

· 综述 ·

苯二氮草类药物与老年股骨颈骨折患者围术期谵妄<sup>△</sup>

栗智, 田康, 徐刚, 李杰\*

(大连医科大学附属第一医院关节外科, 辽宁大连 116021)

**摘要:** 谵妄是老年股骨颈骨折患者围术期的常见并发症。目前认为谵妄发病由多因素介导, 与多种不良结局密切相关。有临床证据表明, 苯二氮草类药物能够通过非特异性激活 GABA<sub>A</sub> 受体诱发谵妄。然而, 苯二氮草类药物常被不规范地应用在老年股骨颈骨折患者围手术期管理中, 由此引发的谵妄未得到重视。本文从谵妄的病理生理机制、苯二氮草类药物与谵妄的关系、老年股骨颈骨折患者谵妄易发的原因及防治策略等方面进行综述, 以为老年股骨颈骨折患者围术期管理提供参考。

**关键词:** 股骨颈骨折, 苯二氮草, 谵妄

**中图分类号:** R683.42      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1005-8478 (2022) 06-0519-05

**Benzodiazepines and perioperative delirium of femoral neck fractures in elderly // LI Zhi, TIAN Kang, XU Gang, LI Jie. Department of Joint Surgery, The First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116021, China**

**Abstract:** Delirium is a common perioperative complication in elderly patients with femoral neck fractures, which is currently believed due to multiple factors and closely related to adverse outcomes. Many clinical evidences have showed that benzodiazepines induces delirium by non-specific activation of GABA<sub>A</sub> receptors, however, the perioperative delirium induced by benzodiazepines in elderly patients with femoral neck fractures has not been paid enough attention. In order to provide a reference for perioperative management of elderly patients with femoral neck fractures, this paper reviews the pathophysiological mechanism of delirium, the relationship between benzodiazepines and delirium, the causes of delirium in elderly patients with femoral neck fractures and prevention strategies.

**Key words:** femoral neck fractures, benzodiazepines, delirium

随着人口老龄化加剧, 股骨颈骨折越来越常见。老年股骨颈骨折患者往往需要手术治疗, 如人工股骨头置换或闭合复位内固定术等。谵妄是老年股骨颈骨折患者围术期常见且棘手的并发症, 与假体周围骨折、术后脱位、切口并发症风险升高、住院时间延长、日常生活能力恢复困难、死亡率增高等不良结局相关, 目前并没有很好的解决办法<sup>[1]</sup>。临床证据表明, 苯二氮草类药物能够诱发谵妄, 但其机制尚不明确, 目前没有相关的用药经验和指南<sup>[2, 3]</sup>。因此作者进行文献总结, 为老年股骨颈骨折患者围术期管理提供指导。

苯二氮草类药物是常见的镇静催眠药。美国老年学会 Beers 标准认为苯二氮草类药物会增加老年人认知功能障碍和谵妄的风险, 应避免使用<sup>[2]</sup>。苯二氮草类药物的处方数量与谵妄风险呈正相关<sup>[4]</sup>。苯二氮草类药物是引起 ICU 患者谵妄的独立危险因素<sup>[3]</sup>。多

项研究显示应避免对谵妄风险增加的患者使用苯二氮草类药物<sup>[5]</sup>。

## 1 围手术期谵妄

谵妄是一种以觉醒水平和认知功能紊乱为主要特点的可逆性认知功能障碍, 临床表现多变, 常见症状包括意识障碍、躁动、幻觉、定向障碍、记忆障碍和睡眠-觉醒周期紊乱等<sup>[6]</sup>。意识、注意力和认知的急性波动是谵妄的关键特征。谵妄的平均住院发病率约为 10%~28.5%, 危重患者可高达 80%<sup>[7-9]</sup>。根据患者精神活动的变化, 谵妄可分为低活型、高活型和混合型三种亚型, 其中低活型是最常见、最不易被识别和预后最差的亚型<sup>[7, 8]</sup>。未被识别的谵妄发生率在 60%左右<sup>[10]</sup>。症状持续时间越长, 预后越差<sup>[11, 12]</sup>。

