

从“肾虚-痰瘀互结-毒损脑络”角度探讨老年谵妄的中医病机

乔曦,徐曼如,陈金鑫,谢珊,伍文彬
成都中医药大学附属医院 老年病科(成都 610072)

【摘要】 谵妄,是一种以意识障碍为主要临床特征的急性脑综合征。老年谵妄是指发生在老年期的谵妄状态,其发病机制复杂,影响因素众多,是术后、ICU、姑息病房老年患者常见的老年综合征之一。老年谵妄是一系列临床负性事件的起因,会延长患者的住院时间,增加患者死亡的风险,加重患者家属的精神和经济负担,造成医疗资源浪费。现代医学对其发病机制尚未完全明确,目前学术界推崇的生理病理机制主要是炎症反应、神经递质水平异常和大脑结构异常。从中医病机角度进行探析,老年人肾虚精少、脑神失养、脏腑功能异常和痰瘀互结内蕴机体是本病的病理基础。邪气蓄积机体,日久化火酿毒,毒邪损伤脑络,致使脑神失养,神机逆乱是老年谵妄的主要病机。本文从“肾虚-痰瘀互结-毒损脑络”角度出发,探讨老年谵妄的中医病机,以期为老年谵妄的临床治疗及理论探讨提供依据。

【关键词】 老年谵妄;癫狂;肾虚;痰瘀互结;毒损脑络;中医病机

【中图分类号】 R288

文献标志码 A

DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.004

The chinese medicine pathogenesis of senile delirium discussed from the angle of "kidney deficiency – phlegm stasis interjunction – poison damage to brain collaterals"

QIAO Xi, Xu Manru, CHEN Jinxin, XIE Shan, WU Wenbin

Department of Geriatrics, The Affiliated Hospital, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

【Abstract】 Delirium is an acute cerebral syndrome characterized by disturbance of consciousness. Geriatric delirium is a delirium state that occurs in the elderly. Its pathogenesis is complex and its influencing factors are numerous. It is one of the common geriatric syndromes in elderly patients after surgery, ICU and palliative care wards. Delirium in the elderly is the cause of a series of negative clinical events, which can prolong the hospital stay of patients, increase the risk of death of patients, increase the mental and economic burden of patients' family members, and cause unnecessary waste of medical resources. Modern medicine is not yet fully clear about its pathogenesis. At present, the physiological and pathological mechanisms favored by the academic community are mainly inflammatory response, abnormal levels of neurotransmitters, and abnormal brain structure. From the perspective of pathogenesis of traditional Chinese medicine, the pathological basis of this disease in the elderly is kidney deficiency and less essence, brain and spirit deficiency, abnormal function of viscera, mutual accumulation of phlegm and blood stasis. The accumulation of pathogenic *qi* in the body, the destruction of fire and poison over time, the damage of toxic factors to the brain collaterals, resulting in the loss of brain spirit, and the disorder of spirit and machinery is the main pathogenesis of senile delirium. This article discussed the pathogenesis of elderly delirium in traditional Chinese medicine from the perspective of "kidney deficiency-phlegm and blood stasis mutual accumulation-toxic damage to the brain collateral", in order to provide a basis for clinical treatment and theoretical discussion for elderly delirium.

【Key words】 Geriatric delirium; Insane; Kidney deficiency; Phlegm and stasis; Toxin damaging brain collaterals; Pathogenesis of TCM



专家简介:伍文彬,成都中医药大学附属医院副院长,教授,主任医师,博士研究生导师。中华中医药学会老年病分会副主任委员,中国民族医药学会老年病分会副会长,四川省中医药学会老年医学专委会副主任委员。四川省中医药学术技术带头人,四川省学术技术带头人后备人选。获发明专利6项。以主要完成人获得教育部高等学校科学研究优秀成果奖1项,四川省科学技术进步一等奖1项。主持国家重点研发计划子课题、国家自然科学基金、国家中医药管理局、四川省科技厅支撑计划等各级科研项目20余项。担任《西南医科大学学报》《四川保健》《国外医药抗生素分册》《西部医学》等杂志编委会编委。发表高质量学术论文80余篇,组织并参与编写了《中国老年人中医体质治未病干预方案》和《老年性谵妄中西医诊疗专家共识》。

基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFC2003100,2020YFC2003104);中华中医药学会专家共识项目(20211214-GS-CACM)

通信作者:伍文彬, E-mail: wwb1201@vip.sina.com

引用本文:乔曦,徐曼如,陈金鑫,等.从“肾虚-痰瘀互结-毒损脑络”角度探讨老年谵妄的中医病机[J].西南医科大学学报,2024,47(4):93-97.
DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.004.

