

老年患者术后认知功能障碍的研究进展

杨雪梅, 尹光芬*

大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年5月2日; 发布日期: 2024年5月11日

摘要

术后认知功能障碍(POCD)是患者手术后可能出现的一种并发症, 它对患者的长期预后产生了影响。本文对POCD的影响因素、发生机制及预防对策等方面展开综述, 旨在为临床医疗工作者在理解和处理POCD时提供坚实的理论支撑。

关键词

综述, 术后认知功能障碍, 老年

Research Progress of Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients

Xuemei Yang, Guangfen Yin*

Clinical School of Medicine, Dali University, Dali Yunnan

Received: Apr. 9th, 2024; accepted: May 2nd, 2024; published: May 11th, 2024

Abstract

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a complication that may occur after surgery, and it has an impact on the long-term prognosis of patients. In this paper, the influencing factors, pathogenesis and preventive measures of POCD are reviewed, aiming to provide solid theoretical support for clinical workers to understand and deal with POCD.

*通讯作者。

Keywords

Summary, Postoperative Cognitive Dysfunction, Senility

Copyright © 2024 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

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指在非手术前存在精神问题的患者, 由于围手术期的多种因素产生的神经和精神上障碍。由于术中和术后所引起的生理变化, 导致认知功能出现紊乱。这些障碍经常出现在麻醉后的记忆、抽象性以及方向感知方面。由于认知功能障碍和神经功能紊乱所造成的后果往往十分严重, 如不能进行正常生活等[1]。与此同时, 他们也可能面临社交活动参与度降低的问题[2]。

随着认知神经科学研究的深入发展和临床应用技术的不断提高, 人们逐渐发现了一些与上述症状相关的脑影像学改变, 包括海马齿状回锥体细胞数目减少等。这种情况往往会导致患者死亡率增加、康复进程推迟、更多的突发并发症、病死率的上升, 以及长期住院的问题。这种影响不仅使医疗费用增加, 更为关键的是, 这种短期的功能障碍最终可能转化为长期存在的认知障碍, 如阿尔茨海默病(AD), 这进一步削弱了患者的独立生活能力, 造成严重的身心创伤。因此, 如果不能及时有效地帮助患者恢复认知功能并提高其生活质量, 将会给家庭和社会都带来极大压力。这种情况会对患者出院后的生活质量产生直接的影响[3]。随着社会老龄化和医疗技术的不断进步, 接受手术和麻醉的老年病患的数量呈现上升趋势。在澳大利亚, 60 岁以上的人接受了近三分之一的麻醉及手术, 尽管他们占人口不到 14%。到 2050 年, 他们将占人口的 25%, 并接受 50%的麻醉及手术[4]。这对他们的身体和心理健康、生活的品质以及社会的负担带来了巨大的压力和挑战。由于老年人认知功能减退或丧失导致其日常生活活动困难及自理能力下降等问题, 所以在临床上越来越多的学者关注并致力于研究老年慢性疾病中出现的各种症状。

现阶段, POCD 的成因及其发病机制尚未完全明了, 因此其受到的社会关注度正在逐渐上升。由于其在国外已经被广泛运用于临床护理中, 而国内还没有开展这方面的研究, 识别和解决影响 POCD 发展的主要因素, 对于降低 POCD 的发病率和其严重程度非常重要。与外科疾病相关的各种因素, 如疾病类型、手术类型、手术持续时间和手术次数, 这些都不受到麻醉师的干预。在围手术期, 非手术相关的因素, 如患者自身的合并症、麻醉方法、使用的麻醉剂、麻醉深度以及术后使用的止痛药等, 都是麻醉师有能力进行干预的对象。POCD 不仅增加了术后并发症的发生率、住院费用和稀缺医疗设备的消耗, 而且对患者的生活品质产生了明显的负面影响。至今, 针对 POCD 患者的临床治疗方案的研究仍然相对较少。因此, 深入探讨 POCD 的危险因素和机制, 并对存在危险因素的患者实施早期干预措施以预防 POCD 的发生, 显得尤为关键。本文探讨了 POCD 患者的各种危险因素、发病机制和预防措施, 为未来的研究方向提供了选择思路。

2. 术后认知功能障碍的概述

POCD 指的是在手术和麻醉后, 个体的记忆能力、集中力、信息处理能力以及性格和行为所发生的改变[5]。随着人们对认知功能重要性认识的不断提高, 越来越多的研究表明, 术后认知障碍与疾病密切

