

术后认知功能障碍影响因素的研究进展

张 婧¹, 陈 岩², 容俊芳^{1*}

(¹ 河北省人民医院麻醉科, 石家庄 050000; ² 河北省儿童医院麻醉科, 石家庄 050000)

【摘 要】 术后认知功能障碍(POCD)是患者全身麻醉手术后常出现的神经系统并发症,严重者会影响预后和生活质量。POCD 的发生是一复杂的病理生理过程,受许多因素影响。了解 POCD 的影响因素可在外科医师、麻醉医师、患者及家属之间建立一个促进早期康复、改善患者预后的通道。本文对 POCD 影响因素及其可能机制进行了综述。

【关键词】 认知障碍;麻醉,全身;手术后并发症

【中图分类号】 R614 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.02.026

Research progress of influential factors for postoperative cognitive dysfunction

ZHANG Jing¹, CHEN Yan², RONG Jun-Fang^{1*}

(¹Department of Anesthesiology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China; ²Department of Anesthesiology, Hebei Provincial Children's Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

【Abstract】 Postoperative cognitive dysfunction(POCD) is a common neurological complication after operation under general anesthesia, and its serious condition will affect the prognosis and quality of life in the patients. The pathogenesis of POCD is a complicated pathophysiologic progress, and influenced by many factors. Awareness of the influencing factors for POCD is helpful to communicate among the anesthesiologists, surgeons, patients and their relatives in order to promote early recovery and improve prognosis for the patients. This article reviewed the influential factors for POCD and summarized its possible mechanisms.

【Key words】 cognition disorders;anesthesia, general;postoperative complications

Corresponding author: RONG Jun-Fang, E-mail: 435640622@qq.com

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是患者在麻醉手术后常出现的一种表现为认知功能缺损的神经系统并发症,可持续数周或更久,使得患者术后社会活动能力减退,护理难度增加并延长住院时间,老年患者尤其显著且不易恢复^[1]。多个因素相互影响、综合作用导致 POCD 发生,了解 POCD 影响因素可在外科医师、麻醉医师、患者及家属之间建立一个促进早期康复、改善患者预后的通道,本文对 POCD 影响因素及其可能机制进行了综述。

1 POCD 的影响因素

POCD 的发生是多个因素相互影响、综合作用的结果,其中高龄、自身基础疾病、手术介导的炎症反应、麻醉药物、中枢胆碱能系统和神经递质代谢异常、神经元可塑性受损、Tau 蛋白及 β 淀粉样蛋白代谢异常等因素均会增加 POCD 的发生风险^[2]。

1.1 年龄因素

POCD 可在术后几天或几个月内发生,短期 POCD 的发生与患者年龄较大、麻醉时间较长、二次手术、术前基础疾病和术后感染等因素有关,但长期 POCD 的发生仅与年龄有关^[3]。

高龄是 POCD 发生的独立影响因素,年龄越大的患者,POCD 的发生率越高,持续时间越长,越不易恢复。1064 例 > 18 岁的非心脏手术患者的研究表明,术后 3 个月, > 60 岁患者中约 12.7% 发生 POCD,发生率约是 18 ~ 59 岁患者的 2 倍;发生 POCD 的各年龄组患者中只有老年患者存在长期 POCD 的风险^[4]。老年患者 POCD 发病率较高的原因可能与年龄相关的生理功能减退相关,年龄增长会使患者体内药代动力学和药效学发生改变,从而使药物代谢变慢,排泄迟缓,对麻醉药更敏感,尤其是抗胆碱类麻醉药。功能性神经元相关的神经递质减少也与 POCD 相关^[5]。

1.2 基础疾病因素

研究表明,代谢综合征患者进行非心脏手术后更易对认知功能产生影响^[6];合并心肌梗死和(或)脑卒中的老年患者 POCD 的发生率显著升高,心脑血管病变患者 POCD 发生率升高的原因可能与心脑血管的自动调节功能受损有关,例如颈动脉狭窄伴冠状动脉和脑血管病变患者,当血压降低时易导致脑血供降低从而影响脑功能^[7]。亦有研究表明,POCD 与焦虑和抑郁症相关联,两者可相互影响,特别表现在心理测验和记忆评估方面^[8]。

1.3 手术介导炎症反应因素

手术是引起 POCD 的主要影响因素之一。手术刺激可以激活中枢和外周免疫系统,使机体发生炎症反应,炎症因子释放和神经胶质细胞活化可引起 POCD^[9]。炎症因子的表达和变化程度与手术对机体侵袭程度有关。心脏手术和腹部、胸部手术等具侵袭性的外科手术发生 POCD 的风险要高于较小和较简单的外科手术,侵袭程度大的手术患者术后更易出现 POCD。亦有研究表明,在进行冠状动脉手术时,行体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)患者和非 CPB 患者比较,不管是术后1周还是数周,两组患者的术后认知功能皆存在差异,相比非 CPB 患者,CPB 患者发生 POCD 的概率较高^[10]。

