

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[△] 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^[1]。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, 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, 但高龄是 POCD 惟一确定的危险因素^[2-4]。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^[5], 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^[7], 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^[7]。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 中的应用

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。

BOLD-fMRI 是脑映射和认知神经科学领域的驱动力,它已被用来作为一种非侵入性工具,通过神经血管耦合理论描述和量化脑功能^[8],目前在阿尔茨海默病、癫痫及精神分裂症等认知功能障碍疾病中得到了广泛应用。有学者对 11 例健康老年人,9 例 MCI 和 9 例阿尔兹海默病患者进行记忆编码时发现,与正常对照组相比,MCI 组和 AD 组颞叶内侧皮质的激活减低,并认为 fMRI 对 MCI 和 AD 前驱期的变化有足够的敏感性,可以做到早期诊断。Lin 等^[9]通过局部脑氧饱和度(RSO)在预测接受全髋关节置换术后发生认知功能障碍的研究后认为年龄的增加为 POCD 显著的危险因素,RSO(2%以下)预测年龄大于 50 岁患者发生 POCD 的特异度和敏感度分别为 77.8%和 86.5%。Papadopoulos 等^[10]也得出同样的结论,这也间接提供了 BOLD-fMRI 在预测 POCD 应用价值的理论依据。

4.2 PWI 在 POCD 中的应用 MRI 灌注成像可以反映组织微观血流动力学的信息,根据成像原理分为静脉团注顺磁性对比剂(如 GD-DTPA)动态增强 MRI 和动脉自旋标记技术,目前临床上广泛动态增强 fMRI,通过分析造影剂首次通过受检组织时引起组织信号强度的变化,测量出感兴趣区 rCBV、rCBF 等血流动力学参数,可在体反映其微血管灌注、血管生成程度及血管通透性。Wilson 等^[11]在对 22 例颈动脉内膜剥脱术患者进行磁共振灌注扫描后发现,29% 的患者术后 1 d 出现神经认知功能障碍,且所有认知功能障碍的患者表现出 CBF 不对称,而只有 27% 的患者没有出现认知功能障碍,推测颈动脉内膜剥脱术患者发生 POCD 和 CBF 的异常有关。同样,有研究显示心脏手术后,贫血和年龄相互作用,影响围术期患者的脑血流量和潜在的脑代谢状况,这对理解围术期脑梗死和 POCD 有重要的提示作用^[12]。正是基于老年人中枢神经系统的退行性改变和脑血流的变化,磁共振灌注成像在 POCD 研究中的作用愈发明显。

4.3 DWI 和 DTI 在 POCD 中的应用 DWI 是一种新的功能成像方法,是目前唯一能在活体进行水分子扩散运动测量的方法,并采用表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)定量描述水分子扩散运动状况。ADC 值是反映水分子整体弥散水平和弥散阻力的整体情况,影响 ADC 值大小的因素很多,细胞密度、核质比、细胞膜通透性、细胞外间隙及扩散介质黏滞性的不同,水分子的扩散速度也不同^[13]。老年人神经元数量减少和细胞外间隙扩大等多重因素,成为 DWI 研究老年人 POCD 基础。多项研究借助对老年人术前 DWI 检查,认为老年人术前存在脑缺血性病变与术后发生认知功能障碍有很高的相关性^[14-15]。国外学者 Gerriets 等^[16]在比较 106 例行选择性冠脉搭桥的患者发生远期 POCD 的评估方法后认为,DWI、年龄、生物标志物和早期神经心理床边测试和术中变量对预测远期 POCD 均具有较高的准确性。

DTI 是无创性评价脑白质纤维走行方向的有效方法,并能定量分析纤维束的完整性。各向异性分数(fractional anisotropy, FA)为弥散张量的各向异性成分与整个弥散张量的比值,是 DTI 中最常用的参数,是评价各向异性较敏感的指标。平均扩散系数(mean diffusivity, MD)是 DTI 中的另一个常用参数,反映分子整体弥散水平和弥散阻力的整体情况,类似 ADC 值。物质的结构决定性质,组织微观结构发生改变的病理过程如细胞水肿、细胞外间隙的扩大或缩小、有机组织的减少等,都可导致弥散的改变。Nanba 等^[17]通过对 70 例颈动脉内膜剥脱术的患者分别于术前、术后 1 个月行 DTI 检查,对比分析

