

· 实验研究 ·

血源性单核细胞对大鼠心肺转流术后认知功能的影响

韩悦 费琬淇 刁玉刚 郑晶晶

【摘要】 目的 探讨血源性单核细胞对大鼠心肺转流(CPB)术后认知功能的影响。方法 SPF 级健康成年雄性 SD 大鼠 32 只, 2 月龄, 体重 350~400 g, 随机分为四组: 假手术+生理盐水组(S 组)、CPB+生理盐水组(CPB 组)、CPB+PBS 脂质体组(CPBP 组)、CPB+氯磷酸二钠脂质体组(CPBL 组), 每组 8 只。四组大鼠分别在术前 48、24 h 经尾静脉注射等量生理盐水或脂质体 4 $\mu\text{L/g}$ 。术前连续 5 d 进行水迷宫实验训练, 每天训练 4 次, 术后第 7 天行水迷宫测试评估大鼠认知功能, 行为学结束后取材。采用流式细胞术检测手术前 2 min 外周血中单核细胞占总白细胞比例; ELISA 法检测血清脑损伤标志物 S100 β 、神经元特异性烯醇化酶(NSE)浓度; RT-PCR 法检测海马组织白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)等细胞因子以及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)基因表达量; Western blot 法检测海马 iNOS 蛋白含量。结果 与 S 组比较, CPB 组、CPBP 组和 CPBL 组潜伏期明显延长, 穿越平台次数明显减少, 血清 S100 β 和 NSE 浓度明显升高, 海马组织 IL-1 β 、IL-10、TNF- α 和 TGF- β 基因表达量明显升高, iNOS 基因表达量和蛋白含量明显升高($P<0.05$)。与 CPB 组比较, CPBL 组潜伏期明显延长, 穿越平台次数明显减少, 外周血中单核细胞占总白细胞比例明显降低, 血清 S100 β 浓度明显升高, 海马组织 IL-1 β 和 TNF- α 基因表达量明显升高, IL-10 基因表达量明显降低, iNOS 基因表达量和蛋白含量明显升高($P<0.05$)。与 CPBP 组比较, CPBL 组潜伏期明显延长, 穿越平台次数明显减少, 外周血中单核细胞占总白细胞比例明显降低, 血清 S100 β 浓度明显升高, 海马组织 IL-1 β 和 TNF- α 基因表达量明显升高, IL-10 基因表达量明显降低, iNOS 基因表达量和蛋白含量明显升高($P<0.05$)。结论 清除血源性单核细胞可加重 CPB 后大鼠海马区的神经炎症反应, 使海马组织内小胶质细胞向 M1 方向极化, 认知功能损伤加剧。

【关键词】 血源性单核细胞; 心肺转流; 术后认知功能; 小胶质细胞; 炎症因子

Effects of blood-derived monocytes on postoperative cognitive function in cardiopulmonary bypass rats

HAN Yue, FEI Wanqi, DIAO Yutang, ZHENG Jingjing. Department of Anesthesiology, Northern Theater General Hospital, Shenyang 110016, China

Corresponding author: ZHENG Jingjing, Email: jjzheng_fmnu@163.com

【Abstract】 **Objective** To study the effects of blood-derived monocytes on postoperative cognitive function in cardiopulmonary bypass (CPB) rats. **Methods** Thirty-two SPF-grade healthy adult SD male rats, aged 2 months, weighing 350–400 g, were randomly divided into 4 groups: sham operation group+physiological saline (group S), CPB+physiological saline group (group CPB), CPB+PBS liposome group (group CPBP), CPB+disodium chlorophosphate liposome group (group CPBL), 8 rats in each group. The same amount of saline or liposomes were injected into the tail vein of rats in these four groups 48 and 24 hours before operation, respectively. Preoperative water maze experiments were performed 4 times in one day for 5 consecutive days and on the 7th day after operation, and behavioral changes of rats were observed by water maze test. Hippocampus of the rats was taken out after behavioral experiments. Flow cytometry was used to detect the percentage of monocytes in peripheral blood two minutes before administration. ELISA method was used to detect the concentration of peripheral blood brain injury marker S100 β and NSE. Real-time quantitative PCR was conducted to detect the expression of cytokine genes such as interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and transforming growth factor- β (TGF- β) in hippocampus and the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS). The amount of protein expression of iNOS was further detected by western blot. **Results** Compared with group S, the average