谵妄(delirium)是多种原因引起的急性意识混乱状态。《精神疾病诊断与统计手册》(第5版)将谵妄定义为:急性发作的意识混乱,伴注意力不集中、思维混乱、思维不连贯以及感知觉异常^[1]。老年谵妄是常见的老年综合征,常发生于患者躯体疾病加重、感染、术后、缺血和缺氧等状态下^[2-3]。研究显示,谵妄发生会导致老年住院患者院内并发症的风险增加3~5倍,术后痴呆的风险增加10倍,可引起患者躯体功能下降,住院时间延长,1年死亡率可达25%^[4]。本病具有潜在的破坏性,是一系列负性临床事件的开始^[5]。老年谵妄发病后会导致患者机体功能下降进而丧失独立生活能力,其他并发症如压疮、尿路感染、心肌梗死、肺水肿等的风险也会随之增加^[6-8],病情严重时甚至会导致患者死亡。罹患本病不仅会延长患者的住院时间,增加患者住院期间死亡的风险,同时也会加重家属的精神和经济负担,造成医疗资源的浪费。调查显示美国用于谵妄防治的年均费用超过1 640亿美元^[9],欧洲国家则高达1 820亿美元^[10]。因此,明确老年谵妄的发病机制,并根据其发病机制及时正确地予以相应的防治手段,可以有效预防老年谵妄,减少临床负性事件的发生,提高老年患者的生活质量,减轻患者家属经济负担,减少社会医疗资源浪费,具有重大社会和临床意义。

现代医学对于老年谵妄的发病机制并未完全明确,但临床研究表明多种因素导致的大脑大规模神经元网络破坏会突然出现意识模糊或谵妄的状态。目前学者推崇的老年谵妄生理病理机制主要包括神经递质水平异常、炎症反应和大脑结构的异常^[11]。中医对老年谵妄的病机探讨正在逐步深入清晰。近年来,多数医家认为痰饮、瘀血郁于机体,扰动神机是老年人发生谵妄的主要病因,采用活血化瘀、祛痰理气等治法在临床取得了较好的疗效。但从疾病发生发展的整体过程来探讨,痰瘀之邪仅是本病发展过程中某一阶段的主要病理因素,以痰瘀之邪扰动神机概括本病的病因病机并不能全面地论述疾病整体的病机演变过程。从疾病的发生发展过程而言,老年人肾虚精少、脑神失养、脏腑功能异常、气血津液代谢紊乱和痰饮瘀血等病理因素内蕴机体是本病的病理基础。痰饮瘀血等邪气蓄积机体,日久化火酿毒,毒邪损伤脑络,致使脑神失养,神机逆乱是老年谵妄的主要病机,从“肾虚-痰瘀互结-毒损脑络”角度探讨老年谵妄的主要病机也与现代医学的生理病理机制相吻合。因此本文从“肾虚-痰瘀互结-毒损脑络”学说出发,探讨老年谵妄的中医病机,以期老年谵妄的临床治疗和理论探讨提供依据。

