

# 小胶质细胞表面受体在术后认知功能障碍中的研究进展

李祺 李成龙 戚思华

**【摘要】** 术后认知功能障碍是围术期常见的神经系统并发症,表现为记忆力、注意力、判断力下降,认知和行为改变,严重影响患者预后,增加社会负担。目前术后认知功能障碍的发病机制尚未明确,小胶质细胞过度激活引发的神经炎症是术后认知功能障碍发病的重要机制之一。麻醉和手术等刺激可通过小胶质细胞表面受体的作用导致小胶质细胞过度激活,引发神经炎症的恶性循环,损伤神经元,引起术后认知功能障碍的发生。小胶质细胞表面受体是导致小胶质细胞过度激活发生的关键因素。本文对小胶质细胞表面受体在术后认知功能障碍中的作用进行综述,以期对术后认知功能障碍的机制研究和防治提供参考。

**【关键词】** 术后认知功能障碍;神经炎症;小胶质细胞;细胞表面受体

**Research progress of microglial surface receptors in postoperative cognitive dysfunction** LI Qi, LI Chenglong, QI Sihua. Department of Anesthesiology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: QI Sihua, Email: qisihua2022@163.com

**【Abstract】** Postoperative cognitive dysfunction, a common nervous system complication in the perioperative period which characterized by memory, attention and judgment decline, cognitive and behavioral changes, seriously affects the prognosis of patients and aggravates social burden. Its pathogenesis is still not clear. The neuroinflammation caused by the excessive activation of microglia is considered to be one of the significant pathogenic mechanisms of postoperative cognitive dysfunction. Stimulation such as anesthesia and surgery can lead to microglia overactivation through microglia surface receptors, leading to a vicious cycle of neuroinflammation, injury of neurons, and the occurrence of postoperative cognitive dysfunction. Microglial surface receptors are key factors in the development of overactivation. This paper reviews the role of microglial surface receptors in postoperative cognitive dysfunction, in order to provide evidence for mechanism researching and prevention of postoperative cognitive dysfunction.

**【Key words】** Postoperative cognitive dysfunction; Neuroinflammation; Microglia; Cell surface receptors

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指术后新发的持续 2 周以上的神经认知功能损害,表现为学习、记忆等认知功能损害,是患者术后预后不良、住院时间延长、医疗费用增加的重要原因,在老年患者中术后 7 d 的发病率可高达 25.8%,术后 3 个月时发病率为 9.9%,给患者家庭及医疗系统带来沉重负担<sup>[1]</sup>。目前认为,小胶质细胞过度激活导致的神经炎症与 POCD 的发生密切相关。手术和麻醉产生的各种伤害性刺激信号可通过小胶质细胞表面受体激活小胶质细胞,通过多种途径造成神经元死亡,最终导致患者认知功能损伤<sup>[2]</sup>。

## 小胶质细胞及其表面受体

小胶质细胞 小胶质细胞起源于卵黄囊中的早期骨髓祖细胞,被认为是中枢神经系统内的巨噬细胞。小胶质细胞的主要生理功能包括:感知神经元胞体周围区域的变化,进行免疫监视;吞噬清除细胞碎片和异常蛋白;负反馈调节神经元活动,防止神经元过度兴奋<sup>[3]</sup>;修剪突触,调节突触的发育及其可塑性<sup>[4]</sup>。除此之外,小胶质细胞还可以介导神经炎症反应对伤害性刺激进行防御。在中枢神经系统发生感染、创伤、缺血缺氧、神经退行性改变等病理性损伤的初期,小胶质细胞可从静息态转化为激活态,发挥修复和保护神经元的作用<sup>[5]</sup>。随着伤害性刺激的持续作用,小胶质细胞的持续过度激活会导致促炎因子、活性氧等物质的大量蓄积,对

DOI:10.12089/jca.2022.08.021

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院麻醉科  
通信作者:戚思华,Email: qisihua2022@163.com

