

老年患者术后认知功能障碍的研究进展

田莹, 舒仕瑜*

重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月28日

摘要

老年患者术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)相关并发症对其生活质量造成了严重的影响, 引起了广泛的重视, 已有许多研究人员从事了相关研究。本文旨在总结近年来已进行的众多临床实验分析老年患者POCD的定义、发病率、诊断方法、高危因素以及改善措施的效果, 以期从更加综合性的角度呈现出老年患者POCD的研究进展。

关键词

老年患者, 术后认知功能障碍, 诊断方法, 危险因素, 改善措施

Research Progress of Cognitive Dysfunction in Elderly Patients after Surgery

Ying Tian, Shiyu Shu*

Anesthesiology Department of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 28th, 2023

Abstract

The related complications of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients have a serious impact on their quality of life, which has attracted extensive attention. Many researchers have engaged in related research. This article aims to summarize the clinical trials carried out in recent years to analyze the definition, incidence rate, diagnostic methods, high risk factors and improvement measures of POCD in elderly patients, in order to present the research progress of POCD in elderly patients from a more comprehensive perspective.

*通讯作者。

Keywords

Elderly Patients, Postoperative Cognitive Dysfunction, Diagnostic Method, Risk Factors, Improvement Measures

Copyright © 2023 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

随着人口老龄化的进展,老年患者尤其是合并症较多的患者的手术需求不断增加,为麻醉医生的工作带来了新的挑战。然而有相当大比例的老年患者在术后仍然出现了精神错乱、人格改变、记忆受损等神经精神方面的症状或记忆力和集中力下降等脑功能退化的表现[1],临床上被称为术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)。虽然老年患者的 POCD 通常是短暂的,但仍有一部分患者会在手术后持续数月或数年,这可能会对其生活质量造成严重的影响。一项研究发现非心脏手术后的患者出院时 POCD 的发病率为 41.4%,出院后 12 个月时 POCD 的发病率为 7.95%;另一项发现是,出院时患有 POCD 的患者在手术后的前 3 个月内更有可能死亡,而出院时和 3 个月时患有 POCD 的患者在手术后第一年死亡的可能性更大[2] [3],因此老年患者围术期脑保护是麻醉研究的重要方向,老年患者的 POCD 是麻醉研究的热点。

2. 老年患者 POCD 的定义

尽管对 POCD 危害性的认识逐步提高,POCD 的诊断方法仍然没有统一的标准,这对该领域的临床研究造成了一定的影响[1]。美国精神病学会 1987 版和中国老年神经精神病诊断标准均有相同描述:注意、记忆、定向、知觉、精神运动性行为和睡眠障碍等短暂的器质性脑综合征(Organic brain syndrome)。

随着年龄的增加,术后精神障碍的发生率显著增加,尤其在年龄大于 70 岁的老年人中更为突出,这可能与老年病人血流动力学调控能力及中枢神经系统功能减退有关。术后认知功能障碍的发生率因患者群体、手术方式和评估频率的不同而有很大差异。老年患者不仅发病率高,还与不良结局密切相关,包括住院时间延长、护理费用增加、出院后再住院率升高以及再次入院率升高等,并且患者出院后更容易出现功能下降和日常生活不能自理等状况[4] [5]。

此外,有研究发现在手术和麻醉后,某些认知领域可能比其他领域更容易出现损害,或者某些领域的认知衰退可能比其他领域的衰退对患者的影响更为严重。识别那些与 POCD 特别相关的领域是未来研究的一个重要主题,关注那些最脆弱和/或最严重影响患者生活质量的领域,可以减轻患者进行整套神经认知测试的负担,促进临床测试的顺利进行,并且更加有效地分配临床和研究资源。

3. POCD 的诊断方法

3.1. POCD 的诊断标准(美国精神病学会)

- 1) 对环境的意识减退且有转移,集中和保持环境刺激的注意力下降;
- 2) 以下几项至少出现 2 条:
 - a) 知觉障碍;
 - b) 语言不连贯;
 - c) 睡眠清醒节律失调;
 - d) 神经运动性活动增加或减少;
- 3) 定向失调和记忆减退;

- 4) 临床表现持续数小时、数日, 有时一天之内亦有波动;
- 5) 手术麻醉史。

根据手术后发生精神症状持续时间和临床表现评估病情严重程度, 可分为:

轻度: 轻度记忆损害, 对指令反应功能障碍, 轻度认知异常;