谵妄的病因多且不明确, 但目前广泛认为谵妄是

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.06.08

<sup>△</sup>基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81601901); 辽宁省自然科学基金项目(编号:2019-MS-079; 2019-BS-079; 20170540285)

作者简介: 栗智, 硕士在读, 研究方向: 关节置换, (电话)18842679808, (电子信箱)379523974@qq.com

\* 通信作者: 李杰, (电话)18098870777, (电子信箱)lijie7107@163.com

患者易感因素与诱发因素数量和强度之间复杂相互作用的结果，即谵妄病因学的多因素模型<sup>[8, 13-15]</sup>，详见表1。

表1 谵妄的易感因素与诱发因素	
易感因素	诱发因素
高龄	药物（精神活性药物：阿片类、镇静催眠药等）
认知障碍	生理和代谢异常
谵妄史	排尿障碍及导尿管使用
TIA 或卒中史	身体约束
共病（帕金森病等）	创伤等急性事件
功能损害	大手术等医源性事件
感觉障碍（视力、听力损害）	感染（术区、尿路、肺部）
抑郁或相关睡眠障碍、社会风险史	
酗酒/吸烟	

## 2 谵妄与苯二氮草类药物

### 2.1 谵妄的病理生理机制

目前认为谵妄发病可能依赖多种机制共同作用。现有神经元老化、氧化应激、神经递质紊乱、神经炎症、网络断连等假说共同解释谵妄的发病过程，最新的网络断连理论可能是已有假说的共同关键通路。该理论认为谵妄的发病基础是大脑内部功能性网络连接的严重破坏<sup>[5, 16]</sup>。网络连接中断的程度取决于两个因素，即大脑内基线连接水平和抑制基调水平。如果患者的基线连接减少，即脆弱大脑状态，只要一种抑制基调轻微上调（特别是GABA能神经传递）就会轻易破坏网络连接诱发谵妄<sup>[17]</sup>。

静息状态下的脑活动包括默认模式网络（default mode network, DMN）和背侧注意网络（dorsal attention network, DAN）<sup>[18]</sup>。DMN在休息时活跃，主要负责大脑对内外环境的监测、情绪的加工、自我意识的形成及维持、情景记忆的提取等功能，可直接影响心理活动。DAN又称视空间注意网络（visuospatial attention network, VAN），与DMN作用相拮抗，在执行外部任务时两者切换。当功能性网络连接崩溃，DAN与DMN拮抗失败，外部刺激下DAN激活不充分，两系统被同时激活，使患者在视觉感知任务中过度使用DMN，在外部世界感知中插入过多的自我意识，进而产生谵妄症状<sup>[19]</sup>。

### 2.2 苯二氮草类药物、 $\gamma$ -氨基丁酸与谵妄

$\gamma$ -氨基丁酸（GABA）是中枢神经系统重要的抑

制性神经递质，GABA信号由突触后膜氯离子渗透型GABA<sub>A</sub>受体、GABA<sub>C</sub>受体以及代谢型Gi/o蛋白偶联的GABA<sub>B</sub>受体接受。GABA<sub>A</sub>受体由五个亚单位（2个 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 或 $\alpha_3$ 亚基、2个 $\beta_2$ 或 $\beta_3$ 亚基和1个 $\gamma_2$ 或 $\gamma_3$ ）以氯通道为中心组成，成人主要亚型为 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ ， $\gamma_2$ 亚基是经典苯二氮草结合位点所必需<sup>[20, 21]</sup>。苯二氮草类药物作用于GABA<sub>A</sub>受体 $\alpha_1$ 和 $\gamma_2$ 之间亚单位裂缝中的苯二氮草结合位点，提高GABA与受体的亲和力，促进氯离子通道开放，增强GABA的中枢抑制效应，具有抗焦虑、镇静、催眠、肌肉松弛和抗惊厥等作用。 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  GABA<sub>A</sub>受体及相关结合位点模式图见图1。GABA<sub>A</sub>受体表现出广泛的区域和结构异质性，各种病理变化及年龄增长可改变GABA<sub>A</sub>受体表达，药物和炎症可能诱导某些亚型上调<sup>[3]</sup>。苯二氮草类药物在脆弱大脑中非特异性激活GABA<sub>A</sub>受体，使GABA能水平上调，增强中枢神经系统抑制效应，引起功能网络崩溃，或许是其诱发谵妄的主要原因。

