

围术期神经认知障碍脑源性生物标志物的研究进展

曲浩然 尹安琪 张利东

【摘要】 围术期神经认知障碍(PND)是一种常见于老年患者的术后并发症,其特征是患者出现认知功能下降、记忆受损、注意力不能集中等改变。随着老年患者手术数量的持续增长,出现 PND 的患者数量也将随之上升。PND 的危险因素及诱发因素十分复杂,具体机制尚不清楚,且无统一的诊断标准。本文总结近年来各类 PND 脑源性生物标志物的研究进展,以期为 PND 的预测和诊断提供参考。

【关键词】 围术期神经认知障碍;生物标志物;谵妄

Research progress of brain-derived biomarkers of perioperative neurocognitive disorder QU Hao-ran, YIN Anqi, ZHANG Lidong. Department of Anesthesiology, Jinling School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210002, China

Corresponding author: ZHANG Lidong, Email: ldzhang1968@163.com

【Abstract】 Perioperative neurocognitive disorder (PND) is a common postoperative complication in elderly patients, which is characterized by cognitive decline, memory impairment, inattention and other changes. With the continuous growth of the number of elderly surgical patients, the number of patients with PND will also increase. Given that the risk factors and predisposing factors for PND are complex, the specific mechanisms are unclear, and there are no uniform diagnostic criteria. This article summarizes the research progress of brain-derived biomarkers of PND in recent years, in order to provide reference basis for the prediction and diagnosis of PND.

【Key words】 Perioperative neurocognitive disorder; Biomarkers; Delirium

围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)是老年患者麻醉及手术常见术后并发症。Austin 等^[1]研究表明,术后 3 d 的 PND 发生率为 30%,心脏手术患者 PND 发生率则更高^[2],术后谵妄(postoperative delirium, POD)的发生率高达 50%~70%,术后 12 个月的认知功能障碍发生率为 20%~40%^[3]。既往对手术和麻醉相关的神经认知改变命名比较混乱,2018 年由多学科专家进行了规范命名,推荐使用“围术期神经认知障碍”这一术语,PND 包含术前术后发生的所有围术期内的认知功能障碍^[4],根据发病时间,PND 可分为:(1)术前已存在的神经认知功能障碍;(2)POD(发生在术后 7 d 或者出院前、符合精神障碍诊断与统计手册第 5 版对谵妄的诊断标准);(3)神经认知恢复延迟(术后 30 d 内存在的认知功能减退);(4)术后神经认知障碍(从术后 30 d 至 12 个月存在

的认知功能减退);(5)术后 12 个月后出现的认知障碍^[5-6]。

随着社会老龄化加剧,越来越多老年患者需经历手术和麻醉,PND 可导致患者的住院时间延长并增加住院费用,将给患者造成巨大的经济负担。近年来,广大学者在寻找合适的 PND 生物标志物,这些生物标志物可能在 PND 术前风险评估、临床诊断、治疗监测等方面发挥一定的作用。本文对近年生物标志物在 PND 发病中的作用机制以及研究进展进行阐述,旨在探寻有效的 PND 生物标志物,有望为 PND 的早期诊断及防治提供参考。

神经系统损伤与神经毒性相关脑源性生物标志物

神经丝轻链 神经丝轻链(neurofilament light, NFL)是神经丝蛋白的一个亚单位,是神经元胞质中的圆柱状蛋白,是神经元轴突损伤的敏感标志^[7]。正常情况下轴突中 NFL 以恒定的低水平缓慢释放,并随年龄增长递增式释放。当炎症、神经退行性变、创伤或血管损伤等引起的中枢神经系统轴突损伤时,NFL 便急剧释放进入血液。在神经丝蛋

DOI: 10.12089/jca.2023.10.014

基金项目:国家自然科学基金(82002090)

作者单位:210002 南京医科大学金陵临床医学院 东部战区总医院麻醉科

通信作者:张利东,Email: ldzhang1968@163.com

白的四个亚基中, NfL 是最易溶解且含量最高的亚基, 这使 NfL 成为一种有效检测轴突损伤的生物标志物。目前临床上采用 single-molecule array (Simoa) 技术, 使 NfL 在浓度极低的血液也可以检出。

