

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.21.024

外周血炎症标志物用于预测谵妄风险的研究进展*

刘川川^{1,3}, 张婉竹¹, 唐乾龙²综述, 米洁^{1,3△}审校

1. 重庆医科大学护理学院, 重庆 400016; 2. 重庆市第七人民医院质量管理科, 重庆 400054;

3. 重庆医科大学附属第一医院重症医学科, 重庆 400016

摘要: 谵妄是住院患者常见的急性脑功能障碍综合征, 具有高发病率、复杂发病机制及不良预后等特征, 目前临床缺乏特异性治疗药物。该文将炎症与谵妄的关系作为切入点, 系统综述谵妄的可能炎症机制, 通过分析传统炎症标志物(白细胞介素-6、C 反应蛋白和肿瘤坏死因子- α)的变化规律, 揭示其与谵妄风险的关联及受临床因素干扰的异质性特征, 聚焦新型系统性炎症标志物(中性粒细胞和淋巴细胞比值、血小板和淋巴细胞比值、单核细胞和淋巴细胞比值、淋巴细胞和单核细胞比值、系统免疫炎症指数、全身炎症反应指数), 探讨其通过整合多种血液细胞成分实现预测谵妄的重要价值。目前, 谵妄筛查量表存在主观性较强、评估负担重、临床应用率低及漏诊率高等问题, 而外周血炎症标志物作为一种客观且易于获得的测量指标, 为临床医务人员早期识别谵妄高风险患者提供了重要依据, 并为开发精准化谵妄风险预测模型及靶向抗炎治疗策略提供实践方向。

关键词: 谵妄; 风险预测; 炎症; 标志物; 综述**中图分类号:** R749.1+6; R446.1**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2025)21-3019-06

Progress in peripheral blood inflammatory markers for predicting delirium risk*

LIU Chuanchuan^{1,3}, ZHANG Wanzhu¹, TANG Qianlong², MI Jie^{1,3△}

1. School of Nursing, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of

Quality Management, the Seventh People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400054, China;

3. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Delirium is a common acute cerebral dysfunction syndrome in hospitalized patients, which has the characteristics of high incidence, complex pathogenesis and poor prognosis. At present, there is a lack of specific therapeutic drugs in clinical practice. This article takes the relationship between inflammation and delirium as the entry point, systematically reviews the possible inflammatory mechanisms of delirium, and analyzes the changes of traditional inflammatory markers (interleukin-6, C-reactive protein and tumor necrosis factor- α) to reveal their association with the risk of delirium and their heterogeneous characteristics interfered by clinical factors. Focus on new systemic inflammatory markers (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, mononuclear-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, systemic immune inflammation index, systemic inflammatory response index). To explore the important value of it in predicting delirium by integrating multiple blood cell components. At present, delirium screening scales have the problems of strong subjectivity, heavy assessment burden, low clinical application rate and high missed diagnosis rate. Peripheral blood inflammatory markers, as an objective and easy to obtain measurement indicators, provide an important basis for clinical medical staff to identify patients at high risk of delirium early. It also provides practical directions for the development of precise delirium risk prediction models and targeted anti-inflammatory treatment strategies.

Key words: delirium; risk prediction; inflammation; marker; review

谵妄是急性发作的精神病症, 以注意力不集中、思维混乱和认知功能障碍为主要特征^[1], 有研究表明, 住院患者谵妄的总体发生率约为 23%^[2], 重症监护病房(ICU)机械通气患者的谵妄发病率高达

* 基金项目: 重庆市教育委员会科研项目(KJZD-K202400405); 重庆医科大学附属第一医院科研项目(HLZD-2024-2); 重庆医科大学护理学重点建设项目(20240101)。

△ 通信作者, E-mail: 986457073@qq.com。

引用格式: 刘川川, 张婉竹, 唐乾龙, 等. 外周血炎症标志物用于预测谵妄风险的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(21): 3024.

