

· 临床研究 ·

加味逍遥散预防老年髋部骨折患者术后谵妄的临床研究

陈建良, 万蕾, 朱少兵, 许勇, 郑晓东
(绍兴市上虞中医医院, 浙江 绍兴 312300)

【摘要】 目的: 研究疏肝解郁健脾补血降低高龄髋部骨折患者谵妄发生的疗效。方法: 将 2014 年 12 月至 2018 年 6 月收治的 180 例髋部骨折的老年患者按照入院顺序分为治疗组及安慰剂组; 治疗组患者 90 例, 服用加味逍遥散, 其中男 32 例, 女 58 例; 年龄(72.12±4.92)岁; 股骨转子骨折 67 例, 股骨颈骨折 23 例; 35 例行动力髋螺钉固定, 31 例行髓内固定, 24 例行人工髋关节置换。安慰剂组患者 90 例, 服用安慰剂, 其中男 37 例, 女 53 例; 年龄(72.91±5.43)岁; 股骨转子骨折 69 例, 股骨颈骨折 21 例; 其中 37 例动力髋螺钉固定, 30 例髓内固定, 23 例人工髋关节置换。观察比较两组患者年龄、性别、损伤部位、术中出血量、术后引流量、手术时间、麻醉时间、术后疼痛评分、术后血红蛋白、术后 C-反应蛋白、谵妄严重程度评分及谵妄发生。结果: 所有患者随访至谵妄恢复正常, 治疗组中术后谵妄 12 例(13.33%); 安慰剂组术后谵妄 39 例(43.33%), 治疗组明显优于安慰剂组; 两组监测指标对比: 术后疼痛评分($P=0.002$)、术后血红蛋白($P=0.012$)、术后 C-反应蛋白($P=0.042$), 两组比较差异有统计学意义。结论: 加味逍遥散通过其疏肝解郁、健脾补血之效, 达到降低术后疼痛、炎症刺激及补充血容量的目的, 能够明显降低术后谵妄的发生率。

【关键词】 加味逍遥散; 髋部骨折; 老年人; 谵妄

中图分类号: R683.42

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.09.012

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Clinical study of Jiawei Xiaoyao Powder (加味逍遥散, JWXYP) on preventing delirium in elderly patients with hip fracture after operation CHEN Jian-liang, WAN Lei, ZHU Shao-bing, XU Yong, and ZHENG Xiao-dong. Shangyu Hospital of Traditional Chinese Medicine of Shaoxing, Shaoxing 312300, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To study the effect of soothing liver, relieving depression, invigorating spleen and reinforcing blood on reducing delirium in elderly patients with hip fracture. **Methods:** From December 2014 to June 2018, 180 elderly patients with hip fracture admitted were divided into treatment group and placebo group according to the order of admission: 90 patients in treatment group were treated with Jiawei Xiaoyao Powder (加味逍遥散, JWXYP), including 32 males and 58 females, with an average age of (72.12±4.92), involving 67 cases of femoral trochanter fractures and 23 cases of femoral neck fractures; 35 cases underwent dynamic hip screw fixation, 31 cases underwent intramedullary fixation and 24 cases underwent artificial hip replacement. In the placebo group, 90 patients were treated with placebo, including 37 males and 53 females, with an average age of (72.91±5.43) years old, involving 69 cases of femoral trochanteric fractures and 21 cases of femoral neck fractures, including 37 cases underwent dynamic hip screw fixation, 30 cases underwent intramedullary fixation and 23 cases underwent artificial hip replacement. The age, sex, injury site, intraoperative bleeding volume, postoperative drainage, operation time, anesthesia time, post-operative pain score, post-operative hemoglobin, post-operative CRP, delirium severity (DRS) score and delirium occurrence were observed and compared between the two groups. **Results:** All patients were followed up until delirium returned to normal, postoperative delirium was found in 12 cases (13.33%) in the treatment group and in 39 cases (43.33%) in the placebo group, the treatment group was significantly better than the placebo group. The monitoring indexes of the two groups were compared: post-operative pain score ($P=0.002$), post-operative hemoglobin ($P=0.012$), post-operative CRP ($P=0.042$). **Conclusion:** JWXYP can relieve liver depression, invigorate spleen and invigorate blood circulation, reduce pain, inflammatory stimulation and supplement blood volume after operation, and significantly reduce the incidence of delirium after operation.

