



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.001>

· 综述与讲座 ·

ICU 谵妄的高危因素

董道然 宗媛

【摘要】 谵妄是一种严重的急性意识和认知功能紊乱。据统计,高达 80% 的重症患者会出现谵妄的症状。谵妄可能由多种因素共同作用导致,包括患者潜在的内科或外科疾病、药物的不良反应及各种环境刺激(如噪音、光线和机械通气等)。谵妄的出现往往预示着患者将面临一系列不良后果,包括死亡率增加、ICU 住院时间延长、机械通气时间延长、住院费用增加及出院后认知功能受损等。因此,对谵妄危险因素的准确识别,有助于早期发现高危患者,进而提高其在 ICU、康复和出院后的生活质量。

【关键词】 谵妄; 重症监护室; 危险因素**【中图分类号】** R749.1 **【文献标识码】** A

谵妄是一种由多种因素引起、可逆的急性意识与认知功能障碍,以觉醒水平与认知功能的紊乱为主要特点,其常见症状包括意识清晰度下降、激越、视幻觉、思维紊乱、定向和记忆障碍^[1]。患者的基础疾病、药物治疗及各种刺激(如噪音、光线、机械通气)等可能引起谵妄^[2-3]。谵妄的存在预示着短期和长期的不利结局,如患者发病率与死亡率增加、ICU 住院时间延长、机械通气时间延长、住院费用增加及出院后的认知障碍等^[4-5]。《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》(DSM-5)将谵妄临床表现分为 3 个亚型,即兴奋型、抑制型和混合型^[6]。在一项 Meta 分析中发现,谵妄亚型的合并发生率(18 项研究)和患病率(31 项研究)均为 4%;在 ICU 环境中,抑制型的合并发生率和患病率分别为 11% 和 17%,混合型分别为 7% 和 10%^[1]。

重症监护医学学会(SCCM)关于预防和管理 ICU 成年患者疼痛、躁动/镇静、躁动、不活动和睡眠中断的临床实践指南(PADIS)中建议对谵妄进行常规评估^[2]。然而,由于对谵妄患者进行评估的复杂性、患者症状的变化与对抑制型和建立基线认知功能的忽视,其很难被及时诊断或治疗^[7]。因此了解谵妄及特定亚型的危险因素可能有助于研发风险评估模型,以预测模型进行药物预防/管理与有效的非药物干预措施,从而预防高危患者发生谵妄。本文将对 ICU 谵妄的高危因素进行总结,以期尽早发现并治疗谵妄,降低其对患者带来的危害。

一、谵妄的危险因素

谵妄的危险因素有多种分类方法,其中最常见的是将其分为易感因素和诱发因素。传统上大多数诱发因素被认为是可逆,但实际上并非所有诱发因素均可逆,同样也并非所有易感因素均不可逆。为了更清晰地了解可干预的因素,将危险因素分为基线特征、急性疾病特征和医源性因素可能更为合适^[8]。

1. 基线特征:基线特征多为在入住 ICU 前已存在且难改变的易感因素。其中年龄、痴呆和昏迷均会增加 ICU 谵妄的发生风险;此外已证明性别与谵妄无关,关于焦虑及抑郁病史与谵妄的关系亦存在争议^[2,9]。

(1)年龄:一项 Meta 分析结果显示,有 7 项(共 9 892 例患者,其中谵妄 1 702 例)研究认为年龄为谵妄亚型的危险因素^[10-16];这些研究中纳入患者的平均年龄为 52.5 岁~68.2 岁。在 Robinon 等^[13]研究中单因素分析的结果显示,与混合型谵妄患者相比,抑制型谵妄患者年龄更大(71 岁比 65 岁, $P = 0.002$);在 Peterson 等^[12]的研究中多因素分析结果显示,老年患者(≥ 65 岁)发生抑制型谵妄的几率增加。

(2)性别:一项 Meta 分析结果显示,4 项研究报告了性别与谵妄亚型的关系^[10-11,14-15];单因素分析结果均未发现性别是任何谵妄亚型的危险因素。

(3)焦虑或抑郁:有研究发现,抑郁和谵妄的同时发生比单独出现谵妄的预后差^[17]。抑郁也是导致谵妄的独立危险因素^[18]。已有研究报道了在抑郁症患者中下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的失调可能是精神错乱和抑郁症的共同病理生理因素^[19-20]。然而,关于

