

终末期癌症患者谵妄危险因素的 Meta 分析

刘阳^{1,2}, 成琴琴¹, 龚有文², 杨索¹, 湛永毅¹

(1.湖南省肿瘤医院 护理部,湖南 长沙 410006;2.南华大学 护理学院,湖南 衡阳 421001)

【摘要】 目的 探讨终末期癌症患者发生谵妄的危险因素,为临床医护人员识别高危人群,提前做出干预措施提供参考。**方法** 计算机检索 Embase、CINAHL、PubMed、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普数据库及万方数据库等,搜集与终末期癌症患者发生谵妄的相关文献,检索时间均从建库起至 2022 年 5 月 8 日,使用 Revman 5.4.1 软件进行统计分析。**结果** 共纳入 6 篇文献,性别[OR=2.39,95% CI (1.32~4.33),P=0.004]、感染[OR=3.72,95% CI (2.11~6.53),P<0.001]、睡眠障碍[OR=4.07,95% CI (3.11~5.33),P<0.001]、阿片类药物[OR=1.78,95% CI (1.30~2.43),P=0.0004]是终末期癌症患者发生谵妄的危险因素,抗生素[OR=0.38,95% CI (0.20~0.71),P=0.003]是保护因素。**结论** 临床医护人员可早期识别终末期癌症患者是否存在谵妄发生的危险因素,提前采取干预措施,以降低谵妄的发生率,提高其终末期生活质量。

【关键词】 终末期;癌症;谵妄;危险因素;Meta 分析

doi:10.3969/j.issn.2097-1826.2023.06.024

【中图分类号】 R473;R47-05 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2097-1826(2023)06-00101-04

Risk Factors for Delirium in Terminal Cancer Patients: A Meta-Analysis

LIU Yang^{1,2}, CHENG Qinqin¹, GONG Youwen², YANG Suo¹, CHEN Yongyi¹ (1. Department of Nursing, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410006, Hunan Province, China; 2. School of Nursing, University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China)

Corresponding author: CHEN Yongyi, Tel: 0731-89762510

【Abstract】 Objective To identify the risk factors for delirium in terminal cancer patients, and to provide a reference for clinical medical staff to identify high-risk groups and make intervention measures in advance. **Methods** Embase, CINAHL, PubMed, CNKI, China Biomedical Literature Database, VIP database and Wanfang Database were searched by computer to collect literature related to delirium in terminal cancer patients. The search time was from the inception to May 8, 2022. Statistical analysis was performed using Revman 5.4.1 software. **Results** A total of six articles were included, with gender[OR=2.39, 95% CI (1.32-4.33), P=0.004], infection[OR=3.72, 95% CI (2.11-6.53), P<0.001], sleep disorders[OR=4.07, 95% CI (3.11-5.33), P<0.001], opioids[OR=1.78, 95% CI (1.30-2.43), P=0.0004] as the risk factors for delirium in terminal cancer patients, while with antibiotics[OR=0.38, 95% CI (0.20-0.71), P=0.003] as the protective factor. **Conclusions** Clinical medical staff can identify whether there are risk factors for delirium in terminal cancer patients, take intervention measures in advance to reduce the incidence of delirium, and improve their quality of life.

【Key words】 terminal stage; cancer; delirium; risk factor; Meta-analysis

[Mil Nurs, 2023, 40(06): 101-104]

谵妄是一种以认知改变和觉醒功能紊乱为主,并伴有定向记忆障碍、意识障碍的急性脑综合征^[1]。研究^[2]表明,谵妄在终末期癌症患者中的发生率为 55.9%,是最频繁出现的精神症状之一。终末期癌症患者处于全身多器官衰竭状态,极易并发感染^[3],治疗不及时将导致患者的预期生存时间骤减,甚至加速死亡^[4]。国内外学者^[5-6]探讨了终末期癌症患

者谵妄发生的危险因素,如感染、黄疸等,但不同研究所纳入的因素各不相同且结论不一。本研究旨在对国内外关于终末期癌症患者发生谵妄的危险因素进行整合分析,以期临床医护人员识别高危人群提供依据,减少患者由于发生谵妄引发的负性结局。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 计算机双人检索 Embase、CINAHL、PubMed、Ovid Emcare、British Nursing Index、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普数据库及万方数据库,检索时间为建库至 2022 年 5 月 8 日,采取主题词与自由词结合的方式,辅以手动检

