

# POCD 发病机制的研究进展

张雄军 王德明<sup>△</sup>

(南华大学附属第二医院麻醉科 湖南 衡阳 421001)

**摘要** 术后认知功能障碍(Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD)的特征性表现是麻醉和手术后认知功能的持续性下降。这种多认知领域的功能需要感觉和广泛的神经学检测来评估,由于不同的检测仪器、不同的时间点和应用不同的统计学方法,因而对 POCD 一直没有统一的定义,各 POCD 间的研究也缺乏比较性。因此,进一步阐述 POCD 的影响因素及发病机制,有利于对 POCD 的研究建立标准的检测、诊断和防治方法。

**关键词** POCD;发病机制;手术;麻醉

中图分类号 R614 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2012)10-1986-03

## Research Advance in the Pathogenesis Study of Postoperative Cognitive Dysfunction

ZHANG Xiong-jun, WANG De-ming<sup>△</sup>

(Department of Anesthesiology, The second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hunan, Heyang, 421001,China)

**ABSTRACT:** POCD is characterized by a persistent decline in cognitive function following anesthesia and surgery, identified by preoperative and postoperative cognitive testing. This testing requires a sensitive and comprehensive neuropsychological test battery assessing a variety of cognitive domains. However, the investigation and diagnosis of POCD is hampered by the absence of a consensus regarding the tests to be used as well as the operational definition of POCD. Consequently, the comparison between studies investigating POCD is difficult. Therefore, further elaboration of POCD factors and pathogenesis, will help establish standards for POCD detection, diagnosis and control methods.

**Key words:** POCD; Pathogenesis; Anesthesia; Surgery

**Chinese Library Classification(CLC):** R614 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2012)10-1986-03

### 前言

近二十几年来,随着外科手术和麻醉的快速发展,使得选择性外科手术的死亡率已经大大减低。外科治疗的焦点已经转变为减少心脏、大脑、肾脏及肺部等并发症的发生率。外科手术后引起大脑的不良后果范围广泛,表现为中风(1.5~5.2%)、谵妄(10~30%)、短期的(33~83%)及长期的(20~60%)认知功能改变<sup>[1]</sup>。外科手术后神经病学损伤的发病率、在各研究报告有很大的差异。这些差别主要是由于研究的设计(预期的或回顾性的)、手术的类型、并发症的存在、认知功能障碍定义的不同、神经心理学测验的方法及神经学评估的时间等干扰产生的。POCD 以记忆、注意力、语言理解、信息处理和社交能力的损伤为特征,虽然其认知功能下降的发展过程还是没有完全被阐明,但也取得了很大的进展。

### 1 手术因素

#### 1.1 手术前危险因素

目前大部分研究报道年龄的老化是 POCD 发生最重要的危险因素。在中老年患者中,特别是具有酗酒史的老年患者

POCD 的发生率会增加,原因是老年患者一般存在进行性的动脉粥样硬化,导致大脑自身调节的改变,使他们有患严重认知功能下降的倾向。另外老年人的大脑与年轻的大脑存在显著的差别,包括大小、容量、神经递质的类型、代谢功能和可塑性能力<sup>[2]</sup>。有研究者调查,在 67764 位心脏外科手术患者(其中 4748 名为八十多岁)中超过八十岁的老年患者的神经行为损伤的发病率为 10.2%,而小于 80 岁的患者的发病率则为 4.2%<sup>[3]</sup>。也有研究指出,受教育水平低也对外科手术后认知功能不利<sup>[4]</sup>,具体机制尚不明确。此外,先前存在认知障碍和抑郁会使患者 POCD 加重或恶化,其它疾病如外周血管病、糖尿病、全身性高血压、慢性肾功能衰竭等并发症均可引起脑血管疾病,从而增加了手术后认知功能下降的风险<sup>[5]</sup>。

最近,越来越多的学者对基因多形态性进行了研究,表明患者基因的差异也可能是 POCD 易感重要原因。有研究表明载脂蛋白 4 基因型(APOE4)是最早研究与 POCD 相关的基因变异体,但是近年的研究对 APOE4 的影响提出了质疑,并推测 APOE4 可能仅仅是改变认知的多基因变异的其中之一<sup>[6]</sup>,更有研究表明 P 选择素和 C 反应蛋白的基因变异体也与 POCD 有关<sup>[7]</sup>。

