

## 生物标志物用于老年髌部骨折患者谵妄风险预测的研究进展

甘惠 伍姿 石迎春 刘余 杨政伟

**【摘要】** 目的 系统综述髌部骨折患者谵妄风险预测的生物标志物研究进展,明确其概念、分类及临床应用价值,为早期识别高危患者及实施精准干预提供理论依据。方法 全面检索英文数据库 Pub Med、Cochrane Library、Web of Science、CINAHL、Embase,中文数据库 CNKI、CBM、维普期刊平台、万方数据知识服务平台,涵盖各数据库自建库之初至2024年12月所有文献。由2名研究者独立筛选文献、评估质量并提取数据后,对纳入文献进行汇总分析。结果 共纳入19篇文献,涵盖3大类生物标志物:1.炎症标志物:中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、全身免疫炎症指数(SII)、C反应蛋白(CRP)及细胞因子(IL-6、TNF- $\alpha$ )与谵妄风险显著相关;2.血生化标志物:血清白蛋白、血清S100钙结合蛋白A12(S100A12)及血清神经丝轻链蛋白(NfL)通过反映营养状态及中枢神经损伤预测谵妄风险;3.脑脊液标志物:基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP-1)和可溶性髓系细胞触发受体2(sTREM2)可能通过神经炎症途径参与谵妄发生。结论 现有证据支持生物标志物对髌部骨折患者谵妄风险的预测价值,但存在三大局限:1.各研究临界值差异大(如NLR阈值);2.缺乏动态监测数据;3.多标志物联合预测模型研究不足。建议未来开展多中心前瞻性研究,结合多标志物联合预测模型,并制定基于循证的临床应用指南推进生物标志物谵妄风险预测的临床转化。

**【关键词】** 髌部骨折; 谵妄; 生物标志物; 血生化指标; 炎症标志物

### Research advances in biomarkers for predicting delirium risk in elderly patients with hip fractures

Gan Hui, Wu Zi, Shi Yingchun, Liu Yu, Yang Zhengwei. Department of Orthopedics and Traumatology, Chongqing Dazu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 402360, China

Corresponding author: Yang Zhengwei, Email: 10981668@qq.com

**【Abstract】** **Objective** To systematically review the research progress on biomarkers for delirium risk prediction in hip fracture patients, clarify their concepts, classifications, and clinical application value, and provide a theoretical basis for early identification of high-risk patients and precise intervention. **Methods** Relevant studies were systematically searched in databases including PubMed, Cochrane Library, Web of Science, CINAHL, Embase, CNKI, VIP, Wanfang, and CBM, with the search timeframe spanning from database inception to December 31, 2024. Two researchers independently screened the literature, assessed quality, and extracted data, followed by a summarized analysis of the included studies. **Results** A total of 19 studies were included, covering three major categories of biomarkers: 1. Inflammatory markers: Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), C-reactive protein (CRP), and cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ ) were significantly associated with delirium risk; 2. Blood biochemical markers: Serum albumin, serum S100 calcium-binding protein A12 (S100A12), and serum neurofilament light chain protein (NfL) predicted delirium risk by reflecting nutritional status and central nervous system injury; 3. Cerebrospinal fluid markers: Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2) may contribute to delirium onset through neuroinflammatory pathways. **Conclusion** Current evidence supports the predictive value of biomarkers for delirium risk in hip fracture patients, but three major limitations exist: 1. Significant variability in cutoff values across studies (e.g., NLR thresholds); 2. Lack of dynamic monitoring data; 3. Insufficient research on multi-biomarker combined prediction models. Future multicenter prospective studies are recommended to develop combined bio-

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2025.06.009

基金项目:重庆市科卫联合医学项目(编号:2025QNXM020)

作者单位:402360 重庆市大足区中医院骨伤科

通信作者:杨政伟,Email:10981668@qq.com

marker prediction models and establish evidence-based clinical guidelines to facilitate the translation of bio-marker-based delirium risk prediction into clinical practice.

