

术后认知功能障碍相关生物标记物的研究进展

韩鏐^{1,2} 董盟盟^{1,2} 孙清纯^{1,2} 韩园^{1,2} 曹君利^{1,2}

¹徐州医科大学附属医院麻醉科 221002; ²徐州医科大学江苏省麻醉学重点实验室, 江苏省麻醉与镇痛应用技术重点实验室 221004

通信作者:曹君利, Email: caojl0310@aliyun.com

【摘要】 老年患者易发生术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD),其临床特征为认知能力下降、注意力障碍及意识障碍,可导致患者术后并发症增多、住院时间延长、生活质量降低及增加医疗费用,甚至增加患者的病死率。近年来人们试图寻找 POCD 的理想生物学标记物,以减少 POCD 的发生。综述已知 POCD 生物标记物,并整合未来研究中可能相关的因素,为预防、诊断和治疗 POCD 提供依据。文章以术前预测性生物标记物和术后诊断性生物标记物为特点分类,探讨 POCD 相关的生物学标记物。POCD 的发病机制是复杂多样的,尚需开展更深入的研究来鉴别预测性和诊断性的生物标记物,为临床提供有效的预防及诊断措施。

【关键词】 术后认知功能障碍; 生物学标记物; 预测性生物标记物; 诊断性生物标记物

基金项目: 江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(SJZZ16_0290)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.06.021

Research progress of biomarkers of postoperative cognitive dysfunction

Han Liu^{1,2}, Dong Mengmeng^{1,2}, Sun Qingchun^{1,2}, Han Yuan^{1,2}, Cao Junli^{1,2}

¹Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; ²Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesiology, Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesia and Analgesia Application Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Corresponding author: Cao Junli, Email: caojl0310@aliyun.com

【Abstract】 Elderly patients are more vulnerable to postoperative cognitive dysfunction (POCD) which clinical features include cognitive deterioration, attention disorder and reduced consciousness of the environment. It can lead to more postoperative complications, longer hospital stays, lower quality of life, increased medical costs, and even increased mortality in elderly patients. In recent years, people are trying to find the ideal biological markers of POCD in order to reduce the occurrence of POCD. This review summarized the various known biomarkers of POCD and integrate possible factors for future studies so as to provide evidence for prevention, diagnosis and treatment of POCD. In this review, preoperative predictive biomarkers and postoperative diagnostic biomarkers were classified to explore the biomarkers of POCD. The pathogenesis of POCD is complex and diverse. Further studies are needed to identify predictive and diagnostic biomarkers and to provide effective preventive and diagnostic measures for the clinic.

【Key words】 Postoperative cognitive dysfunction; Biomarkers; Predictive biomarkers; Diagnostic biomarkers

Fund program: Scientific Research Innovation Project for Graduate Students of Jiangsu Universities (SJZZ16_0290)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.06.021

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是指术前无精神障碍的老年患者,在手术后出现中枢神经系统的并发症,其临床表现为意识紊乱且倾向于幻想、记忆的遗忘,或者存在社交能力及认知能力和技巧等的变化^[1]。POCD 可导致老年患者术后并发症增多、康复延迟、延长患者住院天数及增加医疗费用,甚至增加患者术后病死率,而持久、严重的认知功能障碍可明显降低

术后老年患者的生活质量,给家庭和社会带来沉重负担^[2-3]。由于 POCD 造成的医学和社会问题日益突出,做到早期发现、提前预防可能是减少 POCD 发病率的关键。

生物标记物是近年来随着免疫学和分子生物学技术的发展而提出的一类与细胞生长增殖有关的标志物,其不仅可从分子水平探讨疾病的发病机制,还可提供早期预警,很大程度上为临床医师提供了辅

助诊断的依据。根据生物标记物提取和检测的时机,将其分为预测性和诊断性生物标记物。近年来,国内外学者针对 POCD 的生物标记物进行了广泛而深入的研究,试图寻找理想的 POCD 生物学标记物。一方面可为明确 POCD 的病理机制提供线索,另一方面也有益于临床预测及诊断 POCD。本文就这个领域的研究现状及其进展进行综述,以术前预测性和术后诊断性生物标记物为特点分类,并展望未来该领域的研究发展趋势。

1 POCD 预测性生物标记物

预测性的生物标记物对于疾病的早期发现、早期预防极为重要。近年来,国内外研究中不乏对于 POCD 预测性生物标志物的积极探索,目前笔者认为,可能对于 POCD 具重要预测意义的标记物有: β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, $A\beta$)、Tau 蛋白、ApoE ϵ 4 基因以及免疫炎症相关标记物 IgM 等。详细描述如下:

