

围手术期神经认知功能障碍生物标记物研究进展

张星月¹ 曾敏² 董佳² 崔倩宇² 彭宇明²

¹首都医科大学临床医学系,北京 100069;²首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科 100070

通信作者:彭宇明,Email: florapym766@163.com

【摘要】 手术与麻醉对神经细胞的抑制作用一直被认为是短暂、可逆的,然而随着临床研究的不断深入,已经确切证实手术与麻醉会造成不同程度的神经系统后遗症。围手术期神经认知功能障碍(perioperative neurocognitive dysfunction, PNCD)属于常见手术并发症之一,虽然我国临床诊疗水平已得到不断提升,但 PNCD 的发病率仍未得到有效改善,这也使 PNCD 受到越来越广泛的关注。目前 PNCD 的发病机制尚不明确,但已有确切证据认为部分标志物可能与 PNCD 有关。现对 PNCD 的生物标记物研究进展进行综述,以期为 PNCD 的防治提供帮助。

【关键词】 围手术期神经认知功能障碍; 生物标记物

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(2018-2-2044);北京市属医院科研培育计划项目(PX2018023);国家重点研发项目(2018YFC2001900)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.11.018

Progress in the biomarkers of perioperative neurocognitive dysfunction

Zhang Xingyue¹, Zeng Min², Dong Jia², Cui Qianyu², Peng Yuming²

¹Department of Clinical Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; ²Department of Anesthesiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Peng Yuming, Email: florapym766@163.com

【Abstract】 The suppression of nerve cells by surgery and anesthesia has long been considered to be transient and reversible. However, with the development of clinical research, it has been confirmed that surgery and anesthesia may cause neurological sequelae to various degrees. Perioperative neurocognitive dysfunction (PNCD) is one of the common surgical complications. Despite the improvement of clinical diagnosis and treatment in China, the incidence of PNCD has not been effectively improved, and the disease has drawn increasing scientific attentions. Currently, the pathogenesis of PNCD is still not completely clear, but some evidence indicates the relationship between some biomarkers and PNCD.

【Key words】 Perioperative neurocognitive dysfunction; Biomarkers

Fund program: Capital Development Research Fund Project (2018-2-2044); Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2018023); Ministry of Science and Technology Funding (2018YFC2001900)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.11.018

临床上针对围手术期神经认知功能障碍(perioperative neurocognitive dysfunction, PNCD)的研究已久,但目前在发病机制、病因、治疗等领域仍无突破性进展。近年来,越来越多的学者试图寻找可靠的生物学标记物,以对疾病的预测、诊断、治疗及预后进行评估。本文将针对几种常见标志物在 PNCD 发病中的作用机制及研究进展进行综述,旨在为 PNCD 的预测、诊断提供重要参考依据。

1 PNCD 的概述

1.1 PNCD 定义

PNCD 尚无统一定义,一般是指术前无精神障碍的患者受到围手术期各类因素的影响,在手术后出现一系列的术后认知功能障碍(post-operative cognitive dysfunction, POCD)症状。术后认知功能改变最早在 1955 年由 Bedford 提出,在 1998 年由 Moller 等学者将其命名为 POCD,随后经过一系列

的演化和发展,最终更名为 PNCD^[1]。PNCD 患者术后可出现焦虑、低落、记忆受损、人格改变、语言障碍、认知功能障碍等一系列症状,轻则维持数日,重则会出现永久性认知功能障碍,进而可严重影响患者的生存质量^[2]。

1.2 危险因素

随着我国步入老龄化社会,老年患者比例显著增加,使得老年患者手术量日益增多,已有确切的临床研究证实,年龄是影响 PNCD 的重要因素^[3]。毛蕾^[4]在相关的临床研究中指出,年龄越大,术后发生 PNCD 的概率越高,且相比于年轻群体,老年患者的预后更差。另一项研究显示,术后数周内老年患者 PNCD 的发生率高达 10%~54%^[5]。大量研究提示,心脏手术是引起 PNCD 的独立危险因素之一。早在 2001 年,Newman 等^[6]发现心脏手术后 2 周 PNCD 的发生率高达 52%。此外,不同麻醉方式可能会增加 PNCD 风险,Moskowitz 等^[7]证实吸入麻醉药可引起细胞凋亡和神经功能损伤,主要表现为不同程度的认知障碍,严重者甚至可产生精神行为异常。另外麻醉时间、术中用药、术后疼痛炎症反应、术中病理生理状态、文化水平、既往脑血管病史等也是导致 PNCD 的重要危险因素^[8]。

