

naemia in heart failure; understanding the FAIR-HF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(11): 1159-1162.

[17] von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. Anemia in heart failure; an overview of current concepts[J]. *Future Cardiology*, 2011, 7(1): 119-129.

[18] Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(25): 2436-2448.

[19] Green P, Babu BA, Teruya S, et al. Impact of epoetin alfa on left ventricular structure, function, and pressure volume relations as assessed by cardiac magnetic resonance: the heart failure preserved ejection fraction(HFPEF) anemia trial[J]. *Congest Heart Fail*, 2013, 19(4): 172-179.

[20] Kotecha D, Ngo K, Walters JA, et al. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials [J]. *Am Heart J*, 2011, 161(5): 822-831.

[21] Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia[J]. *JAMA*, 2008, 299(8): 914-924.

[22] Desai A, Lewis E, Solomon S, et al. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on morbidity and mortality in patients with heart failure; an updated, post-TREAT meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(9): 936-942.

[23] van der Meer P, Lok DJ, Januzzi JL, et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(12): 1510-1515.

(收稿日期: 2013-09-24 修回日期: 2013-11-23)

• 综 述 •

# Ghrelin 与炎症性疾病的研究进展\*

刘 聪 综述, 李 蓉<sup>△</sup> 审校  
(第三军医大学预防医学院全军复合伤研究所/创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室/  
重庆市纳米医药工程技术研究中心 400030)

关键词: Ghrelin; 炎症性疾病; 研究进展  
doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 04. 044 文献标识码: A 文章编号: 1671-8348(2014)04-0489-04

自 Ghrelin 在 1999 年最终被日本科学家 Kojima 等用免疫组织化学的方法从大鼠胃组织中提取出来以来, 各国科学家对 Ghrelin 已进行了深入而广泛的研究, 其结构和生理功能得到了更多阐释并在临床某些疾病的治疗中发挥了一定作用。如肥胖症、厌食症、糖尿病、消化系统及心血管系统疾病等, 其中与炎症性疾病的关系最为密切, 故本文拟从该角度作一综述。

## 1 Ghrelin 概述

Ghrelin 是一种内源性脑肠肽, 主要由胃底部 X/A 样细胞分泌, 由于可调节食欲故又名“胃饥饿素”。成熟的 Ghrelin 由 26~28 个氨基酸组成; 在哺乳动物中含 28 个氨基酸, 此类氨基酸序列高度保守并具有多种生物学功能; 而在鸟类、两栖类及鱼类中其长度稍有不同, 但与前者相比有着相似的生理作用<sup>[1]</sup>。Ghrelin 包含去乙酰化和乙酰化两种结构形式, 后者是在酰基转移酶(ghrelin-O-acyl transferase, GOAT)的作用下于 N 端第 3 位丝氨酸残基上进行乙酰化而形成的, 是其发挥众多生物学效应的主要结构。血循环中, 乙酰化和去乙酰化 Ghrelin 的比例约为 10%~20%, 且在体内某些降解酶类的作用下, 二者含量可在数分钟内发生改变, 因此 Ghrelin 在体内发挥作用的有效半衰期较短, 故在 Ghrelin 作为治疗措施时应充分考虑此问题<sup>[2]</sup>。Ghrelin 主要由胃分泌, 但也见于十二指肠、空肠、回肠及结肠, 含量依次递减; 部分器官如下丘脑、胰腺等和某些免疫细胞也可见分泌, 因此分布较为广泛<sup>[1-3]</sup>。Ghrelin 作用的发挥有赖于与其受体 GHSR-1a(growth hormone secreta-

gogue receptor-1a) 的结合。GHSR-1a 属于 G 蛋白偶联受体, 主要分布于下丘脑、垂体和海马, 也可见于免疫细胞<sup>[3]</sup>。乙酰化的 Ghrelin 进入中枢神经系统并与 GHSR-1a 结合除可刺激生长激素(growth hormone, GH)分泌外, 还可调节神经系统的活性进而发挥一系列的生物学作用; 而去乙酰化的 Ghrelin 并不与该类受体结合, 但也有促进食欲的作用, 其机制和生理意义有待于更多研究阐明。