抑郁史是否能显著预测 ICU 谵妄, 研究结果并未达成一致。O'Sullivan 等^[18]进行的一项 Meta 分析结果显示, 17 项研究报告指出, 抑郁症导致精神错乱的风险增加了 1.3~9.0 倍。然而, 这些研究主要集中于处在术后的老年人群, 这类人群在认知障碍和虚弱等生理心理脆弱形式的共同危险因素影响下, 混杂效应尚未得到充分解释。

(4) 酒精和吸烟及戒断反应: ICU 患者可能因酒精戒断而使去甲肾上腺素释放增多, 导致脑内神经递质失衡而诱发谵妄。最新的研究显示, 创伤患者出现酒精戒断后发展为谵妄的几率为 11%, 且这部分人群的病死率明显升高^[21]。对急性脑损伤患者, 烟草戒断可能是其谵妄的潜在致病原因之一^[22]。对酒精和海洛因依赖的髋关节置换患者, 术后谵妄发生率明显升高。有研究结果显示, 尼古丁的使用是 ICU 谵妄发生的一个重要且可改变的危险因素^[23]。一项 Meta 分析独立地证实了尼古丁使用与谵妄之间的关联, 并呈现了剂量-反应关系^[24]。吸烟和尼古丁戒断与谵妄之间的关联可能涉及到烟碱(乙酰胆碱受体)的上调和脱敏过程。长期暴露和戒断期间未占用状态可能导致谵妄。然而关于吸烟与谵妄之间的关系, 目前的研究存在不同的结果。Hseih 等^[24]进行了一项系统回顾, 旨在研究吸烟与 ICU 谵妄发生的关联, 但并未发现足够的证据。另一方面, 德国的一项前瞻性研究报告了人群年龄 >55 岁、主动吸烟均与谵妄相关^[25]。由于使用烟草是一项可改变的危险因素, 建议使用皮肤贴片形式的尼古丁替代疗法, 其可提供一种安全有效的尼古丁供应方式, 以帮助减少谵妄的发生风险。综上所述, 吸烟、尼古丁戒断与谵妄之间的关联是一个复杂的问题, 需要进一步的研究和验证。在实践中, 医疗专业人员应考虑到这些潜在的风险, 并采取相应的预防措施来降低患者发生谵妄的风险。同样, 在一项回顾性研究中发现酒精滥用病史被确认为谵妄的诱发因素^[26]。酒精戒断性谵妄通常表现为兴奋型, 这是因为长期连续饮酒, 可导致 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体表达上调和 γ -氨基丁酸(GABA)受体表达下调, 从而导致耐受性的形成。NMDA 受体上调可使电压门控钙离子通道通透性增加, GABA 受体的下调能使电压门控钙离子内流呈上调趋势; 骤然停止饮酒后受体功能失衡可引起钙离子和氯离子内流增加, 导致中枢神经的兴奋性增高, 出现兴奋型谵妄的症状和体征^[27]。

2. 急性疾病特征: 急性疾病和医源性因素多为谵妄的诱发因素, 可通过预防性或治疗性干预而改变。一项研究发现, 急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II)、疼痛、睡眠剥夺、感染或脓毒症可增加

谵妄的发生风险^[2,9,28]。还有研究表明, 合并症、某些生化指标的变化(如胆红素、尿素氮和肌酐的升高)与抑制型谵妄的发生有一定关联, 但还需大规模的前瞻性临床试验证实。

(1) APACHE II 评分: 关于 APACHE II 评分作为任何谵妄亚型危险因素的研究结果并不一致。在 Van Den Boogaard 等^[14]的研究中, 作者发现混合型谵妄患者的 APACHE II 评分中位数明显更高, 但与抑制型谵妄患者相比并无明显升高。Heymann 等^[11]的研究认为 APACHE II 评分与兴奋型谵妄显著相关。而 Peterson 等^[12]的研究提出, APACHE II 评分与抑制型谵妄和混合型谵妄均相关。

