

浅谈高海拔地区行腹腔镜手术患者围术期神经认知障碍的影响因素

黄晓丽¹, 曲宁²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省中医院麻醉科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年1月16日; 录用日期: 2022年2月9日; 发布日期: 2022年2月21日

摘要

随着手术麻醉的普及和医学人文的发展, 围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)受到越来越多的关注。PND不仅严重影响患者生活质量导致住院时间延长, 还会对家庭以及社会造成巨大负担。早期识别高危患者, 提前干预, 防治PND促进患者术后康复、加快医院周转, 既维护了患者和医院的双方利益, 也节约了公共卫生资源, 减轻了国家经济负担。我国地域辽阔, 很多1500米以上高海拔地区有常住人口居住。而高海拔地区的低压低氧环境可能通过影响肠道菌群、血脂代谢、睡眠等多方面增加PND的发生率。加速康复外科的兴起促使腹腔镜微创手术广泛开展。然而, 在腹腔镜手术中长时间使用二氧化碳(carbon dioxide, CO₂)气腹或高CO₂气腹压力可引起皮下气肿、高碳酸血症等并发症, 部分患者发生PND导致住院时间延长, 甚至增加死亡风险。故本文就高海拔环境、患者自身、腹腔镜手术CO₂气腹及麻醉对PND的影响予以综述, 旨在为临床医生及早识别相关高危患者, 早期进行干预, 降低高海拔地区行腹腔镜手术患者PND发生率提供一定理论基础。

关键词

高海拔, 围术期神经认知障碍, 腹腔镜手术, 影响因素

A Brief Talk on the Influencing Factors of Perioperative Neurocognitive Disorders in Patients Undergoing Laparoscopic Surgery in High Altitude Area

Xiaoli Huang¹, Ning Qu²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Anesthesiology, Qinghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining Qinghai

Abstract

With the popularization of surgical anesthesia and the development of medical humanities, perioperative neurocognitive disorders (PND) have received more and more attention. PND not only seriously affects the quality of life of patients and prolongs the length of stay in hospital, but also imposes a huge burden on the family and society. Early identification of high-risk patients, early intervention, prevention and treatment of PND, promote postoperative recovery of patients, and speed up hospital turnover, which not only safeguards the interests of both patients and hospitals, but also saves public health resources and reduces the national economic burden. China has a vast territory, and many high-altitude areas above 1500 meters have permanent residents. The low-pressure and low-oxygen environment in high-altitude areas may increase the incidence of PND by affecting intestinal flora, blood lipid metabolism, sleep and other aspects. The rise of accelerated rehabilitation surgery has prompted widespread laparoscopic minimally invasive surgery. However, long-term use of carbon dioxide (CO₂) pneumoperitoneum or high CO₂ pneumoperitoneum pressure during laparoscopic surgery can cause complications such as subcutaneous emphysema and hypercapnia. PND in some patients leads to prolonged hospital stays and even death risk. Therefore, this article reviews the effects of high-altitude environment, patients themselves, laparoscopic CO₂ pneumoperitoneum and anesthesia on PND, in order to provide a certain theoretical basis for clinicians to identify related high-risk patients early and carry out early intervention to reduce the incidence of PND in patients undergoing laparoscopic surgery at high altitude.

Keywords

High Altitude, Perioperative Neurocognitive Disorders, Laparoscopic Surgery, Influencing Factors

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

根据我国第七次全国人口普查数据显示,我国 60 岁及 65 岁以上的老年人口分别占总人口的 18.7% 和 13.5%,人口老龄化日益严重。老龄化问题是目前我国社会面临的公共卫生问题之一。随着医疗技术的进步,越来越多的老年患者因疾病选择外科手术治疗,而围手术期的并发症如围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)也日益受到关注。1955 年 Bedford 首次报道了老年患者在全麻非心脏手术后出现注意力不集中、记忆力减退、认知损害等现象[1]。随后越来越多的研究者对此进行的动物实验及临床研究也出现类似的临床表现。2018 年 11 月麻醉学领域 6 大权威期刊同步刊发关于 PND 的最新定义,明确 PND (包括既往的术后谵妄(postoperative delirium, POD)与术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD))是指发生在术前和术后 12 个月内,且符合第五版神经障碍手册(diagnostic and statistical manual of mental disorders-fifth edition, DSM-5)中神经认知障碍诊断标准的围术期认知功能损害[2]。PND 临床上主要表现为焦虑、人格改变、记忆受损以及注意力和信息处理能力降低,严重影响患者社会适应性,给患者及其家人带来沉重的心理和经济负担的同时也加重了社会负担。目前 PND 的具体发病机制尚未完全阐明,可能包括神经炎症、氧化应激、自噬障碍、突触功能受损以及

