

· 临床论著 ·

## 外周血白细胞介素-6与老年半髌关节置换术后谵妄<sup>△</sup>

梁峰<sup>1</sup>, 杜云峰<sup>1</sup>, 王红星<sup>1</sup>, 杨小超<sup>1</sup>, 吴卫宾<sup>1</sup>, 刘国印<sup>2</sup>, 陈建民<sup>2\*</sup>

[1. 焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院骨二科, 河南焦作 454000; 2. 中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区骨科, 江苏南京 210002]

**摘要:** [目的] 利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价外周血白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)对老年半髌关节置换术患者术后谵妄(postoperative delirium, POD)的预测价值。[方法] 选取2019年1月—2021年6月在本院进行半髌关节置换术的老年患者。采用意识模糊评分法(confusion assessment method, CAM)评估术后1周内谵妄的发生情况。检测患者术前, 术后第1、3、5和7d的外周静脉血IL-6含量。采用ROC曲线评价IL-6对术后谵妄发生的预测价值。[结果] 本研究共纳入210例患者, 30例发生了POD, 发生率为14.29%。术前两组患者外周血IL-6含量的差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 术后第1d和第3d POD组外周血IL-6含量均显著高于非POD组( $P<0.05$ ); 而术后第5和7d时两组外周血IL-6含量的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。ROC曲线分析提示: 术后第1d和3d时外周血IL-6含量预测术后谵妄的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.81和0.88, 具有预测价值。[结论] 老年股骨颈骨折进行半髌关节置换术患者术后谵妄发生率为14.29%, 术后前3d监测患者外周血IL-6含量对术后谵妄发生有较高的预测价值。

**关键词:** 老年人, 半髌置换术, 术后谵妄, 白细胞介素-6, ROC曲线

**中图分类号:** R687.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478(2022)21-1925-05

**Significance of IL-6 for predicting postoperative delirium secondary to hip hemiarthroplasty in elderly // LIANG Feng<sup>1</sup>, DU Yun-feng<sup>1</sup>, WANG Hong-xing<sup>1</sup>, YANG Xiao-chao<sup>1</sup>, WU Wei-bin<sup>1</sup>, LIU Guo-yin<sup>2</sup>, CHEN Jian-min<sup>2</sup>. 1. Department of Orthopedics, Central Hospital, Jiaozuo Coal Industry (Group) Co., Ltd., Jiaozuo 454000, China; 2. Department of Orthopedics, Qinhuai Medical Area, General Hospital of Eastern Theater Command of PLA, Nanjing, 210002, China**

**Abstract: [Objective]** To evaluate the role of peripheral blood interleukin-6 (IL-6) predicting postoperative delirium (POD) after hip hemiarthroplasty by receiver operating characteristic (ROC) curve in elderly. **[Methods]** The aged patients who underwent hip hemiarthroplasty in our hospital from January 2019 to June 2021 were included into this study. Confusion assessment method (CAM) was used to evaluate whether or not POD happened within 1 week after operation. The levels of IL-6 in peripheral venous blood were measured before surgery and at 1, 3, 5 and 7 days postoperatively. ROC curve analysis was conducted to evaluate the predictive value of IL-6 for POD. **[Results]** Of the 210 patients enrolled in this study, 30 patients developed POD, with an incidence of 14.29%. There was no significant difference in peripheral blood IL-6 content between the groups before operation ( $P>0.05$ ). However, the POD group had significantly higher blood IL-6 levels than the non-POD group at 1 and 3 days postoperatively ( $P<0.05$ ), which became not statistically significant between the two groups at 5 and 7 days after surgery ( $P>0.05$ ). ROC curve analysis indicated that the area under curve (AUC) of IL-6 in peripheral blood at 1 d and 3 d after surgery for predicting postoperative delirium was 0.81 and 0.88, respectively, which had predictive value. **[Conclusion]** The incidence of postoperative delirium in elderly patients with hip hemiarthroplasty for femoral neck fracture is 14.29%. Monitoring the level of IL-6 in peripheral blood in the first 3 days after surgery has high predictive value for postoperative delirium.