(2) 疼痛: 大部分患者在 ICU 期间会经历中至重度的疼痛, 这是重症患者发生谵妄的常见原因^[29], 抑制疼痛可延缓谵妄的发生发展。一项包含 333 例术后患者的研究表明, 46% 患者出现术后谵妄; 多因素 logistic 回归分析结果显示, 中度和重度术前静息痛及从基线到术后第 1 天疼痛程度的增加与术后谵妄发生的较高风险独立相关。相较于未使用阿片类镇痛药物的患者, 术后采用口服阿片类镇痛药物控制疼痛的患者发生谵妄风险较低。这些结果均证实了疼痛及其管理策略是影响老年患者术后谵妄的关键因素^[30]。但尽管一些研究报告称疼痛是导致谵妄的一个危险因素, 仅有有限的证据表明未经治疗的疼痛与谵妄的发生有关^[29,31-32]。在一项研究中, 85.4% 谵妄患者的危重病疼痛观察表(CPOT)评分 ≥ 3 分, 作为一个危险因素, 疼痛使谵妄发生的几率增加了 4.70 倍^[33], 但研究者认为, 出现这一结果的原因可能是在该研究中, 仅 31.9% 的谵妄患者在出现疼痛时接受了治疗。因此要明确疼痛与谵妄之间的关系, 应综合考虑其他因素, 如镇痛药物的使用。人们普遍认为服用镇痛剂的患者感觉不到疼痛, 然而研究证明事实并非如此, 患者的疼痛体验会导致谵妄和严重的错觉, 这可能会在病后持续多年, 并导致 ICU 后综合症^[34-35]。

此外有研究指出, 尽管既往研究曾报道术后疼痛与谵妄之间存在关联, 但在 ICU 环境下, 考虑到镇痛药物的充分使用, 疼痛与谵妄可能并无直接关联^[23]。

(3) 睡眠剥夺: 睡眠与谵妄之间的关系密切, 睡眠剥夺是谵妄的重要危险因素之一。ICU 患者很容易出现睡眠剥夺。虽然患者有足够的睡眠时间, 但睡眠时间常被碎片化, 且睡眠结构异于正常, 主要为 N1 期、N2 期增多, 而 N3 期及快速动眼期减少。多项研究表明, 睡眠剥夺与谵妄的危险因素存在较大程度的重叠^[36]。虽然睡眠/昼夜节律紊乱被认为是谵妄发展的潜在可改变危险因素^[37], 但谵妄与睡眠/昼夜节律紊

乱之间可能存在相互影响的关系。此外,一项针对外科 ICU 患者的前瞻性队列研究显示,谵妄与严重的快速眼动(REM)睡眠减少之间存在关联^[38]。此外,精神错乱患者的外周褪黑素和皮质醇水平较低,这也表明睡眠中断与精神错乱之间存在一定关联^[38]。美国胸科学会的一份研究声明指出,目前关于 ICU 人群睡眠/昼夜节律紊乱和谵妄之间联系的机制尚不清楚^[39]。虽然睡眠干预似乎是改善谵妄的一种有希望的方法,但目前的研究仍存在规模较小、因素混杂和方法可变的限制。因此,需要进一步的研究深入探讨睡眠与谵妄之间的关系,并探索有效的干预措施。

(4)生化指标:在谵妄状态下,病理生理学与运动行为之间的关系值得深入探讨。多项研究显示,某些生化指标的变化,如胆红素、尿素氮和肌酐的升高,与抑制型谵妄的发生有一定的关联。此外,谵妄预测模型也证实了高血清尿素氮和肌酐与谵妄之间的显著相关性^[40-41]。进一步的研究还指出,高血清尿素氮、血清肌酐、总胆红素和低白蛋白水平是谵妄的诱发因素^[26]。考虑到神经递质间的复杂关系和目前对其相互作用的认识尚不完全,这些因素在谵妄的发生发展中起到了不可忽视的作用。因此,建议对危重患者进行上述指标的筛查,以便更好地预防和治疗谵妄。高胆红素血症(总胆红素 > 2 mg/dl)已被证明可导致 ICU 谵妄^[42]。

