

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.20.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220630.1505.016.html\(2022-07-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220630.1505.016.html(2022-07-01))血清 PTGS2 水平对老年髋关节置换术后
认知功能障碍的诊断价值*冯 兰^{1,2,3}, 袁纪芸^{1,2,3}, 廖 妍^{1,2,3}, 罗美琪^{1,2,3}, 刘宏锦^{1,2,3}, 段晓霞^{1,2,3△}

(1. 西南医科大学附属医院麻醉科, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学麻醉学实验室, 四川泸州 646000; 3. 西南医科大学麻醉学系, 四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 探讨前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2) 是否可作为老年患者术后认知功能障碍 (POCD) 发生的预警指标, 为 POCD 的诊断寻找一种全新的、灵敏的、客观的生物学标志物。**方法** 选择 2021 年 1—8 月于西南医科大学附属医院拟在全身麻醉下行人工全髋关节置换术的 80 例老年 (≥ 65 岁) 患者为试验组, 另选取 20 例符合纳入标准的非手术健康者作为对照组, 于术前 1 d 和术后 7 d 进行神经认知功能测试, 运用 Z 值法将手术患者进一步分为 POCD 组 (Z 总分 ≤ -1.96 分) 和非 POCD (NPOCD) 组。采用 ELISA 检测患者术前 1 d 和术后 7 d 外周血 PTGS2 表达水平。通过单因素和多因素 logistic 回归分析 POCD 的独立危险因素, 并通过绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 PTGS2 对 POCD 的诊断价值。**结果** 共有 67 例手术患者完成本研究, 试验组与对照组相比, 年龄、性别、体重指数 (BMI)、受教育程度、基线简易精神状态检查量表 (MMSE)、画钟测试 (CDT)、数字广度测验 (DST)、数字-符号转换测验 (SDMT)、连线测验 (TMT-A) 评分均无明显差异 ($P > 0.05$)。术后 7 d, 21 例 (31.34%) 患者发生 POCD。术前 1 d POCD 组与 NPOCD 组血清 PTGS2 表达水平无明显差异 ($P > 0.05$); 与 NPOCD 组相比, POCD 组患者术后 7 d 血清 PTGS2 表达水平明显升高 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, PTGS2 可能是 POCD 发生的独立危险因素 [$OR = 1.039$, 95% $CI(1.011, 1.067)$, $P = 0.005$], 可作为 POCD 发生的预警指标。ROC 曲线显示, 术后 7 d 血清 PTGS2 预测 POCD 的曲线下面积为 0.754, 诊断最佳阈值为 0.234 ng/mL, 灵敏度为 71.4%, 特异度为 69.6%。**结论** 术后 7 d 血清 PTGS2 表达水平升高可能是 POCD 发生的独立危险因素, 对 POCD 有一定的诊断价值, 但是否与 POCD 发生有关还需进一步研究。

[关键词] 术后认知功能障碍; 前列腺素内过氧化物合酶 2; 老年患者; 神经炎症; 全髋关节置换术**[中图分类号]** R687.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)20-3470-07Diagnostic value of serum PTGS2 level for cognitive
dysfunction after hip arthroplasty in elderly patients*FENG Lan^{1,2,3}, YUAN Jiyun^{1,2,3}, LIAO Yan^{1,2,3}, LUO Meiqi^{1,2,3}, LIU Hongjin^{1,2,3}, DUAN Xiaoxia^{1,2,3△}

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Laboratory of Anesthesiology, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. Faculty of Anesthesiology, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To explore whether prostaglandin-endoperoxide synthases 2 (PTGS2) can be used as an early warning indicator for the occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD), and to seek a new, sensitive and objective biological marker for diagnosing POCD. **Methods** A total of 80 elderly patients (≥ 65 years old) planning to undergo total hip arthroplasty under general anesthesia in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January to August 2021 were selected as the experimental group, and 20 non-operative healthy subjects meeting the inclusion criteria were selected as the control group. The neurocognitive function tests were performed on 1 d before surgery and 7 d after surgery, and the patients