## 2 Ghrelin 与炎症性疾病

2.1 Ghrelin 与脓毒症 脓毒症可由多种病因引起, 主要表现为血液中炎性介质的持续高浓度存在, 重者可导致多器官功能衰竭而危及生命。Chang 等<sup>[4]</sup>通过建立大鼠内毒素休克模型并使用 Ghrelin 治疗发现: 早期和晚期治疗均可显著提高大鼠血清葡萄糖浓度并降低乳酸盐浓度, 维持血压稳定并降低病死率; 其中早期治疗避免了心肌中 ATP 含量的过度降低, 从而保护心功能而抵抗休克。体外实验也发现内毒素(lipopolysaccharides, LPS)可促进胃黏膜分泌 Ghrelin, 与外源性 Ghrelin 一起可共同发挥抗休克作用。此研究与 Wu 等<sup>[5]</sup>的研究结果共同说明了在脓毒症中 Ghrelin 可维持心血管系统的稳定, 具有治疗意义。Ghrelin 也可治疗由脓毒症引起的继发性脑损伤、肺损伤、胃肠道功能紊乱和急性肾衰, 防止多器官功能衰竭的发生<sup>[6-9]</sup>。在脓毒症所致脑病模型中, Ghrelin 可上调抗凋亡蛋白 Bcl-2(B cell lymphoma/leukemia-2)的表达并降低 caspase-3 的表达, 提高神经细胞活性而阻碍凋亡, 从而改善大脑认知功

\* 基金项目: “十二五”国家科技支撑计划项目(2013BAK03B05-02); 军队“十二五”重大项目(AWS11C002-009)。 作者简介: 刘聪(1987—), 硕士, 主要从事放射卫生防护及其相关研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel: (023)68771721; E-mail: lirongyl@sina.com。

能;在急性肺损伤中,Ghrelin可减轻肺水肿、肺血管充血、肺间隔增厚及中性粒细胞浸润,可能与其抑制了核苷酸结合寡聚域(nucleotide-binding oligomerization domain 2, NOD2) mRNA的表达及其下游 NF- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)的激活,从而降低肺组织中炎性介质 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的水平有关;脓毒症可导致肠道功能受损,肠道通透性增加,菌群移位增加。高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)可增加肠道通透性,而 Ghrelin 可抑制 LPS 所致肠功能损伤中 HMGB1 的过度释放,抑制通透性过度增加,减少菌群移位。此外有研究发现,Ghrelin 还具有提高细菌清除率和杀菌的作用,因此 Ghrelin 可能还是一种抗菌肽,这对脓毒症的控制非常有利<sup>[10]</sup>;在急性肾损伤中,Ghrelin 不仅可降低血液中 NO 及诱导 NO 合酶(iNOS)水平,还可防止肾小球滤过率和肾血流量下降而不影响平均动脉压。其次可抑制 LPS 所致肾组织中 TNF- $\alpha$  的过度表达,从而发挥肾保护作用。当然,Ghrelin 对器官最基本的保护作用是通过增加器官组织血流灌注。Wu 等<sup>[11]</sup>通过盲肠穿刺结扎(cecal ligation and puncture, CLP)建立了 LPS 所致大鼠脓毒症模型,并于 5 h 后静脉持续 15 h 输注 Ghrelin 进行治疗发现:血循环总外周阻力降低,心搏量、心输出量增加,肝、肾及小肠等器官血流灌注量增加。其机制可能是与 Ghrelin 下调内皮素-1(endothelin-1, ET-1),抑制血管内皮细胞内 NF- $\kappa$ B 激活而减少促炎介质的分泌有关。

Ghrelin 在脓毒症中的治疗作用最基本也是最重要的分子机制是对炎性介质的调节。辛酰化的 Ghrelin 可与外周效应细胞(如血管内皮细胞)上的相应受体(GHSR-1a)结合,部分减少促炎介质表达,但抗炎作用非常有限。在正常情况下,辛酰化的 Ghrelin 只有极少量能够透过血脑屏障并与存在于下丘脑等处的受体结合,主要调节食欲;而在脓毒症所致血脑屏障受损的情况下,Ghrelin 的透过量可大大增加。此时使用 Ghrelin 治疗可明显影响植物神经系统兴奋性:抑制由脓毒症所导致的交感神经的过度活化(应激)和提高迷走神经的兴奋性,进而减少糖皮质激素及儿茶酚胺的过度释放,促进乙酰胆碱释放(保证迷走神经完整性的前提下),最终发挥抗炎作用和保护机体的功能<sup>[12]</sup>。该机制可概括为中枢性调节交感神经系统和迷走神经系统功能的再平衡。