【收稿日期】 2022-10-10 **【修回日期】** 2023-04-14
【基金项目】 湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ40319)
【作者简介】 刘阳,硕士在读,电话:0731-89762510
【通信作者】 湛永毅,电话:0731-89762510

索及文献追溯。未发表灰色文献对本类研究结论影响较小^[7],因此本研究没有追溯灰色文献。本研究中文检索词为“癌症/肿瘤/恶性肿瘤/癌/瘤/肿块/恶性新生物”、“谵妄/急性谵妄/意识模糊/意识混乱/急性脑综合征/认知功能障碍/定向障碍”、“终末期/生命末期/末期/善终/临终”、“影响因素/相关因素/预测因素/诱发因素/危险因素/风险因素/高危因素”。英文检索词为“cancer * /neoplas * /tumo * /carcinoma * /metasta * /malignan * /oncolog *”,“delirium/restlessness/cognitive defect/consciousness disorder/cognitive dysfunction/agitat * /deliri * /cognit * /restless * /cognitive dysfunction/fail * cognit *”,“life's end/end of life/end-stage/terminal * /incurable/final stage”,“risk factors/factor * /relevant factor * /associate factor * /predictor * /relate * /correlate * /influen *”。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究对象为成人终末期癌症患者(年龄 ≥ 18 岁,不限定疾病类型);(2)结局指标为1个或1个以上与谵妄相关的危险因素;(3)使用明确诊断终末期癌症患者发生谵妄的评估工具;(4)研究类型为队列研究和病例对照研究。排除标准:(1)无法获取全文;(2)原始研究中数据不完整;(3)非中英文文献;(4)重复发表文献。

1.3 文献质量评价 本研究选取纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa scale,NOS)对所纳入的病例对照研究和队列研究进行质量评价,两名研究人员独立完成并交叉核对,若存在异议则与第三名研究人员商定。该量表涵盖两个分量表,分别用

于评价病例对照研究和队列研究,评价内容包括人群的选择4分、组间可比性2分以及结果评价3分,总分0~9分,7~9分文献质量高,5~6分文献质量中等, ≤ 4 分文献质量低。

1.4 文献筛选及资料提取 两名研究人员独立完成文献检索,将所有文献导入NoteExpress文献管理软件,根据预先制定的表格进行数据提取,主要包括:文献发表年份、国家、研究类型、样本量、研究对象年龄、谵妄发生率及评估工具。若双方出现异议,则与第三名研究人员商定。

1.5 统计分析方法 采用Revman 5.4.1软件进行分析。分类变量使用OR值和95%可信区间表示。根据异质性结果,当 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$ 时,使用固定效应模型;反之则使用随机效应模型。对不能进行Meta分析整合的危险因素,则采用描述性整合。

2 结果

2.1 纳入文献资料及评价 共检索到文献数量为2521篇,其中中文130篇,英文2391篇。通过查重后剩余文献2168篇,浏览标题及摘要后排除文献2125篇,阅读全文后排除文献37篇,最终纳入文献6篇^[5-6,8-11]。其中5项队列研究,1项病例对照研究,研究总样本量为988例。纳入文献显示终末期癌症患者谵妄发生率为20%~60.2%,年龄处于50~78岁。本研究纳入的6篇研究中,中等质量2篇,高质量4篇。纳入文献的一般资料见表1,文献质量评价得分见表2。

表1 纳入文献的一般资料($n=6$)

作者	发表年份	国家	研究类型	样本量(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	谵妄发生率(%)	评估工具	危险因素
冯勤等 ^[5]	2019	中国	队列研究	231	65.1 $\pm$ 9.5	60.2	CAM、DSM	②③④
Morita等 ^[6]	2003	日本	病例对照研究	284	64.0 $\pm$ 14.0	20.0	MDAS	①⑤
Uchida等 ^[8]	2015	日本	队列研究	61	72.0 $\pm$ 6.0	54.0	DSM-IV	①⑩
Plaschke等 ^[9]	2016	德国	队列研究	100	64.7 $\pm$ 11.9	29.0	Nu-DESC	⑥⑧⑨
Kanbayashi等 ^[10]	2013	日本	队列研究	182	-	44.0	DSM-IV、MDAS	①⑤⑥⑦
杨婉等 ^[11]	2021	中国	队列研究	130	64.0 $\pm$ 9.3	60.0	CAM	②③④