神经缺乏营养支持等[3]。PND 的影响因素众多,其发生多考虑系手术、麻醉和患者三种因素的综合作用。本文就高海拔环境、患者自身、腹腔镜手术 CO₂ 气腹及麻醉对 PND 的影响予以综述,旨在为临床医生及早识别相关高危患者,早期进行干预,降低高海拔地区行腹腔镜手术患者 PND 发生率提供一定理论基础。

2. 高海拔环境因素

我国高海拔地区(1500 米~3500 米为高海拔, 3500 米~5500 米为超高海拔, 5500 米以上为极高海拔)幅员辽阔,其“低氧、低压、高寒”等独特的自然条件不仅影响着人们的生活习惯,更使得人体各系统发生了众多的病理生理改变。有研究发现,不同海拔(500、2500、3700 米)世居人群中,中、高海拔不同年龄阶层认知过程反应速度、脑血流速度均有明显下降[4]。高原低氧对机体认知功能产生全方位的损伤,而损伤最严重的认知功能之一是工作记忆[5]。既往研究认为,高原慢性低压低氧脑损害主要与氧化应激、炎性反应、兴奋性毒性等因素导致神经元凋亡有关。长期慢性低压低氧暴露诱导的认知功能障碍被认为存在由多种因素参与的复杂机制,其中可能涉及多个信号通路。一项基础研究表明高海拔慢性低压低氧环境暴露可导致大鼠认知功能损害:与平原组比较,高海拔组海马和皮质 Caspase-3 表达明显升高,海马 Neun 表达明显降低[6]。低氧可直接导致高级神经活动障碍,首先表现为记忆力减退、逆行性遗忘和注意力涣散、嗜睡、工作效率下降。肠道菌群具有抑制病原菌繁殖、促进营养物质消化、吸收与代谢、提高机体免疫功能、参与脂肪的吸收与分布等重要功能。高海拔低氧环境可使胃肠道黏膜产生类似缺血的变化,严重者细胞坏死,黏膜功能障碍,导致肠道菌群紊乱间接影响认知功能。一项研究表明使用乳杆菌与双歧杆菌单独或联合干预均可逆转低氧所致小鼠菌群的变化,并改善低氧诱发的认知损害:干预组小鼠肠道乳杆菌属与双歧杆菌属升高;血清中白细胞介素-10 和 5-羟色胺含量升高,白细胞介素-1 β 和内毒素含量降低;皮质中紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 表达上调,海马中脑源性神经营养因子、紧密连接蛋白 ZO-1、低氧诱导因子-1 α 表达上调,肠道中脑源性神经营养因子、紧密连接蛋白 ZO-1 表达上调[7]。饮食结构的改变也使得高海拔地区人民更易患高脂血症,血脂代谢异常间接影响认知功能。睡眠是机体最为基本的生理、心理需求。良好的睡眠觉醒周期不仅有助机体消除疲劳、增强免疫功能,还对情绪调节、记忆加工等高级认知具有不可替代的调控作用。而睡眠障碍是认知障碍的常见病因。国外研究表明,急进高原者睡眠障碍的发生率高达 71%~93%,而国内通过对高原地区门诊病历的分析,发现高原睡眠障碍的发病率高达 42.20%。由此可见,高原睡眠障碍的发生率远大于世界卫生组织统计的全球睡眠障碍率(27%),以及中国睡眠研究会公布的睡眠调查结果(中国成年人失眠发生率达 38.2%) [8]。低氧环境中睡眠障碍与认知功能损害存在相关性[9]。近期的一项研究反映与高原相关的两项大脑生理变化:第一,高海拔地区居民需付出更多努力来完成相同的认知任务;第二,高海拔地区居民有足够的氧供应储备以代偿执行认知任务期间更大的氧需求量[10]。同时,该研究中观察到的高海拔地区高中生存在认知障碍这一现象令人关注。

3. 术前患者因素

3.1. 年龄

研究表明,高龄是 PND 的独立危险因素[11]。在髋关节置换术中,高龄患者 PND 的发病率是年轻患者的 2~10 倍[12]。一项回顾性队列研究显示,在手术住院时间 5 天以上的患者中,年龄超过 75 岁则发生 PND 的风险明显增加[13]。大脑多个脑区广泛分布中枢胆碱能系统,不同脑区的胆碱能系统功能与学习和记忆等认知功能存在着密切联系[14]。随着年龄的增长,大脑结构及功能发生改变,中枢胆碱能系统功能退化,和认知功能密切相关的区域(如海马和邻近的颞叶皮质区域)的功能下降。衰老的一大特征是持续存在的促炎反应,这将导致动脉粥样硬化、代谢综合征、癌症和虚弱等症状。随着年龄的增长,认知