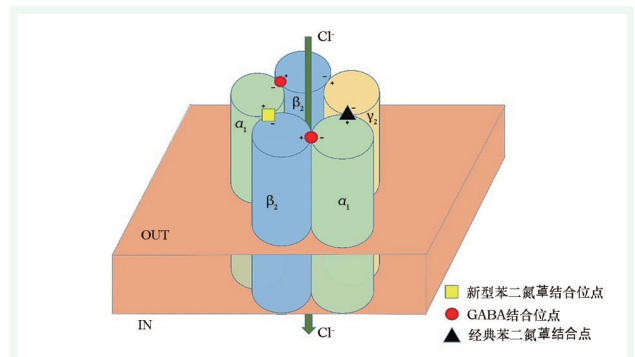


图1  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  GABA<sub>A</sub>受体及相关结合位点模式图

苯二氮草类药物还可引起矛盾反应（paradoxical reaction, PA）。GABA<sub>A</sub>受体Cl<sup>-</sup>平衡电位由转运体KCC2和NKCC1的相对表达决定，局部KCC2缺乏可导致去极化和兴奋。苯二氮草类药物会加重去极化，打破神经元氯稳态，引起PA或精神障碍，如谵妄发作<sup>[22]</sup>。PA发生率约1%，在儿童、老年人及脑损伤、危重病、癫痫、酗酒、滥用药物、神经代谢或遗传疾病等“脆弱”大脑患者中更易发生<sup>[23]</sup>。

## 3 老年股骨颈骨折患者易患谵妄的原因

老年股骨颈骨折患者是易患谵妄的高危人群，具备多种易感因素，如骨折及手术后的炎症应激状态、高龄导致的脑结构改变和可能存在的认知障碍。易感因素难以人为控制，但围术期药物使用是可改变的诱发因素，越来越多的证据支持苯二氮草类药物可诱发

老年股骨颈骨折患者谵妄，临床医生在使用时应非常谨慎<sup>[24]</sup>。

### 3.1 炎症

骨折可引起过度炎症反应，研究表明严重的急性全身炎症与谵妄相关<sup>[25]</sup>。炎症可促使GABA<sub>A</sub>受体表达上调，通过增加谷氨酸脱羧酶的表达促进GABA合成<sup>[20]</sup>。在骨折患者炎症标志物中，血清CRP和IL-6的增加被认为与谵妄有关<sup>[15]</sup>。谵妄患者血液、脑脊液中均发现IL-6增加，高水平IL-6与认知能力下降之间存在关联<sup>[26]</sup>。动物实验表明全身炎症可选择性地损害老年啮齿动物的注意力和执行功能<sup>[27]</sup>。

小胶质细胞是高度分化的脑细胞，正常情况下为静止表型，在病理状态下激活，诱导中枢神经系统炎症，这种现象被称为“小胶质启动”。小胶质启动在脑内炎症反应中起重要作用，当大脑出现损伤或退行性疾病时，外周型苯二氮草受体转运蛋白在反应性小胶质细胞和星形胶质细胞中表达明显增加<sup>[3]</sup>。一项病理学研究发现老年患者脑内小胶质细胞、星形胶质细胞及IL-6的活性与谵妄存在关联<sup>[28]</sup>。