1.4 麻醉因素

麻醉是否对远期学习、记忆功能存在不良的影响,是临床麻醉医师一直关注的问题。种类繁杂的麻醉药物通过多种途径和不同机制对中枢神经系统产生短暂、可逆性的抑制效应,从而使机体耐受手术创伤刺激。以往研究人员认为麻醉药物具有神经保护性,可通过减少脑部血流量,降低脑代谢和兴奋性氨基酸的细胞毒性作用来完成神经保护,只要麻醉手术过程中不存在长时间的脑部缺血和缺氧,就不会影响脑功能。近年研究结果表明,全身麻醉药物对脑的作用复杂,主要表现为对神经元的毒性作用,可引起或加速脑内神经元凋亡,影响突触的可塑性和神经递质的代谢作用,从而影响脑的结构和功能,导致脑的退行性病变和长时间的学习记忆功能障碍,而且多次或反复麻醉易导致空间、记忆、学习等认知能力减退^[11]。

2 POCD 的发病机制

POCD 的发病机制包括很多方面,可能与中枢胆碱能系统、手术介导炎症反应、神经递质系统、脑组织神经元可塑性受损、微管相关蛋白及 β 淀粉样蛋白相关,但确切的机制尚不明确。

2.1 中枢胆碱能系统

中枢胆碱能系统的代谢可影响 POCD 的发生^[12]。在中枢神经系统内,胆碱能神经元合成乙酰胆碱(acetylcholine, Ach), Ach 主要通过烟碱型(nicotinic receptor, N)受体和毒蕈碱型(muscarine, M)受体来发挥作用,是中枢胆碱能系统内重要的神经递质之一,参与脑的空间、学习、记忆等认知过程,大脑记忆功能的强弱主要取决于脑内 Ach 的含量。

全身麻醉药物在中枢神经系统内发挥作用主要通过 Ach 的 M 受体,其改变会导致神经系统退行性变化,进而导致患者术后认知功能降低^[13]。东莨菪碱是一种具有较强外周作用的抗胆碱能药,为 M 受体拮抗剂。有研究表明将东莨菪碱注射到大鼠脑组织内,可使大鼠的空间定位及学习、记忆等认知功能下降,大鼠脑海马组织内的 Ach 含量明显降低。而 M 受体激动剂则可减轻由东莨菪碱所致的大鼠空间定位与学习、记忆等认知功能障碍,其机制可能是 M 受体拮抗剂可降低电压门控性 Ca^{2+} 通道活性,减少神经细胞内 Ca^{2+} 内流,影响 Ach 对 Ca^{2+} 通道的激活,减少 Ach 在突触间隙的释放,使得突触间隙中 Ach 含量减少,中枢胆碱能系统的功能下降,进而导致学习和记忆等认知障碍^[14]。亦有研究表明,全身麻醉药物影响认知功能的途径也包括 N 受体,当抑制 N 受体的作用时,麻醉也可损害认知功能。N 受体激动剂长时间的治疗可改善大鼠通过各种行为学实验测得的空间定位和学习、记忆成绩,而 N 受体拮抗剂的应用则会加重大鼠的认知功能损害^[15]。

2.2 炎症反应

正常生理状态下,脑组织内炎症因子的表达水平相对较低,手术和麻醉应激可以导致机体特异性免疫系统激活,产生多种炎症标志物。

研究表明,POCD 的发生与 IL-6 和 S-100 β 等炎症标志物的浓度有关^[16]。中枢系统发生过度炎症反应影响认知功能的可能机制为:(1)高浓度的炎症因子具有神经元毒性,可导致脑组织退行性变,从而使得认知功能缺陷;(2)机体中枢和(或)外周神经系统发生炎症反应时,释放的大量炎症因子会导致海马和丘脑等部位神经递质(5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素等)的代谢异常,进而影响认知功能;(3)高浓度炎症因子可干扰突触的连接功能,进而对神经元的活动产生影响;(4)TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子可引起肌动蛋白再生,肌动蛋白再生会导致神经退变,进而影响认知功能;(5)受损内皮细胞可激活全身凝血系统和纤溶系统,释放氧自由基,触发全身炎症反应综合征。

2.3 神经递质系统

2.3.1 氨基酸类神经递质 全身麻醉药包括 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体激动剂、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体抑制剂和对两类受体均作用的药物。全身麻醉药可对神经元产生毒性作用,导致神经元凋亡,其机制可能与以下氨基酸类神经递质有关。