功能下降和阿尔兹海默症的高发率提示, 老化大脑更易受到炎症的影响[15]。炎症反应通过激活迷走神经释放乙酰胆碱(ACh), 作用于淋巴细胞等免疫细胞所表达的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$), 抑制促炎细胞因子的释放, 阻碍炎症反应的扩散, 这被称为胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP) [16]。也有研究表明, 在脂多糖诱发的神经炎症反应下, 前额皮质等多个脑区的 $\alpha 7nAChR$ 的表达受到抑制, 因此过度的炎症反应可能同时通过抑制 CAP 从而促进中枢炎症反应的发展[17]。过度炎症反应可能同时通过 CAP 导致中枢胆碱能系统功能减退, 特别是具有较高密度 $\alpha 7nAChR$ 的基底前脑和海马区神经元, 成为损伤的主要靶区, 导致认知功能损害。牙齿脱落后咀嚼功能障碍引起咀嚼传入刺激显著减少, 导致脑血流量降低, 在一定程度上增加了海马兴奋性神经递质谷氨酸的浓度, 产生兴奋性神经毒性, 导致海马神经元凋亡和减少, 从而导致认知功能障碍[18]。抗氧化剂谷胱甘肽浓度随着年龄增长而降低, 导致进入线粒体的底物不完全氧化, 使得电子传递链中的电子泄露, 从而增加活性氧生成, 年龄相关氧化还原失衡可能导致 N-甲基-D-天门冬氨酸受体功能减退和突触传递的改变, 引起认知功能衰退[19]。生理衰老期间血脑屏障的变化主要表现为脑微血管的密度、直径和曲度降低, TJ 蛋白表达降低, 内皮细胞线粒体数量减少和星形细胞增生等。而与衰老相关的疾病(如糖尿病、高血压、高脂血症等)可能会加速这些变化。衰老大脑的解剖和生理改变使其更容易受到麻醉和手术的影响[20]。

3.2. 受教育水平与术前认知功能状态

研究发现, 受教育水平高者发生认知功能障碍的风险更低。其机制尚不明确, 可能是教育增加了认知功能储备, 从而减缓了认知功能衰退速度。近期国外一项临床试验显示认知预康复可减低部分患者发生 POD 风险[21]。也有研究表明术前合并认知功能障碍与术后并发症、POD、POCD 和死亡率增加密切相关, 而且与延长术后住院时间和增加医疗费用相关。POCD 更名为 PND, 就涵盖了术前认知功能已下降的概念, 强调术前认知功能的基线水准对于评判术后认知功能改变的重要性。目前临床研究常选择蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment scale, MoCA)来评估 PND。最早的关于 MoCA 有效性的研究常选取“26 分”作为截点值来区分“认知正常”与“认知损伤”。但随后发现, 在认知正常且年龄更大的老年人中, MoCA 的得分范围很宽泛, 并且低于 26 分的现象十分普遍。因此, 需要针对年龄及受教育年限的规范评定方法。比如北大版 MoCA 的评定方法: 针对年龄的影响, 提出不同年龄组使用不同的截点值; 针对受教育年限的影响, 提出调整 MoCA 初分的方案: 受教育年限 ≤ 6 年, 加 2 分; $6 <$ 受教育年限 ≤ 12 年, 加 1 分; 经过该方案调整后, 不同受教育年限组的 MoCA 得分不再具有差异[22]。

3.3. 术前合并某些疾病

患者术前合并的某些疾病(如糖尿病、心脑血管疾病、维生素 D 缺乏、睡眠障碍、焦虑和抑郁等)影响其认知功能。一项研究分析发现, 糖尿病患者术后发生 POCD 风险增加了 26%, 血糖控制欠佳者, 随着糖化血红蛋白水平升高, POCD 发生的风险将进一步增加[23]。组织在高血糖和低血糖状态下会产生活性氧并导致抗氧化防御机制失衡, 进而引起组织氧化应激和炎症加重, 这可能导致神经炎症和认知功能障碍[24]。中枢神经系统中的胰岛素受体具有非代谢作用, 一种类似神经调节剂的作用, 而麻醉药物和中枢神经系统胰岛素受体之间的相互作用可能导致麻醉诱导的神经认知恢复延迟或术后神经认知障碍。研究发现鼻内胰岛素给药可有效预防麻醉引起的生化、认知和神经行为变化[25]。可见, 控制血糖, 不但可以降低术后感染, 对神经认知功能同样有益。最新研究表明, 肠道菌群可通过肠道菌群-肠-脑轴调控中枢神经功能, 肠道菌群紊乱可能与 PND 相关。肠道菌群主要通过调节免疫、迷走神经、肠内分泌系统及菌群代谢产物等多种途径影响认知功能。肠道菌群紊乱损害肠道屏障, 可促进肠道细菌和肠道毒性代谢产物进入血液循环, 促炎因子在 mRNA 和蛋白水平降低 occludin、claudin-5 等紧密连接蛋白的表达, 破

