

术后认知功能障碍与遗传易感性

张振峰^{1,2} 孙清纯^{1,2} 董盟盟^{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】近年来有关术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)发病机制及相关危险因素的研究重心从手术麻醉因素逐渐扩展到遗传因素。许多基因被用来探究其与 POCD 的联系,并且研究认为表观遗传失调可能是 POCD 的另一个关键机制。文章综述 POCD 的基因多态性与表观遗传学研究现状,并分别作一小结,展望了其未来的研究方向。通过加强 POCD 遗传学水平的研究,有利于筛查高危人群及采取相应干预手段。

【关键词】 术后认知功能障碍; 基因多态性; 表观遗传学

基金项目: 国家自然科学基金(81571069)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.12.017

Hereditary vulnerabilities to postoperative cognitive dysfunction

Zhang Zhenfeng^{1,2}, Sun Qingchun^{1,2}, Dong Mengmeng^{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】 In recent years, studies concerning the pathogenesis and risk factors of postoperative cognitive dysfunction (POCD) has shifted from surgical and anesthetic factors to hereditary vulnerability. Many candidate genes have been investigated for their association with POCD and epigenetic dysregulation might be a critical mechanism underlying POCD. In this paper, we summarized the current researches on gene polymorphism and epigenetics, and discussed future research plans. Strengthening POCD gene research can be helpful for screening high-risk groups and taking appropriate interventions.

【Key words】 Postoperative cognitive dysfunction; Gene polymorphism; Epigenetics

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571069)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.12.017

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是指手术麻醉后出现中枢神经系统并发症,表现为精神错乱、焦虑、人格改变以及记忆受损。POCD 是术后常见并发症,其对患者的生存质量产生严重影响,并延长住院时间,增加术后病死率。因其病因不明,治疗措施亦有限,因此,现阶段明确危险因素,积极寻找 POCD 的致病原因具有重要意义。由遗传决定的、个体易患某种或某类疾病的倾向性叫做遗传易感性。通过鉴别和确定疾病的遗传易感性,进而筛查高危人群,明确致病因素是一种新的思路。近年来有关 POCD 的研究也从

手术及麻醉因素逐渐扩展到以遗传因素为主题的研究中^[1]。为此本文分别从基因多态性、表观遗传学两方面进行综述,并小结 POCD 遗传学水平现有研究成果,展望其未来的发展方向。

1 POCD 基因多态性研究

基因多态性是指在一个生物群体中,同时和经常存在两种或多种不连续的变异型或基因型或等位基因,即一个基因座位上存在多个等位基因。按引起关注和研究的先后顺序,可分为三大类:DNA 片段长度多态性、DNA 重复序列多态性、单核苷酸

多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。近年来,越来越多的学者对 POCD 的基因多态性进行了研究,逐步发现基因差异也是 POCD 易感与否的重要原因。现有研究主要围绕 POCD 发生的危险因素、可能机制及与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、老年痴呆等有关的遗传易感基因而展开,现分述如下:

1.1 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) ϵ 4 等位基因

APOE 定位于 19 号染色体长臂,由多个常染色体共显等位基因决定。目前 APOE 基因的多态性被关注较多,不仅与 AD 的遗传易感性有关,还很可能是 POCD 的易感基因。APOE 参与神经系统的生长与修复,与海马突触可塑性和乙酰胆碱转移酶活性有密切关系。APOE 主要有 3 种蛋白亚型:E2、E3、E4,由 ϵ 2、 ϵ 3、 ϵ 4 3 个等位基因相互组合形成的 6 种主要基因型决定。其中, ϵ 4 亚型是最早研究与 POCD 相关的基因变异体,也是目前研究较多的一类等位基因,然而这些研究有着不同结论。