中度: 较严重的记忆缺失, 健忘综合征;

重度: 出现严重的记忆损害, 痴呆, 丧失判断和语言概括能力及人格的改变。

3.2. POCD 的评估方法

POCD 可通过各种神经认知测试来进行评估包括复杂注意力、语言、执行功能、感知运动功能、学习和记忆, 通常依据患者发生精神症状的临床表现、昼夜节律、持续时间等。目前采用较多的是韦氏成人智力量表(Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS)和韦氏成人记忆量表(Wechsler Adult Memory Scale, WMS)、迷你精神状态检查(Mini Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、数字测试和数字符号替换测试等。

3.2.1. WAIS

WAIS 包括言语量表和操作量表两个部分, 言语量表由常识、数字广度、词汇、算数、理解、类同 6 个分测验构成; 操作量表由填图、图片排列、积木图案、物体拼凑、数字符号 5 个分测验构成。言语量表和操作量表交替进行。此外, 11 个分测验量表分数可合并成言语分、操作分和全量表分。韦氏智力量表的一个重要特点是采用了离差智商, 让每一个被试和他同年龄的人相比, 用标准分数来表示智商。WAIS 较能全面反应人的认知、记忆和语言功能、图形辨别、计算能力和高级神经功能, 但缺点是操作复杂, 费时较长。

3.2.2. WMS

WMS 是一个供临床使用的较为简单的记忆测验量表。该量表由七个分测验组成, 即常识、定向力、精神控制能力、逻辑记忆、数字广度、视觉记忆、成对词联想学习。WMS 可测试各种近远期记忆和各种感官记忆, 侧重记忆能力的评估。该量表给临床提供了一个很有用的客观检查方法, 有助于鉴别器质性和功能性记忆障碍。

3.2.3. MMSE

MMSE 是一种用于评估老年患者认知功能障碍等级的量表, 也被用于筛查阿尔兹海默病和老年性痴呆及其疗效的评估。包括对记忆力、注意力、定向力、回忆力、语言能力几个方面的检查, 其优点是简单、易行、效度较理想。该方法与韦氏成人智力测验结果比较, 一致性较理想。

3.2.4. MoCA

是一个用来对认知功能异常进行快速筛查的评定工具。包括了注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力等 8 个认知领域的 11 个检查项目。其敏感性高, 覆盖了重要的认知领域, 测试时间短, 适合临床运用。但受试者教育水平、文化背景的差异、检查者使用 MoCA 的技巧和经验, 检查的环境及受试者的情绪及精神状态等均会对分值产生影响, 其对于轻度认知功能障碍的筛查更具敏感性。

3.2.5. 其他

数字跨度测试, 通过将编号的点按顺序连接起来来测试患者处理速度和思维灵活性; 以及数字符号替代测验, 可以测试患者的视觉功能和运动速度。

目前来说在许多认知功能方面的研究中, 不仅使用的测试方法和测试时间有很大不同, 而且定义“阳性”测试结果的标准也有很大差异。此外, 应该指出的是, 上述这些测试方法并不是为了诊断 POCD 而研发的, 所以其敏感性和特异性还有待验证。这意味着不仅需要对 POCD 的病理生理学、预防和治疗进行更多的研究, 还需要对通常用于诊断 POCD 的测试本身的准确性进行更多的研究[6] [7] [8]。

4. 老年患者术后认知功能障碍的危险因素

近年来在麻醉技术, 监护仪器, 手术操作方面有了很大进步, 大大提高了手术的安全性, 但术后认知功能障碍的发生仍未有明显改善, 相关资料显示, 术后认知障碍常常是多种因素协同作用的结果。

4.1. 高龄

尽管术后认知功能的改变发生在各个年龄段的患者中, 但高龄仍被认为是 POCD 的一项独立危险因素, 且随着年龄的增加 POCD 的发生率显著增加。年龄 ≥ 65 岁的老年病人术后精神障碍发生率是年轻病人的 2~10 倍; 年龄 ≥ 75 岁的老年病人术后精神障碍的发生率则比年龄在 60~69 岁的老年病人高 2 倍[9]。