1.3 发病机制

越来越多的研究表明,炎症反应是产生 PNCD 的关键原因,手术和麻醉可刺激脑内小胶质细胞释放多种炎性因子(如 TNF- α 、IL- β 、IL-6 等),其产生强烈的氧化应激反应引起神经细胞损伤及死亡^[9]。此外,手术创伤、疼痛及焦虑情绪等可造成机体释放大量皮质醇、儿茶酚胺、胰高血糖素类的物质,从而对海马结构及认知功能造成影响^[10]。另外,经异氟醚麻醉后大鼠的记忆功能减退与海马内乙酰胆碱含量的下降呈正相关^[11],提示 PNCD 可能与中枢胆碱能受体系统的功能障碍相关。麻醉药物还可导致磷酸化的 Tau 蛋白、 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积,继而发生与阿尔茨海默病类似的病理改变^[12]。

2 几种常见生物标志物的研究进展

2.1 Tau 蛋白

Tau 蛋白是一种微管相关蛋白,是轴突完整性

的组成部分,过磷酸化 Tau 蛋白是多种神经退行性疾病的标志^[13]。1975 年,Tau 蛋白被证明能促进微管形成,其在稳定微管和维系神经功能方面起着重要作用。正常情况下,神经系统的 Tau 蛋白以磷酸化、去磷酸化形式存在,二者处于动态平衡。一旦平衡破坏,过度磷酸化 Tau 增加可影响微管形成,使得微管崩解,在脑内神经细胞中形成各种沉淀物,进而引起神经元损害。目前,Tau 蛋白在阿尔茨海默病、癫痫、额颞叶痴呆合并帕金森等疾病诊断中发挥着重要作用^[14-16]。Herukka 等^[17]证实脑脊液中的 Tau 蛋白等标记物在轻度认知障碍诊断中发挥着重要作用,可为疾病的预防和诊断提供依据。2018 年 Evered 等^[18]通过对老年(60 岁及以上)全身麻醉患者进行研究,并将血浆神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NfL)与 Tau 蛋白作为诊断神经细胞损伤的标志物,证实手术麻醉可增加 PNCD 风险,同时亦会影响血浆 NfL、Tau 蛋白水平。

2.2 胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)

GFAP 是一种主要存在于星形胶质细胞中的酸性蛋白,GFAP 表达水平与星形胶质细胞活性呈正相关,GFAP 具有维持神经细胞形态和细胞信号传导等作用,有助于促进突触重塑,保护和支持神经元功能,在整合记忆与调节神经递质中发挥着重要作用。2012 年一项动物实验证实,大鼠出现 PNCD 后,会同时伴随着 GFAP 表达增加^[19]。同时 Benedict 等^[20]发现,脑部出现神经元损伤的患者体内 GFAP 表达增多。2013 年一项针对老年腹部手术患者的临床研究发现,术后出现 PNCD 的患者血浆 GFAP 浓度明显升高,提示检测血浆 GFAP 有利于 PNCD 的早期判断^[21]。

2.3 A β

A β 具有神经元毒性,可诱导神经元凋亡,引起神经递质失调和突触功能障碍,造成乙酰胆碱等递质合成减少,同时还能促进脑内的炎症因子释放,诱导神经胶质细胞增生,损害学习和记忆中枢。A β 是阿尔茨海默病患者老年斑的基本组成成分,被认为是神经损伤和持续性炎症的潜在标志物^[22]。近年来,越来越多的临床研究显示,阿尔茨海默病在临床表现和易感因素方面与 PNCD 有诸多相似之处,由 A β 沉积所致的老年斑和 Tau 磷酸化引起的神经

纤维缠结是阿尔茨海默病的特异性病理变化标识。有研究显示, PNCD 患者的 A β 水平明显升高, 表明 A β 可以有效地反映术后患者的认知功能水平^[23]。另有研究证实, A β -42/Tau 比值可用于预测老年人 PNCD 的发生率, 并具备较高准确性^[24]。

2.4 S100- β 蛋白

S100- β 蛋白是一种酸性蛋白, 主要集中分布于脑部, 其中在神经胶质细胞和施万细胞中占比最高。S100- β 蛋白的作用广泛, 一方面可以稳定钙离子浓度和调节记忆功能, 另一方面在促进神经胶质细胞分化中发挥了重要作用。S100- β 蛋白水平的升高一般与神经系统损伤密切相关。2017 年一项研究发现老年人术后 PNCD 患者的血清 S100- β 蛋白水平明显上升^[25]。同年, 郎淑慧等^[26]通过对择期行腹部手术的 60 例老年患者进行研究, 结果显示术后 PNCD 患者的 S100- β 蛋白水平上升。