* 基金项目: 四川省人力资源和社会保障厅留学人员科技活动项目择优资助项目(19058); 四川省卫生健康委员会科研课题(20PJ130); 泸州市科技项目(泸州-医科大)应用基础研究(2019LZXNYDJ36); 西南医科大学附属医院博士科研启动基金项目(19023); 大学生创新创业训练计划项目国家级(202110632062); 大学生创新创业训练计划项目西南医科大学校级(2021428); 大学生创新创业训练计划项目西南医科大学校级(2021429); 大学生创新创业训练计划项目西南医科大学校级(2021062)。作者简介: 冯兰(1995—), 在读硕士研究生, 主要从事围手术期神经认知障碍研究。△ 通信作者, E-mail: duanxiaoxia@swmu.edu.cn。

with operation were divided into the POCD group (Z total score ≤ -1.96 points) and non-POCD group (NPOCD group). ELISA was used to detect peripheral blood PTGS2 expression level on preoperative 1 d and postoperative 7 d. The independent risk factors for POCD were analyzed by the univariate and multivariate logistic regression, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic value of PTGS2 for POCD. **Results** A total of 67 surgical patients completed this study. There was no statistically significant difference in the age, gender, body mass index (BMI), education level, and scores of the baseline Mini-Mental State Examination (MMSE), Clock Drawing Test (CDT), Digit Span Test (DST), Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and Trail Making Test A (TMT-A) between the experimental group and control group ($P > 0.05$). POCD occurred in 21 cases (31.34%) on postoperative 7 d. There was no statistically significant difference in serum PTGS2 expression level on preoperative 1 d between the POCD group and NPOCD group ($P > 0.05$). Compared with the NPOCD group, the expression level of serum PTGS2 on postoperative 7 d in the POCD group was significantly increased ($P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that PTGS2 might be an independent risk factor for the occurrence of POCD [$OR = 1.039$, 95% CI (1.011, 1.067), $P = 0.005$], which could be used as an early warning indicator of POCD occurrence. The ROC curve showed that the area under the curve of serum PTGS2 on postoperative 7 d for predicting POCD was 0.754, the optimal cut-off value of diagnosis was 0.234 ng/mL, and the sensitivity and specificity were 71.4% and 69.6%, respectively. **Conclusion** Serum PTGS2 level increase on postoperative 7 d may be an independent risk factor for POCD occurrence and has a certain diagnostic value for POCD, but whether it is related to the POCD occurrence needs to be further studied.

[Key words] postoperative cognitive dysfunction; prostaglandin-endoperoxide synthases 2; elderly patients; neuroinflammation; total hip arthroplasty

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是一类以记忆力、注意力、信息处理能力及认知灵活性等下降为特征的疾病,也是 65 岁以上老年患者常见的围手术期并发症^[1-3]。随着世界范围内人口老龄化的加剧,接受手术的老年患者逐年增加,POCD 的发生备受国内外研究者关注^[4]。POCD 会延长患者住院时间,严重影响患者术后生活质量和远期转归^[5-6],甚至导致患者丧失日常生活能力,产生焦虑或抑郁^[6]。目前 POCD 尚缺乏诊断金标准,国内研究中专业的神经心理学量表评估应用最多^[7],但存在耗时长、患者依从性差等缺点,并且易受患者文化程度的影响。因此,寻找一种新的、合理的、客观的生物学标志物,对早期识别和防治 POCD 具有重要意义。

神经炎症是 POCD 发生的重要机制^[8-9],健康老年人群血脑屏障通透性普遍增高^[10],疾病状态和手术创伤引起的外周系统性炎症更容易通过血脑屏障扩展至中枢神经系统引起神经炎症,对手术患者脑脊液标本进行检测发现促炎因子水平升高^[11]。前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthases 2, PTGS2) 是多种炎性前列腺素合成过程中催化限速步骤的关键酶^[12]。啮齿类动物试验中脂多糖 (LPS) 可诱导脑组织 PTGS2 表达,升高血清和脑组织匀浆中促炎因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1 β 等^[13]水平。此外,在急性脑缺血再灌注损伤动物模型中,PTGS2 在脑梗死灶边缘、血脑屏障等部位均可见表达上调^[14-15];在蛛网膜下腔出血