心脏手术研究中,Tardiff 等^[2]和 Lelis 等^[3]证明存在 ϵ 4 等位基因的患者术后认知能力发生下降。然而 Askar 等^[4]和 Silbert 等^[5]对患者进行多项认知测评(不单是简易精神状态量表或谵妄评估量表),并后续进行了 2 到 12 个月的随访,并未证实 APOE 基因是 POCD 患者的风险基因。在非心脏手术的研究中,Ancelin 等^[6]和 McDonagh 等^[7]使用了国际 POCD 研究组织推荐的神经心理学测试方法后,并没有发现两者之间存在显著的关联。但 Cai 等^[8]对老年吸入麻醉患者的术后随访中发现,APOE ϵ 4 等位基因与简易精神状态量表评分之间存在显著的负相关。他们提出,APOE ϵ 4 可能是神经认知损伤的诱因,并且这种影响是短暂的,仅发生在手术后的 1~50 d 内。这些相互矛盾的结果可能是因为各种原因导致的研究间同质性不高,比如受试者种族差异、随访时间不同、手术类型不统一等。此外,在这个特定的领域中,POCD 判定方法的不一致也是导致结论差异的重要原因。

1.2 酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸[nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate), NAD(P)H]: 醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1) 基因

NQO1 基因定位于 16 号染色体长臂。NQO1 是一种黄素酶,其在大脑中介导氧化还原反应的还原

型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸,通过催化还原醌双电子,降低脑内自由基的产生^[9]。当 NQO1 SNP 位点 C609T 上氨基酸序列错义突变 Pml87Ser, 会使 NQO1 的活性缺乏或降低,导致脑内抗氧化能力下降。而手术麻醉等因素所致大脑谷胱甘肽系统的抗氧化保护功能发生缺陷时,大脑清除自由基能力下降,导致大脑损伤,被认为与 POCD 发生有关^[10]。

曾静贤等^[11]对 45 例行髋关节置换术后老年 POCD 患者行 NQO1 基因 609 位点测定,发现 NQO1 基因的 C609T 位点多态性与 POCD 的遗传易感性密切相关。

1.3 诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide, iNOS) 基因

iNOS 基因通过增加 iNOS 表达提高大脑缺氧耐受^[12],在缺血保护中发挥重要作用。人群研究发现 iNOS 基因多态性发生在启动子区域,表现为 3 次或 4 次 AAAT 重复序列,又称为 iNOS^[13]。

Yocum 等^[14]研究遗传因素是否在缺血性损伤和缺血损伤保护机制中发挥直接作用,为此通过观察携带 iNOS 基因是否与颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)POCD 有关。发现 iNOS 启动子多态性变异可预防 CEA 患者术后 1 个月中度/重度 POCD 的发生。

1.4 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和 P 选择素(P-selectin, SELP) 基因

CRP 是机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质(急性蛋白),它不仅可以作为反映急性时相的一个灵敏指标,而且可能潜在参与免疫炎症介导反应。SELP 可调节白细胞在血管内皮细胞上的滚动,在急性炎症早期炎细胞向受损部位趋集过程中起重要的介导或参与作用。

Mathew 等^[15]认为炎症反应参与 POCD 的发生,为此研究 CRP 及 SELP 基因多态性与 POCD 的关系。通过对 513 例行冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)患者的研究发现,携带 CRP SNP 1059G/C 和 SELP SNP 1087G/A 等位基因者术后 6 周 POCD 的发生率较非携带者低。

1.5 补体 C3(complement component 3, C3)和补体因子 H(complement factor H, CFH) 基因

人的 C3 基因定位于第 19 号染色体,有两种常见的同种型 C3S 和 C3F^[16]。CFH 基因其 SNP 1277 位点(rs1061170) T 变为 C 导致 CFH 蛋白 402 位

酪氨酸变为组氨酸(Y402H)^[17]。近期基础研究发现,补体 C3a、C5a 在缺血损伤中参与重要的调制,并发挥神经保护作用。越来越多的证据表明,补体调节在缺血性神经保护中扮演重要角色。Gigante 等^[18]研究补体相关基因 C3F 型和 CFH Y402H 是否与 CEA 术后神经认知损伤有关,研究发现 C3F 型和 CFH Y402H 基因多态性是 CEA 患者术后 1 d 发生神经认知功能障碍的独立预测指标。