相关[6]。虽然手术后的短暂认知障碍由于其固有的自限性通常不会受到广泛的关注, 但手术或麻醉后的神经认知障碍可能会持续存在。

在进行重大非心脏手术的老年患者中, POCD 的发生率在一周内为 25.8%, 而在三个月内为 9.9%, 这一比例明显超过了健康志愿者的 POCD 发生率(2.8%) [7]。此外, 对于那些年龄较大的患者来说, 术后认知障碍也有显著增加。Styra 及其团队[8]的研究发现, POCD 能够预测痴呆的起始和进展, 尤其是在术后复发痴呆的情况下。我们还可以通过术后早期认知功能损害程度的评价判断是否发生了严重的并发症及预后情况。目前, 诊断术后认知功能障碍尚无统一的临床标准, 大多数都需要一定的量表来评估患者的认知功能, 以便做出相应的诊断, 其中最常用的是蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易精神状态量表(MMSE)以及韦氏成人智力量表(WAIS)等[9] [10]。

3. 术后认知功能障碍的影响因素

POCD 的发生和进展受到多种因素的影响, 其中麻醉、手术、年龄以及某些基础疾病可能是导致术后认知功能障碍的主要独立危险因素。此外, 由创伤引发的炎症反应在术后认知障碍的发展中也起着至关重要的作用。以下列出的因素都可以诱发 POCD 的发生及发展。

3.1. 手术持续时间

在 Tomasi 等人的一项初步研究中, 结果[11]表明, 一项单变量分析揭示了一个重要的术中危险因素: 认知能力下降患者的手术时间更长。在多维分析中, 手术时间本身仍然是 POCD 的独立术中危险因素。在我们的多维分析中, 事实证明, 手术时间是 POCD 的独立危险因素。在单变量分析中, 由于术后并发症需要翻修手术, 因此对额外麻醉的需求似乎增加了 POCD 的风险。这一结论与 ISPOCD1 研究结果一致, 该研究认为需要多次手术是 POCD 的危险因素[7]。经验丰富的外科医生可以通过缩短手术时间和减少术后并发症来显著降低 POCD 的风险。手术时间越长, 手术次数越多, 炎症反应越严重。Müller 等人[12]的一项研究也证实了这一观点, POCD 组的手术时间明显长于无认知功能障碍的患者。多元 Logistic 回归证实, 手术持续时间是术后认知功能障碍发展的一个独立因素。相关研究结果清楚地支持了这一观点, 表明 SBP 初始水平的偏差与 POCD 有关, 即使它们根据手术的年龄和持续时间进行调整。脑自动调节受损是一种可靠的机制, 使早期动脉高血压患者特别容易出现术 SBP 的高峰和低谷[13]。在这项研究中, SBP 的手术持续时间和术中管理被确定为脊柱手术后与 POCD 相关的可变因素。POCD 抵消了潜在的认知益处, 使其在老年人群中至关重要。老年患者复杂脊柱手术的不良神经认知并发症应通过限制疗程、提高手术效率和严格的术中血压管理来解决。

3.2. 年龄

无论何种手术, 高龄都是 POCD 的主要危险因素[7] [14] [15]。随着围手术期时间延长、术中出血量增加, 高龄患者发生心血管事件及并发症的风险也随之增大。ISPOCD1 的研究探讨了非心脏手术患者发生 POCD 的危险因素, 发现在 7~60 岁患者术后三个月的 POCD 发生率为 69%, 而在 14 岁以上患者中, 这一比例为 69% [7]。在所有受试对象中, 老年男性、女性均高于年轻男性和女性。随着年龄的增长, 许多生理调节机制的功能都会受到影响, 这涉及到身体和精神健康方面的衰退, 以及对麻醉和手术等医疗操作的抵抗力下降。另外, 由于器官老化使机体内环境发生变化, 也可能引发一些严重的不良反应。随着年龄的增长, 药物代谢动力学和效能学表现出明显的变化, 这些变化涉及到肾脏和肝脏的清除效率的下降, 消除半衰期的延长, 以及对各种药物敏感性的变化。同时由于脏器老化使器官负担加重, 从而可能引发一系列不良事件, 例如高血压、心律失常和心力衰竭等。此外, 老年人更容易患上多种疾病或受

到伤害, 包括糖尿病、肾功能衰竭和心血管疾病, 这些因素会增加围手术期并发症的风险。因此, 在进行围术期处理时, 需要考虑到患者可能出现的各种问题。这意味着年龄成为 POCD 的主要危险因素, 认知能力和弥补自身缺陷的能力也会随着年龄的增长而下降。

