

· 综述 ·

术后认知功能障碍研究现状

纪木火 雷蕾 杨建军

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是手术麻醉后常见的中枢神经系统并发症,其主要临床表现为患者在手术麻醉后出现认知功能(包括学习、记忆、情绪、情感、判断力等)下降,尤多见于脆性大脑^[1-3]。POCD 增加患者住院费用,延长患者住院时间,影响患者生活质量,给家庭和社会带来极为沉重的负担。随着老年人口的不断增加,POCD 的发病人数将持续增加,已成为围术期医学的热门话题和课题之一。尽管目前对 POCD 的危险因素和发病机制已有较为深入的认识,但同时也面临众多的问题与挑战。本文就目前 POCD 研究的现状作一总结,以期为相关研究者提供参考。

POCD 诊断与测试

POCD 是指患者在手术麻醉后较术前出现学习能力、记忆力、执行力、注意力等降低^[1-3]。目前认为这种认知功能的改变是短暂的,多数患者能恢复正常水平,但少部分患者认知功能障碍可持续较长时间^[3]。此外,大部分 POCD 患者的症状一般较轻,相当部分患者只有通过精神心理测试量表才能诊断出 POCD;而少部分患者可出现严重记忆力降低、精神运动功能紊乱、抑郁甚至痴呆^[3-5]。目前,POCD 尚不是一个临床诊断。按照北美精神障碍诊断和统计手册第 4 版修订版(DSM-IV-R)对认知障碍的分类,POCD 属于轻度神经认知障碍。POCD 首先需与术后谵妄(postoperative delirium, POD)相区别:POD 有波动性的意识变化,而 POCD 无意识改变。此外,POD 通常发生在术后早期,即术后 1~3 d,病程仅数日。POCD 与 POD 既有明显区别也有一定的内在联系,但两者是否具有相似或相同的发病机制目前尚无定论^[3]。因此研究 POCD 时,神经心理学测试一般在术后 1 周后实施,主要是避免与 POD 相混淆。

POCD 发病率在不同研究中存在较大的差异。一项 POCD 国际多中心研究(ISPOCD)表明:在 1 218 例大于 60 岁行非心脏手术的患者中,术后 1 周 POCD 的发生率为 25.8%,术后 3 个月为 9.9%^[2]。在心脏手术患者中,术后数周内 POCD 发生率为 30%~80%,3~6 个月后为 10%~60%^[3]。导致这些差异的原因主要与不同研究中使用不同的行为学测试方法、手术类型、测试时限、患者年龄等因素有

关^[3]。尽管目前尚无统一的 POCD 神经心理学测试方法,但国际学术界通常以 ISPOCD 的方法^[2, 6]以及 Newman 改良的神经心理学测试组合(neuropsychological test battery, NP tests)为模板^[7]。

国内研究普遍使用简易智力状况检查法(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)检测 POCD。MMSE 是一个认知功能障碍筛查简易测试量表,包括定向、记忆、语言、计算和注意力等方面认知功能,由于测试耗时短,不时有被用作 POCD 研究方法的报道。但是,MMSE 存在封顶效应与学习效应。已有研究证实,MMSE 对术后可能发生的细微认知功能变化不敏感。因而,MMSE 只适合 POCD 研究的术前筛查,而非诊断工具。近来国内学者将 MoCA 用于 POCD 的研究。研究报道,MoCA 在检出 MCI 的敏感性和特异性方面均优于 MMSE,且耗时短(10 min 左右)。然而,目前尚无国外学者将 MoCA 量表用于 POCD 研究的报道,能否得到认可,有待时间的检验^[8]。ISPOCD 的方法中通过引入对照组并计算 Z 值,当 $Z > 1.96$ 即可诊断为 POCD, Z 值计算法是现在公认的 POCD 判定方法。NP 测试是包含一系列的认知领域,记忆、注意力、集中能力和感知运动能力的组合测试,其对多方面的、潜在的认知功能变化非常敏感^[5]。然而,其缺点也非常明显,即要求经过专业培训的同一神经心理学医师在同样安静的环境下进行不同时点的测试。该方法因所需测试时间长,患者容易疲劳及依从性差等而成为临床研究随访的难点。

值得注意的是,目前神经心理学方法主要偏向于学习记忆等认知功能的测试,对于患者情绪的改变如焦虑抑郁的改变却很少涉及。此外,围术期普遍存在的疼痛、睡眠质量降低、药物使用、焦虑状态及环境因素的改变是否对测试有影响尚需进一步研究^[3]。另有研究报道神经心理学测试时间(测试时间窗)对于 POCD 诊断至关重要。综合已有的文献报道,基础的认知功能评估适宜在术前 1~3 d 进行,而术后评估的时间宜选择在术后 1 周以后。鉴于此,Newman 认为测试时间越远离手术的干扰,越能确定持久或永久的 POCD;建议的时点分别为术后 3、6、12 个月^[9]。再者,如何考虑患者失访及排除患者的学习效应均是值得考虑的方法学问题。