DOI: 10.12089/jca.2021.02.014

基金项目: 国家自然科学基金(81801078)

作者单位: 110016 辽宁省锦州市, 锦州医科大学北部战区总医院研究生培养基地(韩悦); 大连医科大学北部战区总医院研究生培养基地(费琬淇); 北部战区总医院麻醉科(刁玉刚、郑晶晶)

通信作者: 郑晶晶, Email: jjzheng_fmnu@163.com

latent period of rats in groups CPB, CPBP, and CPBL was prolonged, and the number of crossing platforms in these three groups was significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with group S, the concentration levels of S100 β and NSE in groups CPB, CPBP, and CPBL were significantly increased, the amount of expression of inflammatory factors IL-1 β , IL-10, TNF- α and TGF- β in the hippocampus were significantly increased, and the amount of gene and protein expression of iNOS was increased ($P < 0.05$). Compared with group CPB, the average latent period in group CPBL was prolonged, the number of crossing the platform was significantly reduced, the number of monocytes in peripheral blood was significantly reduced, the serum concentration level of S100 β was significantly increased, the amount of expression in the hippocampus of IL-1 β and TNF- α was significantly increased, the amount of expression of IL-10 was significantly reduced, and iNOS gene and protein expression was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with group CPBP, the average latent period in group CPBL was significantly prolonged, the number of crossing the platform was significantly reduced, the number of monocytes in peripheral blood was significantly reduced, the serum concentration level of S100 β was significantly increased, the amount of expression in the hippocampus of IL-1 β and TNF- α was significantly increased, the amount of expression of IL-10 was significantly reduced, and iNOS gene and protein expression was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** The clearance of blood derived monocyte can aggravate the systemic inflammatory response, the activation of M1-type microglia in hippocampus and cognitive dysfunction of rats after CPB. Blood derived monocyte plays an important role in repairing and maintaining cognitive function after injury.

【Key words】 Blood-derived monocyte; Cardiopulmonary bypass; Postoperative cognitive function; Microglia; Inflammatory factor

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 确切的病理生理机制目前尚不清楚,大量的临床和基础研究显示免疫炎症反应在 POCD 的发生和发展中起重要作用^[1]。心肺转流 (cardiopulmonary bypass, CPB) 下心脏手术不可避免地导致固有免疫反应激活,巨噬细胞是固有免疫反应的主要细胞^[2]。术后中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 有两种不同来源的巨噬细胞,一种是 CNS 固有的小胶质细胞活化而来,另一种是血液中单核细胞浸润活化产生。血源性单核细胞是机体一大类重要的固有免疫细胞,在损伤修复过程中起重要作用。本研究拟探讨血源性单核细胞对 CPB 后认知功能的影响及其机制。

材料与方 法

实验动物 SPF 级健康成年雄性 SD 大鼠 32 只,2 月龄,体重 350~400 g,由北部战区总医院动物实验中心提供。所有大鼠均在单独的通风笼内饲养,温度 24℃ 左右,维持昼/夜周期 12 h/12 h,自由进食水。术前 6 h 大鼠禁食,不禁水。所有实验方法均经由北部战区总医院实验动物伦理委员会审查通过。

分组与处理 所有大鼠术前均进行连续 5 d 的水迷宫训练,排除认知功能异常的动物。大鼠随机分为四组 ($n=8$):假手术+生理盐水组 (S 组)、CPB+生理盐水组 (CPB 组)、CPB+PBS 脂质体组 (CPBP 组)、CPB+氯磷酸二钠脂质体组 (CPBL 组)。S 组只进行气管插管及穿刺置管,不进行 CPB;其余三

组均进行 CPB 60 min。CPBP 组分别于 CPB 前 48、24 h 经尾静脉注射 PBS 脂质体 4 $\mu\text{L/g}$;CPBL 组于 CPB 前 48、24 h 经尾静脉注射氯磷酸二钠脂质体 4 $\mu\text{L/g}$ ^[3];S 组和 CPB 组于 CPB 前 48、24 h 经尾静脉注射等体积生理盐水。