坏血脑屏障完整性,并可进入脑内激活适应性免疫细胞,导致大脑免疫失稳态[26]。在给予阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)模型小鼠菌群移植正常粪便菌群后,其脑内苏氨酸 231 位点 τ 磷酸化水平明显降低, $A\beta$ 蛋白在皮质和海马区沉积也明显减少,症状得到改善[27]。近年来关于肠道菌群与人类宿主的相互作用的研究成果提示,有益菌可用于预防和治疗多种认知与精神疾病,包括帕金森病、抑郁症、AD。术前 3 周持续使用益生元可有效降低大鼠腹部手术后认知功能障碍发生率,有效抑制海马区白细胞介素-6 释放和小胶质细胞激活[28]。另外,脂类是人体三大代谢物质之一,血脂异常与多种神经退行性疾病相关[29]。脂类代谢异常也可能与 PND 的发生具有相关性[30]。研究还发现,因贫血引起的认知功能障碍在大脑发育期或发育完成期均很常见。一项基于医院队列研究发现,贫血与脑白质病变的严重程度相关,且两者在对于认知功能的影响方面具有交互作用,主要影响的是认知功能领域中的执行功能方面[31]。在脑卒中的队列研究中发现,低血红蛋白含量和红细胞比容是脑卒中后认知障碍的独立危险因素,且血红蛋白水平越高,认知功能表现越好,脑卒中后认知功能恢复速度越快[32]。因此,对于合并上述疾病的患者,临床医生应尽早给予有效的干预措施,降低认知功能障碍的患病风险及改善认知功能表现。

3.4. 其他

不良生活习惯,比如酗酒,会增加 POCD 发生率,可能与酒精相关性脑损伤有关[33]。长期吸烟与 PND 的关系仍有争议。有研究发现吸烟是 PND 的保护因素,也有研究发现吸烟损害认知功能。遗传因素对 PND 的发生也存在一定的作用,如携带载脂蛋白 E4 等位基因的男性在术后认知测试中表现较女性差,即使在调整了年龄、教育水平和共患病因素后也是如此[34]。载脂蛋白 E4 异构体可以激活脑脊液中的 CypA-MMP9 通路,使得血脑屏障加速破坏,导致神经元和突触功能异常,引起认知功能下降[35]。最新研究表明,结合珠蛋白基因多态性也可能与 PND 相关[36]。

4. 腹腔镜手术 CO₂ 气腹因素

4.1. CO₂ 气腹对中枢神经系统的影响

诸多研究表明,CO₂ 气腹对认知功能产生了不可忽视的影响。高 CO₂ 气腹压力(>15 mmHg)会对腹部内密闭的脏器产生压迫,影响脏器循环,甚至损伤中枢神经系统,造成术后早期认知功能降低[37]。腹内压力增加时,膈肌上抬,使胸内压增高,导致肺的顺应性降低,并且较高的气腹压力使腰静脉丛回流减少,脊髓腔压力增高。中枢神经系统静脉回流阻力增大,中枢神经系统静脉回流减少使脑血流出受阻,增高颅内压并降低脑灌注压,从而使中枢神经系统处于缺血缺氧的状态并产生大量的活性氧自由基。腹内压超过下肢静脉血液回流的压力时即可导致股静脉明显扩张、血流速度减慢,从而使静脉血流处于淤滞状态,诱发血液高凝现象。不论是血栓或者是 CO₂ 气腹手术中诸多环节都可产生的气体栓子广泛播散,可能堵塞大脑重要血管使局部甚至大面积脑组织缺血缺氧,从而导致与 POCD 相关的神经损伤。设定同样的气腹压力在高原低压环境下对人体影响是否相同仍有待解答。另一方面,高碳酸血症(PaCO₂ > 49 mmHg)以及随之引起的颅内压力的增加,可使术中脑氧饱和度降低,从而影响患者术后第 7 天的认知功能[38]。但近期研究也出现了不同结论。PaCO₂ 与 PaO₂ 通过影响脑血管系统,对脑血流量和脑组织氧合产生显著影响。有研究发现低碳酸血症和高氧联合协同减少脑血流量,与 POCD 的发生率增加有关[39]。一项大鼠实验研究发现突触功能和神经发育是通过小胶质细胞释放的白细胞介素-10 与早期神经发育阶段海马神经元上表达的白细胞介素-10 受体相互作用来调节的。虽然 CO₂ 注入后脑脊液中抗炎细胞因子白细胞介素-10 显著增加(P = 0.0053),但白细胞介素-1 β (P = 0.9352)、肿瘤坏死因子(P = 0.2631)和干扰素(P = 0.4447)等其他生物标志物没有显著变化。新生儿 CO₂ 气腹似乎对神经发育没有任何负面影响,也不会引起成年后的行为改变[40]。不同气腹压力及 PaCO₂ 范围对行腹腔镜手术患者术后认知功能影响尚不

