

· 综 述 ·

老年患者术后认知障碍炎症机制的研究进展

徐卫刚¹, 李永奇^{2*}

(¹总政机关门诊部, 北京, 100120; ²第四军医大学西京医院综合诊疗科, 西安, 710032)

【摘要】 术后认知障碍(POCD)是老年患者严重的术后并发症。POCD大大增加了老年患者术后致残和致死风险, 严重降低患者的生活质量。但目前POCD具体发病机制仍不清楚, 尚缺乏有效的治疗方法。近些年的研究结果提示术后炎症反应是POCD发病的主要机制, 本文将从临床研究和基础研究两方面对POCD炎症机制的研究进展做一综述, 并对有助于改善POCD的抗炎药物做一介绍。

【关键词】 术后认知障碍; 炎症; 机制

【中图分类号】 R614; R619

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00223

Inflammatory mechanism of postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a research update

XU Wei-Gang¹, LI Yong-Qi^{2*}

(¹Outpatient Department, General Political Department of PLA, Beijing 100120, China; ²Department of Comprehensive Diagnosis and Therapy, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

【Abstract】 Postoperative cognitive dysfunction (POCD), one of severe postoperative complications in elderly patients, greatly increases the risk of postoperative morbidity and mortality, and severely reduces the quality of life at the same time in these patients. However, since the pathogenesis of POCD remains unclear, effective treatment has not been defined yet. Recent evidences suggest that postoperative inflammation be the main mechanism for POCD. This article reviewed the inflammatory mechanisms of POCD based on basic and clinical researches, and also introduced some anti-inflammatory drugs which are beneficial to POCD treatment.

【Key words】 postoperative cognitive dysfunction; inflammation; mechanism

Corresponding author: LI Yong-Qi, E-mail: devneuro@fmmu.edu.cn

随着生活水平和医疗水平的提高, 人均寿命延长, 老年患者无论住院手术还是门诊手术的比例均显著增加。然而, 在临床实践中发现相当一部分老年患者术后出现持续性认知损害, 这一术后并发症被命名为“术后认知障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)”^[1]。POCD大大增加了老年患者术后致残和致死风险, 严重降低患者的生活质量^[2], 更增加了医疗和社会负担。

目前认为, POCD是在患者中枢神经系统退化的基础上, 由手术和麻醉应激诱发, 多因素联合作用所致的神经功能持续性损害; 在临床实践中, POCD指术后出现的所有认知功能的持续性损害, 并不特指某一项认知功能。POCD与术后谵妄不同, 谵妄的特点是急性发作的短暂精神障碍, 而POCD则是持续时间更久、更加细微的认知改变^[1]。心脏

手术较非心脏手术后POCD发生率高, 目前并不明确这两种手术后的POCD是否分属不同疾病, 抑或是一种疾病的不同表现^[3]。POCD在本文指发生在非心脏手术后的认知损害, 且该认知损害持续时间超过术后1周。

POCD的发病机制涉及中枢神经系统、内分泌和免疫等系统的紊乱, 但具体机制仍不十分清楚。术中或术后常常出现的低灌注、低氧以及微栓子形成, 可能导致大脑的缺血性损伤, 然而, 这些损伤和POCD的相关性均未被循证医学证实^[1]。手术或用药(例如阿片)可能导致睡眠障碍, 这些是公认的影响认知的因素^[4], 然而, 探讨睡眠障碍与POCD关系的研究很少, 并且远没有达成一致结论^[5]。在动物实验中发现某些麻醉方式可以导致神经变性改变^[6], 然而, 探讨麻醉与POCD关系的研究无一例外地都没有阳性发现^[1,7,8]。

近年来在手术后炎症反应参与POCD的机制方面取得了一定进展,术后炎症反应被认为是POCD发病的主要机制之一。本文将对老年患者POCD炎症机制的研究进展做一综述。

1 手术后炎症机制是老年患者POCD发生的主要机制

近年的大量证据支持手术创伤及之后的炎症反应参与POCD。围术期因素产生的炎症因子会引起大脑中相应细胞发生炎症反应即中枢性炎症。而这些炎症细胞又会释放炎症因子、损伤性蛋白以及神经毒素等一系列病理性蛋白。进而与外周炎症相互作用,最终导致认知和记忆相关神经细胞受损,产生POCD。

