

糖尿病患者血糖水平对围术期神经认知障碍的影响

郭林^{1*}, 张彤¹, 曹兴华^{2#}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属中医医院麻醉科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月1日; 录用日期: 2023年10月27日; 发布日期: 2023年11月3日

摘要

围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)是手术和麻醉公认的神经系统并发症。高龄、教育水平、糖尿病史、围术期血糖控制不佳、麻醉深度等可能是PND的危险因素。关于PND的发生机制尚不明确,而糖尿病患者PND的病理生理机制可能主要与多元醇通路上调和麻醉药物通过中枢神经系统中的胰岛素受体(CNS-IR)影响PI3K/PDK1/AKT信号通路有关。本文对糖尿病患者出现围术期神经认知障碍的研究现状进行综述,从影响因素、发生机制和干预措施等方面进行归纳和分析,旨在为降低糖尿病患者PND发生率以及预防和干预提供参考,提高患者生活质量,改善疾病的预后和加速患者康复。

关键词

围术期神经认知障碍, 糖尿病, 血糖, 糖化血红蛋白

Effect of Blood Glucose Levels in Diabetic Patients on Perioperative Neurocognitive Disorders

Lin Guo^{1*}, Tong Zhang¹, Xinghua Cao^{2#}

¹Department of the Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Anesthesiology, The Affiliated Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 1st, 2023; accepted: Oct. 27th, 2023; published: Nov. 3rd, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 郭林, 张彤, 曹兴华. 糖尿病患者血糖水平对围术期神经认知障碍的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17160-17165. DOI: 10.12677/acm.2023.13112405

Abstract

Perioperative neurocognitive disorders (PND) is a major complication of surgery and anesthesia. Advanced age, education level, history of diabetes mellitus, poor perioperative glycemic control, and depth of anesthesia may be risk factors for PND. It is not clear about the mechanism of PND, but the pathophysiological mechanism of PND in diabetic patients may be mainly related to the upregulation of polyol pathway and the influence of narcotic drugs on PI3K/PDK1/AKT signaling pathway through insulin receptors in the central nervous system (CNS-IR). In this paper, we reviewed the current status of research on perioperative neurocognitive disorders in diabetic patients, summarized and analyzed multiple aspects such as influencing factors, occurrence mechanisms and interventions, aiming to provide references for preventive interventions to reduce the incidence of PND in diabetic patients, improve the quality of life, improve the prognosis of the disease and accelerate patient recovery after surgery.

Keywords

Perioperative Neurocognitive Disorders, Diabetes, Blood Glucose, HbA1c

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

围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)是围术期出现的中枢神经系统功能失调。在 2020 年, 将围术期出现的认知障碍定义为围术期神经认知障碍(PND), 其主要包括: 预先存在的认知障碍(preexisting cognitive impairment, PreCI)、术后谵妄(postoperative delirium, POD)、神经认知延迟恢复(delayed neurocognitive recovery, DNR)和术后神经认知障碍(neurocognitive disorders, NCD) [1]。接受手术的患者有发生 PND 的风险, 一项前瞻性观察研究表明老年患者心脏手术后 PND 的发生率为 80% [2]。

目前糖尿病的发病率呈增长趋势, 研究表明糖尿病与 PND 发生风险增加 1.84 倍, 这种关联独立于年龄、性别、手术类型、肥胖和高血压[3]。在一项前瞻性队列研究中, 老年糖尿病患者的延迟性神经认知恢复发生率升高[4]。一项研究结果表明慢性心力衰竭的老年患者合并 2 型糖尿病会增加 PND 的发生, 而且 2 型糖尿病是 PND 的重要独立危险因素[5]。

PND 的发生影响患者生活质量以及疾病的预后, 导致住院时间延长、死亡率增加。术前合并糖尿病的患者 PND 的发生率可能升高。因此, 本文对糖尿病患者围术期神经认知障碍的研究现状进行综述, 旨在为糖尿病患者的围术期管理和干预措施提供参考, 从而加速患者康复并减轻经济负担。

2. 糖尿病患者 PND 的影响因素

2.1. 术前血糖控制不佳

糖化血红蛋白(HbA1c)是目前研究中反映血糖控制情况的常用指标之一, HbA1c 可以反映糖尿病患者 8 周到 15 周的血糖控制情况[6]。一项研究发现术前较高的 HbA1c 和 PND 的发生有相关性, 并且这种相关性与糖尿病患者是否存在视网膜病变以及是否接受胰岛素治疗无关, HbA1c 每增加一个单位, 患者发生 PND 的风险会增加两倍[6]。这与之前研究 HbA1c 对糖尿病患者认知功能影响的结果一致, 即 HbA1c