1 谵妄的中医认识

《说文解字》中记载“谵,凡言之属皆从言”,与说话、言语有关,特指病中的胡话;“妄”为胡乱之意,通

“亡”,用来形容杂乱无章的状态。中医并没有老年谵妄的专有病名,根据老年谵妄患者急性起病,症状突然发生,伴有注意力障碍、思维内容及结构异常,言语颠倒,意识水平障碍,认知功能缺陷,感知错乱等临床特征,可将本病归属于“癫狂”“呆病”“神昏”等神志病范畴。早期医家认为谵妄的发生多与火邪有关,如《素问·至真要大论》中指出“诸燥狂越,皆属于火”。《伤寒论·辨太阳病脉证并治》记载“太阳病不解,热结膀胱,其人如狂”,总结了瘀热互结于下焦导致患者出现烦躁狂妄类似于谵妄的状态。《丹溪心法》记载“盖因痰者,乃血气亏虚,痰客中焦,妨碍升降,视听言语皆有虚妄”,朱丹溪认为气血亏虚,痰气阻滞是导致神志异常的主要病因。叶天士将本病的致病因素归结为气郁痰迷,在《临证指南医案》中强调“癫由积忧积郁,病在心脾胞络,三阴蔽而不宣,故气郁则痰迷,神志为之混淆”。清代王清任首次提出了瘀血与本病相关,并将气、痰、瘀三种病理因素在疾病中相互之间的关系进行了细致描述,其编写的《医林改错》载有“癫狂一症乃气血凝滞,气滞则血凝,气行则血行,气畅则痰消,气结则痰生”。《医宗金鉴》中记载“谵妄一症,乃毒火太盛……黄连解毒汤主之”。《证治准绳》中记载“谵,多言也,妄,虚妄也,谵妄者,妄有闻见而语言无伦也,皆邪气炽盛,正气虚弱、神识不清之所致”,提出了谵妄是由于毒火太盛、正气虚弱,神识不清所致的。明确了正虚毒盛、扰动神机、神机逆乱、神识不清是本病的核心病机。

由此可见,中医学对谵妄病因病机的认识逐步深入,由最初的春秋战国及两汉时期根据临床表现将其归纳为单纯的火邪上扰神明,逐步发展为探讨其内在根本原因即气滞、痰饮、瘀血等病理因素,蕴积机体戕伐正气,上扰神明,最终至明清时期归纳为正虚毒盛这一更为全面细化的病机概括。

2 “肾虚精少-痰瘀互结”是老年谵妄的病理基础

随着年龄的增长,机体的衰老与肾气的虚衰密切相关^[12]。《黄帝内经·上古天真论》中记载“三七,肾气平均,故真牙生而长极;四七,筋骨坚,发长极,身体盛壮;五七,阳明脉衰,面始焦,发始堕;六七,三阳脉衰上,面皆焦,发始白;七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也”“丈夫八岁,肾气实,发长齿更……四八,筋骨隆盛,肌肉满壮;五八,肾气衰,发堕齿槁……八八,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极,则齿发去”论述了随着年龄的增长,肾中精气逐步衰退,人体出现衰老的过程。目前学者认为高龄是谵妄的主要易患因素^[13]。有研究显示55岁以上人群谵妄的发病率为1.1%,65岁的老年人每增加1岁,谵妄的发病风险会增加2%^[14]。老年谵妄的发生除与增龄老化相关外,同时

与肾虚引起脑窍失养,脑神扰动密切相关。肾脏在生理病理方面与脑有着紧密的联系。在生理上肾主封藏,受五脏六腑之精气而藏之,主骨生髓,为脑髓的生成提供了物质基础,并通过督脉、足太阳膀胱经、足少阴肾经等经络上输脑络,濡养脑窍,为脑神功能的正常运作提供了必要条件。肾精充沛,机体津液代谢有序进行,脑髓化生有源,脑神得以濡养,神思清明。肾精亏虚则脑髓生成乏源,在此正虚之时若有毒邪上犯于脑,则会引起神机逆乱,致使患者出现谵语妄言的症状。由此可见,肾虚精少,脑窍失养是导致衰老和神机逆乱前提。

由于肾精不足,脏腑功能异常,气、血、津液代谢紊乱,导致气滞水停,血行不畅,阻于肢体经络,痰瘀内生^[15]。痰邪生成后,郁于机体,日久化火,痰火互结,扰动脑神,若痰瘀互结则脑络不通,脑窍失养,加以外邪或情志刺激,痰瘀之邪随气血上逆于脑,壅塞脑络,气血灌注失常,神明失主,引起神志异常。尽管痰饮、瘀血等病理因素会引起患者出现神志的异常,但上述病理因素致病需要长时间的积累,并不能概括老年谵妄的急性发病的特征。因此痰瘀蕴积,引起机体阴阳失衡,是老年谵妄的病理基础并非主要病机。