**Key words:** elderly, hip hemiarthroplasty, postoperative delirium, interleukin-6, ROC curve

股骨颈骨折是老年人群中常见的下肢骨折, 由于股骨颈特殊的解剖结构和血液供应导致其难以愈合, 且致残率和死亡率高<sup>[1]</sup>。髌关节置换是临床治疗股骨颈骨折的最有效方式之一, 能够促使患者快速下床活动, 避免长期卧床所造成的相关并发症<sup>[2]</sup>。半髌关节

置换术具有手术时间短、术后康复快和安全性高等优势, 是合并心功能不全的老年股骨颈骨折患者的首选手术治疗方式<sup>[3]</sup>。术后谵妄(postoperative delirium, POD)是指患者经历外科手术治疗后出现的认知功能障碍, 是老年髌关节置换术患者术后常见的并发

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.21.02

<sup>△</sup>基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:82102547); 江苏省自然科学基金面上项目(编号:BK20181113)

作者简介: 梁峰, 主治医师, 研究方向: 关节及创伤外科, (电话)18614948326, (电子信箱)coolwind3225@126.com

\* 通信作者: 陈建民, (电话)13951736988, (电子信箱)cjmilly@163.com

症<sup>[4]</sup>。据报道, POD亦是导致患者不良预后的重要因素之一, 发生POD的患者5年的死亡率高达72.4%<sup>[5]</sup>。因此, 尽早诊断POD的发生并尽早给予相关干预是目前临床的研究热点和难点。既往研究证实急性髋部骨折患者POD与术前脑脊液中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和IL-6受体密切相关<sup>[6]</sup>。IL-6是一种主要由巨噬细胞合成和分泌的细胞因子, 是多种炎症反应和组织损伤的早期标记物<sup>[7]</sup>。近年来的研究表明监测IL-6含量的变化是反应手术应激和术后康复的直接指标。2021年, Lv等<sup>[8]</sup>发现检测外周血IL-6含量能够预测A型主动脉夹层患者POD发生。但尚不清楚外周血IL-6含量是否与老年半髋关节置换术患者POD的相关。因此, 本研究通过回顾性分析本院老年半髋关节置换术患者外周血IL-6含量的差异, 探讨外周血IL-6含量与老年半髋关节置换术患者POD的相关性, 评价外周血IL-6含量对老年半髋关节置换术患者POD的预测价值, 旨在为老年半髋关节置换术患者POD的防治提供新视角。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 年龄 $\geq 65$ 周岁; (2) 影像学诊断为股骨颈骨折, 未合并其他部位骨折; (3) 低能量性损伤。

排除标准: (1) 年龄 $< 65$ 周岁; (2) 病理性骨折者; (3) 存在严重心血管疾病者及晚期肿瘤者; (4) 术前存在谵妄、精神疾病和意识障碍者; (5) 病例资料不完整者。

### 1.2 一般资料

2019年1月—2021年6月, 共纳入210例在本院进行半髋关节置换术的老年股骨颈骨折患者, 其中男155例、女55例, 右侧140例、左侧70例, 损伤至手术的平均时间为 $(5.44 \pm 1.56)$  d, 合并内科疾病者150例。本研究相关伦理已经过焦作煤业集团中央医院伦理委员会讨论并批准; 所有纳入患者均同意参加本研究并签署知情同意书。

### 1.3 手术方法

麻醉成功后, 取侧卧位, 常规消毒铺单后, 手术开始。取右髋后外侧切口, 长约10 cm, 逐层切开皮肤、皮下组织及筋膜层, 沿股骨止点切断短外旋肌, 右下肢内收内旋位, 切开后外侧关节囊, 显露右髋关节及右股骨颈骨折处, 于小转子上约1.5 cm处行股骨颈截骨, 完整取出股骨头, 测量股骨头大小直径约45 mm, 探查见髋臼完整, 股骨近端骨质较疏松, 于股骨近端开口、扩髓、髓腔锉扩大成形至5号柄, 取同型号生物型股骨假体柄, 插入股骨近端髓腔, 锤击入后见牢固, 试模测颈长后, 取标准颈长约4 mm、大头直径44 mm、小头直径28 mm的金属双动股骨头假体, 安装复位, 术中见右髋关节松紧度适中, 各方向活动良好, 无脱位。术中透视见右髋人工关节假体位置方向良好, 牢固。脉冲冲洗枪冲洗伤口, 止血, 清点纱布器械无误后, 伤口内置入引流管1根, 创面喷洒创面修复材料, 逐层缝合原切口, 包扎, 手术结束。患者在术中使用假体的具体型号以实际测量值为准。