KEYWORDS Jiawei Xiaoyao Powder(加味逍遥散, JWXYP); Hip fractures; Aged; Delirium

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(编号: 2016ZA195)

Fund program: Zhejiang TCM Science and Technology Project (No. 2016ZA195)

通讯作者: 陈建良 E-mail: chjl18168@163.com

Corresponding author: CHEN Jian-liang E-mail: chjl18168@163.com

术后谵妄是短暂性的器质性脑综合征^[1],表现为术后急性、非特异性的意识水平、注意力、认知及睡眠-觉醒周期紊乱^[2],是高龄患者术后的常见并发症^[3]。有文献报道^[4],高龄髋部骨折术后谵妄发生率 40.5%,其发生者住院死亡率达 10%~26%^[5]。谵妄的发生增加老年患者的并发症,延长住院周期,增加住院费用,严重影响治疗效果^[6],应该引起骨科医生的重视。西医主要通过镇静、控制精神症状、改善睡眠,防止自残和控制情绪来控制谵妄^[7],避免使用长效镇静剂和可能导致谵妄加重的药物^[8]。笔者认为术后谵妄属于中医肝郁血虚范畴,将 2014 年 12 月至 2018 年 6 月收治的 180 例老年髋部骨折患者分组,拟通过口服加味逍遥散来降低老年髋部骨折患者术后谵妄发生率,报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

诊断标准:拍摄髋关节正侧位 X 线片,确诊为髋部骨折患者。纳入标准:(1)年龄 ≥ 70 岁,术前无精神病家族史、无精神障碍病史。(2)1 个月内未使用可显著影响精神活动的药物。(3)无心、脑、肺手术病史,无深静脉血栓形成史、肺栓塞史,无心肌梗死、脑卒中、瘫痪及抽搐病史,无肿瘤病史。(4)术前无精神障碍、认知功能损害。(5)术前检查未发现重大基础疾病,术前血红蛋白 >90 g/L。(6)依从性好,能配合治疗及随访。排除标准:(1)病情危重或伴有意识障碍者。(2)长期应用其他有关治疗药物,不能立即停止者。(3)依从性差,不能配合治疗及随访者。

1.2 一般资料

自 2014 年 12 月至 2018 年 6 月收治的符合纳入标准的 180 例老年髋部骨折患者按照入院顺序分组,单号患者入选为治疗组:服用加味逍遥散至术后 2 周;双号患者入选安慰剂组:服用安慰剂至术后 2 周,每组 90 例。治疗组中男 32 例,女 58 例;年龄(72.12 \pm 4.92)岁;股骨转子骨折 67 例,股骨颈骨折 23 例。安慰剂组中男 37 例,女 53 例;年龄(72.91 \pm 5.43)岁,股骨转子骨折 69 例,股骨颈骨折 21 例。两组间年龄、性别、损伤部位比较差异无统计学意义,具有可比性,见表 1。

1.3 治疗方法

入选病例的手术均由同一医师及麻醉团队完成,手术方案包括:微创动力髋螺钉固定,髓内固定及人工关节置换。相同手术方案采用的麻醉方式、麻醉药物及麻醉深度保持一致,术后常规消肿及补液治疗,均未使用诱发谵妄发生的相关药物。所有患者采用腰硬麻联合麻醉,治疗组中 35 例动力髋螺钉固定,31 例髓内固定,24 例人工髋关节置换;安慰剂组

表 1 两组老年髋部骨折患者术前一般临床资料比较
Tab.1 Comparison of preoperative general clinical data between two groups of elderly patients with hip fracture

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	损伤部位(例)	
		男	女		股骨转子	股骨颈
治疗组	90	32	58	72.12 \pm 4.92	67	23
安慰剂组	90	37	53	72.91 \pm 5.43	69	21
检验值		$\chi^2=0.068$		$t=0.767$	$\chi^2=0.047$	
P 值		0.793		0.445	0.824	

中 37 例动力髋螺钉固定,30 例髓内固定,23 例人工髋关节置换。均在入院后 3~5 d 手术治疗。

加味逍遥散药物组成:当归 15 g,白芍 15 g,白术 15 g,茯苓 12 g,干姜 2 g,薄荷 6 g,甘草 6 g,三棱 6 g,莪术 6 g,乳香 12 g,没药 12 g,紫花地丁 15 g,菊花 20 g,柴胡 10 g,常规水煎服,每日 1 剂;安慰剂由淀粉、合成色素及苦味剂调和制成,每日 1 剂。