3 毒损脑络是老年谵妄发病的主要病机

《金匱要略》云:“毒者,邪气蕴蓄不解之谓。”王永炎院士认为,“毒邪”主要是在脏腑功能和气血运行失常时,生理或病理产物不能及时排出蕴积体内而生成。邪气亢盛,败坏形体则转化为毒^[16],即“毒生于邪、邪必含毒”^[17]。老年人具有虚中夹实、多虚多瘀的病理特点,痰瘀之邪蓄积于机体,日久则化火酿毒是其最终归宿。脑为元神之府,虽位于巅顶,但通过经络连接与各脏腑关系密切。《灵枢·大惑论》记载“五脏六腑之精皆上注于目……上属于脑”,《针灸大成》中指出“百脉皆归于头”,五脏六腑的精气通过与脑窍相连的脑络上输于脑。经络既是津液运行之场所,同时也是邪气流窜机体之通道。脑络作为脉络系统的重要组成部分之一,脉道得通则气血得养,神机清灵。脉络不通则气血运行受阻,神机不用^[18]。若痰瘀之邪在形成后稽留于经脉,日久不去,则会影响经络的输布灌溉之能。由于脑络细小狭窄,若邪犯其中,脑络受损,易成储痰留瘀之势,进而酿毒,毒邪损伤脑络,使得脑神受扰,神明失主,神机逆乱^[19]。癫狂系痰瘀互结,酿生为毒,痰迷心窍,瘀阻脑络,毒损神机而发,非单一的病机可归纳。痰瘀等病理因素潜伏于脏腑经络之中,久郁成毒,损伤脑络,因契机触动而发,而致神机逆乱,神志异常^[20]。同时毒邪蓄积于脑络,气血津液运行进一步受阻,导致气、痰、瘀等邪气蓄积愈甚,毒邪生成愈多,脑络受损愈重,最终形成恶性循环^[21]。相较于气、痰、瘀蓄积于机

体,日久缓慢发病,毒邪致病具有直接且快速的特点^[22]。由此可见谵妄发病后患者在短时间内出现意识功能异常和认知障碍是由于毒邪损伤脑络,迅速引起神机逆乱所导致的。毒邪致病还具有弥漫性的特点^[22],毒邪致病所累及的范围广泛,弥漫上下内外,因此老年谵妄患者在出现意识认知障碍的同时还会伴发心、肺、肝、肾等多器官的损害,诱发多器官功能衰竭,最终导致患者病情进一步加重,甚至出现死亡等不良结局^[23]。

在老年谵妄的现代生理病理学说研究方面,目前推崇的机制主要有炎症反应、神经递质水平异常和大脑结构的异常。研究表明外周促炎症因子激活导致血脑屏障受损是谵妄发病的主要病理机制^[24]。创伤、应激、感染等会引起全身炎症反应^[25],炎症反应发生后血管内皮细胞会分泌具有损伤内皮作用的炎症因子。脑血管内皮细胞是血脑屏障的组成部分,当脑血管内皮被炎症因子损伤后会引发神经炎症反应导致血脑屏障的通透性出现障碍,从而影响中枢神经系统功能,出现谵妄相关的精神异常行为^[26]。目前与谵妄相关,研究最多的炎症因子是白介素-6(IL-6)。住院期间患者的IL-6水平越高,谵妄的持续时间越长。其他的炎症相关生物学标志物如白介素-8(IL-8)、白介素-2(IL-2)、C反应蛋白(CRP)等虽也有与谵妄发生的相关性研究,但目前暂未得出一致性结论^[24-27]。炎症因子生成后除了直接破坏脑血管内皮细胞引起血脑屏障功能障碍外,还会影响神经递质的合成和释放^[28]。进而打破神经递质的正常水平,干扰多巴胺、乙酰胆碱等神经递质在认知、学习、注意力、记忆力和睡眠觉醒等过程中发挥作用,导致患者出现认知功能障碍、注意力不集中、意识障碍等谵妄相关脑功能障碍。研究表明若机体乙酰胆碱水平降低、多巴胺水平升高,会导致患者出现意识障碍、冲动、易怒等谵妄相关临床表现^[29]。目前经磁共振和计算机断层扫描等研究证实,谵妄的发生与大脑结构的异常具有相关性^[11]。有研究报道谵妄患者MRI检查见血管源性水肿和脑白质高信号,提示谵妄患者的血脑屏障受损^[30]。FONG等^[31]采用单光子计算机断层扫描后发现老年住院患者在发生谵妄时会出现大脑额叶或顶叶的脑灌注异常现象,提示脑部血流量减少。由此可见炎症因子或神经递质水平异常,损伤血脑屏障,大脑结构异常引起脑功能障碍是现代医学认可的老年谵妄发生的主要生理病理机制,与本文探讨的痰饮瘀血,蕴于机体,酿生毒邪,毒损脑络,神机逆乱是老年谵妄的主要病机不谋而合。