### 1.4 评价指标

记录所有患者的人口统计学资料。采用意识模糊评估(confusion assessment method, CAM)量表(表1)进行POD筛查。符合特征1加上2和特征3或特征4即可确认为POD。

表1 CAM表

特征	表现
1. 急性发病和病情波动性变化	与患者基础水平相比, 是否有证据表明存在精神状态的急性变化: 在1 d中, 患者的(异常)行为是否存在波动性(症状时有时无或时轻时重)
2. 注意力不集中	患者注意力是否难以集中: 如注意力容易被分散或者跟不上现谈的话题
3. 思维混乱	患者的思维是否混乱或者不连贯: 如谈话主题分散或与谈话内容无关思维, 思维不清晰或不合逻辑, 或毫无征兆从一个话题突然转移至另一个话题
4. 意识水平的改变	患者当前的意识水平是否存在异常: 如过度警觉(对环境刺激过度敏感、易惊吓)、嗜睡(瞌睡、易叫醒)或昏迷(不易叫醒)

### 1.5 检验方法

分别在术前1 d、术后第1、3、5和7 d采集所纳入患者空腹肘静脉血2 ml, 置于EDTA真空抗凝试管, 在室温下 $1\ 000 \times g$ 离心20 min后取上清, 后置于一80℃保存备用。采用人IL-6的ELISA试剂盒

(上海江莱生物有限公司)检测外周血IL-6含量, 具体方法参照试剂盒说明书。即往预先包被人IL-6捕获抗体的微孔板中, 依次加入上述50  $\mu$ l血浆标本、IL-6标准品、HRP标记的检测抗体, 随后用封板膜封住反应孔, 置于37℃水浴箱恒温孵育60 min; 彻

底洗涤后进行底物 TMB 显色，加入终止液后在酶标仪（450 nm 波长）下测定吸光度，参照标准品计算样品中 IL-6 浓度。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，符合正态分布时，两组间比较采用独立样本 *t* 检验；非正态分布时，采用秩和检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。手术前后外周血 IL-6 含量的动态变化的差异采用单因素方差分析。以是否发生谵妄与 IL-6 检测值行受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床结果

本研究共纳入 210 例进行半髌关节置换术的老年股骨颈骨折患者，所有患者均完成手术治疗；其中全身麻醉 117 例，占 55.71%；平均手术时间 (54.18 ± 11.71) min；总出血量 (914.00 ± 243.38) ml。本研究

共有 30 例患者发生 POD，POD 发生率为 14.29%；谵妄发生时间为术后第 1~3 d，平均为术后第 (1.97 ± 0.81) d；对发生谵妄的患者进行氟哌啶醇治疗 12 例，所有患者均接受心理干预治疗，谵妄均得到不同程度的缓解，未发生严重不良后果。

### 2.2 是否发生谵妄的单因素分析

根据是否发生 POD，将 210 例患者分为非 POD 组 180 例和 POD 组 30 例，两组患者一般资料比较见表 2，POD 组年龄、合并高血压和糖尿病患者数以及接受全身麻醉人数均高于非 POD 组，且 POD 组患者术前卧床时间亦长于非 POD 组，差异均具有统计学意义 (*P* < 0.05)。而两组性别、身体质量指数 (body mass index, BMI)、损伤侧别、吸烟、饮酒、合并心血管系统和呼吸系统疾病者、手术时间、总失血量、术后手术部位和非手术部位感染人数的差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。POD 组术后第 1 和 3 d 时外周血 IL-6 含量显著高于非 POD 组，差异均具有统计学意义 (均 *P* < 0.05)；而两组术前、术后第 5 和 7 d 时外周血 IL-6 含量的差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。