#### 1.2 术中危险因素

手术期间的炎症反应被认为时认知功能障碍的发病机制的一个重要的因素。手术期间,炎症反应的激活因素如心肺转流术、手术创伤、出血、输液和低体温等可导致认知功能下降。

作者简介:张雄军,男,硕士研究生,研究方向:POCD 的发病机制,电话:13808482692, E-mail: 317182911@qq.com

<sup>△</sup>通讯作者:王德明, E-mail: WDM1998@163.com

(收稿日期:2011-09-14 接受日期:2011-10-06)

脑部炎症中的主要参与者是各种促炎症的细胞因子(IL-1, IL-6, IL-8, TNF)、环氧合酶 2 (COX-2) 及间质金属蛋白酶类(MMP)<sup>[8]</sup>。手术中,气体微栓的形成和血小板聚集动脉粥样化的碎片、外科手术持续时间过长等均可增加 POCD 的风险。手术时的低血压和连接发生的血流灌注过少、高血糖症、过热等也可使神经系统的损伤恶化,应该尽量避免<sup>[9]</sup>。此外,手术持续时间和类型以及血管、整形和心脏手术都与 POCD 的高发生率有关<sup>[10]</sup>。

### 1.3 术后危险因素

因为 POCD 的起源和调节在最近的研究中已表明其重要性,因此术后阶段通常被忽略。在膝关节置换手术患者中,POCD 患者与认知无障碍的患者相比较,更容易出现术后并发症。这些并发症包括心肺功能障碍和出血<sup>[11]</sup>。最近的一个研究显示老年患者在非心脏手术后患有 POCD 比无认知障碍的病人相比较,前者后更容易有中度疼痛<sup>[12]</sup>。另外,适当的疼痛干预如口服止痛剂比静脉给予止痛剂对减少 POCD 发挥了重要作用。然而这种治疗并没有随机化,这表明口服止痛剂可能是减少疼痛的一个标志,认知障碍的评价限制在术后第 1 和第 2 天,因此可能是类罂粟碱的镇静效果。静脉和硬膜外给予止痛剂对术后认知行为没有不同的影响,尽管需要更多的研究、足够多的数量和标准化的方法来进行证实。术后早期的高热与心脏手术 6w 后认知下降相关<sup>[13]</sup>。然而是否因为体温本身的上升与认知障碍有关,抑或是高热显示出进行中的感染有关,目前尚未进行研究。

## 2 麻醉因素

麻醉剂广泛用于临床减缓疼痛、制动、无意识,由于其对 CNS 细胞功能的影响效率很低且无选择性,因此很难找到药物的具体靶点,此外,很难排除外科手术的影响,并缺乏合适的对照,因此,麻醉对人类认知结果的影响研究仍旧很困难。但是麻醉剂对 CNS 功能的影响研究也取得了很大的进步。由于其特殊的药理特性,麻醉剂的应用从本质上一方面能诱导急性效应,能阻止细胞水平上与相关学习和记忆的 LTP,另一方面能发挥神经保护性作用,保护患者在手术期间避免产生不悦记忆和可能导致的神经退化<sup>[14]</sup>。

### 2.1 麻醉剂的急性影响

静脉麻醉剂甲苄咪唑就能通过调节 GABAA 受体来抑制海马 CA1 区场兴奋性突触后电位的 LTP。Cheng 等利用转基因  $\alpha 5$  裸突变鼠( $\alpha 5^{-/-}$ ),表明对空间和非空间海马依赖的学习任务的 LTP 和记忆在野生株中是受损的,但是( $\alpha 5^{-/-}$ )并不受损。 $\alpha 5$  亚基在记忆过程中主要在海马中表达,且表达量与海马依赖的学习任务密切相关<sup>[15]</sup>。此外,体外实验表明使用普鲁泊福能通过 GABAA 受体抑制 CA1 LTP 的诱导作用。低浓度普鲁泊福在麻醉鼠 CA1 中能促进 LTD 的发生和 LTP 的持续损害。然而,由于普鲁泊福对 LTD 的影响,体内和体外研究存在偏差。普鲁泊福在体内能促进 LTD,但是在薄切片中没有这种作用。这种偏差可能与在实验系统和普鲁泊福剂量的差异有关。

MacIver 等检测了挥发性麻醉剂的效果,发现氟烷可抑制 CA1 椎体神经元 LTP 的诱导作用,甲氧氟烷这种作用不明显。异氟烷能阻止 LTP 和 LTD 的诱导作用,这证实了 GABAA 受

