

· 综 述 ·

老年患者术后认知功能障碍的研究进展

郭 亮, 潘灵辉*

(广西医科大学附属肿瘤医院麻醉科, 南宁 530021)

【摘 要】 术后认知功能障碍(POCD)是麻醉与手术中中枢神经系统常见的并发症,尤以老年患者多见。老年患者出现POCD并非由单一因素引起,而是多个危险因素相互作用的结果,应及时发现并处理,否则会导致终身认知功能损害。本文分析并总结了POCD的相关文献,对POCD的危险因素、手术操作、麻醉药物、麻醉方式对POCD的影响以及POCD的预防策略进行阐述,探讨其在POCD发生发展中的作用,为防治老年患者POCD提供新的思路。

【关键词】 术后认知功能障碍;危险因素;手术操作;预防策略

【中国分类号】 R749.2 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.074

Research progress on postoperative cognitive dysfunction in the elderly

GUO Liang, PAN Ling-Hui*

(Department of Anesthesiology, the Affiliated of Tumor Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

【Abstract】 Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a common neurological complication following surgery and anesthesia, especially for the elderly patients. POCD in the elderly develops as a result of interaction of multiple factors rather than a single cause. POCD will lead to lifelong cognitive impairment if the patients are not getting detection and management timely. This article analyzed and summarized relevant literatures about POCD, and elucidated the risk factors for POCD, the effects of surgical procedures, anesthetic medicines and approaches on its occurrence, and the strategies for its prevention and treatment. We also reviewed the roles of above influencing factors in the occurrence and development of POCD in order to provide new idea for prevention and treatment of the disorder in the elderly.

【Key words】 postoperative cognitive dysfunction; risk factors; surgical procedures; preventive strategies

Corresponding author: PAN Ling-Hui, E-mail: plinghui@hotmail.com

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)常见于老年患者,其不仅延长住院时间,增加医疗费用,延缓术后康复,而且降低术后生活质量,增加社会经济负担,甚至导致术后并发症和死亡率增高^[1,2]。随着人口老龄化的到来,POCD对老年患者的危害性逐渐显现。因此,对POCD的认识、研究和预防具有重要的临床意义。

1 POCD的危险因素

POCD的病因及机制仍不清楚,一般认为是多因素共同作用的结果。1955年Bedford^[3]回顾分析1193例年龄>50岁非心脏手术的全麻患者,发现10%的患者出现了长期或永久性认知功能退化。其认为认知功能下降与麻醉药物、术中低血压相关,建议年龄>50岁患者尽量避免手术。周国庆等^[4]发

现急性感染性疾病可加重老年人认知功能损害。大量研究表明,高龄、麻醉时间、二次手术、文化程度低、术后感染、呼吸道并发症等与早期发生POCD明显相关;高龄是晚期POCD的唯一危险因素;低氧血症和低血压并不是发生POCD的危险因素^[5]。此外,Monk等^[6]发现高龄、文化程度低、无后遗症的脑血管意外等因素是术后3个月POCD的独立危险因素。尽管多种因素共同作用促使POCD发生,但是高龄是一个至关重要的危险因素。

2 手术操作与POCD

早期,研究人员将重点集中于心脏手术后出现的POCD,对其他类型手术知之甚少。随着大量临床研究的开展,人们发现任何手术之后均可出现POCD,且手术操作导致的炎症因子释放与认知功能

下降相关。

2.1 手术部位与 POCD

近年研究人员发现不同部位的手术患者 POCD 发生率不同。Evered 等^[7]对 326 例年龄 ≥ 55 岁的 心脏搭桥患者进行 7.5 年的术后随访,结果表明 POCD 的发生率为 32.8%;肝移植患者 POCD 的发生率高达 44%^[8];直肠癌根治术老年患者的 POCD 发生率为 31.5%^[9]。上述研究中 POCD 发生率较高的原因可能是:①老年人中枢神经元功能随年龄增长而相应减退;②患者术前常合并重要器官功能受损,如高血压、冠心病、高脂血症、慢阻肺等;③手术时间较长、手术操作范围较广可引起炎症因子大量释放和糖皮质激素长时间维持在较高水平,从而导致海马神经元受损而引发 POCD。