(5)共病:在 ICU 中,谵妄是由多种因素引起的,并与各种诱发因素和合并症有关。有研究指出,甲状腺功能减退与谵妄之间存在显著关联^[26]。甲状腺功能减退症会导致精神状态和认知能力的改变,可在临床上表现为谵妄。此外,肝性脑病作为肝功能受损的一种并发症,会导致有毒代谢物,其中主要是氨的升高,通过血脑屏障(BBB)导致谵妄的发生。其他研究也显示,在排除多种混杂因素后,肌酐水平的升高与谵妄有显著相关性^[43]。肾脏损伤会导致大脑炎症,减少药物、代谢物或其他潜在神经毒素的清除,这些均可能导致谵妄。全身炎症反应是危重症的一个关键表现,可能会发展为包括神经系统在内的器官功能障碍。全身性炎症和内皮细胞活化可能使细胞因子通过 BBB 的转运、破坏及白细胞和细胞因子对中枢神经系统的浸润增加。这些事件均可能导致缺血和神经元凋亡,临床上可表现为谵妄。脓毒症相关性谵妄发生率可高达 50%^[44]。因此,ICU 治疗医生必须识别除常规合并症外的特定情况,以预防和治疗谵妄。

(6)发热:既往研究发现,发热是 ICU 谵妄的一个重要预测因子^[45]。目前认为,表现为发热的脓毒症相关脑病与大脑的直接细胞损伤、线粒体和内皮功能障

碍、神经递质紊乱和脑组织钙稳态紊乱有关^[46]。

(7)缺氧:另有研究显示,缺氧(血氧饱和度低于 90%)是导致谵妄的重要危险因素^[45]。在早期阶段,脑缺氧主要表现为抑制型或混合型谵妄,若不及时干预,严重的神经元损伤会导致广泛的皮质损伤和昏迷^[47]。因此,充分认识由缺氧引起的谵妄至关重要,因为此类诱发因素通常与心血管疾病有关。

3. 医源性因素:大多与镇静镇痛药物的使用及相关的医疗操作有关。有研究显示,使用镇静镇痛药物尤其是苯二氮卓类药物可使 ICU 谵妄发生的风险明显增加^[48]。还有研究表明,机械通气(有创或无创)是重症患者发生谵妄的重要危险因素^[49]。在 ICU 中,身体约束作为一种管理手段,被广泛应用在多个方面,有研究发现,对创伤重症患者进行身体约束会增加谵妄的发生风险^[28]。

(1)镇静镇痛药物:研究表明,镇静镇痛药物在 ICU 环境中广泛应用,被视为谵妄的危险因素。其中,苯二氮卓类药物,特别是劳拉西泮,被认为是导致谵妄的独立危险因素。有研究证实,每服用 1 mg 劳拉西泮会使谵妄的几率增加 20%^[50]。而阿片类药物与谵妄之间的关系则较为复杂。部分研究中,二者呈现强烈关联,但在另一些研究中,这一观点并未达成一致^[51]。一种可能的解释是,阿片类药物的不同应用适应证导致了这种差异。当阿片类药物作为镇静剂使用时,与谵妄的关系似乎较为紧密;然而,如其使用目的是缓解疼痛,则与谵妄之间并无明显关联^[32]。相关研究显示,在 ICU 所应用的药物中,仅苯二氮卓类药物与精神错乱的发生存在显著关联^[23]。经研究分析,排除了这种关联可能是苯二氮卓类药物对兴奋型谵妄具有控制作用的混杂效应,其可提高神经递质 GABA 的水平,进而增强镇静作用,尤其对抑制型谵妄患者。此外,阿片类药物及镇静催眠药物可引起撤药反应,这常被认为是谵妄中的一种亚类。在临床中,应重视 ICU 谵妄与撤药反应的关系,采用不同镇静药物的序贯疗法等,可避免撤药引起的谵妄。长期使用阿片类药物还可产生类似依赖反应,因此,应考虑 ICU 谵妄与依赖/戒断反应的关系,选择合适的镇痛镇静药物。

(2)机械通气:根据相关研究,机械通气(有创或无创)是重症患者发生谵妄的重要危险因素,与对照组相比,使用机械通气的患者谵妄发生率显著增加^[52]。台湾的一项研究显示,机械通气患者在 ICU 住院的初始阶段更可能发生谵妄,且这一现象与机械通气时间延长和死亡率升高存在关联^[53]。这可能与机械通气患者需使用约束带及镇静药物有关。因此,应避免或最小化这些干预措施,特别是在镇静方案,通气