POCD 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

自 2006 年 Xie 等^[10]在国际上首次报道异氟醚可以引起体外神经细胞 β -淀粉样蛋白增加和细胞凋亡,就引发了国

DOI:10.12089/jca.2018.09.023

基金项目:国家自然科学基金(81471105,81771156)

作者单位:210009 东南大学附属中大医院麻醉科(纪木火、雷蕾);郑州大学医学院附属第一医院麻醉科(杨建军)

通信作者:杨建军,Email:jianjunyang1971@163.com

际上关于麻醉药物是否可以引起或加剧 AD 的大讨论。目前动物实验显示麻醉药可引起 AD 神经病理学特征,即增加动物脑内 A β 沉积和 Tau 蛋白聚集。这就提出一个更为严峻的问题,即麻醉药表现出的潜在神经毒性作用是否与 AD 存在类似的病理机制,也就是说 POCD 可能发展为 AD^[11]。然而,综合目前已有的研究结果显示手术或麻醉仅仅改变患者的认知功能轨迹,而对于是否增加 AD 的风险目前存在较大争议^[12]。此外,临床上手术与麻醉常相随相伴,因而麻醉与手术对 POCD 的影响往往难以区分。另外一方面,全身麻醉在某种程度上是对手术创伤的一种保护,无麻醉下的手术创伤可能造成更大的认知功能损害,如创伤后应激障碍综合征。2015 年麻醉药理与 AD 专家发表共识,指出“现有的人类研究无法确定麻醉和 AD 的关系,因现有研究无法排除手术、患者原发疾病等因素的影响”。

POCD 的影响

尽管 POCD 已经是一个客观存在的事实,但是有作者质疑持续的 POCD 是否真的存在,甚至有研究者认为 POCD 的诊断只是方法学的问题,可能根本就不存在^[13]。在部分患者中甚至出现手术麻醉后患者认知功能的改善,即(postoperative cognitive improvement, POCI)。研究显示:心脏冠脉搭桥术患者术后的认知功能较术前明显改善,这可能与患者心功能改善后脑功能也得到相应改善有关^[14]。POCI 概念的提出是对 POCD 的挑战,同时也说明 POCD 这个术语并不是一成不变的,而应随着研究深入不断演化。

POCD 的基础研究与临床

在基础理论方面,POCD 发病机制的研究已取得很大进展,主要涉及中枢炎症反应、血脑屏障受损、突触传递功能异常、A β 沉积和 tau 蛋白过度磷酸化、氧化应激、细胞凋亡、能量代谢异常及载脂蛋白 E 基因多态性改变等^[15],但仍需考虑以下关键因素:首先,动物实验发现麻醉药物暴露会引起老年大脑的认知功能障碍,但大多数研究选择较长时间麻醉暴露,这与临床实际情况并不一致。因如果把动物的寿命和人类寿命相比,人类寿命是大鼠寿命的 25~35 倍,动物实验中麻醉暴露的时间远远超过了临床,因而很难真实模拟临床。其次,目前大多数研究只关注海马区域与认知功能的关系,却很少有研究关注其他脑区的功能及其与 POCD 的关系。再者,目前基础研究将术后动物即归结到 POCD 组,这与临床研究不同,因为在临床工作中,术后大部分患者并不发生 POCD。因而,今后将利用更加科学的方法,如使用聚类分析对 POCD 进行区分研究。最后,目前尚缺乏一个临床相关的动物模型。目前动物实验仅考虑手术本身对动物的认知功能的影响,而忽视患者围术期的焦虑、睡眠障碍、术后疼痛、社会应激、不良的环境及术后并发症等因素的影响。因此,急需建立临床相关 POCD 动物模型。总之,POCD 是多种致病因素协同作用的结果,因

而从单一因素考虑 POCD 的发病机制很难真正做好转化医学研究。

POCD 防治手段

POCD 发生受患者基本情况(年龄、ASA 分级、教育水平等)、手术(类型及大小等)及麻醉(麻醉方法及药物等)等多种因素影响,综合目前的研究证据,所有导致患者认知功能储备降低的因素如高龄、术前合并认知功能降低等均是 POCD 发病的独立危险因素^[3]。由于 POCD 的发病机制尚不明确,因此目前 POCD 的防治手段有限。尽管 POCD 的防治已有大量临床报道,但遗憾的是大部分临床试验为阴性结果。例如,研究报道利多卡因、氯胺酮等可以减轻心脏手术患者大脑的炎症反应从而对 POCD 有预防作用,但还有一些研究表明利多卡因在神经保护方面未能获益^[16]。因而,目前可供临床尝试的干预法很少。通过多种手段如快速通道理念综合降低 POCD 的危险因素似乎可以降低 POCD 发病率。因此,提高医务人员对 POCD 的认识,加强人文关怀,术前尽量将患者的状态调整至最佳(有条件者可进行认知功能训练或运动);对高危人群加强围术期护理,给患者提供安静舒适的住院环境,以减轻患者的焦虑,改善患者睡眠质量;术中精心麻醉管理,降低手术应激、低血压等并发症,术后有效疼痛治疗,早期下床活动等措施对于降低 POCD 发病率或改善 POCD 均有一定作用。

