

术后认知功能障碍的研究进展

刘欢,顾小萍

(南京医科大学鼓楼临床医学院麻醉科,江苏 南京 210008)

摘要:术后认知功能障碍(POCD)是老年患者麻醉手术后的常见并发症,主要表现为人格、社交能力及认知能力的改变。随着我国老龄化社会的到来,医院就诊的老年患者也相对增加,越来越多的研究开始关注POCD,然而目前关于POCD的发生机制并不清楚。因此,该文总结了POCD近年来的研究进展,对其可能机制和危险因素进行综述,为临床麻醉方案的实施和POCD的防治提供参考。

关键词:术后认知功能障碍;炎症反应;突触功能障碍;综述

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.003

Recent advances in the study of post-operative cognitive dysfunction

LIU Huan, GU Xiaoping

(Department of Anesthesiology, Drum Tower Clinical Medical College of Nanjing Medical University,
Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract: Post-operative cognitive dysfunction (POCD) is a common complication in elderly patients after anesthesia and operation. It is mainly manifested by changes in personality, social skills and cognitive abilities. With the advent of an aging society, the number of elderly patients has also relatively increased, more and more researches have begun to focus on the problem of POCD. However, the current mechanism of POCD is unclear. This article summarizes recent progress in POCD research, reviews its possible mechanisms and risk factors, to provide reference for clinical anesthesia and POCD prevention.

Key words: Post-operative cognitive dysfunction; Inflammation; Synaptic dysfunction; Review

基金项目:国家自然科学基金项目(81371207)

通信作者:顾小萍,女,主任医师,博士生导师,研究方向为术后认知功能障碍,E-mail:xiaopinggu@nju.edu.cn

- [15] 崔雪华,李平,王玲,等. 203例烧伤创面感染危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(17):2599-2600.
- [16] MARIK PE, MEDURI GU, ROCCO PR, et al. Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Clin, 2011, 27(3):589-607.
- [17] DE LANGEDW, MEULENBELT J. Do corticosteroids have a role in preventing or reducing acute toxic lung injury caused by inhalation of chemical agents? [J]. Clin Toxicol (Phila), 2011, 49(2):61-71.
- [18] LI L, CLEVERS H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals[J]. Science, 2010, 327(5965):542-545.
- [19] 陈兴,刘群. 表皮生长因子治疗吸入性损伤大鼠的实验研究[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2009, 4(1):13-19. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9450.2009.01.003.
- [20] 蔡浩,李文婷,朱家源,等. 表皮细胞生长因子在吸入性损伤中的临床应用观察[J]. 河北医学, 2012, 18(3):327-330.
- [21] 李钢,李小兵. 肺表面活性物质的功能及其在急性肺损伤中的临床应用[J]. 医学综述, 2014, 20(13):2320-2322.
- [22] 郭光华. 重度吸入性损伤的呼吸支持与治疗[C]//全国烧伤救治专题研讨会暨福建省第八次烧伤外科学术研讨会,漳州,2013.
- [23] 刘俐. 外源性肺泡表面活性物质应用研究和发展趋势[J]. 发育医学电子杂志, 2014, 2(1):43-48.
- [24] 贾志刚,方勇,姚敏. 抗氧化剂与创伤修复的关系[J]. 医学综述, 2011, 17(4):498-500.
- [25] 傅祖红,杨宗城,刘理,等. N-乙酰半胱氨酸对烟雾吸入性肺损伤氧化应激的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2002, 18(3):152-154.
- [26] ABREU SC, ANTUNES MA, PELOSI P, et al. Mechanisms of cellular therapy in respiratory diseases[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(9):1421-1431.
- [27] 陈雯. 骨髓间充质干细胞移植调节烟雾吸入性损伤炎症反应的实验研究[D]. 南昌:南昌大学, 2011.
- [28] 李嫣,樊毫军,侯世科,等. 人脐带间充质干细胞治疗热烟雾致急性肺损伤的实验研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(9):1001-1005.
- [29] 朱峰,郭光华. BMSCs在急性肺损伤中的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2011, 25(2):198-201.
- [30] 黄晓元. 加强创面感染的防治[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2015, 10(5):376-379. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2015.05.001.
- [31] 尚小可,郑君,姚明. 呋塞米雾化吸入在特重度烧伤伴严重吸入性损伤患者中的应用(附20例报告)[J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(1):109-110.