4 法随证立,强调解毒

《普济方》曰:“弃衣而走,此皆热毒之气,壅滞心胸,致令发狂也”。因此,针对毒损脑络这一核心病机,

解毒是关键。须抓住毒邪这一主要病理因素,治疗以清化痰瘀毒邪立法。冯康平等用菖蒲郁金汤联合耳穴压丸预防老年术后谵妄的发生,菖蒲郁金汤中的郁金、石菖蒲、紫金片在理气祛痰、活血开窍的同时具有清热解毒醒神的作用^[32],辅以耳穴压丸疏通经络,畅通经络气机^[33]。经临床研究证实,该方案取得较好的预防老年术后谵妄发生的效果^[34]。齐鹏坤等运用通窍活血汤合桃核承气汤加减来治疗老年术后谵妄患者,其中通窍活血汤具有活血化瘀、通窍醒神的功效,桃核承气汤可逐瘀泄热,其组方中大黄、川芎等药物具有解毒化痰、理气通络之效^[35],经临床研究验证,该治疗方案在治疗老年术后谵妄患者方面可取得较好的疗效^[36]。安宫牛黄丸具有清热解毒、开窍镇惊的功效,马琳等^[37]采用安宫牛黄丸辅助氟哌啶醇的方案治疗ICU术后谵妄患者,研究结果显示该治疗方案可以有效减少谵妄患者术后合并症的发生。江瀚等^[20]认为痰火瘀毒是癫狂的重要病理因素,采用化痰泻火、清化痰毒之法对患者进行治疗,可使患者的躁扰不宁症状明显减轻。水牛角作为清热解毒镇静的代表药物,因其在治疗神昏谵语和癫狂等疾病上具有显著疗效被广泛应用于临床^[38]。药理学研究表明,黄连素能够抑制小鼠巨噬细胞中IL-6、TNF- α 、COX-2蛋白与mRNA的表达。汉黄芩素能在蛋白水平上抑制小鼠巨噬细胞中IL-6、TNF- α 以及COX-2的表达^[39]。栀子中的京尼平苷具有保护多巴胺能神经元,防止神经元凋亡的作用^[40-41]。连翘中的连翘酯苷A可以抑制IL-6、TNF- α 炎症因子的水平及p65NF- κ B、p38MAPK信号通路的表达,发挥抗炎的作用^[42]。基于数据挖掘发现黄连、连翘、黄芩、栀子等清热解毒药在癫狂治疗时使用频率较高,临床常通过清热解毒之法来治疗癫狂^[43]。由黄连、黄芩、栀子、黄柏组成的黄连解毒汤具有清热解毒的功效,现代临床药理学研究发现其在抗炎和增加脑部血流量上具有显著的效果^[44],在治疗精神分裂、癫痫等由毒邪损伤脑络导致的神志疾病方面也具有显著的临床疗效^[45]。综上所述,在治疗老年谵妄时应用黄连、栀子、黄芩、连翘、水牛角等具有改善神经递质水平,减轻神经炎症等作用的单药或在如黄连解毒汤、菖蒲郁金汤、通窍活血汤、桃核承气汤等具有活血化瘀、清热解毒、理气祛痰功效成方的基础上进行加减可以有效改善神经递质水平,保护大脑神经元,减轻神经炎症,在预防谵妄发生,改善患者临床神经异常症状等方面可取得一定的临床治疗效果。

