

· 临床研究 ·

高龄女性髋部骨折术后谵妄患者血清维生素 D 水平变化及意义

翟娟¹, 刘艳红¹, 宋星辰¹, 翟怀远¹, 衡科², 胡艳丽¹,
李梅¹, 崔瑶¹, 薛魁¹, 耿庆贺^{1,3,4}, 郭依龙¹

1. 徐州医科大学附属邳州医院中心实验室, 江苏 徐州 221300; 2. 南京医科大学附属常州二院骨科, 江苏 常州 213161;
3. 徐州医科大学肿瘤实验室, 江苏 徐州 221000; 4. 徐州医科大学附属邳州医院骨科, 江苏 徐州 221300

摘要: **目的** 探讨高龄女性髋部骨折术后谵妄(POD)患者血清 25-羟维生素 D 浓度及其临床意义。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2022 年 5 月在徐州医科大学附属邳州医院骨科行髋部骨折手术治疗后发生 POD 的 32 例高龄女性患者为 POD 组,使用记忆谵妄评定量表(MDAS)评估谵妄的严重程度。另选取髋部骨折手术后未发生 POD 的高龄女性患者 32 例作为对照组。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 25-羟维生素 D 水平,分析其与谵妄程度的相关性。**结果** POD 组患者血清 25-羟维生素 D 水平[(15.79±1.71) ng/mL]明显低于对照组[(31.40±2.91) ng/mL],差异有统计学意义($P<0.05$)。25-羟维生素 D 与 MDAS 评分呈负相关($r=-0.803, P<0.01$)。**结论** 25-羟维生素 D 降低是高龄女性髋部骨折术后 POD 的危险因素,其血清浓度与谵妄程度负相关。高龄女性髋部骨折术前应检测血清 25-羟维生素 D 浓度、补充维生素 D,以预防 POD 的发生。

关键词: 髋部骨折; 女性; 高龄; 术后谵妄; 25-羟维生素 D

中图分类号: R619 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)04-0615-04

Serum vitamin D level in elderly women with postoperative delirium after hip fracture surgery

ZHAI Juan*, LIU Yanhong, SONG Xingchen, ZHAI Huaiyuan, HENG Ke,
HU Yanli, LI Mei, CUI Yao, XUE Kui, GENG Qinghe, GUO Yilong

* Central Laboratory, Pizhou Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221300, China

Corresponding author: GUO Yilong, E-mail: guoyilong888@163.com

Abstract: Objective To investigate the serum 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D] concentration and its clinical significance in elderly women with postoperative delirium (POD) after hip fracture surgery. **Methods** From January 2019 to May 2022, 32 elderly female patients who developed POD after hip fracture surgery in Pizhou Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University were selected as POD group, for whom the memorial delirium assessment scale (MDAS) was used to assess the severity of POD. At the same time, 32 elderly female patients without POD after hip fracture surgery were served as controls. By double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the levels of 25-(OH)D in two groups were detected. The correlation between the serum 25-(OH)D level and the degree of POD was analyzed. **Results** The serum level of 25-(OH)D in POD group was significantly lower than that in control group [(15.79±1.71) ng/mL vs (31.40±2.91) ng/mL, $P<0.05$], and the level of 25-(OH)D was negatively correlated with MDAS score ($r=-0.803, P<0.01$). **Conclusion** The low level of 25-(OH)D is a risk factor for POD in elderly women with hip fracture surgery, and the preoperative detection of serum 25-(OH)D concentration and vitamin D

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.04.027

基金项目: 中国博士后科学基金面上项目(2020M681739); 江苏省卫健委医学科研项目(LKM2022048; Z2021221); 江苏省重点实验室开放课题(XZSYSKF2020004); 徐州医科大学校级科研课题(2018KJ23)

通信作者: 郭依龙, E-mail: guoyilong888@163.com

出版日期: 2023-04-20

supplementation are effective in preventing POD of the patients.