体与异氟烷对 LTP 的诱导抑制有关<sup>[16]</sup>。稀有气体氙据认为是理想的止痛麻醉剂。有学者检测了氙对鼠脊椎 C 纤维激发的电位和表面脊髓束对坐骨神经电刺激产生的 LTP 诱导。100  $\mu$ L/mL 的氙不能影响激发电位,但能阻滞 LTP 的诱导作用。这表明氙对脊髓疼痛通路没有镇痛作用,但能预防性作用<sup>[17]</sup>。

### 2.2 麻醉剂的后续影响

麻醉剂除了对记忆有急性影响,还对记忆有后续影响,这种影响取决于年龄和学习任务。但这方面的研究结果相对较少,并且缺乏一致性。早在 1993 年, Komatsu 等将鼠暴露于氟烷、恩氟烷或异氟烷 120min,然后检测其在逃避任务中的记忆。发现 22h 后所有鼠显示出对记忆功能的易化<sup>[17]</sup>。有学者研究了全身麻醉和区域麻醉在心脏和非心脏手术 3 个月后认知性能方面的影响,证实这两种技术没有差异。这个研究也被 Williams-Russo 通过在膝关节置换手术中研究全身麻醉和硬膜外麻醉而证实<sup>[18]</sup>。在具有高危因素如先前存在认知障碍或抑郁的患者在接受整形手术后,局部麻醉比全身麻醉发生 POCD 有益于患者。这些研究表明,全身麻醉引起 POCD 的可能性较小。

### 2.3 麻醉剂的神经保护作用

与麻醉可能恶化术后认知功能的结果相反,有许多学者提出麻醉剂可能具有神经保护作用。麻醉剂的神经保护作用可能与他们的药理特性,即减少或抑制神经兴奋性和增强 GABAA 受体活性有关。最初对麻醉剂神经保护的研究是戊硫代巴比妥,在心脏手术中其能改善认知结果。然而进一步的研究并不能证实巴比妥酸盐的积极有效作用。另外,也有研究表明手术后 6w 双频指数检测到的异氟烷与认知结果有较好的相关性。此外,还有学者研究了深麻醉剂对术后一年致死率,发现积累的深睡眠时间,与手术期间收缩压时间相关。总之,手术期间的麻醉管理能明显地影响术后结果。为检测和评估这些后果,需要进一步用随机试验来阐述这种特殊机制。在近几年, NMDA 受体拮抗剂在神经保护方面引起了关注,因为这些药物主要能减弱兴奋性中毒。Arrowsmith 等在冠状动脉旁路移植手术中运用 NMDA 拮抗剂瑞马西胺,并进行了随机安慰剂对照研究,这证实围手术期间给予瑞马西胺 8w 后能改善认知结果<sup>[19]</sup>。另外,麻醉剂的 NMDA 受体拮抗剂 S (+)-ketamine 用于 106 个患者的心脏手术,也表明其在 10w 后有改善认知结果的倾向,但是此试验效果不是很好,因此还需进一步研究。挥发性麻醉剂理想神经保护作用的临床前期研究的结果较理想,临床剂量就能发挥改善缺血的作用,而更高剂量则会减弱这些结果。Beirne 等在原代神经培养中发现氟烷能拮抗 NMDA 的兴奋性中毒。异氟烷在鼠体内能减少 NMDA 和 AMPA 介导的兴奋性中毒损伤,也能在器官海马培养局部缺血中减少 GABAA 受体依赖的抑郁样短暂去极化的频率<sup>[20]</sup>。麻醉剂对交感神经兴奋性的影响也可能是挥发性麻醉剂介导的神经保护作用。挥发性麻醉剂能活化 TWIK (短暂性弱内向整流  $K^+$  通道)相关的  $K^+$  通道。这些通道的活化可在整个大脑缺血和红藻氨酸诱导癫痫中发挥了神经保护作用。另外,氙、戊巴比妥、普鲁泊福也对神经保护有益。但是,体外临床前期的研究表明全身麻醉在不同细胞系中可发挥神经退化作用。对次可能解释是突触和突触外存在 NMDA 受体。在生理下突触 NMDA 受体被活化,能阻止这些

受体激活时表现出神经毒性作用。然而病理条件下、缺血和增加的谷氨酸水平主要开放含 NMDA 受体的突触外 2B 亚基。尽管这些临床前期的结果暗示麻醉剂的神经保护作用,但是用于指导临床措施实验仅仅是初步实验,且缺乏严格的对照,其确切的神经保护作用有待进一步研究。

### 3 总结和展望

外科手术后的 POCD 是一种重要的并发症,可导致生活质量的下降。尽管有很多的研究数据,但对这些数据的解释缺乏比较性,还无法形成统一的认识,因此其生理病理机制还没有清楚地确定。进一步研究阐明其发病机制有助于对 POCD 的研究建立标准的检测、诊断和防治方法。