**【Key words】** Hip Fracture; Delirium; Biomarker; Plasma Biochemical Indicators; Inflammatory Marker; Cerebrospinal Fluid Markers; Scoping Review

谵妄是一组表现为急性、一过性、广泛性认知障碍,尤以意识障碍为主要特征的临床综合征,常伴有认知功能全面损害<sup>[1]</sup>。研究显示,髋部骨折患者谵妄的发病率为11%~51%,显著高于普通住院患者,而高龄(≥75岁)及合并多种基础疾病(如痴呆、轻度认知功能障碍、糖尿病)的患者发病率可高达50%~70%<sup>[2]</sup>。术后谵妄的出现不仅显著增加假体相关并发症(如松动、断裂、脱位)的发生风险,还与医院获得性感染、再骨折、死亡等不良预后密切相关<sup>[3]</sup>。有研究报道,谵妄可导致老年髋部骨折患者住院时间延长28%~35%,医疗费用增加40%~60%,6个月死亡率上升2~3倍<sup>[4]</sup>。

尽管加速康复外科理念不断普及和围手术期管理指南持续更新,但中国老年患者术后谵妄发生率仍居高不下,维持在12.0%~54.9%的高位区间<sup>[5]</sup>。这一现象与全球老龄化进程加速形成恶性循环。当前国内髋部骨折年新发病例超100万,预估每年至少有30万老年患者面临谵妄风险。鉴于谵妄带来的多重负面影响,美国老年医学会(American Geriatrics Society, AGS)指南明确指出,预防应作为谵妄管理的首要策略<sup>[6]</sup>。

分子生物学技术的突破为术后谵妄的早期预警和精准防控提供了新的视角。生物标志物作为可供客观测定和评价的特征性生化指标,可被用于评估患病风险以及严重程度,以实现更精准和个性化的治疗<sup>[7]</sup>。目前,大多数生物标志物通过机器学习算法构建的预测模型,预测风险的效果显著优于传统临床评分。多组学技术(包括基因组学、蛋白质组学、代谢组学和微生物组学)的整合应用,使得发现高特异性和高敏感度的生物标志物成为可能。然而,现有研究缺乏生物标志物的系统性综述,已发表文献中针对老年髋部骨折患者谵妄风险预测的生物标志物类别(如炎症因子、代谢标志物)研究也较为分散。因此,本研究采用范围综述的方法,查阅国内外文献,对相关研究进行综述,旨在全面梳理现有老年髋部骨折患者谵妄风险预测生物标志物证据,指导临床谵妄管理从经验式防控向精准化、个体化纵深转变。

## 资料与方法

本研究以澳大利亚JBI(Joanna Briggs Institute, JBI)循证卫生保健中心范围综述指南为方法学框架<sup>[8]</sup>。

### 一、确定研究问题

明确范围综述的研究问题:①生物标志物的概念和种类?②预测老年髋部骨折患者谵妄风险的生物标志物类别?

### 二、文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象需满足以下条件,一是髋部骨折患者,二是年龄≥60岁;②研究主题为探讨生物标志物与老

年髋部骨折患者谵妄症状之间的关联;③研究设计类型不限(如质性研究、量化研究、混合研究均可纳入)。排除标准:①重复发表的文献(以首次发表为准);②非中文或英文语种撰写的文献;③无法获取全文文献(如仅能查阅摘要)。

### 三、检索策略

全面检索英文数据库 Pub Med、Cochrane Library、Web of Science、CINAHL、Embase,中文数据库中国知网、中国生物医学文献数据库、维普期刊平台、万方数据知识服务平台,涵盖各数据库自建库之初至2024年12月所有文献。通过人工筛查已纳入研究的参考文献列表,进一步扩充相关文献,最大限度地减少文献遗漏,确保检索结果的完整性。中文数据库以中国知网为例,检索式为:“主题=(生物标志物+生物标记物)AND主题=(髋部骨折+股骨颈骨折+股骨干骨折+转子间骨折+转子下骨折+股骨粗隆间骨折+股骨粗隆下骨折)AND主题=(谵妄)”。英文数据库以 Pub Med 为例。

### 四、文献筛选与数据提取

使用 End Note 文献管理软件对所有检索结果进行整理,并自动去除重复文献。由两名研究人员独立审阅文献标题和摘要,依据预先制定的纳入与排除标准进行筛选文献,若出现分歧意见,则引入第三名研究者参与讨论并达成共识。两名研究人员分别使用预先制定的标准化表格进行信息提取。

## 结 果

### 一、文献筛选结果

共检索到583篇文献,去重后获得文献415篇。通过逐层筛选,最终纳入文献19篇。

### 二、纳入文献的基本特征

共纳入文献20篇,发表时间为2007—2024年,含中文文献1篇,英文文献19篇;发文国家包括中国、泰国、挪威、荷兰、英国、西班牙。研究类型有14篇前瞻性队列研究,3篇回顾性队列研究,2篇前瞻性病例对照研究,1篇随机对照试验。