Keywords: Hip fracture; Female; Elderly; Postoperative delirium; 25-hydroxyvitamin D

Fund program: General Program of China Postdoctoral Science Foundation (2020M681739); Medical Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (LKM 2022048; Z2021221); Jiangsu Key Laboratory Open Project (XZSYSKF202004); School-level Scientific Research Project of Xuzhou Medical University (2018KJ23)

髌部骨折是指发生在从小粗隆以远 5 cm 至股骨头的骨折,主要为粗隆间骨折、股骨颈骨折。随着老龄化社会的到来,我国每年大约有 100 万例新发髌部骨折患者^[1]。髌部骨折大多数发生于高龄患者。因其有着高致残率、高死亡率特点,髌部骨折常被称之为“死亡骨折”或“人生最后一次骨折”。近年来,随着骨外科技术的长足发展、手术方式的持续改善,手术治疗老年髌部骨折已经逐渐成为临床治疗的首选手段。

越来越多的研究发现,术后谵妄(postoperative delirium, POD)是老年髌部骨折患者术后最为常见的并发症之一,且常发生在术后 5 d 之内^[2-3]。POD 主要表现为波动性的、可逆的急性知觉、认知或意识障碍^[4]。POD 在临床中十分常见,可产生严重的后果,包括跌倒摔伤、卧床制动、肢体残疾、老年痴呆、死亡^[5-7],给个人、家庭和社会带来了巨大的困扰^[6]。

作为机体内重要营养元素之一,维生素 D 在维持钙磷平衡、骨骼功能方面发挥着极其重要的作用。但是,体内维生素 D 水平与 POD 的发生是否有关系,至今文献尚未见相关报道。本研究测量了 POD 患者血清中维生素 D 水平,并与无谵妄发生患者进行比较、分析,以期发现二者之间有无关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 5 月于徐州医科大学附属邳州医院骨科因髌部骨折行手术治疗后发生 POD 的高龄女性患者 32 例为研究对象(POD 组),年龄 70~85(76.94±4.38)岁,BMI(24.56±1.90) kg/m²。另外选取同期因髌部骨折行手术治疗后未发生 POD 的高龄女性患者 32 例为对照组,年龄 70~85(76.53±4.25)岁,BMI(24.89±1.93) kg/m²。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经徐州医科大学附属邳州医院医学伦理委员会审核并通过(2019-02-008)。研究开始前,所有入组患者均知晓本研究的步骤、目的、意义,并签署知情同意书。

1.2 纳入标准 诊断标准依据《精神障碍诊断与统计手册第 5 版》所列标准^[8],即同时符合如下 4 条:

(1) 患者存在认知功能障碍,包括记忆力障碍、知觉障碍、定向力差等;(2) 患者有明显的意识障碍;(3) 症状在术后较短时间内发生,几小时到几天不等;(4) 无法用原发疾病解释。

1.3 排除标准 (1) 半年内曾服用维生素 D 制剂或其他能够影响维生素 D 代谢的药物如钙剂、雌激素、糖皮质激素等药物;(2) 其他自身免疫性疾病;(3) 合并严重的肝肾功能异常;(4) 手术前后使用了致谵妄药物,如安定类药物;(5) 术前合并认知功能障碍、精神疾病、痴呆。

1.4 方法

1.4.1 血清 25 羟维生素 D 水平测定 所有受试者均于 POD 发生的次日清晨空腹抽取静脉血 5 mL。血液标本先在室温环境下静置 30 min,然后离心 10 min(4 000 r/min),分离血清。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定 25 羟维生素 D 水平。

1.4.2 谵妄严重程度评价 根据记忆谵妄评定量表(memorial delirium assessment scale, MDAS)对 POD 患者行严重程度评估。评估内容有 10 个项目,包括睡眠-觉醒周期紊乱、注意障碍、意识障碍、知觉障碍、妄想、定向障碍、思维混乱、短时记忆损害、精神运动性兴奋或抑制及数字记忆广度障碍。根据无、轻、中、重,每个项目又可分为 0~3 分^[9]。

1.5 统计学方法 使用 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行数据分析、做图。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验;相关性采用 Pearson 分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者 25 羟维生素 D 水平比较 对照组 32 例患者血清中 25 羟维生素 D 浓度为(31.40±2.91) ng/mL,POD 组 32 例患者 25 羟维生素 D 浓度为(15.79±1.71) ng/mL,两组比较差异有统计学意义($t=26.16, P<0.01$)。

2.2 POD 组患者血清 25 羟维生素 D 水平与 MDAS 评分相关性分析 POD 组 32 例患者 MDAS 评分(20.81±5.34)分,血清 25 羟维生素 D 水平与 MDAS 评分呈负相关($r=-0.803, P<0.01$)。见图 1。