方案和镇静药物的选择上,应制定个体化的方案。

(3)约束:在 ICU 中,身体约束作为一种管理手段(如防止计划外拔管及应对不合作的患者等)被广泛应用在多个方面。有研究显示,身体约束在谵妄患者中的使用更为常见,且被认为是导致谵妄的危险因素^[33,54-56]。身体约束要求患者长时间维持同一姿势,活动自由受限,导致睡眠-觉醒周期和褪黑激素分泌发生变化,进而促进谵妄的发展。约束还会导致患者易怒,从而引起神经递质平衡的改变,从而增加谵妄的风险^[57]。因此,护士在工作中需密切关注患者的身体和心理状况及 ICU 环境,以尽量减少约束带的使用。

二、谵妄亚型与危险因素

一项研究发现,在 ICU 的患者中,谵妄的发生率较高,尤其是抑制型谵妄和混合型谵妄^[58]。通过使用标准化的谵妄和镇静量表进行监测发现不同年龄段的患者发生率存在显著差异。具体而言,老年患者相较于年轻患者更易出现谵妄症状,其中大部分为抑制型谵妄。在进一步的多因素分析中,调整了其他重要的谵妄危险因素,如机械通气和镇静镇痛药物的使用。一项研究分析结果显示,年龄与 ICU 入院或住院期间抑制型谵妄的发展具有密切关联^[12]。

通常认为,ICU 常用的强效镇静药物处方可能引发抑制型谵妄,特别是对衰老的大脑有更显著的影响。然而,最新的研究结果表明,老年患者是否发生抑制型谵妄并不受最初的精神药物治疗方案的影响^[59]。为进一步验证这一独立关联性,需要更详细的用药数据,包括在 ICU 之前使用的药物及其剂量。此外,该研究还发现通气状态和 APACHE II 评分与抑制型谵妄之间存在关联,这与先前的研究结果相一致^[41]。

在补充模型中,精神药物与混合型谵妄存在显著关联^[12]。一种可能的解释是,医生在面对混合型谵妄的明显症状和体征时,会开具镇静和精神药物^[60]。另一种解释是,精神药物可能会加剧患者的亢奋状态。尽管对 ICU 患者的研究有限,但有报告指出,苯二氮卓类药物的使用可能会产生自相矛盾的抑制作用^[61]。

在系统分析中,有研究采用了半定量分析法来评估谵妄亚型的特异性危险因素及预后^[62]。然而,由于因素间存在较大的异质性,很难找到特定于某一亚型的危险因素和结果。尽管在多项研究中,危险因素(如年龄、性别、APACHE II 评分)与谵妄亚型表现出显著的相关性,但各亚型间的特异性关联及不同研究间质量仍存在差异。这突显了我们在确定 ICU 谵妄亚型特异性危险因素和结局时所面临的挑战,同时也反映出在谵妄研究报告和方法上实现标准化的必要性。

三、谵妄的预测模型

关于减少可逆性危险因素对谵妄负担和结果的影响目前尚无确凿证据。事实上,患者发生谵妄的总体风险可能决定其对预防措施或干预措施的敏感性^[63]。谵妄的预测模型纳入了临床危险因素(年龄、共病、疾病严重程度),并计算出患者的个体风险评分^[63]。这些模型有助于临床医生识别出发生谵妄的高危患者,从而加强对早期识别谵妄的监测,并采取相应的预防措施^[64-65]。然而,迄今为止,只有 PER-DELIRIC 模型在 ICU 患者进行了内部和外部验证^[66]。该模型包括 ICU 入院时和 ICU 住院前 24 小时内的谵妄危险因素,在 ICU 患者中显示出中等的预测能力^[63]。但是,使用 ICU 入院前 24 小时内的预测因子可能会延迟对谵妄高危患者的识别。因此临床医生需要建立更为有效的早期预测模型^[67]。总体而言,许多关于谵妄危险因素的研究都受到混淆因素的挑战,未来的研究应致力于解决这一问题。