POCD 生物标记物

在对 POCD 的发病率进行大量调查后,目前的研究重点已转向 POCD 预警指标的选择。目前大多数 POCD 的生物标记物是基于其病理生理过程发现的,主要包括以下几类^[17-18]:(1)中枢炎症反应相关性生物标记物如 IL-1、IL-6、TNF- α 等;(2)淀粉样蛋白 β (β -amyloid, A β)和 tau 蛋白;(3)神经损伤相关标记物如 S-100 β 、神经元特异性烯醇化酶及神经胶质纤维酸性蛋白等;(4)神经递质及营养因子如乙酰胆碱和脑源性神经生长因子等;(5)APOE ϵ 4 基因。但是,目前临床上尚缺乏特异性及敏感性高且方便检测的生物学靶标。临床医师从未停止过对 POCD 生物靶标的探索,但由于 POCD 发生时间窗较短,探讨生物学标记物用于预测及评估 POCD 的意义值得商榷。

小 结

尽管 POCD 的研究方兴未艾,但其发病机制复杂,已被证实的防治手段有限。在今后的临床工作中,应在加强对 POCD 认识的基础上,从精细麻醉管理、减小手术创伤、减轻炎症反应和疼痛、消除患者紧张焦虑情绪等方面积极干预。另一方面,在未来研究中,进行多中心、大样本的临床研究,寻找与神经心理学诊断显著相关的理想生物标记物,同时结合动物实验探索 POCD 的内在机制,从而为 POCD 的诊断和防治提供更多依据。

参 考 文 献

- [1] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, et al. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*, 2009, 110(3): 548-555.
- [2] 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. *Lancet*, 1998, 351 (9106): 857-861.
- [3] Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(8): 951-956.
- [4] Rasmussen LS, Siersma VD, ISPOCD GROUP. Postoperative cognitive dysfunction: true deterioration versus random variation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48(9): 1137-1143.
- [5] Evered LA, Silbert BS, Scott DA, et al. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*, 2016, 125(1): 62-71.
- [6] Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001, 45(3): 275-289.
- [7] 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. *Stroke*, 2001, 32 (12): 2874-2881.
- [8] 岳云. 有关术后认知功能障碍临床研究的认识误区. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(6): 653-655.
- [9] Newman S, Stygal J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*, 2007, 106(3): 572-590.
- [10] Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology*, 2006, 104(5): 988-994.
- [11] 岳云. 老年患者术后认知功能障碍的再认识. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(10): 1035-1038.
- [12] Evered L, Scott DA, Silbert B. Cognitive decline associated with anesthesia and surgery in the elderly: does this contribute to dementia prevalence? *Curr Opin Psychiatry*, 2017, 30(3): 220-226.
- [13] Berger M, Nadler JW, Browndyke J, et al. Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly. *Anesthesiol Clin*, 2015, 33(3): 517-550.
- [14] Nadelson MR, Sanders RD, Avidan MS. Perioperative cognitive trajectory in adults. *Br J Anaesth*, 2014, 112 (3): 440-451.
- [15] Wang W, Wang Y, Wu H, et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 1908-1912.
- [16] Bilotta F, Gelb AW, Stazi E, et al. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Brit J Anaesth*, 2013, 110 Suppl 1: 113-120.
- [17] 张真真, 苏帆, 纪木火, 等. 术后认知功能障碍生物标记物的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(6): 616-620.
- [18] Androsova G, Krause R, Winterer G, et al. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7: 112.

(收稿日期: 2017-12-06)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》关于学术不端行为的声明

为维护学术期刊的严肃性和科学性,并向广大读者负责,本刊编辑部重申坚决反对抄袭、剽窃、一稿两投、一稿两用等学术不端行为,并采取以下预防和惩处措施:(1)稿件刊出前所有作者须在校样首页亲笔签名,并加盖公章;稿件文责自负。(2)投稿后3个月内未收到稿件处理意见,稿件可能仍在审阅中;作者欲投他刊,请先与编辑部联系撤稿,切勿一稿两投。(3)来稿如有学术不端行为嫌疑时,编辑部在认真收集有关资料和仔细核对后将通知第一作者,作者须对此作出解释。(4)如稿件被证实系一稿两用,本刊将在杂志和网站上刊登撤销该文的声明,并向作者所在单位通报;2年内拒绝发表该作者的任何来稿。