2018 年 Evered 等^[8]在 60 岁以上接受髌膝关节置换的患者中研究麻醉和手术对认知的影响, 结果表明, 术后 48 h 内血浆 NfL 浓度明显增加。POD 与神经元轴突的损伤相关, NfL 的增加可预测 POD 的发生, 支持 NfL 可以作为 POD 的生物标志物^[7, 9]。Osborn 等^[10]研究结果表明, 在认知功能正常的受试者中, 脑脊液 NfL 水平与认知能力相关, 而血浆 NfL 水平未显示相关性; 在轻度认知障碍的受试者中, 血浆 NfL 相关性特别强, 较高的血浆 NfL 水平与较差的认知表现相关。

此外, 多个研究表明血浆 NfL 基线水平较高的患者 POD 的风险升高, 且血浆 NfL 水平与 POD 的严重程度相关^[11-12]。Parker 等^[13]分析术前术后脑脊液和血液中的 NfL 和 Tau 蛋白变化与 POD 的相关性, 结果表明, POD 严重程度与血浆 NfL 和 Tau 蛋白的增加相关, 并且血浆中 NfL 水平可以比脑脊液中 NfL 水平更好地预测 POD 的发生。

Tau 蛋白 Tau 蛋白是神经元微管的组成部分, 在病理条件下, 磷酸化的 Tau 蛋白 (p-Tau) 升高有着明显的神经毒性作用。p-Tau 蛋白可损害轴突微管的完整性进而导致突触功能障碍, 也可干扰神经元之间一系列的信号转导^[14]。Tau 蛋白过度磷酸化引起的神经原纤维缠结和神经元丢失导致小鼠模型的认知功能障碍^[15]。2020 年 Ballweg 等^[16]研究表明, 血浆 Tau 蛋白与 POD 的发生率以及严重程度明显相关。

多次轻微的创伤性脑损伤会引起神经元创伤性轴突损伤和小胶质细胞激活, 反复冲击会加剧轴突损伤, 从而导致长期的认知功能障碍。近期 Shin 等^[17]研究表明乙酰化的 Tau 蛋白 (Ac-Tau) 在脑损伤后急性期即可升高, 可引起神经毒性, 而在此阶段 p-Tau 蛋白尚未增加。人类大脑损伤后可诱导产生 Ac-Tau 蛋白, 在神经元内积聚可使轴突始段降解引起直接毒性作用^[17], 也可通过影响突触功能最终导致认知功能障碍。作为一种可以自由扩散穿过血脑屏障的蛋白, 血液中的 Ac-Tau 蛋白水平与脑脊液中直接相关, Ac-Tau 蛋白可能成为脑损伤的血液生物标志物的一个有价值的补充。

磷酸化神经丝重亚基-H 磷酸化神经丝重亚

基-H (phosphorylated neurofilament heavy subunit-H, pNF-H) 是中枢神经系统神经元的骨架蛋白之一, 通常在血液中检测不到。而中枢神经系统轴突发生损伤时, pNF-H 可进入脑脊液和血液, 因此血清 pNF-H 的水平直接反映了结构神经元的损伤。Zhang 等^[18]一项单中心前瞻性研究表明, 高龄患者髌关节置换术前血清 pNF-H 表达升高是术后认知功能障碍 (postoperative neurocognitive disorders, POCD) 发生的独立危险因素。POD 与高水平的血清 pNF-H 高度相关, 表明 pNF-H 可作为术后谵妄中神经损伤的生物标志物^[19-20]。血清 pNF-H 作为一种新的与 POD 高度相关的中枢损伤标志物, 可以反映 POD 的发生及严重程度。