3.3. 药物

使用抗胆碱能药物如阿托品和东莨菪碱, 或具有抗胆碱能特性的药物如三环类抗抑郁药和苯二氮卓类药物, 通常与引起术后认知障碍有关。阿片类药物例如吗啡、可待因和哌替啶, 也具有抗胆碱能特性, 可引起术后短期病变。

3.4. 受教育程度

受教育程度低也是 POCD 的另一个危险因素, 研究还发现, 受过良好教育的患者在手术后发生 POCD 的病例较少。

3.5. 手术方式

Christopher 等人进行的初步试验[16]指出, 接受开放式手术的老年人与腹腔镜手术后的 POCD 的平均发病率在统计数据上并没有显著的差异。Liang 等人已经发现[17], 那些接受过心脏手术的患者术后认知功能障碍的发生率明显高于接受非心脏手术的患者。

3.6. 麻醉方式

关于麻醉对 POCD 的影响有不同的看法。一些研究表明, 与全身麻醉相比, 脊髓麻醉可显著降低 POCD 的发生率[18], 相反, 也有其他研究发现[19], 脊髓内麻醉和全身麻醉对患者术后认知没有任何显著影响。

3.7. 贫血

研究表明, 缺铁性贫血患者存在显著的认知障碍, 认知障碍的程度与缺铁性贫血的持续时间和病情有关[20]。

3.8. 缺氧

根据 Browne 等人的研究[21], 术后缺氧是冠状动脉旁路移植术后早期认知能力下降的一个促成因素, 而认知障碍的严重程度可能与评估时的缺氧程度密切相关。

3.9. 神经系统疾病

影像学的研究结果显示, 那些接受手术的患者通常患有预先存在的脑部疾病, 而这些疾病通常被忽视了。Ito 等人研究结果显示, 磁共振成像检测到的无交感性脑缺血患者在心脏搭桥手术后更易发生 POCD (15.2%, 对照组为 4.9%) [22]。缺血性脑血管病是一种常见的致残性疾病。既往有 18.2% 的患者显示出与脑梗死相关的临床症状。因此, 我们推测, 缺血性脑卒中患者术后早期出现神经症状可能是其预后不良的重要原因之一。在最近的一篇综述中, Julie Ng 指出了手术过程中脑缺血和炎症变化的协同作用[23]。

3.10. 酗酒

酗酒和情绪不足、焦虑和抑郁已被确定为 POCD 的其他危险因素。在一项随机试验中, Hudetz 等人表明, 有酗酒史的患者在手术后比没有酗酒史的患者有更严重的认知障碍, 即使他们在手术前戒酒 5 周; 这些患者的认知障碍也比未接受过手术的患者更严重, 无论他们是否有酗酒史[24]。

3.11. 遗传因素

据推测, 还存在与遗传相关的易感因子。在比较所有接受手术的男性和女性时, 术后认知结局没有显着的性别差异。然而, 与那些携带 APOE4 等位基因的老年女性相比, 携带 APOE4 等位基因的老年男性可能会更早出现术后认知功能障碍[25]。

3.12. 其他因素

过去的脑血管突发事件、早期 POCD、认知能力差、呼吸系统并发症、感染相关的并发症和其他手术以及术后疼痛与患者术后认知障碍密切相关, 对于老年患者来说, 熟悉的环境变化和手术后睡眠不足是他们特别关注的问题。已知这些因素可能会影响认知测试的结果, 这也可能是老年人出现 POCD 的潜在原因。

4. 术后认知功能障碍的发生机制

术后认知功能障碍的发生率较高, 尤其是在老年患者的手术后更为常见, 术后认知功能障碍的病理机制涵盖了神经炎症、线粒体功能失调、氧化压力以及突触损害等多个方面[26], 目前对其发病机制尚未完全明了。既往的研究表明, POCD 的发生可能与以下几种机制密切相关。