神经元产生毒性作用<sup>[6]</sup>。近年来,小胶质细胞过度激活所致的神经炎症已成为包括 POCD 在内的多种中枢神经系统疾病发病机制的研究热点。

**小胶质细胞表面受体** 小胶质细胞表面受体在小胶质细胞膜上表达,大部分为 G 蛋白偶联受体,种类繁多,功能复杂,主要包括神经递质受体如谷氨酸受体<sup>[7]</sup>、去甲肾上腺素受体等,以及免疫细胞特征性受体如 Toll 样受体、趋化因子受体、细胞因子受体等。小胶质细胞表面受体参与了小胶质细胞的各项生理活动,主要发挥了接受外来免疫信号、调节小胶质细胞功能状态、进行细胞间信号传递等作用,在 POCD、神经病理性疼痛、帕金森病等多种神经系统疾病中都发挥着不可替代的作用。

### 小胶质细胞表面受体在 POCD 中的作用

小胶质细胞表面受体是小胶质细胞接收外界刺激、联络其他免疫细胞与神经元的重要媒介,是造成神经元及突触功能损害的重要环节。小胶质细胞表面受体可与手术诱导产生的损伤相关模式分子(damage-associated molecular patterns, DAMPs)等因子结合,导致小胶质细胞过度激活<sup>[8]</sup>,启动对神经元的损伤过程。该过程的机制包括:过度激活的小胶质细胞释放 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等促炎因子,促进神经炎症的发生;释放过量的活性氧和活性氮等细胞毒性物质,破坏氧化还原平衡,导致氧化应激的发生<sup>[9]</sup>;清除异常蛋白能力下降,内环境中有害物质蓄积,产生神经毒性;错误吞噬神经元及突触相关蛋白,造成神经元和突触功能障碍等。此外,小胶质细胞表面受体可通过建立小胶质细胞与中枢神经系统其他免疫细胞如星形胶质细胞和肥大细胞的联系,形成信息传递网络,启动、放大和延长神经炎症<sup>[10-11]</sup>,造成神经炎症的恶性循环,加重神经元的损伤,最终导致认知功能障碍。多种小胶质细胞表面受体通过激活小胶质细胞引发神经炎症,损伤神经元,参与 POCD 的发生和发展。研究小胶质细胞表面受体,对于理解 POCD 的发生机制,发现潜在的生物标志物和新的治疗靶点,具有重要意义。

**Toll 样受体** Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)是一种经典的模式识别受体,不仅能够早期识别入侵的病原体启动适应性免疫反应,在手术、自身免疫反应所引起的无菌性炎症中也发挥着重要的信号传导作用<sup>[12]</sup>。

TLR2、TLR3 和 TLR4 在 POCD 的发病过程中发

挥作用。高迁移率组蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)可通过上调海马内 TLR2 的表达促进小胶质细胞的激活,促进小鼠术后神经炎症和认知功能障碍的发生<sup>[13]</sup>。手术和麻醉期间增加的细胞外 RNA,尤其是 dsDNA,通过激活小胶质细胞和神经元上的 TLR3 受体启动下游炎症信号通路,导致 POCD 的发生<sup>[14]</sup>。小鼠外周血单核细胞和脾脏中的钙结合蛋白 S100A8 与 TLR4 结合,通过经典的髓样分化因子 MyD88 依赖性途径激活下游相关信号通路,促进小胶质细胞增生和激活,释放促炎因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ ,造成小鼠认知功能受损<sup>[15]</sup>。可见,TLR 在手术引发的小胶质细胞激活中可能起到关键作用。

Zhou 等<sup>[16]</sup>研究表明,使用右美托咪定可降低小胶质细胞中 TLR4 的表达,抑制其下游转录因子 NF- $\kappa$ B 的表达,减少炎症因子的释放,减轻肝部分切除模型小鼠的认知损害。Feng 等<sup>[17]</sup>研究表明,电针治疗通过抑制 TLR2 通路抑制小胶质细胞激活,抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子及 HMGB1 的释放,使老年大鼠术后认知功能得到改善。目前,以 TLR 为靶点改善术后神经炎症及认知功能障碍的治疗方法仍处于基础研究阶段,且缺乏相关临床研究,其安全性和可靠性有待进一步证实。

**组胺受体** 组胺受体是一种 G 蛋白偶联受体,主要功能是调节固有免疫和适应性免疫反应,参与睡眠和记忆形成等生理过程。小胶质细胞表面可表达全部四种组胺受体(H1R, H2R, H3R 和 H4R),其中 H1R 和 H4R 与小胶质细胞的促炎激活相关, H2R 和 H3R 的激活可能抑制神经炎症的发生。