神经元特异性烯醇化酶 神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 是神经元和内分泌细胞中的一种糖酵解酶, 是神经炎症和神经元损伤的标志, 对 POCD 的预测及评估有一定价值。Anderson 等^[21]对肺移植受者群体的研究表明, 较高的血浆 NSE 浓度与 POD 明显相关, NSE 可能是该人群中的一种有效的认知损伤标志物, 这与 Schaefer 等^[22]研究结论一致。Mietani 等^[20]研究表明, 血清 NSE 水平与血清中 pNF-H 高度相关, NSE 可以预测 POD 的发生以及严重程度, NSE 是 POD 的生物标志物。但是要考虑血清 NSE 的其他来源, 因为在红细胞和血小板中也大量存在 NSE, 并且 NSE 的升高也与肿瘤、脑出血密切相关。

β 淀粉样蛋白 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 是一种 A β 前体蛋白的连续裂解产物, 由神经元和神经胶质细胞类型中的淀粉样变性途径加工产生。A β 具有神经毒性, 被认为是神经损伤和持续性炎症的潜在标志物, A β 与 Tau 蛋白都是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的病理特征, 在人脑中这两种蛋白质均能错误折叠成淀粉样蛋白, 进而累积导致认知障碍的发生。

Xie 等^[23]对腰麻下行全髌关节置换术的 153 例患者采集脑脊液并测定脑脊液中 A β_{40} 、A β_{42} 和 Tau 蛋白的含量, 结果表明较低的脑脊液 A β /Tau 比值可能与 POD 有关。2018 年 Wu 等^[24]研究也表明, 较低的 A β_{42} /Tau 比值可以预测老年患者 POCD 的发生。近期有研究表明脑脊液 A β_{40} 是 POD 的独立危险因素^[25], 低脑脊液 A β_{42} 是 POD 的独立预测因素^[26], 与 Xie 等^[23]结论一致。

基质金属蛋白酶-9 基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 是基质金属蛋白酶家族

的成员,可以降解多种蛋白质,包括细胞外基质、紧密连接蛋白和黏附分子。许多细胞分泌 MMP-9,包括神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞、巨噬细胞和中性粒细胞,但由于中性粒细胞不会产生金属蛋白酶组织抑制剂,使之成为产生 MMP-9 的关键来源。MMP-9 通过降解细胞外基质和破坏紧密连接来破坏血脑屏障。2016 年 Xie 等^[27]的一项前瞻性研究表明,POCD 患者血清 MMP-9 的水平明显升高,且与蒙特利尔认知评估量表评分呈负相关。近年来 Huang 等^[28]研究表明,麻醉、手术后高龄小鼠血浆和海马区的 MMP-9 蛋白水平均明显升高,推测外周血中的 MMP-9 可能通过增加血脑屏障通透性而转移到脑内发挥其降解作用,从而导致高龄小鼠 POCD 的发生。关于 MMP-9 与 POD 的发生相关的研究较少,期待进一步的临床研究探究 MMP-9 作为 PND 标志物的预测作用。

泛素羧基末端水解酶 L1 泛素羧基末端水解酶 L1 (ubiquitin C terminal hydrolase-L1, UCH-L1) 是一种高度特异的神经元蛋白,其作用是清除中枢神经系统中过多的、氧化的或错误折叠的蛋白质。由于 UCH-L1 不存在其他非神经性来源,因此它是脑损伤的特异性生物标志物。Wang 等^[29]报道,UCH-L1 基因可能与 AD、创伤性脑损伤和帕金森病有关,脑脊液以及血液中 UCH-L1 水平的升高表明神经元损伤。DiMeglio 等^[30]研究表明,接受心脏手术的患者 UCH-L 水平持续升高,其不仅可以作为直接检测神经元损伤的生物标志物,并可能预测和筛查心脏手术 POD 高风险的患者^[31]。相反,Fong 等^[9]研究未见 UCH-L1 与 POD 的关联性,其研究结果表明,血浆中 UCH-L1 的水平是变化的,仅有一半样本在检测范围内,由此认为其对于预测 POD 神经元损伤的价值可能不大。目前对于 UCH-L1 预测 PND 的研究数量较少,作为神经元损伤的特异性标志物,需要更多的研究进一步探索。