80%^[1]。谵妄根据精神活动水平分为 3 种亚型:增多型、减少型和混合型^[3],有研究指出,66%~84%的谵妄患者未能及时诊断^[4]。谵妄会延长住院时间、增加医疗支出、降低躯体机能、提高病死率等,对患者造成严重危害^[5-6]。30%~40%的谵妄是可以预防的,且预防效果优于治疗效果^[7],因此,尽早识别谵妄高风险患者并采取早期预防措施至关重要。近年来炎症反应在谵妄发生中的作用机制被更深入地了解,一些外周血炎症标志物被证实可用于谵妄的预测^[8-9],并能够反映患者的认知功能水平^[10]。外周血炎症标志物具有测量简便、经济、客观性强及可重复性等优点。因此,本文综述了谵妄的可能炎症机制和标志物,一方面,旨在为谵妄的临床预测提供理论支持;另一方面也为谵妄外周血炎症标志物领域的进一步探索提供思路。

1 谵妄的潜在炎症机制

谵妄的病理生理机制尚不清楚,涉及多种生物学途径^[11],有相关研究认为,炎症反应在谵妄中的机制与传统炎症标志物[白细胞介素(IL)-6、C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子(TNF)-α]及系统炎症标志物[中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)、血小板和淋巴细胞比值(PLR)、单核细胞和淋巴细胞比值(MLR)、淋巴细胞和单核细胞比值(LMR)、系统免疫炎症指数(SII)、全身炎症反应指数(SIRI)]有关。见图 1。

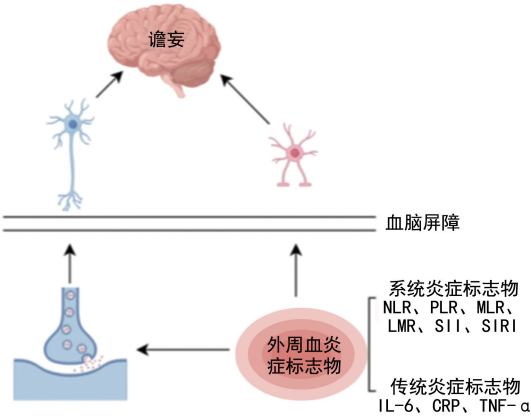


图 1 谵妄炎症机制示意图

1.1 血脑屏障功能异常 外周炎症标志物通过激活血脑屏障的血管内皮细胞和血管周围细胞,引发炎症级联反应,导致血脑屏障完整性破坏^[12]。动物研究表明,微血管中产生的 IL-6,是导致 APOB-100 小鼠出现血脑屏障损伤的原因之一,IL-10 可部分拮抗 IL-6 对血脑屏障产生的不利影响^[13]。在痴呆等认知功能障碍患者中,外周血炎症因子可通过低活化血管内皮细胞间接促进神经元损伤,增加谵妄发生风险^[14]。1 项病例对照试验比较了术后谵妄患者与健康对照组的脑脊液与血浆清蛋白比值及血浆 S100β 水平,结果发现血脑屏障破坏和神经炎症与术后谵妄密切相关^[15]。

1.2 外周-中枢信号传递 外周血炎症标志物通过刺

激迷走神经传入纤维,直接诱导中枢神经系统内炎症因子的释放,从而加剧神经炎症反应^[12]。此外,炎症因子还可能通过调控下丘脑-垂体-肾上腺轴的活性,间接加重神经元的应激损伤^[16]。

1.3 神经递质系统失衡 外周血炎症标志物可以通过改变神经递质传递来影响大脑,研究表明,中央和外周炎症细胞因子能改变大脑中的去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱、血清素及神经递质样化合物等的代谢,导致突触传递异常、注意力与认知功能受损^[14]。已有研究证明,急性全身性炎症可诱发基底前脑胆碱能系统的损伤,进而导致小鼠出现认知功能障碍。应用乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂能够有效保护受损小鼠,缓解炎症所致的认知缺陷^[17]。

1.4 神经胶质细胞激活与突触损伤 炎症介质表达增加可激活小胶质细胞和星形胶质细胞,进而加剧神经炎症,同时增强脑实质细胞的吞噬作用,损害海马兴奋性突触功能并抑制神经元活动^[18]。此外炎症介质激活小胶质细胞向促炎表型(M1 型)极化,释放大量的活性氧和促炎性细胞因子,从而直接损伤突触结构与功能^[19]。在胫骨骨折手术小鼠中,术后早期观察到海马区星形胶质细胞的激活,伴随空间与时间记忆受损,抑制星形胶质细胞的激活可能是干预术后谵妄认知功能障碍的有效策略^[20]。