1.1 $A\beta$

$A\beta$ 的异常沉积和神经元的退行性病变有关,是阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 患者脑内老年斑周边神经元变性和死亡的主要原因, $A\beta$ 的过度沉积也是认知功能下降的重要机制^[4]。现有研究表明,POCD 和 AD 之间有密切联系。基础研究发现,给小鼠持续注射 $A\beta$ 引起的 $A\beta$ 异常增高,可导致其学习和记忆损伤;且老年小鼠海马中 $A\beta$ 水平高于年轻小鼠^[5]。临床研究中也证实,胰十二指肠切除术后 24 h 发生 POCD 的患者,其血浆 $A\beta$ 水平较术前明显增高,且 POCD 组明显高于非 POCD 组^[6]。但也有研究认为,低水平 $A\beta$ 和 POCD 相关。Evered 等^[7-9]在心脏外科手术和非心脏外科手术的研究中,通过检测术前血浆或脑脊液中 $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ 水平和 POCD 之间的关系,发现术前低水平的 $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ 与术后 3 个月发生 POCD 相关;因此,术前低水平 $A\beta$ 可能是术后 3 个月 POCD 的预测因子。

1.2 Tau 蛋白

AD 的发病机制不仅与 $A\beta$ 沉积有关,还与 Tau 蛋白过磷酸化相关。Tau 蛋白分布于大脑的多个区域,过度磷酸化的 Tau 会引起脑内相关神经递质失调、大量神经元纤维缠结,进而导致记忆、学习和认知功能损害。

Planel 等^[10]在基础研究中发现,小鼠经异氟醚

麻醉 4 h 可出现体内 Tau 蛋白过度磷酸化的现象,并导致 POCD 的发生。Cata 等^[11]报道,术后认知功能下降的患者出现 Tau 蛋白过度增加。但 Evered 等^[9]并没有发现 Tau 蛋白与 POCD 之间有联系。此研究结果与前述 Tau 蛋白增加而导致 POCD 的观点不一致,可能与标记物的检测方法、检测时间等因素有关。其能否作为 POCD 的预测性指标还需要进一步更加细致的研究探索。

1.3 $A\beta$ 与 Tau 蛋白的比值 ($A\beta$ /Tau)

已知 $A\beta$ /Tau 比值是 AD 的生物标记物,为验证 $A\beta$ /Tau 比值是否为 POCD 的生物标记物。Xie 等^[12]在行全髋或全膝关节置换术的患者中发现,术前脑脊液中 $A\beta_{1-42}$ /Tau 比值和 $A\beta_{1-40}$ /Tau 比值分别与术后语言和视觉学习领域的认知功能改变有关。因此, $A\beta$ /Tau 比值可鉴定患者是否存在发生术后认知功能改变的高风险。

1.4 ApoE ϵ 4 基因

在有关 POCD 的预测性基因研究中,目前比较公认的是载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因。ApoE 基因具有多态性,它有 ϵ 2、 ϵ 3、 ϵ 4 三个等位基因,分别编码 ApoE2、ApoE3、ApoE4 蛋白,其中 ApoE ϵ 4 基因被认为与认知功能损伤有关。现已证实携带 ApoE ϵ 4 基因的个体患 AD 的风险明显升高,也有研究发现 ApoE ϵ 4 基因和术后 7 d 的 POCD 有关^[13]。然而,目前有关 ApoE ϵ 4 基因和 POCD 之间的关系仍有争议,McDonagh 等^[14]在非心脏手术的研究中并未发现 ApoE ϵ 4 基因与 POCD 之间有联系。

1.5 免疫炎症相关标记物免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM)

术前低水平的 IgM 可能是 POCD 的预测性标记物之一。Mathew 等^[15]研究表明:术前低水平的 IgM 与术后 6 周 POCD 的发生率及严重程度相关。Rothenburger 等^[16]一项相似的研究也表明:心脏手术患者低水平的 IgM 与内毒素和 IL-8 水平升高有关。

2 POCD 诊断性生物标记物

在疾病发生后采集的生物标记物对于早期发现、明确诊断和早期治疗疾病具有重要意义。已有的研究发现,POCD 相关的大多数生物标记物为诊断性,常见的有免疫炎症相关标记物、脑损伤相关标记物^[17]、脑保护相关标记物和生物节律相关标记

物。

2.1 免疫炎症相关标记物

2.1.1 辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 和调节性 T 细胞(regulatory cells, Treg)失衡

Th17 和 Treg 是由 CD4⁺T 细胞分化而来的两种细胞亚群, Th17 代表促炎性亚群, 通过作用于非特异性免疫细胞促进炎症反应的发生, 而 Treg 具有抗炎作用, 在免疫抑制、免疫耐受和免疫稳态中均发挥重要作用。Th17 和 Treg 平衡在动物模型和人自身免疫/炎性疾病的发展与疾病结果中起主要作用, 如系统性红斑狼疮、风湿性关节炎、多发性硬化等多种自身免疫性疾病, 当这些疾病发生时, Th17 和 Treg 平衡受到干扰, 从而在维持机体的炎症状态中发挥重要作用。