胶质纤维酸性蛋白 胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 是成熟星形胶质细胞的主要中间丝蛋白,也是星形胶质细胞发育过程中细胞骨架的重要组成部分。GFAP 一直以来是脑损伤的标志物,具有较高的敏感性和特异性。Rappold 等^[32]一项纳入 149 例接受肩部手术患者的研究表明,血浆 GFAP 水平的升高与术后 1 个月内认知功能的下降相关。之后在 44 例接受心脏手术患者的研究结果表明 NSE 和 GFAP 与 POD 有关,且血清 GFAP 水平反映了胶质细胞的损伤^[33]。然

而在 Fong 等^[9]和 Ballweg 等^[16]前瞻性研究中均未发现 GFAP 与 POD 的关联,其差异可能是由于纳入研究对象不同、手术类型不同和样品的检测时间不同,并且 Fong 等^[9]和 Ballweg 等^[16]研究为评估与 POD 的发生率及严重程度,Rappold 等^[32]则致力于探究生物标志物与 POCD 的关系,两者所用的认知评估量表也有所不同。

S-100 β S-100 β 是一种低分子量钙结合蛋白,由星形胶质细胞和少量神经元外组织表达,在促进细胞凋亡、诱导细胞分化及协助基因表达的过程中有重要作用。纳摩尔浓度的 S-100 β 对神经元组织具有营养作用;而当浓度提升到微摩尔浓度时,表现为神经毒性作用。Silva 等^[34]研究表明,患者术后血清 S-100 β 蛋白和 NSE 水平均明显升高,并且血清 S-100 β 蛋白水平可能比 NSE 更准确地检测冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 后 POCD,但在解释血清标志物浓度时,需考虑这些生物标志物的其他来源的影响。然而,Beishuizen 等^[35]一项多中心随机对照研究表明,围术期 S-100 β 水平与 POD 无关联,一种可能的原因为研究群体的差异,造成基线 S-100 水平升高,另一种可能的解释为血清中的水平可能由其他神经外来源影响,比如手术造成的组织损伤。S-100 β 作为 POD 患者脑损伤的生物标志物的价值有限。

神经营养相关脑源性生物标志物

颗粒蛋白前体 颗粒蛋白前体 (progranulin, PGRN) 是一种神经营养生长因子,在神经元和小胶质细胞中高度表达,具有神经营养、轴突延长、神经干细胞增殖等功能。有研究表明,PGRN 与认知功能的变化密切相关^[36]。Wang 等^[25]一项纳入 600 例接受全膝关节置换术患者的前瞻性研究首次表明,脑脊液中的 PGRN 是 POD 的独立保护因素,且对 POD 具有较好的诊断价值,并提出 PGRN 对认知功能的影响是由 A β 与 Tau 蛋白部分介导的。目前对于 PGRN 与 PND 的相关研究较少,还需要进一步的临床研究作支撑。

脑源性神经营养因子 脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 是神经营养因子的重要成员,可调节突触可塑性和神经传递,在学习、记忆和认知中起关键作用。Wyrobek 等^[37]研究表明,老年患者术中 BDNF 水平较基线水平下降与 POD 的发生相关,并提示血浆 BDNF 水平的变化可能为 POD 提供生物标志物。Miniksar

等^[38]对 CABG 后患者的研究表明, PND 患者围术期 BDNF 相较于认知正常患者下降, 提出 BDNF 血清水平可能是预测 CABG 手术患者 PND 的有效生物标志物。Xue 等^[39]研究表明, 在麻醉的手术创伤下, POCD 高龄小鼠 BDNF 的表达明显降低, 而 BDNF 前体 (proBDNF) 的表达水平则明显升高。而 BDNF/proBDNF 的下调通过调节突触可塑性进而可致 POCD, 通过给予外源性 BDNF 或神经营养因子受体抑制剂可改善认知功能。

