

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.06.032

# 术后认知功能障碍的研究进展\*

都义日<sup>1</sup>综述,米卫东<sup>2△</sup>审校

(1. 内蒙古医科大学附属医院麻醉科,呼和浩特 010050;2. 中国人民解放军总医院麻醉手术中心,北京 100853)

**[摘要]** 术后认知功能障碍(POCD)是指麻醉手术患者持续存在的记忆力、抽象思维、定向力障碍,同时伴有社会活动力减退,即术后人格、社交能力、认知能力和技巧改变。POCD 已成为老年人的主要健康问题。此外,人们迫切想探索麻醉剂暴露与 POCD 发病和进展之间的潜在关系。有不少文献报道了麻醉、手术和长期认知功能之间可能存在着一定的关联。现对 POCD 相关信号通路与手术、麻醉及其他因素对 POCD 的影响进行概述,为临床医生的治疗及进一步全面研究提供理论依据。

**[关键词]** 认知障碍;信号传到;手术后并发症;麻醉

**[中图分类号]** R614

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)06-1021-04

术后认知功能障碍(postoperative cognitive function, POCD)是一种记忆力、集中力和信息处理能力方面发生障碍及人格发生改变的神经受损疾病<sup>[1]</sup>。POCD 的症状从轻度记忆丧失到无法集中或处理大脑接收到的信息,从而严重影响患者(尤其是老年患者)的生活质量<sup>[2]</sup>。手术能够激活交感神经,从而使突触前神经末梢肾上腺髓质和去甲肾上腺素类儿茶酚胺分泌增加,引起心动过速及高血压,对心血管系统造成一定的影响;另一方面,手术影响下丘脑-垂体-肾上腺轴激素分泌,使得碳水化合物、蛋白质、脂肪、盐和水的平衡紊乱,这可能是导致 POCD 的潜在因素<sup>[3]</sup>。研究显示,炎症及相关信号通路与 POCD 之间具有一定的关联<sup>[4]</sup>。麻醉剂能引起免疫学和血液学变化,包括细胞因子产生及急性期反应中嗜中性粒细胞白细胞增多和淋巴细胞增殖。细胞因子白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 IL-6,从活化的白细胞、成纤维细胞和内皮细胞中释放出来,激活如核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等信号通路,在免疫系统炎症反应中起重要作用<sup>[5]</sup>。笔者将对 POCD 相关信号通路及手术、麻醉及其他因素对 POCD 的影响进行综述。

## 1 POCD 相关信号通路

### 1.1 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路

AMPK 是由  $\alpha$ 、 $\beta$  及  $\gamma$  亚单位组成的,对于脂肪、肝脏葡萄糖、食物摄取及体质量调节等机体能量平衡调节方面发挥关键作用的三聚体复合物<sup>[6]</sup>。研究表明,当 AMPK 活性被抑制时,NAD<sup>+</sup>合成酶的活性降低,导致 NF- $\kappa$ B 的活性受到抑制,进而影响其与 DNA 结合,促进炎症反应发生,加速 POCD 的进程<sup>[7]</sup>。王彬

等<sup>[8]</sup>通过电针预处理老龄大鼠 POCD 机制的研究发现,海马 AMPK 信号通路的激活参与了电针预处理改善老龄大鼠 POCD。

**1.2 转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )-Smad 蛋白信号通路** TGF- $\beta$ -Smad 信号通路是细胞内多种病理过程的共同信号通路,且其过度激活参与了脑部疾病如阿尔茨海默病的发生<sup>[9]</sup>。TIAN 等<sup>[10]</sup>研究提示,实施肝左叶切除手术的大鼠导致 POCD 发生的同时,IL-17A 水平增高,促进转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )-Smad 信号通路激活及  $\text{A}\beta_{1\sim 42}$  表达增强。给予 IL-17A 拮抗剂则会逆转这种现象,TGF- $\beta$ -Smad 信号通路参与手术致 POCD 进程。

**1.3 NF- $\kappa$ B 信号通路** NF- $\kappa$ B 作为早期转录因子,其激活不需要新翻译出的蛋白进行调控。许多参与免疫反应的早期和炎症反应各阶段的分子都受 NF- $\kappa$ B 的调控<sup>[11]</sup>。YU 等<sup>[12]</sup>研究远志皂苷对老年大鼠脾脏 POCD 的保护作用表明,老年大鼠脾切除术后可以激活两条不同的炎症信号通路:TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 和 TLR4/TRIF/NF- $\kappa$ B,进而激活下游炎症因子,导致海马内小胶质细胞激活、炎症因子水平增高,造成 POCD,提示 NF- $\kappa$ B 信号通路参与手术致 POCD 进程。

