

# 术前合并疾病与围术期神经认知障碍关系的研究进展

黄晓丽<sup>1</sup>, 曲 宁<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学继续教育学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省中医院麻醉科, 青海 西宁

Email: zzyam@qq.com, qn\_mzdr@sina.com

收稿日期: 2021年7月18日; 录用日期: 2021年8月16日; 发布日期: 2021年8月23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好发于老年患者, 主要表现为注意力、记忆力、语言思维能力等的减退。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, 甚至增加死亡风险。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。其发病机制尚未明确, 主要与患者自身、手术、麻醉有关。本文就术前合并疾病对PND的影响做一综述。

## 关键词

老年患者, 围术期神经认知障碍, 影响因素

# Research Progress on the Relationship between Preoperative Complications and Perioperative Neurocognitive Disorders

Xiaoli Huang<sup>1</sup>, Ning Qu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Qinghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining Qinghai

Email: zzyam@qq.com, qn\_mzdr@sina.com

Received: Jul. 18<sup>th</sup>, 2021; accepted: Aug. 16<sup>th</sup>, 2021; published: Aug. 23<sup>rd</sup>, 2021

## Abstract

With the popularization of surgical anesthesia and the development of medical humanities, perioperative neurocognitive disorder (PND) has received more and more attention. PND is more common in elderly patients, mainly manifested as decreased concentration, memory, language and thinking ability. PND not only seriously affects the quality of life of patients and prolongs the length of hospitalization, but also causes a huge burden on the family and society, and even increases the risk of death. 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. The pathogenesis is not yet clear, and it is mainly related to the patient, surgery, and anesthesia. This article reviews the impact of preoperative complications on PND.

## Keywords

Elderly Patients, Perioperative Neurocognitive Disorders, Influencing Factors

Copyright © 2021 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. 引言

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。随着老龄化社会的到来,依赖医疗技术的进步,越来越多的老年患者因疾病选择外科手术治疗,而随之带来的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。PND 特指患者在术前或术后出现的认知功能损害或改变,它包含了以往常用术语“术后谵妄(postoperative delirium, POD)”与“术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)”的研究范畴[1]。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。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[2]。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。本文就患者术前合并疾病对 PND 的影响予以综述,从患者角度出发,旨在帮助患者和临床医生识别 PND 高危因素,加强患者自身管理意识,医患协力,于术前通过一系列干预改善患者的功能状态,提高机体的生理储备,期待患者以最佳状态面对手术打击,尽量减少手术、麻醉对患者的影响,降低 PND 发生率,最终改善临床结局。

## 2. 术前合并疾病

### 2.1. 代谢相关性疾病

有研究表明,代谢紊乱的患者会增加发生 PND 的风险。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[3]。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[4]。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[5]。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。而脂类作为另一种人体三大代谢物质, 血脂异常也与多种神经退行性疾病相关[6]。脂代谢异常也可能与 PND 的发生具有相关性[7]。总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平增高与认知功能下降有关。有关血脂异常和降脂治疗关系的 Meta 分析表明, 术前服用他汀类药物治疗的患者发生 PND 风险降低, 他汀类药物降低 PND 风险的潜在机制可能包括抗血栓形成、抗炎作用及降低  $\beta$  淀粉样蛋白水平[8]。维生素的摄入也是人体维持正常生理功能的必要环节。术前维生素 D 缺乏会增加 POCD 的风险。有研究表明在计划接受重大癌症手术的老年患者中, 71.5% 的患者术前缺乏维生素 D, 24.4% 的患者在术后 1 周发生了 POCD [9]。多摄入富含维生素 D 食物和增加有效日光暴露的户外活动有利于预防老年人认知功能受损[10]。