2 传统炎症标志物

多项 Meta 分析指出,预测谵妄最常见的炎症生物标志物为 IL-6、CRP、TNF-α^[21-23],这些标志物在炎症和免疫反应中发挥重要作用。

2.1 IL-6 IL-6 是参与突触传递、神经可塑性、学习记忆和行为改变的重要调节分子^[24]。多项研究发现,IL-6 是术后谵妄重要的预测因子^[22-25]。BRUMMEL 等^[26]对 1 047 例重症患者进行了炎症标志物与内源性抗凝血活性分析,结果显示谵妄患者的血清 IL-6 水平明显高于非谵妄患者;相反,DUNNE 等^[21]和 NO-AH^[23]等 Meta 分析结果显示,IL-6 水平与谵妄之间的相关性存在明显的异质性,研究差异产生的可能原因为来自人群特征的不同、检测时间点的不一致、混杂因素干扰及 IL-6 生物学功能的复杂性。有研究在手术前和术后第 6、12 和 18 h 测量 IL-6 的水平,结果显示,术后 18 h 的 IL-6 水平(≥ 583 pg/mL)可作为冠状动脉搭桥手术患者术后谵妄的重要预测指标^[27]。另有研究指出,IL-6 最高水平出现在谵妄发生期间,而 IL-8 则在谵妄发生前达到峰值,并且 IL-6 可能在活动增多型谵妄预测中发挥作用^[28]。谵妄通常呈现动态波动,很难明确其发作开始和终止的时间,而细胞因子有各自的动力学特性,这给炎症标志物检测时机的选择带来了挑战。考虑到慢性肾病、自身免疫性疾病及糖皮质激素的使用可能影响 IL-6 水平,在分析时需进行多变量校正,以增强结果的准确性和可靠性。

2.2 CRP CRP 是一种急性期蛋白质,是炎症反应的重要标志物之一。CRP 通过促进活性氧的生成,破坏神经递质及血脑屏障,增加中枢细胞因子和小胶质细胞活性,从而引发神经炎症反应,扰乱脑功能而导致谵妄发生^[29]。现有研究表明,在接受胃肠道手术、接受食管切除术、因新型冠状病毒感染及脑卒中而引发谵妄的患者中,CRP 水平升高^[30-33]。然而 1 项 Meta 分析结果显示,不同研究中 CRP 与谵妄之间的关系差异较大,未来研究应进一步探讨手术类型、个体的大脑易感性及炎症介质和其结合蛋白在谵妄发生中的作用^[23]。此外,YU 等^[34]利用大规模全基因组关联研究数据集未发现遗传性 CRP 水平升高与谵妄之间存在关联。因此,目前 CRP 作为谵妄预测标志物的价值仍存在争议。

2.3 TNF- α TNF- α 是一种促炎性细胞因子,被认为与阿尔茨海默病患者的认知功能下降有关^[35]。然而,关于 TNF- α 与谵妄之间的关系,研究结果尚未达成一致。XIN 等^[18]的研究表明,TNF- α 与谵妄之间存在显著相关性,而 SU 等^[36]研究表明,在控制人口统计学特征和术中事件等混杂因素后,并未观察到 IL-6、TNF- α 与谵妄之间的明显关联。此外,NOAH 等^[23]的 Meta 分析发现,尽管单变量分析显示术前 TNF- α 水平在术后谵妄组明显高于非术后谵妄组,但在多变量分析中,这一差异并无统计学意义。研究结果提示,TNF- α 可能并非谵妄发生的启动因子,而更可能是谵妄发生过程中的炎症级联反应的产物。