(subarachnoid hemorrhage, SAH) 小鼠模型可见血脑屏障内皮细胞 PTGS2 mRNA 和蛋白表达均明显上调,表明 PTGS2 水平可反映脑损伤严重程度^[16]。与健康人群相比,阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者血清、脑脊液均发现 PTGS2 表达上调^[17]。然而,PTGS2 是否在 POCD 患者脑脊液或血清中异常表达,目前尚无相关研究报道。因此,本研究拟通过检测老年患者 (≥ 65 岁) 围手术期外周血 PTGS2 的表达变化情况,探讨外周血 PTGS2 是否可作为 POCD 发生的预警指标,有望为临床诊断 POCD 提供一种简便易行、可靠、灵敏的检测方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性观察性研究,研究对象为西南医科大学附属医院 2021 年 1—8 月拟在全身麻醉下行人工全髋关节置换术的老年患者。纳入标准:(1) 年龄 ≥ 65 岁,性别不限;(2) 美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 I~III 级;(3) 符合人工全髋关节置换术的适应证;(4) 术前简易精神状态检查量表评分:文盲 > 17 分,小学 > 20 分,中学及以上 > 24 分;(5) 患者及家属知情同意。排除标准:(1) 术前已存在认知功能障碍疾病的患者;(2) 存在心肺、肝肾等重要脏器严重损害的患者;(3) 不能配合完成血液标本采集或进行认知功能评估的患者;(4) 长期服用影响认知功能药物的患者;(5) 拒绝参加或无法沟通的患者。共纳入符合标准的 80 例患者进行研究,20 例符合纳入标准的非手术健

康对照者用于量表基线评价。本研究已在临床试验中心注册(ChiCTR2100050533),并通过西南医科大学附属医院伦理审查委员会审核(KY2021215),所有患者及健康志愿者在参与研究前均由本人或法律委托人签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

记录患者的年龄、性别、受教育程度、体重指数(BMI)和 ASA 分级;是否有长期吸烟史和长期饮酒史(本研究将 1 个月内有 20 d 吸烟超过 20 支/天,累计时间大于 10 年者定义为有长期吸烟史;每周平均饮酒量 150 mL 以上,累计时间大于 10 年者定义为有长期饮酒史);是否有高血压、心律失常、糖尿病病史;手术时间、出血量。

1.2.2 麻醉诱导

所有患者术前常规禁饮禁食,入手术室后建立静脉通道,监测无创动脉血压、心电图(ECG)、氧饱和度(SpO_2)和脑电双频指数(BIS)。全身麻醉诱导依次静脉注射盐酸戊二乙醚 0.01 mg/kg、舒芬太尼 0.3 μ g/kg、苯磺顺阿曲库铵 0.3 mg/kg、丙泊酚 1.5~2.0 mg/kg,气管插管后行机械通气,以 2%七氟烷持续吸入和瑞芬太尼 0.15 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹ 持续静脉泵注维持麻醉,维持 BIS 在 40~60,根据肌松需要追加苯磺顺阿曲库铵 0.05 mg/kg。必要时使用心血管活性药物(如多巴胺、去甲肾上腺素)控制血压和心率波动幅度在基础值的 20%。

1.2.3 手术过程

本研究纳入的手术患者均进行后外侧入路人工全髋关节置换术,手术者为骨与关节科的同一组医生,患者术前未使用任何药物,术后药物及康复治疗相同。待全身麻醉满意后,取健侧卧位,以大转子为中心于后外侧作切口,显露深筋膜,松解臀大肌股骨止点。内旋髋关节,于股骨附着处切断梨状肌及联合肌腱。屈膝、屈髋、内收、内旋使髋关节脱位,显露小转子。截断股骨颈,取出股骨头,用髋臼锉锉至髋臼顶和壁周围松质骨出血,固定髋臼外杯,放入聚乙烯髋臼内杯。扩髓,安放股骨头、股骨颈假体并评估髋关节活动度。冲洗,放置引流管,逐层缝合。

1.2.4 神经心理学量表评估及研究对象分组

术前 1 d 和术后 7 d 由受过专业训练的规范化培训医生对所有纳入研究对象进行神经心理学测试,包括简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、画钟测试(Clock Drawing Test, CDT)、数字广度测验(Digit Span Test, DST)、数字-符号转换测验(Symbol Digit Modalities Test, SDMT)及连线测验(Trail Making Test A, TMT-A),用于评估患者学习、记忆、注意力及执行功能。为了确定认知功能的正常参考值,招募了 20 例未接受手术的健康受试者作为对照组,并根据年龄、性别和受教