谷氨酸(glutamic acid, Glu)是中枢兴奋性神经递质,其受体包括 NMDA 受体。研究表明,NMDA受体介导的过程对学习和记忆的影响具有双向作用,Glu 适当地激活 NMDA 受体是学习和记忆所必需的,敲除 NMDA 基因小鼠的学习、记忆能力明显降低^[17]。但 Glu 释放过多,激活 NMDA 受体则会导致过度兴奋,使得学习和记忆功能发生障碍^[18]。

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是抑制性神经递质,过量将会导致认知功能障碍。大多数麻醉药物(如吸入麻醉药和苯二氮 草类麻醉药)可与 GABA_A 受体的某些特殊位点结合,使其敏感性升高,Cl⁻通道活性增高,加速 Cl⁻的内流,促使神经元细胞膜发生超极化,兴奋性降低,放电水平减少,最终抑制中枢系统起到麻醉效果。病理状态下如脑组织缺血后,脑组织中 GABA 和 Glu 代谢可发生异常,两者比例明显失衡,NMDA 受体兴奋性异常增高,线粒体与氧自由基损害,导致神经元功能下降和凋亡,最终发生认知功能障碍^[19]。

2.3.2 单胺类神经递质 单胺类神经递质的研究常涉及人情绪、感情及认知功能等方面,麻醉和手术等应激反应可使脑内如 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺和去甲肾上腺素等神经递质大量增加,增加认知功能缺陷的发生风险。研究表明,脑内 5-HT 含量变化影响情绪及认知等行为,含量增高可使术后谵妄及 POCD 发生的可能性升高,含量降低可增高抑郁症的发病风险。多巴胺影响脊髓运动神经元,主要参与思维协调及椎体外运动协调,含量过度升高或降低均会影响认知功能。去甲肾上腺素可增强麻醉和手术等应激反应,从而导致 POCD。

2.4 脑组织神经元可塑性受损

海马神经元突触的可塑性与空间定位、学习和记忆关系密切,神经元损伤与 POCD 的发生密切相关^[20]。突触的可塑性常表现为两种模式:突触传递长时程抑制(long-term depression, LTD)和突触传递长时程增强(long-term potentiation, LTP)。研究表明,有些全身麻醉药(如依托咪酯、咪达唑仑、异氟醚、丙泊酚、氯胺酮等)均对 LTP 和 LTD 有抑制和异

化作用,影响树突和突触的生长和发育,抑制海马齿状回神经,且呈药物剂量依赖性,从而导致学习、记忆和认知等功能缺陷。一系列的研究表明,LTP 可能是认知功能的细胞学基础,可作为衡量海马学习和记忆神经元可塑性的一个重要指标^[21]。所有影响 LTP 和 LTD 的因素都有可能对认知功能产生影响。

2.5 Tau 蛋白

Tau 蛋白是一种微管相关蛋白,是分布于中枢神经元内的低分子量含磷糖蛋白,与学习和记忆功能有关。当 Tau 蛋白发生高度磷酸化、异常糖基化、异常糖化以及泛素化时,就失去对微管的稳定作用,从而使神经纤维失去正常的生物功能。Tau 蛋白磷酸化可能与麻醉药物激活应力激活蛋白激酶有关,长时间的麻醉可导致其相同位点明显的磷酸化^[22]。研究表明 GABA_A 受体激活可致细胞周期蛋白依赖性激酶激活,从而使 Tau 蛋白磷酸化程度增强,导致 POCD 的发生。

2.6 β 淀粉样蛋白

β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)是一种具有神经毒性的蛋白,与认知功能下降密切相关,麻醉、手术和创伤等应激反应可使机体产生和释放大炎症因子,刺激胶质细胞内淀粉样前体蛋白合成 A β ,进而损害认知功能。有研究表明,单纯手术导致 POCD 的发生与 A β 聚集有重要关系^[23]。另有研究表明,直接将凝聚态的 A β 注射到大鼠的脑组织内可导致大鼠认知功能下降。A β 导致空间定位、学习和记忆等认知功能缺陷的机制可能为:(1)通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路,进一步放大炎症介质的神经毒性作用,使神经胶质细胞增生和突触功能障碍,损害记忆和认知功能;(2)可通过增加脑组织神经元的自由基聚集,使凋亡蛋白激酶的活性增强,进而导致脑组织神经元损伤。

综上所述,POCD 的影响因素是多方面的,并不是简单的某种机制,手术、麻醉和多种因素综合作用导致神经功能减退,其中涉及免疫系统、中枢神经系统和内分泌系统。受体激活、海马神经元突触可塑性改变、炎症反应、海马 Tau 蛋白磷酸化水平改变、细胞凋亡等各种机制,共同导致认知功能变化,其具体的确切机制有待我们进一步去探索。

【参考文献】

- [1] Berger M, Nadler JW, Browndyke J, *et al*. Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly[J]. Anesthesiol Clin,

