DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2014.01.037

麻醉与老年患者术后认知功能障碍的研究进展

陈 琛 综述 徐光红,李元海 审校

摘要 术后认知功能障碍(POCD)是手术麻醉后一种常见的并发症,是麻醉学和认知神经科学研究的热点,但其发病机制至今尚未清楚。越来越多的证据表明麻醉可以导致或增加老年患者 POCD 的发生风险,而且老年患者术后阿尔茨海默病(AD)的发生与麻醉的潜在关系也是近年来的研究热点。现主要从麻醉药物、麻醉方法等方面对麻醉与老年患者包括 POCD 与 AD 在内的术后认知功能改变的关系作一综述,为临床麻醉方案实施及 POCD 防治提供参考,减少老年患者术后并发症的发生,促进患者的恢复。

关键词 麻醉;术后认知功能障碍;发病机制
中图分类号 R 614
文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)01-0133-04

近年来麻醉方法与术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction,POCD)的关系逐渐成为研究热点[1],即麻醉方法选择是否会导致术后老年患者认知功能障碍,以及不同的麻醉方法是否对术后老年患者认知功能障碍的发生率产生不同的影响,这与麻醉方式及麻醉药物的选择有直接关联。文献[2]报道显示不同的麻醉方式、麻醉药物对老年术后早期认知功能障碍有不同的影响,POCD 可影响疾病的恢复、延长住院时间、降低生活质量、增加死亡率、加重社会经济负担等。现总结近年来国内外文献资料,对麻醉导致老年患者 POCD 的可能机制作一归纳。

2013-08-07 接收
作者单位:安徽医科大学第一附属医院麻醉科,合肥 230022
作者简介:陈 琛,女,硕士研究生;
李元海,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:liyuanhai-1@163.com

1 认知功能障碍概述

认知是机体认识和获取知识的智能加工过程,涉及学习、记忆、语言、思维、精神、情感等一系列随意、心理和社会行为。认知的基础是大脑皮层的正常功能,任何引起大脑皮层功能和结构异常的因素均可导致认知功能障碍。本文所侧重讨论的是与手术麻醉相关的认知功能障碍。

1.1 POCD POCD 是指患者在麻醉或手术后出现精神活动、人格、社交活动以及认知能力等功能的变化,表现为记忆力、注意力及语言理解能力等的损害和社交能力的降低,多见于接受大手术、急诊手术后的老年患者[3]。目前认为 POCD 是多因素相互影响、协同作用的结果,其危险因素包括年龄、受教育程度、动脉粥样硬化疾病、麻醉、手术、围术期并发症等[4]。一般认为 POCD 是在中枢神经系统退化的基础上,由手术和麻醉、多种因素联合诱发或加重的神经功能退行性改变,涉及中枢神经、内分泌和免疫 3 大系统的紊乱[5]。

1.2 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD) AD 是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病,特征性病理改变为 β-淀粉样蛋白(β-amyloid protein,Aβ)沉积形成细胞外

[17] Crescioli C, Cosmi L, Borgogni E, et al. Methimazole inhibits CXC chemokine ligand 10 secretion in human thyrocytes [J]. J Endocrinol,2007,195(1):145-55.
[18] Borgogni E, Sarchielli E, Sottili M, et al. Elocalcitol inhibits inflammatory responses in human thyroid cells and T cells [J]. Endocrinology,2008,149(7):3626-34.
[19] Williams G R. Actions of thyroid hormones in bone [J]. Endokrynol Pol,2009,60(5): 380-8.
[20] Safi S, Hassikou H, Hadri L, et al. Evaluation of bone mineral density in hyperthyroid patients before and after medical therapy [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2006,67(1):27-31.
[21] El Hadidy el H M, Ghonaim M, El Gawad S Sh, et al. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men [J]. BMC Endocr Disord, 2011,11:15.
[22] Belsing T Z, Tofteng C, Langdahl B L, et al. Can bone loss be reversed by antithyroid drug therapy in premenopausal women with Graves' disease [J]. Nutr Metab,2010,7:72.
[23] Jyotsna V P, Sahoo A, Ksh S A, et al. Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population [J]. Indian J Med Res,2012,135:36-41.
[24] 王朝迅,陈小盼. 甲亢患者治疗前后骨生化指标和骨密度变化的临床研究 [J]. 中国热带医学,2011,11(5):624-6.
[25] Dhanwal D K, Kochupillai N, Gupta N, et al. Hypovitaminosis D and bone mineral metabolism and bone density in hyperthyroidism [J]. J Clin Densitom,2010,13(4):462-6.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