育程度进行匹配,间隔 7 d 评估两次认知功能,计算基线评分的标准差。在重复的神经心理学测试中存在的学习效应,被计算为从基线到第 2 次评估的平均变异。采用国际术后认知功能障碍研究 1(ISPOCD1)确定的“Z 评分”法进行评估,将手术患者分为 POCD 和非 POCD(NPOCD)组。每一项神经心理测试得分减去基线得分和学习效果,再将其差值除以对照组基线得分的标准差即为 Z 分数,各亚测试复合 Z 分数 ≤ -1.96 分或至少有 2 个亚测试的 Z 分数 ≤ -1.96 分(当测试结果分数下降代表认知功能下降)即可诊断为 POCD^[18]。

1.2.5 标本采集及 PTGS2 表达水平检测

分别于术前 1 d、术后 7 d 两个时间点,经肘静脉抽取患者静脉血 5 mL,保存于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管内。血液标本在 4 $^{\circ}$ C 下静置分层后,以 3 000 \times g 离心 15 min,取上清液于 -80 $^{\circ}$ C 保存。采用双抗体夹心酶标免疫分析法测定血清 PTGS2 表达水平,所用试剂盒为人 PTGS2 ELISA 试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号 SEKH-0413),标本处理及检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析。连续变量采用 Shapiro Wilk 法进行正态性检验。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料用中位数及其四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。单变量和多变量 logistic 回归分析 POCD 的危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 PTGS2 对 POCD 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组的临床基本特征及基线认知功能比较

本研究共纳入 80 例患者,其中 5 例拒绝参与术后神经认知评估,5 例未完成神经认知评估,2 例未采集血液标本,1 例血液标本溶血。最终完成研究并纳入统计学分析共 67 例。试验组与对照组相比,年龄、性别、BMI、受教育程度、基线 MMSE、CDT、DST、SDMT、TMT-A 均无明显差异($P > 0.05$),见表 1。

2.2 POCD 组与 NPOCD 组的临床基本资料比较

试验组 67 例患者中,21 例术后 7 d 发生 POCD, POCD 发生率为 31.34%;受教育程度为小学或文盲的患者有 39 例,其中 17 例术后 7 d 发生了 POCD, POCD 发生率为 43.59%;术中失血量 > 400 mL 的患者有 14 例(20.9%),其中有 9 例术后 7 d 发生了 POCD, POCD 发生率为 64.29%。两组 BMI、基线 MMSE、DST、CDT、SDMT 及 TMT-A 评分,血清

PTGS2 表达水平,长期饮酒史、心律失常及高血压病史均无明显差异($P > 0.05$);与 NPOCD 组相比,POCD 组患者年龄更大,受教育程度更低,手术时间更长,失血量大于 400 mL 的患者占比更高(42.86%),有糖尿病史患者占比更高(28.57%),但男性(23.81%)和有长期吸烟史(9.52%)患者占比较低($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同时间点 POCD 组与 NPOCD 组血清 PTGS2 水平比较

与术前 1 d 相比,POCD 组术后 7 d 血清 PTGS2 表达水平明显升高($P < 0.05$),NPOCD 组术前 1 d 与术后 7 d 血清 PTGS2 表达水平无明显差异($P > 0.05$);与 NPOCD 组相比,POCD 组术后 7 d 血清 PTGS2 表达水平明显升高($P < 0.05$),见表 3。