注:评估工具中意识模糊评估法(confusion assessment method,CAM);精神疾病诊断与统计手册(the diagnostic and statistical manual of mental disorders,DSM);记忆谵妄评定量表(memorial delirium assessment scale,MDAS);精神疾病诊断与统计手册第4版(the diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth version,DSM-IV);护理谵妄筛查量表(the nursing delirium screening scale,Nu-DESC)。影响因素中①性别;②阿片类药物;③感染;④睡眠障碍;⑤黄疸;⑥抗生素;⑦非甾体类消炎药;⑧ β 受体阻滞剂;⑨苯二氮卓类镇静药;⑩类固醇。

表2 纳入文献质量评价得分($n=6$)

纳入的研究	人群的选择	组间可比性	结果评价	质量评价总分	质量等级
冯勤等 ^[5]	3	2	2	8	高
Morita等 ^[6]	2	1	2	5	中
Uchida等 ^[8]	3	1	2	6	中
Plaschke等 ^[9]	3	1	2	7	高
Kanbayashi等 ^[10]	3	1	3	7	高
杨婉等 ^[11]	3	2	2	8	高

2.2 Meta分析结果

2.2.1 性别 3项研究^[6,8,10]结果显示性别与终末期癌症患者谵妄的发生有关,异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.38$,经固定效应模型分析后表明男性是终末期癌症患者谵妄发生的危险因素[OR=2.39,95%CI(1.32~4.33), $P=0.004$]。

2.2.2 感染 2项研究^[5,11]结果显示感染与终末期癌症患者谵妄的发生有关,异质性检验 $I^2=0\%$,

$P=0.96$,经固定效应模型分析后表明感染是终末期癌症患者谵妄发生的危险因素[$OR=3.72, 95\%CI(2.11\sim6.53), P<0.001$]。

2.2.3 睡眠障碍 2项研究^[5,11]结果显示睡眠障碍与终末期癌症患者谵妄的发生有关,异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.94$,经固定效应模型分析后表明睡眠障碍是终末期癌症患者谵妄发生的危险因素[$OR=4.07, 95\%CI(3.11\sim5.33), P<0.001$]。

2.2.4 阿片类药物 2项研究^[5,11]结果显示阿片类药物的使用与终末期癌症患者谵妄的发生有关,异质性检验 $I^2=58\%$, $P=0.12$,经随机效应模型分析后表明阿片类药物是终末期癌症患者谵妄发生的危险因素[$OR=1.78, 95\%CI(1.30\sim2.43), P=0.0004$]。

2.2.5 抗生素 2项研究^[9-10]结果显示抗生素的使用与终末期癌症患者谵妄的发生有关,异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.37$,经固定效应模型分析后,抗生素是终末期癌症患者谵妄发生的保护因素[$OR=0.38, 95\%CI(0.20\sim0.71), P=0.003$]。

2.2.6 其他因素 除以上5个因素外,还有其他因素可能影响终末期癌症患者谵妄的发生。1项队列研究^[9]发现使用非甾体类消炎药的终末期患者发生谵妄的风险较高;1项回顾性队列研究^[10]报告了使用 β 受体阻滞剂、咪达唑仑是终末期患者发生谵妄的危险因素;1项病例对照研究^[6]发现黄疸是终末期患者发生谵妄的危险因素,但由于研究数量较少,无法对这些影响因素进行合并分析。

3 讨论

本研究通过综合6篇研究谵妄的危险因素,发现性别、感染、睡眠障碍及使用阿片类药物是危险因素,使用抗生素类药物是保护因素。

3.1 识别男性高危人群 本研究发现性别是终末期癌症患者谵妄的危险因素,男性患者在生命末期较女性更易出现谵妄,据森林图结果显示,男性患者发生谵妄的概率是女性的2.39倍。这与Seiler等^[2]的研究结果一致,可能与男性体内雄性激素水平高于女性有关。研究^[12]表明,雄性激素能特异性兴奋神经元细胞,使得兴奋性神经元与抑制性神经元比例失衡,神经源性输出增多,导致神经递质的平衡紊乱诱发谵妄。由于性别属于不可改变的因素,提示应进行早期谵妄症状的筛查与预防;对于男性终末期癌症患者,医护人员需要特别关注早期识别谵妄的表现,尽早给予必要性的干预,减轻患者的症状负担。