**1.4 PI3Ks 信号通路** PI3K/AKT/mTOR 信号通路控制着众多在肿瘤发生、发展中至关重要的细胞生物学过程,包括细胞凋亡、转录、翻译、代谢、血管新生及细胞周期的调控<sup>[13]</sup>。PI3K/AKT 信号通路可促进 NF- $\kappa$ B 的转录。通常认为 AKT 是细胞存活和正常代谢的重要调节因素,但哺乳动物 mTOR 通路在阿尔茨海默病的认知障碍中具有重要意义<sup>[14]</sup>。

## 2 手术与 POCD

手术本身可能是认知功能障碍的危险因素。

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81371204,81671039,81471119)。作者简介:都义日(1978—),副主任医师,副教授,主要从事重症患者麻醉研究。△ 通信作者,E-mail:mwd1962@sina.com。

FEINKOHL 等<sup>[15]</sup>将麻醉后的大鼠进行脾切除术,结果发现脾切除大鼠出现认知功能障碍,后续机制研究表明与海马神经胶质细胞活化和炎症的生物化学标记物相关。有研究对 16 个月的小鼠全身麻醉后进行肝叶切除术,结果发现手术组小鼠发生学习和记忆障碍,并且神经胶质增生、 $\beta$ 淀粉样蛋白积聚、tau 蛋白磷酸化增加<sup>[16]</sup>。值得注意的是,只进行麻醉的大鼠没有显示炎症标志物的变化,这些结果表明,手术导致的中枢神经炎症是影响 POCD 的一个主要因素。临床研究发现认知功能障碍是心脏手术常见的术后并发症之一,有研究证实,心肺转流是认知衰退和痴呆的危险因素。接受心脏手术的患者存在多种有关 POCD 发病的危险因素,包括灌注不足、脑栓塞、心房颤动、心肌缺血、全身炎症反应及预先存在的脑损伤或认知障碍,这些都可能造成患者认知障碍的易感性加剧<sup>[17]</sup>。

### 3 麻醉与 POCD

由于全身麻醉剂的脂溶性较强,所以,进入脑中的全身麻醉剂易溶解于细胞膜,穿透细胞器,作用于多个受体、离子通道、第二信使系统和细胞骨架成分。越来越多的在体外培养细胞、啮齿动物和非人灵长类动物进行的研究表明,全身麻醉剂对未成熟和老化的大脑可能具有神经毒性<sup>[18]</sup>。老年人的术后认知衰退已经成为主要的健康问题,有报道了有关麻醉在术后认知功能下降中的作用,麻醉剂种类、麻醉药物剂量等与 POCD 发病和疾病进展之间的潜在关系越来越受到关注。

然而,麻醉与 POCD 的具体机制尚不清楚。有些研究认为,麻醉剂是 POCD 的主要诱因,包括直接毒性、钙离子动态变化、全身炎症效应、神经干细胞功能受年龄敏感性抑制、内源性神经变性过程的加速及半胱天冬酶的活化等<sup>[19]</sup>。细胞培养研究表明,挥发性麻醉药(异氟烷、七氟醚、地氟烷)能够诱导凋亡并增加  $\beta$  淀粉样蛋白的形成<sup>[20]</sup>。在动物模型中,DONG 等<sup>[21]</sup>发现七氟烷能够增加  $\beta$  淀粉样蛋白,此外,随着地氟烷剂量增加, $\beta$  淀粉样蛋白寡聚化程度也增强。另一项研究表明,异氟烷是促进  $\beta$  淀粉样蛋白前体蛋白切割酶(BACE)活性和  $\beta$  淀粉样蛋白沉积的药物<sup>[22]</sup>。