3 系统炎症标志物

传统炎症标志物在预测谵妄方面的敏感性和特异性较弱,预测价值存在一定争议,目前没有任何一种单独的生物标志物可用于谵妄筛查,而系统炎症标志物整合了 2 种及以上血液细胞成分,能够更加全面、敏感地反映机体的炎症状态,且受运动、儿茶酚胺分泌和其他混杂变量的影响较小^[37],如 NLR、PLR、MLR、LMR、SII、SIRI 等,淋巴细胞具有保护内皮细胞的作用,能够减轻炎症反应,当中性粒细胞、血小板、单核细胞与淋巴细胞之间的平衡被破坏时,炎症反应会加剧。

3.1 NLR NLR 是一种基于白细胞计数差异的全身性炎症标志物,中性粒细胞在先天免疫中发挥主导作用,增强促炎症反应^[38]。另一方面,淋巴细胞是适应性免疫系统的主要参与者,用于调节免疫反应^[39]。在高 NLR 条件下,中性粒细胞的促炎活性可能超过淋巴细胞的免疫调节功能,从而加剧炎症级联反应,并直接或间接地损伤神经元,最终增加患者发生谵妄的风险。一项纳入 2 424 例患者的 Meta 分析结果显示^[9],术前 NLR 水平与老年非心脏手术患者术后谵妄风险呈正相关,当按手术类型进行患者分层分析时,骨科手术患者 NLR 水平与谵妄风险之间的相关性显著且无异质性。WU 等^[40]通过对数据库中 1 999

例患者资料进行 Spearman 相关分析发现,术前 NLR 可能通过 tau 蛋白水平升高介导术后谵妄的发生。SAREJLOO 等^[41]分析了 24 项研究,基于超过 1.1 万例危重患者的数据,指出 NLR 可作为一种有价值的生物标志物。在按研究设计、研究地点及危重症类型进行分层分析时,大部分显著性指标并未出现明显降低,这表明 NLR 与谵妄的关联在不同研究条件下仍具有较高的稳健性和一致性,此外,研究指出不同患者群体的 NLR 最佳临界值各不相同,骨科术后患者为 3.50,食管切除术后患者为 2.45,老年内科患者为 3.62,脑卒中后患者为 4.86,而新型冠状病毒感染患者则为 2.50,未来应针对不同重症类型,前瞻性验证预测谵妄的 NLR 最佳临界值,以增强其临床应用的准确性和可靠性。有研究指出右美托咪定和罗哌卡因辅助脊髓硬膜外联合麻醉可抑制疼痛介质释放,降低股骨粗隆间骨折患者术后 NLR,并减少谵妄及认知功能障碍的发生率^[42]。因此,NLR 对谵妄有较高的预测价值,未来研究应进一步控制用药等因素,以验证 NLR 与谵妄之间的独立关联性。

3.2 PLR 血小板除参与凝血过程外,通过分泌各种炎症因子,在炎症调节中发挥重要作用^[43],PLR 近年来被认为是多种疾病状态下有用的系统炎症标志物之一。JIANG 等^[44]分析了 319 例重症监护室患者的临床和实验室资料得出高 PLR 与较高的谵妄发生率相关,作为重症监护室中一种有价值的谵妄预测指标,PLR 的应用有助于早期识别高风险患者。WANG 等^[45]对 1 436 例急性缺血性卒中患者按照性别和基础疾病等因素进行分层分析发现,高血压患者的 PLR 与谵妄发生风险呈正相关,而无高血压患者的 PLR 与谵妄发生风险呈负相关,此外,在孟德尔随机化分析中,PLR 与谵妄之间表现出潜在的保护性因果关系。相反,SAREJLOO 等^[41]的荟萃分析发现,非谵妄组和谵妄组 PLR 比较,差异无统计学意义,但相关研究样本量较少,可能影响了结果的可靠性,PLR 与谵妄是否相关尚未有统一定论。未来研究应致力于制订标准的 PLR,在更大样本量的基础上,进一步探讨 PLR 与谵妄之间的潜在关系。