### 三、生物标志物概述

生物标志物这一术语首次由美国国家科学院国家研究委员会(national research council, NRC)在1983年出版的《联邦风险评估》红皮书中正式提出。2001年,国际生物标志物定义工作组对其概念进行了明确界定,指出生物标志物是能够通过客观方法测量,并用于评价机体正常生理状态、疾病进程或反应药物干预效应的特异性指标<sup>[9]</sup>。生物标志物作为可客观测定和评价的某种特征性生化指标,可反映人体病理状况特征,或治疗性干预产生的药理学结果,能够用于筛查高危人群、检验临床治疗效果、监测疾病发展和严重程度,从而作为诊断和预后的工具,具有最客观、可重复、可测量的特

点,是实现精准医疗的重要媒介。根据功能特征,生物标志物可分为六大类型:诊断性标志物、预后评估标志物、预测性标志物、药效学性标志物、安全性标志物、治疗监测标志物<sup>[10]</sup>。本研究重点探讨具有谵妄预测价值的生物标志物在老年髋部骨折患者中的应用。

四、生物标志物在老年髋部骨折患者谵妄风险预测中的应用

#### (一)炎症标志物(inflammatory markers, IMs)

1.中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR):近年来,NLR作为一种新型炎症标志物,在预测老年髋部骨折患者术后谵妄方面受到广泛关注。大量研究已基本达成共识<sup>[11-12]</sup>,NLR升高与术后谵妄的出现存在显著的正相关。越来越多的证据表明,炎症反应在谵妄的发病机制中起关键作用<sup>[13-14]</sup>。NLR作为反映全身炎症状态的指标,能够有效评估中性粒细胞(促炎)与淋巴细胞(抗炎/免疫调节)的平衡,可表征机体的免疫激活程度和炎症反应水平<sup>[15]</sup>,其升高提示炎症反应增强。多项临床研究验证了NLR对老年髋部骨折患者术后谵妄的预测价值。一项多中心前瞻性研究<sup>[16]</sup>采用多因素Logistic回归模型和受试者工作特征曲线分析,证实当NLR $\geq 3.5$ 时,老年髋部骨折患者术后谵妄的风险显著增加。另一项研究通过分析得出,NLR $\geq 4.85$ 为预测老年髋部骨折患者术后谵妄的最佳临界值<sup>[17]</sup>。从临床应用角度来看,NLR具有显著优势,其基于常规血常规参数计算,无需额外检测成本,具有较好的卫生经济学效益。

2.全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII):SII是一种新型的、基于常规血液检查的系统性炎症指标,其通过整合中性粒细胞、血小板、淋巴细胞计数(计算公式:SII=中性粒细胞计数 $\times$ 血小板细胞计数/淋巴细胞计数),能够更全面地反映机体免疫-炎症网络的动态平衡状态。SII在NLR基础上加入了血小板细胞计数,血小板不仅是凝血系统的重要组成部分,更在炎症反应中扮演重要角色。一方面,血小板可通过释放炎症介质(如5-羟色胺、血小板因子4等)直接参与炎症反应;另一方面,血小板-白细胞聚集体的形成可进一步放大炎症信号。因此,SII通过同时评估炎症激活(中性粒细胞)、免疫调节(淋巴细胞)和炎症放大(血小板)三个维度,理论上能够更精准地反映机体“炎症-免疫”网络的失衡程度,为术后谵妄的风险预警提供更可靠的依据。Yan等<sup>[18]</sup>系统评估了SII对老年髋部骨折患者术后谵妄的预测价值,该研究采用回顾性队列研究,通过多因素logistic回归分析发现,当SII水平超过 $752.6 \times 10^9$ 时,患者术后谵妄的发生风险显著增加( $OR=0.311, 95\% CI: 0.158 \sim 0.614, P<0.001$ ),同时通过构建列线图模型,采用校准曲线和临床决策曲线分析评估模型拟合性能,在建模组获得0.64的曲线下面积(area under the curve, AUC),而在独立验证组中AUC提升至0.75,这一结果不仅证实了SII的预测效能,更提示其具有较好的外部适用性。基于现有证据,推荐将SII检测纳入老年髋部骨折患者谵妄风险评估体系,并建议实施术后动态监测以指导临床干预。

