

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.15.048

术后认知功能障碍发病机制的研究进展*

魏 晓 黄运伯 王 卡 李美霞 田国刚[△]

(海口市人民医院麻醉科 / 中南大学湘雅医学院附属海口医院 海南 海口 570208)

摘要: 术后认知功能障碍(POCD)是术前无精神障碍的患者受围术期各种因素的影响,在术后出现的神经并发症,表现为焦虑、认识障碍、记忆受损和人格改变。随着医疗技术水平的不断提高,围术期死亡率及手术和麻醉并发症大大降低,但 POCD 发病率未见明显改善,严重影响患者预后康复及远期生存质量,引起很多学者的关注。认识和分析 POCD,成为当今麻醉管理的重要课题。POCD 是多种影响因素共同作用的结果,评估方法较多且相对主观,没有标准统一的评估、预防、诊断及治疗方法,目前虽已有大量动物实验及临床研究,但其发病机制仍不明确。因此全面认识和分析 POCD 发病机制的进展情况,进一步探讨其预防和治疗方法,具有重要的临床和社会意义。

关键词: 术后认知功能障碍;发病机制;麻醉

中图分类号: R741 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)15-2994-03

Progress of Pathogenesis of Postoperative Cognitive Dysfunction*

WEI Xiao, HUANG Yun-bo, WANG Ka, LI Mei-xia, TIAN Guo-gang[△]

(Department of Anesthesiology, Haikou Municipal Hospital/Affiliated Haikou Hospital Xiangya school of Medicine of Central South University, Haikou, Hainan, 570208, China)

ABSTRACT: Postoperative cognitive dysfunction(POCD) refers to the central nervous system complications of the patients with no preoperative mental disorder after surgery, with the clinical manifestations of anxiety, cognitive impairment, impaired memory, personality changes and so on. With the development of medical technology, perioperative mortality and complications of surgery and anesthesia is greatly reduced. But the incidence of POCD has not improved obviously, affecting the postoperative prognosis of patients and the long-term quality of life. POCD has made the attention of many scholars, becoming an important subject for anaesthetist to study and analyse. There are a lot of factors resulting in POCD and many assessment methods, with no standard evaluation, prevention, diagnosis and treatment. Although there are a large number of animal and clinical research, the pathogenesis is still unclear. Therefore, a comprehensive analysis of the pathogenesis about the development of POCD and discussing the method of prevention and treatment have an important clinical and social significance.

Key words: Postoperative cognitive dysfunction; Pathogenesis; Anesthesia

Chinese Library Classification: R741 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)15-2994-03

前言

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指术前无精神障碍的患者在麻醉手术后出现的神经并发症,表现为情感改变、意识与认识障碍,记忆受损及人格改变等。自 1955 年 Bedford 首次报道老年病人全麻术后出现认知功能障碍至今,POCD 逐渐被认识。随着世界老龄化及医学科技的发展,更多的老年人接受手术,所带来的社会问题日益严重^[1]。而目前其发病机制仍不清楚,可能的机制有以下几方面:

1 神经递质与 POCD

1.1 中枢胆碱能系统

乙酰胆碱是一种重要神经递质,广泛分布于脑内,并且中枢胆碱能系统对注意力、空间记忆及学习能力等有关键的调节作用。高龄始终是 POCD 主要危险因素,相关研究亦显示:随着年龄增长,中枢胆碱能系统的功能逐渐减退,海马及邻近的颞叶区域尤为明显,同时胆碱能神经元的病变可以增加麻醉深度,这与临床研究结果^[2-4]相吻合,说明生理基础的变化是 POCD 发生的内在因素。而术前常规使用抗胆碱能药物,手术及麻醉引起的应激反应、炎症反应均对中枢胆碱能系统功能有抑制作用^[5],而且目前普遍使用的较多麻醉药,如静脉全麻药丙泊酚和芬太尼及吸入麻醉药七氟醚、异氟醚等均作用于中枢胆

* 基金项目:2012 年度海南省医学普通科研课题(琼卫 2012 PT-57)

作者简介:魏晓(1985-),女,中南大学湘雅医学院硕士研究生,主要研究方向:围术期重要脏器保护,E-mail:weixiaodoc@163.com

△ 通讯作者:田国刚,男,主任医师,主要研究方向:围术期重要脏器保护,E-mail:dr_tgg@126.com

(收稿日期:2013-11-27 接受日期:2013-12-30)

碱能系统,影响患者术后认知功能^[29]。

1.2 单胺类神经递质

单胺类神经递质主要包含肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)。单胺类神经递质浓度和活性降低,可导致抑郁。相关研究^[7,8]表明,5-羟色胺衍生出的褪黑素(SDM)可能有神经毒性,七氟烷可以诱导SDM的生成并产生神经毒性,得出与麻醉相关的POCD发病机制的分析。