1.6 磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)4 基因

PDE4 基因产物具有水解细胞内第二信使 [环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)或环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)]的功能,降解细胞内 cAMP 或 cGMP,从而终结这些第二信使所传导的生化作用^[19-20]。PDE4 家族有 4 种亚型(A、B、C、D),其中 PDE4 D 基因编码 cAMP 关键信号转导酶,调节炎症及其他过程,研究发现 PDE4 D 基因 SNP 83 位点(rs966221)与缺血性脑卒中有关^[21]。

Heyer 等^[22]认为 CEA 患者术中可出现不同程度的缺血损伤,研究 PDE4 基因多态性与认知损伤间的关系存在合理性。为此他们对 340 例 CEA 手术患者进行了研究,发现携带 PDE4 SNP 83 C/C 基因型与 C/T、T/T 型比较,术后 1 d POCD 发生率最高。

1.7 β 分泌酶(β -site amyloid cleavage enzyme, BACE)基因

某些全身麻醉药能使诱发老年痴呆的物质 A β 生成加速,而老年痴呆和遗传有着密切的联系,其中 BACE 基因就是一个与老年痴呆密切相关的基因^[23]。

蔡英敏等^[24]研究 BACE 基因是否可以作为 POCD 遗传易感基因,通过分析静脉麻醉和吸入麻醉后出现的 POCD 与 BACE 基因多态性的关系,发现吸入麻醉组中,尤其是携带 BACE G 等位基因的患者出现术后短期 POCD 的机会要大于静脉麻醉组。

1.8 细胞色素 P(cytochrome P, CYP)450 基因

麻醉药及其代谢产物被认为与 POCD 的发生相关,参与 CYP450 酶是参与药物代谢和药物相互作用系统的重要组成部分。在人类中,有众多 CYP450 酶,但其中只有少数(如 1A2、3A4、2C9、2C19、2D6 构成的酶)参与药物氧化和分解^[25]。编码

CYP450 的基因称为 CYP 基因。Steinmetz 等^[26]研究编码药物代谢的相关基因是否可以作为 POCD 遗传易感基因,通过对 337 例平均年龄为 67 岁的非心脏手术患者行焦磷酸测序,对 CYP2C19*2、*3, CYP2D6*3、*4、*5、*6 基因分型进行研究,发现 CYP2C19 或 2D6 基因的多态性与丙泊酚麻醉 POCD 的发生不相关。

1.9 人类生物钟(human period 3, HPER3)基因

HPER3 基因被认为与昼夜节律性、睡眠体内平衡和认知功能相关^[27]。睡眠剥夺可导致糟糕的认知表现,HPER35/5 等位基因被认为与这种认知下降有关。Voigt 等^[28]假设携带 HPER35/5 基因的患者术后发生 POCD 的风险升高,通过对非心脏手术后 93 例 POCD 者及 186 例对照组进行 HPER3 基因型分析,未发现 HPER35/5 基因型与术后 1 周 POCD 的发生率存在相关性。

1.10 小结

POCD 的遗传易感性已经成为最新的研究热点之一。与 POCD 相关的基因中(表 1),APOE 的研究相对较多,但结论不一。此外,CABG 手术中 CRP、SELP 基因,CEA 手术中 iNOS、C3F、CFH、PDE4 基因,非心脏手术中 NQO1、BACE 基因存在多态性的患者,术后 1 个月或更短的时间内存在认知功能下降的表现。然而,CYP、HPER3 基因存在多态性的非心脏手术患者在术后 1 周或更长时间内并未发现认知功能下降。此外,并无相关基因被证实与长期的 POCD(3 个月或更长时间)存在关联。

现有的研究结果不可避免地存在矛盾之处,主要原因可能包括以下几点:① 由于患者群体、手术类别、测试时机以及系列测试效能等不同导致出现认知障碍的表现不同,这就使得基因层面之间的研究比较困难。② 更为重要的是,一个特殊基因与 POCD 之间联系的科学原理非常多样,这使得定义其与 POCD 的关系变得非常困难。③ 除了 APOE 之外,其他的基因位点都缺乏重复性试验。