3.C反应蛋白(C-reactive protein, CRP):CRP是一种由

肝脏合成的急性时相反应蛋白,其产生受炎症细胞因子的调控,在急性损伤、感染或创伤后迅速升高<sup>[19]</sup>。在老年髋部骨折患者中,骨折创伤、手术应激均可引发显著的全身炎症反应,表现为CRP水平持续升高<sup>[20]</sup>。Slor等<sup>[21]</sup>用广义估计方程对121名老年髋部骨折患者(其中41例发生术后谵妄)的血清CRP水平轨迹进行纵向分析,发现谵妄患者术后第2天至第5天CRP水平显著升高,这一发现再次说明了炎症反应是老年髋部骨折患者术后谵妄发生的关键病理生理机制。然而值得注意的是,在谵妄患者亚组分析中,谵妄时间短(1~2d)和时间较长(3d或更长时间)的患者间血清CRP水平没有显著差异( $P>0.05$ ),也就是说谵妄的持续过程可能不完全依赖于持续的炎症反应强度,这一发现支持谵妄的维持机制可能存在独立于急性炎症反应的其他病理生理途径。Yan等<sup>[18]</sup>将CRP纳入多因素预测模型,通过受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)分析确定其最佳预测截断值为20.25 mg/L( $AUC=0.59, 95\% CI: 0.52 \sim 0.66$ ;敏感性64.0%,特异性52.5%)。虽然单一CRP指标作为预测老年髋部骨折患者谵妄风险的区分度中等,但当与其它临床风险因素(如年龄、糖尿病)联合时,其预测效能显著提升(联合模型 $AUC>0.75$ )。需要特别说明的是,CRP作为非特异性炎症标志物,其升高可见于感染、组织损伤等多种病理过程。因此,临床解读时需结合白细胞计数和其他影像学指标进行综合判断。

4.细胞因子:髋部骨折及手术创伤均可触发显著的无菌性炎症反应,这一过程主要由损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)激活免疫系统,导致促炎细胞因子大量释放<sup>[22-23]</sup>。研究表明,谵妄的发生与免疫-炎症反应系统(immune-inflammatory response system, IRS)和代偿性免疫调节系统(compensatory immunoregulatory system, CIRS)的失衡密切相关。白细胞介素(interleukin, IL)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)作为细胞因子的2大类型,参与了免疫炎症激活过程。Thisayakorn等<sup>[24]</sup>研究显示IL-8、IL-6和TNF- $\alpha$ 是IRS重要的生物标志物。TNF- $\alpha$ 直接损害突触功能,抑制长时程增强,影响认知;IL-6促进血脑屏障通透性增加,激活小胶质细胞,诱发神经炎症;IL-8招募中性粒细胞浸润脑组织,放大炎症损伤。IL-4和可溶性IL-1受体拮抗剂是CIRS重要的生物标志物,通过减弱CIRS功能导致谵妄发生,其功能不足可能导致谵妄恶化。Thisayakorn等<sup>[25]</sup>最新研究阐述了细胞因子通过影响肠道细胞旁通路和血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)诱发谵妄的三条关键通路:①血脑屏障破坏与神经炎症通路:促炎细胞因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )通过下调紧密连接蛋白,增加血脑屏障通透性,使外周炎症因子(如血清脂肪酶、IL-6)进入中枢神经系统,激活小胶质细胞M1极化,释放神经毒性物质,导致突触功能障碍和神经元损伤,诱发谵妄。②免疫-肠-脑轴交互通路:肠道菌群紊乱通过迷走神经传入信号或体液途径影响中枢神经功能,迷走神经传入信号直接调控脑内炎症反应,细菌毒素经循环系统激活外周免疫反应,IRS激活(如M1、辅助性T细胞1、辅助性T细胞17)进一步加剧肠道屏障损伤和BBB损伤,形成

恶性循环。③肠道屏障破坏与细菌易位通路:手术创伤和炎症反应导致肠道紧密连接和黏附连接蛋白损伤,引发“肠漏”,肠道通透性增加后,细菌毒素和病原体易位至血液循环,激活全身免疫炎症反应(IRS),细菌抗原通过功能失调的肠道屏障侵入触发固有层内的炎症细胞产生趋化因子和促炎细胞因子(如IL-6, TNF- $\alpha$ ),扩大炎症信号,肠道通透性增加与全身 IRS 激活之间相互作用,加重全身和神经炎症。