明确。此外, CO₂ 气体可促使自由基和氧依赖性酶产生, 从而影响脑组织内神经细胞的活性, 导致广泛性神经元损伤, 影响术后的认知功能[41]。

4.2. CO₂ 气腹对消化系统的影响

研究表明, 腹腔镜手术中 CO₂ 气腹及腹腔镜手术特殊手术体位在一定程度上导致胃肠道内压增高, 会对胃肠道造成直接压迫性及淤血性损伤。另一方面, 大量 CO₂ 被腹膜吸收入血, 导致机体高碳酸血症和酸中毒, 影响胃肠道氧供。CO₂ 气腹引起的儿茶酚胺分泌也加剧了胃肠道缺血缺氧损害[42]。已有大量文献支持其间接导致的肠道菌群紊乱与 PND 相关。肠道菌群可通过肠道菌群-肠-脑轴调控中枢神经功能, 其主要通过调节免疫、迷走神经、肠内分泌系统及菌群代谢产物等多种途径影响认知功能。肠道菌群紊乱损害肠道屏障, 肠道正常屏障功能下降, 可促进肠道细菌和肠道毒性代谢产物进入血液循环, 并可进入脑内激活适应性免疫细胞, 导致大脑免疫失稳态。手术麻醉扰乱肠道菌群, 破坏肠内分泌细胞和肠道菌群参与的 5-羟色胺合成和代谢稳态, 可导致机体 5-羟色胺水平波动, 进而影响情绪、行为以及术后胃肠蠕动。此外, 肠道内乳杆菌、双歧杆菌、链球菌等多种细菌参与谷氨酸代谢合成 γ 氨基丁酸的过程, 肠道菌群合成的 γ 氨基丁酸直接刺激肠嗜铬细胞分泌 5-羟色胺, 影响脑源性营养因子、多巴胺等的水平。补充益生菌, 调节肠道菌群, 促进神经递质水平稳定, 将有益于术后恢复[43]。

5. 麻醉因素

5.1. 麻醉药物

关于全身麻醉药物对 PND 的影响, 存在较大争议。常用的麻醉药物根据给药方式不同分为吸入麻醉药和静脉麻醉药。其中吸入麻醉药物如七氟醚被认为可激活海马线粒体自噬, 破坏神经元突触超微结构, 影响突触可塑性, 损害学习和记忆能力[44]; 而 N₂O 似乎对认知功能(记忆/处理速度)没有有害影响, 初步结果认为它可以改善执行功能的早期恢复过程[45]。静脉麻醉药物种类较多。有研究表明, 丙泊酚可降低血清神经元烯醇化酶和 S100 β 的水平而改善心脏术后认知功能[46]。但也有研究表明以丙泊酚为基础的静脉麻醉和以七氟醚为基础的吸入麻醉相比, 术后早期神经认知障碍发生率无差异[47]。依托咪酯可作用于海马区非椎体细胞的 α 5-GABAA 受体而影响记忆功能; 右美托咪定被普遍认为具有保护神经系统作用。氯胺酮对神经功能的影响存在两面性, 大部分研究认为氯胺酮暴露对神经及记忆功能有一定损伤。但也有研究提出氯胺酮可以通过多种途径保护多巴胺能神经元, 低剂量的氯胺酮对脑损伤有一定神经保护作用[48]。麻醉药物可能在某种机制上对认知功能表现出有益作用, 而在另一种机制上则表现出有害作用, 同时也可能受到使用剂量和其他因素的影响, 最终对术后认知功能表现出相对保护和损害作用。

5.2. 麻醉方式、术中监测及围术期体温管理

早期研究表明全身麻醉对患者认知影响更大, 但近期观点认为其可能增加术后早期认知功能障碍发生, 但就远期而言, 不同麻醉方式对认知功能影响相似。麻醉深度监测可以指导术中麻醉用药, 避免麻醉过深或过浅而造成血流动力学波动, 防止术中知晓和麻醉药过量引起的术后苏醒延迟。将麻醉深度控制在何种范围对患者认知功能影响更小目前仍存在争议[49][50]。脑氧饱和度监测在反映脑灌注情况方面比较敏感。脑氧饱和度降低与 POD 相关[51]。术中加强脑氧饱和度监测可以降低 POCD 发生风险[52]。由于腹腔内低温“干冷”CO₂ 气体(温度 20°C~21°C, 湿度 0.0002%)的持续灌注, 行腹腔镜手术患者极易发生低体温。随着加速康复外科理念的发展, 正常体温被认为是外科手术患者管理的重要生理目标。实现围手术期正常体温, 可以减少应激反应, 降低伤口感染率, 缩短住院时间。此外, 有学者还发现麻醉诱导后的低体温可导致小鼠脑内 p-ERK 和 p-CREB 蛋白表达下降, 并对小鼠学习能力和早期记忆的形成