四、总结

本综述对 ICU 谵妄的危险因素进行了系统阐述,但为进一步明确这些危险因素与谵妄之间的因果关系及其对预后的影响,仍需进行大规模前瞻性队列研究。同时,目前关于谵妄亚型与危险因素之间的关联尚不明确,这可能与谵妄亚型的定义及诊断方法尚未标准化有关。最后,亟需在 ICU 患者中构建谵妄预测模型,并对模型进行内部和外部验证,以便尽早识别并干预谵妄患者,从而降低由谵妄引发的不良后果。

参 考 文 献

- [1] Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, et al. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Crit Care Med, 2018, 46(12): 2029-2035.
- [2] Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU[J]. Crit Care Med, 2018, 46(9): e825-e873.
- [3] Park SY, Lee HB. Prevention and management of delirium in critically ill adult patients in the intensive care unit: a review based on the 2018 PADIS guidelines[J]. Acute Crit Care, 2019, 34(2): 117-125.
- [4] Bulic D, Bennett M, Georgousopoulou EN, et al. Cognitive and psychosocial outcomes of mechanically ventilated intensive care patients with and without delirium[J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1): 104.
- [5] Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2015, 350: h2538.
- [6] Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(10): 1726-1731.
- [7] Thom RP, Levy-Carrick NC, Bui M, et al. Delirium[J]. Am J Psychiatry, 2019, 176(10): 785-793.
- [8] Poulsen LM, Estrup S, Mortensen CB, et al. Delirium in Intensive Care[J]. Curr Anesthesiol Rep, 2021, 11(4): 516-523.
- [9] Zaaij IJ, Devlin JW, Peelen LM, et al. A Systematic Review of Risk Factors for Delirium in the ICU * [J]. Crit Care Med, 2015, 43(1): 40-47.
- [10] Bui LN, Pham VP, Shirkey BA, et al. Effect of delirium motoric subtypes on administrative documentation of delirium in the surgical intensive care unit[J]. J Clin Monit Comput, 2016, 31(3): 631-640.