表 2 发生和未发生 POD 两组患者的单项因素比较

指标	非 POD 组 (n=180)	POD 组 (n=30)	<i>P</i> 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	70.94 ± 6.61	75.20 ± 6.05	<0.001
性别 (例, 男/女)	134/46	21/9	0.608
BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	22.57 ± 2.12	22.66 ± 2.50	0.845
骨折侧别 (例, 左/右)	121/59	19/11	0.676
损伤至手术时间 (d, $\bar{x} \pm s$ )	5.33 ± 1.55	6.10 ± 1.47	0.012
吸烟 (例, 是/否)	125/55	21/9	0.951
饮酒 (例, 是/否)	145/35	22/8	0.364
高血压 (例, 是/否)	111/69	25/5	0.021
糖尿病 (例, 是/否)	70/110	19/11	0.012
心血管系统疾病 (例, 是/否)	114/66	18/12	0.726
呼吸系统疾病 (例, 是/否)	55/125	14/16	0.082
全身麻醉 (例, 是/否)	95/85	22/8	0.036
手术时间 (min, $\bar{x} \pm s$ )	54.45 ± 11.86	52.57 ± 10.79	0.416
术中出血量 (ml, $\bar{x} \pm s$ )	915.06 ± 237.49	907.67 ± 218.42	0.873
术后手术部位感染 (例, 是/否)	15/165	5/25	0.150
术后非手术部位感染 (例, 是/否)	69/111	13/17	0.603
IL-6 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )			
术前	3.93 ± 1.37	4.44 ± 2.14	0.900
术后第 1 d	38.25 ± 9.98	73.52 ± 9.63	<0.001
术后第 3 d	117.71 ± 21.01	172.11 ± 39.71	<0.001
术后第 5 d	27.98 ± 4.42	29.20 ± 5.08	0.175
术后第 7 d	3.98 ± 1.29	4.43 ± 1.53	0.090
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	



### 2.3 外周血 IL-6 预测 POD 发生的 ROC 分析

ROC 曲线分析结果见表 3 和图 1。术后第 1 和 3 d 时外周血 IL-6 含量均能够有效地预测 POD 的

生，而术前及术后第 5 和 7 d 患者外周血 IL-6 含量预测 POD 的能力低。

表 3 外周血 IL-6 预测 POD 发生的 ROC 分析结果

时间点	最佳界值 (pg/ml)	AUC	95%CI 下限	95%CI 上限	P 值	特异度 (%)	敏感度 (%)
术前	5.45	0.55	0.41	0.69	0.413	88.89	40.00
术后 1 d	41.35	0.81	0.72	0.89	<0.001	71.11	76.67
术后 3 d	154.09	0.88	0.79	0.97	<0.001	96.11	76.67
术后 5 d	31.61	0.58	0.45	0.70	0.183	88.33	36.67
术后 7 d	5.15	0.58	0.46	0.70	0.172	80.56	36.67