(收稿日期:2017-02-28,修回日期:2017-05-12)

术后认知功能障碍(POCD)是老年患者最常见的一种术后并发症,它是指思维过程的轻微障碍,主要表现为人格、社交能力及认知能力的改变。部分患者发生 POCD 后可以恢复认知功能,不过仍有少数患者会出现长期的认知功能改变,损害患者的记忆能力、认知能力、社交能力及注意力等,对患者的健康产生显著影响。

1 POCD 的发病机制

目前 POCD 的发病机制尚不清楚,主流的学说包括炎症反应、中枢胆碱能系统功能降低、突触功能障碍、蛋白功能异常等。

1.1 炎症反应 炎症反应的增强,特别是中枢神经系统炎症反应的增强可以作为 POCD 发生率的预测因素。啮齿类动物术后海马炎性因子释放的增加以及小胶质细胞的激活与术后空间学习能力和记忆能力的损害有关,炎性因子拮抗剂能够改善小鼠 POCD 的发生^[3]。此外,不论是单纯麻醉还是麻醉合并手术,均能引发体内的炎症反应,增加小鼠大脑内炎性因子和炎症细胞水平,特别是海马部位炎症反应水平的增高导致神经炎症,增加了 POCD 发生的风险^[4]。Cibelli 等^[5]发现海马内由白细胞介素-1 β (IL-1 β)介导的炎症过程可能与 POCD 的发生有关,通过敲除 IL-1 β 基因和拮抗 IL-1 β 受体,使小鼠神经炎症和 POCD 的症状得以减轻。在异氟烷麻醉 4 h 后,老年小鼠海马 IL-1 β 的表达水平增加,同时出现认知功能障碍^[3]。除了 IL-1 β ,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)也与 POCD 的发生相关。临床研究发现,接受异氟醚麻醉手术的老年患者 POCD 发生率显著高于丙泊酚组老年患者,异氟醚组老年患者血浆 TNF- α 水平也明显高于丙泊酚组^[6]。同样,动物实验中也有类似结果:与非手术组相比,手术组的大鼠认知功能损害显著增加,大鼠术后海马 TNF- α 转录水平也升高。给予 TNF- α 受体抑制剂能够抑制核因子- κ B (NF- κ B) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号的激活,改善慢性神经炎症所致的认知功能减退。IL-1 β 、TNF- α 介导的信号通路在 POCD 发生中可能起到重要作用。

1.2 蛋白功能异常 β 淀粉样蛋白(A β)不仅在阿尔茨海默病的发病机制中起到重要的作用,也在 POCD 的发病机制中扮演着重要角色。临床研究发现,POCD 患者血清 A β 水平明显高于对照组患者^[9]。此外,异氟烷麻醉的患者在术后 24 h 内脑脊液中 A β 40 水平明显升高,地氟烷麻醉的患者在术后 2 h 内脑脊液中 A β 40 水平也显著升高^[10]。Tau 蛋白能够维持微管的稳定性,过度磷酸化的 Tau 蛋

白能降低自身与微管蛋白的结合能力,促使正常微管解聚,最终导致神经元变性。Tau 蛋白的磷酸化介导长时程突触抑制,并快速引起长时程突触增强和记忆的损害^[11],甚至能够通过突触功能障碍和神经元缺失导致认知功能损害。因此,Tau 蛋白磷酸化可能是异氟烷引起神经炎症的下游靶点^[12],通过抑制 Tau 蛋白磷酸化过程中的特异性信号通路,或许能够有效治疗 POCD 和其他相关的神经退行性疾病。

1.3 中枢胆碱能系统功能降低 中枢胆碱能系统在学习、情感记忆、注意力等认知功能调节中起关键作用^[13]。研究表明,胆碱能系统的功能障碍与年龄以及神经退行性疾病引发的认知功能减退有关。吸入麻醉药异氟烷对胆碱能系统有重要影响:一方面其可以通过剂量依赖的方式直接作用于中枢胆碱能系统,导致海马内乙酰胆碱转移酶的表达降低,从而抑制乙酰胆碱的合成;另一方面异氟烷也可以增加脑内 A β 蛋白的沉积,产生神经毒性反应^[14]。长期灌注 A β 蛋白的小鼠出现学习和记忆功能的损害,而 A β 蛋白除了具有神经毒性外,还可抑制多种胆碱能作用^[15-16]。对于老年小鼠体内已有认知功能损害的,胆碱能神经元对 A β 蛋白抑制海马释放乙酰胆碱的作用更敏感^[17]。