2.5 神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE)

NSE 由神经和神经内分泌细胞的细胞质特异性表达产生, 在体内主要参与能量代谢, 是糖酵解途径的关键酶之一, 另外一个重要作用为催化磷酸甘油转化为磷酸烯醇式丙酮酸。正常情况下外周血中几乎无法检测到 NSE, 但发生严重的脑缺血、缺氧、外伤, 甚至炎症反应时, 血脑屏障的破坏会引起 NSE 透过血脑屏障进入外周血液, 因此 NSE 也被应用于脑卒中、脑外伤等疾病的诊断, 并且脑脊液与外周血中的 NSE 水平越高, 提示脑部损伤越严重^[27]。近年来, 越来越多的临床研究证实 NSE 可作为神经元损伤的检测指标^[28]。一般脑脊液及外周血中 NSE 浓度越高, 则神经元受损程度越严重, 而神经元受损伤程度与术后神经功能障碍具有密不可分的关联性, 所以 NSE 也是诊断 PNCD 的重要指标。

2.6 NFL

NFL 由 3 个大小不同的亚基组成, 仅在神经元中表达, 是神经元细胞骨架的重要骨架蛋白, 是中枢神经系统损伤的敏感标志物。在轴突损伤时, NFL 被释放到细胞外, 随后进入脑脊液和血液, 是帕金森病等神经损伤性疾病的重要标志物^[29-30]。近年来, NFL 受到了越来越广泛关注, NFL 的确切功能尚不

清楚, 但 NFL 被认为对轴突的径向生长和稳定性至关重要, 是实现有效高速神经传导的关键物质^[31]。2018 年的一项研究指出, 血浆 NFL 水平可反映 PNCD 患者脑部损伤和/或退化的神经元损伤程度^[18]。Gattringer 等^[32]的队列研究显示活动性脑小血管病的患者即使没有出现临床症状, 血清中 NFL 也呈现出明显升高。NFL 对神经元细胞损伤和神经元细胞死亡具有高度特异性, 相对于其他可能的生物标志物具有无可比拟的优势。目前, 血清 NFL 的检测方法已发展至第四代单分子免疫阵列技术。分子免疫阵列技术基于 ELISA 检测的原理, 灵敏度相较于传统 ELISA 提高了近 1 000 倍。它可以利用血液样本监测正常老化或轻度损伤后该蛋白水平的微小变化, 从而检测神经轴索损伤的程度, 而无需通过腰椎穿刺获得脑脊液^[33]。

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

BDNF 在神经系统疾病和损伤中广泛存在, 这种神经营养因子对神经元的健康、存活和突触连接至关重要。BDNF 损伤与许多神经认知障碍有关, 包括抑郁症、精神分裂症、成瘾、雷特综合征以及其他精神疾病^[34]。BDNF 可以磷酸化自身的酪氨酸, 降低谷氨酸受体和钙结合蛋白的表达, 减少钙离子内流, 进而积极参与神经的再生过程, 减缓帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病等患者的神经退行性病变进程^[35-36]。有研究显示, 全身麻醉会损害少突胶质细胞和星形胶质细胞, 减少 BDNF 的释放, 使轴突的生长减少 30%^[37]。BDNF 水平已被确定可以作为几种心理疾病如抑郁症、精神分裂症、焦虑症和边缘性人格障碍的生物标记物^[38], 但尚缺乏其可以用于监测 PNCD 的证据。

2.8 胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)

IGF-1 是一个由人类基因 IGF1 编码的蛋白质, 又称为生长调节素, 由垂体生长激素 (growth hormone, GH) 控制, 能够结合特定蛋白而发挥调节细胞增殖和凋亡的作用。IGF-1 对大脑的认知储备功能有重要作用, 脑源性与血源性的 IGF-1 存在双向反馈机制^[39]。Jiang 等^[40]研究证实, 术前 IGF-1 水平较低患者 PNCD 的发生率增加, 同时 IGF-1 水平

的降低可能与 PNCD 的发生机制相关。

2.9 炎症标志物

有研究显示,术后出现 PNCD 的患者外周血和脑脊液中的 C 反应蛋白、IL-6 及 TNF- α 等炎症相关因子的浓度显著升高,且全身麻醉患者较局部麻醉患者更为明显^[41]。因此,这类炎症标志物可作为 PNCD 诊断的重要标志。

2.10 其他

其他如同型半胱氨酸、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等小分子物质亦被认为可作为术后 PNCD 的重要标志物。