在 POCD 的发病过程中,组胺通过与受体结合,对小胶质细胞的吞噬、迁移功能起到调节作用<sup>[18]</sup>。手术可诱导外周及海马内肥大细胞的增殖及活化,活化的肥大细胞可释放大量组胺,与小胶质细胞表面的 H1R 和 H4R 结合,通过 MAPK 和 PI3K/AKT-NF- $\kappa$ B 信号通路导致小胶质细胞激活,造成神经炎症及术后认知功能损害<sup>[19]</sup>。组胺与 H2R 和 H3R 结合可通过 PI3K/AKT/FoxO1 通路抑制小胶质细胞过度激活及促炎因子表达,减轻老年大鼠剖腹探查术后的神经认知损伤<sup>[20]</sup>。可见组胺受体在 POCD 中存在双重作用,因此促进小胶质细胞 H2R 和 H3R 表达,抑制 H1R 和 H4R 表达可能是抑制小胶质细胞过度激活的有效方法之一。

除组胺外,肥大细胞还可以释放促性腺激素释放激素和胰蛋白酶等其他因子,这些因子相应的受

体也能够介导小胶质细胞的激活<sup>[10]</sup>,可能参与 POCD 的发生。但由于肥大细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞以及神经元的相互作用过程相对复杂,影响因素众多,研究难度较大。

**大麻素受体** 大麻素受体是中枢神经系统中表达量较高的 G 蛋白偶联受体,与大麻素及大麻素受体合成酶、降解酶共同构成内源性大麻素系统,可以调节疼痛的产生和神经炎症等过程。静息态的小胶质细胞表达低水平的大麻素受体 CB1 和 CB2,其中 CB2 在小胶质细胞的促炎激活中起主要作用。

当机体受到伤害性刺激时,大麻素合成增加,小胶质细胞表面的 CB2 受体表达明显上调<sup>[21]</sup>,大麻素与 CB2 结合可以促进小胶质细胞释放神经营养因子,降低促炎因子水平,发挥神经保护作用<sup>[22]</sup>。Sun 等<sup>[23]</sup>研究表明,CB2 的激动剂 JWH133 能够明显抑制胫骨骨折手术小鼠术后海马和前额叶皮质中小胶质细胞激活及 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 MCP-1 表达,改善模型小鼠的记忆丧失;应用 CB2 的拮抗剂 AM630 治疗可起到完全相反的效果,表明 CB2 可能引起了小胶质细胞过度激活并参与 POCD 的发生。

另外,Reusch 等<sup>[24]</sup>研究表明,CB2 及下游 P38/MAPK 通路在 TLR 诱导的小胶质细胞激活过程中也起到调节作用。除 CB1 和 CB2 外,小胶质细胞表面可能存在其他大麻素受体表达<sup>[22,25]</sup>,如 G 蛋白偶联受体 55(G protein-coupled receptor 55, GPR55)和左南曲朵受体等,这些受体能否对术后小胶质细胞过度激活产生作用,目前尚未明确。

**离子通道受体** 离子通道受体是中枢神经系统进行信号转导的重要环节,其主要功能是通过离子通道的开放和关闭改变细胞膜的离子通透性,将化学信号转变为电信号。小胶质细胞表面存在多种离子通道受体,钾通道受体、钙通道受体、瞬时受体电位通道受体、电压门控钠通道受体等在神经退行性疾病中可以调节小胶质细胞的状态。钾离子通道受体 Kv1.3 在阿尔兹海默症中可调节小胶质细胞的增殖、迁移和吞噬等生理状态<sup>[26]</sup>。

电压门控钾通道 Kv1.3 可能通过促进小胶质细胞过度激活,导致 POCD 的发生<sup>[27]</sup>。使用 Kv1.3 阻断剂 PAP-1 治疗可抑制小胶质细胞增生,减少促炎因子 IL-6 的释放,减轻手术诱导的认知损害<sup>[28]</sup>,以上研究提示小胶质细胞表面的 Kv1.3 可能与 POCD 相关。目前离子通道受体在 POCD 中的研究局限于钾通道,其他离子通道同样具有研究潜力。