4.1. 神经系统的炎症反应

手术和麻醉会导致促炎和抗炎物质的失衡, 从而导致在外周组织中产生大量的炎症因子, 这些炎症因子通过血脑屏障进入中枢神经系统, 引起中枢神经系统的炎症反应。另外一些炎性细胞因子也可以介导细胞凋亡及神经退行性疾病。这些与炎症相关的因子可以通过刺激氧化应激、干扰突触的传输功能, 进而导致患者出现 POCD, 从而对神经元和突触造成损害[27] [28] [29]。另外还发现, 麻醉剂可以诱导一系列急性或慢性神经细胞凋亡过程。据某些报道指出, 麻醉和手术引发的中枢神经系统炎症在 POCD 的病因中扮演了关键角色[30]。多项研究表明, 这些炎性细胞与神经组织中的各种疾病, 如缺血性脑血管疾病、多发性硬化症以及一些癌症等, 都存在关联。经过研究[31], 麻醉和手术可能会导致大脑中白细胞介素(IL)-6 的浓度上升, 从而引发神经元的凋亡, 并可能触发促炎细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)- α 的释放。因此, 对全身麻醉药诱导的脑脊液渗出进行监测在临床上是非常有价值的。目前已有大量关于炎症反应的相关报道, 但是对于全身性麻醉剂引起的脑组织水肿及其机制尚未完全明确。S-100 β 蛋白是一种在中枢神经系统内被识别出的酸性钙结合蛋白, 当它在体内循环中被检测到时, 它被视为急性脑损伤的生物指标[32]。由于该蛋白表达量较少, 且主要位于胞浆内, 故目前还未见关于其与临床相关报道。近年来, 越来越多的证据显示, 无论是全身还是局部应用抗炎治疗, 都能有效地缓解患者脑功能障碍, 但对其背后的具体分子机理仍然是个谜。Eckenhoff 等人的研究[33]指出, 外周炎症因子可以通过迷走神经的传入纤维进入中枢神经系统, 穿越血脑屏障, 激活小胶质细胞, 从而引发有害的神经炎症级联反应, 导致 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、一氧化氮(NO)、补体等炎症介质的进一步释放, 从而引发中枢神经系统强烈而持久的炎症反应, 破坏神经的功能, 影响突触功能, 以及对突触和神经元的损害, 最终导致了 POCD 的发生。

4.2. 蛋白功能异常

β 淀粉样蛋白与神经系统的疾病有着紧密的联系, 它通常被认为是术后认知功能的重要标志物, 这一点在 PLUTA 的动物实验中已经得到了证[34]。另外, 许多学者还将其作为神经细胞凋亡标记物之一。还有一种蛋白 Tau 也与神经损伤显著相关[35]。研究发现, 在神经元细胞内, 磷酸化 Tau 蛋白的增加会导致结构损伤和突触丢失, 从而导致神经元功能障碍和术后认知障碍。

4.3. 胆碱能系统

有研究者提出[36]胆碱能系统的功能减退可引起 POCD 的发生, 这是因为胆碱能通路可以通过抑制炎症因子的释放来减少全身炎症反应。此外, 它也参与调节血管通透性、神经传导及免疫系统等方面的活动。当胆碱能系统功能出现失衡时, 触发促炎因子的释放, 从而导致促炎物质和抗炎物质的失衡。患者在手术后可能会出现认知障碍。

4.4. 自由基损伤

由于大脑是一个高氧消耗的代谢中心, 其内部氧气的供给是最为充足的, 因此它对氧自由基的攻击表现出极高的敏感性。在正常情况下, 人体中大部分组织器官都可以利用氧分子进行新陈代谢。随着人们年龄的逐渐增长, 细胞膜上的不饱和脂肪酸更容易受到氧化, 从而产生大量的氧自由基, 这会导致神经细胞清除自由基的能力下降, 从而引发神经细胞损伤和神经系统相关疾病。手术可能会引发体内自由基的过量生成, 这不仅会对神经系统造成进一步的损害, 还可能最终触发 POCD 的出现。

4.5. 血脑屏障损伤

血脑屏障是由大脑中的微血管内皮细胞、基底膜细胞、周边细胞及星形胶质细胞的足突构成的。在此结构上存在着大量不同类型的蛋白成分, 它们通过相互接触形成网络并共同调节血液循环过程中物质转运。而其中, 内皮细胞被认为是连接外周循环系统与中枢神经系统的关键结构性防护, 它确保了中枢神经系统微环境的平衡与稳定, 对神经功能的正常运行发挥关键性的角色。当血脑屏障被破坏时, 它可能会改变血液与大脑之间分子的正常运动和交换, 逐渐导致中枢性炎症反应、脑灌注不足、血管再生异常等损伤, 诱发神经系统疾病, 并可能引起突触和神经细胞功能障碍, 从而影响认知功能。