CPB 模型建立 2%戊巴比妥钠 50 mg/kg 腹腔注射麻醉,固定大鼠,气管插管后进行机械通气,右下肢隐动脉穿刺监测 BP,右下肢大隐静脉穿刺用于给药及补液,左下肢隐动脉穿刺用于灌注,经右颈内静脉穿刺引流,术中连续监测 HR、ECG、SpO₂、BP 以及肛温。将 CPB 环路穿刺完成的血管连接,从颈内静脉引流出血到储血槽,转速慢慢加大开始转流,呼吸机暂停,逐渐加大引流量达 100~120 ml·kg⁻¹·min⁻¹,转流中根据血气分析结果调整离子水平,维持酸碱平衡,全流量转机 60 min (恒流蠕动泵 BT600-2J)。转流 60 min 后逐渐减少灌注流量至 1 ml/h,恢复机械通气。停机前按 1:1 给予鱼精蛋白拮抗肝素。根据大鼠 BP 及 CVP 调整血管活性药及补液,待其生命体征平稳后停药,拔出穿刺针套管,结扎,局麻下缝合。

流式细胞术测定 CPB 前 2 min 采静脉血 0.2 ml 制备细胞悬液,采用小鼠抗大鼠单克隆抗体 CD11b-FITC (MA5-17509) 标记大鼠血源性单核细胞,CD45-APC (17-0461-80) 标记大鼠外周血中所有白细胞,采用 BD FACSCanto II 流式细胞仪进行检测,Flowjo 软件进行分析单核细胞占总白细胞的百分比。

水迷宫实验 术前连续 5 d 进行水迷宫实验训

练,每天训练 4 次。首次实验将大鼠放在平台上 2 min,并放入水中适应游泳环境和水温。水迷宫实验过程中保持周围环境安静,室内避免强光照射。将大鼠从各个象限中点面向池壁放入水中,如果 60 s 内找到平台,记录找到平台所需时间即潜伏期,如果在 60 s 内未找到平台,则将大鼠引导到平台,并将其引导到平台上停留 10~20 s 帮助形成记忆,此时将潜伏期记为 60 s。系统自动记录各组大鼠的潜伏期、穿越平台次数和平均游泳速度。CPB 后 7 d 各组大鼠分别进行隐藏平台实验和空间探索实验,应用 SUPER MAZE 软件系统自动采集轨迹图像及数据。

海马组织采集 CPB 后 7 d 完成水迷宫测试后,用 2% 戊巴比妥钠麻醉大鼠,经腹主动脉穿刺取 5 ml 血于离心管中,随后以 3 000 r/min 在 4 °C 下离心 10 min,取出上层血清,置于 -80 °C 冰箱中冻存待测。随后剪断胸骨,暴露心脏剪开右心耳,自左心室灌注冰生理盐水 150 ml。在冰袋上离断头部,去颅骨游离骨膜,分离海马组织置于 -80 °C 冰箱保存。

ELISA 检测 按照 ELISA 试剂盒的说明书方法检测外周血血清脑损伤标志物 S100 β 和神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 浓度。

RT-PCR 检测 用 Trizol 试剂 (15596018) 分离大鼠海马总 RNA,运用 cDNA 反转录试剂盒 (4387406) 对提取的 RNA 进行反转录,使用 RT-PCR 试剂盒 (RR820A) 进行检测。实验结果统计以循环阈值 (Ct 值) 作为统计参数,以 β -actin 为内参,结果分析利用 LERTPA-V1.0 软件,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法进行数据结果分析。使用以下引物序列 (5' 到 3' 正/反义) 分析基因:白细胞介素-1 β (IL-1 β) 引物序列 (正义链 5'-TGTAATGAAAGACGGCACC-3'/反义链 5'-TCTTCTTTGGGTATTGCT TGG-3'); 白细胞介素-10 (IL-10) 引物序列为 (正义链 5'-GC-CAAGCCTTATCGGAAATG-3'/反义链 5'-CAC-CCAGGGAATTCAAATGC-3'); 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 引物序列为 (正义链 5'-TGCCTA TGTCT-CAGCCTCTTC-3'/反义链 5'-GAGGCCATTTGG-GAACTTCT-3'); 转化生长因子- β (TGF- β) 引物序列为 (正义链 5'-TGATACGCCTGAGTGGCTGTCT-3'/反义链 5'-CAC AAGAGCAGTGAGCGCTGAA-3'); 诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 引物序列为 (正义链 5'-GTTCTCAGCCCAACAATACAAGA-3'/反义链 5'-GTGGAC GGCTCGATGTCAC-3'); 精氨酸酶 I (Arg I) 引物序列为 (正义链 5'-GAACACGGC