4.2. 血压

低血压导致的低灌注状态可能会导致大脑灌注不足从而使脑血流量(cerebral blood flow, CBF)降低, 并因此可能引起术后神经损伤, 这也被认为可能是术后认知功能障碍的发病机制之一[10] [11]。然而有研究得出了相反的结论, Feng X 等发现尽管术中低血压延长了 ICU 留观时间, 但没有增加死亡率、住院时间和机械通气(mechanical ventilation, MV)时间, 并且两组患者在 COPD 的发生率上没有显著差异[12] [13]。此外 Hirsch J 等的研究发现相对低血压(下降 20%、30%或 40%)、绝对低血压[平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) < 50 mmHg]以及低血压(MAP < 50 mm Hg)的持续时间与 POCD 没有显著关联。相反, 术中血压差异与术后认知功能损害显著相关, 即术中血压波动增加而不是血压的绝对值与术后认知功能障碍的发生显著相关[14]。

4.3. 手术创伤

手术相关因素被认为是 COPD 发生率最相关的影响因素。手术创伤的大小被认为与 POCD 的发病率呈正相关。术后认知功能改变在心脏手术以及大型非心脏手术后更为常见, 并且心脏手术的发病率远高于非心脏手术。有文献指出至少 50%的老年外科患者中发生了术后认知功能改变, 心脏手术后的发生率可高达 72%; 而在术后入住重症监护病房(ICU)的患者中, 发病率可高达 80% [1] [4]。

4.4. 炎症反应

手术创伤促进系统性炎症反应的发展, 可导致多器官功能障碍甚至死亡。术后神经炎可以导致突触损伤、神经元功能障碍和死亡, 以及神经生成受损等。各种促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF), 使慢性神经炎症状态持续存在, 表现为术后认知功能障碍和术后谵妄[15] [16]。

4.5. 麻醉方式

有许多研究表明麻醉方式的选择可能在 POCD 的发展中起到了促进作用。在没有明确禁忌症的情况下, 对于老年患者而言, 神经阻滞麻醉相较于全身麻醉可能出现 POCD 的风险更低[17]。当然, 在麻醉方式的选择上也存在一定的争议, 有研究得出结论在全身麻醉和椎管内麻醉下行髌部骨折手术的老年患者在发病率上并没有显著差异[18]。

4.6. 术前认知损伤

最近的研究表明, 术前认知损伤是导致认知能力下降的一个重要危险因素[19], 术前虚弱和轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)的共存是心脏手术后精神错乱的最大风险[20]。这种术前认知损伤广泛存在于老年患者中, 它可能会加重术后认知功能损害的程度以及影响其恢复的质量, 加强对老年患者术前已存在的认知损伤的识别就显得尤为重要[21]。

4.7. 性别

患者性别在 POCD 的发病率中也存在差异。有研究指出当比较所有接受手术的男性和女性时, 术后认知结果没有显著的性别差异, 但具有载脂蛋白 E- ϵ 4 (APOE4)等位基因的老年男性可能比具有 APOE4 等位基因的老年女性更容易发生术后认知功能障碍[22]。而在 Hirsch J 等人的研究发现发生谵妄的患者年龄较大, 多为女性, 其术前认知评分较低, 手术时间也较长[14]。

4.8. 药物

许多研究显示药物是 POCD 的诱发因素, 特别是阿片类药物。研究表明在入住重症监护病房的患者中, 阿片类药物的使用与谵妄之间存在关联[23]。

4.9. 疼痛

术后疼痛的存在和术后疼痛的增加都是 POCD 的独立预测因素。此外, 术前疼痛水平与术后谵妄发展的风险之间也存在一定的关系, 严重的术前疼痛患者发生谵妄的几率更高[24]。

4.10. 其他

大脑蛋白的改变、氧化应激反应、自噬障碍、钙失调、线粒体功能障碍以及缺乏神经营养支持等因素被证实也会促进 POCD 发生[25] [26] [27]。除此之外, 还有许多非特异性的因素可能参与其中, 如酗酒、低教育水平、术中和术后并发症、既往心血管疾病等[28]。

尽管上述这些因素被证实导致了 COPD 的发生, 但大多不是造成 COPD 发生率增加的独立危险因素。同时也有许多研究得出了相互矛盾的结果, 这更加说明了 POCD 是多因素参与的复杂过程, 这些因素之间相互促进、相互影响, 使得对术后认知功能障碍的研究困难重重, 也因此需要我们在其病理机制方面做出更多的努力。

5. 改善老年患者术后认知功能障碍发生的措施

尽管术后认知功能障碍的病理生理机制仍不明确, 但老年患者术后谵妄是一种常见且昂贵的术后并发症, 它延长了住院时间, 增加了患者医疗费用和护理人员的工作量, 因此采取一些措施进行早期干预至关重要[29] [30] [31]。