1.1 炎症机制的临床研究

研究表明,创伤、感染和手术等围术期应激都能促进炎症因子释放,而炎症和免疫系统的激活与认知功能下降密切相关^[7]。手术患者外周和中枢神经系统的炎症因子水平显著升高,并且其升高程度与认知功能下降程度相关^[9]。老年患者术前的炎症水平和围术期神经系统对炎症的敏感性均较青壮年高,主要表现在:(1)在短暂的外周炎症刺激后,衰老大脑的炎症反应增强且持续时间更长,使局限性的术后神经炎症反应转化为持续性反应^[10],这可能与高龄和潜在的系统疾病增强或延长术后炎症反应有关。(2)炎症因子减弱参与学习记忆的中枢神经活动,高浓度炎症因子导致神经毒性,抑制神经再生。老年患者的神经系统对炎症因子的敏感性较高,因此对炎症损伤更加易感。(3)随年龄增加,血脑屏障功能下降,外周产生的炎症介质可以通过迷走神经传入途径进入中枢神经系统^[11]。此外,中枢炎症反应还与全身细胞因子释放以及海马、杏仁核、边缘系统的神经炎症有关^[12,13],手术损伤可在术后3d内持续激活小胶质细胞^[6,7],还可以显著升高海马内IL-1 β 和IL-6水平^[2,3,14]。

正常认知功能有赖于低水平免疫反应,损伤和感染相关的促炎因子水平升高已被证实参与认知功能损害^[15]。临床研究中观察到手术相关的组织损伤激活外周免疫系统,促进包括细胞因子、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)以及内皮素在内的炎症介质释放^[16-18]。并且外周炎症因子如白细胞介素(interleukins, IL)-6和IL-1 β 水平也明显升高^[7,19],这些均与认知功能损害密切相关。Fidalgo等^[20]也发现,给予脂多糖刺激造成亚临床炎症反应,在显著提升血清IL-1 β 水平的同时明显损害术后认知能力。

这些临床研究结果均支持炎症机制在POCD发生发展中的重要作用。

1.2 炎症机制的基础研究

研究表明,炎症因子进入体循环后,通过下述途径影响中枢神经系统功能。第一,细胞因子,例如IL-1 β , IL-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)等能够在相对薄弱的室周区,以主动转运方式穿过血脑屏障^[21];第二,细胞因子与血脑屏障的内皮细胞受体结合,进一步导致中枢神经系统内炎症因子释放^[21];第三,外周免疫因子还可刺激迷走神经传入纤维,进而激活中枢炎症反应通路^[21],导致中枢神经系统内小胶质细胞激活,活化的小胶质细胞进一步合成和释放细胞因子、ROS和其他炎症因子^[22];第四,细胞因子水平升高,可直接或通过与神经营养因子以及神经递质系统相互作用,影响神经元的信息处理过程;有研究发现手术前海马内IL-1 β 升高伴随脑源性神经营养因子水平降低^[23],而且,术后细胞因子水平升高可能导致tau的过度磷酸化以及形成与Alzheimer病密切相关的神经纤维缠结^[24]。

海马是参与学习和记忆过程的重要的脑区,且亦为促炎因子受体的高表达脑区^[8]。研究发现海马似乎对炎症介导的损伤最为敏感^[14],因此,基础实验更多关注炎症反应在手术前海马功能改变中的作用。研究者采用场景恐惧记忆^[8,21,23]和空间学习记忆^[2]等方法,探讨了手术后的海马炎症反应以及海马依赖的认知损害;此外亦有研究者利用听觉诱导的恐惧反应来观察手术对非海马依赖的认知功能的影响^[22]。这些研究结果提示术后促炎因子的增高可以负面影响海马依赖的场景恐惧记忆,但并不影响听觉诱导的条件恐惧^[1]。借助CX3CR1 CCR2转基因动物观察到海马对骨髓源性巨噬细胞的募集是POCD发生的重要机制之一。