基础研究发现, 转化生长因子- β 和 IL-6 的共同作用可促使 CD4⁺T 细胞向 Th17 亚群分化, 而缺乏 IL-6 时则会向 Treg 亚群分化^[18]。Foxp3 翻译因子参与 Treg 发育和功能发挥, IL-10 抗炎因子是由 Treg 分泌而来的。Tian 等^[19]在动物实验中发现: 维生素 D 可以降低 POCD 的发生, 同时抑制术后 IL-17、IL-6、转化生长因子- β 的产生, 并使 Foxp3 和 IL-10 的水平明显升高。这一研究提示: 维生素 D 可显著改善 POCD 的症状可能是因为抑制 Th17 同时促进 Treg 而产生的。因此, Th17 和 Treg 失衡很可能与 POCD 的发生发展有关, 其作用有待进一步研究, 目前尚无临床研究证据。

2.1.2 促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α

大量研究证实, 术后血浆和中枢炎症因子水平的升高与 POCD 的发生密切相关。在正常情况下, 脑组织内的炎症细胞因子处于极低水平, 而手术和麻醉可以诱发中枢神经系统炎症因子(如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α)的水平上调, 导致中枢炎症的发生^[20-21], 进而导致认知功能损伤^[22]。此外, 还有研究表明, 免疫炎症系统的过度激活会导致认知功能减退^[23]。

基础研究中, Cibelli 等^[23]在小鼠研究中发现, 基因敲除 IL-1R 和功能性抑制 IL-1 β (给予 IL-1 受体拮抗剂预处理)可减轻术后海马内小胶质细胞的活化, 降低 IL-1 β 水平, 改善认知功能损害。TNF- α 刺激脑内 IL-1 β 的产生, 并通过外周细胞因子的级联反应引起术后认知功能的下降, 抑制外周 TNF- α 可减少 IL-1 的释放, 可能抑制 POCD 和神经炎症的发生^[24]。IL-6 可激活炎症相关的信号通路, 其中包

含 NF- κ B 信号通路, 该通路的激活可促进多种基因转录, 促使 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 IL-8 等促炎细胞因子释放, 进而引发脑内广泛的神经炎症反应^[25], 引起认知功能损伤。

临床研究显示, 青少年特发性脊柱侧凸矫正手术后的患者, POCD 组术后第 2 天血浆 TNF- α 水平高于非 POCD 组^[26]; Hudetz 等^[27]发现冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 后 IL-6 水平增高与术后短、中及长期认知功能损伤呈正相关; 全髋关节置换术后, 与非 POCD 组比较, POCD 组患者术后血浆 IL-6 水平升高^[28]。

然而, 并非所有研究都得出上述促炎因子与 POCD 之间的相关性, 可能与术后检测时间点的选择有关。

2.1.3 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)

CRP 是一种非特异性急性炎症反应、感染及组织损伤的急性期指标。临床研究显示, 行非心脏手术的 POCD 患者, 与非 POCD 组比较, 术后血浆 CRP 水平均升高^[29]。虽然目前普遍认为 CRP 是中枢炎症的标记物之一, 但是, 由于 CRP 的疾病特异性不高, 作为认知功能标记物还存在一定的局限性。

高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 是血浆中的一种 CRP, 现已被认为与认知功能减退相关。虽然 Weuve 等^[30]并未发现 hs-CRP 与认知功能下降之间存在联系, 但随后 Komulainen 等^[31]研究报道, 高浓度 hs-CRP 预示老年女性 12 年后记忆力较差, hs-CRP 可能是一种用于鉴定认知衰退风险增加个体的有效生物标志物; 且最新研究显示, hs-CRP 浓度与长期认知功能下降之间存在显著的相关性, hs-CRP 可能是认知衰退的生物标志物^[32]。目前尚无 hs-CRP 与 POCD 的证据, 其作用有待进一步研究。

2.2 脑损伤相关标记物

2.2.1 S100 β 蛋白

S100 β 蛋白是一种钙离子结合蛋白, 主要由星形胶质细胞和少突胶质细胞合成分泌, 目前普遍认为 S100 β 蛋白与神经胶质细胞损伤有关, 是中枢神经系统损伤的标记物之一。

基础研究显示, 神经系统损伤后脑脊液和血中 S100 β 蛋白水平均上升, 且 S100 β 蛋白可通过调节

小胶质细胞 RAGE(晚期糖基化终产物受体)信号而引起中枢神经炎症,而 RAGE 信号通路可通过 NF- κ B 信号上调促炎细胞因子,因此,脑脊液或血液中的 S100 β 蛋白可能在 POCD 的机制中发挥作用^[33-34]。