老年斑和 Tau 蛋白过度磷酸化形成神经细胞内神经原纤维缠结。AD 的病因及发病机制尚未阐明,远期的术后认知功能损伤也是导致 AD 的病因之一。目前的研究多数集中于麻醉与 POCD 及 AD 的关系,并涉及一些有预警作用的标志性分子以及治疗预防措施的研究。

2 麻醉引起 POCD 的可能机制

麻醉是如何对认知功能产生作用,其确切机制仍不清楚,其更多是通过麻醉药物的作用对认知功能产生影响。吸入和静脉麻醉药均可能会导致神经系统病理改变,然而同时也可在某些方面减轻神经系统的病变。相关细胞培养和动物实验研究[6]表明,麻醉药物可能会导致神经细胞凋亡、半胱天冬酶的激活、神经变性、Aβ 的沉积,最终引起认知功能的损害,其与 AD 的发展密切相关[7]。这些均表明麻醉药物本身可能就是导致 POCD 的重要原因之一[8]。目前认为,麻醉引起术后认知功能障碍发生的可能机制涉及各种中枢胆碱能系统紊乱、各种生化标志物(如 Aβ、Tau 蛋白)、炎症反应、载脂蛋白 E 基因(apolipoprotein E,ApoE)等多个层面。

2.1 中枢胆碱能系统 乙酰胆碱(Ach)是脑内广泛分布的一种重要神经递质,参与注意力、记忆和睡眠过程,M-胆碱能突触是记忆的基础。Dickerson[9]利用 PET 放射配基显影技术检测到认知功能损伤与 Ach 受体异常改变有关。另有研究[10]表明各种吸入及静脉麻醉药物如异氟醚、七氟醚、丙泊酚甚至术中镇痛药物如吗啡、芬太尼等均可阻断烟碱型乙酰胆碱受体(nAchR)、毒蕈碱型乙酰胆碱受体(mAchR)或与之竞争性结合,从而调节认知功能。因此,POCD 的发病机制很可能是麻醉药与 AchR 相互作用产生中枢胆碱能递质传递受抑制的结果。

而随着年龄的增加,患者的中枢胆碱能系统功能逐渐减退的同时,对抗胆碱能药物的敏感性也会增加,麻醉、手术加重了这种退行性改变所致的脑功能障碍,这也是老年患者易发生 POCD 的原因之一。

2.2 Tau 蛋白 Tau 蛋白主要分布在大脑的额叶、颞叶、海马和内嗅区神经元以及外周神经的轴突内。Tau 蛋白异常过度磷酸化后,引起相关神经递质的运输、储存和释放障碍,从而导致学习记忆损害;也可引起大量神经原纤维缠结,从而导致神经元死亡和认知功能减退;还可通过消耗正常 Tau、微管相关蛋白 1(microtubule-associated protein 1,MAP-1)和微管相关蛋白 2(microtubule-associated protein 2,MAP-2)进一步破坏微管导致神经元凋亡[11,12]。

Planel et al[13]在研究中发现使用 1.0 肺泡气最低有效浓度(minimum alveolar concentration,MAC)异氟醚对小鼠麻醉 4 h,能加速其体内 Tau 蛋白过度磷酸化,导致 POCD。而 Yeh et al[14]通过果蝇在体研究提出尚未磷酸化的 Tau 蛋白比过度磷酸化 Tau 蛋白对突触的损伤更严重,而磷酸化作用可以延长果蝇的寿命。因此部分研究者认为 Tau 蛋白过度磷酸化无神经毒性作用甚至有神经保护作用。因此目前对于 Tau 蛋白神经毒性形式仍有争议,仍需进一步研究。

老年患者大脑内的 Tau 蛋白水平更易受到麻醉药物的影响,学者在对 AD 的研究中发现老年 AD 患者脑中存在大量异常修饰 Tau 蛋白,Hampel et al[15]研究表明脑脊液中的某些磷酸化 Tau(p-Tau)蛋白水平可用于 AD 与其他痴呆的鉴别诊断。Liu et al[16]发现 AD 的病变可以从一个神经元扩散到另一个神经元,扩散的是 Tau 蛋白,该发现对其治疗有提示意义。