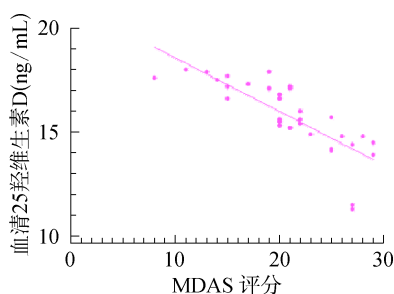


图1 POD组患者血清25羟维生素D水平与MDAS评分的相关性

Fig. 1 Correlation between serum 25 hydroxyvitamin D level and MDAS score in patients with POD

3 讨论

POD是患者在麻醉、手术后出现的一种急性波动性精神状态改变^[10]。有研究发现,65岁以上患者POD发生率为4.0%~53.3%^[11]。POD与术后不良结局密切相关,包括死亡风险增加。POD常常发生在术后5d内,一般有睡眠—觉醒周期紊乱、意识水平下降等症状,且可持续几小时到几周不等。虽然POD的发生机制至今仍不明确,但其危险因素可分为诱发因素和易感因素。诱发因素包括低氧血症、贫血、脱水、感染、酸碱失衡、营养不良、电解质紊乱及失眠等^[5]。易感因素包括合并多种内科疾病、饮酒及高龄等^[5]。髋部骨折是老年人最为常见的骨折类型。老年髋部骨折患者进行手术具有较高风险,POD发生率高,严重影响术后康复及远期预后。

维生素D在调节血清钙、磷平衡,维持骨结构中发挥至关重要的作用。体内维生素D不足和缺乏,可导致骨质疏松症发生。维生素D在体内的主要活性形式是25羟维生素D,其半衰期长、含量高,通常被认为能够反映机体内维生素D水平高低。维生素D在通过钙和骨骼稳态维持骨骼健康、骨骼矿化和再吸收方面具有重要作用。老年髋部骨折患者的维生素D水平较低,原因是饮食摄入不足和阳光照射减少^[12]。低维生素D水平(血清25羟维生素D < 20 ng/mL)被认为是跌倒、髋部骨折的危险因素,进而与更差的临床结局相关^[13]。

近年来,越来越多研究表明维生素D可能参与谵妄的发生、发展。据推测,谵妄的病理生理学包括大脑中的氧化应激、慢性炎症增加^[14]。维生素D受体分布在海马、下丘脑、皮质和皮下,维生素D能够通过与其受体结合,发挥多种神经生理功能^[15]。维生素D受体敲除的转基因小鼠模型中,会出现行为和注意力障碍,以及衰老加速^[16-18]。维生素D被

认为在神经系统发生中起重要作用,并具有多效抗炎特性^[19]。维生素D及其受体在大脑皮质和海马中发挥抗炎和抗氧化作用,这些区域是认知和神经免疫调节的关键区域^[20]。因此,维生素D缺乏患者的谵妄可能是由于脑内炎症。也许是通过维生素D的抗炎特性^[21-22]。一项研究表明,遗传性增加的维生素D水平与阿尔茨海默病风险降低有关^[15]。此外,有证据表明维生素D可能调节血清素合成^[23]。血清素参与调节一系列行为和大脑功能,并被证明在谵妄中发挥重要作用^[24]。因此,维生素D生成减少,会导致血清素合成减少,其对谵妄的影响可能部分归因于其对血清素合成的影响^[23-24]。

一项研究表明,社区内老年人维生素D缺乏与认知结果(包括痴呆)之间存在密切关联^[25],而年龄增长似乎是老年患者维生素D水平降低的决定因素。维生素D被认为在神经系统发生中起重要作用,并具有多效抗炎特性^[19]。小胶质细胞是大脑中的巨噬细胞和促炎细胞因子的重要来源。维生素D能够调节小胶质细胞的生成和功能。小胶质细胞激活是谵妄发病主要机制之一^[26]。小胶质细胞的激活通常与正常宿主防御中枢神经系统感染有关,但该系统的过度激活(例如在败血症或ARDS期间)会导致自我推进的神经炎症反应,并产生炎性细胞因子。体外研究表明,维生素D可通过小胶质细胞上维生素D受体的存在,来下调肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6和一氧化氮的产生^[26]。