## 2.2. 其他

高血压在老年患者中也比较普遍。术前合并高血压的外科患者更易发生 POCD。部分原因可能是高血压患者脑血管自主调节范围上移, 对低血压的耐受性下降所致。一项研究发现, 年龄在 40 岁以上的高血压患者经过抗高血压治疗后显著提高了认知水平[11]。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。在给予阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)模型小鼠移植正常粪便菌群后, 其脑内苏氨酸 231 位点  $\tau$  磷酸化水平明显降低,  $\beta$  淀粉样蛋白在皮质和海马区沉积也明显减少, 症状得到改善[12]。Yang 等研究表明, 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[13]。还有研究发现, 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[14]。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[15]。此外, 睡眠障碍也在许多方面影响认知功能, 并可能对警觉性、学习、记忆和执行功能产生负面影响。由于睡眠不足、昼夜颠倒或熬夜引起的昼夜节律紊乱, 会对身体造成不可弥补的损害。昼夜节律紊乱导致肌肉质量、蛋白质质量和褪黑激素产量下降, 同时增加内脏脂肪水平和胰岛素抵抗[16]。改善老年患者睡眠结构, 提高睡眠质量, 这可能是降低 PND 发生率的一种可行方案。由于心理压力、并发疾病和疼痛的原因, 焦虑和抑郁的症状在老年手术患者中很常见。有研究发现术前焦虑、抑郁会增加 POD 和 POCD 的发生率。也有人认为老年手术患者的抑郁和焦虑症状与疼痛和虚弱有关, 但与认知或谵妄无关[17]。药物依赖也会影响认知。酒精依赖/滥用者发生 PND 风险增加, 可能与酒精相关性脑损伤有关[18]。虽然吸烟会对中枢胆碱能系统产生影响, 但长期吸烟与 PND 的关系仍有待研究。

## 3. 总结和展望

老龄化问题是目前我国社会面临的公共卫生问题之一。不难发现手术患者中老年患者人数逐年激增。你陪我长大, 我陪你变老。如何提高老年患者的生活质量是我们亟待解决的一个难题。老年外科患者具有独特的术前生理功能、营养及社会心理学特点, 围手术期不良事件发生率较年轻人群高。PND 的独立危险因素就是高龄。不治已病治未病。随着加速康复外科围手术期管理的兴起, 术前管理中的预康复理念在老年外科患者中逐渐得到应用。预康复理念的目的在于通过功能训练、营养支持及心理指导等具有

高级别循证医学基础的多元化的措施, 改善病人的生理及功能储备, 最终改善临床结局。PND 严重影响患者生存质量, 同时也增加了患者家庭以及社会的经济负担。由于致病机制不明确、缺乏客观诊断指标, 目前没有公认的有效防治 PND 的手段。所以了解影响因素并提前干预变得更加具有临床意义。从既往研究我们可以发现, 老年患者中的常见病多会促使 PND 的发生, 相应的控制它们可能具有保护作用。恰当的饮食, 适量的运动, 愉悦的心情, 良好的作息习惯, 戒除一些不良的生活习惯, 这些患者在日常生活中可以自己完成的小事都将有益于降低其发生 PND 的风险。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[19]。也许在不久的将来, 我们于 PND 的治疗方面能有新的突破。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Lin, X.Y., Chen, Y.R., 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>
- [3] 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>
- [4] Charles, W., Elizabeth, S.-R. and Jin, H.J. (2020) Glycemic Variability and CNS Inflammation: Reviewing the Connection. *Nutrients*, **12**, 3906. <https://doi.org/10.3390/nu12123906>
- [5] Rafael, B., Ega, Q., Giovanni, 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>
- [6] Luo, J., Yang, H.Y. 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>
- [7] Qian, G. and Wang, Y.L. (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>
- [8] Insa, F., Georg, W. and Tobias, P. (2018) Associations of Dyslipidaemia and Lipid-Lowering Treatment with Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, **72**, 499-506. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-210338>
- [9] Zhang, Y., Shan, G.-J., Zhang, Y.-X., et al. (2018) Preoperative Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction: A Predefined Exploratory Sub-Analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **62**, 924-935. <https://doi.org/10.1111/aas.13116>
- [10] 栾德春, 高倩, 崔玉丰, 等. 富含维生素 D 食物及户外活动与认知功能关系[J]. *中国公共卫生*, 2020, 36(1): 78-81.
- [11] Reza, V., Maryam, M., Monireh, B., et al. (2019) Age-Related Effect of Antihypertensive Treatment on Cognitive Performance: Is It Better Preventing Dementia in Older Age? *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, **34**, 486-491. <https://doi.org/10.1177/1533317519859197>
- [12] Sun, J., Xu, J.X., 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>
- [13] 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**, 177. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0642-1>
- [14] 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>
- [15] He, W.L., Ruan, Y.T., Yuan, C.X., 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>
- [16] Meng, R., Cao, Y.D., Kong, Y., et al. (2021) Effects of Circadian Rhythm Disorder on Body Composition in Women Aged 31-40 Years. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 340-349. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2267>

- 
- [17] Wang, S., Cardieri, B., Mo, L.H., *et al.* (2021) Depression and Anxiety Symptoms Are Related to Pain and Frailty But Not Cognition or Delirium in Older Surgical Patients. *Brain and Behavior*, **11**, e02164. <https://doi.org/10.1002/brb3.2164>
- [18] 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.
- [19] 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>