FA 值的变化,认为颈动脉内膜剥脱术后脑过度灌注造成的脑白质损伤与 POCD 相关,推测 DTI 可以对 POCD 有一定的早期诊断作用。

4.4 ¹H-MRS 在 POCD 中的应用 ¹H-MRS 是影像学近年来发展的新技术,它能提供组织代谢物的化学信息,是目前唯一的无创性研究组织代谢、生化变化和化合物定量分析的方法。¹H-MRS 可以检测活体器官组织中 NAA、Cho、MI 及 Cr 等不同代谢产物浓度。其中 NAA 被公认是神经元的内标志物,其含量多少可反映神经元的功能状况及脑神经元细胞的完整性。而正常情况下脑白质的 Cho 含量比脑灰质高,在病理状态下,神经细胞膜、髓鞘和神经脂类崩解以及胶质细胞增生、神经细胞膜修复等因素导致 Cho 浓度升高。研究显示^[18],在 POCD 老年患者中,内侧颞叶 NAA/Cr 比值下降较明显,¹H-MRS 能无创性提供 POCD 患者脑部的代谢情况,其中 NAA/Cr 有助于 POCD 的预测。而李玉芳^[19]在研究前额叶氢质子磁共振波谱与老年患者 POCD 的关系后发现,POCD 组患者前额叶 NAA/Cr 值比非 POCD 组显著下降,推测术前额叶¹H-MRS 检测对老年患者 POCD 的发生亦有一定的预测价值。

综上所述,fMRI 可以反映大脑的神经活动水平,能提供大脑的血流情况、代谢水平、水分子的弥散、白质纤维的完整性等微观结构的动态和功能方面的信息,成为一种全新的评价术后认知功能的影像学手段,并为临床早期预测、诊断和评价 POCD 提供客观和直观的影像学依据。

参考文献:

- [1] Burkhart CS, Steiner LA. Can postoperative cognitive dysfunction be avoided[J]. Hosp Pract (Minneap), 2012, 40(1):214-223.
- [2] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery[J]. Anesthesiology, 2008, 108(1):18-30.
- [3] Evered L, Scott DA, Silbert B, et al. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic[J]. Anesth Analg, 2011, 112(5):1179-1185.
- [4] Royse CF, Andrews DT, Newman SN, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. Anaesthesia, 2011, 66(6):455-464.
- [5] O'Brien K, Hillier S, Simpson S, et al. An observational study of empirical antibiotics for adult women with uncomplicated UTI in general practice [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 59(6):1200-1203.
- [6] Laalou FZ, Carre AC, Forestier C, et al. Pathophysiology of post-operative cognitive dysfunction: current hypotheses[J]. J Chir (Paris), 2008, 145(4):323-330.
- [7] 夏黎明. 功能性磁共振诊断[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:1-3.
- [8] Li S, Eloyan A, Joel S, et al. Analysis of group ICA-based connectivity measures from fMRI: application to Alzheimer's disease[J]. PLoS ONE, 2012, 7(11):e49340.
- [9] Lin R, Zhang F, Xue Q, et al. Accuracy of regional cerebral oxygen saturation in predicting postoperative cognitive dysfunction after total hip arthroplasty: regional cerebral oxygen saturation predicts POCD[J]. J Arthroplasty,

2013,28(3):494-497.

- [10] Papadopoulos G, Karanikolas M, Liarmakopoulou A, et al. Cerebral oximetry and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing surgery for hip fractures: a prospective observational study[J]. *Open Orthop J*, 2012, 6: 400-405.
- [11] Wilson DA, Mocco J, D'Ambrosio AL, et al. Post-carotid endarterectomy neurocognitive decline is associated with cerebral blood flow asymmetry on post-operative magnetic resonance perfusion brain scans[J]. *Neurol Res*, 2008, 30(3): 302-306.
- [12] Floyd TF, McGarvey M, Ochroch EA, et al. Perioperative changes in cerebral blood flow after cardiac surgery: influence of anemia and aging[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(6): 2037-2042.
- [13] 邹艳, 康庄, 赖丽莎, 等. MR 扩散加权成像对脑胶质瘤病理分级的临床研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2008, 7(7): 705-707.
- [14] Maekawa K, Goto T, Baba T, et al. Impaired cognition preceding cardiac surgery is related to cerebral ischemic lesions[J]. *J Anesth*, 2011, 25(3): 330-336.