表 1 试验组与对照组的临床基本特征及基线认知功能比较

临床特征与认知评分	试验组($n=67$)	对照组($n=20$)	P
年龄[M(P_{25} , P_{75}),岁]	67.0(65.0,71.0)	66.5(65.0,69.5)	0.122
性别(男/女, n/n)	32/35	7/13	0.314
BMI[M(P_{25} , P_{75}), kg/m^2]	26.0(25.0,26.5)	25.75(25.0,26.5)	0.202
受教育程度中学及以上占比[$n(\%)$]	28(41.79)	11(55.00)	0.297
基线 MMSE[M(P_{25} , P_{75}),分]	28.0(27.0,28.0)	28.0(27.0,28.8)	0.647
基线 DST[M(P_{25} , P_{75}),分]	15.0(13.0,15.0)	14.0(13.0,15.0)	0.321
基线 CDT[M(P_{25} , P_{75}),分]	3.0(2.0,3.0)	3.0(2.0,3.0)	0.664
基线 SDMT[M(P_{25} , P_{75}),分]	34.0(30.0,35.0)	31.5(28.0,33.0)	0.071
基线 TMT-A[M(P_{25} , P_{75}),分]	41.0(39.0,42.0)	42.0(36.0,43.0)	0.089

表 2 POCD 组与 NPOCD 组临床基本资料比较

临床基本特征	POCD 组($n=21$)	NPOCD 组($n=46$)	P
年龄[M(P_{25} , P_{75}),岁]	68.0(67.0,77.0)	67.0(65.0,70.3)	0.035
性别(男/女, n/n)	5/16	27/19	0.008
BMI(kg/m^2)	26.0(25.0,26.5)	26.5(25.4,27.0)	0.304
受教育程度中学及以上占比[$n(\%)$]	4(19.05)	24(52.17)	0.011
长期吸烟史[$n(\%)$]	2(9.52)	16(34.78)	0.030
长期饮酒史[$n(\%)$]	4(19.05)	15(32.61)	0.253
心律失常[$n(\%)$]	3(14.28)	5(10.87)	0.698
糖尿病史[$n(\%)$]	6(28.57)	5(10.87)	0.014
高血压史[$n(\%)$]	6(28.57)	7(15.22)	0.086
手术时间[M(P_{25} , P_{75}),min]	100.0(80.0,110.0)	90.0(75.0,96.2)	0.045
失血量 ≥ 400 mL[$n(\%)$]	9(42.86)	5(10.87)	0.008
基线 MMSE 评分[M(P_{25} , P_{75}),分]	27.0(27.0,28.0)	28.0(26.0,28.2)	0.786
基线 DST 评分[M(P_{25} , P_{75}),分]	15.0(13.5,15.0)	15.0(13.0,15.0)	0.465
基线 CDT 评分[M(P_{25} , P_{75}),分]	3.0(3.0,3.0)	3.0(2.0,3.0)	0.062
基线 SDMT 评分[M(P_{25} , P_{75}),分]	34.0(31.0,35.0)	32.0(29.8,35.0)	0.482
基线 TMT-A 评分[M(P_{25} , P_{75}),分]	40.0(37.5,42.0)	41.0(39.0,42.0)	0.528
基线 PTGS2[M(P_{25} , P_{75}),ng/mL]	0.201(0.172,0.232)	0.209(0.196,0.230)	0.398

2.4 单因素及多因素分析

单因素分析显示,年龄、性别、受教育程度、吸烟史、糖尿病史、手术时间、术中失血量(≥ 400 mL)及术后 7 d 血清 PTGS2 水平可能是 POCD 的危险因素($P < 0.05$)。将上述潜在风险因素纳入单变量和多变量 logistic 回归分析。单变量 logistic 回归分析显示,术后 7 d 血清 PTGS2 表达水平是 POCD 的危险因素

[$OR = 1.025, 95\%CI(1.010, 1.041), P < 0.001$]。多变量 logistic 回归分析显示,术后 7 d 血清 PTGS2 表达水平是 POCD 的独立危险因素[$aOR = 1.039, 95\%CI(1.011, 1.067), P = 0.005$],见表 4。

2.5 术后 7 d 血清 PTGS2 表达水平对 POCD 的诊断价值

ROC 曲线显示,术后 7 d 血清 PTGS2 表达水平

的曲线下面积(AUC)=0.754($P<0.01$)。术后 7 d 血清 PTGS2 用于检测 POCD 的阈值为 0.234 ng/mL,所对应的灵敏度为 71.4%,特异度为 69.6%,见图 1。

表 3 POCD 组与 NPOCD 组不同时间点 PTGS2 表达水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]

组别	n	术前 1 d	术后 7 d	P
POCD 组	21	0.201(0.172,0.232)	0.291(0.221,0.290)	<0.001
NPOCD 组	46	0.209(0.196,0.230)	0.219(0.193,0.249)	0.261
P		0.398	<0.001	