5.1. 术前评估

全面早期的认知评估为患者的心理和器官功能的健康状况提供了一个客观的评价, 为术前优化提供了空间[32], 建议在可行的情况下在紧急手术环境中仍进行常规认知评估, 以帮助识别有不良结果风险的患者[33]。

5.2. 术前认知训练

参与以记忆、速度、注意力、灵活性和改善功能为目标的术前认知训练, 包括专为术前使用的认知

训练程序是未来老年心脏手术患者认知预科研究的一个有吸引力的目标。认知训练可能能够持续改善认知储备, 因此可能降低 POCD 的风险[30] [31]。

5.3. 改善睡眠

睡眠障碍影响术后认知功能, 这在动物实验中已得到证实: 术后零碎的睡眠增加老年小鼠的海马神经炎, 加重了术后认知障碍[34]。研究表明可以通过改善睡眠、增加认知活动、早期锻炼、改善感官刺激、改善营养和液体摄入等措施缓解 POCD 的严重程度, 加快患者恢复速度和恢复质量[35]。

5.4. 加强术中管理

采用更加精准的术中管理措施, 如术中使用脑电图[36]、脑电双频谱指数(BIS) [37]、脑氧饱和度[38]等监测手段实时监测大脑的功能, 已被证明可以减少麻醉药用量, 维持合适的麻醉深度, 还可以及时调整患者生命体征, 维持合适的脑灌注状态, 这些措施对患者术后认知能力的恢复是大有裨益的, 特别是高龄患者。在 BIS 监测的患者中, 手术后恶心和呕吐的风险降低了 12%, 术中知晓的风险降低了 1%, 术后精神错乱风险降低 6%, 术后 3 个月认知障碍风险降低 3% [39]。

5.5. 抗炎药物

神经刺激和氧化应激在 POCD 和其他渐进性神经退行性疾病的病理生理学中起着重要作用。某些药物被证实具有抗炎、改善应激的作用而应用到研究预防 POCD 的实验中。对乙酰氨基酚(APAP)可能通过其涉及其抗氧化和抗炎特性的机制, 以及其抑制线粒体通透性转变和随后的凋亡途径的能力, 对脂多糖(LPS)诱导的认知障碍以及炎症和氧化应激具有神经保护作用[40]。氧化胺(DFO)可能具有神经保护作用, 预防神经炎症, 并减轻氧化应激和凋亡的 LPS 引起的神经刺激和认知缺陷[41]。维生素 C 预处理可以显著保护动物免受 LPS 诱发的记忆损伤, 可以调节氧化应激和炎症反应[42]。右美托咪定可有效降低胃癌术后炎症因子的表达水平, 通过调节 PI3K-Akt 信号通路改善术后认知功能, 促进术后认知功能的恢复[43]。有实验发现口服益生菌组患者术后认知功能障碍发生率明显低于安慰剂组; 而且与术前相比, 益生菌组术后 5~7 天血浆 IL-6 和皮质醇水平下降幅度也大于对照组[44]。口服益生菌的术外应用, 可能通过限制周围炎症和应激反应可防止非心脏手术后老年患者的 POCD, 即微生物群和微生物群-肠脑轴在影响中枢神经系统(CNS)和心脏功能相关的后期效应中的新作用[45] [46]。

5.6. 疼痛管理

疼痛是术后谵妄的危险因素。多模式镇痛和非阿片类药物正在成为最佳选择[47]。围手术期氯胺酮的使用可减少阿片类药物的使用, 然而为了降低潜在的精神障碍副作用的风险, 氯胺酮给药往往仅限于低剂量方案[48]。

5.7. 其他

此外还有一些尝试在降低 POCD 方面取得了不错的效果, 如针灸疗法, 可能通过调节炎症、氧化应激、突触改变和其他细胞事件来减少 POCD 的发生; 研究人员发现术前针灸可降低全身炎症标志物水平, 而这些患者发生 POCD 的概率明显低于对照组[49]。