浓度增加与 2 型糖尿病患者的认知功能测试得分呈负相关[7]。因此有必要探讨糖尿病患者术前的 HbA1c 在 PND 发生中的作用,需要更多的研究来进一步验证 HbA1c 是否可以预测糖尿病患者 PND 发生的风险。

同时需要注意的是,对于接受降糖治疗的患者,有低血糖史或严重低血糖经历的占 9%。出现严重低血糖的患者,在随后的 4 年内认知能力降低的发生率是没有经历严重低血糖患者的 2 倍以上,此外,急剧的认知能力下降也与经历严重低血糖有关[8]。因此在研究降糖治疗对 PND 的影响时,应该注意避免因低血糖的出现而对结果产生干扰,或者在确定降糖目标时,如果患者出现认知能力下降,则不应该将血糖降至更低。

2.2. 术中高血糖

术中出现高血糖的患者发生 PND 的风险也会升高,研究发现即使控制了年龄、受教育年限等变量,并且在保证基线认知功能均衡可比的情况下,术中高血糖与术后 6 周时的认知功能下降有关[9]。手术应激会激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,可能导致患者术中高血糖[10]。接受大型手术的患者 PND 的发生率增高,可能与术中较强的应激导致高血糖状态相关。非糖尿病患者的术中高血糖也与 PND 有关,通过降糖措施控制术中血糖水平后,这类患者在术后记忆测试中有更好的表现[11]。避免术中高血糖是否能改善神经认知的结果目前尚无定论,未来需要大量研究进一步探索,应着重于探讨发生 PND 高风险人群的血糖特征,以及围术期血糖对 PND 的影响,旨在血糖的安全范围内,寻求血糖可以达到的最低值以及降糖措施。探索血糖安全范围的过程会涉及到频繁的血糖测试,高血糖或低血糖都会使高度依赖葡萄糖的大脑受到损伤。

2.3. 患者自身条件和手术因素

患者的年龄、性别、ASA 分级和教育水平与 PND 的发生之间有关系。年龄增长导致发生 PND 的风险增加,而患者教育水平的提高或 ASA 分级的降低,发生 PND 的可能性会减少,男性的 PND 发生率高于女性[12]。

手术类型对 PND 发生的影响存在一定争议,不同研究之间的结果存在差异性,大多数结果表明大手术后 PND 的发生率会增加[13][14]。有证据显示,麻醉方式与 PND 的发生没有显著关系,此外,术中出血量、液体摄入量和手术时长与 PND 之间也没有显著关系[12]。麻醉药物,如右美托咪定和氯胺酮或许可以减少 PND 的发生[1][15]。总而言之,手术相关因素对 PND 发生率的影响仍存在争议。

3. 发生机制

对 PND 的研究已经有 100 多年的历史了,但是具体的发生机制目前尚不明确。糖尿病患者 PND 的发生,可能主要与糖尿病患者大脑多元醇通路上调和麻醉药物通过中枢神经系统中的胰岛素受体(CNS-IR)影响 PI3K/PDK1/AKT 信号通路有关[16][17]。

研究表明,在没有明显神经认知障碍的糖尿病患者中,也会出现大脑多元醇通路上调,糖尿病患者葡萄糖水平升高,会激活多元醇途径使葡萄糖转化为多元醇,导致多元醇浓度成比例的增加[17]。多元醇途径的激活可能与细胞和神经毒性有关,有研究认为通过此途径形成的高级糖化终产物(AGEs)在脑异常和认知功能障碍中发挥作用[18],而手术和麻醉可能在原有病理生理变化的基础上加速了神经认知障碍的发生。

中枢神经系统中的胰岛素受体(CNS-IR)广泛分布于脑组织中,具有非代谢作用,并通过类似神经调节器的效应来发挥作用,呈现出细胞内酪氨酸磷酸化转导。与 PND 相关的主要胰岛素信号传导途径为 PI3K/PDK1/AKT,此信号通路可以抑制葡萄糖合成酶激酶-3 β (glucose synthase kinase, GSK-3 β)活性,调节 tau 蛋白磷酸化和 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)水平[16]。胰岛素受体具有独特的作用机制,它对神经