**肾上腺素能受体** 肾上腺素能受体在人体内分布广泛,介导多种生理过程,在应激反应中尤为重要,根据肾上腺素能受体对儿茶酚胺的反应性不同分为  $\alpha$  受体和  $\beta$  受体<sup>[29]</sup>。肾上腺素能受体也可对小胶质细胞的状态发挥调节作用,可能参与 POCD 的发生。Wang 等<sup>[30]</sup>研究表明,手术创伤引起  $\beta$  肾上腺素受体的激活,可能通过 ERK1/2 和 P38-MAPK 途径促进小胶质细胞释放 IL- $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等。在急性应激模型中,使用  $\alpha_2$  受体阻滞剂育亨宾对小鼠进行预处理会导致小胶质细胞进一步激活, $\alpha_1$  受体阻滞剂哌唑嗪对小胶质细胞则无明显的影响<sup>[31]</sup>,提示在应激条件下,调节小胶质细胞激活的主要是  $\beta$  受体与  $\alpha_2$  受体。但相应的受体阻滞剂能否抑制术后小胶质细胞过度激活及神经炎症,还需要更多的临床研究。此外,术前患者对手术产生的恐惧情绪,也可能使交感神经兴奋造成去甲肾上腺素的过度释放,作用于相应受体导致小胶质细胞过度激活,但该过程能否对术后认知功能产生影响,目前尚未明确。

**补体受体** 补体受体的主要功能是介导补体的级联反应,该反应是先天性免疫反应的重要过程,促进免疫调控、调理吞噬、分子黏附等多种效应的发生,在中枢炎症和神经系统疾病中发挥重要作用<sup>[32]</sup>。Schafer 等<sup>[33]</sup>研究表明,补体 C1q 与小胶质细胞内的突触蛋白存在共定位,补体系统和小胶质细胞介导的突触消除是正常遗忘过程的基础,补体受体参与突触修剪和消除<sup>[34]</sup>,影响认知功能。一项临床研究对 8 例术后认知功能障碍患者的脑脊液进行蛋白质组学分析,结果表明高达 17 种与补体受体相关的蛋白质存在差异性表达,说明补体受体可能在 POCD 中发挥着重要作用<sup>[35]</sup>。Xiong 等<sup>[36]</sup>研究表明,手术可诱导小鼠海马小胶质细胞和星形胶质细胞表面的补体 C3a 受体上调,给予 C3a 受体拮抗剂可降低术后小鼠小胶质细胞吞噬活性,减少突触丧失,改善小鼠的认知能力,该研究提示小胶质细胞表面补体受体参与了 POCD 的发生与发展。补体及其受体种类繁多,筛选出在 POCD 发生过程中起到主要作用的补体受体将成为下一步的研究目标。

**髓细胞触发受体 2** 髓细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells-2, TREM2)在髓系细胞如树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及小胶质细胞中高度表达,起到调节细胞分化、吞噬、趋化等作用。Jiang 等<sup>[37]</sup>研究表明,TREM2 的过表达能够抑制小胶质细胞激活及促炎

因子释放,减轻手术诱导的认知功能损伤,敲减小胶质细胞 TREM2 受体的表达会放大神经炎症并加重认知损害,表明 TREM2 受体介导的小胶质细胞激活参与了 POCD 的发病过程,确切机制尚不明确。目前,TREM2 受体及通路是阿尔茨海默症等神经退行性疾病的研究热点,相关机制可能同样存在于 POCD 的发病过程中,这为研究者提供了重要的参考。

其他受体 晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)是一种多配体受体,在小胶质细胞表面普遍存在,可以与 HMGB1、S100 蛋白家族以及  $\beta$  淀粉样蛋白等配体结合,促进小胶质细胞增殖和炎症相关基因表达<sup>[38-39]</sup>。HMGB1 可能通过与小胶质细胞表面的 RAGE 结合,在 POCD 的发生过程中发挥重要作用<sup>[13]</sup>。小胶质细胞表面表达 CC 趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, CCR2),与星形胶质细胞分泌的 CC 趋化因子配体 2 (CC motif ligand 2, CCL2)结合后介导术后炎症过程,可增加 CD86 等小胶质细胞激活标志物表达及多种促炎因子释放<sup>[40]</sup>。此外,小胶质细胞表面表达多种促炎因子受体,如 IL-6 受体、IL-1 $\beta$  受体和 TNF- $\alpha$  受体等,手术后外周及中枢增加的促炎因子可直接通过相应受体激活小胶质细胞,加剧神经炎症的恶性循环,导致 POCD 的发生。