到目前为止, 加强预防、早期识别和围手术期危险因素的管理仍然是治疗术后认知功能障碍的最佳方式[50]。

6. 展望

POCD 是一个非常复杂的问题, 影响因素较多, 因此解决起来也比较困难。到目前为止, 还没有一

种单独的麻醉技术、药物或监测模式在降低 POCD 发病率方面取得确切的效果[51]。

因此, 还需要开展大量的研究明确 POCD 的发病机理及相关促进因素以及防范措施, 为改善患者预后提出系统性的诊疗方案: 包括识别高危患者、及时诊断 POCD、有效管理 POCD 患者等[52], 这将是未来改善 POCD 患者发病率以及生活质量的重要研究方向。

基金项目

国家自然科学基金(82071377)。

参考文献

- [1] Evered, L., Silbert, B., Knopman, D.S., Scott, D.A., *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>
- [2] Deiner, S., Liu, X.Y., Lin, H.-M., *et al.* (2020) Does Postoperative Cognitive Decline Result in New Disability after Surgery? *Annals of Surgery*, **274**, e1108-e1114. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003764>
- [3] Evered, L.A. and Silbert, B.S. (2018) Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery. *Anesthesia and Analgesia*, **127**, 496-505. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003514>
- [4] Damuleviciene, G., Lesauskaite, V. and Macijauskiene, J. (2010) Vyresnio amziaus pacientu pazinimo funkciju pooperacinis sutrikimas [Postoperative Cognitive Dysfunction of Older Surgical Patients]. *Medicina (Kaunas)*, **46**, 169-175. <https://doi.org/10.3390/medicina46030023>
- [5] Hughes, C.G., Boneyk, C.S., Culley, D.J., *et al.* (2020) American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Postoperative Delirium Prevention. *Anesthesia & Analgesia*, **130**, 1572-1590. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004641>
- [6] van Sinderen, K., Schwarte, L.A. and Schober, P. (2020) Diagnostic Criteria of Postoperative Cognitive Dysfunction: A Focused Systematic Review. *Anesthesiology Research and Practice*, **2020**, Article ID: 7384394. <https://doi.org/10.1155/2020/7384394>
- [7] Santangelo, G., Siciliano, M., Pedone, R., *et al.* (2015) Normative Data for the Montreal Cognitive Assessment in an Italian Population Sample. *Neurological Sciences*, **36**, 585-591. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1995-y>
- [8] Lin, J.S., O'Connor, E., Rossom, R.C., *et al.* (2013) Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville.
- [9] Seymour, D.G. and Severn, A.M. (2009) Cognitive Dysfunction after Surgery and Anaesthesia: What Can We Tell the Grandparents? *Age and Ageing*, **38**, 147-150. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn289>
- [10] Jiang, X., Chen, D., Lou, Y., *et al.* (2017) Risk Factors for Postoperative Delirium after Spine Surgery in Middle and Old-Aged Patients. *Aging Clinical and Experimental Research*, **29**, 1039-1044. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0640-4>
- [11] Yu, Q., Qi, J. and Wang, Y. (2020) Intraoperative Hypotension and Neurological Outcomes. *Current Opinion in Anesthesiology*, **33**, 646-650. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000904>
- [12] Feng, X., Hu, J., Hua, F., *et al.* (2020) The Correlation of Intraoperative Hypotension and Postoperative Cognitive Impairment: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Anesthesiology*, **20**, 193. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01097-5>
- [13] Burkhart, C.S., Rossi, A., Dell-Kuster, S., *et al.* (2011) Effect of Age on Intraoperative Cerebrovascular Autoregulation and Near-Infrared Spectroscopy Derived Cerebral Oxygenation. *British Journal of Anaesthesia*, **107**, 742-748. <https://doi.org/10.1093/bja/aer252>
- [14] Hirsch, J., DePalma, G., Tsai, T.T., *et al.* (2015) Impact of Intraoperative Hypotension and Blood Pressure Fluctuations on Early Postoperative Delirium after Non-Cardiac Surgery. *British Journal of Anaesthesia*, **115**, 418-426. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu458>
- [15] Alam, A., Hana, Z., Jin, Z., *et al.* (2018) Surgery, Neuroinflammation and Cognitive Impairment. *EBioMedicine*, **37**, 547-556. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.10.021>
- [16] Skvarc, D.R., Berk, M., Byrne, L.K., *et al.* (2018) Post-Operative Cognitive Dysfunction: An Exploration of the Inflammatory Hypothesis and Novel Therapies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **84**, 116-133. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.011>
- [17] Papaioannou, A., Fraidakis, O., Michaloudis, D., *et al.* (2005) The Impact of the Type of Anaesthesia on Cognitive