3.2 预防感染,以预防临终患者谵妄 本研究发现发生感染是终末期癌症患者发生谵妄的危险因素,

发生感染的终末期患者发生谵妄的风险是未发生患者的3.72倍。这与Matsuo等^[13]的研究结果一致,可能与大量炎性细胞因子的释放有关。癌症患者进入终末期后抵抗力低下易并发感染,炎性细胞因子的急性释放可导致患者血脑屏障受损而出现脑水肿^[14],最终引发谵妄。医护人员应当观察患者是否出现幻觉或定向障碍,积极进行预防,强调家属参与谵妄动态监测的重要性;同时要注意患者是否发热,尤其要严格管控各种管道护理的无菌操作,防止逆行感染,其血常规如白细胞、中性粒细胞计数及C-反应蛋白等指标的监测等应当受到重视^[15]。

3.3 早期干预睡眠障碍,降低谵妄发生率 本研究发现存在睡眠障碍是终末期癌症患者发生谵妄的危险因素,存在睡眠障碍的终末期患者发生谵妄的风险是没有睡眠障碍患者的4.07倍。这与Kang等^[16]的研究结果一致,可能与睡眠模式的改变导致认知功能的严重损害和情绪的变化有关。睡眠质量越差,其睡眠-觉醒周期紊乱的风险更大^[17],使得患者易发生记忆力衰退等行为改变。医护人员应注重终末期患者睡眠质量的早期动态评估,对存在潜在睡眠障碍的患者可采取睡前播放轻音乐或佩戴耳塞和眼罩早期进行干预,必要时进行药物辅助治疗,采取住院患者集中时间治疗等。

3.4 慎重考虑阿片类药物的用法,避免加重病情 本研究发现使用阿片类药物是终末期癌症患者发生谵妄的危险因素,使用阿片类药物的终末期患者发生谵妄的风险是不使用阿片类药物患者的1.78倍。这与Gaudreau等^[18]的研究结果一致,可能是多巴胺能系统过度活跃和胆碱能系统活跃不足的结果^[19]。由于初次大剂量静脉输注阿片类药物使得其血药浓度迅速上升^[20],直接透过血脑屏障导致机体代谢不充分而诱发谵妄,但谵妄的发生可能被误解为出现无法控制的疼痛^[20],将导致不必要的阿片类药物剂量持续增加,症状呈进行性加重。研究^[21]表明对终末期谵妄患者采用阿片类药物与美沙酮的轮换进行疼痛控制,大多数患者能得到短暂的改善。医护人员应通过避免用大剂量的阿片类药物对疼痛进行控制。对于需要大剂量阿片类药物的患者,可考虑两种药物组合交替轮换^[22]、侵入性疼痛干预、催眠和放松疗法等替代治疗,使用过程中应逐渐增加药物剂量,避免多药联合使用,及时监测用药的不良反应。

3.5 合理运用抗生素,减少谵妄风险 本研究发现使用抗生素是终末期癌症患者发生谵妄的保护因素。这与Matsuoka等^[23]的研究结果一致。由于终末期癌症患者营养摄入不足,抵抗力较低等易并发

感染,有研究^[9]提示感染是其发生谵妄的危险因素,抗生素的使用尽可能地降低了潜在的感染风险。临床医护人员应关注患者炎症指标并及时干预,加强营养,对于降低患者谵妄的发生有一定的效果。

3.6 研究的局限性 本研究纳入单个研究的样本量有限,结论的可靠性和稳定性受到一定限制;只纳入了中、英文文献,缺乏对非中、英文文献的追踪,可能存在选择偏倚; β 受体阻滞剂、类固醇药物、非甾体类消炎药等的使用以及黄疸等影响因素由于文献数量不足无法进行 Meta 分析,未来还有待开展大样本及多中心研究予以验证。

4 小结

本研究综合出 4 个终末期癌症患者谵妄发生的危险因素、1 个保护因素。早期识别高危患者及潜在危险因素,有利于临床医护人员尽早采取措施,降低谵妄的发生率,后续可开发识别终末期癌症患者谵妄前驱症状的筛查工具,以进一步完善终末期癌症患者谵妄的管理。