### 小 结

小胶质细胞过度激活所致的神经炎症在 POCD 中发挥重要作用,多种小胶质细胞表面受体参与了小胶质细胞的激活及 POCD 的发生过程,通过调节小胶质细胞表面受体使其趋向于保护性表型为减轻术后神经炎症及认知损害提供了新的思路。Toll 样受体、组胺受体、大麻素受体、补体受体等小胶质细胞表面受体可能成为减轻术后神经炎症及认知损害的可靠靶标,为 POCD 的研究及防治提供了新方向。小胶质细胞表面受体种类众多,功能复杂,研究难度较大;围术期小胶质细胞表面受体影响 POCD 的具体机制仍未明确,以上均是未来研究的重点。

### 参 考 文 献

[1] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉学组,国家老年疾病临床医学研究中心中华医学会精神病学分会,国家睡眠研究中心,等. 中国老年患者围术期脑健康多学科专家共识(二).

中华医学杂志, 2019, 99(29): 2252-2269.

- [2] Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol*, 2020, 130: 110791.
- [3] Badimon A, Strasburger HJ, Ayata P, et al. Negative feedback control of neuronal activity by microglia. *Nature*, 2020, 586(7829): 417-423.
- [4] Zaki Y, Cai DJ. Creating space for synaptic formation-a new role for microglia in synaptic plasticity. *Cell*, 2020, 182(2): 265-267.
- [5] Yu F, Wang Y, Stetler AR, et al. Phagocytic microglia and macrophages in brain injury and repair. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(9): 1279-1293.
- [6] Hickman S, Izzy S, Sen P, et al. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1359-1369.
- [7] Zhang Y, Chu JM, Wong GT. Cerebral glutamate regulation and receptor changes in perioperative neuroinflammation and cognitive dysfunction. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 597
- [8] Subramaniyan S, Terrando N. Neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders. *Anesth Analg*, 2019, 128(4): 781-788.
- [9] Zhu G, Wang X, Chen L, et al. Crosstalk between the oxidative stress and glia cells after stroke: from mechanism to therapies. *Front Immunol*, 2022, 13: 852416.
- [10] Li N, Zhang X, Dong H, et al. Bidirectional relationship of mast cells-neurovascular unit communication in neuroinflammation and its involvement in POCD. *Behav Brain Res*, 2017, 322(Pt A): 60-69.
- [11] Matejuk A, Ransohoff RM. Crosstalk between astrocytes and microglia: an overview. *Front Immunol*, 2020, 11: 1416.
- [12] Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell*, 2020, 180(6): 1044-1066.
- [13] Lin F, Shan W, Zheng Y, et al. Toll-like receptor 2 activation and up-regulation by high mobility group box-1 contribute to postoperative neuroinflammation and cognitive dysfunction in mice. *J Neurochem*, 2021, 158(2): 328-341.
- [14] Chen C, Gao R, Li M, et al. Extracellular RNAs-TLR3 signaling contributes to cognitive decline in a mouse model of postoperative cognitive dysfunction. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 439-451.
- [15] Lu SM, Yu CJ, Liu YH, et al. S100A8 contributes to postoperative cognitive dysfunction in mice undergoing tibial fracture surgery by activating the TLR4/MyD88 pathway. *Brain Behav Immun*, 2015, 44: 221-234.
- [16] Zhou XY, Liu J, Xu ZP, et al. Dexmedetomidine ameliorates postoperative cognitive dysfunction by inhibiting toll-like receptor 4 signaling in aged mice. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(9): 721-731.
- [17] Feng PP, Deng P, Liu LH, et al. Electroacupuncture alleviates postoperative cognitive dysfunction in aged rats by inhibiting hippocampal neuroinflammation activated via microglia/TLRs pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 6421260.