元功能、代谢和神经传递有影响，参与神经元凋亡和神经退行性过程。麻醉药物作用于 CNS-IR 可能引起神经元凋亡，导致 PND 的发生。该过程主要是由于 GSK-3 β 对麻醉药物的刺激敏感，麻醉过程抑制 PI3K/PDK1/AKT 信号通路，使 GSK-3 β 活性增加，引起 tau 蛋白过度磷酸化，造成神经元凋亡，从而导致延迟性神经认知恢复或术后神经认知障碍的发生[19] [20]。

4. 糖尿病患者 PND 的干预措施

4.1. 围术期血糖的控制

糖尿病患者发生 PND 的研究中，多数结果表明血糖控制不佳的患者 PND 的发生率升高，并且血糖可能是独立于糖尿病本身的危险因素。因此对血糖的控制是不容忽视的[11]。关于糖尿病患者围术期的血糖管理策略仍有争议，当前的围术期血糖管理策略要求术前将 HbA1c 控制到 8.0% 以下，这一标准不能有效预防 PND 的发生。

可以通过使用皮下或静脉注射胰岛素将术中血糖水平维持在 10.0 mmol/L 以下，同时应该防止低血糖的发生，避免低血糖导致的术后并发症。术中的血糖控制需要连续的血糖监测，在临床中有一定困难。一些技术的出现，如连续血糖监测、胰岛素泵和闭环血糖控制系统，可能满足围术期连续血糖监测及血糖控制的需求，从而使术中血糖管理成为可能[21]。需要开展一系列关于血糖控制标准的高质量前瞻性实验性研究，以更好的指导糖尿病患者的围术期管理。

4.2. 围术期鼻内胰岛素注射

围术期鼻内注射胰岛素是否能够预防 PND 的发生还没有得到验证，其有可能成为预防 PND 的一种有效措施。有证据表明鼻内使用胰岛素可有效预防麻醉药物引起的生化、认知和神经行为变化[20]。胰岛素是一种肽类激素，可以活化 CNS-IR，激活 PI3K/PDK1/AKT 信号通路，促进细胞内葡萄糖转运、糖原、蛋白质和脂质合成，刺激轴突生长。在此过程中，激活 PI3K/PDK1/AKT 信号通路对 GSK-3 β 产生抑制，使 tau 蛋白磷酸化减少，同时减少 A β 产生，具有抗凋亡作用[22]。CNS-IR 的功能可能与认知能力、记忆力和神经调节有关，而胰岛素通过调节细胞生长、分化和神经元的存活在中枢神经系统中发挥营养功能。

糖尿病患者的 tau 蛋白磷酸化增加，同时麻醉药物对 CNS-IR 的作用会加剧 tau 蛋白磷酸化，导致发生 PND 的风险增高，而围术期胰岛素的使用可能降低这种风险。鼻内途径是一种可行的、可耐受的、安全的、有效的给药途径，胰岛素可以绕过血脑屏障，沿着嗅神经和三叉神经到达大脑，随后沿着脑血管周围间隙分布，最大限度地分布到中枢神经系统，而不会提高外周胰岛素水平或降低血糖，所以没有全身性的副作用[23]。因此，胰岛素鼻内给药可能适用于围术期预防 PND，并且可以避免使用胰岛素对外周血糖浓度的影响。

4.3. 电针刺激辅助治疗

研究发现麻醉过程中对糖尿病患者进行电针刺激能降低术后早期 PND 的发生率，并能降低炎症因子及血糖水平[24]。预防 PND 最常用的穴位是“百会”和“神庭”，进行电针预处理的患者，可以改善术后 MMSE 评分和血清炎症因子 IL-1 β 的水平[24] [25]。同样地，电针刺激对预防 PND 的有效性需要更多大规模、高质量、同质性好的随机对照研究进一步加强和支持。

电针刺激可以减少术中麻醉药物的用量，从而减少与麻醉药物相关的不良反应。电针产生的镇痛强度可以使麻醉药物的用量减少 10% 到 30%，这是因为电针治疗可以通过调节神经系统和肽类神经递质的释放来达到镇痛的效果。同时，术前电针刺激可以改善患者的术前状态，稳定血压和血糖[25] [26]。因此电针刺激预处理可能成为降低手术患者 PND 发生率的有效辅助疗法。

4.4. 控制镇静深度

一些假设认为 PND 是术中大脑抑制状态的延续, 研究表明与术中深度镇静的患者相比, 轻度镇静的患者 PND 的发生率更低[27]。术中出现爆发性抑制是 PND 的独立危险因素。目前常用的麻醉深度监测方式是脑电图监测, 在非心脏手术患者的研究中, 脑电图监测下的麻醉可以使 PND 的发生率降低, 心脏手术中尚不能得出此结论[28]。此研究结果提示在大手术中, 单一监测的效果可能是有限的, 有必要复合脑氧饱和度等多种监测手段, 来保证患者的大脑功能在术中没有出现过度的抑制。