### 3.2 高龄

DMN的结构连接和功能连接之间存在高度重叠，随着年龄增加，DMN与DAN的关联活性降低，DMN多个脑区间功能连接度与年龄增长呈负相关<sup>[29]</sup>。丘脑、内囊、额叶白质和海马的神经影像学异常亦与年龄增长显著相关<sup>[30]</sup>。老年患者脑内促炎介质产生和释放增加，引起氧化应激及神经退行性疾病，表现出逐渐加重的炎症状态<sup>[31]</sup>。此外，老年患者对苯二氮草类药物的药效学和行为学效应的敏感性增加<sup>[32]</sup>。

### 3.3 认知障碍

老年股骨颈骨折患者通常伴有认知障碍<sup>[33]</sup>。痴呆是谵妄的主要危险因素，且痴呆患者预后更差<sup>[34]</sup>。院内痴呆症患病率为15%~42%，其中痴呆症并发谵妄占谵妄病例的65%<sup>[35]</sup>。与正常老年人相比，轻度认知障碍患者扣带回后皮质结节与DAN右侧顶叶下沟结节的连接异常<sup>[18]</sup>。海马损伤可能与谵妄后痴呆的演变有关，提示谵妄患者中枢神经系统可能存在不可逆损伤参与痴呆进展<sup>[26]</sup>。

## 4 老年股骨颈骨折患者围手术期谵妄的防治策略

### 4.1 预防

针对老年股骨颈骨折患者谵妄的围术期管理应侧重于预防<sup>[15]</sup>。预防时机应提前至外伤后即刻，而非

仅仅聚焦于术后。医院中约30%的谵妄是可预防的，预防原则包括积极管理已知的危险因素和详细筛查尽早发现<sup>[15,36]</sup>。老年股骨颈骨折患者多为急诊入院，医护人员应在患者入院时立即采集信息，24h内完成认知水平评估、既往基线认知状态调查与精神疾病筛查，评估谵妄易感因素，由多学科团队对已发现因素进行系统治疗<sup>[13,37]</sup>。受过谵妄预防训练的多学科联合团队可显著降低股骨颈骨折手术后谵妄发生率、缩短住院时间、降低再住院风险<sup>[38,39]</sup>。谵妄筛查应每天进行直至出院，意识障碍评估法(confusion assessment method, CAM)是目前使用最广泛的谵妄诊断工具。

目前没有任何生物标志物有助于预测谵妄的发生，也没有确凿的证据支持使用药物预防谵妄，研究常得出矛盾的结论，故不推荐常规应用<sup>[5,17]</sup>。Yang等<sup>[40]</sup>发现0.5 mg/d的低剂量褪黑素具有预防效果。有报道称右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)具有很强的抗炎作用，能有效抑制脂多糖诱导的小胶质细胞炎症反应，预防性使用低剂量DEX能显著降低老年患者非心脏手术后谵妄的发生率<sup>[41]</sup>。

### 4.2 临床治疗

谵妄的治疗目标是确定和管理潜在病因，通过非药物或药物治疗行为症状，预防并发症<sup>[15]</sup>。治疗首选非药物治疗，行为和环境干预优先于药物干预<sup>[10]</sup>。

目前没有充分证据支持使用抗精神病药物治疗住院老年人谵妄<sup>[10,42]</sup>。临床中常将氟哌啶醇、利培酮、奥氮平等非典型抗精神病药物作为一线药物处理谵妄患者危及自身安全或妨碍医疗服务的高风险症状<sup>[5]</sup>。氟哌啶醇是临床经验性用药的首选。传统观点认为静脉注射小剂量(<3.5 mg/d)氟哌啶醇用作急性躁动症状的短期治疗安全有效，但新研究发现氟哌啶醇在危重病人中并不能减少谵妄的发生率及持续时间<sup>[43]</sup>。早期使用氟哌啶醇对已发生的重度谵妄无显著影响。但高龄是非典型抗精神病药物治疗谵妄效果不佳的影响因素，75岁以上患者尤其对奥氮平的应答率较低<sup>[44]</sup>。65岁以上老年人需以更低剂量使用抗精神病药物以减少不良反应<sup>[11]</sup>。