## (二) 血生化生物标志物

1. 血清白蛋白(serum albumin, SA):血清白蛋白作为肝脏合成的重要载体蛋白,是评估患者营养状态和炎症反应的敏感指标。白蛋白水平降低( $<35\text{ g/L}$ )不仅反映了蛋白质-能量营养不足状态,更提示可能存在慢性炎症反应或代谢紊乱。循证医学证据表明,老年患者的营养缺乏状态与多种不良健康结局显著相关,包括日常生活能力依赖、衰弱综合征以及肌肉减少症<sup>[26]</sup>。临床研究表明,术前存在营养缺乏的老年手术患者,其术后谵妄的发生率明显升高<sup>[27]</sup>。老年营养风险指数(geriatric nutritional risk index, GNRI)作为针对老年人群开发的营养评估工具,结合了血清白蛋白与体重两个指标,计算公式为 $\text{GNRI}=1.489\times\text{血清白蛋白}+41.7\times\text{实际体重/理想体重}$ 。理想体重采用 Lorentz 公式计算,男性为身高(cm)-100-[(身高-150)/4],女性为身高(cm)-100-[(身高-150)/2.5]。邹燕等<sup>[11]</sup>的研究数据表明,GNRI 是老年髋部骨折患者术后谵妄的独立保护因素,GNRI 每增加 1 个单位,谵妄风险相应降低。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,GNRI 单独预测谵妄的曲线下面积(AUC)为 0.76(95% CI: 0.69~0.81),当最佳截断值取 92.97 时,灵敏度 56.86%,特异性 81.98%。值得注意的是,GNRI 与 NLR 联合后,预测效能显著提高(AUC=0.82, 95% CI: 0.77~0.87)<sup>[11]</sup>,这提示营养状态与全身炎症反应的协同作用在谵妄发生中具有重要病理意义。

2. 血清 S100 钙结合蛋白 A12(S100 calcium-binding protein A12, S100A12):S100A12 是 S100 钙结合蛋白家族的重要成员,通过结合晚期糖基化终末产物受体和 Toll 样受体 4, 激活信号通路,在先天免疫调节和炎症反应中发挥核心作用。近年研究发现,S100A12 不仅是多种炎症性疾病(如重症胰腺炎、社区获得性肺炎)的生物标志物,更与创伤性脑损伤、重型颅脑损伤密切相关<sup>[28]</sup>。在老年髋部骨折患者中,Li 等<sup>[29]</sup>的前瞻性观察性研究采用酶联免疫吸附试验定量检测患者术前和术后 1 天血清 S100A12 水平,多因素 logistic 回归分析显示,S100A12 $>55.4\text{ ng/ml}$  是术后谵妄的独立危险因素,ROC 曲线分析证实,S100A12 的 AUC 为 0.880(OR=1.166, 95% CI: 0.825~0.923),当截断值为 55.4 ng/ml 时,灵敏度为 80.6%,特异性为 80.7%,联合年龄等因素后,其预测效能显著提升(联合模型 AUC $>0.912$ )。值得注意的是,该研究发现 S100A12 对谵妄前驱症状--亚临床认知功能障碍同样具有预测价值,AUC 为 0.885(OR=1.157, 95% CI: 1.030~1.986)。

3. 血清神经丝轻链蛋白(serum Neurofilament light protein, s NfL):神经丝轻链蛋白(neurofilament Light Protein,

NfL)作为神经元特异性中间纤维的结构组分,已被广泛证实是中枢神经系统轴突损伤的敏感生物标志物<sup>[30]</sup>,其异常表达与阿尔茨海默病、创伤性脑损伤及多发性硬化等神经退行性疾病密切相关。当轴突损伤发生时,NfL 被释放至细胞外间隙,可同时检测于脑脊液(cerebrospinal fluid NfL, cNfL)和血清(serum NfL, sNfL)中<sup>[31]</sup>。Umoh 等<sup>[32]</sup>通过随机对照试验对 158 例髋部骨折患者的脑脊液和血清 NfL 采用单分子阵列技术定量分析显示,术后谵妄患者的基线 c NfL 水平显著高于非谵妄组(中位数 2 641.4 vs 1994.2 pg/mL,  $P=0.001$ ),在多变量模型中,cNfL 与谵妄发生率(OR=4.74, 95% CI: 1.21~18.59,  $P=0.03$ )及严重程度( $\beta=0.51$ , SE=0.23,  $P=0.03$ )独立相关(调整年龄、性别及临床痴呆评分后)。尽管 s NfL 与 cNfL 存在显著相关性( $r=0.23$ ,  $P<0.001$ ),但其预测效能未达统计学显著性( $P>0.05$ )。在无痴呆临床诊断的亚组(CDR $\leq 0.5$ ,  $n=134$ )中,cNfL 对谵妄的预测价值尤为突出,提示 cNfL 可能识别出传统临床筛查工具无法识别的亚临床神经退行性病变的高危人群。这一发现与既往研究一致,即髋部骨折谵妄患者即使未达到痴呆诊断标准,其脑脊液生物标志物谱已呈现异常<sup>[31]</sup>。虽然 sNfL 因采样便捷更具临床实用性,但当前证据支持 cNfL 在谵妄风险分层中的优势。桌面编号为 11 的参考文献