- [18] Ferreira R, Santos T, Gonçalves J, et al. Histamine modulates microglia function. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 90.
- [19] Dong H, Zhang W, Zeng X, et al. Histamine induces upregulated expression of histamine receptors and increases release of inflammatory mediators from microglia. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(3): 1487-1500.
- [20] Chen YN, Sha HH, Wang YW, et al. Histamine 2/3 receptor agonists alleviate perioperative neurocognitive disorders by inhibiting microglia activation through the PI3K/AKT/FoxO1 pathway in aged rats. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 217.
- [21] Mecha M, Feliú A, Carrillo-Salinas FJ, et al. Endocannabinoids drive the acquisition of an alternative phenotype in microglia. *Brain Behav Immun*, 2015, 49: 233-245.
- [22] Duffy SS, Hayes JP, Fiore NT, et al. The cannabinoid system and microglia in health and disease. *Neuropharmacology*, 2021, 190: 108555.
- [23] Sun L, Dong R, Xu X, et al. Activation of cannabinoid receptor type 2 attenuates surgery-induced cognitive impairment in mice through anti-inflammatory activity. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 138.
- [24] Reusch N, Ravichandran KA, Olabiyi BF, et al. Cannabinoid receptor 2 is necessary to induce toll-like receptor-mediated microglial activation. *Glia*, 2022, 70(1): 71-88.
- [25] Cabral GA, Marciano-Cabral F. Cannabinoid receptors in microglia of the central nervous system: immune functional relevance. *J Leukoc Biol*, 2005, 78(6): 1192-1197.
- [26] Cojocaru A, Burada E, Bîlşeanu AT, et al. Roles of microglial ion channel in neurodegenerative diseases. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1239.
- [27] Di Lucente J, Nguyen HM, Wulff H, et al. The voltage-gated potassium channel Kv1.3 is required for microglial pro-inflammatory activation in vivo. *Glia*, 2018, 66(9): 1881-1895.
- [28] Lai IK, Valdearcos M, Morioka K, et al. Blocking Kv1.3 potassium channels prevents postoperative neuroinflammation and cognitive decline without impairing wound healing in mice. *Br J Anaesth*, 2020, 125(3): 298-307.
- [29] Liu YU, Ying Y, Li Y, et al. Neuronal network activity controls microglial process surveillance in awake mice via norepinephrine signaling. *Nat Neurosci*, 2019, 22(11): 1771-1781.
- [30] Wang J, Li J, Sheng X, et al. Beta-adrenoceptor mediated surgery-induced production of pro-inflammatory cytokines in rat microglia cells. *J Neuroimmunol*, 2010, 223(1-2): 77-83.
- [31] Sugama S, Kakinuma Y. Noradrenaline as a key neurotransmitter in modulating microglial activation in stress response. *Neurochem Int*, 2021, 143: 104943.
- [32] 林丹丹, 魏昌伟, 吴安石. 补体系统在围术期神经认知障碍中的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(12): 1310-1313.
- [33] Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*, 2012, 74(4): 691-705.
- [34] Thion MS, Garel S. Microglia under the spotlight: activity and complement-dependent engulfment of synapses. *Trends Neurosci*, 2018, 41(6): 332-334.
- [35] VanDusen KW, Li YJ, Cai V, et al. Cerebrospinal fluid proteome changes in older non-cardiac surgical patients with postoperative cognitive dysfunction. *J Alzheimers Dis*, 2021, 80(3): 1281-1297.
- [36] Xiong C, Liu J, Lin D, et al. Complement activation contributes to perioperative neurocognitive disorders in mice. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 254.
- [37] Jiang Y, Li Z, Ma H, et al. Upregulation of TREM2 ameliorates neuroinflammatory responses and improves cognitive deficits triggered by surgical trauma in appsw/PS1dE9 mice. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1398-1411.
- [38] Gong T, Liu L, Jiang W, et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(2): 95-112.
- [39] Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 367-388.
- [40] Xu J, Dong H, Qian Q, et al. Astrocyte-derived CCL2 participates in surgery-induced cognitive dysfunction and neuroinflammation via evoking microglia activation. *Behav Brain Res*, 2017, 332: 145-153.

(收稿日期:2022-01-20)