4.6. 脑肠轴受损

近年来, 肠道菌群已成为认知功能发育和维持的重要因素。肠道微生物生态学在揭示人类疾病发生发展机制中起着越来越大的作用。许多研究已经对肠道微生物群如何影响宿主的行为模式和认知功能进行了深入探讨。在这些研究中发现, 一些胃肠道疾病可能与大脑内存在的某些肠道微环境改变有关。Cattaneo 等人[37]表明, 认知障碍患者的肠道微生物生态失调主要表现为抗炎细菌(如直肠真杆菌)的数量减少, 而促炎细菌(如埃希菌和志贺氏菌)的数量增加。这些改变可能与认知损伤有关, 并且在某些情况下还会被认为是一种保护性反应。此外, 慢性幽门螺杆菌感染可导致 AD 患者体内炎症细胞因子的释放和 $A\beta$ 的积累, 从而加重认知功能障碍的症状。肠道菌群可以改变神经系统的结构与代谢活动, 包括神经元突触可塑性以及神经细胞凋亡。一些肠道微生物, 如外阴拟杆菌、两歧双歧杆菌、唾液乳杆菌和梭状芽孢杆菌, 可通过引起神经炎症进而影响啮齿动物和人类的认知功能。这些发现提示, 肠道菌群可能参与了中枢神经系统的调节机制, 并且对维持大脑正常机能有重要作用。这表明肠道微生物群在认知障碍相关的生理和病理过程中起着关键作用。

5. 术后认知功能障碍的预防对策

关于 POCD 的最优治疗方案, 目前还没有明确的了解, 但预防似乎是最有效的治疗手段。目前临床上常用预防性药物如抗生素、免疫抑制剂等对患者进行干预, 但这些措施并没有明显改变术后并发症或死亡情况。由于大多数患者都有严重并发症或需要长期住院, 因此, 对高危人群进行监测尤为重要。在预防 POCD 的过程中, 早期识别和管理潜在的围手术期风险因素起到了至关重要的作用。对于那些已经发生了认知功能障碍或严重并发症而又不能耐受外科手术的患者应积极地接受外科干预措施以改善预

后。识别和管理潜在的术前危险因素非常重要。要根据不同病人的年龄、性别、病程以及有无合并感染等情况进行风险评估。还应向患者明确手术后是否出现 POCD, 并确保在未来几个月内从这些疾病中康复, 以此来有效的降低术后认知障碍的发生率。目前对于术后认知功能障碍的预防措施主要集中在以下几个方面。

5.1. 缩短禁食时间

Kotekar 等人认为, 手术前的长期禁食不仅会导致肠道菌群失调, 还会增加应激反应并加速分解代谢过程, 从而增加认知障碍的风险[38]。Batchelor 等人认为, 现有指南推荐缩短禁食和碳水化合物预压力的持续时间, 这样可以有效地降低神经内分泌压力、分解代谢速度和胰岛素抵抗, 从而进一步改进患者的预后状况[39]。同时, 在手术前的阶段, 有必要对营养和水合作用的状况进行全面评估, 因为这些都是与发生 POCD 的风险相关的因素。

5.2. 保温

如果体温过低, 可能会引起肠道微生物群的变化。Salazar 等人认为, 围手术期低体温可能会增加感染的风险, 延缓伤口的愈合过程, 并增加 POCD 的风险[40]。因此, 应使用温度监测和加热装置来保持体温在正常范围内。长时间的轻度低体温和缓慢的复温手术可能会防止心脏手术后认知功能障碍的发生。

5.3. 手术方式

对于 POCD 患者的管理策略应包括与外科医生和麻醉师密切合作, 以缩短住院和手术室治疗所需的时间, 并选择最适合患者需求的麻醉和手术方式, 从而使他们能更快地实现功能恢复。此外, 还需对患者及其家属提供有效的支持以确保其获得满意的术后生活质量。多项研究表明, 手术方式可能会对 POCD 患者的认知恢复产生影响, 尤其是在选择较短的手术方式(炎症反应减少), 并且不使用骨水泥的情况下[41]。在进行心脏手术时, 较小的侵入性手术往往能够减少 POCD 的发生率。

5.4. 麻醉方式

维持适当的麻醉深度和脑氧合深度可降低 POCD 的风险。麻醉方法和麻醉剂的种类也与 POCD 的发生密切相关, 最近的研究表明, 这些因素可以改变肠道微生物群的组成。与全身麻醉相比, 区域麻醉下 POCD 的发生率较低。因此, 为了预防 POCD 的发生, 如有必要, 应考虑使用区域麻醉作为全身麻醉的备选方案。