随着右美托咪定在术中的广泛应用, 许多研究结果显示右美托咪定可以降低 PND 的发生, 因此在老年高危患者中较常使用右美托咪定[29]。然而, 目前仍不清楚 PND 的减少是由于右美托咪定本身的药理作用还是其他原因。一些病理生理研究显示, 右美托咪定可以调节包括 IL-1 β 在内的系统性炎症因子[30], 但是此观点目前仍有争议。使用右美托咪定的患者, 其镇静深度相较于其他镇静药物来说较轻, 可能是此原因使得 PND 的发生减少, 具体原因仍需进一步证实。PND 的高危患者可以考虑使用右美托咪定预防其发生。

5. 小结

PND 是糖尿病患者围术期常见并发症, 严重的 PND 会影响疾病的预后, 增加患者的住院时间和死亡率。围术期应加强对糖尿病患者的管理, 优化血糖控制策略以满足围术期的需求。同时要采取针对性的干预措施, 如术中避免高血糖和低血糖的发生、控制好麻醉的深度、电针刺激预处理和鼻内胰岛素的应用等, 以降低 PND 的发生, 加速患者康复, 减少相关并发症并减轻患者经济负担。目前相关指标的控制标准以及干预措施的有效性仍需进一步确定。PND 的诊断工具也没有统一的标准, 在未来的研究中应该得到明确。通过更细致的围术期管理和各种干预策略可以更好地降低糖尿病患者 PND 的发生, 提高其生活质量。

参考文献

- [1] Evered, L., Culley, D.J. and Eckenhoff, R.G. (2020) Cognitive Dysfunction and Other Long-Term Complications of Surgery and Anesthesia. Elsevier, Philadelphia, 2639-2652.
- [2] Nemeth, E., Vig, K., Racz, K., et al. (2017) Influence of the Postoperative Inflammatory Response on Cognitive Decline in Elderly Patients Undergoing On-Pump Cardiac Surgery: A Controlled, Prospective Observational Study. *BMC Anesthesiology*, **17**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0408-1>
- [3] Lachmann, G., Feinkohl, I., Borchers, F., et al. (2018) Diabetes, but Not Hypertension and Obesity, Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **46**, 193-206. <https://doi.org/10.1159/000492962>
- [4] van Zuylen, M.L., Van Wilpe, R., Ten Hoop, W., et al. (2022) Comparison of Postoperative Neurocognitive Function in Older Adult Patients with and without Diabetes Mellitus. *Gerontology*, **69**, 189-200. <https://doi.org/10.1159/000524886>
- [5] Liu, Y., Meng, R. and Dong, J. (2022) Effect of Chronic Heart Failure Complicated with Type 2 Diabetes Mellitus on Cognitive Function in the Elderly. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 4841205. <https://doi.org/10.1155/2022/4841205>
- [6] Feinkohl, I., Winterer, G. and Pischon, T. (2017) Diabetes, Glycemia and Risk of Post-Operative Cognitive Dysfunction: A Meta-Analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **33**, e2884. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2884>
- [7] Geijselaers, S.L.C., Sep, S.J.S., Stehouwer, C.D.A., et al. (2015) Glucose Regulation, Cognition, and Brain MRI in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **3**, 75-89. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70148-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70148-2)
- [8] Feinkohl, I., Aung, P.P., Keller, M., et al. (2014) Severe Hypoglycemia and Cognitive Decline in Older People with Type 2 Diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*, **37**, 507-515. <https://doi.org/10.2337/dc13-1384>