3.3 MLR 或 LMR 单核细胞的动员与刺激可能进一步增强炎症反应,激活小胶质细胞,提高促炎性细胞因子和趋化因子的表达,促进谵妄发生。SU 等^[46]在 MIMIC-III 数据库中回顾性纳入接受心脏手术的 3 868 例患者,在调整了混杂因素后,高 MLR 仍然是术后谵妄的影响因素。SHI 等^[47]从 MIMIC-IV 数据库中提取了 32 971 例脓毒症患者数据,其中 2 327 例患者被纳入分析,研究结果表明,LMR 是判断老年脓毒症患者谵妄发生重要且独立的预测指标,将 LMR 整合到现有的预测模型中,有助于提升对谵妄高危患者的识别效率。上述研究基于大样本数据库,使炎症标志物的预测能力更接近真实世界的情况,其结果有

较高的实际应用价值和临床可推广性。由此可见,临床医务人员在护理患者时密切关注患者 MLR 和 LMR 的变化,有望及早识别谵妄高风险个体。

3.4 SII 或 SIRI SII 定义为血小板计数 $\times$ 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数,而 SIRI 定义为中性粒细胞计数 $\times$ 单核细胞计数/淋巴细胞计数,这 2 种指标的升高反映机体免疫介导和炎症介导的脑损伤程度更为严重。SONG 等^[48]通过回顾性队列研究纳入 29 608 例非神经外科和非心脏手术的老年患者,采用受试者工作特征曲线得出 SII 的最佳截断值为 $650 \times 10^9/L$,SII 作为一种通过常规血液检查获得的指标,在成本和时间方面具有优势,可为术后谵妄预测提供一种新的选择,而 YAN 等^[49]研究中,接受股骨近端钉反旋转治疗的老年患者的 SII 最佳截断值为 $752.6 \times 10^9/L$,XU 等^[50]研究中的重症患者 SII 最佳截断值为 $1\,406.07 \times 10^9/L$,这种差异可能与研究人群不同有关,而危重患者的炎症反应往往更加强烈和失调。LU 等^[51]的回顾性研究纳入了 116 例接受择期髋关节置换术的老年患者,发现 SIRI 是预测术后谵妄有价值的指标,其灵敏度为 88.2%,特异度为 74.4%,这表明在择期髋关节置换术老年患者中,SIRI 对谵妄发生有较强的预测能力。ZHAO 等^[52]收集 321 例接受非体外循环冠状动脉旁路移植术患者的资料,分析结果显示,SII 和 SIRI 水平升高与接受非体外循环冠状动脉旁路移植术患者的术后谵妄风险增加有关。而 WANG 等^[53]对 548 例 70 岁及以上的老年髋部骨折患者进行了回顾性研究,未发现术前患者谵妄与 SII 和 SIRI 炎症标志物有显著关联,其可能原因是谵妄的发生受多因素影响,而术前炎症反应尚未显著激活,难以通过这些标志物有效预测谵妄的发生。为了提高谵妄预测的准确率,有必要深入探讨不同临床治疗阶段中的谵妄机制。

4 外周血炎症标志物的临床应用指导

本文综述了 IL-6、CRP、TNF- α 、NLR、PLR、MLR、LMR、SII 和 SIRI 9 种炎症标志物在预测谵妄风险中的效能。然而这些标志物受不同基础疾病、药物使用和病情严重程度等因素的影响,因此,建议在临床实践中结合患者具体情况,选用多个指标进行联合评估,以提高谵妄风险预测的准确率。王晓伟等^[54]同时分析了 NLR、PLR 和 MLR 对老年髋部骨折患者术后谵妄的预测价值, $NLR \geq 7.613$ 、 $MLR \geq 0.512$ 和 $PLR \geq 201.125$ 是患者术后谵妄的危险因素,有较强的临床应用价值。CHEN 等^[55]也探讨了术前免疫炎症指标与老年髋部骨折患者术后谵妄的关系,纳入了 MLR、NLR、PLR、SII 和 SIRI 等指标,利用 LASSO 回归筛选出 NLR 和 SIRI 作为关键预测因子,随后建立的预测列线图在训练和验证队列中的曲线下面积分别为 0.991 和 0.986,校准曲线显示预测概率与实际发生率高度一致,决策曲线分析进一步证实该列线