【参考文献】

- [1] PASINA L, RIZZI B, NOBILI A, et al. Anticholinergic load and delirium in end-of-life patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(9):1419-1424.
- [2] SEILER A, SCHUBERT M, HERTLER C, et al. Predisposing and precipitating risk factors for delirium in palliative care patients[J]. *Palliat Support Care*, 2020, 18(4):437-446.
- [3] NEEFJES E C W, VAN DER VORST M J D L, VERDEGAAL B A T T, et al. Identification of patients with cancer with a high risk to develop delirium[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(8):1861-1870.
- [4] KLANKLUANG W, TONGSAI S, SRIPHIROM C, et al. The prevalence, associated factors, clinical impact, and state of diagnosis of delirium in palliative care patients[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(12):7949-7956.
- [5] 冯勤, 李玲, 马望, 等. 癌症终末期患者谵妄的发生情况及影响因素分析[J]. *中华护理杂志*, 2019, 54(2):238-243.
- [6] MORITA T, TEI Y, INOUE S. Impaired communication capacity and agitated delirium in the final week of terminally ill cancer patients: prevalence and identification of research focus[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2003, 26(3):827-834.
- [7] HARTLING L, FEATHERSTONE R, NUSPL M, et al. Grey literature in systematic reviews: a cross-sectional study of the contribution of non-English reports, unpublished studies and dissertations to the results of Meta-analyses in child-relevant reviews[J/OL]. [2022-07-10]. <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-017-0347-z>. DOI: 10.1186/s12874-017-0347-z.
- [8] UCHIDA M, OKUYAMA T, ITO Y, et al. Prevalence, course and factors associated with delirium in elderly patients with advanced cancer: a longitudinal observational study[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(10):934-940.
- [9] PLASCHKE K, PETERSON K A, FRANKENHAUSER S, et al. The impact of plasma cholinergic enzyme activity and other risk factors for the development of delirium in patients receiving palliative care[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2016, 52(4):525-532.
- [10] KANBAYASHI Y, HATANO Y, HATA Y, et al. Predictive factors for agitation severity of hyperactive delirium in terminally ill cancer patients in a general hospital using ordered logistic regression analysis[J]. *J Palliat Med*, 2013, 16(9):1020-1025.
- [11] 杨婉, 涂佳, 郑凯曦. 晚期癌症患者谵妄发生的影响因素分析[J]. *健康研究*, 2021, 41(2):205-208, 217.
- [12] KELAVA I, CHIARADIA I, PELLEGRINI L, et al. Androgens increase excitatory neurogenic potential in human brain organoids[J]. *Nature*, 2022, 602(7895):112-116.
- [13] MATSUO N, MORITA T, MATSUDA Y, et al. Predictors of delirium in corticosteroid-treated patients with advanced cancer: an exploratory, multicenter, prospective, observational study[J]. *J Palliat Med*, 2017, 20(4):352-359.
- [14] DAVILA M L, SAUTER C, BRENTJENS R. CD19-targeted T cells for hematologic malignancies: clinical experience to date[J]. *Cancer J*, 2015, 21(6):470-474.
- [15] 孙海燕, 陈伟红, 肖佩华, 等. 肿瘤患者应用不同方式中心静脉置管的并发症及症状困扰[J]. *解放军护理杂志*, 2015, 32(13):70-73.
- [16] KANG B, KIM Y J, SUH S W, et al. Delirium and its consequences in the specialized palliative care unit: validation of the Korean version of Memorial Delirium Assessment Scale[J]. *Psychooncology*, 2019, 28(1):160-166.
- [17] BOND P, GOUDIE K. Identifying and managing patients with delirium in acute care settings[J]. *Nurs Older People*, 2015, 27(9):28-32.
- [18] GAUDREAU J D, GAGNON P, HAREL F, et al. Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(27):6712-6718.
- [19] VAN GOOL W A, VAN DE BEEK D, EIKELENBOOM P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide[J]. *Lancet*, 2010, 375(9716):773-775.
- [20] SWART L M, VAN DER ZANDEN V, SPIES P E, et al. The comparative risk of delirium with different opioids: a systematic review[J]. *Drugs Aging*, 2017, 34(6):437-443.
- [21] MORYL N, KOGAN M, COMFORT C, et al. Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients[J]. *Palliat Support Care*, 2005, 3(4):311-317.
- [22] ARAI Y C, NISHIHARA M, KOBAYASHI K, et al. Neurolytic celiac plexus block reduces occurrence and duration of terminal delirium in patients with pancreatic cancer[J]. *J Anesth*, 2013, 27(1):88-92.
- [23] MATSUOKA H, YOSHIUCHI K, KOYAMA A, et al. Chemotherapeutic drugs that penetrate the blood-brain barrier affect the development of hyperactive delirium in cancer patients[J]. *Palliat Support Care*, 2015, 13(4):859-864.

(本文编辑: 刘于晶)