对于未来的研究,首要且最为必要的一点是在确诊 POCD 的方法上达成一致,否则这将会妨碍基因型与临床表型之间的桥接。下一步则是确定可能的遗传易感性,通过进行双胞胎和兄弟姐妹的家族性研究、动物研究,对可能影响认知功能的其他基因候选区域筛选、排序。最后,通过大样本试验来判断这些候选基因与 POCD 间的联系。

表 1 POCD 研究相关基因

基因	蛋白	机制	结果
APOE ϵ 4	载脂蛋白 4	神经系统的生长与修复	
NQO1	醌氧化还原酶 1	大脑氧化损伤	阳性
iNOS	诱导型一氧化氮合酶	缺血损伤	阳性
C3F/CFH	补体 C3、补体因子 H	缺血性神经保护	阳性
CRP	C 反应蛋白	炎症反应	阳性
SELP	P 选择素		
PDE4	磷酸二酯酶 4	终结第二信使所传导的生化作用	阳性
BACE1	β 分泌酶 1	诱发老年痴呆的物质 A β 生成加速	阳性
CYP	细胞色素 P450 酶	药物代谢	阴性
HPER3	人类生物钟	睡眠紊乱	阴性

注:APOE ϵ 4:载脂蛋白 4;NQO1:醌氧化还原酶 1;iNOS:诱导型一氧化氮合酶;C3F:补体 C3 F 型;CFH:补体因子 H;CRP:C 反应蛋白;SELP:P 选择素;PDE4:磷酸二酯酶 4;BACE1: β 分泌酶 1;CYP:细胞色素 P;HPER3:人类生物钟

2 POCD 与表观遗传学

与基因多态性不同,表观遗传学是指不改变 DNA 序列,可遗传地对碱基和组蛋白发生化学修饰的遗传学科。主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑以及非编码 RNA 等。Wang 等^[29]认为表观遗传干预有望成为 POCD 的一种治疗干预手段,因此有必要研究表观遗传学与 POCD 发病之间的关系。目前,已经证实的是,表观遗传信号在突触可塑性、学习和记忆方面起重要作用^[30-31],表观遗传功能失调与大脑功能异常及神经退行性疾病密切相关^[32-33]。但是,其与 POCD 之间的关系还知之甚少。我们将通过已有的直接或间接证据阐释 POCD 与表观遗传学间的可能联系。

2.1 DNA 甲基化

以 DNA 甲基化为过程的表观遗传修饰的改变可能是记忆衰退的分子基础^[34]。有研究发现 DNA 甲基转移酶抑制剂 zebularine 可减弱大鼠海马的长时程增强(long-term potentiation, LTP)^[35]。而众所周知,LTP 是学习记忆的关键,这一过程的功能障碍会导致长期记忆形成功能受损。

DNA 甲基化也发现于炎症反应中。Zhu 等^[36]通过对小鼠七氟醚麻醉发现,糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)基因启动子的异常甲基化降低了 GR 基因的表达,通过介导过强的炎症反应导致 POCD 发生。

2.2 组蛋白修饰

组蛋白修饰是指组蛋白在相关酶作用下发生甲基化、乙酰化、磷酸化、腺苷酸化、泛素化、ADP 核糖基化等修饰过程。目前研究显示,组蛋白修饰参与学习记忆的形成^[37],或许可以作为新手段用于 POCD 的研究。

组蛋白修饰与 POCD 的发生可能存在关联。研究发现,挥发性麻醉药异氟醚可显著抑制老年大鼠海马的组蛋白 H3 乙酰化水平,并导致认知损害,这提示异氟醚麻醉可能通过表观遗传机制导致 POCD 发生^[29]。Wang 等^[38]发现低氧可通过增加组蛋白 H3K9 脱甲基作用和减少组蛋白 H3 乙酰化作用,在小鼠初级皮质和海马神经元水平下调脑啡肽酶(一种降解 β -淀粉样蛋白的酶),从而导致 β -淀粉样蛋白在脑内积累。而有趣的是,大脑内淀粉样蛋白增加被认为与 POCD 有关^[39-40],这就提示缺氧可能通过调节组蛋白修饰导致 POCD 发生。