1.4 突触功能降低 谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性递质,其能够与 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)结合,将突触前电信号转变成突触后神经元内的钙离子信号,通过启动一系列生化级联反应,导致突触的可塑性变化。根据突触功能可塑性变化的性质不同,可分为长时程增强和长时程抑制。它们均能选择性地修饰行使功能的突触,增强或减弱突触间的连接,因此能贮存大量信息,被认为是学习和记忆的重要神经基础。学者们^[18-19]的研究表明,长时程增强是海马学习和记忆形成的机制。此外,Selkoe^[20]也认为认知功能的降低与突触的损失和功能障碍相关。研究表明,异氟烷能够通过增加 γ 氨基丁酸(GABA)能神经递质的传递,引起 NMDAR 和 γ 氨基丁酸受体(GABAR)改变,并在 NMDAR 上拮抗谷氨酸盐,从而直接抑制长时程增强,导致学习和记忆功能受损^[21]。

1.5 载脂蛋白 E(ApoE) 增加 ApoE 蛋白与胆固醇的代谢有关,能够介导中枢神经系统胆固醇的转运,中枢神经系统中胆固醇的功能障碍可能与神经退行性疾病相关^[22]。ApoE 蛋白存在 3 种亚型(E2、E3、E4),其中 ApoE4 蛋白在目前的神经退行性疾病研究过程中受到的关注最高。Meta 分析结果表明,ApoE4 蛋白水平与术后 1 周 POCD 风险的增加相

关^[23]。一项前瞻性研究结果发现,携带 ApoE ε4 基因型是 POCD 的一项危险因素^[24]。Cai 等^[25]研究静脉和吸入两种不同麻醉方法下老年患者体内 ApoE4 与 POCD 之间是否存在联系时,首次提出老年患者采用吸入麻醉时, ApoE4 蛋白与 POCD 的发生密切相关。Bryson 等^[26]未发现 ApoE4 蛋白与 POCD 的相关性,但是他们提出 ApoE4 蛋白可能通过介导胆碱能神经传递地改变而促进 POCD 的发生。目前 POCD 和 ApoE4 蛋白之间的联系仍存在争议,需要我们进一步研究。

2 POCD 发生的危险因素

POCD 发生的相关危险因素较多,包括麻醉、手术、年龄、酗酒、睡眠质量、神经系统疾病等。

与麻醉、手术相关的多种因素都可能会影响 POCD 的发生,包括麻醉方式、麻醉深度、手术类型、术后疼痛等。麻醉方式对于 POCD 的影响目前没有定论。行体外冲击波碎石术的 100 例患者,椎管内麻醉和全身麻醉术后第 7 天 POCD 的发生率差异无统计学意义^[27],表明 POCD 的发生可能与麻醉方式无关。不过, Mason 等^[28]的一项 Meta 分析表明,全身麻醉相比其他方式的麻醉可能会增加 POCD 的发生。术后疼痛也是 POCD 发生的危险因素^[29],而良好的术后镇痛可能会减少 POCD 的发生^[30]。麻醉过深常伴随着麻醉药的过量使用,推荐术中监测麻醉深度,以降低 POCD 的发生率^[31],但是也有其他研究指出,麻醉深度与 POCD 的发生并无相关性^[32]。手术应激会对机体产生重要影响。一般来说,创伤较大且更具侵入性的手术操作,如腹部、胸部和大血管手术的患者比门诊简单手术的患者存在更大的风险。在一个多中心的研究中,小手术后第 7 天 POCD 发生率为 6.8%,然而大手术后 POCD 的发生率却达到了 25.0%^[33]。

年龄是 POCD 发生的决定性因素,年龄越大, POCD 的发生率也越高。对非心脏手术老年患者的研究发现,60~69 岁的患者术后第 3 个月 POCD 的发生率为 7%,69 岁以上患者术后第 3 个月 POCD 的发生率为 14%^[33]。老年患者往往存在较多的神经血管疾病危险因素、脑白质损伤以及较少的认知储备^[34],导致老年患者在手术、麻醉等应激后 POCD 的发生率增加。