小 结

目前, 对于 PND 生物标志物的研究, 结果尚未统一, 其原因可能是研究对象存在较大个体化差异, 如年龄、性别、受教育程度等的不同, 接受手术类型的不同, 样本数量的限制造成异质性过大, 以及因评分量表的不同导致神经认知的评分存在差异, 还需进行详细的 Meta 分析。目前临床上较倾向于采用一组理想的生物标志物对 PND 进行早期诊断。鉴于脑脊液检测对患者的创伤及风险较大, 外周静脉血检测因创伤小、样本容易获得而体现出巨大优势。综合考量 NfL、Ac-Tau、pNF-H 等标志物可能有更好的临床应用前景, 但仍需要大量临床研究验证。

参 考 文 献

- [1] Austin CA, O'Gorman T, Stern E, et al. Association between postoperative delirium and long-term cognitive function after major nonemergent surgery. *JAMA Surg*, 2019, 154(4): 328-334.
- [2] 刘健慧, 胡佳勇, 杜雪. 围手术期神经认知功能障碍的现状与未来. *同济大学学报(医学版)*, 2020, 41(1): 9-18.
- [3] Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet*, 2006, 368(9536): 694-703.
- [4] 薛富善, 邹毅, 岳云. 术后认知功能障碍更名及其带来的重大影响. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40(6): 513-515.
- [5] 翟菲菲, 黄宇光. 围术期神经认知障碍: 从术后到术前, 从临床指标到生物学指标. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(4): 317-318.
- [6] Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth*, 2018, 121(5): 1005-1012.
- [7] Halaas NB, Blennow K, Idland AV, et al. Neurofilament light in serum and cerebrospinal fluid of hip fracture patients with delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2018, 46(5-6): 346-357.
- [8] Evered L, Silbert B, Scott DA, et al. Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery: results from the CAPACITY and ARCADIAN studies. *JAMA Neurol*, 2018, 75(5): 542-547.
- [9] Fong TG, Vasunilashorn SM, Ngo L, et al. Association of plasma neurofilament light with postoperative delirium. *Ann Neurol*, 2020, 88(5): 984-994.
- [10] Osborn KE, Khan OA, Kresge HA, et al. Cerebrospinal fluid and plasma neurofilament light relate to abnormal cognition. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11: 700-709.
- [11] Mielke MM, Syrjanen JA, Blennow K, et al. Plasma and CSF neurofilament light: relation to longitudinal neuroimaging and cognitive measures. *Neurology*, 2019, 93(3): e252-e260.
- [12] Casey CP, Lindroth H, Mohanty R, et al. Postoperative delirium is associated with increased plasma neurofilament light. *Brain*, 2020, 143(1): 47-54.
- [13] Parker M, White M, Casey C, et al. Cohort analysis of the association of delirium severity with cerebrospinal fluid amyloid-tau-neurodegeneration pathologies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2022, 77(3): 494-501.
- [14] Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(5): 665-704.
- [15] Fan Q, He W, Gayen M, et al. Activated CX3CL1/Smad2 signals prevent neuronal loss and Alzheimer's Tau pathology-mediated cognitive dysfunction. *J Neurosci*, 2020, 40(5): 1133-1144.
- [16] Ballweg T, White M, Parker M, et al. Association between plasma tau and postoperative delirium incidence and severity: a prospective observational study. *Br J Anaesth*, 2021, 126(2): 458-466.
- [17] Shin MK, Vázquez-Rosa E, Koh Y, et al. Reducing acetylated tau is neuroprotective in brain injury. *Cell*, 2021, 184(10): 2715-2732.
- [18] Zhang H, Zheng J, Wang R, et al. Serum phosphorylated neurofilament heavy subunit-H, a potential predictive biomarker for postoperative cognitive dysfunction in elderly subjects undergoing hip joint arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2019, 34(8): 1602-1605.
- [19] Inoue R, Sumitani M, Ogata T, et al. Direct evidence of central nervous system axonal damage in patients with postoperative delirium: a preliminary study of pNF-H as a promising serum biomarker. *Neurosci Lett*, 2017, 653: 39-44.
- [20] Mietani K, Hasegawa-Moriyama M, Inoue R, et al. Elevated neuron-specific enolase level is associated with postoperative delirium and detection of phosphorylated neurofilament heavy subunit: a prospective observational study. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0259217.
- [21] Anderson BJ, Chesley CF, Theodore M, et al. Incidence, risk factors, and clinical implications of post-operative delirium in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(6): 755-762.
- [22] Schaefer ST, Koenigsperger S, Olotu C, et al. Biomarkers and postoperative cognitive function: could it be that easy? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2019, 32(1): 92-100.
- [23] Xie Z, Swain CA, Ward SA, et al. Preoperative cerebrospinal fluid β -Amyloid/Tau ratio and postoperative delirium. *Ann Clin*