5 小结

人口基数大、老龄化发展迅速、高龄老人占比大是我国老龄化社会的特点^[46]。随着社会人口老龄化程度不断加深,老年人口基数逐年增大,老年人成为谵妄发

病的主要人群。因该病症会导致一系列不良事件的发生,对患者的预后和转归具有严重的破坏性,因此应针对本病的发病机理,及时有效的采取防治措施,预防老年谵妄的发生,缩短谵妄持续时间,改善谵妄发生时的临床症状,降低老年谵妄患者死亡率。现代医学对老年谵妄发病机理并没有完全明确,暂无特效药物,临床主要应用抗精神病药物进行对症治疗,但对谵妄发病率、持续时间、严重程度、住院时间、死亡率等均无明显改善,且不良反应多,有加重认知功能障碍的风险^[47]。中医理论博大精深,从肾虚精少、邪气内蕴、化火酿毒、上损脑络、神机逆乱的病机演变过程进行分析可以全面地概述老年谵妄的中医病机,且与目前主流的生理病理学说相吻合。从病机演变过程进行分析,清化痰瘀毒邪是治疗本病的核心大法,在选择治疗方案时可选用具有清热解毒、祛痰化痰功效的成方进行加减或选择改善脑内神经递质水平,减轻炎症反应的单药,均可取得较好的治疗效果且不良反应发生率低。因此,以肾虚-痰瘀互结-毒损脑络为切入点探析老年谵妄的病机,对老年谵妄中医防治水平的提高具有重要的临床意义和价值,同时也为本病的理论探讨提供了新的依据。

6 参考文献

- CUNNINGHAM C. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer[J]. BMC Medicine, 2014, 12.
- 石婧,段春波,于普林. 老年人谵妄的流行病学特征[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(10):1116-1119.
- 王艳艳,岳冀蓉,胡秀英. 国内外老年患者围手术期谵妄的研究进展[J]. 中国实用护理杂志, 2015, 31(27):2097-2100.
- 董碧蓉,于普林. 重视老年人谵妄的识别和管理[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(10):1113-1115.
- 罗云根,曹江北. 老年患者术后谵妄的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(10):783-786.
- FLINN DR, DIEHL KM, SEYFRIED LS, et al. Prevention, diagnosis, and management of postoperative delirium in older adults [J]. Am Coll Surg, 2009, 209(2):261-8;
- GREENE NH, ATTIX DK, WELDON BC, et al. Measures of executive function and depression identify patients at risk for postoperative delirium [J]. Anesthesiology, 2009, 110(4):788-95.
- OVEREND TJ, ANDERSON CM, LUCY SD, et al. The effect of incentive spirometry on postoperative pulmonary complications: a systematic review [J]. Chest, 2001, 120(3):971-8.
- LESLIE DL, MARCANTONIO ER, ZHANG Y, et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population [J]. Arch Intern Med, 2008, 168(1):27-32.
- INOUE SK, WESTENDORP RG, SACZYNSKI JS. Delirium in elderly people [J]. Lancet, 2014, 383(9920):911-22.
- 郑晓晓,孙力超. 老年住院患者发生谵妄的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(05):596-599.
- 陈树安. “肾为先天之本”的中西医结合理论探讨[J]. 泸州医学院学报, 1997(04):287-289. 陈树安. “肾为先天之本”的中西医结合理论探讨[J]. 泸州医学院学报, 1997(04):287-289.
- 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学组. 综合医院谵妄诊治中国专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志,