同临床观察到的炎症因子影响认知功能一致的是,基础研究亦观察到成年实验动物在术后早期即出现认知功能损害^[7,21,23],并且其认知功能损害和炎症反应在术后1周内逐渐恢复正常。

2 有助于改善POCD的抗炎药物

研究发现围术期应用抗炎药物可能有助于减少POCD的发生,也从另一个方面支持术后炎症反应参与了POCD。

2.1 丙泊酚

丙泊酚(propofol)是常用的静脉全麻药物,我国学者对丙泊酚的抗炎反应、抑制POCD的作用做

了大量工作。目前认为,丙泊酚抑制中枢神经系统炎症反应的作用包括:抑制谷氨酸引起的星形胶质细胞的激活;抑制星形胶质细胞分泌炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ;增强抗炎细胞因子 IL-10 的合成与释放;抑制系统性炎症反应中炎症因子的释放和中性粒细胞的呼吸爆发与趋化作用,从而阻断炎症因子的伤害性作用^[25]。韦氏成人记忆量表的结果表明丙泊酚可减少老年患者术后早期炎症因子 IL-6 和 TNF- α 释放,部分改善老年患者的术后记忆,因此丙泊酚可能是老年患者全麻用药的较佳选择^[26]。

2.2 乌司他丁

乌司他丁 (ulcinastatin) 是一种广谱胰蛋白酶抑制剂,显著抑制多种蛋白酶、糖和脂水解酶,是临床常用的抗炎药物^[27],乌司他丁可减轻与炎症因子和氧自由基密切相关的脑缺血再灌注损伤及神经元凋亡,从而改善学习记忆功能^[28]。其作用机制包括稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶释放,清除氧自由基及抑制多种炎症因子释放;阻止细胞因子、炎症因子与白细胞的相互作用,防止过度炎症反应和炎症因子瀑布样级联反应等。这些基础研究结果在临床上已经得到验证:乌司他丁预处理可以有效抑制胰腺手术患者术后炎症反应,降低 POCD 发生率^[29]。

2.3 环氧合酶抑制剂

氟比洛芬 (flurbiprofen) 为非选择性环氧合酶-2 抑制剂,利用脂微球包裹,可靶向聚集到炎症部位和手术切口,减少前列腺素生成,抑制促炎因子释放;抑制核转因子 NF- κ B 的活化,在转录水平抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平;恢复机体正常的炎症应答过程^[30]。氟比洛芬可以部分改善老年患者术后记忆功能,降低患者 POCD 的发生率^[30]。另一种环氧合酶-2 抑制剂美洛昔康 (meloxicam) 预处理,可以延缓实验动物的认知功能下降^[31]。

2.4 右美托咪定

右美托咪定 (dexmedetomidine) 是一种高效、高选择性的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑、抗交感、稳定血流动力学,减少麻醉药用量等作用。研究表明,该药可通过降低炎症因子过度激活,抑制神经元的炎症反应,使机体产生适度的免疫应答,从而对 POCD 的发生起到一定的干预作用^[32]。