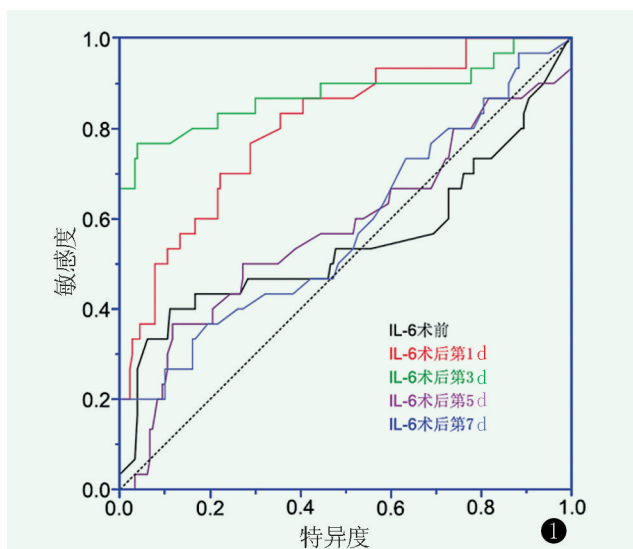


图 1 外周血 IL-6 含量对 POD 发生的预测，可见 AUC 由大至小依次为术后 3 d、术后 1 d，以及术前、术后 5 d 和术后 7 d

### 3 讨论

老年人通常伴有不同程度的骨质疏松和肢体活动能力下降，股骨颈骨折是老年人的常见疾病<sup>[9]</sup>。半髋关节置换术由于其安全有效等优点，亦逐步成为老年股骨颈骨折患者的首先手术治疗方式<sup>[3, 10]</sup>。然而，接受髋部骨折手术的老年人又是发生 POD 的高危人群<sup>[11]</sup>。据报道，老年髋关节置换术患者 POD 发生率为 4.5%~41.2%<sup>[4]</sup>。本研究发现，本院老年股骨颈骨折患者半髋关节置换术术后 POD 发生率为 14.29%。谵妄的发病机制极其复杂，目前主流观点认为谵妄主要是由多种机制共同作用所致<sup>[12-14]</sup>。高龄是其中极其重要的影响因素，老年患者脑内产生和释放的促炎介质增加，导致脑内长期处于炎症状态，诱发中枢神经系统炎症。其次，骨折常引起机体过度的炎症反应，诱发多巴胺受体上调，打破神

经元稳态，诱发谵妄。此外，本研究亦发现，发生 POD 患者的年龄、接受全身麻醉人数、合并高血压和糖尿病患者数均高于正常患者，且 POD 组患者术前卧床时间亦长于正常患者。这一结果再次验证了年龄、全身麻醉、术前严重的合并症为老年患者 POD 高危因素<sup>[12]</sup>。

既往研究发现，机体炎症反应在 POD 的发生和发展中起关键作用，检测外周血中炎症因子水平能够预测 POD 的发生与发展<sup>[15]</sup>。IL-6 是一种急性炎症反应蛋白，当组织损伤或受到刺激时可被释放，表现为对多种细胞的促炎作用，催化和放大了炎症反应，造成组织细胞的损害，是反映机体炎症与疾病严重程度的重要指标<sup>[16]</sup>。多数学者发现谵妄患者血浆中 IL-6 含量较高，认为检测外周血 IL-6 含量能够预测 POD 的发生<sup>[8, 17]</sup>。与既往研究结果一致，作者发现老年股骨颈骨折患者进行半髋关节置换术后患者外周血 IL-6 含量与 POD 发生密切相关，检测外周血 IL-6 含量能够有效地预测 POD 的发生。分析其原因主要考虑以下几点：

首先，麻醉相关的细胞因子失衡。研究显示，七氟醚，一种常用的全身麻醉药物能够显著增加术中 IL-6 的表达<sup>[18]</sup>。这也在一定程度上解释了全麻患者 POD 发生率高于区域阻滞麻醉患者。其次，创伤和手术可引起机体应激反应，可导致 IL-6 等细胞因子的释放<sup>[19]</sup>。而 IL-6 作为应激反应调节及预后的关键炎症介质，可以在一定程度上评价股骨骨折后的机体应激反应，比较不同手术方式患者的预后<sup>[8, 20-22]</sup>。最后，感染所致的 IL-6 含量升高。由于老年患者基础疾病较多，股骨颈骨折患者通常需要较长时间的卧床，肺部感染的发生率高<sup>[23]</sup>。此外半髋关节置换术通常具有 2%~7% 术后感染发生率<sup>[24]</sup>。本研究亦发现，发生 POD 患者的肺部感染及假体感染率均显著高于正常患者。上述多种原因导致患者

呈现过度的炎症反应状态, 而机体炎症反应可破坏血脑屏障的完整性, 导致内皮功能障碍, 外周炎症因子迁移到脑实质, 导致 POD 的发生和发展<sup>[25]</sup>。

综上所述, 本研究认为老年股骨颈骨折半髌关节置换术患者术后谵妄发生与外周血 IL-6 含量升高密切相关, 动态检测术后外周血 IL-6 含量对术后谵妄发生有较高的预测价值。但本研究属于单中心研究, 患者代表性较差, 尚需进一步大样本研究来验证。