临床研究表明,麻醉和外科手术可导致强烈的中枢炎症反应,并导致 S100 β 蛋白升高^[35-36]。全髋关节置换术后,POCD 患者术后血清 S100 β 蛋白水平也升高^[28]。Silva 等^[37]发现 CABG 术后 POCD 患者的血清 S100 β 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)水平明显升高。Linstedt 等^[38]在血管、创伤、腹部等手术的研究中,发生 POCD 的患者术后血浆 S100 β 蛋白水平较高,认为 S100 β 蛋白可作为评估 POCD 的指标。但是亦有研究发现,某些手术后 POCD 的发生与 S100 蛋白并无相关性,如 McDonagh 等^[14]在非心脏手术中并未发现 POCD 和 S100 β 蛋白之间的关联。

2.2.2 NSE

NSE 特异性存在于神经元和神经胶质细胞中,正常血清和脑脊液中含量很低,NSE 是脑组织损伤的标志,对 POCD 的评估与诊断有一定的临床意义。临床研究发现,POCD 患者术后血清 NSE 水平较术前升高,提示血清高水平 NSE 可能与 POCD 有关^[39-40]。然而,Rappold 等^[41]在非心脏手术中没有发现 NSE 和术后 1 个月发生 POCD 之间的关系。这些研究结果不同可能与 NSE 作为脑损伤标记物的非特异性有关,因而将其作为 POCD 的诊断指标也缺乏特异性。

2.2.3 神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)

GFAP 是星形胶质细胞的特异性标志蛋白,中枢神经系统损伤时,星形胶质细胞活化增生,GFAP 会发生量的改变。因此,GFAP 是脑损伤的重要标记物。在对老年大鼠行肝部分切除术的研究中发现,在术后第 1、3 天发生 POCD 的大鼠海马区 GFAP 含量增加^[42]。Rappold 等^[41]研究显示,行肩关节手术后 1 个月,患者认知功能下降与血浆 GFAP 升高有关。CABG 术后,POCD 组其术后血浆 GFAP 含量明显高于非 POCD 组^[43]。因此,术后血浆 GFAP 水平可能是 POCD 的可靠生物标记物之一。

2.2.4 髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)

MBP 是神经髓鞘的主要蛋白质,当中枢神经系统损伤时,血脑屏障功能被破坏,脑脊液和血清中

MBP 含量升。因此,MBP 是脑损伤的特异性标记物。Hergenroeder 等^[44]研究显示,当神经组织受损时,脑脊液及血清中 MBP 含量升高;在关于血管性认知损害的研究中,血清 MBP 与认知损害程度密切相关^[45]。

2.3 脑保护相关标记物

2.3.1 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)

BDNF 是神经营养因子家族的一种蛋白质,对认知功能有改善作用,因而 BDNF 缺乏是脑损伤的重要标志。动物实验已经证实:海马中表达的 BDNF 水平下降与老年小鼠 POCD 的发生相关^[46]。虽然现有的 1 篇临床研究发现术前血清及脑脊液中 BDNF 水平在 POCD 组与非 POCD 组之间差异并无统计学意义^[47],但有研究发现,BDNF 的下降和术后谵妄(postoperative delirium, POD)的发生有相关性^[48]。因此,BDNF 在 POCD 中的标记作用还有待进一步研究。

2.3.2 胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth factor-I, IGF-I)

IGF-I 是一种多功能细胞增殖调控因子,在细胞的增殖分化、个体的生长发育中具有重要的促进作用。机体许多组织细胞均能分泌 IGF-I,IGF-I 可通过血脑屏障进入大脑发挥神经保护作用。动物实验证实,七氟醚麻醉后,认知功能下降的 SD 大鼠,其 IGF-I 水平更低^[49]。临床研究显示,血清 IGF-I 水平随着年龄的增加而降低,呈负相关^[50];与非 POCD 患者相比,POCD 患者血浆 IGF-I 水平降低^[51-52]。因此低水平 IGF-I 很有可能与 POCD 相关。

2.4 生物节律相关标记物

2.4.1 皮质醇

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是肾上腺皮质分泌重要的内源性应激激素,主要包括皮质醇和皮质酮,其中皮质醇的分泌变化具有昼夜节律性,即早上 8 点达峰值,夜间 12 点降至最低^[53]。皮质醇易穿过血脑屏障与脑内受体结合而发挥其神经活性,主要通过介导海马损伤从而导致认知功能障碍^[54]。临床研究发现,唾液中高皮质醇水平可能预示着认知功能障碍^[55];CABG 术后,POCD 患者术后血清皮质醇水平升高^[56],提示 GC 水平升高可能是导致 POCD 发生的重要因素。

2.4.2 褪黑素

褪黑素是一种具有生物延迟和催眠作用的激素,其分泌是有昼夜节律的,夜间分泌量比白天多 5~10 倍,清晨 2:00 到 3:00 达到峰值;褪黑素的生物合成还与年龄有关,特别是 35 岁以后,体内自身分泌的褪黑素明显下降,导致睡眠紊乱以及一系列功能失调。而褪黑素水平降低、睡眠减少是人类脑衰老的重要标志之一。褪黑素通过清除自由基和抑制脂质的过氧化反应来保护细胞结构、防止 DNA 损伤、降低体内过氧化物的含量,可能改善认知功能。临床研究显示,与非 POCD 组比较,POCD 组患者尿中褪黑激素的主要代谢物 6-磷酸褪黑激素水平有显著波动^[57]。