综上所述,本研究发现老年女性髋关节骨折合并维生素D缺乏患者发生谵妄的风险明显增加,且与POD严重程度密切相关。因此笔者认为,25羟维生素D水平检测,对早期诊断、预防POD具有重要的参考意义。在临床工作中,有必要对髋部骨折概率较高的老年患者进行术前维生素D水平的评估。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010–2050[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(7): 1929–1937.
- [2] Xu L, Lyu WY, Wei PH, et al. Lower preoperative serum uric acid level may be a risk factor for postoperative delirium in older patients undergoing hip fracture surgery: a matched retrospective case-control study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 282.
- [3] Matharu GS, Shah A, Hawley S, et al. The influence of mode of anaesthesia on perioperative outcomes in people with hip fracture: a prospective cohort study from the National Hip Fracture Database for England, Wales and Northern Ireland[J]. *BMC Med*, 2022, 20

- (1): 319.
- [4] Zenilman ME. Delirium: an important postoperative complication [J]. *JAMA*, 2017, 317(1): 77-78.
- [5] Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people[J]. *Lancet*, 2014, 383(9920): 911-922.
- [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] Oh ES, Sieber FE, Leoutsakos JM, et al. Sex differences in hip fracture surgery: preoperative risk factors for delirium and postoperative outcomes[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(8): 1616-1621.
- [8] Tsujii T, Uchida T, Suzuki T, et al. Factors associated with delirium following electroconvulsive therapy: a systematic review [J]. *J ECT*, 2019, 35(4): 279-287.
- [9] Mulyana R, Syafrita Y, Ali H, et al. The role of high sensitivity C-reactive protein to predict delirium persistence in elderly patients with pneumonia: a prospective cohort study[J]. *Acta Med Indones*, 2022, 54(3): 414-418.
- [10] 王芹, 荣芸, 丁洁芳, 等. 高龄肺癌患者术后谵妄治疗流程优化临床效果[J]. *中国临床研究*, 2021, 34(5): 703-706.
Wang Q, Rong Y, Ding JF, et al. Clinical effect of optimizing the treatment process of postoperative delirium in elderly patients with lung cancer[J]. *Chin J Clin Res*, 2021, 34(5): 703-706.
- [11] Fislage M, Winzeck S, Stamatakis E, et al. Presurgical diffusion metrics of the thalamus and thalamic nuclei in postoperative delirium: a prospective two-centre cohort study in older patients[J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 36: 103208.
- [12] Sprague S, Bhandari M, Devji T, et al. Prescription of vitamin D to fracture patients: a lack of consensus and evidence[J]. *J Orthop Trauma*, 2016, 30(2): e64-e69.
- [13] Kitade K, Mawatari T, Baba S, et al. Vitamin D status-associated postoperative complications in patients with hip dysplasia after periacetabular osteotomy: a case-control study [J]. *Mod Rheumatol*, 2022 Oct 5, Epub ahead of print.
- [14] Zhao YL, Yue JR, Lei P, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of delirium in older internal medicine patients: a prospective cohort study[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1): 334.
- [15] Larsson SC, Traylor M, Malik R, et al. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis [J]. *BMJ*, 2017, 359: j5375.
- [16] Adamis D, Meagher D, Williams J, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between the apolipoprotein E genotype and delirium[J]. *Psychiatr Genet*, 2016, 26(2): 53-59.
- [17] Maddock J, Zhou A, Cavadino A, et al. Vitamin D and cognitive function: a Mendelian randomisation study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13230.
- [18] Ghaith MM, El-Boshy M, Almasmoum H, et al. Deferasirox and vitamin D3 co-therapy mitigates iron-induced renal injury by enhanced modulation of cellular anti-inflammatory, anti-oxidative stress, and iron regulatory pathways in rat[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2022, 74: 127085.
- [19] Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, et al. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37(1): 147-171.
- [20] Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(10): 803-819.
- [21] Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases[J]. *J Inflamm Res*, 2014, 7: 69-87.
- [22] Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the Omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior[J]. *FASEB J*, 2015, 29(6): 2207-2222.
- [23] Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, et al. High risk and low prevalence diseases: Serotonin syndrome[J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 61: 90-97.
- [24] Zhang KX, Ma XY, Zhang R, et al. Crosstalk between gut microflora and vitamin D receptor SNPs are associated with the risk of amnesic mild cognitive impairment in a Chinese elderly population[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 88(1): 357-373.
- [25] Akpiner Ş, Karadağ MG. Is vitamin D important in anxiety or depression? what is the truth? [J]. *Curr Nutr Rep*, 2022, 11(4): 675-681.
- [26] van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide[J]. *Lancet*, 2010, 375(9716): 773-775.

收稿日期:2022-06-12 修回日期:2022-08-10 编辑:王娜娜