2.3 Aβ Aβ 是 AD 患者脑中老年斑的主要成分,是诱导 AD 发生的主要病理环节。Aβ 具有神经元毒性作用,如:诱导神经元凋亡;引发神经递质失调及突触功能障碍,导致乙酰胆碱合成减少;促进炎性因子表达,诱导神经胶质细胞增生,继发中枢炎症[2,17-18]。POCD 和 AD 具有某些相同病理标记包括淀粉样蛋白沉积、星形胶质细胞增生和 Tau 蛋白磷酸化。

老年患者的 Aβ 含量往往较年轻人高,这就导致老年患者更容易出现 Aβ 的聚集,而且年龄在麻醉药物对 Aβ 的产生作用的过程中影响较大,Kar et al[19]发现老年大鼠比幼年大鼠表达更高水平的 Aβ,而且认知受损的老年大鼠对 Aβ 所介导的海马区胆碱释放的抑制作用更敏感。实验研究[20]结果显示低分子量的吸入麻醉药联合使用(氟烷联合地西泮)可增强 Aβ 的聚集,增强其细胞毒性,促进细胞凋亡。Lu et al[21]研究也发现七氟醚可以改变前体淀粉样蛋白的产生,提高 Aβ 的水平,导致神经毒性,且还发现 AD 转基因大鼠吸入七氟醚更容易出现神经损伤。现在一般认为临床浓度丙泊酚并不加速 Aβ 的聚集,而远高于临床浓度的丙泊酚可以引起 Aβ 发生寡聚化。这些结果表明麻醉药物与 POCD 的发病机制有关,同时也提示了 POCD 和 AD 的发病有潜在的联系。

2.4 炎症反应 神经炎症已经证明在中枢神经退

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

行性病变中发挥作用,并且会引起人类和动物的认知功能下降。围手术期不同的促炎细胞因子比如白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)等释放到血液中,促使了大脑中的神经胶质细胞释放产生炎症反应,这在 POCD 的发展中起到了至关重要的作用。而老年人的脑组织常常处于慢性炎症反应状态,初次激活时会使得大脑处于一个高度敏感的激活状态,麻醉会激活免疫系统,产生强烈而持久的中枢炎症应答,从而联合作用共同损伤神经元,影响认知功能。

Cibelli et al[22] 研究认为 IL-1β 与小胶质细胞相互作用不仅影响中枢神经递质的表达,还抑制海马的长时程增强作用,从而导致认知功能下降。Wu et al[23] 发现异氟醚麻醉时促进大鼠神经元中的 TNF-α、IL-1β、IL-6 释放,且异氟醚促进 AD 转基因大鼠中 TNF-α 的高水平释放,表明异氟醚促进了神经炎症反应的发生。近年来研究[24] 发现围手术期使用米诺环素能改善动物术后的行为学变化,因此有效阻断或降低炎症反应是防治 POCD 和 AD 发生发展的新途径[25]。

2.5 ApoE ApoE 有 3 个等位基因 ε2、ε3、ε4 分别编码 ApoE2、ApoE3 和 ApoE4 蛋白,其中 ε4 亚型与认知功能关系最为密切。ApoE 不仅调节脂质代谢、维持胆固醇平衡,同时也参与神经系统的正常生长和损伤后修复过程。在 AD 的病理性变化如老年斑、神经原纤维缠结、脑血管淀粉样变性中也都有 ApoE,说明 ApoE 对神经系统的生理和病理都有广泛的影响。现已证实含有等位基因 ε4 的个体易衰老,患 AD 的风险大,脑损伤后不易恢复。动物实验还证实 ApoE 与海马功能有关学习的能力相关[26]。Kofke et al[27] 发现 ApoE-ε4 基因能协同阿片类麻醉药瑞芬太尼产生边缘系统脑损害,与 POCD 可能相关。同时动物实验也表明异氟醚引起老年大鼠认知功能下降可能与 ApoE 表达上调参与有关[28]。由于各种复杂因素的干扰以及目前对 POCD 的诊断缺乏客观的指标,各研究结果尚无法证明 ApoE 与认知功能障碍的关系,尤其是等位基因 ε4 与 POCD 的关系还有待进一步证实。