2.5 胰蛋白酶抑制剂/肌酐比值

不同于以上标记物,胰蛋白酶抑制剂/肌酐比值为存在于尿液中的生物标记物。由于无创、简便、易行,因此尿液生物标志物检测有望成为 POCD 诊断和预测的重要指标。在全身炎症反应中,尿胰蛋白酶抑制剂(uTi)含量增加并抑制丝氨酸蛋白酶。作为炎症反应的标记物,尿胰蛋白酶抑制剂/肌酐比值(uTi/Ucr)比 CRP 具有更高的准确性^[58]。近期一项研究认为:术后 24 h 尿胰蛋白酶抑制剂/肌酐比值升高可作为肺切除术后 POCD 的独立风险因素^[59]。

2.6 8-异前列腺素/肌酐比值

另一个尿液中与 POCD 发病相关的标记物是 8-异前列腺素/肌酐比值,其可反映脂质过氧化程度。目前已知氧化应激与轻度认知障碍和 AD 相关,而研究表明,POCD 患者尿中 8-异前列腺素/肌酐比值在术后第 7 天明显高于对照组^[60]。因此,8-异前列腺素/肌酐比值有望成为 POCD 的标记物之一。但是想要证实氧化应激是否与 POCD 发生密切相关,仍需要高级别的研究加以证实。

2.7 其他

除上述生物标记物外,还有一些潜在的 POCD 相关生物标记物,例如:① S100A8,已有动物实验表明,促炎蛋白 S100A8 与 POCD 之间存在正相关关系^[61];② 和肽素,CABG 术后发生 POD 和 POCD 的患者,与对照组比较,其术后血浆和肽素水平明显升高^[62];③ 基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP9),在 POCD 患者中血浆炎症标记物 MMP9 水平升高^[50,63];④ 硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX),髋关节术后发生 POD 和 POCD

的老年患者,与对照组比较,术后血清 TRX 浓度明显升高^[64]。

理想的生物标记物应该具备以下条件:高特异度;高灵敏度;脑损伤相关标记物仅在脑神经元发生不可逆损伤的情况下释放;损伤发生后的短时间内,可以在血液和/或脑脊液中检测到;在损伤后公认的时间段内释放;在年龄或性别方面具有独立性;易在血液中检测到,因为频繁抽取患者脑脊液不具有可行性;易在实验室中检测出其浓度。

3 展望

目前,多数研究显示的 POCD 生物标记物为诊断性标记物,而对于术前 POCD 的预测性生物标记物的研究障碍重重(表 1)。纵观国内外研究,尚有很多未知内容亟待解决:POCD 的生物标记物是否具有动态变化规律?其变化是 POCD 导致的一过性改变还是参与了 POCD 的发生与发展过程?生物标记物的灵敏度和特异度如何?这些都有待于我们进一步的研究,将对早期预防、早期发现、早期治疗 POCD 有重大临床意义。

表 1 术后认知功能障碍相关生物标记物研究一览表

类别	标记物	作者及年份	参考文献序号
POCD 预测性生物标记物	A β	Fodale 等,2010	5
		Li 等,2014	6
		Evered 等,2009	7
		Evered 等,2015	8
		Evered 等,2016	9
	Tau 蛋白	Planel 等,2009	10
		Cata 等,2011	11
	A β /Tau	Xie 等,2013	12
	ApoE ϵ 4	Cao 等,2014	13
	IgM	Mathew 等,2003	15
Rothenburger 等,2001		16	
POCD 诊断性生物标记物	Th17 和 Treg 细胞平衡	Yang 等,2008	18
		Tian 等,2015	19
	促炎细胞因子:	Hudson 等,2011	20
		IL-1 β 、IL-6、	Vanderweyde 等,2010
	TNF- α	Cameron 等,2010	22
		Cibelli 等,2010	23
		Terrando 等,2010	24
	Bhatt 等,2014	25	
	Zheng 等,2015	26	
	Hudetz 等,2011	27	
	Li 等,2012	28	

