202-1211.

[10] Khan BA, Zawahiri M, Campbell NL, et al. Delirium in hospitalized patients: implications of current evidence on clinical practice and future avenues for research-a systematic evidence review[J]. J Hosp Med, 2012, 7(7): 580-589.

[11] Delirium: Diagnosis, Prevention and Management[J]. London: National Clinical Guideline Centre, 2010.

[12] Kaneko T, Cai J, Ishikura T, et al. Prophylactic consecutive administration of haloperidol can reduce the occurrence of postoperative delirium in gastrointestinal surgery[J]. Yonago Acta Medica, 1999, 42(3): 179-184.

[13] Kalisvaart KJ, De Jonghe JFM, Bogaards MJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: A randomized placebo-controlled study[J]. J A Geriatr Soc, 2005, 53(10): 1658-1666.

[14] Prakanrattana U, PrapaitrakoolS. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery[J]. Anaesth and Intensive Care, 2007, 35(5): 714-719.

[15] Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial[J]. Psychosomatics, 2010, 51(5): 409-418.

[16] Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial[J]. Anesthesiology, 2012, 116(5): 987-997.

[17] Wang W, Li HL, Wang, DX, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial[J]. Crit Care Med, 2012, 40(3): 731-739.

[18] Kostas TR, Zimmerman KM, Rudolph JL. Improving delirium care prevention, monitoring, and assessment[J]. The Nurohospitalist, 2012, 3(4): 194-202.

[19] John AR, Sidney TB, Bogardus JR, et al. Multicomponent targeted intervention to prevent delirium in hospitalized older patients: What is the economic value[J]. Med Care, 2001, 39(27): 740-752.

[20] Grover S, Kate N. Assessment scales for delirium: A review[J]. World J Psychiatry, 2012, 2(4): 58-70.

[21] Teslyar P, Stock VM, Wilk CM, et al. Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of post-operative delirium in elderly patients: a meta-analysis[J]. Psychosomatics, 2013, 54(2): 124-131.

[22] Gilmore ML, Wolfe DJ. Antipsychotic prophylaxis in surgical patients modestly decreases delirium incidence-but not duration-in high-incidence samples: A meta-analysis[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2013, 35(4): 370-375.

[23] Fok MC, Sepehry AA, Frisch L, et al. Do antipsychotics prevent postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2015, 30(4): 333-44.

[24] American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(1): 142-150.

[25] 非心脏术后老年患者静脉应用小剂量氟哌啶醇可预防谵妄[J]. 中国社区医师，2011，27(44)：8.

[26] 王东信，李宏亮，王 微，等. 氟哌啶醇用于危重病人非心脏手术后谵妄预防的效果与安全性：前瞻性、随机双盲、安慰剂对照的多中心研究[C]. 广州：中华医学会第五次全国重症医学大会，2011.

（责任编辑：冉明会）