1.4 观察项目与方法

观察比较两组患者性别、年龄,损伤部位,手术方式,术中出血量,术后引流量,手术时间,麻醉时间,术后第 1 天疼痛 VAS 评分,术后第 1、3 天血红蛋白(取最低值),术后第 1、3 天 C-反应蛋白(取最高值),谵妄严重程度(DRS)评分^[9]及谵妄发生率。根据美国精神病学协会《DSM-IV》制定的谵妄评定法(CAM)的标准:(1)急性起病,病情波动。(2)注意力不集中或不注意。(3)思维无序。(4)意识水平改变。如果患者特征(1)、(2)存在,加上(3)或(4)的任意一条,即可诊断谵妄。由同一位经专门培训的精神科医师每日早、晚 8 点钟评估,明确发生谵妄后,根据谵妄严重程度评分(DRS)进行评分并记录^[9],对比谵妄的发生率及谵妄严重程度(DRS)评分以明确疗效。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。两组性别、损伤部位、术后谵妄发生率等定性资料比较采用卡方检验,对年龄、术中出血量、术后引流量、手术时间、麻醉时间、疼痛评分、术后血红蛋白、术后 CRP、DRS 评分等定量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术后切口均 I 期愈合,治疗组中 3 例、安慰剂组中 5 例出现患肢肿胀,经 B 超检查均未发生静脉血栓,对症治疗好转。治疗组 90 例患者中出现术后谵妄 12 例;安慰剂组 90 例患者中出现术后谵妄 39 例,治疗组患者出现谵妄明显低于安慰剂组,见表 2。两组手术方式、术中出血量、术后引流量、手术时间、麻醉时间组间差异无统计学意义($P>0.05$);术

后血红蛋白、术后 C-反应蛋白、术后疼痛 VAS 评分治疗组明显低于安慰剂组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、4。口服加味逍遥散能够通过改善术后血红蛋白、C-反应蛋白及术后疼痛情况,明显降低老年髋部骨折患者术后谵妄的发生率。

表 2 两组老年髋部骨折患者谵妄发生情况及 DRS 评分
Tab.2 Comparison of delirium occurrence and DRS score between two groups of elderly patients with hip fracture

组别	例数	谵妄发生率 [例(%)]	谵妄程度 DRS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
治疗组	90	12(13.33%)	72.12±4.92
安慰剂组	90	39(43.33%)	72.91±5.43
检验值		$\chi^2=8.395$	$t=1.238$
P 值		0.041	0.035

表 3 两组老年髋部骨折患者手术方式比较(例)
Tab.3 Comparison of operative methods between two groups of elderly patients with hip fracture(case)

组别	例数	动力髋螺钉固定	髓内钉固定	人工关节置换
治疗组	90	35	31	24
安慰剂组	90	37	30	23

注:两组比较, $\chi^2=0.078, P=0.569$

Note: Compared between two groups, $\chi^2=0.078, P=0.569$

3 讨论

3.1 谵妄病因及逍遥散的作用

谵妄是老年髋部骨折患者术后常见并发症,严重影响患者的早期恢复,甚至可能带来手术失败的后果。江皓波等^[10]研究结果显示,谵妄组的 C-反应蛋白水平明显高于非谵妄组,提示前者的炎症反应严重程度高于后者,认为 C-反应蛋白可能参与谵妄的发生、发展。李晖等^[11]研究提示控制术后疼痛可以有效缓解已发术后谵妄患者的谵妄程度,应用术后多模式镇痛手段可以有效减少术后谵妄的发生率。丁喆如等^[12]认为低氧血症和术后疼痛是人工髋关节置换术后发生急性精神障碍的高危因素。沈煜等^[13]

建议老年患者从术前开始积极治疗并发症,如减少患者疼痛,贫血者输血治疗可以降低术后谵妄的发生率。总结文献分析,归纳老年髋部骨折术后谵妄的发生主要与术后贫血、炎症反应及术后疼痛有关。传统医学将术后谵妄病机总结为肝郁血虚,各脏腑间功能失调,各种精神症状由此而发生,因此归纳其治则为疏肝解郁、养血健脾。

逍遥散对心理社会因素所致的应激性机体功能失调,具有较好的调节作用,能明显改善人体精神状态,使情志舒畅、心情愉快,有镇静作用;能通过调节中枢单胺类神经递质改善临床症状,从而起到抗焦虑和抗抑郁作用;逍遥散对肝郁导致或诱发的血瘀倾向有防治作用,进而改善微循环^[14-17]。