续表

类别	标记物	作者及年份	参考文献序号
CRP		Goettel 等,2017	29
		Weuve 等,2006	30
		Komulainen 等,2007	31
		Zheng 和 Xie,2018	32
S100β		Li 等,2012	28
		Li 等,2013	33
		Peng 等,2013	34
		Tang 等,2011	35
		Vutskits 和 Xie,2016	36
		Silva 等,2016	37
NSE		Linstedt 等,2002	38
		刘伟等,2011	39
GFAP		Baranyi 等,2013	40
		Rappold 等,2016	41
MBP		Cao 等,2010	42
		Dabrowski 等,2012	43
BDNF		Hergenroeder 等,2008	44
		魏佳军等,2005	45
IGF-1		Zhang 等,2017	46
		Ji 等,2013	47
		Wyrobek 等,2017	48
皮质醇		Peng 等,2011	49
		Piriz 等,2011	50
		Jiang 等,2017	51
褪黑素		Jiang 等,2015	52
		Geerlings 等,2015	55
胰蛋白酶抑制剂/肌酐比值		Mu 等,2013	56
		Wu 等,2014	57
8-异前列腺素/肌酐		Pugia 等,2007	58
		Zhang 等,2015	59
S100A8		Cheng 等,2013	60
		Lu 等,2015	61
MMP9		和肽素	62
		Dixon 等,2014	62
TRX		Zhang 等,2015	59
		谢海辉等,2015	63
		Wu 等,2017	64

注:AD:阿尔茨海默病;Aβ:β淀粉样蛋白;ApoEε4:载脂蛋白 E 的 ε4 等位基因;IgM:免疫球蛋白 M;Th17:辅助性 T 细胞 17;Treg:调节性 T 细胞;CRP:C 反应蛋白;NSE:神经元特异性烯醇化酶;GFAP:神经胶质纤维酸性蛋白;MBP:髓鞘碱性蛋白;BDNF:脑源性神经营养因子;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;MMP9:基质金属蛋白酶-9;TRX:硫氧还蛋白;POCD:术后认知功能障碍

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly

surgical patient[J]. Br J Anaesth, 1998, 81(3): 449-462. DOI:10.1093/bja/82.2.307.

[2] Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, et al. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery [J]. Stroke, 2001, 32(12): 2874-2881. DOI:10.1161/hs1201.099803.

[3] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction[J]. Lancet, 1998, 351(9106): 857-861.

[4] Miners JS, Barua N, Kehoe PG, et al. Abeta-degrading enzymes: potential for treatment of Alzheimer disease[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2011, 70 (11): 944-959. DOI:10.1097/NEN.0b013e3182345e46.

[5] Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, et al. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease[J]. Anaesthesia, 2010, 65(4): 388-395. DOI:10.1111/j.1365-2044.2010.06244.x.

[6] Li XM, Shao MT, Wang JJ, et al. Relationship between postoperative cognitive dysfunction and regional cerebral oxygen saturation and beta-amyloid protein [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(10): 870-878. DOI:10.1631/jzus.B1400130.

[7] Evered LA, Silbert BS, Scott DA, et al. Plasma amyloid beta42 and amyloid beta40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 88(5): 1426-1432. DOI:10.1016/j.athoracsur.2009.07.003.

[8] Evered LA, Silbert B, Scott DA, et al. Preoperative cerebrospinal fluid biomarkers predict postoperative cognitive decline [J]. Anesthesia and Analgesia, 2015, 120(3): S192

[9] Evered L, Silbert B, Scott DA, et al. Cerebrospinal fluid biomarker for Alzheimer disease predicts postoperative cognitive dysfunction [J]. Anesthesiology, 2016, 124 (2): 353-361. DOI:10.1097/ALN.0000000000000953.

[10] Planel E, Bretteville A, Liu L, et al. Acceleration and persistence of neurofibrillary pathology in a mouse model of tauopathy following anesthesia[J]. FASEB J, 2009, 23(8): 2595-2604. DOI: 10.1096/fj.08-122424.

[11] Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period [J]. Br J Anaesth, 2011, 107 (6): 844-858. DOI:10.1093/bja/aer338.

[12] Xie Z, McAuliffe S, Swain CA, et al. Cerebrospinal fluid Aβ to tau ratio and postoperative cognitive change[J]. Ann Surg, 2013, 258(2): 364-369. DOI:10.1097/SLA.0b013e318298b077.

[13] Cao L, Wang K, Gu T, et al. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis [J]. Int J Neurosci, 2014, 124 (7): 478-485. DOI:10.3109/00207454.2013.860601.

[14] McDonagh DL, Mathew JP, White WD, et al. Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury[J]. Anesthesiology, 2010, 112(4): 852-859. DOI:10.1097/ALN.0b013e3181d31fd7.