组蛋白修饰可以作为 POCD 的干预治疗手段。研究发现组蛋白脱乙酰酶抑制剂(丁酸钠和曲古抑菌素 A)可增强大鼠海马和杏仁核 LTP^[41-42],从而改善学习记忆功能。此外,其对 AD 引起的记忆损伤以及创伤性脑损伤造成的神经退化疾病有一定的治疗作用^[33],可能成为修复记忆损伤的一种新的治疗途径。Peleg 等^[43]还发现,向小鼠海马内注射组蛋白脱乙酰酶(辛二酰苯胺异羟肟酸)可提高与记忆相关的组蛋白 H4K12 乙酰化、修复与转录调控水平,改善老年动物的行为记忆功能。

2.3 染色质重塑

手术介导的炎症与 POCD 的关系已被阐释:通过启动系统性炎症反应参与先天免疫系统,释放炎症因子和促进巨噬细胞迁移到海马体、改变血脑屏障的通透性,进而导致认知功能的损伤^[44]。并且,在许多炎症性疾病中,炎症因子已被证明可诱导染色质重塑^[45]。而染色质重塑参与记忆相关基因的转录与表达,并且是转录因子激活引起基因表达的必要条件^[46]。虽然目前没有任何直接证据表明染色质重塑与 POCD 有关,但 Wang 等^[29]认为,海马炎症等围手术期风险因素与染色质重塑可能存在共同的下游通路,即海马炎症可能会引起记忆基因的染色质重塑,最终引起 POCD。这可能是炎症介导 POCD 发生的表观遗传学机制之一。

2.4 非编码 RNA

非编码 RNA 是指不编码蛋白质的 RNA, 包括 rRNA、tRNA、snRNA、snoRNA 和 microRNA 等多种已知功能的 RNA, 还包括未知功能的 RNA。这些 RNA 的共同特点是都能从基因组上转录而来, 但是不翻译成蛋白, 在 RNA 水平上就能行使各自的生物学功能。

microRNA 是一类真核生物内源性小分子单链 RNA, 通过与靶基因 mRNA 的特定位点 3' 末端非编码区 (3' untranslated region, 3' UTR) 的结合, 抑制靶蛋白的合成或诱导该 mRNA 的降解, 从而参与细胞的分化发育、增殖和凋亡等一系列重要生命活动。研究表明, microRNA 在大脑的发育、神经元分化、大脑的学习与记忆功能中发挥着重要的作用^[47]。microRNA 还可能与 POCD 过程有关。Yu 等^[48]在老鼠 POCD 模型中发现, 异常表达的 microRNA 中 microR-572 下降最为明显, 而 microR-572 的下调可以上调海马神经元中神经细胞黏附分子 1 (neural cell adhesion molecule 1, NCAM1) 的表达, 从而促进认知功能的恢复。同时, 他们通过基因芯片技术检测 38 例 POCD 患者外周血中 microRNA 表达谱, 证实低水平 microR-572 预示着认知恢复, 术后 3 个月 POCD 的发生率下降。所以, 血浆 microR-572 水平的变化可以反映 POCD 的进展。

2.5 小结

与基因多态性不同, 表观遗传是指不改变 DNA 序列的遗传调节方式。现有研究发现, 其在学习和记忆方面起着至关重要的作用, 表观遗传的失调和神经退行性疾病存在密切联系。虽然目前为止 POCD 表观遗传学方面的研究有限, 但是已有的直接或间接证据均支持 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、microRNA 等参与 POCD 的过程。

更为重要的是, 表观遗传修饰的过程是可逆的, 因此, 表观遗传干预具有治疗价值。目前, 其主要应用于癌症的亚型、精神病及神经退行性疾病中, 在学习、记忆以及慢性炎症方面也表现出了治疗效果^[49]。表观遗传修饰在 POCD 发病机制中有不可忽视的作用, 肯定了表观遗传干预在 POCD 治疗方面的可能性, 并表现出较高的研究前景。