2.2 手术方式与 POCD

随着科技发展,腔镜手术(腹腔镜和胸腔镜)、经尿道手术、经血管手术(房间隔和室间隔封堵术、冠状血管支架手术、脑动脉瘤封堵术)已成为现代手术的风向标。微创手术不仅具有手术切口小、快速康复和伤口感染率低等优点,还可减少组织损伤和减弱术后炎症反应。Tan 等^[10]的研究结果表明腔镜手术组患者术后白介素-6(interleukin-6, IL-6)水平明显低于开腹手术组患者。Gameiro 等^[11]发现腔镜手术组患者术后完成 the Trail-Making Test 和 the Stroop Test 用时更短,可获得更积极的情绪及更低的血浆 S-100 β 浓度。尽管结果没有表明腔镜手术能降低 POCD 的发生率,但其炎症因子水平明显低于开腹手术组患者,说明微创手术引起的组织创伤小。但这两项临床研究样本量较少,如开展前瞻性多中心随机对照研究可能会有新的发现。

3 麻醉与 POCD

3.1 麻醉方式与 POCD

全身麻醉与局部麻醉是否影响 POCD 的发生率,目前争论颇多。Rasmussen 等^[12]对行非心脏大手术的 428 例老年患者(≥ 60 岁)进行研究,发现椎管内麻醉组(蛛网膜下腔麻醉或硬膜外麻醉)与全身麻醉组患者术后 3 个月 POCD 的发生率差异无统计学意义,但其术后 1 周 POCD 的发生率和术后 3 个月死亡率低于全身麻醉组。Mason 等^[13]的 Meta 分析结果表明全身麻醉与 POCD 的相关性处于统计学意义的临界状态,但与局部麻醉相比,全身麻醉可增加发生 POCD 的风险。

3.2 麻醉药物与 POCD

3.2.1 静脉麻醉药物与 POCD 丙泊酚是最常用

的一种静脉麻醉药物,可用于镇静、全凭静脉麻醉和静-吸复合麻醉。在动物实验中,Zhang 等^[14]认为丙泊酚-丁丙诺啡麻醉不是引起老年大鼠学习、记忆改变以及神经元炎症的关键因素。Royse 等^[15]在心脏搭桥手术的研究中发现,丙泊酚组早期 POCD 的发生率明显高于地氟烷组,但两组术后 3 个月的 POCD 发生率差异无统计学意义。其表明地氟烷在降低早期 POCD 发生率方面比丙泊酚更具优势,其原因可能是地氟烷可提高线粒体钾离子 ATP 酶活性以及降低线粒体上具有渗透性的转运孔开放程度。

阿片类药物具有镇痛和镇静作用,主要用于麻醉诱导、麻醉维持及术后自控镇痛,术后 1~2 天患者神经生理测试评分会下降^[6],肝肾功能减退的老年患者尤其明显。可能是老年患者肝肾功能减退,阿片类药物在机体内的代谢率和清除率会下降,从而导致半衰期延长,血药浓度在较长时间内维持较高水平。目前,没有确切证据支持阿片类药物使用剂量与 POCD 的关系。

氯胺酮是 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体抑制剂,长期使用可使 NMDA 受体上调。停药时,机体细胞内钙离子流入增加,导致兴奋性毒性和细胞凋亡^[16]。Jevtovic-Todorovic 等^[17]的研究结果表明氯胺酮麻醉对老年大鼠大脑更容易产生神经毒性。相反,Hudetz 等^[18]的研究发现麻醉诱导时使用 0.5 mg/kg 的氯胺酮可减少术后 1 周 POCD 的发生率,这可能与氯胺酮的抗炎机制有关。

3.2.2 吸入麻醉药物与 POCD 临床研究表明携带载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)等位基因 $\epsilon 4$ 的老年患者在吸入麻醉后更易出现认知功能下降,而静脉麻醉后无此现象^[19]。Tang 等^[9]对术前有轻微认知功能损害的老年患者进行研究,发现七氟烷或丙泊酚麻醉后 POCD 的发生率分别为 33.3% 和 29.7%,七氟烷组 POCD 分级倾向更严重^[9]。对此类患者,术前应全面评估其认知功能,选择适当的麻醉方式和药物,这样才能避免术后认知功能受损加重。