Tau 蛋白是稳定轴突微管的微管相关蛋白,它主要存在于脑和脊髓。Tau 蛋白的磷酸化与神经元死亡相关,并在一定程度上参与神经变性疾病的发生与发展<sup>[23]</sup>。研究人员发现,在发生术后认知功能衰退的患者中观察到 Tau 蛋白浓度增加。此外,在非心脏手术患者中观察到血清 Tau 蛋白增加与脑梗死之间存在相关性<sup>[24]</sup>。由于 Tau 高磷酸化是阿尔茨海默病脑神经病理学标志物之一,所以,推测 Tau 过磷酸化可能是 POCD 或阿尔茨海默病的发病机制<sup>[25]</sup>。尽管麻

醉和 Tau 蛋白变化有联系,但 Tau 蛋白磷酸化并不是麻醉本身引起的,而是麻醉中低温抑制了磷酸酶活性并继发 Tau 蛋白过度磷酸化,这也许与 POCD 发生相关<sup>[26]</sup>。因此,麻醉期间的体温控制(适度降低体温)可以完全逆转 Tau 过度磷酸化,并且它可以仅提供对认知障碍的部分保护。这种现象有两种可能的解释:一个是麻醉诱导的 Tau 过度磷酸化是 POCD 的关键因素;另一种可能性是,如果体温在麻醉期间保持在正常水平,则通过反转 Tau 过度磷酸化对脑神经发挥潜在的保护作用<sup>[27]</sup>。大部分研究表明,在低温条件下,许多麻醉剂可以促进微管相关蛋白 Tau 过度磷酸化,正常体温条件则不然<sup>[28]</sup>。然而,也有研究结果显示,丙泊酚即使在正常体温下也能够增加 Tau 磷酸化<sup>[29]</sup>。

### 4 其他因素与 POCD

POCD 常见于老年患者麻醉后,但病理生理机制大部分未被探索。SKREDE 等<sup>[30]</sup>发现,与对照组相比,术后早期发生谵妄的患者单核细胞趋化蛋白-1 浓度显著较高。动物实验还表明,大鼠 POCD 的发展与神经胶质激活及海马区内促炎细胞因子的表达有关<sup>[31]</sup>。此外,还有研究讨论了遗传因素在神经退行性疾病发病机制中的作用,即发现载脂蛋白  $\epsilon 4$  (APO- $\epsilon 4$ ) 等位基因和阿尔茨海默病之间有关联。因此, APO- $\epsilon 4$  基因可以作为 POCD 的预测因子<sup>[32]</sup>。

自噬与神经元的生存和死亡调节有关,并且与许多神经变性疾病有关。七氟烷麻醉老年大鼠中也发现了类似的作用,它通过诱导海马神经元凋亡而导致记忆障碍<sup>[33]</sup>。然而,雷帕霉素(一种自噬诱导药物)通过促进自噬改善了认知能力<sup>[34]</sup>,而自噬抑制剂(氯喹)给药能够抑制自噬促进的神经元凋亡,但却导致了记忆障碍<sup>[35]</sup>。

### 5 展 望

鉴于 POCD 病因如此复杂,笔者建议临床医生需将麻醉方案的复杂性降至最低,并根据患者的个体需要、手术刺激程度的不同和术后止痛要求,使用最低合理的有效剂量和麻醉剂浓度。此外,相关科研人员需要精心设计随机试验及观察性研究来评估麻醉剂暴露与 POCD 的影响。由于手术本身可能是 POCD 的一个促成因素,因此,在没有手术的情况下评估麻醉剂暴露的研究将更有说服力。近期研究已经对吸入性麻醉剂的淀粉样变性能力及细胞毒性进行了排序,即异氟醚比七氟烷或地氟烷具有更大的效力,从而导致钙从内质网释放并诱导细胞损伤<sup>[36]</sup>,但在 POCD 的发生率方面无显著差异。因此,何种吸入麻醉剂更有利于降低 POCD 的发病率,还需要进一步研究证实。