3 展望

目前为止, POCD 在流行病学、病因学、发病机制、治疗和预防等方面还存在许多未知领域。通过

加强对 POCD 遗传易感性研究, 有利于筛查高危人群及采取相应干预手段, 具有重要的医学、社会和经济意义。

随着生理学、神经认知、分子生物学等学科的发展, POCD 易感基因及表观遗传学研究已取得了一定成果。未来对其进一步研究, 可拓展到生物标志物、蛋白质组学和代谢组学等领域。

此外, 遗传易感性研究对于 POCD 的预测价值还体现在: 是否可以预测术后长期 POCD, 是否可预测 POCD 发生程度, 是否可以预测 POCD 急慢性进程——这也许是未来 POCD 遗传易感性需要进一步探索的方向之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hogan KJ. Hereditary vulnerabilities to post-operative cognitive dysfunction and dementia [J]. Prog Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 47: 128-134. DOI:10.1016/j.pnpbp.2013.02.018.
- [2] Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM, et al. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The neurologic outcome research group of the duke heart center [J]. Ann Thorac Surg, 1997, 64(3): 715-720. DOI:10.1016/s0003-4975(97)00757-1.
- [3] Lelis RG, Krieger JE, Pereira AC, et al. Apolipoprotein E4 genotype increases the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2006, 47(4): 451-456.
- [4] Askar FZ, Cetin HY, Kumral E, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele and neurobehavioral status after on-pump coronary artery bypass grafting [J]. J Card Surg, 2005, 20 (5): 501-505. DOI:10.1111/j.1540-8191.2005.2004138.x.
- [5] Silbert BS, Evered LA, Scott DA, et al. The apolipoprotein E epsilon4 allele is not associated with cognitive dysfunction in cardiac surgery [J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(3): 841-847. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.085.
- [6] Ancelin ML, de Roquefeuil G, Scali J, et al. Long-term post-operative cognitive decline in the elderly: the effects of anesthesia type, apolipoprotein E genotype, and clinical antecedents [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 22 (Suppl 3): 105-113. DOI:10.3233/JAD-2010-100807.
- [7] 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.
- [8] Cai Y, Hu H, Liu P, et al. Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia [J].