- 2015, 33(3): 517 – 550. DOI: 10.1016/j. anclin. 2015. 05. 008.
- [2] Wang W, Wang Y, Wu H, *et al.* Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 1908 – 1912. DOI: 10.12659/MSM.892485.
- [3] Damuleviciene G, Lesauskaite V, Macijauskiene J. Postoperative cognitive dysfunction of older surgical patients [J]. Medicina (Kaunas), 2010, 46(3): 169 – 175.
- [4] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, *et al.* Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery [J]. Anesthesiology, 2008, 108(1): 18 – 30. DOI: 10.1097/01. anes. 0000296071. 19434. 1e.
- [5] Hunter KF, Cyr D. Pharmacotherapeutics in older adults[J]. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2006, 33(6): 630 – 636.
- [6] Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, *et al.* Metabolic syndrome exacerbates short-term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: results of a pilot study[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011, 25(2): 282 – 287. DOI: 10.1053/j. jvca. 2010. 06. 008.
- [7] Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction[J]. Can J Anaesth, 2006, 53(7): 669 – 677. DOI: 10.1007/BF03021625.
- [8] Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledésert B, *et al.* Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly[J]. Br J Psychiatry, 2001, 178: 360 – 366.
- [9] Vacas S, Degos V, Feng X, *et al.* The neuroinflammatory response of postoperative decline[J]. Br Med Bull, 2013, 106: 161 – 178. DOI: 10.1093/bmb/ldt006.
- [10] Wu CL, Hsu W, Richman JM, *et al.* Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia[J]. Reg Anesth Pain Med, 2004, 29(3): 257 – 268.
- [11] Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function[J]. Anesth Analg, 2008, 106(6): 1681 – 1707. DOI: 10.1213/ane.0b013e318167ad77.
- [12] Salahudeen MS, Chyou TY, Nishtala PS. Serum anticholinergic activity and cognitive and functional adverse outcomes in older people: a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151084. DOI: 10.1371/journal. pone. 0151084.
- [13] Lee B, Sur B, Shim I, *et al.* Phellodendron amurense and its major alkaloid compound, berberine ameliorates scopolamine-induced neuronal impairment and memory dysfunction in rats[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2012, 16(2): 79 – 89. DOI: 10.4196/kjpp. 2012. 16. 2. 79.
- [14] Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, *et al.* Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture[J]. J Am Geriatr Soc, 2000, 48(6): 618 – 624.
- [15] Levin ED, Bradley A, Addy N, *et al.* Hippocampal alpha 7 and alpha 4 beta 2 nicotinic receptors and working memory [J]. Neuroscience, 2002, 109(4): 757 – 765.
- [16] Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79624. DOI: 10.1371/journal. pone. 0079624.
- [17] Aksoy-Aksel A, Manahan-Vaughan D. Synaptic strength at the temporoammonic input to the hippocampal CA1 region *in vivo* is regulated by NMDA receptors, metabotropic glutamate receptors and voltage-gated calcium channels [J]. Neuroscience, 2015, 309: 191 – 199. DOI: 10.1016/j. neuroscience. 2015. 03. 014.
- [18] Kumar A, Zou L, Yuan X. N-methyl-D-aspartate receptors: transient loss of NR1/NR2A/NR2B subunits after traumatic brain injury in a rodent model [J]. J Neurosci Res, 2002, 67(6): 781 – 786. DOI: 10.1002/jnr. 10181.
- [19] 赵刚, 李树清. 兴奋性氨基酸毒性与缺血性脑损伤[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2004, 12(6): 426 – 429.
Zhao G, Li SQ. Excitatory amino acids toxicity and ischemic brain injury [J]. Cerebrovasc Dis Foreign Med Sci, 2004, 12(6): 426 – 429.
- [20] Qiu LL, Luo D, Zhang H, *et al.* Nox-2-mediated phenotype loss of hippocampal parvalbumin interneurons might contribute to postoperative cognitive decline in aging mice [J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 234.
- [21] Chau PL. New insights into the molecular mechanisms of general anaesthetics[J]. Br J Pharmacol, 2010, 161(2): 288 – 307. DOI: 10.1111/j. 1476-5381. 2010. 00891. x.
- [22] Takashima A, Honda T, Yasutake K, *et al.* Activation of tau protein kinase I /glycogen synthase kinase-3 beta by amyloid beta peptide(25 – 35) enhances phosphorylation of tau in hippocampal neurons[J]. Neurosci Res, 1998, 31(4): 317 – 323.
- [23] Xu Z, Dong Y, Wang H, *et al.* Age-dependent postoperative cognitive impairment and Alzheimer's — related neuropathology in mice[J]. Sci Rep, 2014, 4: 3766. DOI: 10.1038/srep03766.

(编辑:王彩霞)