有长期影响[53]。机体体温下降后, 血红蛋白对氧的亲合力增加, 不易释放氧气, 易引起细胞缺氧, 低体温可导致脑细胞利用氧障碍。长时间低体温亦可损伤神经系统, 造成中枢神经系统的损害, 产生记忆障碍, 表现为回忆能力降低、对新信息的学习能力减退, 扰乱决策功能, 影响患者时间定向、计算能力和回忆能力方面[54]。术中进行体温监测, 采取适当的保温措施减少低体温的发生, 可以降低应激反应, 降低肾上腺素、去甲肾上腺素和 C 反应蛋白水平, 同时利于提高抗炎反应, 促进患者康复。

6. 小结

一系列多中心流行病学调查表明, 非心脏大手术后 1 周 PND 的发生率为 25.8%, 而在心脏手术后数周内发生率高达 30%~80% [55]。PND 严重影响患者生活质量及社会功能, 同时也增加了患者家庭以及社会的负担。由于致病机制不明确、缺乏客观诊断指标, 目前没有公认有效防治 PND 的手段。所以了解影响因素并提前干预变得更具有临床意义。PND 的影响因素涉及围术期多个方面, 居住在高海拔低压低氧的特殊环境, 术前因素如患者高龄、低教育水平及术前存在认知障碍、遗传因素和合并的某些疾病等可以帮忙识别高危人群; 术中腹腔镜手术 CO₂ 气腹压力及 PaCO₂、麻醉药物和麻醉方式如何选择以及麻醉深度维持在何种范围对 PND 最有益目前尚无绝对定论, 有待多中心大样本临床研究进一步明确, 但是术中加强监测如局部脑氧饱和度监测可优化术中管理; 良好的围术期体温管理也可以减少 PND 的发生。PND 的发生机制不明, 我们需要更多的相关研究, 为预防与治疗 PND 提供更广阔思路。近几年有些新发现: 肠道菌群失调和血脂异常可能与 PND 相关[28] [29]。而近期发表在《Nature》上的一篇文章表明衰老过程中形成的适应不良性炎症和认知能力下降可能不是一种静态或永久不可改变的状态, 而是能够通过抑制髓系细胞炎性 PGE₂-EP₂ 信号通路实现逆转[15]。也许在不久的将来, 在 PND 的治疗方面能有新的突破。

参考文献

- [1] Bedford, P.D. (1955) Adverse Cerebral Effects of Anaesthesia on Old People. *The Lancet*, **269**, 259-263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)92689-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(55)92689-1)
- [2] Evered, L., Silbert, B., Knopman, D.S., *et al.* (2018) Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery—2018. *British Journal of Anaesthesia*, **121**, 1005-1012. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002334>
- [3] Lin, X., Chen, Y., Zhang, P., *et al.* (2020) The Potential Mechanism of Postoperative Cognitive Dysfunction in Older People. *Experimental Gerontology*, **130**, Article ID: 110791. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110791>
- [4] Baye, K. and Hirvonen, K. (2020) Evaluation of Linear Growth at Higher Altitudes. *JAMA Pediatrics*, **174**, 977-984. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2386>
- [5] Ma, H., Zhang, D., Li, X., *et al.* (2019) Long-Term Exposure to High Altitude Attenuates Verbal and Spatial Working Memory: Evidence from an Event-Related Potential Study. *Brain and Behavior*, **9**, e01256. <https://doi.org/10.1002/brb3.1256>
- [6] 吉维忠, 张亚清, 格日力. 慢性低压低氧暴露对大鼠学习记忆能力及神经元凋亡水平的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(3): 301-305.
- [7] 徐彤. 高原低氧致认知功能损伤的益生菌干预及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 军事科学院, 2020.
- [8] 高蕾, 李方明, 马海林, 等. 长期高海拔暴露对高原移居大学生睡眠质量的影响[J]. 高原科学研究, 2021, 5(1): 49-55.
- [9] Frost, S., Orr, J., Oeung, B., *et al.* (2021) Improvements in Sleep-Disordered Breathing during Acclimatization to 3800 m and the Impact on Cognitive Function. *Physiological Reports*, **9**, e14827. <https://doi.org/10.14814/phy2.14827>
- [10] 朱晓涵, 周晨, 齐海英, 等. 中国高海拔地区高中生认知水平与氧合血红蛋白含量变化的关系[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2020, 41(3): 165-171.
- [11] Benhamou, D. and Brouquet, A. (2016) Postoperative Cerebral Dysfunction in the Elderly: Diagnosis and Prophylaxis. *Journal of Visceral Surgery*, **153**, S27-S32. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2016.09.015>