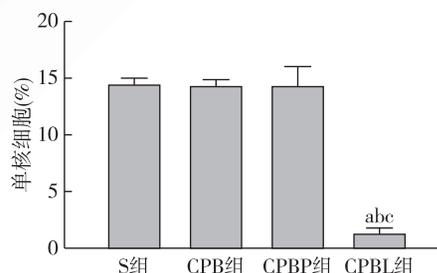
AGTGGCTTTAAC-3'/反义链 5'-TGCTTAGCTCT-GTCTGCTTTGC-3')。

Western blot 检测 提取海马组织蛋白,采用 BCA 法检测蛋白浓度,聚丙烯酰胺凝胶电泳,电泳结束后进行转膜、封闭,随后加入一抗 (兔抗大鼠 iNOS 多克隆抗体 1:500, ab15323; 兔抗大鼠 β -actin 单克隆抗体 1:100, 8457) 放置在摇床 1 h, 4 °C 过夜,加入二抗 (辣根过氧化物酶偶联的山羊抗兔 IgG 单克隆抗体 (1:4 000; HS101) 洗膜。最后通过 ECL 系统显影,使用 Image J 分析条带光密度值,最后计算其与 β -actin 的比值。

统计分析 采用 SPSS 20.0 软件进行分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

外周血中单核细胞百分比 与 S 组比较,CPBL 组外周血中单核细胞占总白细胞的比例明显降低 ($P<0.05$); 与 CPB 组比较,CPBL 组外周血中单核细胞占总白细胞的比例明显降低 ($P<0.05$); 与 CPBP 组比较,CPBL 组外周血中单核细胞占总白细胞的比例明显降低 ($P<0.05$)。S 组、CPB 组和 CPBP 组差异无统计学意义 (图 1)。



注:与 S 组比较,^a $P<0.05$;与 CPB 组比较,^b $P<0.05$;与 CPBP 组比较,^c $P<0.05$

图 1 四组大鼠外周血中单核细胞占总白细胞比例的比较

行为学表现 与 S 组比较,CPB 组、CPBP 组和 CPBL 组潜伏期明显延长,穿越平台次数明显减少 ($P<0.05$); 与 CPB 组比较,CPBL 组潜伏期明显延长,穿越平台次数明显减少 ($P<0.05$); 与 CPBP 组比较,CPBL 组潜伏期明显延长,穿越平台次数明显减少 ($P<0.05$)。四组大鼠平均游泳速度差异均无统计学意义 (表 1)。

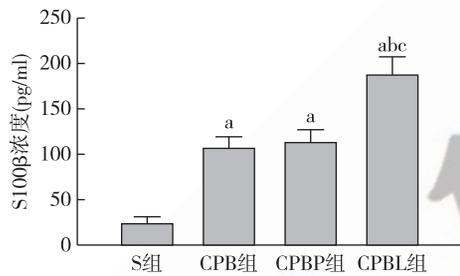
血清 S100 β 和 NSE 浓度 与 S 组比较,CPB 组、CPBP 组和 CPBL 组血清 S100 β 浓度明显升高

表 1 四组大鼠水迷宫实验的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	潜伏期 (s)	穿越平台次数 (次)	平均游泳速度 (cm/s)
S 组	8	9.26±1.78	5.50±1.18	27.54±4.16
CPB 组	8	21.53±3.73 ^a	3.10±0.99 ^a	23.53±2.84
CPBP 组	8	22.56±5.08 ^a	3.00±1.15 ^a	26.64±2.95
CPBL 组	8	36.75±5.54 ^{abc}	1.10±0.99 ^{abc}	24.65±3.71

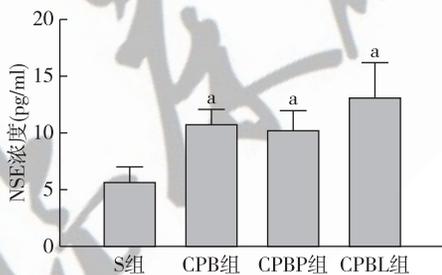
注:与 S 组比较,^a $P<0.05$;与 CPB 组比较,^b $P<0.05$;与 CPBP 组比较,^c $P<0.05$