- [11] Heymann A, Sander M, Krahne D, et al. Hyperactive delirium and blood glucose control in critically ill patients[J]. J Int Med Res, 2007, 35(5):666-677.
- [12] Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, et al. Delirium and Its Motoric Subtypes: A Study of 614 Critically Ill Patients[J]. J Am Geriatr Soc, 2006, 54(3):479-484.
- [13] Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, et al. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults[J]. Arch Surg, 2011, 146(3):295-300.
- [14] Van Den Boogaard M, Schoonhoven L, Van Der Hoeven JG, et al. Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: A prospective observational cohort study[J]. Int J Nurs Stud, 2012, 49(7):775-783.
- [15] Lee A, Mu JL, Chiu CH, et al. Effect of motor subtypes of delirium in the intensive care unit on fast-track failure after cardiac surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 155(1):268-275. e1.
- [16] Horacek R, Krnacova B, Prasko J, et al. Delirium as a complication of the surgical intensive care[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 12:2425-2434.
- [17] Radinovic KS, Markovic-Denic L, Dubljanin-Raspovic E, et al. Effect of the Overlap Syndrome of Depressive Symptoms and Delirium on Outcomes in Elderly Adults with Hip Fracture: A Prospective Cohort Study[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(9):1640-1648.
- [18] O'Sullivan R, Inouye SK, Meagher D. Delirium and depression: Inter-relationship and clinical overlap in elderly people[J]. Lancet Psychiatry, 2014, 1(4):303-311.
- [19] Ambrus L, Lindqvist D, Träskman-Benz L, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity is associated with decreased brain-derived neurotrophic factor in female suicide attempters[J]. Nord J Psychiatry, 2016, 70(8):575-581.
- [20] Buttenschøn HN, Krogh J, Nielsen MN, et al. Association analyses of depression and genes in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis[J]. Acta Neuropsychiatr, 2016, 29(1):59-64.
- [21] Salottolo K, McGuire E, Mains CW, et al. Occurrence, Predictors, and Prognosis of Alcohol Withdrawal Syndrome and Delirium Tremens Following Traumatic Injury[J]. Crit Care Med, 2017, 45(5):867-874.
- [22] Mayer SA, Chong JY, Ridgway E, et al. Delirium from nicotine withdrawal in neuro-ICU patients[J]. Neurology, 2001, 57(3):551-553.
- [23] Sampath H, Jayaswal A, Soohinda G, et al. Delirium in medical intensive care units: Incidence, subtypes, risk factors, and outcome[J]. Indian J Psychiatry, 2019, 61(4):352-358.
- [24] Hsieh SJ, Shum M, Lee AN, et al. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Delirium in Hospitalized and Intensive Care Unit Patients: A Systematic Review[J]. Ann Am Thorac Soc, 2013, 10(5):496-503.
- [25] Hessler JB, Brönnner M, Etgen T, et al. Smoking increases the risk of delirium for older inpatients: a prospective population-based study[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2015, 37(4):360-364.
- [26] Tiwari AM, Zirpe KG, Khan AZ. Incidence, Subtypes, Risk factors, and Outcome of Delirium: A Prospective Observational Study from Indian Intensive Care Unit[J]. Indian J Crit Care Med, 2023, 27(2):111-118.
- [27] Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors[J]. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28(9):628-636.
- [28] Duceppe MA, Williamson DR, Elliott A, et al. Modifiable Risk Factors for Delirium in Critically Ill Trauma Patients: A Multicenter Prospective Study[J]. J Intensive Care Med, 2017, 34(4):330-336.
- [29] Chanques G, Jaber S, Barbotte E, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit* [J]. Crit Care Med, 2006, 34(6):1691-1699.
- [30] Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, et al. Postoperative Delirium: The Importance of Pain and Pain Management[J]. Anesth Analg, 2006, 102(4):1267-1273.
- [31] Ouimet S, Kavanagh B. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(1):66-73.
- [32] 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]. J Trauma, 2008, 65(1):34-41.
- [33] Erbay Dalli Ö, Kelebek Girgin N, Kahveci F. Incidence, characteristics and risk factors of delirium in the intensive care unit: An observational study[J]. J Clin Nurs, 2022, 32(1-2):96-105.
- [34] Henderson A, Roberts M, Weyant RA, et al. Discovery of Unexpected Pain in Intubated and Sedated Patients[J]. Am J Crit Care, 2014, 23(3):216-220.
- [35] Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2012, 40(2):502-509.
- [36] Weinhouse GL, Schwab RJ, Watson PL, et al. Bench-to-bedside review: Delirium in ICU patients-importance of sleep deprivation[J]. Crit Care, 2009, 13(6):234.
- [37] Sveinsson IS. Postoperative psychosis after heart surgery[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1975, 70(4):717-726.
- [38] Sun T, Sun Y, Huang X, et al. Sleep and circadian rhythm disturbances in intensive care unit (ICU)-acquired delirium: a case-control study[J]. J Int Med Res, 2021, 49(3):300060521990502.