3 结论

近年来,国内外对于术后 PNCD 的发生、发展做了大量的临床研究,但由于该病的发病机制相对复杂,且临床上尚无有效统一的诊断标准,因此该病的诊断预防及治疗目前仍存在较大争议。尽管 PNCD 诊断、标志物对预测 PNCD 具有一定意义,但尚无有效的研究能证实上述生物标记物的特异性。因此,进一步探寻术后 PNCD 的特异性标志物将有助于为疾病的诊治及预防提供重要参考依据。PNCD 的生物标志物具有较好的应用前景,相信在将来能在疾病的诊断、治疗及预防领域发挥重要作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 薛富善, 邹毅, 岳云. 术后认知功能障碍更名及其带来的重大影响 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40 (6): 513-515. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.06.001.
- [2] Bittner EA, Yue Y, Xie Z. Brief review: anesthetic neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease[J]. Can J Anaesth, 2011, 58 (2): 216-223. DOI:10.1007/s12630-010-9418-x.
- [3] Kotekar N, Kuruvilla CS, Murthy V. Post-operative cognitive dysfunction in the elderly: a prospective clinical study [J]. Indian J Anaesth, 2014, 58(3): 263-268. DOI:10.4103/0019-5049.135034.
- [4] 毛蕾. 术后认知功能障碍研究和防治进展 [J]. 中国医学工程, 2013, 21(6): 194-196.
- [5] Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, et al. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction [J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(7): 110-117. DOI:10.3238/arztebl.2017.0110.
- [6] 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. DOI:10.1056/NEJM200102083440601.
- [7] Moskowitz EE, Overbey DM, Jones TS, et al. Discussion of: "Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality" [J]. Am J Surg, 2017, 214(6): 1039-1040. DOI:10.1016/j.amjsurg.2017.10.011.
- [8] 张珏颖, 马正良, 王小雨, 等. 老年患者全身麻醉术后认知功能障碍的影响因素分析 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(21): 4071-4073, 4108. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2015.21.019.
- [9] Zheng B, Lai R, Li J, et al. Critical role of P2X7 receptors in the neuroinflammation and cognitive dysfunction after surgery [J]. Brain Behav Immun, 2017, 61: 365-374. DOI:10.1016/j.bbi.2017.01.005.
- [10] 吴丹, 杨晓明. 老年患者围术期认知功能障碍保护的研究进展[J]. 空军医学杂志, 2016, 32(4): 266-269.
- [11] Wang H, Xu Z, Feng C, et al. Changes of learning and memory in aged rats after isoflurane inhalational anaesthesia correlated with hippocampal acetylcholine level[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2012, 31(3): e61-e66. DOI:10.1016/j.annfar.2011.02.005.
- [12] 张亮. 丙泊酚对高脂血症大鼠空间学习记忆功能的影响及机制[D]. 桂林: 桂林医学院, 2014, 35-42.
- [13] Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease [J]. Acta Neuropathol, 2017, 133 (5): 665-704. DOI:10.1007/s00401-017-1707-9.
- [14] Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease [J]. Ann Neurol, 2016, 79(1): 110-119. DOI:10.1002/ana.24546.
- [15] Filla A, De Michele G, Cocozza S, et al. Early onset autosomal dominant dementia with ataxia, extrapyramidal features, and epilepsy[J]. Neurology, 2002, 58(6): 922-928. DOI:10.1212/wnl.58.6.922.
- [16] Hall S, Surova Y, Öhrfelt A, et al. Longitudinal measurements of cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2016, 31(6): 898-905. DOI:10.1002/mds.26578.
- [17] Herukka SK, Helisalmi S, Hallikainen M, et al. CSF A β 42, Tau and phosphorylated Tau, APOE epsilon4 allele and MCI type in progressive MCI[J]. Neurobiol Aging, 2007, 28(4): 507-514. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.001.
- [18] Evered L, Silbert B, Scott DA. Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery: results from the CAPACITY and ARCADIAN studies [J]. JAMA Neurol, 2018, 75 (5): 542-547. DOI:10.1001/jamaneurol.2017.4913.
- [19] He XL, Wang YH, Bi MG, et al. Chrysin improves cognitive deficits and brain damage induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 680(1-3): 41-48. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.01.025.
- [20] Benedict C, Cedernaes J, Giedraitis V, et al. Acute sleep deprivation increases serum levels of neuron-specific enolase (NSE)