## (三) 脑脊液生物标志物

1. 基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP):Aksnesd 等<sup>[33]</sup>的研究通过比较髋部骨折患者(伴或不伴谵妄)、认知正常对照组以及阿尔茨海默病痴呆对照组,系统探讨了脑脊液中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)及其组织抑制剂(TIMPs)与谵妄的关联。研究发现,谵妄患者脑脊液中 MMP-2、MMP-3、MMP-10、TIMP-1 和 TIMP-2 水平显著升高,且 TIMP-4 水平有降低趋势。进一步分析提示,MMP-2、MMP-12 和 TIMP-1 的升高主要与急性创伤(髋部骨折)应激反应相关,而 MMP-3 和 MMP-10 的升高则更多与既存的神经退行性病变(如痴呆)有关。在多变量校正模型中,唯有较低的 TIMP-4 水平与谵妄发生独立相关,提示其可能直接参与谵妄的病理过程。TIMP-4 是 TIMP 家族中中枢特异性较高的成员,通常被认为通过抑制 MMPs 活性、维持细胞外基质稳定及血脑屏障完整性发挥神经保护作用。该研究首次揭示 TIMP-4 水平下降可能与谵妄易感性有关,尤其在合并 A $\beta$  病理(阿尔茨海默病早期标志)的个体中更为显著,其机制可能涉及急性损伤下脑内微环境稳态失衡和炎症调节能力下降。因此,TIMP-4 不仅是一个潜在的谵妄特异性生物标志物,也为理解谵妄与神经退行性病变共存的分子机制提供了新方向,值得进一步开展功能研究和临床验证。

2. 可溶性髓系细胞触发受体 2(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell, sTREM2):sTREM2 是一种主要在小胶质细胞表面表达的免疫受体,参与中枢神经系统的先天免疫应答,可调节小胶质细胞的吞噬活性,促进其对病原体及神经元碎片的清除<sup>[34]</sup>。Henjum 等<sup>[35]</sup>首次探讨了髋部骨折患者谵妄与脑脊液 sTREM2 水平之间的关系,研究发现

脑脊液 sTREM2 水平仅在无既往痴呆史的谵妄患者中显著升高,而在合并痴呆的谵妄患者中未见明显变化,提示在无神经退行性病变背景下,急性外周损伤(如髌骨骨折)所触发的神经炎症反应可能更为显著。该研究还观察到, sTREM2 水平在谵妄临床症状出现前已出现一过性升高,随后下降,表明其释放具有时间动态性。因此,尽管 sTREM2 是反映小胶质细胞激活的一个敏感生物标志物,但由于其应答短暂、动态变化剧烈,可能更适用于捕捉谵妄发生前的早期瞬时免疫激活状态,而非作为稳定的预测性指标用于髌骨骨折后谵妄的远期风险评估。

3.其他:关于髌骨骨折患者谵妄风险预测的脑脊液生物标志物,研究还涉及 IL-6<sup>[36]</sup>、IL-1 $\beta$ <sup>[37]</sup>、磷脂酰乙醇胺<sup>[38]</sup>、喹啉酸<sup>[39]</sup>、儿茶酚胺<sup>[40]</sup>。这些研究支持了髌骨创伤后中枢免疫激活的理论,在预测谵妄风险上可能有一定价值,但临床具体运用仍需进一步考虑。