3.2 研究体会

综合现代医学及传统医学对谵妄的认识,在该研究中应用加味逍遥散预防并治疗术后谵妄,符合中医“未病先防、既病防变”的理念,取得了理想的疗效。严格的纳入及排除标准排除影响疗效的潜在因素,同一医师及麻醉医师保证在手术技术、手术创伤、手术时间、麻醉药物、麻醉深度的控制,避免随之而来的不确定影响因素,保证研究设计的科学性;在对相关数据的监测中发现,入选患者在年龄、性别及损伤部位中未见明显差异,说明两组患者之间具有可比性,反应方案设计的合理性,与老年髋部手术后谵妄发生率的 Meta 分析相符合^[18],为研究的进一步开展提供先决条件;两组患者不同手术方式对比无统计学意义,排除了手术方式对谵妄发生的影响。

治疗组对比安慰剂组中谵妄的发生率明显降低,且 DRS 评分对比差异有统计学意义,符合预期结果,说明口服加味逍遥散能够通过疏肝解郁、养血健脾之功效明显降低谵妄的发生率,疗效确切。综合各项检测指标对比,治疗组患者在术后血红蛋白、术后疼痛、术后 CRP 方面具有明显的改善。结合现代医学研究,加味逍遥散可以提升术后血红蛋白、维持血容量的平衡、保证充足的氧供应,进一步预防低氧血症的发生;术后疼痛及局部的炎症刺激是导致谵妄发生的独立危险因素,加味逍遥散能够通过调节中

表 4 两组老年髋部骨折患者术后各项观察指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of general observation indexes between two groups of elderly patients with hip fracture($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术中出血量 (ml)	术后引流量 (ml)	术后血红蛋白 (g/L)	术后 C-反应 蛋白(mg/L)	术后疼痛 VAS 评分(分)	手术时间 (min)	麻醉时间 (min)
治疗组	90	139.78±64.51	173.41±50.47	116±21	75.9±9.6	3.31±1.36	93.75±30.86	130.81±30.45
安慰剂组	90	136.42±69.99	169.84±39.84	77±22	69.4±8.1	5.16±1.46	101.43±27.82	134.14±28.44
t 值		0.259	0.419	1.241	1.241	1.241	1.343	0.584
P 值		0.796	0.676	0.012	0.042	0.002	0.182	0.561

枢单胺类神经递质、调整体内激素水平、改善微循环,以此来降低疼痛及局部的炎症刺激,从而降低谵妄发生率,符合现代医学对谵妄发生机制的探讨。

3.3 本研究的不足之处

本研究虽然得到预期的结果,但存在以下不足:(1)入选患者在所受人文关怀及心理素质的差异对预后的影响无法估量。(2)个体差异导致的术后恢复程度不同对研究结果产生的影响无法做出量化分析。(3)由于现代医学对术后谵妄认识的局限性及不统一性,应在后续治疗中增加相关监测指标,从而进一步确实加味逍遥散在老年髋部骨折患者术后谵妄发生中的疗效。

综上,口服加味逍遥散能够明显降低老年髋部骨折患者术后的谵妄发生率,疗效确切,随着现代药理及其机制研究的不断深入,更能全面阐述逍遥散组方的科学依据及作用机制,逍遥散的应用范围将会继续扩大。

参考文献

[1] 吴坚,刘冀红.舒血宁预防高龄骨折患者术后谵妄的疗效观察[J].上海医药,2008,29(7):329-330.
WU J,LIU JH. The clinical effect of Shuxuening to reduce the incidence of postoperative delirium in elder patients with hip fracture[J]. Shang Hai Yi Yao,2008,29(7):329-330. Chinese.

[2] 侯永洋,庞施义,徐亚斌,等.老年髋部骨折围手术期并发谵妄的临床特点及治疗[J].实用骨科杂志,2011,17(10):925-927.
HOU YY,PANG SY,XU YB,et al. The clinical characteristics and treatment of perioperative delirium in elder patients with hip fracture[J]. Shi Yong Gu Ke Za Zhi,2011,17(10):925-927. Chinese.

[3] 陈明光,吴雪兰.骨科高龄患者术后谵妄的原因分析及干预[J].实用骨科杂志,2009,15(10):788-789.
CHEN GM,WU XL. The analysis and intervene of postoperative delirium in elder patients with fracture[J]. Shi Yong Gu Ke Za Zhi,2009,15(10):788-789. Chinese.

[4] Galanakis P,Bickel H,Gradinger R,et al. Acute confusional state in the elderly following hip surgery:incidence,risk factors and complications[J]. Int J Geriatr Psychiatry,2001,16(4):349-355.

[5] 姚允泰,李立环.老年人手术后谵妄和认知功能障碍[J].中华外科杂志,2009,47(4):309-311.
YAO YT,LI LH. Postoperative delirium and cognitive impairment in the elder patients[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi,2009,47(4):309-311. Chinese.