- and S100 calcium binding protein B (S-100B) in healthy young men[J]. *Sleep*, 2014, 37(1): 195-198. DOI:10.5665/sleep.3336.
- [21] 谢鹏, 陶守君, 周小莲, 等. 血浆胶质纤维酸性蛋白浓度对老年腹部手术后谵妄的预测价值 [J]. *浙江医学*, 2013, 35(21): 1882-1885.
- [22] Canter RG, Penney J, Tsai LH. The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 187-196. DOI:10.1038/nature20412.
- [23] Yu P, Wang H, Mu L, et al. Effect of general anesthesia on serum β -amyloid protein and regional cerebral oxygen saturation of elderly patients after subtotal gastrectomy [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3561-3566. DOI:10.3892/etm.2016.3814.
- [24] Wu Z, Zhang M, Zhang Z, et al. Ratio of β -amyloid protein (A β) and Tau predicts the postoperative cognitive dysfunction on patients undergoing total hip/knee replacement surgery [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 878-884. DOI:10.3892/etm.2017.5480.
- [25] He X, Wen LJ, Cui C, et al. The significance of S100 β protein on postoperative cognitive dysfunction in patients who underwent single valve replacement surgery under general anesthesia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(9): 2192-2198.
- [26] 郎淑慧, 徐卫国, 刘星, 等. 血清 S100 β 蛋白与老年患者腹部手术后认知功能障碍的关系 [J]. *宁夏医学杂志*, 2017, 39(12): 1147-1148. DOI:10.13621/j.1001-5949.2017.12.1147.
- [27] Scarna H, Delafosse B, Steinberg R, et al. Neuron-specific enolase as a marker of neuronal lesions during various comas in man [J]. *Neurochem Int*, 1982, 4 (5): 405-411. DOI:10.1016/0197-0186(82)90083-3.
- [28] Lee SY, Choi YC, Kim JH, et al. Serum neuron-specific enolase level as a biomarker in differential diagnosis of seizure and syncope[J]. *J Neurol*, 2010, 257(10): 1708-1712. DOI:10.1007/s00415-010-5608-2.
- [29] Hall S, Öhrfelt A, Constantinescu R, et al. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or parkinsonian disorders[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(11): 1445-1452. DOI:10.1001/archneurol.2012.1654.
- [30] Hansson O, Janelidze S, Hall S, et al. Blood-based NFL: a biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder[J]. *Neurology*, 2017, 88(10): 930-937. DOI:10.1212/WNL.0000000000003680.
- [31] Rao MV, Campbell J, Yuan A, et al. The neurofilament middle molecular mass subunit carboxyl-terminal tail domains is essential for the radial growth and cytoskeletal architecture of axons but not for regulating neurofilament transport rate [J]. *J Cell Biol*, 2003, 163(5): 1021-1031. DOI:10.1083/jcb.200308076.
- [32] Gatttringer T, Pinter D, Enzinger C, et al. Serum neurofilament light is sensitive to active cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2017, 89 (20): 2108-2114. DOI:10.1212/WNL.0000000000004645.
- [33] Kuhle J, Barro C, Andreasson U, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and simoa [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(10): 1655-1661. DOI:10.1515/ccm-2015-1195.
- [34] Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders[J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(2): 238-258. DOI:10.1124/pr.111.005108.
- [35] Curtis MA, Connor B, Faull RL. Neurogenesis in the diseased adult human brain—new therapeutic strategies for neurodegenerative diseases[J]. *Cell Cycle*, 2003, 2(5): 428-430. DOI:10.4161/cc.2.5.526.
- [36] Louhivuori V, Vicario A, Uutela M, et al. BDNF and TrkB in neuronal differentiation of Fmr1-knockout mouse [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 41(2): 469-480. DOI:10.1016/j.nbd.2010.10.018.
- [37] Lee JH, Zhang J, Wei L, et al. Neurodevelopmental implications of the general anesthesia in neonate and infants [J]. *Exp Neurol*, 2015, 272: 50-60. DOI:10.1016/j.expneurol.2015.03.028.
- [38] Zheleznyakova GY, Cao H, Schiöth HB. BDNF DNA methylation changes as a biomarker of psychiatric disorders: literature review and open access database analysis [J/OL]. *Behav Brain Funct*, 2016, 12(1): 17. DOI:10.1186/s12993-016-0101-4.
- [39] Carro E, Torres-Aleman I. Serum insulin-like growth factor I in brain function[J]. *Keio J Med*, 2006, 55(2): 59-63. DOI:10.2302/kjm.55.59.
- [40] Jiang J, Chen Z, Liang B, et al. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein 3 and risk of postoperative cognitive dysfunction[J/OL]. *Springerplus*, 2015, 4: 787. DOI:10.1186/s40064-015-1586-2.
- [41] Liu X, Yu Y, Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195659. DOI:10.1371/journal.pone.0195659.

(本文编辑: 祁寒)