- Status and Delirium during the First Postoperative Days in Elderly Patients. *European Journal of Anaesthesiology*, **22**, 492-499. <https://doi.org/10.1017/S0265021505000840>
- [18] Tzimas, P., Samara, E., Petrou, A., *et al.* (2018) The Influence of Anesthetic Techniques on Postoperative Cognitive Function in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: General vs Spinal Anesthesia. *Injury*, **49**, 2221-2226. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.09.023>
- [19] Luan Erfe, B.M., Erfe, J.M., Brovman, E.Y., *et al.* (2019) Postoperative Outcomes in SAVR/TAVR Patients with Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **31**, 370-380. <https://doi.org/10.1053/j.semtecv.2018.11.017>
- [20] Itagaki, A., Sakurada, K., Matsuhama, M., *et al.* (2020) Impact of Frailty and Mild Cognitive Impairment on Delirium after Cardiac Surgery in Older Patients. *Journal of Cardiology*, **76**, 147-153. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.02.007>
- [21] Evered, L., Scott, D.A. and Silbert, B. (2017) Cognitive Decline Associated with Anesthesia and Surgery in the Elderly: Does This Contribute to Dementia Prevalence? *Current Opinion in Psychiatry*, **30**, 220-226. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000321>
- [22] 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>
- [23] Swart, L.M., van der Zanden, V. and Spies, P.E., (2017) The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs & Aging*, **34**, 437-443. <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0455-9>
- [24] Vaurio, L.E., Sands, L.P., Wang, Y., *et al.* (2006) Postoperative Delirium: The Importance of Pain and Pain Management. *Anesthesia & Analgesia*, **102**, 1267-1273. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000199156.59226.af>
- [25] 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>
- [26] Belrose, J.C. and Noppens, R.R. (2019) Anesthesiology and Cognitive Impairment: A Narrative Review of Current Clinical Literature. *BMC Anesthesiology*, **19**, 241. <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0903-7>
- [27] Meng, F., Li, N., Li, D., *et al.* (2019) The Presence of Elevated Circulating Trimethylamine N-Oxide Exaggerates Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Rats. *Behavioural Brain Research*, **368**, Article ID: 111902. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.111902>
- [28] Rundshagen, I. (2014) Postoperative Cognitive Dysfunction. *Deutsches Ärzteblatt International*, **111**, 119-125.
- [29] Vlisides, P. and Avidan, M. (2019) Recent Advances in Preventing and Managing Postoperative Delirium. *F1000Research*, **8**, 607. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16780.1>
- [30] 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>
- [31] O'Gara, B.P., Mueller, A., Gasangwa, D.V.I., *et al.* (2020) Prevention of Early Postoperative Decline: A Randomized, Controlled Feasibility Trial of Perioperative Cognitive Training. *Anesthesia & Analgesia*, **130**, 586-595. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004469>
- [32] Hanna, K., Khan, M., Ditillo, M., *et al.* (2020) Prospective Evaluation of Preoperative Cognitive Impairment and Postoperative Morbidity in Geriatric Patients Undergoing Emergency General Surgery. *The American Journal of Surgery*, **220**, 1064-1070. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.04.004>
- [33] Ablett, A.D., McCarthy, K., Carter, B., *et al.* (2019) Cognitive Impairment Is Associated with Mortality in Older Adults in the Emergency Surgical Setting: Findings from the Older Persons Surgical Outcomes Collaboration (OPSOC): A Prospective Cohort Study. *Surgery*, **165**, 978-984. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.10.013>
- [34] Lu, B., Liu, R.J., Meng, B., *et al.* (2020) Effect of Fragmented Sleep on Postoperative Cognitive Function and Central Neuroinflammation. *Chinese Medical Journal*, **100**, 1341-1344.
- [35] Kratz, T., Heinrich, M., Schlauß, E. and Diefenbacher, A. (2015) Preventing Postoperative Delirium. *Deutsches Ärzteblatt International*, **112**, 289-296. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0289>
- [36] Koch, S. and Spies, C. (2019) Neuromonitoring in the Elderly. *Current Opinion in Anesthesiology*, **32**, 101-107. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000677>
- [37] Chan, M.T., Cheng, B.C., Lee, T.M., Gin, T. and CODA Trial Group (2013) BIS-Guided Anesthesia Decreases Post-Operative Delirium and Cognitive Decline. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, **25**, 33-42. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3182712fba>
- [38] Liang, Y.Y., Wang, H.Y., Wang, H.Y., *et al.* (2020) The Value of Intraoperative Cerebral Oxygen Saturation in Predicting Postoperative Neurocognitive Dysfunction in Elderly Patients with Mild Cognitive Impairment. *Chinese Medi-*

cal Journal, **100**, 3224-3229.