**2.2 Ghrelin 与消化系统炎性疾病** Ghrelin 大部分起源于胃肠道,胃肠道疾病可降低 Ghrelin 在组织和循环中的水平,而反过来 Ghrelin 也可对某些胃肠道疾病,如胃肠动力障碍、肠易激综合征和胃肠道肿瘤等具有诊断或治疗价值<sup>[13]</sup>。幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)感染是慢性活动性胃炎及一系列胃及十二指肠疾病的重要病因。Gokcel 等<sup>[14]</sup>通过对 39 例 HP 阳性感染者和阴性感染者血浆中 Ghrelin 水平进行比较分析发现,HP 感染对血浆 Ghrelin 水平并没有影响。在对胃部炎症的研究中,Choi 等<sup>[15]</sup>发现 Ghrelin 和瘦素可对胃部炎症产生影响;血浆高清蛋白水平可减少 Ghrelin 表达,反之则表达增加,该调节作用在 HP 感染后消失。比较重要的是,Choi 还发现 Ghrelin 可使 HP 感染后细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)不被激活和 NF- $\kappa$ B 的 DNA 结合能力下降,从而减轻 HP 的炎性刺激,赋予胃抵御外来损伤的能力而发挥胃保护作用。

Ghrelin 也有望用于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的治疗。IBD 主要表现为肠道黏膜的暴露损伤和局部炎症的迁延不愈,影响肠道的消化吸收等功能。目前,临床治疗集中于使用类固醇激素、免疫调节剂及饮食调节等方法来

控制炎症发展和补充机体能量。动物实验发现 Ghrelin 可改善 IBD 炎症状态,并促进病变上皮的修复,其机制可能是<sup>[16-17]</sup>:(1)减轻局部炎症和系统性炎症;(2)促进生长激素(growth hormone, GH)及胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)释放,使进食量增加;(3)促进肠道运动;(4)增加 NO 和 PGE2(prostaglandin E2)释放,肠道供血增多。但其具体机制如何还需要更多研究证实。

肝损伤可引起肝脏的炎症及纤维化。在 CCl<sub>4</sub> 所致大鼠急性肝损伤模型中,采取 Ghrelin 预防治疗可降低肝组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)和血浆 NO 水平,并提高肝组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathion peroxidase, GPx)含量。故在发挥抗氧化作用的同时减轻肝组织的病理损伤,防止肝脏发生炎症损伤<sup>[18]</sup>。此外在胆管结扎所致肝脏慢性损伤及炎症的大鼠模型中,Ghrelin 可减少肝细胞凋亡并降低促炎因子水平,阻碍肝纤维化;在慢性丙型肝炎患者中,Ghrelin 基因多态性会干扰肝纤维化进展,因此有望用于肝脏的抗纤维化治疗<sup>[19]</sup>。Ghrelin 对急性胰腺炎也具有治疗作用。Ghrelin 通过抑制胰腺组织中 NF- $\kappa$ B 的表达,从而降低急性胰腺炎动物血清中炎性介质 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平,还可通过增加胰腺供血、促进胰腺细胞增殖来共同减轻胰腺的病理损伤<sup>[20-21]</sup>;Ghrelin 也可减轻由其引起的肝、肺急性损伤,主要机制是降低 NF- $\kappa$ B 活性、减少中性粒细胞浸润和 P 物质(substance P)释放<sup>[20-22]</sup>。

**2.3 Ghrelin 与呼吸、泌尿系统炎性疾病** 慢性呼吸道感染的主要特征是呼吸道中性粒细胞的持续性浸润,这与其引起的炎症与肺功能的恶化密切相关。Tsuyoshi 等<sup>[23]</sup>对 7 例合并有慢性呼吸道感染的恶病质患者进行了为期 3 周的 Ghrelin 治疗,结果患者痰中中性粒细胞密度、去甲肾上腺素和炎性介质浓度得到降低,血清蛋白、体质量和运动耐量均有所增加,并指出 Ghrelin 可用于合并有慢性呼吸道感染的肺部疾病的支持治疗。对于急性肺损伤,Yoshifumi 等<sup>[24]</sup>建立了由博来霉素诱导的小鼠急性肺损伤模型,并采取 Ghrelin 进行治疗。通过研究发现,Ghrelin 救治组与对照组相比,前者食欲增强、体质量增加,总病死率下降;肺泡腔中性粒细胞浸润减少,肺血管通透性降低,支气管肺泡灌洗液中炎性因子减少;同时肺泡上皮细胞凋亡减少、肺纤维化程度降低;病理切片证实肺组织损伤程度明显减轻。因此,Ghrelin 可遏制急性肺损伤病情恶化。鉴于上述 Ghrelin 在肺部疾病中的治疗作用,Ghrelin 也有可能对以慢性肺部感染、恶病质为主要特征的慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)起效<sup>[25]</sup>。