#### 参考文献(References)

- [1] Mehta Y, Singh R. Cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22 Suppl 3:115-120
- [2] Jungwirth B, Zieglgansberger W, Kochs E, et al. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD) [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2009, 9(14): 1568-1579
- [3] Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3): 731-738
- [4] Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(6): 395-402
- [5] Kadoi Y, Saito S, Fujita N, et al. Risk factors for cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery in patients with type 2 diabetes[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129(3): 576-583
- [6] Leung JM, Sands LP, Wang Y, et al. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107 (3): 406-411
- [7] Mathew JP, Podgoreanu MV, Grocott HP, et al. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19): 1934-1942
- [8] Giovannini MG, Scali C, Prosperi C, et al. Experimental brain inflammation and neurodegeneration as model of Alzheimer's disease: protective effects of selective COX-2 inhibitors [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2003, 16(2 Suppl): 31-40
- [9] Beracochea D. Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory[J]. *ScientificWorldJournal*, 2006, 6: 1460-1465
- [10] Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003,47 (10):1204-1210
- [11] Rodriguez RA, Tellier A, Grabowski J, et al. Cognitive dysfunction after total knee arthroplasty: effects of intraoperative cerebral embolization and postoperative complications [J]. *J Arthroplasty*, 2005, 20(6): 763-771
- [12] Wang Y, Sands LP, Vaurio L, et al. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2007, 15(1): 50-59
- [13] Urban BW, Bleckwenn M, Barann M. Interactions of anesthetics with their targets: non-specific, specific or both [J]? *Pharmacol Ther*. 2006, 111(3): 729-770
- [14] Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, (9): 709-720
- [15] Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders[J]. *Curr Opin Crit Care*,2011,17(4): 376-381
- [16] Hudson AE, Hemmings HC Jr. Are anaesthetics toxic to the brain[J]? *Br J Anaesth*, 2011, 107(1): 30-37
- [17] Jildenslaj PK, Hallé n JL, Rawal N, et al.Effect of auditory evoked potential-guided anaesthesia on consumption of anaesthetics and early postoperative cognitive dysfunction: a randomised controlled trial[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 28(3): 213-219
- [18] Singh A, Antognini JF. Perioperative pharmacology in elderly patients[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010, 23(4): 449-454
- [19] Silverstein JH, Steinmetz J, Reichenberg A, et al. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: which domains are most vulnerable [J]? *Anesthesiology*,2007, 106(3): 431-435
- [20] Farag E, Chelune GJ, Schubert A, et al. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery[J]? *Anesth Analg*, 2006, 103(3): 633-640
- [24] 李强,李维佳,黄颖,等.间充质干细胞在再生障碍性贫血治疗中的应用[J].*中国组织工程研究与临床康复*, 2011,15(6):1094-1097  
Li Qiang,Li Wei-jia,Huang Ying, et al. Application of mesenchymal stem cells in the treatment of aplastic anemia [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2011,15(6):1094-1097
- [25] 杨晓红,唐旭东,许勇钢,等.转录因子 T-bet 和 GATA-3 对再生障碍性贫血免疫失衡的作用[J].*广东医学*, 2010, 31(3): 290-292  
Yang Xiao-hong, Tang Xu-dong, Xu Yong-gang, et al. Expression of T-bet/GATA-3.mRAN in peripheral blood in patients with aplastic anemia[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2010, 31(3): 290-292
- [26] Martins G A, Hutchins AS, Reiner SL. Transcriptional activators of helper Tcell fate are required for establishment but not maintenance of signature cytokine expression[J]. *J Immunol*, 2005, 175(9): 5981-5985
- [27] 和虹,邵宗鸿,何广胜,等.Th1 细胞在再生障碍性贫血发病机制中的作用[J].*中华血液学杂志*, 2002, 23: 574-577  
He Hong, Shao Zong-hong, He Guang-sheng, et al. Role of Th1 cell in the pathogenesis of aplastic anemia[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2002, 23: 574-577
- [28] 董毅,朱太岗,夏瑞祥,等.骨髓间充质干细胞细胞治疗再生障碍性贫血模型鼠的机制[J].*中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13 (36): 7138-7142  
Dong Yi, Zhu Tai-gang, Xia Rui-xiang, et al. Mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells for treating model mice with aplastic anemia [J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2009, 13(36): 7138-7142

(上接第 1968 页)