2.6 分子量 部分麻醉药物按分子量大小可有如下排列:氟烷 > 异氟醚 > 七氟醚 > 异丙酚 > 硫喷妥钠 > 地西泮。核磁共振光谱研究[20] 表明较小分子量的麻醉药物如地西泮可以通过与 Aβ 肽链上的关键残基如 G29、A30 和 I31 等发生相互作用从而促进 Aβ 的聚集,相对而言,分子量较大的药物未能引起 Aβ 的聚集。

3 麻醉方式与认知功能障碍

近 30 年来,针对 Bedford[29] 提出有关全身麻醉可能是造成 POCD 原因的阐述进行了大量的研究,而麻醉方式与 POCD 的影响一直存在争议。以往认为全身麻醉较局部麻醉发生率高,但是也有一些研究认为全身麻醉与局部麻醉发生 POCD 的概率差异无显著性。

Williams-Russo et al[30] 曾进行了一项前瞻性研究,比较老年患者膝关节置换手术接受全麻及硬膜外麻醉术后认知功能的不同,采用神经心理测验评估术后认知功能,但是通过 6 个月的随访发现全麻及硬膜外麻醉对术后认知功能的影响差异无显著性。最近 Rasmussen et al[31] 进行了大样本临床研究,采用了严格的对照方法来评价术后 6 个月全身麻醉和区域麻醉对认知功能的影响,结果表明不同的麻醉方法(全身麻醉和区域麻醉)对中晚期认知功能临床结局差异无显著性,提示术后恢复早期的数小时和数天内全身麻醉与整体的认知功能下降有关。

4 年龄与认知功能障碍

年龄是目前在 POCD 的发生发展中唯一一个被广泛接受的危险因素,几乎所有的 POCD 临床研究都表明其发生与年龄相关,Laalou et al[32] 发现 60 ~ 69 岁患者术后 1 星期 POCD 的发生率为 23%,70 岁以上的为 29%,术后 3 个月,超过 70 岁的患者中 POCD 的发生率仍有 14%。

老年人的大脑在许多方面与年轻人的大脑存在着不同,包括尺寸、神经递质的类型、代谢功能以及可塑性等,使得老年人的大脑可能更容易受到麻醉介导改变的影响。年龄的增加一方面导致了机体的适应能力不断下降,而生活中的突发疾病及创伤往往要求更高的心理生理适应能力,这种不平衡可能会导致认知功能障碍更易发生[33]。

参考文献

[1] Zhang B,Tian M,Zhen Y,et al. The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans[J]. Anesth Analg,2012,114(2):410-5.

[2] Fodale V,Santamaria L B,Schifilliti D,et al. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease[J]. Anaesthesia,2010,65(4):388-

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

95.

[3] Bittner E A,Yue Y,Xie Z. Brief review: anesthetic neurotoxicity in the elderly,cognitive dysfunction and Alzheimer's disease [J]. Can J Anaesth,2011,58(2):216 – 23.

[4] Vanderweyde T,Bednar M M,Forman S A,et al. Iatrogenic risk factors for Alzheimerer's disease: surgery and anesthesia [J]. J Alzheimers Dis,2010,22 Suppl 3:91 – 104.

[5] Lombard F W,Mathew J P. Neurocognitive dysfunction following cardiac surgery [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth,2010,14(2):102.

[6] Vlisides P,Xie Z. Neurotoxicity of general anesthetics: an update [J]. Curr Pharm Des,2012,18(38):6232 – 40.

[7] Chan M T,Cheng B C,Lee T M,et al. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline [J]. J Neurosurg Anesthesiol,2013,25(1):33 – 42.

[8] Tang J,Eckenhoff M F,Eckenhoff R G. Anesthesia and the old brain [J]. Anesth Analg,2010,110(2):421 – 6.

[9] Dickerson B C. Functional magnetic resonance imaging of cholinergic modulation in mild cognitive impairment [J]. Neuropsychiatry,2006,19(3): 299 – 306.

[10] Fodale V,Quattrone D,Trecroci C,et al. Alzheimer's disease and anesthesia: implications for the central cholinergic system [J]. BJA,2006,97(4):445 – 52.

[11] de Calignon A,Fox L M,Pitstick R,et al. Caspase activation precedes and leads to tangles [J]. Nature,2010,464(7292):1201 – 4.