- [39] Oliveira, C.R., Bernardo, W.M. and Nunes, V.M. (2017) Benefit of General Anesthesia Monitored by Bispectral Index Compared with Monitoring Guided Only by Clinical Parameters. Systematic Review and Meta-Analysis. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, **67**, 72-84. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2015.09.001>
- [40] Zhao, W.X., Zhang, J.H., Cao, J.B., *et al.* (2017) Acetaminophen Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Cognitive Impairment through Antioxidant Activity. *Journal of Neuroinflammation*, **14**, 17. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0781-6>
- [41] Zhang, X.Y., Cao, J.B., Zhang, L.M., *et al.* (2015) Deferoxamine Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation and Memory Impairment in Mice. *Journal of Neuroinflammation*, **12**, 20. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0238-3>
- [42] Zhang, X.Y., Xu, Z.P., Wang, W., *et al.* (2018) Vitamin C Alleviates LPS-Induced Cognitive Impairment in Mice by Suppressing Neuroinflammation and Oxidative Stress. *International Immunopharmacology*, **65**, 438-447. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.10.020>
- [43] Wang, Z., Shen, Z., Wang, H., *et al.* (2020) Effect of Dexmedetomidine on the Cognitive Function of Patients Undergoing Gastric Cancer Surgery by Regulating the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Oncology Letters*, **19**, 1151-1156. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11224>
- [44] Wang, P., Yin, X., Chen, G., *et al.* (2021) Perioperative probiotic Treatment Decreased the Incidence of Postoperative Cognitive Impairment in Elderly Patients Following Non-Cardiac Surgery: A Randomised Double-Blind and Placebo-Controlled Trial. *Clinical Nutrition*, **40**, 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.001>
- [45] Ciernikova, S., Mego, M. and Chovanec, M. (2021) Exploring the Potential Role of the Gut Microbiome in Chemotherapy-Induced Neurocognitive Disorders and Cardiovascular Toxicity. *Cancers (Basel)*, **13**, 782. <https://doi.org/10.3390/cancers13040782>
- [46] Mao, L., Zeng, Q., Su, W., *et al.* (2021) Elevation of miR-146a Inhibits BTG2/BAX Expression to Ameliorate Postoperative Cognitive Dysfunction Following Probiotics (VSL#3) Treatment. *Molecular Neurobiology*, **58**, 3457-3470. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02330-z>
- [47] O'Gara, B.P., Gao, L., Marcantonio, E.R. and Subramaniam, B. (2021) Sleep, Pain, and Cognition: Modifiable Targets for Optimal Perioperative Brain Health. *Anesthesiology*, **135**, 1132-1152. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004046>
- [48] Bornemann-Cimenti, H., Wejbora, M., Michaeli, K., *et al.* (2016) The Effects of Minimal-Dose versus Low-Dose S-Ketamine on Opioid Consumption, Hyperalgesia, and Postoperative Delirium: A Triple-Blinded, Randomized, Active- And Placebo-Controlled Clinical Trial. *Minerva Anestesiologica*, **82**, 1069-1076.
- [49] Ho, Y.S., Zhao, F.Y., Yeung, W.F., *et al.* (2020) Application of Acupuncture to Attenuate Immune Responses and Oxidative Stress in Postoperative Cognitive Dysfunction: What Do We Know So Far? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 9641904. <https://doi.org/10.1155/2020/9641904>
- [50] Kotekar, N., Shenkar, A. and Nagaraj, R. (2018) Postoperative Cognitive Dysfunction Current Preventive Strategies. *Clinical Interventions in Aging*, **13**, 2267-2273. <https://doi.org/10.2147/CIA.S133896>
- [51] Needham, M.J., Webb, C.E. and Bryden, D.C. (2017) Postoperative Cognitive Dysfunction and Dementia: What We Need to Know and Do. *British Journal of Anaesthesia*, **119**, i115-i125. <https://doi.org/10.1093/bja/aex354>
- [52] Schenning, K.J. and Deiner, S.G. (2015) Postoperative Delirium in the Geriatric Patient. *Anesthesiology Clinics*, **33**, 505-516. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2015.05.007>