由于慢性感染是慢性肾脏疾病(chronic kidney diseases, CKD)的重要病因,而 CKD 的主要表现之一是恶病质,基于 Ghrelin 的抗炎和代谢调节作用,其在此类疾病的治疗中也占有一席之地。

**2.4 Ghrelin 与其他系统炎性疾病** Gonzalez-Rey 等<sup>[26]</sup>在探索 Ghrelin 对结肠炎小鼠的治疗作用中指出,Ghrelin 可通过调节一系列的炎性介质来下调 Th1 细胞起源的自身免疫反应而起到治疗效果,因此 Ghrelin 可用于脑脊髓多发性硬化和风湿性关节炎的治疗。在小鼠自身免疫性脑脊髓炎模型(多发性硬化的典型模型)中,Ghrelin 治疗(5  $\mu$ g  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>,连续皮下注射 35 d)可减轻该病的严重程度,其主要机制是降低了脑脊髓小胶质细胞中炎性介质 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达;而且在体外 Ghrelin 也可抑制由 LPS 处理的巨噬细胞和小

胶质细胞分泌过多的炎性介质,因此 Ghrelin 对该病的治疗作用依赖其与该类细胞上 GHSR-1a 受体相结合,而可能与其神经调节作用无关<sup>[27]</sup>。慢性关节炎主要表现为受累关节的浸润性炎症和关节畸形。有研究发现,Ghrelin 受体激动剂(growth hormone-releasing peptide-2,GHRP-2)可减少关节炎大鼠的关节炎评分和足趾体积,下调血清中 IL-6 水平,从而减轻关节炎症状。其机制也可能与 GHRP-2 作用于相关免疫细胞从而实现其抗炎作用有关。关节炎可引起的另外一个病征是关节畸形,由关节周围骨骼肌病变引起。有学者指出关节炎可导致周围骨骼肌中 MuRF1 (muscle-specific ubiquitin ligases muscle ringfinger 1)、MAFbx (muscle atrophy F-box)、TNF- $\alpha$ 、IGF- I 和 IGFBP-5 (IGF-binding protein-5) mRNA 表达增加,从而促进骨骼肌通过“泛素-蛋白酶体水解途径”而实现分解代谢。而 GHRP-2 可抑制 MuRF1、MAFbx、TNF- $\alpha$  和 IGFBP-5 mRNA 增加,因此 GHRP-2 可阻碍关节炎时骨骼肌的分解代谢,减轻关节炎症状。Ghrelin 在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)中含量较低,尤其在合并有关节炎或血液系统异常的情况下,说明其在 SLE 中的作用非常重要,是否对 SLE 有治疗效果还需大量临床研究证实。

### 3 结 语

Ghrelin 治疗作用的发挥有赖于与其受体相结合。因该受体广泛分布于中枢神经系统和外周器官组织,故其作用亦非常广泛;抗炎作用的发挥一是作用于中枢交感/迷走神经系统并调节其兴奋性,二是作用于外周靶细胞(如血管内皮细胞和免疫细胞等)并调节相关炎性介质水平,进而影响疾病进程。目前关于 Ghrelin 的研究大都限于动物水平,对其发挥作用的某些机制也未完全认识清楚,甚至存在分歧,而且在各类疾病中其最佳给药剂量、途径和时间等尚待明确,但鉴于 Ghrelin 安全、方便、有效的特点,有望在临床得到更多研究和广泛应用。