综上所述,目前髌骨骨折患者谵妄风险预测的生物标志物研究已取得了一定进展,主要聚焦于炎症标志物、血生化生物标志物、脑脊液生物标志物等。现有证据表明:炎症标志物(NLR、CRP)可作为早期预警指标,适用于术后48 h内的动态监测;血生化标志物(血清白蛋白、S100A12)与谵妄严重程度和预后显著相关,可能成为风险分层工具;脑脊液标志物(sTREM2、NfL)虽特异性较高,但因侵入性检测限制临床推广,未来或可探索外周血替代标志物,目前研究已证实脑脊液神经丝轻链蛋白(c NfL)与血清神经丝轻链蛋白(s NfL)在预测髌骨骨折谵妄风险上并无差别。这些发现为临床提供了客观、可量化的风险评估手段,弥补了传统量表依赖主观评估的不足,尤其适用于无法配合言语评估的重症患者及认知功能障碍或痴呆的高龄患者。尽管研究取得一定进展,仍存在以下关键问题:①临界值不统一,如NLR的临界值有3.5,也有4.85;②动态变化数据不足:多数研究仅检测单时间点,无法反映标志物时序变化与谵妄发展的关系;③多标志物联合模型缺失:现有研究多聚焦单一标志物,而谵妄是多种机制共同作用的结果,需探索组合预测模型(如炎症+代谢+神经损伤标志物)。为推进生物标志物的临床转化,建议未来研究关注以下方向:①开展大型前瞻性多中心研究,建立标准化检测流程,明确不同人群(如合并认知障碍、高龄)的临界值;②开展床旁快速检测技术,运用即时检测(point-of-care testing, POCT)设备,实现NLR、CRP等标志物的术中/术后实时监测;③多组学整合分析,选择多个生物标志物结合构建机器预测模型,精准管理谵妄。

### 参 考 文 献

- Xiao MZ, Liu CX, Zhou LG, et al. Postoperative delirium, neuroinflammation, and influencing factors of postoperative delirium: A review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(8): e32991.
- Lozano-Vicario L, Muñoz-Vázquez AJ, Ramírez-Vélez R, et al. Association of postoperative delirium with serum and cerebrospinal fluid proteomic profiles: a prospective cohort study in older hip fracture patients [J]. *Geroscience*, 2024, 46(3): 3235-3247.
- Holroyd-Leduc JM, Abelseth GA, Khandwala F, et al. A pragmatic study exploring the prevention of delirium among hospitalized older hip fracture patients: Applying evidence to routine clinical practice using clinical decision support [J]. *Implement Sci*, 2010, 5: 81.
- Flinn DR, Diehl KM, Seyfried LS, et al. Prevention, diagnosis, and management of postoperative delirium in older adults [J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 209(2): 261-268; quiz 294.
- 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 综合医院谵妄诊治中国专家共识(2021). *中华老年医学杂志*, 2021, 40(10): 1226-1233.
- American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(1): 142-50.
- Soussi S, Collins GS, Jüni P, et al. Evaluation of biomarkers in critical care and perioperative medicine: a clinician's overview of traditional statistical methods and machine learning algorithms [J]. *Anesthesiology*, 2021, 134(1): 15-25.
- Lockwood C, Dos SK, Pap R. Practical guidance for knowledge synthesis:scoping review methods [J]. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*, 2019, 13(5): 287-294.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(3): 89-95.
- Califf RM. Biomarker definitions and their applications [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(3): 213-221.
- 邹燕, 邓婷智, 徐瑜, 等. GNRI联合NLR对老年髌骨骨折患者术后谵妄的预测价值[J]. *山东医药*, 2023, 63(25): 23-27.
- Thisyakorn P, Tangwongchai S, Tantavisut S, et al. Immune, blood cell, and blood gas biomarkers of delirium in elderly individuals with hip fracture surgery [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2021, 50(2): 161-169.
- 文新平, 胡松, 董河, 等. 老年人髌骨骨折术后谵妄的研究进展 [J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(10): 1219-1222.
- de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, et al. Cytokines and acute phase response in delirium [J]. *J Psychosom Res*, 2007, 62(5): 521-5.
- Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122(7): 474-488.
- He R, Wang F, Shen H, et al. Association between increased neutrophil-to-lymphocyte ratio and postoperative delirium in elderly patients with total hip arthroplasty for hip fracture [J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 496.
- Ji S, Li Z, Li M, et al. Huang Q,zhang K,Lin H,yang Y [J]. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and postoperative delirium in elderly patients with proximal femoral nail anti-rotation for intertrochanteric fractures.*Am J Transl Res*, 2023, 15(2): 1367-1373.
- Yan XX, Huang J, Chen XC, et al. Association between increased systemic immune-inflammation index and postoperative delirium in older intertrochanteric fracture patients [J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 219.
- Lim HS, Park YH, Kim SK. Relationship between Serum Inflammatory Marker and Bone Mineral Density in Healthy Adults [J]. *J Bone Metab*, 2016, 23(1): 27-33.
- Zhao RL, Lang TC, Kim A, et al. Early protein C activation is reflective of burn injury severity and plays a critical role in inflammatory burden and patient outcomes [J]. *Burns*, 2022, 48(1): 91-103.