## 5 小结与展望

老年股骨颈骨折患者是容易发生谵妄的高危人群，预防及早期识别十分重要。苯二氮草类药物可能通过非特异性激活GABA<sub>A</sub>受体，增强中枢抑制效

应, 扰乱脑内功能连接, 诱发高危人群谵妄。因此围术期若未进行系统的谵妄筛查, 应谨慎对老年股骨颈骨折患者使用苯二氮草类药物。

谵妄的病理生理学机制仍无定论, 神经解剖学研究受限于样本量进展缓慢, 新兴影像学技术的应用有望取得突破。多种炎症及代谢相关标志物可能与围术期谵妄发生相关, 有待更高质量的研究支持。研发新型 GABA<sub>A</sub> 受体靶向药物可能有益于高危人群围术期管理。

### 参考文献

- [1] Olofsson B, Lundström M, Borssén B, et al. Delirium is associated with poor rehabilitation outcome in elderly patients treated for femoral neck fractures [J]. *Scand J Caring Sci*, 2005, 19 (2): 119-127.
- [2] The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67 (4): 674-694.
- [3] Antkowiak B, Rammes G. GABA (A) receptor-targeted drug development - new perspectives in perioperative anesthesia [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2019, 14 (7): 683-699.
- [4] Bohlken J, Kostev K. Prevalence and risk factors for delirium diagnosis in patients followed in general practices in Germany [J]. *Int Psychogeriatr*, 2018, 30 (4): 511-518.
- [5] Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review [J]. *Age Ageing*, 2011, 40 (1): 23-29.
- [6] Sanders RD. Hypothesis for the pathophysiology of delirium: role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77 (1): 140-143.
- [7] Bellelli G, Morandi A, Santo S, et al. "Delirium Day": a nationwide point prevalence study of delirium in older hospitalized patients using an easy standardized diagnostic tool [J]. *BMC Med*, 2016, 14 (1): 106.
- [8] 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.
- [9] Li Y, Ma J, Jin Y, et al. Benzodiazepines for treatment of patients with delirium excluding those who are cared for in an intensive care unit [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2 (2): CD012670.
- [10] Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, et al. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2017, 318 (12): 1161-1174.
- [11] Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177 (1): 34-42.
- [12] Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (2): 185-186.
- [13] Solà-Miravete E, López C, Martínez-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.
- [14] 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.
- [15] O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, et al. Guideline development group. Synopsis of the national institute for health and clinical excellence guideline for prevention of delirium [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154 (11): 746-751.
- [16] Choi SH, Lee H, Chung TS, et al. Neural network functional connectivity during and after an episode of delirium [J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169 (5): 498-507.
- [17] Hall RJ, Watne LO, Cunningham E, et al. CSF biomarkers in delirium: a systematic review [J]. *Int J Geriatr Psychiatr*, 2018, 33 (11): 1479-1500.
- [18] Esposito R, Cieri F, Chiacchiaretta P, et al. Modifications in resting state functional anticorrelation between default mode network and dorsal attention network: comparison among young adults, healthy elders and mild cognitive impairment patients [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12 (1): 127-141.
- [19] Bejr-Kasem H, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, et al. Disruption of the default mode network and its intrinsic functional connectivity underlies minor hallucinations in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34 (1): 78-86.
- [20] Serantes R, Arnalich F, Figueroa M, et al. Interleukin-1beta enhances GABA<sup>A</sup> receptor cell-surface expression by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: relevance to sepsis-associated encephalopathy [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (21): 14632-14643.
- [21] Luscher B, Fuchs T, Kilpatrick CL. GABA<sub>A</sub> receptor trafficking-mediated plasticity of inhibitory synapses [J]. *Neuron*, 2011, 70 (3): 385-409.
- [22] Schieveld JNM, Strik JJMH, Bruining H. On benzodiazepines, paradoxical agitation, hyperactive delirium, and chloride homeostasis [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (9): 1558-1559.
- [23] Mody K, Kaur S, Mauer EA, et al. Benzodiazepines and development of delirium in critically ill children: estimating the causal effect [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (9): 1486-1491.
- [24] Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM, et al. Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review [J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17 (1): 298.
- [25] Li Y, Yu ZX, Ji MS, et al. A pilot study of the use of dexmedetomidine for the control of delirium by reducing the serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor, neuron-specific enolase, and s100b in polytrauma patients [J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34 (8): 674-681.