($P<0.05$);与 CPB 组比较,CPBL 组血清 S100 β 浓度明显升高($P<0.05$);与 CPBP 组比较,CPBL 组血清 S100 β 浓度明显升高($P<0.05$)。与 S 组比较,CPB 组、CPBP 组和 CPBL 组血清 NSE 浓度明显升高($P<0.05$);CPB 组、CPBP 组和 CPBL 组血清 NSE 浓度差异无统计学意义(图 2—3)。



注:与 S 组比较,^a $P<0.05$;与 CPB 组比较,^b $P<0.05$;与 CPBP 组比较,^c $P<0.05$

图 2 CPB 后 7 d 四组大鼠血清 S100 β 浓度的比较

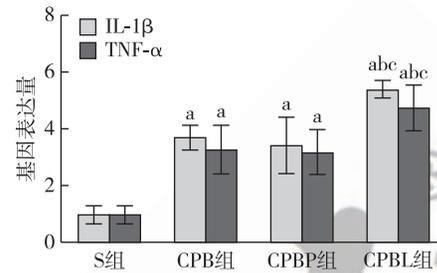


注:与 S 组比较,^a $P<0.05$

图 3 CPB 后 7 d 四组大鼠血清 NSE 浓度的比较

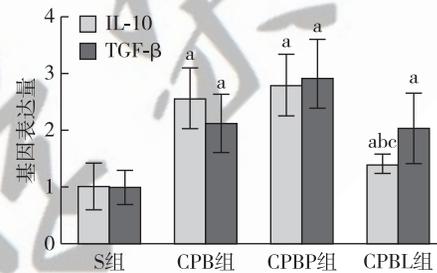
海马组织 IL-1 β 、IL-10、TNF- α 和 TGF- β 基因表达量与 S 组比较,CPB 组、CPBP 组和 CPBL 组海马组织 IL-1 β 、IL-10、TNF- α 和 TGF- β 基因表达量明显升高($P<0.05$);与 CPB 组比较,CPBL 组海马组织 IL-1 β 和 TNF- α 基因表达量明显升高,IL-10 基因

表达量明显降低($P<0.05$);与 CPBP 组比较,CPBL 组海马组织 IL-1 β 和 TNF- α 基因表达量明显升高,IL-10 基因表达量明显降低($P<0.05$)(图 4—5)。



注:与 S 组比较,^a $P<0.05$;与 CPB 组比较,^b $P<0.05$;与 CPBP 组比较,^c $P<0.05$

图 4 CPB 后 7 d 四组大鼠海马组织 IL-1 β 和 TNF- α 基因表达量的比较



注:与 S 组比较,^a $P<0.05$;与 CPB 组比较,^b $P<0.05$;与 CPBP 组比较,^c $P<0.05$

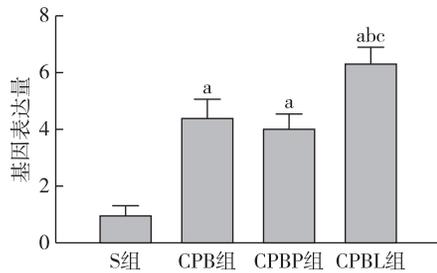
图 5 CPB 后 7 d 四组大鼠海马组织 IL-10 和 TGF- β 基因表达量的比较

海马组织 iNOS 和 Arg I 基因表达量与 S 组比较,CPB 组、CPBP 组和 CPBL 组海马组织 iNOS 基因表达量明显升高($P<0.05$);与 CPB 组比较,CPBL 组海马组织 iNOS 基因表达量明显升高($P<0.05$);与 CPBP 组比较,CPBL 组海马组织 iNOS 基因表达量明显升高($P<0.05$)。四组海马组织 Arg I 基因表达量差异无统计学意义(图 6—7)。

海马组织 iNOS 蛋白含量与 S 组比较,CPB 组、CPBP 组和 CPBL 组海马组织 iNOS 蛋白含量明显升高($P<0.05$);与 CPB 组比较,CPBL 组海马组织 iNOS 蛋白含量明显升高($P<0.05$);与 CPBP 组比较,CPBL 组海马组织 iNOS 蛋白含量明显升高($P<0.05$)(图 8)。