图能有效提高临床预测的净收益。系统炎症标志物可从常规血液检查中早期获得,当患者的相关指标达到高风险阈值时,应提高警惕,将其视为谵妄高风险个体,提前采取包括抗炎、优化镇痛镇静、改善睡眠、认知功能训练及早期活动等集束化预防措施,以降低谵妄的发生率。

5 小结与展望

IL-6 和 CRP 作为经典炎症标志物与谵妄发生相关,但不同研究间存在显著的异质性。TNF- α 的临床预测价值较为有限,更多被视为谵妄发生过程中的伴随炎症介质,而非独立预测因子。相比之下,整合多种血细胞成分的系统炎症指标如 NLR、PLR、MLR/LMR 及 SII/SIRI,因检测简便、客观且综合反映机体炎症状态,在早期预测谵妄方面表现出更好的临床应用潜力。但是总体而言,外周血炎症标志物研究也面临诸多挑战:(1)大部分研究缺乏对患者基线特征和治疗信息的系统记录;(2)标志物检测时间点和临床截断值缺乏统一;(3)谵妄评估方法的不一致性及患者群体及合并症等区别都显著增加了结果解释的复杂性,目前亟需更严谨的设计和更强有力的证据基础,促进炎症标志物和预测模型的标准化应用和普及。未来的研究应聚焦以下方向:方向一,构建谵妄监测体系——通过设计多时间点的纵向研究,在谵妄发生前、发生时及术前和术后连续监测相关外周血炎症标志物的动态变化,寻找时序敏感的炎症预测因子,对各种外周血炎症标志物进行分类,分为对谵妄发生有早期预测意义和与谵妄严重程度相关的生物标志物,以期有效识别个体的谵妄风险,并准确评估谵妄的严重程度;方向二,人工智能驱动谵妄早期识别——通过多中心、大样本研究,结合大数据和人工智能技术,自动抓取病例信息,开发人工智能驱动的精准确预测工具,以减轻医务人员的工作负担,实现谵妄的早期识别;方向三,因果机制验证——近年来孟德尔随机化研究逐渐被应用于谵妄及其他学科领域,孟德尔随机化研究通过将基因变异作为工具变量,有效降低混杂因素和逆向因果关系的干扰,从而更为准确地揭示暴露因素与特定疾病或临床结局之间的因果关系。未来可考虑将孟德尔随机化引入谵妄与炎症标志物的研究领域,以明确二者之间的因果关系,提高研究结论的可靠性;方向四,靶向干预策略——以外周血炎症标志物为靶点,探索通过干预谵妄相关炎症机制途径来预防谵妄的发生,实现从预测到治疗的闭环转化。

参考文献

- [1] MATTISON M L P. Delirium[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(7): ITC49-ITC64.
- [2] GIBB K, SEELEY A, QUINN T, et al. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in