表 4 多变量 logistic 回归分析 POCD 的影响因素

变量	aOR(95%CI)	P
年龄(岁)	0.927(0.795,1.081)	0.036
性别(男/女,n/n)	0.184(0.017,2.018)	0.166
受教育程度		
文盲	1(参照)	
小学	1.432(0.117,17.476)	0.778
初中	0.240(0.005,10.764)	0.462
高中	0.348(0.020,6.041)	0.469
长期吸烟史	3.467(0.242,49.717)	0.360
糖尿病史	0.171(0.028,1.033)	0.054
高血压史	3.593(0.327,39.469)	0.296
手术时间(min)	1.037(0.975,1.103)	0.248
失血量 \geq 400 mL	0.163(0.017,1.512)	0.110
术后 7 d 血清 PTGS2 水平	1.039(1.011,1.067)	0.005

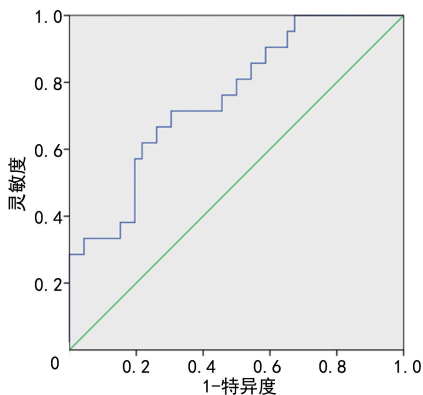


图 1 术后 7 d 血清 PTGS2 表达水平对 POCD 的诊断价值

3 讨论

本研究通过探讨髋关节置换术老年患者血清 PTGS2 表达水平与 POCD 的相关性,发现 POCD 老年患者术后 7 d 血清 PTGS2 表达水平明显升高,且 PTGS2 对 POCD 的发生具有预警价值。本研究结果显示,老年患者行髋关节置换术后 POCD 的发生率为 31.34%,该结果低于老年患者心脏手术术后 POCD 的发生率(47.7%)^[19],略高于非心脏手术术后 POCD 的发生率(25.8%)^[20],可能与髋关节置换术相较于其

他非心脏手术术中失血量更多有关^[21]。本研究术中失血量 >400 mL 的患者占 20.9%,其中有 64.29% 发生了 POCD,这与相关研究报道术中失血量多是 POCD 的危险因素一致^[22]。

研究表明,年龄是 POCD 发生的危险因素之一^[23],本研究中发生 POCD 的患者年龄更大;试验组有 39 例患者受教育程度为小学或文盲,其术后 POCD 发生率为 43.59%,与相关研究报道的受教育程度低与 POCD 发生有关一致^[24]。研究显示,术前合并糖尿病患者发生 POCD 的风险增加 1.26 倍^[25]。本研究单因素分析显示,POCD 组有糖尿病史患者占比较高。吸烟是老年人认知功能减退的重要危险因素^[26],但本研究中 POCD 组有长期吸烟史患者占比较低(9.52%),这可能与男性患者较少有关。将上述影响因素纳入最终多变量 logistic 回归分析,除年龄外,其余参数对 POCD 的发生不具有预测作用,这一结果可能与本研究样本量、纳入和排除标准、患者特征、术前合并疾病的差异及混杂因素有关。

中枢神经系统炎症反应是 POCD 发生的病理生理机制之一^[8],老年脊柱手术患者术后血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平升高与 POCD 发生有关^[27]。围手术期应激可通过激活外周及中枢神经炎症反应导致 POCD 发生,其机制可能与 PTGS2 激活小胶质细胞发挥炎症激活放大作用有关^[28]。AD 小鼠模型中发生中枢炎症及神经元凋亡与海马 PTGS2 表达上调有关,同时血清 PTGS2 表达水平上调可在一定程度反映海马 PTGS2 表达情况^[29];AD 和 MCI 患者血清、脑脊液均发现 PTGS2 上调。因此,可通过检测外周血 PTGS2 表达水平评估神经炎症反应程度,进一步反映神经认知功能的损伤情况。在 POCD、脑血管痴呆及 AD 患者均发现中枢和外周炎症因子表达上调^[30],但尚未有关于 POCD 患者外周 PTGS2 表达情况的报道。