### 参考文献:

- [1] Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, et al. Structure, regulation and function of ghrelin[J]. J Biochem, 2012, 151(2): 119-128.
- [2] Satou M, Nakamura Y, Ando H, et al. Understanding the functional significance of ghrelin processing and degradation[J]. Peptides, 2011, 32(11): 2183-2190.
- [3] Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone(GH) and ghrelin in the immune system [J]. Growth Horm IGF Res, 2009, 19(3): 187-197.
- [4] Chang L, Zhao J, Yang J, et al. Therapeutic effects of ghrelin on endotoxic shock in rats [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 473(2/3): 171-176.
- [5] Wu R, Chaung WW, Dong W, et al. Ghrelin maintains the cardiovascular stability in severe sepsis [J]. J Surg Res, 2012, 178(1): 370-377.
- [6] Wang G, Wang W, Zhao J, et al. Ghrelin prevents neuronal apoptosis and cognitive impairments in sepsis-associated encephalopathy [J]. Neuroreport, 2011, 22(18): 959-964.
- [7] Peng Z, Zhu Y, Zhang Y, et al. Effects of ghrelin on pulmonary NOD2 mRNA expression and NF- $\kappa$ B activation when protects against acute lung injury in rats challenged with cecal ligation and puncture [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 13(4): 440-445.
- [8] Wu R, Dong W, Qiang X, et al. Orexigenic hormone ghrelin ameliorates gut barrier dysfunction in sepsis in rats [J]. Crit Care Med, 2009, 37(8): 2421-2426.
- [9] Wang W, Bansal S, Falk S, et al. Ghrelin protects mice against endotoxemia-induced acute kidney injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(4): F1032-1037.
- [10] Chorny A, Anderson P, Gonzalez-Rey E, et al. Ghrelin protects against experimental sepsis by inhibiting high-mobility group box 1 release and by killing bacteria [J]. J Immunol, 2008, 180(12): 8369-8377.
- [11] Wu R, Dong W, Zhou M, et al. Ghrelin improves tissue perfusion in severe sepsis via downregulation of endothelin-1 [J]. Cardiovasc Res, 2005, 68(2): 318-326.
- [12] Cheyuo C, Jacob A, Wang P. Ghrelin-mediated sympathoinhibition and suppression of inflammation in sepsis [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(3): E265-272.
- [13] Jeffery P, McDonald V, Tippet E, et al. Ghrelin in gastrointestinal disease [J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 340(1): 35-43.
- [14] Gokcel A, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, et al. Helicobacter pylori has no effect on plasma ghrelin levels [J]. Eur J Endocrinol, 2003, 148(4): 423-426.
- [15] Choi JY, Hahm KB. Ghrelin; influences on helicobacter pylori-associated gastric diseases [J]. Korean J Gastroenterol, 2006, 48(2): 75-81.
- [16] Deboer MD. Use of ghrelin as a treatment for inflammatory bowel disease: mechanistic considerations [J]. Int J Pept, 2011, 2011: 189242.
- [17] Konturek PC, Brzozowski T, Engel M, et al. Ghrelin ameliorates colonic inflammation. Role of nitric oxide and sensory nerves [J]. J Physiol Pharmacol, 2009, 60(2): 41-47.
- [18] Cetin E, Kanbur M, Cetin N, et al. Hepatoprotective effect of ghrelin on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats [J]. Regul Pept, 2011, 171(1/3): 1-5.
- [19] Moreno M, Chaves JF, Sancho-Bru P, et al. Ghrelin attenuates hepatocellular injury and liver fibrogenesis in rodents and influences fibrosis progression in humans [J]. Hepatology, 2010, 51(3): 974-985.
- [20] Zhou X, Xue C. Ghrelin inhibits the development of acute pancreatitis and nuclear factor kappaB activation in pancreas and liver [J]. Pancreas, 2009, 38(7): 752-757.
- [21] Warzecha Z, Ceranowicz P, Dembinski A, et al. Therapeutic effect of ghrelin in the course of cerulein-induced acute pancreatitis in rats [J]. J Physiol Pharmacol, 2010, 61(4): 419-427.
- [22] Zhou X, Xue C. Ghrelin attenuates acute pancreatitis-induced lung injury and inhibits substance P expression [J]. Am J Med Sci, 2010, 339(1): 49-54.
- [23] Kodama T, Ashitani J, Matsumoto N, et al. Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection [J].

Pulm Pharmacol Ther, 2008, 21(5): 774-779.

- [24] Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, et al. Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 672(1/3): 153-158.

- [25] Miki K, Maekura R, Nagaya N, et al. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e35708.

- [26] Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M. Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis[J]. Gastroenterology, 2006, 130(6): 1707-1720.

- [27] Theil MM, Miyake S, Mizuno M, et al. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by ghrelin[J]. J Immunol, 2009, 183(4): 2859-2866.