- medical inpatients over four decades: a systematic review and Meta-analysis study[J]. *Age Ageing*, 2020, 49(3): 352-360.
- [3] 汤铂,王小亭,陈文劲,等.重症患者谵妄管理专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(2): 108-118.
- [4] KOTFIS K, MARRA A, ELY E W. ICU delirium-a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2018, 50(2): 160-167.
- [5] PUN B T, BADENES R, HERAS LA CALLE G, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(3): 239-250.
- [6] 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.
- [7] YOUNG J, MURTHY L, WESTBY M, et al. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2010, 341: e3704.
- [8] KATO K, KINOSHITA H, KUMAGAI G, et al. Association between preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, uric acid, and postoperative delirium in elderly patients undergoing degenerative spine surgery[J]. *J Anesth*, 2024, 38(1): 35-43.
- [9] ZHOU B, YU D D, XU X, et al. Association of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio with the risk of postoperative delirium in elderly patients undergoing noncardiac surgery: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Psychogeriatrics*, 2024, 24(4): 993-1003.
- [10] QIAO S S, LI H T, GUO F, et al. Research progress on cognitive impairment and the expression of serum inflammatory markers in patients with white matter hyperintensities: a narrative review[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(7): 421.
- [11] KHAN S H, PERKINS A J, ELTARRAS A M, et al. Association between change in the peripheral biomarkers of inflammation, astrocyte activation, and neuroprotection at one week of critical illness and hospital mortality in patients with delirium: a prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2023, 18(9): e290298.
- [12] GONCALVES R A, DE FELICE F G. The crosstalk between brain and periphery: implications for brain health and disease[J]. *Neuropharmacology*, 2021, 197: 108728.
- [13] BARABASI B, BARNAL L, SANTA M A R, et al. Role of interleukin-6 and interleukin-10 in morphological and functional changes of the blood-brain barrier in hypertriglyceridemia[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2023, 20(1): 15.
- [14] SIMONE M J, TAN Z S. The role of inflammation in the pathogenesis of delirium and dementia in older adults: a review[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17(5): 506-513.
- [15] TAYLOR J, PARKER M, CASEY C P, et al. Postoperative delirium and changes in the blood-brain barrier, neuroinflammation, and cerebrospinal fluid lactate: a prospective cohort study[J]. *Br J Anaesth*, 2022, 129(2): 219-230.
- [16] FELGER J C, LOTRICH F E. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications[J]. *Neuroscience*, 2013, 246: 199-229.
- [17] FIELD R H, 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]. *J Neurosci*, 2012, 32(18): 6288-6294.
- [18] XIN Y, TIAN M, DENG S, et al. The key drivers of brain injury by systemic inflammatory responses after sepsis: microglia and neuroinflammation [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(3): 1369-1390.
- [19] CHUNG H Y, WICKEL J, HAHN N, et al. Microglia mediate neurocognitive deficits by eliminating C1q-tagged synapses in sepsis-associated encephalopathy[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(21): eabq7806.
- [20] WANG T, XU G, ZHANG X, et al. Malfunction of astrocyte and cholinergic input is involved in postoperative impairment of hippocampal synaptic plasticity and cognitive function[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 217: 109191.
- [21] DUNNE S S, COFFEY J C, KONJE S, et al. Biomarkers in delirium: a systematic review[J]. *J Psychosom Res*, 2021, 147: 110530.
- [22] LOZANO-VICARIO L, GARCÍA-HERMOSO A, CEDEÑO-VELOZ B A, et al. Biomarkers of delirium risk in older adults: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1174644.
- [23] NOAH A M, ALMGHAIRBI D, EVLEY R, et al. Preoperative inflammatory mediators and postoperative delirium: systematic review and Meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(3): 424-434.
- [24] KANG S J, NARAZAKI M, METWALLY H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5): e20190347.
- [25] ADAMIS D, van GOOL W A, EIKELENBOOM P. Consistent patterns in the inconsistent associations of Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), C-Reactive Protein (C-RP) and Interleukin 6 (IL-6) levels with delirium in surgical populations: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2021, 97: 104518.
- [26] BRUMMEL N E, HUGHES C G, MCNEIL J B, et al. Systemic inflammation and delirium during critical illness [J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(5): 687-696.
- [27] CHEN Y, LU S, WU Y, et al. Change in serum level of interleukin 6 and delirium after coronary artery bypass graft[J]. *Am J Crit Care*, 2019, 28(6): 462-470.
- [28] VAN MUNSTER B C, KOREVAAR J C, ZWINDERMAN A H, et al. Time-course of cytokines during delirium in elderly patients with hip fractures[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(9): 1704-1709.
- [29] 郑清如,卫婉蕊,戈晓华.成人谵妄相关生物标志物及其临床应用价值[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(11): 1288-1294.
- [30] KHAN S H, LINDROTH H, JAWED Y, et al. Serum biomarkers in postoperative delirium after esophagectomy