- [39] Knauert MP, Ayas NT, Bosma KJ, et al. Causes, Consequences, and Treatments of Sleep and Circadian Disruption in the ICU: An Official American Thoracic Society Research Statement[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(7):e49-e68.
- [40] Miller MO. Evaluation and management of delirium in hospitalized older patients[J]. Am Fam Physician, 2008, 78(11):1265-1270.
- [41] Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, et al. A Predictive Model for Delirium in Hospitalized Elderly Medical Patients Based on Admission Characteristics[J]. Ann Intern Med, 1993, 119(6):474-481.
- [42] Aldemir M, Ozen S, Kara IH, et al. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit[J]. Critical Care, 2001, 5(5):265-270.
- [43] Siew ED, Fissell WH, Tripp CM, et al. Acute Kidney Injury as a Risk Factor for Delirium and Coma during Critical Illness[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(12):1597-1607.
- [44] Simone Pival, McCreadie VA, Latronico N. Neuroinflammation in Sepsis: Sepsis Associated Delirium[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2015, 15(1):10-18.
- [45] Jayaswal AK, Sampath H, Soohinda G, et al. Delirium in medical intensive care units: Incidence, subtypes, risk factors, and outcome[J]. Indian J Psychiatry, 2019, 61(4):352-358.
- [46] Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, et al. Pathophysiology of septic encephalopathy: an unsolved puzzle[J]. Critical Care, 2010, 14(3):165.
- [47] Yogaratnam J, Jacob R, Naik S, et al. Prolonged Delirium Secondary to Hypoxic-ischemic Encephalopathy Following Cardiac Arrest[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2013, 11(1):39-42.
- [48] Voyer P, Richard S, Doucet L, et al. Predisposing factors associated with delirium among demented long-term care residents[J]. Clin Nurs Res, 2009, 18(2):153-171.
- [49] 苏丽静, 颜艺鹭, 黄文娟. 心脏术后 ICU 患者谵妄危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(2):165-171.
- [50] Pandharipande P, Shintani A, Peterson J. Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients[J]. Anesthesiology, 2006, 104(1):21-26.
- [51] Girard TD, Ely EW. Delirium in The Critically Ill Patient[M]. Disorders of Consciousness, 2008:39-56.
- [52] Tiwari AM, Zirpe KG, Khan AZ, et al. Incidence, Subtypes, Risk factors, and Outcome of Delirium: A Prospective Observational Study from Indian Intensive Care Unit[J]. Indian J Crit Care Med, 2023, 27(2):111-118.
- [53] Lin SM, Huang CD, Liu CY, et al. Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients[J]. J Crit Care, 2008, 23(3):372-379.
- [54] Mehta S, Cook D, Devlin JW, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Delirium in Mechanically Ventilated Adults* [J]. Crit Care Med, 2015, 43(3):557-566.
- [55] Van Der Kooi AW, Peelen LM, Raijmakers RJ, et al. Use of Physical Restraints in Dutch Intensive Care Units: A Prospective Multicenter Study[J]. Am J Crit Care, 2015, 24(6):488-495.
- [56] Li X, Zhang L, Gong F, et al. Incidence and Risk Factors for Delirium in Older Patients Following Intensive Care Unit Admission: A Prospective Observational Study[J]. J Nurs Res, 2020, 28(4):1-9.
- [57] Lach HW, Leach KM. Evidence-Based Practice Guideline: Changing the Practice of Physical Restraint Use in Acute Care[J]. J Gerontol Nurs, 2016, 42(2):17-26.
- [58] Li X, Zhang L, Gong F, et al. Incidence and Risk Factors for Delirium in Older Patients Following Intensive Care Unit Admission: A Prospective Observational Study[J]. J Nurs Res, 2020, 28(4):e101.
- [59] Wang ML, Min J, Sands LP, et al. Midazolam Premedication Immediately Before Surgery Is Not Associated With Early Postoperative Delirium[J]. Anesth Analg, 2021, 133(3):765-771.
- [60] Meagher DJ, O'Hanlon PD, O'Mahony PE. Relationship Between Symptoms and Motoric Subtype of Delirium[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2000, 12(1):51-56.
- [61] van der Bijl P, Roelofse JA. Disinhibitory Reactions to Benzodiazepines: A Review[J]. J Oral Maxillofac Surg, 1991, 49(5):519-523.
- [62] Krewulak KD, Stelfox HT, Ely EW, et al. Risk factors and outcomes among delirium subtypes in adult ICUs: A systematic review[J]. J Crit Care, 2020, 56:257-264.
- [63] Fan H, Ji M, Huang J, et al. Development and validation of a dynamic delirium prediction rule in patients admitted to the Intensive Care Units (DYNAMIC-ICU): A prospective cohort study[J]. Int J Nurs Stud, 2019, 93:64-73.
- [64] Newman MW, O'Dwyer LC, Rosenthal L. Predicting delirium: a review of risk-stratification models[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2015, 37(5):408-413.
- [65] Halladay CW, Sillner AY, Rudolph JL. Performance of Electronic Prediction Rules for Prevalent Delirium at Hospital Admission[J]. JAMA Network Open, 2018, 1(4):e181405.
- [66] Chen J, Yu J, Zhang A. Delirium risk prediction models for intensive care unit patients: A systematic review[J]. Intensive Crit Care Nurs, 2020, 60:102880.
- [67] Wassenaar A, Schoonhoven L, Devlin JW, et al. Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models[J]. Critical Care, 2018, 22(1):114.

(收稿日期:2023-12-15)

(本文编辑:李昊阳)