大量实验室研究证明吸入麻醉药物和手术操作影响血脑屏障(the blood-brain barrier, BBB)的渗透性和功能,并通过神经递质和受体促进中枢系统炎症反应,导致神经元凋亡,随后影响海马的学习和记忆功能,最后产生 POCD。Gao 等^[20]研究发现异氟烷对老年大鼠 BBB 超微结构和功能的影响呈时间依赖性并可逆,4 h 的 1.5% 浓度异氟烷麻醉可改变

海马依赖的空间学习和记忆,并使老年大鼠海马中闭合蛋白的表达下调。Hu等^[21]的动物模型显示七氟烷对认知功能的影响有剂量依赖性,并通过Evans蓝量化分析方法检测到高浓度的七氟烷增加BBB的通透性。

有研究表明异氟烷可使老鼠脑内 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)增加和聚集、 τ -蛋白(τ -protein)过度磷酸化和沉积、神经元突触和线粒体功能障碍、神经元凋亡等,重复暴露于异氟烷中可使老鼠的行为学发生改变及死亡率增高^[22]。也有研究人员认为手术操作和麻醉药物共同作用导致老年大鼠认知功能改变,但不影响大脑皮层和海马的 τ -蛋白磷酸化反应^[14]。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种与年龄相关的慢性进行性中枢神经元退化性疾病,表现为记忆下降、认知功能障碍、执行能力退化、语言障碍等。其主要病理特征是神经元细胞外A β 沉积引起的老年斑块和 τ -蛋白磷酸化所致的神经元纤维缠结。POCD与AD都表现为注意力、学习和记忆减退,多见于老年人,目前吸入麻醉药物、POCD和AD之间的内在联系还不明确,吸入麻醉药物是否会导致POCD发生率升高或加重AD患者的认知功能减退,POCD患者是否会发展为AD,AD患者是否应该避免吸入麻醉药物而采用全凭静脉麻醉还没有定论。

4 POCD的预防策略

预防POCD的方法仍处于探索之中。有报道肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)的合成抑制剂-沙利度胺模拟剂(3,6'-dithiothalidomide, DT)可显著地逆转由慢性神经炎症引起的海马相关认知功能下降^[23]。老年患者眼科手术中应用小剂量氯胺酮(0.3 mg/kg),可减少麻醉药物使用剂量、不增加眼内压、维持循环平稳和改善术后认知状态,其机制可能是核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)参与TNF- α 、IL-6和IL-8等促炎症因子的基因转录,当氯胺酮与NMDA受体结合时可抑制NF- κ B的表达,从而减弱外周炎症反应导致的组织损伤和中枢神经元凋亡^[24]。术中维持脑电双频指数(bispectral index, BIS)值在40~60之间不仅减少丙泊酚和吸入麻醉药用量,还可降低术后谵妄(postoperative delirium, POD)以及术后3个月POCD的发生率^[25]。最近一项前瞻性随机对照研究中, Su等^[26]发现老年患者术后使用小剂量右美托咪定可显著降低术后POD的发生率,其机制可能与右美托咪定抑制炎症因子的释放有关。尽管目前

没有任何一种方法或药物能够明确地预防或治疗POCD,但以上的研究结果无疑为防治POCD开启了希望之窗。

综上所述,POCD的确切机制尚不明确,一般认为是多个危险因素相互作用的结果。其中,高龄、手术操作导致的炎症因子释放、BBB的功能障碍均与POCD的发生相关,麻醉方法、麻醉药物与POCD可能存在一定的相关性。随着手术技术革新、麻醉药物的更新和监测手段不断完善,它们防治POCD的优势会逐渐显现。