本研究发现,围手术期应激导致髋关节置换术老年患者血清 PTGS2 表达上调,而发生了 POCD 的患者上调程度更为明显。术后 7 d 血清 PTGS2 水平用于诊断 POCD 的灵敏度为 71.4%,特异度为 69.6%,提示血清 PTGS2 对 POCD 的发生具有预警价值。研究表明,脑脊液胆碱能生物标志物胆碱乙酰转移酶(ChAT)、乙酰胆碱(ACh)等对 POCD 有一定的诊断价值^[31],但脑脊液标本采集相对复杂、创伤大,检测手段有限,且报道显示 ChAT 活性在中枢海马和外周表达情况不一致^[32],不能通过检测外周 ChAT 活性反映中枢表达情况,对于内在机制的探讨存在局限性。Meta 分析显示,脑脊液和血清炎症标志物 IL-6、TNF- α 、C 反应蛋白(CRP)等在 POCD 患者体内表达情况不一致,且特异性较低,易受很多因素干扰,用于预测 POCD 发生的价值有限^[30]。而 PTGS2 在认知损伤动物模型血清与海马神经元均表达上调^[29],因

此,外周 PTGS2 可作为后期靶向研究 PTGS2 在中枢炎症反应中所起作用的外周生物学标记物,推动 POCD 从发生机制研究到临床诊治的进程。

本研究是对血清 PTGS2 是否可作为 POCD 生物学诊断标志物的初步探索,存在因样本量不足导致的检验效能偏低的风险,且仅采集了术前 1 d 和术后 7 d 的血清标本,未进一步动态随访术后更长时间的外周血 PTGS2 水平及患者认知功能。后期会进一步扩大样本量、延长观察随访时间,采集多个时间点的血液标本及增加认知功能评估次数,以期通过开展更大样本、前瞻、对照设计的临床队列研究为 POCD 从诊断到发生机制的探讨提供更多临床数据支持,并进一步开展相应的动物实验来验证外周和中枢 PTGS2 在 POCD 发生机制中所发挥的作用。

参考文献

- [1] EVERED L, SILBERT B, KNOPMAN D S, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2018, 62(10):1473-1480.
- [2] HOVENS I B, SCHOEMAKER R G, VAN DER ZEE E A, et al. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: how to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(7):1169-1179.
- [3] SHOAIR O A, GRASSO LI M P, LAHAYE L A, et al. Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: a prospective study[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2015, 31(1):30-36.
- [4] KULASON K, NOUCHI R, HOSHIKAWA Y, et al. The beneficial effects of cognitive training with simple calculation and reading aloud in an elderly postsurgical population: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2016, 17(1):334.
- [5] 纪木火,雷蕾,杨建军. 术后认知功能障碍研究现状[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(9):918-920.
- [6] DEINER S, LIU X, LIN H M, et al. Does postoperative cognitive decline result in new disability after surgery? [J]. *Ann Surg*, 2021, 274(6):e1108-1114.
- [7] BORCHERS F, SPIES C D, FEINKOHL I, et al. Methodology of measuring postoperative cognitive dysfunction: a systematic review[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 126(6):1119-1127.
- [8] 刘健慧,胡佳勇,杜雪. 围手术期神经认知功能障碍的现状与未来[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2020, 41(1):9-18.
- [9] SKVARC D R, BERK M, BYRNE L K, et al. Post-Operative cognitive dysfunction: an exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84:116-133.
- [10] VERHEGGEN I C, DE JONG J J, VAN BOXTEL M P, et al. Increase in blood-brain barrier leakage in healthy, older adults [J]. *Geroscience*, 2020, 42(4):1183-1193.
- [11] PIKWER A, CASTEGREN M, NAMDAR S, et al. Effects of surgery and propofol-remifentanyl total intravenous anesthesia on cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation, Alzheimer's disease, and neuronal injury in humans: a cohort study[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):193.
- [12] MAHBOUBI RABBANI S M I, ZARGHI A. Selective COX-2 inhibitors as anticancer agents: a patent review (2014-2018)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29(6):407-427.
- [13] ZHAO J, BI W, XIAO S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5790.
- [14] 姚小梅,王纪佐,朱学良,等. COX-2 在脑缺血再灌注后的表达[J]. *中华神经医学杂志*, 2004, 3(3):167-169,184.
- [15] 牛建一,陈红兵. 脑缺血与 COX-2 研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2005, 4(2):209-211.
- [16] TSO M K, TURGEON P, BOSCHE B, et al. Gene expression profiling of brain endothelial cells after experimental subarachnoid haemorrhage[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):7818.
- [17] ANDREADOU E G, KATSIPI S G, TSOLAKI M, et al. Involvement and relationship of bacterial lipopolysaccharides and cyclooxygenases levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 357:577561.
- [18] SILBERT B S, EVERED L A, SCOTT D A. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113(5):784-791.
- [19] 穆东亮,王东信,李立环,等. 冠状动脉旁路移植手术后早期谵妄与认知功能障碍的关系[J]. 北