讨 论

POCD 是心脏手术后一种常见的神经系统并发症^[4]。麻醉及手术创伤引起的外周系统性炎症反应破坏血脑屏障诱发 CNS 炎症反应是 POCD 发生



注:与 S 组比较,^a $P < 0.05$;与 CPB 组比较,^b $P < 0.05$;与 CPBP 组比较,^c $P < 0.05$

图 6 CPB 后 7 d 四组大鼠海马组织 iNOS 基因表达量的比较

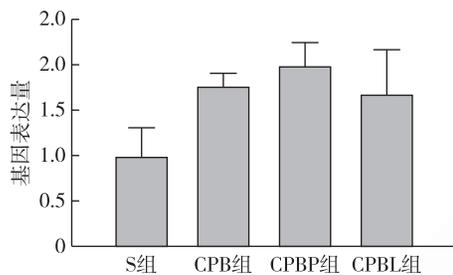
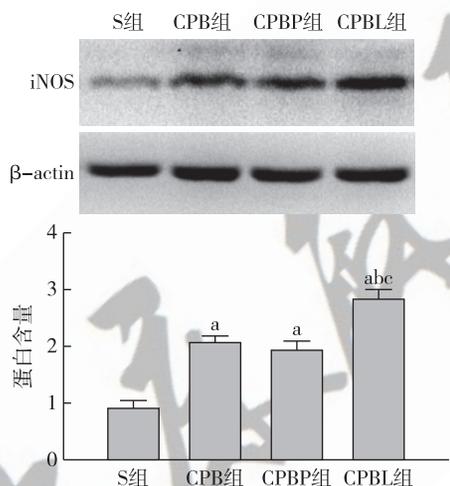


图 7 CPB 后 7 d 四组大鼠海马组织 Arg 1 基因表达量的比较



注:与 S 组比较,^a $P < 0.05$;与 CPB 组比较,^b $P < 0.05$;与 CPBP 组比较,^c $P < 0.05$

图 8 CPB 后 7 d 四组大鼠海马组织 iNOS 蛋白含量的比较

的重要机制之一。成年动物海马区是负责学习和记忆的重要脑区之一。海马组织内炎症损伤所导致的神经突触减少、神经元凋亡、神经发生减少等是认知功能障碍的直接病理原因^[5]。神经炎症反应主要表现为小胶质细胞的活化和炎性因子释放和累积,促炎细胞因子增多能够破坏海马突触可塑

性,导致神经元凋亡,神经发生减少,进而引发认知功能障碍^[6]。既往研究^[7-8]表明,POCD 的发生与血清和海马中的促炎细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等浓度升高以及脑损伤标志物 S100 β 、NSE 的水平升高有关。本研究结果显示,CPB 手术后大鼠有明显的行为学改变,并且血清中的 S100 β 和 NSE 浓度明显升高,海马组织中 IL-1 β 、TNF- α 等炎性因子浓度也明显升高,表明认知功能下降与神经炎症反应有关。

神经免疫学领域的深入研究揭示了血源性单核细胞在其他中枢神经系统疾病中的潜在有益作用,从急性脑损伤到神经退行性疾病^[9]。在动物脊髓损伤模型中,血源性单核细胞参与了局部炎症的消解,促进瘢痕的愈合^[10]。研究^[11]表明,巨噬细胞是一大类重要的固有免疫细胞,越来越多研究认为小胶质细胞/血源性单核细胞是高度可塑性细胞,无论是循环中的单核细胞还是组织内固有的巨噬细胞(如小胶质细胞)都能在不同炎症环境下向不同的方向活化,产生不同甚至截然相反的作用。“经典途径激活”的 M1 型巨噬细胞释放 TNF- α 等促炎介质产生 iNOS,具有神经毒性作用。“选择性途径激活”的 M2 型巨噬细胞能分泌 IL-10 等抗炎因子并合成 Arg 1,可抑制并终止炎症反应,促进组织修复,具有神经保护作用。有研究^[12-13]指出,血源性单核细胞在到达病变部位或局部微环境的过程中被激活成 M2 表型,因此在 CNS 损伤恢复过程中起重要作用,并且这种作用不能被常驻小胶质细胞所取代。本研究结果显示,CPBL 组大鼠外周血源性单核细胞清除率明显升高,海马组织内 IL-1 β 和 TNF- α 基因表达量明显升高,IL-10 基因表达量明显降低,并且 iNOS 基因表达量和蛋白含量均明显升高,进一步说明清除血源性单核细胞可促进脑内小胶质细胞向 M1 型转化,产生更多的炎性因子,导致认知功能下降。