【参考文献】

- [1] Xu T, Bo LL, Wang J, *et al.* Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after non-coronary bypass surgery in Chinese population[J]. J Cardiothorac Surg, 2013, 8: 204. DOI: 10.1186/1749-8090-8-204.
- [2] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, *et al.* Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction[J]. Anesthesiology, 2009, 110(3): 548 - 555. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318195b569.
- [3] Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people[J]. Lancet, 1955, 269(6884): 259 - 263.
- [4] 周国庆, 严斌, 孙芳, 等. 急性感染性疾病对老年人认知功能的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(7): 513 - 516. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.118. Zhou GQ, Yan B, Sun F, *et al.* Effect of acute infectious diseases on cognitive function in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(7): 513 - 516. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.118.
- [5] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, *et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study[J]. Lancet, 1998, 351(9106): 857 - 861.
- [6] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, *et al.* Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery[J]. Anesthesiology, 2008, 108(1): 18 - 30. DOI: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e.
- [7] Evered LA, Silbert BS, Scott DA, *et al.* Prevalence of dementia - 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery[J]. Anesthesiology, 2016, 125(1): 62 - 71. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001143.
- [8] Li X, Wen DX, Zhao YH, *et al.* Increase of beta-amyloid and C-reactive protein in liver transplant recipients with postoperative cognitive dysfunction[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(4): 370 - 376.
- [9] Tang N, Ou C, Liu Y, *et al.* Effect of inhalational anaesthetic on postoperative cognitive dysfunction following radical rectal resection in elderly patients with mild cognitive impairment[J]. J Int Med Res, 2014, 42(6): 1252 - 1261. DOI: 10.1177/0300060514549781.

- [10] Tan CB, Ng J, Jeganathan R, *et al.* Cognitive changes after surgery in the elderly: does minimally invasive surgery influence the incidence of postoperative cognitive changes compared to open colon surgery[J]? *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 39(3-4): 125-131. DOI: 10.1159/000357804.
- [11] Gameiro M, Eichler W, Schwandner O, *et al.* Patient mood and neuropsychological outcome after laparoscopic and conventional colectomy[J]. *Surg Innov*, 2008, 15(3): 171-178. DOI: 10.1177/1553350608320554.
- [12] Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, *et al.* Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional *versus* general anaesthesia in 438 elderly patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(3): 260-266.
- [13] Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: asystematic review with meta-analysis [J]. *J Alzheimer Dis*, 2010, 22 (Suppl 3): 67-79. DOI: 10.3233/JAD-2010-101086.
- [14] Zhang J, Tan H, Jiang W, *et al.* The choice of general anesthetics may not affect neuroinflammation and impairment of learning and memory after surgery in elderly rats [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2015, 10(1): 179-189. DOI: 10.1007/s11481-014-9580-y.
- [15] Royse CF, Andrews DT, Newman SN, *et al.* The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *Anaesthesia*, 2011, 66: 455-464. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06704.x.
- [16] Slikker W Jr, Zou X, Hotchkiss CE, *et al.* Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 98(1): 145-158. DOI:10.1093/toxsci/kfm084.
- [17] Jevtovic-Todorovic V, Carter LB. The anesthetics nitrous oxide and ketamine are more neurotoxic to old than to young rat brain [J]. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(6): 947-956. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.07.009.
- [18] Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, *et al.* Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(7): 864-872. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.01978.x.
- [19] 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.
- [20] Cao Y, Ni C, Li Z, *et al.* Isoflurane anesthesia results in reversible ultrastructure and occluding tight junction protein expression changes in hippocampal blood-brain barrier in aged rats [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 587: 51-56. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.12.018.
- [21] Hu N, Guo D, Wang H, *et al.* Involvement of blood-brain barrier opening in cognitive decline in aged rats following orthopedic surgery and high concentration of sevoflurane inhalation [J]. *Brain Res*, 2014, 1551: 13-24. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.01.015.
- [22] Run X, Liang Z, Zhang L, *et al.* Anesthesia induces phosphorylation of tau [J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16(3): 619-626. DOI: 10.3233/JAD-2009-1003.
- [23] Belarbi K, Jopson T, Tweedie D, *et al.* TNF- α protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 23. DOI: 10.1186/1742-2094-9-23.
- [24] Rascón-Martínez DM, Fresán-Orellana A, Ocharán-Hernández ME, *et al.* The effects of ketamine on cognitive function in elderly patients undergoing ophthalmic surgery: a pilot study [J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(4): 969-975. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001153.
- [25] Chan MT, Cheng BC, Lee TM, *et al.* BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013, 25(1): 33-42. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3182712fba.
- [26] Su X, Meng ZT, Wu XH, *et al.* Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10054): 1893-1902. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30580-3.

(编辑:王彩霞)