## 参考文献

- [1] BATISTAKI C, RIGA M, ZAFEIROPOULOU F, et al. Effect of sugammadex versus neostigmine/atropine combination on postoperative cognitive dysfunction after elective surgery[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2017, 45(5): 581-588.
- [2] BI J J, SHAN W R, LUO A L, et al. Critical role of matrix metalloproteinase 9 in postoperative cognitive dysfunction and age-dependent cognitive decline[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51817-51829.
- [3] DUBOVOY A, CHANG P, PERSAD C, et al. Forbidden Word entropy of cerebral oximetric values predicts postoperative neurocognitive decline in patients undergoing aortic arch surgery under deep hypothermic circulatory arrest[J]. *Ann Card Anaesth*, 2017, 20(2): 135-140.
- [4] KLINE R, WONG E, HAILE M, et al. Peri-Operative inflammatory cytokines in plasma of the elderly correlate in prospective study with postoperative changes in cognitive test scores[J]. *Int J Anesthesiol Res*, 2016, 4(8): 313-321.
- [5] GIACOPPO S, BRAMANTI P, MAZZON E. Triggering of inflammasome by impaired autophagy in response to acute experimental Parkinson's disease; involvement of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(15): 996-1007.
- [6] DAI C P, ZHANG X, XIE D A, et al. Targeting PP2A activates AMPK signaling to inhibit colorectal cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56): 95810-95823.
- [7] CANTÓ C, GERHART-HINES Z, FEIGE J N, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD<sup>+</sup> metabolism and SIRT1 activity[J]. *Nature*, 2009, 458(7241): 1056-1060.
- [8] 王彬, 刘志林, 陈怀龙, 等. 海马 AMPK 信号通路在电针预处理减轻老龄大鼠术后认知功能障碍中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(5): 554-558.
- [9] ZHAO J, O'CONNOR T, VASSAR R. The contribution of activated astrocytes to A $\beta$  production: implications for Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *J Neuroinflam*, 2011, 8: 150.
- [10] TIAN A, MA H, ZHANG R W, et al. Interleukin17a promotes postoperative cognitive dysfunction by triggering  $\beta$ -Amyloid accumulation via the transforming growth factor- $\beta$  (TGF $\beta$ )/Smad signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141596.
- [11] ZHANG P, WU C, HUANG X H, et al. Aspirin suppresses TNF- $\alpha$ -induced MMP-9 expression via NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways in RAW264. 7 cells[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5597-5604.
- [12] YU L Y, SUN L, CHEN S L. Protective effect of senegenin on splenectomy-induced postoperative cognitive dysfunction in elderly rats[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(4): 821-826.
- [13] KIM G D. Myricetin inhibits angiogenesis by inducing apoptosis and suppressing PI3K/Akt/mTOR signaling in endothelial cells[J]. *J Cancer Prevent*, 2017, 22(4): 219-227.
- [14] TRAMUTOLA A, TRIPLET J C, DI DOMENICO F, et al. Alteration of mTOR signaling occurs early in the progression of Alzheimer disease (AD): analysis of brain from subjects with pre-clinical AD, amnesic mild cognitive impairment and late-stage AD [J]. *J Neurochem*, 2015, 133(5): 739-749.
- [15] FEINKOHL I, WINTERER G, SPIES C D, et al. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114(7): 110-117.
- [16] LIANG B, SUN Y Q, JIANG J, et al. Correlations of plasma concentrations of  $\beta$ -amyloid peptide and S-100 $\beta$  with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing oral and maxillofacial cancer surgery [J]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2016, 25(6): 707-710.
- [17] KURNAZ P, SUNGUR Z, CAMCI E, et al. The effect of two different glycemic management protocols on postoperative cognitive dysfunction in coronary artery bypass surgery[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2017, 67(3): 258-265.
- [18] CHI Y L, LI Z S, LIN C S, et al. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(6): 1346-1354.
- [19] BILOTTA F, QEVA E, MATOT I. Anesthesia and cognitive disorders: a systematic review of the clinical evidence[J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(11): 1311-1320.
- [20] GENG Y J, WU Q H, ZHANG R Q. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: A randomized controlled trial[J]. *J Clin Anesth*, 2017, 38(5): 165-171.
- [21] DONG Y L, WU X, XU Z P, et al. Anesthetic isoflurane increases phosphorylated tau levels mediated by caspase activation and A $\beta$  Generation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39386.
- [22] XIE Z C, XU Z P. General anesthetics and  $\beta$ -amyloid protein [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 47(10): 140-146.
- [23] LEE K H, LEE S J, LEE H J, et al. Amyloid  $\beta$ 1-42 (A $\beta$ 1-42) induces the CDK2-Mediated phosphorylation of Tau through the activation of the mTORC1 signaling pathway while promoting neuronal cell death[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10(1): 229.
- [24] DONG D W, ZHANG Y S, YANG W Y, et al. Hyperphosphorylation of tau protein in the ipsilateral thalamus after focal cortical infarction in rats[J]. *Brain Res*, 2014,