[6] Lundstr m M,Olofsson B,Stenvall M,et al. Postoperative delirium in old patients with femoral neck fracture:a randomized intervention study[J]. Aging Clin Exp Res,2007,19(3):178-186.

[7] 梁春来,张音.老年人髋部骨折术后谵妄的原因分析和治疗[J].浙江中医药大学学报,2008,32(5):631-632
LIANG CL,ZHANG Y. Reason analysis and treatment to phrenitis after senile patients hip fracture operation[J]. Zhe Jiang Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao,2008,32(5):631-632. Chinese.

[8] 茹选良,陈天国.老年骨折患者手术后谵妄的临床特点及治疗[J].骨与关节损伤杂志,2004,7:490.
RU XL,CHEN TG. The clinical characteristic and treatment of

postoperative delirium in elder patients with hip fracture[J]. Gu Yu Guan Jie Sun Shang Za Zhi,2004,7:490. Chinese.

[9] 王晓伟,孙天胜,刘智,等.老年髋部骨折后发生谵妄的现状研究[J].中华骨科杂志,2016,36(3):871-875.
WANG XW,SUN TS,LIU Z,et al. The current status of delirium after elderly hip fracture[J]. Zhonghua Gu Ke Za Zhi,2016,36(3):871-875. Chinese.

[10] 江皓波,马明远,劳美玲. C 反应蛋白与老年患者髋部术后谵妄的关系研究[J].中国基层医药,2014,21(19):944-945.
JIANG HB,MA MY,LAO ML. Study of the CRP and postoperative delirium in elder patients with hip fracture[J]. Zhongguo Ji Ceng Yi Yao,2014,21(19):944-945.

[11] 李晖,李清,杨风顺,等.多模式镇痛对老年髋骨骨折术后谵妄影响的研究[J].中华骨科杂志,2013,33(7):736-739.
LI H,LI Q,YANG FS,et al. The study of multimodal analgesia on postoperative delirium in elder patients with hip fracture[J]. Zhonghua Gu Ke Za Zhi,2013,33(7):736-739. Chinese.

[12] 丁喆如,符培亮,吴宇黎,等.老年患者关节置换术后发生急性精神障碍的原因分析[J].中华关节外科杂志(电子版),2015,9(4):445-448.
DING ZR,FU PL,WU YL,et al. Analysis of postoperative acute mental disorders after arthroplasty in elderlies[J]. Zhonghua Guan Jie Wai Ke Za Zhi(Dian Zi Ban),2015,9(4):445-448. Chinese.

[13] 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.
SHEN Y,SHE HL,ZHANG WB,et al. Risk factors for delirium of elderly patients undergoing hip fracture operation[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2013,93(41):3276-3279. Chinese.

[14] 余浚龙,严灿.逍遥散对慢性应激大鼠的免疫调节作用[J].广州医药,2004,35(6):56.
YU JL,YAN C. Immunoregulation of Xiao Yaosan in rat for chronic stress[J]. Guang Zhou Yi Yao,2004,35(6):56. Chinese.

[15] 瞿晓梅,刘青云.逍遥口服液药效学研究[J].安徽中医学院学报,2000,19(6):39.
ZI XM,LIU QY. Pharmacodynamic Study of Xiao Yao Oralliquid[J]. An Hui Zhong Yi Xue Yuan Xue Bao,2000,19(6):39. Chinese.

[16] 高萧枫,秦雪梅,王明军.逍遥散和柴胡对慢性束缚应激肝郁模型大鼠脑内单胺类神经递质的影响[J].中药药理与临床,2005,21(2):20
GAO XF,QIN XM,WANG MJ. Affect of Xiaoyao San and Chaihu in monoamine neurotransmitter of rats with chronic restraint stress[J]. Zhong Yao Yao Li Yu Lin Chuang,2005,21(2):20. Chinese.

[17] 吕志平,刘承才.肝郁大鼠血浆 TXA2-PGI2 水平与微循环变化及逍遥散作用[J].中国微循环,2000,4(3):160-161.
LYU ZP,LIU CC. Effction of TXA2-PGI2,microcirculation and Xiao Yaosan[J]. Zhongguo Wei Xun Huan,2000,4(3):160-161. Chinese.

[18] 邬耀军,庞清江,刘江涛,等.老年髋部手术后谵妄发生率的 Meta 分析[J].中国骨伤,2015,28(12):1156-1161.
WU YJ,PANG QJ,LIU JT,et al. Incidence of postoperative delirium after hip surgery in elderly patients;a meta-analysis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma,2015,28(12):1156-1161. Chinese.

(收稿日期:2019-04-20 本文编辑:王玉蔓)