5.5. 麻醉药物

需要注意的是, 接受吸入麻醉的患者在大手术后 POCD 的发生率明显高于静脉注射丙泊酚的患者, 而持续静脉输注右美托咪定可降低 POCD 的发生率[42]。因此, 我们应尽可能避免吸入麻醉, 建议使用右美托咪定进行清醒镇静和麻醉辅助用药。

5.6. 术后镇痛

使用多模式镇痛的方法可以降低 POCD 的发生率, 这是因为肠道菌群在疼痛的调节中起到了关键作用, 从而导致肠道微生物群的平衡被打破, 而疼痛也与 POCD 密切相关[43]。对患者进行全面的多学科治疗及手术后对其疼痛的充分治疗, 有助于改善患者的预后并降低 POCD 的发生率。

5.7. 辅助药物

维生素 E 和 C 以及松果体分泌的褪黑激素具有潜在的抗氧化作用, 其中褪黑激素的效果更为显著,

被认为能够改善 POCD 的状况。目前, 有多种药物用于改善认知障碍患者的认知功能, 包括维生素、合成 GABA 衍生物(吡拉西坦)、麦角生物碱(二氢麦角胺生物碱)、钙拮抗剂(尼莫地平)、胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐)、谷氨酸受体拮抗剂(美金刚)和神经营养因子(神经生长因子)。然而, 这些药物的实际效果尚未得到证实。

6. 小结

在大多数情况下, 现行的麻醉技术被认为是相对安全的; 这意味着我们需要对麻醉有更深层次的认识, 并采取更为积极有效的措施来应对目前存在的大多数问题。随着医疗技术的不断发展, 越来越多的新型麻醉药品在临床上得到广泛应用, 为治疗提供了极大的便利。但是, 所有的手术和麻醉操作都伴随着一定的风险, 特别是对老年患者而言。因此, 在实施麻醉时应该谨慎行事, 避免出现一些意外状况。当今, POCD 成为了接受麻醉和手术的老年群体中的一种常见并发症和担忧, 这是因为 POCD 可能会让部分患者长期或永久地依赖于社会护理体系。

对于这批患者, 治疗策略应当是多元化的, 这包括麻醉师、外科医生、老年病学家以及家庭成员之间的紧密协作, 目的是加速他们的早期康复进程, 并防止他们失去独立性。目前, 对术后认知障碍患者进行系统而全面的干预还存在着很多问题和挑战, 主要是如何提高其生活质量和降低并发症发生风险等方面。未来的临床和基础研究将主要关注涉及的机制和途径, 这对于更深入地理解和管理手术后的认知功能障碍是非常重要的。

参考文献

- [1] Indja, B., Seco, M., Seamark, R., Kaplan, J., Bannon, P.G., Grieve, S.M. and Vallety, M.P. (2017) Neurocognitive and Psychiatric Issues Post Cardiac Surgery. *Heart, Lung and Circulation*, **26**, 779-785. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.010>
- [2] Monk, T.G. and Price, C.C. (2011) Postoperative Cognitive Disorders. *Current Opinion in Critical Care*, **17**, 376-381. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328348bece>
- [3] Burkhart, C.S. and Steiner, L.A. (2012) Can Postoperative Cognitive Dysfunction Be Avoided? *Hospital Practice*, **40**, 214-223. <https://doi.org/10.3810/hp.2012.02.962>
- [4] Australian Government, Australian Institute of Health and Welfare (2009) Australian Hospital Statistics 2007-08. Canberra.
- [5] Evered, L.A. and Silbert, B.S. (2018) Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, **127**, 496-505. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003514>
- [6] Hartholt, K.A., Van Der Cammen, T.J. and Klimek, M. (2012) Postoperative Cognitive Dysfunction in Geriatric Patients. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, **45**, 411-416. <https://doi.org/10.1007/s00391-012-0326-2>
- [7] Moller, J.T., Cluitmans, P., Rasmussen, L.S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., Rabbitt, P., Jolles, J., Larsen, K., Hanning, C.D., Langeron, O., Johnson, T., Lauven, P.M., Kristensen, P.A., Biedler, A., Van Beem, H., Fraidakis, O., Silverstein, J.H., Beneken, J.E. and Gravenstein, J.S. (1998) Long-Term Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly ISPOCD1 Study. *Lancet*, **351**, 857-861. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07382-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07382-0)
- [8] Styra, R., Larsen, E., Dimas, M.A., Baston, D., Elgie-Watson, J., Flockhart, L. and Lindsay, T.F. (2019) The Effect of Preoperative Cognitive Impairment and Type of Vascular Surgery Procedure on Postoperative Delirium with Associated Cost Implications. *Journal of Vascular Surgery*, **69**, 201-209. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.001>
- [9] 冉娇, 李雪寒. 术后认知障碍评估量表的研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(3): 533-537.
- [10] 李琼, 赵建华, 刘昊, 等. 脑白质高信号患者血清 CX3 CL1 水平与认知功能障碍的关系[J]. 首都医科大学学报, 2023, 44(1): 6-12.
- [11] Tomasi, R., Klemm, M., Hinske, C.L., Hulde, N., Schramm, R., Zwißler, B. and Von Dossow, V. (2022) Impairment of Cognitive Function in Different Domains Early after Lung Transplantation. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, **29**, 103-112. <https://doi.org/10.1007/s10880-021-09787-z>
- [12] Müller, J., Nowak, S., Weidemeier, M., Vogelgesang, A., Ruhnau, J., Von Sarnowski, B., Saar, A., Veser, Y., Behr, F., Gross, S., Rathmann, E., Schmidt, S., Rehberg, S., Usichenko, T., Hahnenkamp, K., Ehler, J., Flöel, A., Schroeder,