- [15] Knipp SC, Kahlert P, Jokisch D, et al. Cognitive function after transapical aortic valve implantation: a single-centre study with 3-month follow-up [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 16(2): 116-122.
- [16] Gerriets T, Schwarz N, Bachmann G, et al. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(8): 1095-1101.
- [17] Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, et al. Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34(5/6): 358-367.
- [18] 容雄飞. 内侧颞叶氢质子磁共振波谱在老年患者 POCD 中的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [19] 李玉芳. 前额叶氢质子磁共振波谱与老年患者术后认知功能障碍的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2010.

(收稿日期: 2013-09-20 修回日期: 2013-11-22)

· 综 述 ·

PTEN 与炎症关系的研究进展*

苏 强 综述, 李 浪[△] 审校

(广西医科大学第一附属医院心血管内科, 南宁 530021)

关键词: 第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因; 炎症; 研究进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.04.046

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)04-0494-04

第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on ten, PTEN) 是人类发现的第一个具有磷酸化酶功能的抑癌基因, 在细胞的生长发育、凋亡、迁移、信号传递等方面都起着重要的调控作用。近年来, 国内外陆续展开了 PTEN 与炎症关系的研究报道, 本文就 PTEN 的发现、结构、功能及其与炎症的关系等作一综述。

1 PTEN 的发现及其结构

1997 年 Li 等^[1] 在研究中发现, 多种肿瘤中出现了 10q23 染色体特定区域的杂合子丢失, 通过应用代表性差别分析法、外显子俘获分析法分离出一种新的基因, 对其开放性阅读框序列分析, 揭示了它可编码蛋白质酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTP), 且与张力蛋白、辅助蛋白同源, 因此将其命名为 PTEN。同年, 国外又有两个研究小组分别发现了 MMAC1 基因和 TEP1 基因, 在比较三者的 cDNA 及编码蛋白后将其归为同一基因^[2-3]。

PTEN 基因是迄今发现的惟一具有蛋白脂酶和磷酸酶活性的抑癌基因, 位于染色体 10q2313 上, 含有 9 个外显子和 8 个内含子, 全长 200 kb, mRNA 长度为 5 500 bp。PTEN 编码的蛋白产物由 403 个氨基酸组成, 相对分子质量 4.7×10^4 , 具有双特异性磷酸酶活性, 包括一个 N 端磷酸酶区域, 一个与脂质结合的 C2 区域和一个由 50 个氨基酸组成的 C 端区域。

PTEN 的 N 端有一段与细胞张力蛋白、辅助蛋白同源的序列, 含 177 个氨基酸, 为主要结构功能区; C 端由 50 个氨基酸组成, 缺失会降低 PTEN 的稳定性; C2 结构域与细胞膜相互作用, PTEN 借此连接到磷酸质膜上, 从而介导许多重要的细胞内过程, 包括膜运输、产生脂质第 2 信使、活化 GTPase、调控蛋白质磷酸化等。

2 PTEN 的功能

PTEN 编码双重底物特异性磷酸酶, 具有脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性; 并可通过其脂质磷酸酶活性催化 PIP₂ 与 PIP₃ 脱磷酸化, 从而拮抗磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 活性, 降低细胞内 PIP₃ 浓度, 进一步抑制 AKT 激活^[4]; 同时 PTEN 也可通过蛋白磷酸酶活性调节细胞的转移与粘连^[5]。此外, PTEN 尚可通过抑制 FAK、MAPK 信号通路^[6], 影响 p53/MDM2、NF-κB 信号通路^[7]; 拮抗 PRAP/mTOR 信号通路^[8] 等调控细胞增殖、分化、生存、迁移并抑制凋亡。当然, PTEN 亦受到多种其他因子的调控, 包括 NEDD4-1 通过泛素化蛋白体降解途径调节 PTEN^[9], BMP 通过 RAS/ERK 信号通路抑制 PTEN 表达^[10], IGF-1 可以通过抑制 PTEN 磷酸化, 激活 PI3K/AKT, 在肿瘤发生中发挥着重要作用^[11]。

3 PTEN 在炎症中的作用

PTEN 首先在肿瘤中被广泛研究, 发现其可通过诱导细胞

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81260042)。 作者简介: 苏强 (1983-), 博士, 主要从事冠心病介入治疗及其防治工作。 △ 通讯作者, Tel: (0771) 5331171; E-mail: drlilang@163.com。