- Anesthesiology, 2012, 116 (1): 84-93. DOI:10.1097/ALN.0b013e31823da7a2.
- [9] Ross D, Siegel D. Functions of NQO1 in cellular protection and CoQ10 metabolism and its potential role as a redox sensitive molecular switch [J/OL]. *Front Physiol*, 2017, 8: 595. DOI:10.3389/fphys.2017.00595.
- [10] Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, et al. Effects of the free radical scavenger, edaravone, on the development of postoperative cognitive impairment in patients undergoing carotid endarterectomy [J]. *Surg Neurol*, 2005, 64 (4): 309-313, discussion 313-314. DOI:10.1016/j.surneu.2005.01.008.
- [11] 曾静贤, 林丽玲, 吴涯雯. 醌氧化还原酶 1 基因多态性与术后认知障碍遗传易感性的关系[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2011, 20(8): 698-700. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2011.08.009.
- [12] Arteaga O, Alvarez A, Revuelta M, et al. Role of antioxidants in neonatal hypoxic-ischemic brain injury: new therapeutic approaches[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 265. DOI:10.3390/ijms18020265.
- [13] Bose KS, Sarma RH. Delineation of the intimate details of the backbone conformation of pyridine nucleotide coenzymes in aqueous solution [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1975, 66 (4): 1173-1179. DOI:10.1016/0006-291x(75)90482-9.
- [14] Yocum GT, Gaudet JG, Lee SS, et al. Inducible nitric oxide synthase promoter polymorphism affords protection against cognitive dysfunction after carotid endarterectomy [J]. *Stroke*, 2009, 40(5): 1597-1603. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.541177.
- [15] 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. DOI:10.1016/j.jacc.2007.01.080.
- [16] Poznansky MC, Clissold PM, Lachmann PJ. The difference between human C3F and C3S results from a single amino acid change from an asparagine to an aspartate residue at position 1216 on the alpha-chain of the complement component, C3[J]. *J Immunol*, 1989, 143(11): 3860-3862.
- [17] Ferrara D, Seddon JM. Phenotypic characterization of complement factor H R1210C rare genetic variant in age-related macular degeneration [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133 (7): 785-791. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2015.0814.
- [18] Gigante PR, Kotchetkov IS, Kellner CP, et al. Polymorphisms in complement component 3 (C3F) and complement factor H (Y402H) increase the risk of postoperative neurocognitive dysfunction following carotid endarterectomy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(3): 247-253. DOI:10.1136/jnnp.2010.211144.
- [19] Xue H, Wang H, Song X, et al. Phosphodiesterase 4D gene polymorphism is associated with ischaemic and haemorrhagic stroke[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 116(4): 335-340. DOI:10.1042/CS20080162.
- [20] Liu H, Palmer D, Jimmo SL, et al. Expression of phosphodiesterase 4D (PDE4D) is regulated by both the cyclic AMP-dependent protein kinase and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. A potential mechanism allowing for the coordinated regulation of PDE4D activity and expression in cells [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(34): 26615-26624. DOI:10.1074/jbc.M001634200.
- [21] Staton JM, Sayer MS, Hankey GJ, et al. Association between phosphodiesterase 4D gene and ischaemic stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77 (9): 1067-1069. DOI:10.1136/jnnp.2006.092106.
- [22] Heyer EJ, Mergeche JL, Ward JT, et al. Phosphodiesterase 4D single-nucleotide polymorphism 83 and cognitive dysfunction in carotid endarterectomy patients [J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(5): 791-796. DOI:10.1227/NEU.0000000000000085.
- [23] Menuet C, Borghgraef P, Voituren N, et al. Isoflurane anesthesia precipitates tauopathy and upper airways dysfunction in pre-symptomatic Tau.P301L mice: possible implication for neurodegenerative diseases [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46 (1): 234-243. DOI:10.1016/j.nbd.2012.01.012.
- [24] 蔡英敏, 张勇, 胡海涛, 等. 静脉和吸入麻醉后认知功能障碍与 BACE1 基因多态性的关系 [J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(2): 145-150. DOI:10.3969/J.ISSN.1007-6611.2014.02.020.
- [25] Zheng L, Lu Y, Cao X, et al. Evaluation of the impact of polygonum capitatum, a traditional Chinese herbal medicine, on rat hepatic cytochrome P450 enzymes by using a cocktail of probe drugs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158 (Pt A): 276-282. DOI:10.1016/j.jep.2014.10.031.
- [26] Steinmetz J, Jespersgaard C, Dalhoff K, et al. Cytochrome P450 polymorphism and postoperative cognitive dysfunction [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2012, 78(3): 303-309.
- [27] Hussain F, Gupta C, Hirling AJ, et al. Engineered temperature compensation in a synthetic genetic clock[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(3): 972-977. DOI:10.1073/pnas.1316298111.
- [28] Voigt HM, Rasmussen LS, Jespersgaard C, et al. There is no association between the circadian clock gene HPER3 and cognitive dysfunction after noncardiac surgery [J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(2): 379-385. DOI:10.1213/ANE.0b013e318253d6b3.
- [29] Wang Y, Chen Z, Zhao Y, et al. Epigenetics as a new therapeutic target for postoperative cognitive dysfunction[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80(3): 249-251. DOI:10.1016/j.mehy.2012.11.041.
- [30] Haberman RP, Quigley CK, Gallagher M. Characterization of CpG island DNA methylation of impairment-related genes in a rat model of cognitive aging[J]. *Epigenetics*, 2012, 7(9): 1008-1019. DOI:10.4161/epi.21291.
- [31] Kosik KS, Rapp PR, Raz N, et al. Mechanisms of age-related cognitive change and targets for intervention: epigenetics [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67 (7): 741-746. DOI:10.1093/gerona/gls110.