血源性单核细胞是重要的免疫细胞,其在机体防御感染、中枢神经系统损伤以及阿尔兹海默病中被广泛研究。目前,国内外有研究指出,在不同模型中血源性单核细胞对中枢神经系统的作用,但尚未报道大鼠 CPB 模型中血源性单核细胞对术后认知功能的影响及相关机制。本研究采用大鼠心脏不停跳 CPB 模型,应用氯磷酸二钠脂质体清除血源性单核细胞。脂质体包裹氯磷酸二钠是临床上和实验室常用的清除外周血源性单核细胞的药物。巨噬细胞吞噬脂质体,在溶酶体磷脂酶的作用下,

脂质体被破坏,使水溶性药物氯磷酸二钠在细胞内释放。当药物在细胞内累积到一定浓度时可诱导细胞凋亡。进而研究血源性单核细胞在大鼠 CPB 术后认知功能中的作用。

大鼠 CPB 模型建立过程繁琐,大鼠 CPB 后成活率低是本实验的缺陷。未来的研究着眼于血源性单核细胞是通过何种通路或者途径进入到受损脑组织进而发挥作用,以及其他免疫细胞是否与血源性单核细胞具有级联关系从而也对大脑有保护作用。

综上所述,清除血源性单核细胞可加重 CPB 后大鼠全身炎症反应,促进海马组织内小胶质细胞向 M1 极化,导致认知功能损伤加剧。因此,血源性单核细胞对 CPB 后大鼠认知功能的维持具有重要作用。

参 考 文 献

- [1] Li N, Zhang X, Dong H, et al. Bidirectional relationship of mast cells-neurovascular unit communication in neuroinflammation and its involvement in POC. *Behav Brain Res*, 2017, 322(Pt A): 60-69.
- [2] Lee JH, Kam EH, Kim SY, et al. Erythropoietin Attenuates Postoperative Cognitive Dysfunction by Shifting Macrophage Activation toward the M2 Phenotype. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 839.
- [3] Aertker BM, Kumar A, Prabhakara KS, et al. Pre-injury monocyte/macrophage depletion results in increased blood-brain barrier permeability after traumatic brain injury. *J Neurosci Res*, 2019, 97(6): 698-707.
- [4] Hood R, Budd A, Sorond FA, et al. Peri-operative neurological complications. *Anaesthesia*, 2018, 73 Suppl 1: 67-75.
- [5] Kumpaitiene B, Svagzdiene M, Sirvinskas E, et al. Cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are related to postoperative cognitive deterioration: prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*, 2019, 85(6): 594-603.
- [6] Thériault P, ElAli A, Rivest S. The dynamics of monocytes and microglia in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1): 41.
- [7] Zheng XU, 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. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1443-1447.
- [8] 刘冬, 郑翔, 孙莹杰, 等. κ 阿片受体激动剂对心肺转流大鼠术后认知功能及 $\alpha 7nAChR$ 表达的影响. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(10): 995-999.
- [9] Kierdorf K, Masuda T, Jordão M, et al. Macrophages at CNS interfaces: ontogeny and function in health and disease. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(9): 547-562.
- [10] Zhu D, Yang N, Liu YY, et al. M2 macrophage transplantation ameliorates cognitive dysfunction in amyloid- β -treated rats through regulation of microglial polarization. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(2): 483-495.
- [11] Xiong XY, Liu L, Yang QW. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Prog Neurobiol*, 2016, 142: 23-44.
- [12] 郑晶晶, 宋越, 李林, 等. 血源性巨噬细胞在小鼠视神经损伤中的作用. *神经解剖学杂志*, 2018, 34(4): 497-503.
- [13] Lee JH, Kam EH, Kim SY, et al. Erythropoietin attenuates postoperative cognitive dysfunction by shifting macrophage activation toward the M2 phenotype. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 839.

(收稿日期:2020-03-11)