酗酒也是 POCD 的危险因素之一。有酗酒史的老年患者对比其他患者更容易出现术后认知功能的减退。Hudetz 等^[35]研究发现,酗酒者与无酗酒者的心脏手术患者相比,术后认知功能出现显著的减退,表明酗酒能够增加 POCD 的发生率和易感性。睡眠

对于许多疾病的恢复以及中枢神经系统和免疫系统正常功能的维持很重要,尤其是学习和记忆的巩固。如果出现睡眠剥夺,可导致认知损害^[36]。通过褪黑素改善睡眠节律之后,小鼠认知功能得到改善^[37]。

POCD 的其他危险因素还包括脑血管意外史、术前已有轻微的认知功能损害、感染、二次手术、教育水平低等。

3 展望

综上所述, POCD 的发生与炎症反应、蛋白功能异常、中枢胆碱能系统功能降低、突触功能障碍、ApoE 增加相关。年龄是 POCD 发生的决定性因素,其他危险因素还包括手术的大小、睡眠质量、神经系统疾病、教育水平低等。一般来说,现有的麻醉方法比较安全,但是对于任何进行手术和麻醉的患者仍存在一定的风险,特别是老年患者。目前,我们对于 POCD 的确切发生机制尚未完全理解,因此更好地明确 POCD 的病因有助于研究 POCD 的预防策略,以便早期干预、降低发生率,提高患者的术后生活质量。

参考文献

- [1] 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]. Journal of Neuroinflammation, 2013(1):122.
- [2] ZHANG X, DONG H, ZHANG S, et al. Enhancement of LPS-induced microglial inflammation response via TLR4 under high glucose conditions [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(4):1571-1581.
- [3] YANG N, LIANG Y, YANG P, et al. TNF-alpha receptor antagonist attenuates isoflurane-induced cognitive impairment in aged rats [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2016, 12(1):463-468.
- [4] CALLAWAY JK, WOOD C, JENKINS TA, et al. Isoflurane in the presence or absence of surgery increases hippocampal cytokines associated with memory deficits and responses to brain injury in rats [J]. Behavioural Brain Research, 2016, 303:44-52.
- [5] CIBELLI M, FIDALGO AR, TERRANDO N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction [J]. Annals of Neurology, 2010, 68(3):360-368.
- [6] GENG YJ, WU QH, ZHANG RQ. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a randomized controlled trial [J]. Journal of Clinical Anesthesia, 2017, 38:165-171.
- [7] HEM S, ALBITE R, LORESI M, et al. Pathological changes of the hippocampus and cognitive dysfunction following frontal lobe surgery in a rat model [J]. Acta Neurochir (Wien), 2016, 158(11):2163-2171.
- [8] BELARBI K, JOPSON T, TWEEDIE D, et al. TNF-alpha protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive

- deficits induced by chronic neuroinflammation[J]. Journal of Neuroinflammation, 2012, 9(1): 23.
- [9] YU P, WANG H, MU L, et al. Effect of general anesthesia on serum β -amyloid protein and regional cerebral oxygen saturation of elderly patients after subtotal gastrectomy[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(6): 3561-3566.
- [10] ZHANG B, TIAN M, ZHENG H, et al. Effects of anesthetic isoflurane and desflurane on human cerebrospinal fluid A β and τ level[J]. Anesthesiology, 2013, 119(1): 52-60.
- [11] FÁ M, PUZZO D, PIACENTINI R, et al. Extracellular Tau oligomers produce an immediate impairment of LTP and memory[J]. Sci Rep, 2016, 6: 19393.
- [12] Luo X, Yang L, Chen X, et al. Tauhyperphosphorylation: a downstream effector of isoflurane-induced neuroinflammation in aged rodents[J]. Med Hypotheses, 2014, 82(1): 94-96.
- [13] KNOX D, KELLER SM. Cholinergic neuronal lesions in the medial septum and vertical limb of the diagonal bands of Broca induce contextual fear memory generalization and impair acquisition of fear extinction[J]. Hippocampus, 2016, 26(6): 718-726.
- [14] NI C, TAN G, LUO A, et al. Melatonin premedication attenuates isoflurane anesthesia-induced β -amyloid generation and cholinergic dysfunction in the hippocampus of aged rats[J]. Int J Neurosci, 2013, 123(4): 213-220.
- [15] HELLSTRÖM-LINDAHL E. Modulation of beta-amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation by acetylcholine receptors[J]. Eur J Pharmacol, 2000, 393(1/3): 255-263.
- [16] KWAKOWSKY A, POTAPOV K, KIM S, et al. Treatment of beta amyloid 1-42 (A β 1-42)-induced basal forebrain cholinergic damage by a non-classical estrogen signaling activator in vivo[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21101.
- [17] FODALE V, SANTAMARIA LB, SCHIFILLITI D, et al. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease[J]. Anaesthesia, 2010, 65(4): 388-395.
- [18] PASTALKOVA E, SERRANO P, PINKHASOVA D, et al. Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP[J]. Science, 2006, 313(5790): 1141-1144.
- [19] WHITLOCK JR, HEYENEN AJ, SHULER MG, et al. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus[J]. Science, 2006, 313(5790): 1093-1097.
- [20] SELKOE DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure[J]. Science, 2002, 298(5594): 789-791.
- [21] PIAO MH, LIU Y, WANG YS, et al. Volatile anesthetic isoflurane inhibits LTP induction of hippocampal CA1 neurons through α 4 β 2 nAChR subtype-mediated mechanisms[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2013, 32(10): e135-e141. DOI: 10. 1016/j. annfar. 2013. 05. 012.
- [22] GIAU VV, BAGYINSZKY E, AN SS, et al. Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 1723-1737.
- [23] CAO L, WANG K, GU T, et al. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis[J]. Int J Neurosci, 2014, 124(7): 478-485.
- [24] SHOAIR OA, GRASSO II MP, LAHAYE LA, et al. Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: a prospective study[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2015, 31(1): 30-36.
- [25] CAI Y, HU H, LIU P, et al. Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia[J]. Anesthesiology, 2012, 116(1): 84-93.
- [26] BRYSON GL, WYAND A, WOZNY D, et al. A prospective cohort study evaluating associations among delirium, postoperative cognitive dysfunction, and apolipoprotein E genotype following open aortic repair[J]. Can J Anaesth, 2011, 58(3): 246-255.
- [27] SILBERT BS, EVERED LA, SCOTT DA. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy[J]. Br J Anaesth, 2014, 113(5): 784-791.
- [28] MASON SE, NOEL-STORR A, RITCHIE CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 22(Suppl 3): 67-79.
- [29] LYNCH E P, LAZOR M A, GELLIS J E, et al. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium[J]. Anesthesia & Analgesia, 1998, 86(4): 781-785.
- [30] 贺纯静, 聂浩雄, 郭春芮, 等. 氟比洛芬酯术后镇痛对老年髋关节置换术患者术后认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(1): 13-15.
- [31] BALLARD C, JONES E, GAUGE N, et al. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e37410. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0037410.
- [32] SHU AH, WANG Q, CHEN XB. Effect of different depths of anesthesia on postoperative cognitive function in laparoscopic patients: a randomized clinical trial[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(10): 1883-1887.
- [33] MOLLER JT, CLUITMANS P, RASMUSSEN LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction[J]. Lancet, 1998, 351(9106): 857-861.
- [34] GRIEBE M, AMANN M, HIRSCH JG, et al. Reduced functional reserve in patients with age-related white matter changes: a preliminary fMRI study of working memory[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103359. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0103359.
- [35] HUDETZ JA, PATTERSON KM, BYRNE AJ, et al. A history of alcohol dependence increases the incidence and severity of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgical patients[J]. Int J Environ Res Public Health, 2009, 6(11): 2725-2739.
- [36] MISRA S, MALOW BA. Evaluation of sleep disturbances in older adults[J]. Clinics in Geriatric Medicine, 2008, 24(1): 15-26, v.
- [37] XIA T, CUI Y, CHU S, et al. Melatonin pretreatment prevents isoflurane-induced cognitive dysfunction by modulating sleep-wake rhythm in mice[J]. Brain Res, 2016, 1634: 12-20.

(收稿日期: 2017-05-08, 修回日期: 2017-05-21)