- 21 Slor CJ, Witlox J, Adamis D, et al. The trajectory of C-reactive protein serum levels in older hip fracture patients with postoperative delirium [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2019, 34(10): 1438-1446.
- 22 Yang YJ, Zhao X, Dong TH, et al. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017, 29(2): 115-126.
- 23 van Munster BC, Korevaar JC, Zwiderman AH, et al. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(9): 1704-1709.
- 24 Thisayakorn P, Thipakorn Y, Tantavisut S, et al. Delirium due to hip fracture is associated with activated immune-inflammatory pathways and a reduction in negative immunoregulatory mechanisms [J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 369.
- 25 Thisayakorn P, Thipakorn Y, Tantavisut S, et al. Increased IgA-mediated responses to the gut paracellular pathway and blood-brain barrier proteins predict delirium due to hip fracture in older adults [J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1294689.
- 26 吴剑卿, 陈波, 毛拥军, 等. 老年人躯体功能受损防控干预中国专家共识(2022) [J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41(10): 1137-1145.
- 27 Mazzola P, Ward L, Zazzetta S, et al. Association between preoperative malnutrition and postoperative delirium after hip fracture surgery in older adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(6): 1222-1228.
- 28 Xia PP, Ji XD, Yan L, et al. Roles of S100A8, S100A9 and S100A12 in infection, inflammation and immunity [J]. *Immunology*, 2024, 171(3): 365-376.
- 29 Li QH, Yu L, Yu ZW, et al. Relation of postoperative serum S100A12 levels to delirium and cognitive dysfunction occurring after hip fracture surgery in elderly patients [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(1): e01176.
- 30 Turner MR, Thompson AG, Teunissen CE. Blood level of neurofilament light chain as a biomarker for neurological disorders [J]. *BMJ Med*, 2025, 4(1): e000958.
- 31 Halaas NB, Blennow K, Idland AV, et al. Neurofilament light in serum and cerebrospinal fluid of hip fracture patients with delirium [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2018, 46(5/6): 346-357.
- 32 Umoh ME, Yan H, Leoutsakos JM, et al. Preoperative neurofilament light associated with postoperative delirium in hip fracture repair patients without dementia [J]. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*, 2025, 66(1): 3-12.
- 33 Aksnes M, Schibstad MH, Chaudhry FA, et al. Differences in metalloproteinases and their tissue inhibitors in the cerebrospinal fluid are associated with delirium [J]. *Commun Med (Lond)*, 2024, 4(1): 124.
- 34 Dong MH, Zhou LQ, Tang Y, et al. CSF sTREM2 in neurological diseases: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 79.
- 35 Henjum K, Quist-Paulsen E, Zetterberg H, et al. CSF sTREM2 in delirium-relation to Alzheimer's disease CSF biomarkers A $\beta$ 42, t-tau and p-tau [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 304.
- 36 Westhoff D, Witlox J, Koenderman L, et al. Preoperative cerebrospinal fluid cytokine levels and the risk of postoperative delirium in elderly hip fracture patients [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10: 122.
- 37 Cape E, Hall RJ, van Munster BC, et al. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: a role for interleukin-1 $\beta$  in delirium after hip fracture [J]. *J Psychosom Res*, 2014, 77(3): 219-225.
- 38 Han YZ, Zhang WC, Liu J, et al. Metabolomic and lipidomic profiling of preoperative CSF in elderly hip fracture patients with postoperative delirium [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 570210.
- 39 Watne LO, Pollmann CT, Neerland BE, et al. Cerebrospinal fluid quinolinic acid is strongly associated with delirium and mortality in hip-fracture patients [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(2): e163472.
- 40 Henjum K, Godang K, Quist-Paulsen E, et al. Cerebrospinal fluid catecholamines in delirium and dementia [J]. *Brain Commun*, 2021, 3(3): fcab121.

(收稿日期: 2025-07-31)

(本文编辑: 吕红芝)

甘惠, 伍姿, 石迎春, 等. 生物标志物用于老年髌部骨折患者谵妄风险预测的研究进展 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2025, 11(6): 379-384.

中华医学会