- [J]. *Ann Thorac Surg*, 2022, 113(3):1000-1007.
- [31] KLIMIEC-MOSKAL E, SLOWIK A, DZIEDZIC T. Serum C-reactive protein adds predictive information for post-stroke delirium: the PROPOLIS study[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2023, 147(5):536-542.
- [32] WANG X, YU D, DU Y, et al. Risk factors of delirium after gastrointestinal surgery: a Meta-analysis[J]. *J Clin Nurs*, 2023, 32(13/14):3266-3276.
- [33] SAINI A, OH T H, GHANEM D A, et al. Inflammatory and blood gas markers of COVID-19 delirium compared to non-COVID-19 delirium: a cross-sectional study[J]. *Aging Ment Health*, 2022, 26(10):2054-2061.
- [34] YU M, LI Y, LI B, et al. Inflammatory biomarkers and delirium: a mendelian randomization study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15:1221272.
- [35] WANG R P, HUANG J, CHAN K W Y, et al. IL-1 β and TNF- α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):71.
- [36] SU L J, CHEN M J, YANG R, et al. Plasma biomarkers and delirium in critically ill patients after cardiac surgery: a prospective observational cohort study[J]. *Heart Lung*, 2023, 59:139-145.
- [37] NØST T H, ALCALA K, URBAROVA I, et al. Systemic inflammation markers and cancer incidence in the UK Biobank[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(8):841-848.
- [38] LEY K, HOFFMAN H M, KUBES P, et al. Neutrophils: new insights and open questions[J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(30):eaat4579.
- [39] BONILLA F A, OETTGEN H C. Adaptive immunity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125 (Suppl 2):S33-S40.
- [40] WU X Y, CHI F F, WANG B, et al. Relationship between preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and postoperative delirium: the PNDABLE and the PNDRFAP cohort studies[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(12):e3281.
- [41] SAREJLOO S, SHOJAEI N, LUCKE-WOLD B, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for delirium in critically ill patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1):58.
- [42] BAI L, ZHAO L, JIA F, et al. Effects of dexmedetomidine-ropivacaine assisted combined spinal-epidural anesthesia on neutrophil-lymphocyte ratio and postoperative delirium in elderly patients with intertrochanteric femoral fracture[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1454452.
- [43] ERIKSON K, ALA-KOKKO T I, KOSKENKARI J, et al. Elevated serum S-100 β in patients with septic shock is associated with delirium[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(1):69-73.
- [44] JIANG X, SHEN Y, FANG Q, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio as a predictive index for delirium in critically ill patients: a retrospective observational study[J]. *Medicine* (Baltimore), 2020, 99(43):e22884.
- [45] WANG P, HUANG J, XU L, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio and delirium in ischemic stroke patients[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11:1456742.
- [46] SU X, WANG J, LU X. The association between Monocyte-to-Lymphocyte ratio and postoperative delirium in ICU patients in cardiac surgery[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(7):e24553.
- [47] SHI X P, YANG L, BAI W M, et al. Evaluating early lymphocyte-to-monocyte ratio as a predictive biomarker for delirium in older adult patients with sepsis: insights from a retrospective cohort analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11:1342568.
- [48] SONG Y X, LUO Y G, ZHANG F Q, et al. Systemic immune-inflammation index predicts postoperative delirium in elderly patients after surgery: a retrospective cohort study[J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1):730.
- [49] YAN X X, HUANG J, CHEN X C, 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.
- [50] XU F F, ZHANG S R, ZHANG Y Y. High level of systemic immune inflammation index elevates delirium risk among patients in intensive care unit[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):30265.
- [51] LU W B, LIN S W, WANG C, et al. The potential value of systemic inflammation response index on delirium after hip arthroplasty surgery in older patients: a retrospective study[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16:5355-5362.
- [52] ZHAO B, ZHAI W, REN M, et al. Systemic immune inflammatory index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI) as predictors of postoperative delirium in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG) with cerebral infarction[J]. *BMC Surg*, 2024, 24(1):338.
- [53] WANG S, YU S J, LI C, et al. Evaluating the relationship between inflammatory markers and preoperative delirium in elderly hip fracture patients: a retrospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(10):e41569.
- [54] 王晓伟, 孙天胜, 刘智, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、单核细胞/淋巴细胞比值与血小板/淋巴细胞比值对老年髋部骨折患者术后谵妄的预测价值研究[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2022, 24(11):950-956.
- [55] CHEN X, FAN Y, TU H, et al. A novel nomogram developed based on preoperative immune inflammation-related indicators for the prediction of postoperative delirium risk in elderly hip fracture cases: a single-center retrospective cohort study[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17:7155-7169.