- [12] Xiao, Q.X., Liu, Q., Deng, R., *et al.* (2020) Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Hip Arthroplasty. *Psychogeriatrics*, **20**, 501-509. <https://doi.org/10.1111/psyg.12516>
- [13] Kubota, K., Suzuki, A., Ohde, S., *et al.* (2018) Age Is the Most Significantly Associated Risk Factor with the Development of Delirium in Patients Hospitalized for More than Five Days in Surgical Wards: Retrospective Cohort Study. *Annals of Surgery*, **267**, 874-877. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002347>
- [14] Farhat, S.M., Mahboob, A., Iqbal, G., *et al.* (2017) Aluminum-Induced Cholinergic Deficits in Different Brain Parts and Its Implications on Sociability and Cognitive Functions in Mouse. *Biological Trace Element Research*, **177**, 115-121. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0856-3>
- [15] Minhas, P.S., Latif-Hernandez, A., McReynolds, M.R., *et al.* (2021) Restoring Metabolism of Myeloid Cells Reverses Cognitive Decline in Ageing. *Nature*, **590**, 122-128. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03160-0>
- [16] Mizrachi, T., Marsha, O., Brusin, K., *et al.* (2021) Suppression of Neuroinflammation by an Allosteric Agonist and Positive Allosteric Modulator of the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor GAT107. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, 99. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02149-4>
- [17] Lykhmus, O., Mishra, N., Koval, L., *et al.* (2016) Molecular Mechanisms Regulating LPS-Induced Inflammation in the Brain. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **9**, Article No. 19. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00019>
- [18] Luo, B., Pang, Q. and Jiang, Q. (2019) Tooth Loss Causes Spatial Cognitive Impairment in Rats through Decreased Cerebral Blood Flow and Increased Glutamate. *Archives of Oral Biology*, **102**, 225-230. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.004>
- [19] Gonzalez-Fraguela, M.E., Blanco-Lezcano, L., Fernandez-Verdecia, C.I., *et al.* (2018) Cellular Redox Imbalance and Neurochemical Effect in Cognitive-Deficient Old Rats. *Behavioral Sciences (Basel)*, **8**, 93. <https://doi.org/10.3390/bs8100093>
- [20] 朱慧杰, 刘玥, 马正良. 血脑屏障损害在术后谵妄发病机制中的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020(4): 406-410.
- [21] Humeidan, M.L., Reyes, J.C., Mavarez-Martinez, A., *et al.* (2021) Effect of Cognitive Prehabilitation on the Incidence of Postoperative Delirium among Older Adults Undergoing Major Noncardiac Surgery: The Neurobics Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, **156**, 148-156. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.4371>
- [22] 王莘朱, 李辰旭, 黎兰, 等. 认知筛查量表评定老年患者围术期神经功能障碍的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(5): 511-514.
- [23] Feinkohl, I., Winterer, G. and Pischon, T. (2017) Diabetes Is Associated with Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction: A Meta-Analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **33**, e2884. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2884>
- [24] Watt, C., Sanchez-Rangel, E. and Hwang, J.J. (2020) Glycemic Variability and CNS Inflammation: Reviewing the Connection. *Nutrients*, **12**, E3906. <https://doi.org/10.3390/nu12123906>
- [25] Badenes, R., Qeva, E., Giordano, G., *et al.* (2021) Intranasal Insulin Administration to Prevent Delayed Neurocognitive Recovery and Postoperative Neurocognitive Disorder: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, 2681. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052681>
- [26] Ni, P., Dong, H., Wang, Y., *et al.* (2018) IL-17A Contributes to Perioperative Neurocognitive Disorders through Blood-Brain Barrier Disruption in Aged Mice. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, 332. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1374-3>
- [27] Sun, J., Xu, J., Ling, Y., *et al.* (2019) Fecal Microbiota Transplantation Alleviated Alzheimer's Disease-Like Pathogenesis in APP/PS1 Transgenic Mice. *Translational Psychiatry*, **9**, 189. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0525-3>
- [28] Yang, X.D., Wang, L.K., Wu, H.Y., *et al.* (2018) Effects of Prebiotic Galacto-Oligosaccharide on Postoperative Cognitive Dysfunction and Neuroinflammation through Targeting of the Gut-Brain Axis. *BMC Anesthesiology*, **18**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0642-1>
- [29] Luo, J., Yang, H. and Song, B.L. (2020) Mechanisms and Regulation of Cholesterol Homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 225-245. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7>
- [30] Qian, G. and Wang, Y. (2020) Serum Metabolomics of Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Using Liquid Chromatography and Q-TOF Mass Spectrometry. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 8957541. <https://doi.org/10.1155/2020/8957541>
- [31] Son, S.J., Lee, K.S., Na, D.L., *et al.* (2012) The Effect of Anemia and White Matter Hyperintensities (WMH) on Cognitive Impairment in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment (MCI). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **55**, 251-256. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.10.015>
- [32] He, W., Ruan, Y., Yuan, C., *et al.* (2020) Hemoglobin, Anemia, and Poststroke Cognitive Impairment: A Cohort Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **35**, 564-571. <https://doi.org/10.1002/gps.5272>
- [33] 张杨阳, 孙瑛玮, 韩树海. 酗酒老年患者全麻术后早期认知功能的改变[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(5):

445-448.