- [26] Cavallari M, Hshieh TT, Guttman CR, et al. Sages Study Group. Brain atrophy and white-matter hyperintensities are not significantly associated with incidence and severity of postoperative delirium in older persons without dementia [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36 (6) : 2122-2129.
- [27] Culley DJ, Snayd M, Baxter MG, et al. Systemic inflammation impairs attention and cognitive flexibility but not associative learning in aged rats: possible implications for delirium [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6 (1) : 107.
- [28] Munster BC, Aronica E, Zwinderman AH, et al. Neuroinflammation in delirium: a postmortem case-control study [J]. *Rejuvenation Res*, 2011, 14 (6) : 615-622.
- [29] Hafkemeijer A, van der Grond J, Rombouts SA. Imaging the default mode network in aging and dementia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822 (3) : 431-441.
- [30] Cavallari M, Dai W, Guttman CR, et al. Neural substrates of vulnerability to postsurgical delirium as revealed by presurgical diffusion MRI [J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 4) : 1282-1294.
- [31] Mecca C, Giambanco I, Donato R, et al. Microglia and aging: the role of the trem2-dap12 and cx3cl1-cx3cr1 axes [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (1) : 318.
- [32] Verster JC, Volkerts ER. Clinical pharmacology, clinical efficacy, and behavioral toxicity of alprazolam: a review of the literature [J]. *CNS Drug Rev*, 2004, 10 (1) : 45-76.
- [33] Chammout G, Kelly-Pettersson P, Hedbeck CJ, et al. Primary hemiarthroplasty for the elderly patient with cognitive dysfunction and a displaced femoral neck fracture: a prospective, observational cohort study [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33 (5) : 1275-1283.
- [34] Fong TG, Davis D, Growdon ME, et al. The interface between delirium and dementia in elderly adults [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14 (8) : 823-832.
- [35] Morandi A, McCurley J, Vasilevskis EE, et al. Tools to detect delirium superimposed on dementia: a systematic review [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60 (11) : 2005-2013.
- [36] Siddiqi N, Cheater F, Collinson M, et al. The Pitstop Study: a feasibility cluster randomized trial of delirium prevention in care homes for older people [J]. *Age Ageing*, 2016, 45 (5) : 652-661.
- [37] Holmes J, House A. Psychiatric illness predicts poor outcome after surgery for hip fracture: a prospective cohort study [J]. *Psychol Med*, 2000, 30 (4) : 921-929.
- [38] Watne LO, Hall RJ, Molden E, et al. Anticholinergic activity in cerebrospinal fluid and serum in individuals with hip fracture with and without delirium [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62 (1) : 94-102.
- [39] Chuan A, Zhao L, Tillekeratne N, et al. The effect of a multidisciplinary care bundle on the incidence of delirium after hip fracture surgery: a quality improvement study [J]. *Anaesthesia*, 2020, 75 (1) : 63-71.
- [40] Yang CP, Tseng PT, Chang PC, et al. Melatonergic agents in the prevention of delirium: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 50: 101235.
- [41] Karren EA, King AB, Hughes CG. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8 (12) : E1759-E1762.
- [42] Burry L, Mehta S, Perreault MM, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6 (6) : CD005594.
- [43] Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (26) : 2506-2516.
- [44] Fukata S, Kawabata Y, Fujishiro K, et al. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial [J]. *Surg Today*, 2017, 47 (7) : 815-826.

(收稿:2021-05-01 修回:2021-09-17)  
(同行评议专家:陈 滨)  
(本文编辑:宁 桦)