综上所述,炎症机制是 POCD 发生发展的重要机制,是临床治疗和预防 POCD 的重要靶标。但 POCD 的发生是多因素相互作用的结果,因而未来的研究

应更多关注多因素的综合研究。

【参考文献】

- [1] Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(8): 951-956.
- [2] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, *et al.* Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(3): 548-555.
- [3] Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006, 20(2): 315-330.
- [4] Kozinn J, Mao L, Arora A, *et al.* Inhibition of glutamatergic activation of extracellular signal-regulated protein kinases in hippocampal neurons by the intravenous anesthetic propofol[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(6): 1182-1191.
- [5] Gogenur I. Postoperative circadian disturbances[J]. *Dan Med Bull*, 2010, 57(12): B4205.
- [6] Kalenka A, Gross B, Maurer MH, *et al.* Isoflurane anesthesia elicits protein pattern changes in rat hippocampus[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2010, 22(2): 144-154.
- [7] Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, *et al.* Role of interleukin-1 β in postoperative cognitive dysfunction[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(3): 360-368.
- [8] 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.
- [9] Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, *et al.* Upregulation of prostaglandin E₂ and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans[J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(3): 403-410.
- [10] Terrando N, Rei Fidalgo A, Vizcaychipi M, *et al.* The impact of IL-1 modulation on the development of lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction[J]. *Crit Care*, 2010, 14(3): R88.
- [11] Pan W, Kastin AJ. Polypeptide delivery across the blood-brain barrier[J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2004, 3(2): 131-136.
- [12] Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications[J]. *Trends Neurosci*, 2002, 25(3): 154-159.
- [13] Annane D. Hippocampus: a future target for sepsis treatment[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(4): 585-586.
- [14] Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(1): 8-17.
- [15] Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning,

- memory, neural plasticity and neurogenesis[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(2): 181–213.
- [16] Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, *et al.* Surgical stress response[J]. *Injury*, 2006, 37(Suppl 5): S3–S9.
- [17] Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(2): S715–S720.
- [18] Karlidag R, Unal S, Sezer OH, *et al.* The role of oxidative stress in postoperative delirium[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2006, 28(5): 418–423.
- [19] Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, *et al.* Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007, 62(4): 420–426.
- [20] Fidalgo AR, Cibelli M, White JP, *et al.* Systemic inflammation enhances surgery-induced cognitive dysfunction in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 498(1): 63–66.
- [21] Dilger RN, Johnson RW. Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(4): 932–939.
- [22] Lucin KM, Wyss-Coray T. Immune activation in brain aging and neurodegeneration: too much or too little[J]? *Neuron*, 2009, 64(1): 110–122.
- [23] Fidalgo AR, Cibelli M, White JP, *et al.* Peripheral orthopaedic surgery down-regulates hippocampal brain-derived neurotrophic factor and impairs remote memory in mouse[J]. *Neuroscience*, 2011, 190: 194–199.
- [24] Tan WF, Cao XZ, Wang JK, *et al.* Protective effects of lithium treatment for spatial memory deficits induced by tau hyperphosphorylation in splenectomized rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(10): 1010–1015.
- [25] Milligan ED, Sloane EM, Langer SJ, *et al.* Controlling neuropathic pain by adeno-associated virus driven production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10[J]. *Mol Pain*, 2005, 1: 9.
- [26] Lin LC. Effect of propofol on early postoperative cognition and inflammatory cytokines in elderly patients[J]. *J Clin Anesthesiol*, 2011, 3(27): 254–256.
- [27] Ito K, Mizutani A, Kira S, *et al.* Effect of ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor, on the oleic acid-induced acute lung injury in rats *via* the inhibition of activated leukocytes[J]. *Injury*, 2005, 36(3): 387–394.
- [28] Yano T, Anraku S, Nakayama R, *et al.* Neuroprotective effect of urinary trypsin inhibitor against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(2): 465–473.
- [29] Uemura K, Murakami Y, Hayashidani Y, *et al.* Randomized clinical trial to assess the efficacy of ulinastatin for postoperative pancreatitis following pancreaticoduodenectomy[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 98(5): 309–313.
- [30] Esme H, Kesli R, Apiliogullari B, *et al.* Effects of flurbiprofen on CRP, TNF-alpha, IL-6, and postoperative pain of thoracotomy[J]. *Intern J Med Sci*, 2011, 8(3): 216–221.
- [31] Kamer AR, Galoyan SM, Haile M, *et al.* Meloxicam improves object recognition memory and modulates glial activation after splenectomy in mice[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2012, 29(7): 332–337.
- [32] McGrane S, Girard TD, Thompson JL, *et al.* Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2011, 15(2): R78.

(编辑: 王雪萍)