1.3 氨基酸类神经递质

中枢神经系统中大部分神经递质是氨基酸类,包括兴奋性和抑制性氨基酸。兴奋性氨基酸(EAA)包括谷氨酸(Glu)和天门冬氨酸(Asp),是中枢神经系统的兴奋性神经递质,尤其谷氨酸在中枢神经系统含量最高、分布最广、作用也最强。老年患者术后早期存在EAA水平升高。Glu可能参与术后认知功能障碍(POCD)的病理生理过程^[9]。另外N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体在学习和记忆中有重要的作用。相关人员对18个月大的大鼠进行异氟烷/N₂O麻醉,使海马和皮质的NMDA受体介导的信号通过被破坏,导致空间学习障碍^[10]。

2 基因与POCD

载脂蛋白E(apoE)的合成是由位于一个基因位点上的三个等位基因所控制,即 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$,分别编码apoE2、apoE3和apoE4蛋白,参与免疫调节及神经组织的再生。apoE的多态性与AD密切相关,研究发现晚发型AD病人 $\epsilon 4$ 亚型增多。同时apoE与乙酰胆碱转移酶活性、海马突触可塑性及细胞内代谢等密切相关,在中枢神经系统突触和树突棘的结构和功能中扮演着重要的角色^[11,12]。apoE,尤其是apoE4可以增加脑内 β 淀粉样蛋白低聚物的形成,损伤树突棘,加速记忆力的损伤^[13]。但亦有实验表明非心脏手术后的认知障碍与apoE无相关性^[14]。目前更多的研究趋向于认为apoE不利于认知功能。

3 炎症免疫反应与POCD

越来越多的研究表明,因手术引起的炎症反应可能对POCD的发展具有基础性的作用。Kamer等^[15]通过对脾切除术建立的大鼠炎症模型研究发现:选择性环氧合酶(COX)-2介导的作用机制可能在POCD的发展中产生重要作用,而这些影响则可能是依赖神经胶质细胞活化的调节作用。同时发现米诺环素因具有抗炎的特性可能对预防和治疗老年患者术后POCD的发展有重要意义^[16]。众多研究发现因手术、体外循环等原因引起的炎症反应与POCD密切相关,尤其是与认知功能有关的海马结构的炎症。而各种炎症细胞因子包括白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、选择性环氧合酶(COX)、白细胞介素8(IL-8)等,是炎症反应的主要因素^[15,17-19],但其具体作用机制仍不明确。对于各因子之间是单一作用还是相互影响,不得而知。因此需对其综合分析方可正确认识炎症在POCD发生机制中的作用地位,而海马促炎细胞因子和神经胶质细胞的激活可能介导创伤导致POCD^[18]。

4 神经元特异性烯醇化酶与S-100 β 蛋白

血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)是神经元和神经内分泌细胞所特有的一种酸性蛋白酶,神经内分泌肿瘤的特异性标志;S-100 β 蛋白(S-100 β)是一种酸性钙结合蛋白,与脑损伤过程密切相关,并在神经系统疾病中发挥重要作用。NSE与S-100 β 对POCD的预测及评估有一定的临床意义,可以反映神经胶质细胞受损的程度及早期发现术后脑损伤^[19,20],同时通过MRI发现在人类脑部的胼胝体中有大量的S-100 β 蛋白的表达,两者的血清检测,基因表达与MRI结合,以后的科研工作提供了一个更高的平台^[21]。

5 阿尔茨海默病与POCD

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),是一种中枢神经系统变性病,起病隐袭,病程呈慢性进行性,是老年期痴呆最常见的一种类型。主要表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等神经精神症状,严重影响社交、职业与生活功能。AD的病因及发病机制尚未阐明,特征性病理改变为 β 淀粉样蛋白沉积形成的细胞外老年斑和tau蛋白过度磷酸化形成的神经细胞内神经原纤维缠结,以及神经元丢失伴胶质细胞增生等。主要的学说包括胆碱能损伤学说、 β -淀粉样蛋白学说、炎症反应学说、基因学说等。比较POCD与AD,可以看出虽然两者发病机制有多种学说且未明确阐明,但学说之间相互交叉,相互影响。应激引起炎症反应,产生自由基,导致中枢胆碱能系统功能下降等。相反,中枢胆碱能系统功能降低也可以影响中枢的免疫反应等,同时基因的多型性给予很多说法。很多学者从两者的相似性出发,将POCD等同于AD,或以AD为根基来研究POCD,甚至提出两者发病机制存在“最后共同通路”^[22]。但是POCD又不同于AD,两者相互联系,相互区别。在AD的基础上去研究POCD固然有一定的意义,但是AD的发病机制目前仍处于多种学说阶段中。因此,对POCD的研究要有其独特性,或许POCD会为AD的研究提供一个良好的切入点。