- 2021,40(10):1226-1233.
- [14] 岳冀蓉. 前言——老年谵妄诊治进展[J]. 实用老年医学, 2019, 33(01):1-2.
- [15] 丁德正. 癫狂病因探析[J]. 河北中医, 2000(09):681-682.
- [16] 刘岑, 韩小军, 张华. 试从“毒损脑络”学说谈中风病精神障碍的病机特点[J]. 中国医药学报, 2002(03):188-189.
- [17] “毒”在温病发病中的意义[J]. 中医杂志, 1991(01):4-11.
- [18] 刘秀娟, 罗礼容, 江玉. 风药、活血化痰药对脑缺血大鼠血脑屏障保护作用的研究[J]. 西南医科大学学报, 2020, 43(01):10-14.
- [19] 安辰, 王蕾. 论中医脑病与痰瘀辨治[J]. 中医药信息, 2014, 31(05):116-118.
- [20] 汪瀚, 杨文明从痰火瘀毒辨治癫狂经验[J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(06):31-33.
- [21] 徐曼如, 朱月, 陈金鑫, 等. 从“毒损脑络”理论探讨牙龈卟啉单胞菌与阿尔茨海默病的相关性[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(02): 125-128.
- [22] 邹忆怀.“毒损脑络”学说的症状学研究思路探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2006(07):448-450.
- [23] 李梅. 护理人员对老年谵妄知信行问卷的编制及应用研究[D]. 长江大学, 2023.
- [24] DUNNE SS, COFFEY JC, KONJE S, *et al.* Biomarkers in delirium: a systematic review [J]. *Psychosom Res*, 2021, 147: 110530.
- [25] 钱志成, 宋旭妍, 夏艳秋, 等. 早期目标导向镇静下镇静药物对谵妄和炎症因子的影响[J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(01): 66-69.
- [26] LANGE PW, CLAYTON-CHUBB DI, WATSON R, *et al.* Results from a double blinded, randomised, placebo-controlled, feasibility trial of melatonin for the treatment of delirium in older medical inpatients [J]. *Intern Med*, 2021, 51(1):33-41.
- [27] MCNEIL JB, HUGHES CG, GIRARD T, *et al.* Plasma biomarkers of inflammation, coagulation, and brain injury as predictors of delirium duration in older hospitalized patients [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12):e0226412.
- [28] FIELD RH, GOSSEN A, CUNNINGHAM C. Prior pathology in the basal forebrain cholinergic system predisposes to inflammation-induced working memory deficits: reconciling inflammatory and cholinergic hypotheses of delirium [J]. *Neurosci*, 2012, 32(18):6288-94.
- [29] PIVA S, BERTONI M, GITTI N, *et al.* Neurological complications of sepsis [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2023, 29(2):75-84.
- [30] LU X, QIN M, WALLINE JH, *et al.* Clinical phenotypes of sepsis-associated encephalopathy: a retrospective cohort study [J]. *Shock*, 2023, 59(4):583-590.
- [31] FONG TG, BOGARDUS ST JR, *et al.* Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc hmpao spect [J]. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61(12):1294-9.
- [32] 冯康平, 蔡晓华, 李飞龙等. 菖蒲郁金汤联合耳穴压丸预防髌关节置换术的老年患者术后谵妄的作用[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(03):563-567+581.
- [33] 刘育伟, 刘文刚, 高嘉骅. 穴位刺激预防与治疗老年人骨折术后谵妄的临床研究进展[J]. 广州医药, 2023, 54(07):110-116.
- [34] 黄雯. 基于络病理论探讨解毒通络法治疗血管性痴呆的Meta分析及网络药理学研究[D]. 广西中医药大学, 2023.
- [35] 齐鹏坤, 崔海舰, 于冬冬等. 通窍活血汤合桃核承气汤加减治疗老年髌部骨折术后谵妄[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(07):164-166.
- [36] 霍英洁, 姜彪, 何泽. 解毒通络法治疗老年性骨质疏松症[J]. 吉林中医药, 2018, 38(06):657-660.
- [37] 马琳. 安宫牛黄丸辅助氟哌啶醇治疗ICU术后谵妄的临床研究[D]. 新疆医科大学, 2016.
- [38] 汤佳瑶, 武文星, 朱悦, 等. 动物药水牛角基础与应用研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(10):880-891.
- [39] 胡淑平, 王怡, 于平野, 等. 黄连解毒汤主要成分的体外抗炎作用研究[J]. 中国现代应用药理学, 2014, 31(10):1171-1174.
- [40] 陈毅美, 张彦芳, 李琳. 京尼平苷对帕金森病小鼠模型神经保护作用[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(06):481-487.
- [41] 高龙潭, 王智勇, 吴俊霞, 等. 栀子苷对慢性脑缺血大鼠神经凋亡及Bcl-2和Bax表达的影响[J]. 江西中医学院学报, 2013, 25(04):73-76.
- [42] 景奉堂, 李峰, 张天屹, 等. 连翘的化学成分与生物活性的最新研究进展[J]. 中药材, 2023, 46(01):242-251.
- [43] 赵洁. 基于数据挖掘的躁狂发作中医证候分布及用药规律研究[D]. 黑龙江中医药大学, 2024.
- [44] 柴山周乃, 杜武勋, 朱明丹, 等. 日本老年期认知症常用汉方制剂的研究[J]. 湖南中医杂志, 2010, 26(01):104-106.
- [45] 李敏, 潘宋斌, 陈国华. 黄连解毒汤在心脑系统疾病中的应用研究进展[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(06):113-116.
- [46] 伍文彬, 夏波, 马玉萍, 等. 老年人中医健康状态辨识研究评述与展望[J]. 西南医科大学学报, 2022, 45(03):185-189.
- [47] NEUFELD KJ, YUE J, ROBINSON TN, INOUE, *et al.* Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am geriatr soc*, 2016, 64(4):705-14.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-04-17;修回日期:2024-05-07)