[12] 刘 超,闵 苏. Tau 蛋白的研究进展 [J]. 临床麻醉学杂志,2012,28(5):517 – 9.

[13] Planel E,Bretteville A,Liu L,et al. Acceleration and persistence of neurofibrillary pathology in a mouse model of tauopathy folloeing anesthesia [J]. FASEB J,2009,23(8):2595 – 604.

[14] Yeh P A,Chang C J,Tu P H,et al. Phosphorylation alters Tau distribution and elongates life span in Drosophila [J]. J Alzheimers Dis,2010,21(2):543 – 56.

[15] Hapel H,Blennow K,Shaw L M,et al. Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease [J]. Exp Gerontol,2010,45(1):30 – 40.

[16] Liu L,Drouet V,Wu J W,et al. Trans-synaptic spread of tau pathology *in vivo* [J]. PLoS One,2012,7(2):e31302.

[17] Yin L L,Li W,Chu Y Q,et al. ERK pathway activation is required for amyloid-β1-40-induced neurotoxicity of THP-1 human monocytes towards SK-N-SH neuroblastoma [J]. Brain Res,2011,1378:9-17.

[18] Blanco A,Alvarez S,Fresno M,et al. Amyloid-beta induces cyclooxygenase-2 and PGE2 release in human astrocytes in NF-κB dependent manner [J]. J Alzheimers Dis,2010,22(2):493-505.

[19] Kar S, Slowikowski S P, Westaway D,et al. Interactions between b-amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease [J]. J Psychiatry Neurosci,2004,29(6): 427 – 41.

[20] Mandal P K,Simplaceanu V,Fodale V. Intravenous anesthetic diazepam does not induce amyloid-beta peptide oligomerization but diazepam co-administered with halothane oligomerizes amyloid-beta peptide: an NMR study [J]. J Alzheimers Dis,2010,20(1):127 – 34.

[21] Lu Y,Wu X,Dong Y,et al. Anesthetic sevoflurane causes neurotoxicity differently in neonatal native and Alzheimer disease transgenic mice [J]. Anesthesiology,2010,112(6):1404 – 16.

[22] Cibelli M,Fidalgo A R,Terrando N,et al. Role of interleukin-1β in postoperative cognitive dysfunction [J]. Ann Neurol,2010,68(3):360 – 8.

[23] Wu X,Yan L,Dong Y, et al. The inhalation anesthetic isoflurane increases levels of proinflammatory TNF-α, IL-6, and IL-1β [J]. Neurobiol Aging,2012,33(7):1364 – 78.

[24] Fan L,Wang T L,Xu Y C,et al. Minocycline may be useful to prevent/treat postoperative cognitive decline in elderly patients [J]. Med Hypotheses,2011,76(5):733 – 6.

[25] 毛 煜,顾尔伟. 炎症反应在术后认知功能障碍和阿尔茨海默病中的作用 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2012,33(2):99 – 102.

[26] 张 宁,倪 普,徐凌凡,等. ApoE 基因敲除小鼠海马神经元内β淀粉样蛋白的表达变化 [J]. 安徽医科大学学报,2011,46(6):531 – 4.

[27] Kofke W A,Blissitt P A,Rao H,et al. Remifentanil-induced cerebral blood flow effects in normal humans: does and ApoE genotype [J]. Anesth Analg,2007,105(1):167 – 75.

[28] 雷富兴,丁 明,王昕辉. 异氟醚对大鼠空间记忆及海马中 ApoE(载脂蛋白 e)表达的影响 [J]. 医药前沿,2012(33):135 – 6.

[29] Bedford P D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people [J]. Lancet,1955,269(6884):259 – 63.

[30] Williams-Russo P,Sharrock N E,Mattis S,et al. Cognitive effects after epidural *vs.* general anesthesia in older adults. A randomized trial [J]. JAMA,1995,274(1):44 – 50.

[31] Rasmussen L S,Johnson T,Kuipers H M,et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients [J]. Acta Anaesthesiol Scand,2003,47(3):260 – 6.

[32] Laalou F Z,Carre A C,Forestier C,et al. Pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction: current hypotheses [J]. J Chir (Paris),2008,145(4):323 – 30.

[33] Charles E, Bouby-Serieys V, Thomas P,et al. Links between life events, traumatism and dementia: an open study including 565 patients with dementia [J]. Encephale,2006,32(5 pt 1): 746 – 52.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net