- H.W.S., Müller, J.U. and Fleischmann, R. (2023) Duration of Surgery and Intraoperative Blood Pressure Management Are Modifiable Risk Factors for Postoperative Neurocognitive Disorders after Spine Surgery: Results of the Prospective CONFESS Study. *Spine*, **48**, 1127-1137. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004722>
- [13] Pires, P.W., Dams Ramos, C.M., Matin, N. and Dorrance, A.M. (2013) The Effects of Hypertension on the Cerebral Circulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **304**, H1598-H1614. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00490.2012>
- [14] Scott, D.A., Evered, L.A. and Silbert, B.S. (2014) Cardiac Surgery, the Brain, and Inflammation. *The Journal of ExtraCorporeal Technology*, **46**, 15-22. <https://doi.org/10.1051/ject/201446015>
- [15] Rossi, A., Burkhart, C., Dell-Kuster, S., Pollock, B.G., Strebel, S.P., Monsch, A.U., Kern, C. and Steiner, L.A. (2014) Serum Anticholinergic Activity and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients. *Anesthesia & Analgesia*, **119**, 947-955. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000390>
- [16] Hughes, C.G., Patel, M.B., Jackson, J.C., Girard, T.D., Geevarghese, S.K., Norman, B.C., Thompson, J.L., Chandrasekhar, R., Brummel, N.E., May, A.K., Elstad, M.R., Wasserstein, M.L., Goodman, R.B., Moons, K.G., Dittus, R.S., Ely, E.W., Pandharipande, P.P. and MIND-ICU, BRAIN-ICU Investigators (2017) Surgery and Anesthesia Exposure Is Not a Risk Factor for Cognitive Impairment after Major Noncardiac Surgery and Critical Illness. *Annals of Surgery*, **265**, 1126-1133. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001885>
- [17] Liang, B., Sun, Y.Q., Jiang, J. and Xu, H. (2016) [Correlations of Plasma Concentrations of β -Amyloid Peptide and S-100 β with Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Oral and Maxillofacial Cancer Surgery]. *Shanghai Journal of Stomatology*, **25**, 707-710.
- [18] Edipoglu, I.S. and Celik, F. (2019) The Associations between Cognitive Dysfunction, Stress Biomarkers, and Administered Anesthesia Type in Total Knee Arthroplasties: Prospective, Randomized Trial. *Pain Physician*, **22**, 495-507. <https://doi.org/10.36076/ppj/2019.22.495>
- [19] Mason, S.E., Noel-Storr, A. and Ritchie, C.W. (2010) The Impact of General and Regional Anesthesia on the Incidence of Post-Operative Cognitive Dysfunction and Post-Operative Delirium: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, **22**, S67-S79. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101086>
- [20] Wang, J., Zheng, C., Li, J. and Zhang, Y. (2017) Effect of Iron Deficiency Anemia on the Incidence of Cognitive Dysfunction and Delirium after General Anesthesia in Elderly Abdominal Surgery Patients. *Medical & Clinical Research*, **34**, 1418-1420.
- [21] Browne, S.M., Halligan, P.W., Wade, D.T. and Taggart, D.P. (2003) Postoperative Hypoxia Is a Contributory Factor to Cognitive Impairment after Cardiac Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **126**, 1061-1064. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(03\)00616-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(03)00616-0)
- [22] Ito, A., Goto, T., Maekawa, K., Baba, T., Mishima, Y. and Ushijima, K. (2012) Postoperative Neurological Complications and Risk Factors for Pre-Existing Silent Brain Infarction in Elderly Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of Anesthesia*, **26**, 405-411. <https://doi.org/10.1007/s00540-012-1327-4>
- [23] Ng, J.L., Chan, M.T. and Gelb, A.W. (2011) Perioperative Stroke in Noncardiac, Nonneurosurgical Surgery. *Anesthesiology*, **115**, 879-890. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31822e9499>
- [24] Hudetz, J.A., Iqbal, Z., Gandhi, S.D., Patterson, K.M., Hyde, T.F., Reddy, D.M., Hudetz, A.G. and Warltier, D.C. (2007) Postoperative Cognitive Dysfunction in Older Patients with a History of Alcohol Abuse. *Anesthesiology*, **106**, 423-430. <https://doi.org/10.1097/0000542-200703000-00005>
- [25] Schenning, K.J., Murchison, C.F., Mattek, N.C., Kaye, J.A. and Quinn, J.F. (2019) Sex and Genetic Differences in Postoperative Cognitive Dysfunction: A Longitudinal Cohort Analysis. *Biology of Sex Differences*, **10**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0228-8>
- [26] 何花丽, 鲁小红, 赵晓娟. 不同深度麻醉对老年腹部手术患者术后认知功能障碍及炎症反应的影响[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(3): 207-211.
- [27] Tang, Y., Wang, X., Zhang, S., Duan, S., Qing, W., Chen, G., Ye, F., Le, Y. and Ouyang, W. (2017) Pre-Existing Weakness Is Critical for the Occurrence of Postoperative Cognitive Dysfunction in Mice of the Same Age. *PLOS ONE*, **12**, e0182471. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182471>
- [28] Netto, M.B., De Oliveira Junior, A.N., Goldim, M., Mathias, K., Fileti, M.E., Da Rosa, N., Laurentino, A.O., De Farias, B.X., Costa, A.B., Rezin, G.T., Fortunato, J.J., Giustina, A.D., Barichello, T., Dal-Pizzol, F. and Petronilho, F. (2018) Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction Contributes to Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, **73**, 661-669. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.07.016>
- [29] Lin, G.X., Wang, T., Chen, M.H., Hu, Z.H. and Ouyang, W. (2014) Serum High-Mobility Group Box 1 Protein Correlates with Cognitive Decline after Gastrointestinal Surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **58**, 668-674. <https://doi.org/10.1111/aas.12320>
- [30] Xu, L.L., Hu, Z.Y. and Shen, J.J. (2013) A Preliminary Study of the Effects of Ulinastatin on Early Postoperative Cog-