6 展望

随着老龄化社会的到来,POCD也日益引起众多学者的注意,并致力于对POCD影响因素、发病机制及预防治疗的研究。目前对于POCD的发病机制有多种学说,各学说之间相互联系,相互作用;同时很多学者从AD的角度去研究POCD。在此需要注意到虽然POCD与AD有很多相似点,但是两者是有区别的。应以全面发展的观点去对待和研究POCD,而不应该仅仅局限在AD的基础上。目前对于POCD发病机制的研究仍处于起始阶段,需要众多学者付出更多的努力,或许对POCD发病机制的研究会为AD的研究提供一个更高的平台。

参考文献(References)

- [1] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction[J]. Anesthesiology, 2009, 110(3): 548-554
- [2] Wang H, Xu Z, Feng C, et al. Changes of learning and memory in aged rats after isoflurane inhalational anaesthesia correlated with hip-

- pocampal acetylcholine level[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2012, 31(3): e61-66
- [3] Wang H, Xu ZP, Feng CS, et al. Correlation of hippocampal acetylcholine and learning and study capability after anesthesia in senescent rats[J]. *Chinese Medical Journal*, 2009, 89(33): 2309-2314
- [4] Leung LS, Petropoulos S, Shen B, et al. Lesion of cholinergic neurons in nucleus basalis enhances response to general anesthetics[J]. *Exp Neurol*, 2011, 228(2): 259-269
- [5] Li C, Wang T, Jiang N, et al. Steady and fluctuant methods of inhibition of acetylcholinesterase differentially regulate neurotrophic factors in the hippocampus of juvenile mice[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(2): 269-272
- [6] Laalou FZ, Egard M, Guillot M, et al. Influence of preoperative cognitive status on propofol requirement to maintain hypnosis in the elderly[J]. *Br Anaesth*, 2010, 105(3): 342-346
- [7] Miller ED, Fibuch EE, Seidler NW. Toxicity of a serotonin-derived neuromelanin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(2): 1297-300
- [8] Brownrigg TD, Theisen CS, Fibuch EE, et al. Carnosine protects against the neurotoxic effects of a serotonin-derived melanoid[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(3): 467-75
- [9] 疏树华, 方才, 潘建辉, 等. 老年全麻患者围术期血清兴奋性氨基酸浓度的变化及临床意义[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, (1): 9-11
Shu Shu-hua, Fang Cai, Pan Jian-hui, et al. Perioperative change and clinical significance of serum excitatory amino acid concentration in elderly patients with general anesthesia[J]. *Clin Anesthesiol*, 2011, (1): 9-11
- [10] Mawhinney LJ, de Rivero Vaccari JP, Alonso OF, et al. Isoflurane/nitrous oxide anesthesia induces increases in NMDA receptor subunit NR2B protein expression in the aged rat brain[J]. *Brain Res*, 2012, 1431: 23-34
- [11] Dumanis SB, Cha HJ, Song JM, et al. ApoE receptor 2 regulates synapse and dendritic spine formation[J]. *PLOS ONE*, 2011, 6(2): e17203
- [12] Chen Y, Durakoglugil MS, Xian X, et al. ApoE4 reduces glutamate receptor function and synaptic plasticity by selectively impairing ApoE receptor recycling[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2010, 107(26): 12011-12016
- [13] Hashimoto T, Serrano-Pozo A, Hori Y, et al. Apolipoprotein E, especially apolipoprotein E4, increases the oligomerization of amyloid beta peptide[J]. *Neurosci*, 2012, 32(43): 15181-15192
- [14] McDonagh DL, Mathew JP, White WD, et al. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury[J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(4): 852-859
- [15] Kamer AR, Galoyan SM, Haile M, et al. Meloxicam improves object recognition memory and modulates glial activation after splenectomy in mice[J]. *Eur Anaesthesiol*, 2012, 29(7): 332-337
- [16] Fan L, Wang TL, Xu YC, et al. Minocycline may be useful to prevent/treat postoperative cognitive decline in elderly patients[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(5): 733-736
- [17] Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(3): 360-368
- [18] Cao XZ, Ma H, Wang JK, et al. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(8): 1426-1432
- [19] Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100beta concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(5): 595-600
- [20] Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly[J]. *Can Anaesth*, 2005, 52(2): 137-142
- [21] Streitburger DP, Arelin K, Kratzsch J, et al. Validating serum S100B and neuron-specific enolase as biomarkers for the human brain - a combined serum, gene expression and MRI study[J]. *PLOS ONE*, 2012, 7(8): e43284
- [22] Hu Z, Ou Y, Duan K, et al. Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease[J]. *Med Hypotheses*, 2010, 74(4): 722-724