- 1543(3):280-289.
- [25] SHEN W Z, LU K L, WANG J W, et al. Activation of mTOR signaling leads to orthopedic surgery-induced cognitive decline in mice through  $\beta$ -amyloid accumulation and tau phosphorylation[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4):3925-3934.
- [26] PLANEL E, RICHTER K E, NOLAN C E, et al. Anesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(12):3090-3097.
- [27] XIAO H B, RUN X Q, CAO X, et al. Temperature control can abolish anesthesia-induced tau hyperphosphorylation and partly reverse anesthesia-induced cognitive impairment in old mice[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 67(7):493-500.
- [28] TOURNISSAC M, VANDAL M, FRANÇOIS A, et al. Old age potentiates cold-induced tau phosphorylation: linking thermoregulatory deficit with Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 50(1):25-29.
- [29] HUANG C X, NG O T, HO Y S, et al. Effect of continuous propofol infusion in rat on Tau phosphorylation with or without temperature control[J]. *J Alzheim Dis*, 2016, 51(1):213-226.
- [30] SKREDE K, WYLLER T B, WATNE L O, et al. Is there a role for monocyte chemoattractant protein-1 in delirium? Novel observations in elderly hip fracture patients[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8:186.
- [31] JIANG P, LING Q, LIU H B, et al. Intracisternal administration of an interleukin-6 receptor antagonist attenuates surgery-induced cognitive impairment by inhibition of neuroinflammatory responses in aged rats[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3):982-986.
- [32] GEMPP E, LOUGE P, DE MAISTRE S, et al. Neuron-specific enolase and S100B protein levels in recreational scuba divers with neurological decompression sickness[J]. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 2014, 44(1):26-29.
- [33] SAHANI M H, ITAKURA E, NOBORU M. Expression of the autophagy substrate SQSTM1/p62 is restored during prolonged starvation depending on transcriptional up-regulation and autophagy-derived amino acids[J]. *Autophagy*, 2014, 10(3):431-441.
- [34] ZHANG X M, ZHOU Y F, XU M M, et al. Autophagy is involved in the sevoflurane Anesthesia-Induced cognitive dysfunction of aged rats[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153505.
- [35] FERNANDEZ A F, LOPEZ-OTIN C. The functional and pathologic relevance of autophagy proteases[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1):33-41.
- [36] KRAYCHETE D C, SAKATA R K, LANNES L D, et al. Postoperative persistent chronic pain: what do we know about prevention, risk factors, and treatment[J]. *Rev Bras Anesthesiol*, 2016, 66(5):505-512.
- (收稿日期:2018-10-28 修回日期:2018-12-25)
- 
- (上接第 1020 页)
- stimulation syndrome: Current status[J]. *Med J Armed Forces India*, 2014, 70(1):58-63.
- [21] JEE B C, SUH C S, KIM Y B, et al. Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 70(1):47-54.
- [22] 王兰, 赵义清. 卵巢过度刺激综合征临床相关研究进展[J]. *发育医学电子杂志*, 2015, 3(2):116-120.
- [23] TANG H, MOURAD S, ZHAI S D, et al. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome[J]. *Coch Datab Syst Rev*, 2016, 11:CD008605.
- [24] JEE B C, SUH C S. Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyper stimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 70(1):47-54.
- [25] VENETIS C A, KOLIBIANAKIS E M. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyper stimulation syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *Fertile Sterile*, 2011, 95(1):162-164.
- [26] 赵玲玲, 樊丽莎. 多囊卵巢综合征的诊断学现状[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(1):162-164.
- [27] LAXENAIRE M C, CHARPENTIER C, FELDMAN L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1994, 13(3):301-310.
- [28] BELLOMO R, BION J, FNFER S, et al. Open letter to the Executive Director of the European Medicines Agency concerning the licensing of hydroxyethyl starch solutions for fluid resuscitation[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(3):595-600.
- [29] MARGRAF A, HERTER J M, KUEHNE K, et al. 6% Hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) diminishes glycolyx degradation and decreases vascular permeability during systemic and pulmonary inflammation in mice[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):111.
- [30] OH H W, LEE J H, KIM J T. Safety of hydroxyethyl starch 130/0.4 in paediatric cardiac patients - a reply[J]. *Anaesthesia*, 2018, 73(5):651-652.
- (收稿日期:2018-10-12 修回日期:2018-12-26)