(收稿日期: 2013-09-18 修回日期: 2013-11-10)

· 综 述 ·

## 磁共振功能成像技术在老年人术后认知功能障碍中的应用进展\*

魏 晓 综述, 田国刚<sup>△</sup>审校

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

**关键词:** 老年人; 磁共振功能成像; 术后认知功能障碍

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.04.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)04-0492-03

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指术前无精神障碍的患者受围术期多种因素的影响出现神经精神并发症, 表现为情感改变、意识与认知障碍等, 以老年人常见, 成为困扰临床的一大难题<sup>[1]</sup>。近年来, 随着磁共振功能成像或功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术的日趋完善, 实现了从传统单纯显示解剖结构变化的 MRI 模式到反映细胞分子水平变化的飞跃, 为老年人术后认知功能的术前评估、诊断及效果评价开拓了新的视野, 现将其在老年人 POCD 中的应用进展作一综述。

### 1 POCD 的定义

POCD 目前没有统一的定义, 根据北美精神障碍诊断和统计手册, POCD 属于轻度的神经认知障碍, 是指术前没有精神障碍的患者, 受围术期各种因素的影响, 出现的焦虑、情感异常、认知能力减退和记忆受损等神经精神并发症。尽管 POCD 病因尚不明确, 可能涉及患者基础疾病、麻醉和手术等原因, 但老龄是 POCD 惟一确定的危险因素<sup>[2-4]</sup>。老年人的中枢神经系统随着年龄的增长发生了退行性改变<sup>[5]</sup>, 大脑质量、神经元数量减少及血管弹性减低造成血流速度减慢等因素造成老年人认知功能下降, 60 岁以后这一改变加速。但认知功能下降程度也有个体差异, 大多数老年人未表现出认知能力减退和记忆力受损等方面的临床症状, 当在麻醉、手术等多种围术期因素的作用下, 认知功能进一步恶化, 表现为 POCD。国外一项研究亦显示<sup>[7]</sup>, 60~69 岁的老年患者术后第 1 周 POCD 的发生率为 23%, 大于 70 岁的患者则为 29%, 这一结果反映了 POCD 的风险随着年龄的增加而增加。老年人中枢神经系统退行性变和血管受损等病理生理改变成为 fMRI 技术研究 POCD 的基础之一。

### 2 POCD 的诊断标准

神经心理学测试是目前临床诊断和研究 POCD 最常用的方法, 包括简易精神状态量表(mini mental state examination, MMSE)、韦氏成年人智力量表中国修订版(WAIS-RC)和洛文

斯顿作业疗法认知评定量表(LOTCA)等, 其中 MMSE 是国内最具影响的认知功能障碍诊断和筛选工具之一, 可检查患者定向力、注意力、回忆、语言和即刻记忆力等。不过这些神经心理学测试量表评估结果受年龄、教育程度、注意力等多种因素的影响, 所以评估结果的可重复性和可信度不高, 无法实现术前对 POCD 的预测性诊断, 不利于临床对老年人 POCD 的早预防、早诊断以及效果评价。

### 3 磁共振功能成像的定义和范畴

fMRI 是在常规 MRI 基础上迅速发展起来的一系列新兴的成像技术, 能够满足对人体(或动物体)的功能进行研究和检测。理论上讲, 凡是以反映组织、器官功能状态为成像目标的 MRI 技术都称之为功能性磁共振成像<sup>[7]</sup>。fMRI 技术除了能够提供高分辨率、对比度的组织结构信息, 而且可以显示人体的生理及病理生理过程, 提供动态和功能方面的信息, 实现了从传统单纯显示解剖结构变化的 MRI 模式到反映细胞分子水平变化的飞跃。目前临床上应用广泛且成熟的 fMRI 技术包括弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、灌注成像(perfusion weighted imaging, PWI)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)和血氧水平依赖(blood oxygenation level dependant, BOLD) 磁共振成像, 另外磁敏感成像、弹力成像亦属于 fMRI 的范畴, 其中血氧水平依赖 fMRI 也称为狭义的 fMRI。这些 fMRI 技术作为目前神经影像学在组织器官乃至细胞分子水平方面的功能性研究, 为老年人 POCD 的早期诊断, 减少 POCD 的发生走出开拓性的一步。

### 4 fMRI 在 POCD 的应用

**4.1 BOLD-fMRI 在 POCD 中的应用** BOLD-fMRI 以脱氧血红蛋白的磁敏感效应为基础, 当局部脑皮质在经特定的任务刺激后, 氧的摄取和血流之间产生不平衡, 去氧血红蛋白与氧合血红蛋白的比例发生改变, 造成磁场信号的强度发生改变, fMRI 通过检测这种变化对脑组织进行实时的功能成像。

\* 基金项目: 海南省卫生厅项目(琼卫 2012 PT-57)。 作者简介: 魏晓(1985—), 在读硕士, 主要从事术后认知功能障碍和围术期重要脏器保护的研究。 △ 通讯作者, Tel: 18876085354; E-mail: dr\_tgg@126.com。