- [32] Jia M, Liu WX, Yang JJ, et al. Role of histone acetylation in long-term neurobehavioral effects of neonatal Exposure to sevoflurane in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 91: 209-220. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.03.017.
- [33] Govindarajan N, Agis-Balboa RC, Walter J, et al. Sodium butyrate improves memory function in an Alzheimer's disease mouse model when administered at an advanced stage of disease progression[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26(1): 187-197. DOI:10.3233/JAD-2011-110080.
- [34] Sweatt JD. Neuroscience. Epigenetics and cognitive aging[J]. *Science*, 2010, 328 (5979): 701-702. DOI:10.1126/science.1189968
- [35] Gräff J, Mansuy IM. Epigenetic codes in cognition and behaviour [J]. *Behav Brain Res*, 2008, 192 (1): 70-87. DOI:10.1016/j.bbr.2008.01.021.
- [36] Zhu Y, Wang Y, Yao R, et al. Enhanced neuroinflammation mediated by DNA methylation of the glucocorticoid receptor triggers cognitive dysfunction after sevoflurane anesthesia in adult rats subjected to maternal separation during the neonatal period[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 6. DOI:10.1186/s12974-016-0782-5.
- [37] Dash PK, Orsi SA, Moore AN. Histone deacetylase inhibition combined with behavioral therapy enhances learning and memory following traumatic brain injury[J]. *Neuroscience*, 2009, 163(1): 1-8. DOI:10.1016/j.neuroscience.2009.06.028.
- [38] Wang Z, Yang D, Zhang X, et al. Hypoxia-induced down-regulation of neprilysin by histone modification in mouse primary cortical and hippocampal neurons [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e19229. DOI:10.1371/journal.pone.0019229.
- [39] Jiang J, Jiang H. Effect of the inhaled anesthetics isoflurane, sevoflurane and desflurane on the neuropathogenesis of Alzheimer's disease (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (1): 3-12. DOI:10.3892/mmr.2015.3424.
- [40] Clark IA, Vissel B. Amyloid beta: one of three danger-associated molecules that are secondary inducers of the proinflammatory cytokines that mediate Alzheimer's disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(15): 3714-3727. DOI:10.1111/bph.13181.
- [41] Pearce K, Cai D, Roberts AC, et al. Role of protein synthesis and DNA methylation in the consolidation and maintenance of long-term memory in *Aplysia* [J/OL]. *Elife*, 2017, 6: e18299. DOI:10.7554/eLife.18299.
- [42] Sweatt JD. Dynamic DNA methylation controls glutamate receptor trafficking and synaptic scaling [J]. *J Neurochem*, 2016, 137(3): 312-330. DOI:10.1111/jnc.13564.
- [43] Peleg S, Sananbenesi F, Zovoilis A, et al. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice [J]. *Science*, 2010, 328 (5979): 753-756. DOI:10.1126/science.1186088.
- [44] Browndyke JN, Berger M, Harshbarger TB, et al. Resting-state functional connectivity and cognition after major cardiac surgery in older adults without preoperative cognitive impairment: preliminary findings[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(1): e6-e12. DOI:10.1111/jgs.14534.
- [45] Takeshima H, Ikegami D, Wakabayashi M, et al. Induction of aberrant trimethylation of histone H3 lysine 27 by inflammation in mouse colonic epithelial cells [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (12): 2384-2390. DOI:10.1093/carcin/bgs294.
- [46] Roth TL, Sweatt JD. Regulation of chromatin structure in memory formation[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2009, 19(3): 336-342. DOI: 10.1016/j.conb.2009.05.011.
- [47] Dall'érac G, Zerwas M, Novikova T, et al. The neural cell adhesion molecule-derived peptide FGL facilitates long-term plasticity in the dentate gyrus in vivo [J]. *Learn Mem*, 2011, 18 (5): 306-313. DOI:10.1101/lm.2154311.
- [48] Yu X, Liu S, Li J, et al. MicroRNA-572 improves early post-operative cognitive dysfunction by down-regulating neural cell adhesion molecule 1 [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10 (2): e118511. DOI:10.1371/journal.pone.0118511.
- [49] Ptak C, Petronis A. Epigenetic approaches to psychiatric disorders[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2010, 12(1): 25-35.

(本文编辑:张丽)