- [9] Verhulst, C.E.M., Fabricius, T.W., Nefs, G., *et al.* (2022) Consistent Effects of Hypoglycemia on Cognitive Function in People with or without Diabetes. *Diabetes Care*, **45**, 2103-2110. <https://doi.org/10.2337/dc21-2502>
- [10] Dungan, K.M.M., Braithwaite, S.S.P. and Preiser, J.P. (2009) Stress Hyperglycaemia. *The Lancet (British Edition)*, **373**, 1798-1807. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5)
- [11] Hermanides, J., Qeva, E., Preckel, B., *et al.* (2018) Perioperative Hyperglycemia and Neurocognitive Outcome after Surgery: A Systematic Review. *Minerva Anestesiologica*, **84**, 1178-1188. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12400-X>
- [12] Ehsani, R., Djalali Motlagh, S., Zaman, B., *et al.* (2020) Effect of General Versus Spinal Anesthesia on Postoperative Delirium and Early Cognitive Dysfunction in Elderly Patients. *Anesthesiology and Pain Medicine*, **10**, e101815. <https://doi.org/10.5812/aapm.101815>
- [13] Czyż-Szypenbajl, K., Mędrzycka-Dąbrowska, W., Kwiecień-Jaguś, K., *et al.* (2019) Occurrence of Cognitive Dysfunction after Surgery—A Systematic Review. *Psychiatria Polska*, **53**, 145-160. <https://doi.org/10.12740/PP/90648>
- [14] 陈莺之, 杨金丽. 心脏手术病人术后认知功能障碍的研究进展[J]. 循证护理, 2022, 8(15): 2060-2063.
- [15] 王小礼, 王秀芹, 张丰. 盐酸右美托咪定对老年腹部手术患者术后认知功能障碍的影响[J]. 吉林医学, 2022, 43(5): 1250-1251.
- [16] 王萌, 纪汶君, 陈莉娜. 糖尿病性认知功能障碍研究进展[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(2): 240-243.
- [17] Tigchelaar, C., van Zuylen, M.L., Hulst, A.H., *et al.* (2022) Elevated Cerebrospinal Fluid Glucose Levels and Diabetes Mellitus Are Associated with Activation of the Neurotoxic Polyol Pathway. *Diabetologia*, **65**, 1098-1107. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05693-7>
- [18] Barnea-Goraly, N., Raman, M., Mazaika, P., *et al.* (2014) Alterations in White Matter Structure in Young Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, **37**, 332-340. <https://doi.org/10.2337/dc13-1388>
- [19] Bilotta, F., Lauretta, M.P., Tewari, A., *et al.* (2017) Insulin and the Brain: A Sweet Relationship with Intensive Care. *Journal of Intensive Care Medicine*, **32**, 48-58. <https://doi.org/10.1177/0885066615594341>
- [20] 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**, Article No. 2681. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052681>
- [21] Vogt, A.P. and Bally, L. (2020) Perioperative Glucose Management: Current Status and Future Directions. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **34**, 213-224. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.04.015>
- [22] Yang, Y. and Song, W. (2013) Molecular Links between Alzheimer's Disease and Diabetes Mellitus. *Neuroscience*, **250**, 140-150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.07.009>
- [23] Lioutas, V., Alfaro-Martinez, F., Bedoya, F., *et al.* (2015) Intranasal Insulin and Insulin-Like Growth Factor 1 as Neuroprotectants in Acute Ischemic Stroke. *Translational Stroke Research*, **6**, 264-275. <https://doi.org/10.1007/s12975-015-0409-7>
- [24] 杨欢, 郑小兰, 徐国海, 等. 电针刺激对糖尿病患者术后认知功能及血清炎症因子的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(11): 1073-1076.
- [25] Ou, L., Shen, Z., Zhang, T., *et al.* (2022) Electroacupuncture for the Prevention of Postoperative Cognitive Dysfunction among Older Adults Undergoing Hip and Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article ID: 778474. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.778474>
- [26] Yuan, W. and Wang, Q. (2019) Perioperative Acupuncture Medicine: A Novel Concept Instead of Acupuncture Anesthesia. *Chinese Medical Journal*, **132**, 707-715. <https://doi.org/10.1097/CM9.000000000000123>
- [27] Sieber, F.E., Zakriya, K.J., Gottschalk, A., *et al.* (2010) Sedation Depth during Spinal Anesthesia and the Development of Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Repair. *Mayo Clinic Proceedings*, **85**, 18-26. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0469>
- [28] Ding, L., Chen, D.X. and Li, Q. (2020) Effects of Electroencephalography and Regional Cerebral Oxygen Saturation Monitoring on Perioperative Neurocognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Anesthesiology*, **20**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01163-y>
- [29] Yu, H., Kang, H., Fan, J., *et al.* (2022) Influence of Dexmedetomidine on Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Brain and Behavior*, **12**, e2665. <https://doi.org/10.1002/brb3.2665>
- [30] Chen, N., Chen, X., Xie, J., *et al.* (2019) Dexmedetomidine Protects Aged Rats from Postoperative Cognitive Dysfunction by Alleviating Hippocampal Inflammation. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 2119-2126. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10438>