- 京大学学报(医学版),2011,43(2):242-249.
- [20] EVERED L A, SILBERT B S. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery [J]. *Anesth Analg*,2018,127(2):496-505.
- [21] ZHU S H,JI M H,GAO D P, et al. Association between perioperative blood transfusion and early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following total hip replacement surgery[J]. *Ups J Med Sci*,2014,119(3):262-267.
- [22] WU J,YIN Y,JIN M, et al. The risk factors for postoperative delirium in adult patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021,36(1):3-14.
- [23] RUNDSHAGEN I. Postoperative cognitive dysfunction[J]. *Dtsch Arztebl Int*,2014,111(8):119-125.
- [24] 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.
- [25] FEINKOHL I, WINTERER G, PISCHON T. Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*,2017,33(5):e2884.
- [26] 邓娟,周华东,李敬城,等. 吸烟与老年人认知功能障碍(英文)[J]. *中国临床康复*,2005(4):228-230.
- [27] 郭昌军,洪荣华. 老年脊柱手术患者血清炎症细胞因子水平与术后认知功能障碍的关系[J]. *中国老年学杂志*,2019,39(8):1876-1879.
- [28] 马競,王菲菲,彭勉. 帕瑞昔布对肝部分切除术老年大鼠海马炎症反应的影响[J]. *临床麻醉学杂志*,2017,33(3):286-289.
- [29] CHENG O, LI Z, HAN Y, et al. Baicalin improved the spatial learning ability of global ischemia/reperfusion rats by reducing hippocampal apoptosis [J]. *Brain Res*, 2012, 1470: 111-118.
- [30] LIU X L, YU Y, ZHU S M. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (4): e0195659.
- [31] CHEN L, ZHANG S, TIAN W, et al. Cerebral spinal fluid cholinergic biomarkers predict postoperative cognitive dysfunction in aged patients: a prospective, observational, single center study[J]. *J Clin Anesth*,2020,62:109743.
- [32] KARAMI A, DARREH-SHORI T, SCHULTZBERG M, et al. CSF and plasma cholinergic markers in patients with cognitive impairment [J]. *Front Aging Neurosci*,2021,13:704583.

(收稿日期:2022-01-26 修回日期:2022-05-22)

(上接第 3469 页)

- 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者的临床病理特征及预后[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020,45(8):916-922.
- [17] WÓJCIK K, WAWRZYCKA-ADAMCZYK K, WŁUDARCZYK A, et al. Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry[J]. *Clin Rheumatol*,2019,38(9):2553-2563.
- [18] FRARY E C, HESS S, GERKE O, et al. ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography combined with computed tomography can reliably rule-out infection and cancer in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis suspected of disease relapse [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (30):e7613.
- [19] WU M, REN J, LUO Y. Hypertrophic spinal pachymeningitis caused by ANCA-associated vasculitis revealed by ¹⁸F-FDG PET/CT: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (3):e24388.
- [20] Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis[J]. *N Engl J Med*,2005,352:351-361.
- [21] SMITH R M, JONES R B, SPECKS U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*,2020,79(9):1243-1249.
- [22] 张爱萍,孔慧娟,张英为. 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎的治疗进展[J]. *中国免疫学杂志*,2021,37(22):2786-2790.

(收稿日期:2022-02-09 修回日期:2022-06-16)