- [15] Mathew JP, Grocott HP, Phillips-Bute B, et al. Lower endotoxin immunity predicts increased cognitive dysfunction in elderly patients after cardiac surgery [J]. *Stroke*, 2003, 34 (2): 508-513. DOI:10.1161/01.str.0000053844.09493.58.
- [16] Rothenburger M, Soeparwata R, Deng MC, et al. The impact of anti-endotoxin core antibodies on endotoxin and cytokine release and ventilation time after cardiac surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(1): 124-130. DOI:10.1016/S0735-1097(01)01323-7.
- [17] Tomaszewski D. Biomarkers of brain damage and postoperative cognitive disorders in orthopedic patients: an update [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 402959. DOI:10.1155/2015/402959.
- [18] Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, et al. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T (H)17 cells[J]. *Nature*, 2008, 454(7202): 350-352. DOI:10.1038/nature07021.
- [19] Tian A, Ma H, Cao X, et al. Vitamin D improves cognitive function and modulates Th17/Treg cell balance after hepatectomy in mice [J]. *Inflammation*, 2015, 38 (2): 500-509. DOI:10.1007/s10753-014-9956-4.
- [20] Hudson AE, Hemmings HJ. Are anaesthetics toxic to the brain? [J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(1): 30-37. DOI:10.1093/bja/aer122.
- [21] Vanderweyde T, Bednar MM, Forman SA, et al. Iatrogenic risk factors for Alzheimer's disease: surgery and anesthesia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22 Suppl 3: 91-104. DOI:10.3233/JAD-2010-100843.
- [22] Cameron B, Landreth GE. Inflammation, microglia, and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37 (3): 503-509. DOI:10.1016/j.nbd.2009.10.006.
- [23] Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(3): 360-368. DOI:10.1002/ana.22082.
- [24] Terrando N, Monaco C, Ma D, et al. Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107 (47): 20518-20522. DOI:10.1073/pnas.1014557107.
- [25] Bhatt D, Ghosh S. Regulation of the NF- κ B-mediated transcription of inflammatory genes [J/OL]. *Front Immunol*, 2014, 5: 71. DOI:10.3389/fimmu.2014.00071.
- [26] Zheng X, Ma Z, Gu X. Plasma levels of tumor necrosis factor α in adolescent idiopathic scoliosis patients serve as a predictor for the incidence of early postoperative cognitive dysfunction following orthopedic surgery [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1443-1447. DOI:10.3892/etm.2015.2241.
- [27] Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, et al. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery [J]. *J Anesth*, 2011, 25(1): 1-9. DOI:10.1007/s00540-010-1042-y.
- [28] Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(5): 595-600. DOI:10.1111/j.1399-6576.2011.02616.x.
- [29] Goettel N, Burkhart CS, Rossi A, et al. Associations between impaired cerebral blood flow autoregulation, cerebral oxygenation, and biomarkers of brain injury and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after major noncardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2017, 124 (3): 934-942. DOI:10.1213/ANE.0000000000001803.
- [30] Weuve J, Ridker PM, Cook NR, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cognitive function in older women[J]. *Epidemiology*, 2006, 17 (2): 183-189. DOI:10.1097/01.ede.0000198183.60572.c9.
- [31] Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, et al. Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women [J]. *Age Ageing*, 2007, 36 (4): 443-448. DOI:10.1093/ageing/afm051.
- [32] Zheng F, Xie W. High-sensitivity C-reactive protein and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing [J]. *Psychol Med*, 2018, 48 (8): 1381-1389. DOI:10.1017/S0033291717003130.
- [33] Li RL, Zhang ZZ, Peng M, et al. Postoperative impairment of cognitive function in old mice: a possible role for neuroinflammation mediated by HMGB1, S100B, and RAGE[J]. *J Surg Res*, 2013, 185(2): 815-824. DOI:10.1016/j.jss.2013.06.043.
- [34] Peng L, Xu L, Ouyang W. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (11): e79624. DOI:10.1371/journal.pone.0079624.
- [35] Tang JX, Baranov D, Hammond M, et al. Human Alzheimer and inflammation biomarkers after anesthesia and surgery [J]. *Anesthesiology*, 2011, 115 (4): 727-732. DOI:10.1097/ALN.0b013e31822e9306.
- [36] Vutskits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17 (11): 705-717. DOI:10.1038/nrn.2016.128.
- [37] Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(9): 681-689. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000450.
- [38] Linstedt U, Meyer O, Kropp P, et al. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002, 46(4): 384-389.
- [39] 刘伟, 饶丽华, 郭淑静, 等. 七氟醚复合丙泊酚静吸复合麻醉对老年食管癌患者术后早期认知功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(4): 373-375.
- [40] Baranyi A, Rothenhäusler HB. The impact of S100b and persistent high levels of neuron-specific enolase on cognitive performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass[J]. *Brain Inj*, 2013, 27(4): 417-424. DOI:10.3109/02699052.2012.750751.
- [41] Rappold T, Laflam A, Hori D, et al. Evidence of an association