- Transl Neurol, 2014, 1(5): 319-328.
- [24] Wu Z, Zhang M, Zhang Z, et al. Ratio of β -amyloid protein (A β) and Tau predicts the postoperative cognitive dysfunction on patients undergoing total hip/knee replacement surgery. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 878-884.
- [25] Wang B, Sun X, Wang J, et al. Potential value of cerebrospinal fluid progranulin in the identification of postoperative delirium in geriatrics patients undergoing knee replacement; the perioperative neurocognitive disorder and biomarker lifestyle study. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 772795.
- [26] Cunningham EL, McGuinness B, McAuley DF, et al. CSF Beta-amyloid 1-42 concentration predicts delirium following elective arthroplasty surgery in an observational cohort study. *Ann Surg*, 2019, 269(6): 1200-1205.
- [27] Xie H, Huang D, Zhang S, et al. Relationships between adiponectin and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) serum levels and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after general anesthesia. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28(6): 1075-1079.
- [28] Huang L, Tian W, Chen X, et al. Peripheral neutrophils-derived matrix metalloproteinase-9 induces postoperative cognitive dysfunction in aged mice. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 683295.
- [29] Wang KK, Yang Z, Sarkis G, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) as a therapeutic and diagnostic target in neurodegeneration, neurotrauma and neuro-injuries. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(6): 627-638.
- [30] DiMeglio M, Furey W, Hajj J, et al. Observational study of long-term persistent elevation of neurodegeneration markers after cardiac surgery. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7177.
- [31] Majewski P, Zegan-Barańska M, Karolak I, et al. Current evidence regarding biomarkers used to aid postoperative delirium diagnosis in the field of cardiac surgery-review. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(10).
- [32] Rappold T, Laflam A, Hori D, et al. Evidence of an association between brain cellular injury and cognitive decline after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2016, 116(1): 83-89.
- [33] Gailiūšas M, Andrejaitienė J, Širvinskas E, et al. Association between serum biomarkers and postoperative delirium after cardiac surgery. *Acta Med Litu*, 2019, 26(1): 8-10.
- [34] Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(9): 681-689.
- [35] Beishuizen SJ, Scholtens RM, van Munster BC, et al. Unraveling the relationship between delirium, brain damage, and subsequent cognitive decline in a cohort of individuals undergoing surgery for hip fracture. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(1): 130-136.
- [36] Suárez-Calvet M, Capell A, Araque CMÁ, et al. CSF progranulin increases in the course of Alzheimer's disease and is associated with sTREM2, neurodegeneration and cognitive decline. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(12): e9712.
- [37] Wyrobek J, LaFlam A, Max L, et al. Association of intraoperative changes in brain-derived neurotrophic factor and postoperative delirium in older adults. *Br J Anaesth*, 2017, 119(2): 324-332.
- [38] Miniksar ÖH, Çiçekçioglu F, Kılıç M, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor levels may predict early perioperative neurocognitive disorder in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a prospective observational pilot study. *J Clin Anesth*, 2021, 71: 110235.
- [39] Xue Z, Shui M, Lin X, et al. Role of BDNF/ProBDNF imbalance in postoperative cognitive dysfunction by modulating synaptic plasticity in aged mice. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 780972.

(收稿日期:2022-10-21)