- [34] Schenning, K.J., Murchison, C.F., Mattek, N.C., *et al.* (2019) Sex and Genetic Differences in Postoperative Cognitive Dysfunction: A Longitudinal Cohort Analysis. *Biology of Sex Differences*, **10**, 14. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0228-8>
- [35] Montagne, A., Nation, D.A., Sagare, A.P., *et al.* (2020) APOE4 Leads to Blood-Brain Barrier Dysfunction Predicting Cognitive Decline. *Nature*, **581**, 71-76. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2247-3>
- [36] 宋玉祥, 赵维星, 曹江北, 等. 结合珠蛋白及其基因多态性与认知障碍关系的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(10): 1031-1033.
- [37] 胡梦莹, 王胜斌, 居霞, 等. 不同压力二氧化碳气腹对妇科腹腔镜手术患者术后早期认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(2): 144-147.
- [38] Li, X.M., Shao, M.T., Wang, J.J., *et al.* (2014) Relationship between Post-Operative Cognitive Dysfunction and Regional Cerebral Oxygen Saturation and β -Amyloid Protein. *Journal of Zhejiang University—Science B*, **15**, 870-878. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1400130>
- [39] Mutch, W.A.C., El-Gabalawy, R., Ryner, L., *et al.* (2020) Brain BOLD MRI O₂ and CO₂ Stress Testing: Implications for Perioperative Neurocognitive Disorder Following Surgery. *Critical Care*, **24**, 76. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2800-3>
- [40] Miranda, A., Roque, S., Pego, J.M., *et al.* (2018) Neurodevelopment Impact of CO-Pneumoperitoneum in Neonates: Experimental Study in a Rat Model. *Journal of Surgical Research*, **221**, 293-303. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.09.014>
- [41] Cleutjens, F.A., Janssen, D.J., Ponds, R.W., *et al.* (2014) Cognitive-Pulmonary Disease. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 697825. <https://doi.org/10.1155/2014/697825>
- [42] 代玲杰, 袁清霞. 控制性过度通气在腹腔镜手术中的应用进展[J]. 华西医学, 2020, 35(2): 220-224.
- [43] 周玲, 黄河, 刘存明. 肠道菌群紊乱与围术期神经认知障碍的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(6): 605-607.
- [44] 沈亚南, 杜佳月, 潘彩龙, 等. 七氟醚激活海马线粒体自噬诱导老年小鼠认知功能损伤[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(2): 180-185.
- [45] Haller, G., Chan, M.T.V., Combescure, C., *et al.* (2021) The International ENIGMA-II Substudy on Postoperative Cognitive Disorders (ISEP). *Scientific Reports*, **11**, Article No. 11631. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91014-8>
- [46] Tang, S., Huang, W., Zhang, K., *et al.* (2019) Comparison of Effects of Propofol versus Sevoflurane for Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass Cardiac Surgery. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **35**, 1072-1075. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.4.1279>
- [47] Li, Y., Chen, D., Wang, H., *et al.* (2021) Intravenous versus Volatile Anesthetic Effects on Postoperative Cognition in Elderly Patients Undergoing Laparoscopic Abdominal Surgery. *Anesthesiology*, **134**, 381-394. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003680>
- [48] Zhang, W., Sun, Q., Jia, L., *et al.* (2020) Ketamine Exerts a Protective Role in a Cell-Based Model of Major Depressive Disorder via the Inhibition of Apoptosis and Inflammation and Activation of the Krebs Cycle. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, **20**, 44-55. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4222>
- [49] 张海盛, 来晓春, 张利亮, 等. 不同麻醉深度对高海拔地区老年患者围术期脑氧代谢及术后认知功能的影响[J]. 北京医学, 2021, 43(3): 262-264.
- [50] Hou, R., Wang, H., Chen, L., *et al.* (2018) POCD in Patients Receiving Total Knee Replacement under Deep vs Light Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Brain and Behavior*, **8**, e00910. <https://doi.org/10.1002/brb3.910>
- [51] Cui, F., Zhao, W., Mu, D.L., *et al.* (2021) Association between Cerebral Desaturation and Postoperative Delirium in Thoracotomy with One-Lung Ventilation: A Prospective Cohort Study. *Anesthesia & Analgesia*, **133**, 176-186. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005489>
- [52] 梁仁芮, 崔晓媛, 王春燕, 等. 脑氧饱和度监测在嗜铬细胞瘤围术期中的应用[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版), 2020, 14(5): 343-347.
- [53] Liu, W., Tan, X., Xiong, X., *et al.* (2019) Effects of Hypothermia during Propofol Anesthesia on Learning and Memory Ability and Hippocampal Apoptosis in Neonatal Rats. *Journal of Anesthesia*, **33**, 9-16. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2576-7>
- [54] 马鹏涛, 牛文超, 巩燕, 等. 术中低体温对全身麻醉腹腔镜手术患者术后认知功能的影响[J]. 护理学报, 2016, 23(14): 56-59.
- [55] 纪木火, 雷蕾, 杨建军. 术后认知功能障碍研究现状[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(9): 918-920.