- between brain cellular injury and cognitive decline after non-cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 116(1): 83-89. DOI:10.1093/bja/aev415.
- [42] Cao XZ, Ma H, Wang JK, et al. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34 (8): 1426-1432. DOI:10.1016/j.pnpbp.2010.07.027.
- [43] Dabrowski W, Rzecki Z, Czajkowski M, et al. Volatile anesthetics reduce biochemical markers of brain injury and brain magnesium disorders in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(3): 395-402. DOI:10.1053/j.jvca.2011.10.014.
- [44] Hergenroeder GW, Redell JB, Moore AN, et al. Biomarkers in the clinical diagnosis and management of traumatic brain injury [J]. *Mol Diagn Ther*, 2008, 12 (6): 345-358. DOI:10.2165/1250444-200812060-00002.
- [45] 魏佳军, 章军建, 熊丽, 等. 血管性认知损害患者白质损伤与髓鞘碱性蛋白的关系[J]. *中华神经科杂志*, 2005, 38(7): 463-464. DOI:10.3760/j.issn:1006-7876.2005.07.021.
- [46] Zhang Z, Yuan H, Zhao H, et al. PPAR γ activation ameliorates postoperative cognitive decline probably through suppressing hippocampal neuroinflammation in aged mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 43: 53-61. DOI:10.1016/j.intimp.2016.12.003.
- [47] Ji MH, Yuan HM, Zhang GF, et al. Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip-replacement surgery [J]. *J Anesth*, 2013, 27 (2): 236-242. DOI:10.1007/s00540-012-1506-3.
- [48] Wyrobek J, LaFlam A, Max L, et al. Association of intraoperative changes in brain-derived neurotrophic factor and postoperative delirium in older adults [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(2): 324-332. DOI:10.1093/bja/aex103.
- [49] Peng S, Zhang Y, Sun DP, et al. The effect of sevoflurane anesthesia on cognitive function and the expression of Insulin-like Growth Factor-1 in CA1 region of hippocampus in old rats[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38 (2): 1195-1199. DOI:10.1007/s11033-010-0217-9.
- [50] Piriz J, Muller A, Trejo JL, et al. IGF-I and the aging mammalian brain [J]. *Exp Gerontol*, 2011, 46 (2-3): 96-99. DOI:10.1016/j.exger.2010.08.022.
- [51] Jiang J, Lv X, Liang B, et al. Circulating TNF- α levels increased and correlated negatively with IGF-I in postoperative cognitive dysfunction [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38 (8): 1391-1392. DOI:10.1007/s10072-017-2962-1.
- [52] Jiang J, Chen Z, Liang B, et al. The change of circulating insulin like growth factor binding protein 7 levels may correlate with postoperative cognitive dysfunction[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 588: 125-130. DOI:10.1016/j.neulet.2014.12.046.
- [53] Cuneo MG, Schrepf A, Slavich GM, et al. Diurnal cortisol rhythms, fatigue and psychosocial factors in five-year survivors of ovarian cancer [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 84: 139-142. DOI:10.1016/j.psychneuen.2017.06.019.
- [54] Newcomer JW, Craft S, Hershey T, et al. Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans [J]. *J Neurosci*, 1994, 14 (4): 2047-2053. DOI:10.1016/0911-6044(94)90023-X.
- [55] Geerlings MI, Sigurdsson S, Eiriksdottir G, et al. Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia[J]. *Neurology*, 2015, 85(11): 976-983. DOI:10.1212/WNL.0000000000001931.
- [56] Mu DL, Li LH, Wang DX, et al. High postoperative serum cortisol level is associated with increased risk of cognitive dysfunction early after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e77637. DOI:10.1371/journal.pone.0077637.
- [57] Wu Y, Wang J, Wu A, et al. Do fluctuations in endogenous melatonin levels predict the occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD)?[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(11): 787-791. DOI:10.3109/00207454.2014.882919.
- [58] Puglia MJ, Jortani SA, Basu M, et al. Immunological evaluation of urinary trypsin inhibitors in blood and urine: role of N- & O-linked glycoproteins[J]. *Glycoconj J*, 2007, 24(1): 5-15. DOI:10.1007/s10719-006-9009-9.
- [59] Zhang YH, Guo XH, Zhang QM, et al. Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients [J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125(7): 501-506. DOI:10.3109/00207454.2014.949341.
- [60] Cheng Q, Wang J, Wu A, et al. Can urinary excretion rate of 8-isoprostrane and malonaldehyde predict postoperative cognitive dysfunction in aging?[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34 (9): 1665-1669. DOI:10.1007/s10072-013-1314-z.
- [61] Lu SM, Yu CJ, Liu YH, et al. S100A8 contributes to postoperative cognitive dysfunction in mice undergoing tibial fracture surgery by activating the TLR4/MyD88 pathway[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 44: 221-234. DOI:10.1016/j.bbi.2014.10.011.
- [62] Dixon L, Walter H, Schneider M, et al. Identification of gene ontologies linked to prefrontal-hippocampal functional coupling in the human brain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (26): 9657-9662. DOI:10.1073/pnas.1404082111.
- [63] 谢海辉, 黄德辉, 张曙, 等. 老年全麻患者血清脂联素、基质金属蛋白酶-9 水平与术后认知功能障碍的关系[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2015, 36 (4): 306-309. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2015.04.005.
- [64] Wu XM, Xu WC, Yu YJ, et al. Postoperative serum thioredoxin concentrations correlate with delirium and cognitive dysfunction after hip fracture surgery in elderly patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 466: 93-97. DOI:10.1016/j.cca.2017.01.009.