### 参考文献

- [1] Viberg B, Froslev T, Overgaard S, et al. Mortality and revision risk after femoral neck fracture: comparison of internal fixation for undisplaced fracture with arthroplasty for displaced fracture: a population-based study from Danish National Registries [J]. *Acta Orthop*, 2021, 92 (2): 163-169.
- [2] 邹毅, 田家亮, 冷华伟, 等. 半髌与全髌置换治疗高龄股骨颈骨折的比较 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (12): 1067-1071.
- [3] 袁鹤, 张华, 范志勇, 等. 老年股骨颈骨折左心衰竭半髌与全髌置换比较 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (2): 97-101.
- [4] Yang Y, Zhao X, Gao L, et al. Incidence and associated factors of delirium after orthopedic surgery in elderly patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33 (6): 1493-1506.
- [5] Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, et al. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2000, 48 (6): 618-624.
- [6] Neerland BE, Hall RJ, Seljeflot I, et al. Associations between delirium and preoperative cerebrospinal fluid C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-6 receptor in individuals with acute hip fracture [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64 (7): 1456-1463.
- [7] Liu C, Yang L, Xu H, et al. Systematic analysis of IL-6 as a predictive biomarker and desensitizer of immunotherapy responses in patients with non-small cell lung cancer [J]. *BMC Med*, 2022, 20 (1): 187.
- [8] Lv XC, Lin Y, Wu QS, et al. Plasma interleukin-6 is a potential predictive biomarker for postoperative delirium among acute type a aortic dissection patients treated with open surgical repair [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2021, 16 (1): 146.
- [9] Choi YH, Kim DH, Kim TY, et al. Early postoperative delirium after hemiarthroplasty in elderly patients aged over 70 years with displaced femoral neck fracture [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 1835-1842.
- [10] 何培亮, 陈思忆, 许华亮, 等. 老年股骨颈骨折两种入路半髌置换的荟萃分析 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (6): 516-520.
- [11] Fischer H, Maleitzke T, Eder C, et al. Management of proximal femur fractures in the elderly: current concepts and treatment options [J]. *Eur J Med Res*, 2021, 26 (1): 86.
- [12] 栗智, 田康, 徐刚, 等. 苯二氮类药物与老年股骨颈骨折患者围术期谵妄 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (6): 481-485.
- [13] Cirbus J, MacLulich AMJ, Noel C, et al. Delirium etiology subtypes and their effect on six-month function and cognition in older emergency department patients [J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31 (2): 267-276.
- [14] Sola-Miravete E, Lopez C, Martinez-Segura E, et al. Nursing assessment as an effective tool for the identification of delirium risk in older in-patients: a case-control study [J]. *J Clin Nurs*, 2018, 27 (1-2): 345-354.
- [15] Alam A, Hana Z, Jin Z, et al. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment [J]. *E Biomed*, 2018, 37: 547-556.
- [16] 程志芬, 杨磊, 郭留云, 等. 慢性牙周炎患者牙龈组织中 Shh 的表达及意义 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2021, 56 (5): 1-5.
- [17] Liu P, Li YW, Wang XS, et al. High serum interleukin-6 level is associated with increased risk of delirium in elderly patients after noncardiac surgery: a prospective cohort study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126 (19): 3621-3627.
- [18] Li R, Huang Y and Lin J. Distinct effects of general anesthetics on lung metastasis mediated by IL-6/JAK/STAT3 pathway in mouse models [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 642.
- [19] Rajab IM, Hart PC, Potempa LA. How C-reactive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2126.
- [20] Pesic G, Jeremic J, Nikolic T, et al. Interleukin-6 as possible early marker of stress response after femoral fracture [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 430 (1-2): 191-199.
- [21] Arsic A, Pesic G, Petrovic S, et al. Adverse plasma fatty acid composition in patients with femoral neck fracture [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98 (2): 61-66.
- [22] Rhein C, Hepp T, Kraus O, et al. Interleukin-6 secretion upon acute psychosocial stress as a potential predictor of psychotherapy outcome in posttraumatic stress disorder [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128 (9): 1301-1310.
- [23] Palacios-Fernandez S, Salcedo M, Gonzalez-Alcaide G, et al. Time trends in hospital discharges in patients aged 85 years and older in Spain: data from the Spanish National Discharge Database (2000-2015) [J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21 (1): 371.
- [24] Kurtz SM, Lau E, Schmier J, et al. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States [J]. *J Arthroplasty*, 2008, 23 (7): 984-991.
- [25] Rudolph JL, Ramlawi B, Kuchel GA, et al. Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63 (2): 184-189.

(收稿:2022-01-26 修回:2022-07-18)  
(同行评议专家:蔡振存 马亮)  
(本文编辑:闫承杰)