- nitition Function in Patients Undergoing Abdominal Surgery. *Neuroscience Letters*, **541**, 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.02.008>
- [31] Li, Y.C., Xi, C.H., An, Y.F., Dong, W.H. and Zhou, M. (2012) Perioperative Inflammatory Response and Protein S-100 β Concentrations—Relationship with Post-Operative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **56**, 595-600. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02616.x>
- [32] Benedict, C., Cedernaes, J., Giedraitis, V., Nilsson, E.K., Hogenkamp, P.S., Vågesjö, E., Massena, S., Pettersson, U., Christofferson, G., Phillipson, M., Broman, J.E., Lannfelt, L., Zetterberg, H. AND Schiöth, H.B. (2014) Acute Sleep Deprivation Increases Serum Levels of Neuron-Specific Enolase (NSE) and S100 Calcium Binding Protein B (S-100B) in Healthy Young Men. *Sleep*, **37**, 195-198. <https://doi.org/10.5665/sleep.3336>
- [33] Eckenhoff, R.G. and Laudansky, K.F. (2013) Anesthesia, Surgery, Illness and Alzheimer's Disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **47**, 162-166. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.011>
- [34] Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Kocki, J., Bogucki, J., Januszewski, S., Bogucka-Kocka, A. and Czuczwar, S.J. (2020) Expression of the Tau Protein and Amyloid Protein Precursor Processing Genes in the CA3 Area of the Hippocampus in the Ischemic Model of Alzheimer's Disease in the Rat. *Molecular Neurobiology*, **57**, 1281-1290. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01799-z>
- [35] Lee, K.H., Lee, S.J., Lee, H.J., Choi, G.E., Jung, Y.H., Kim, D.I., Gabr, A.A., Ryu, J.M. and Han, H.J. (2017) Amyloid β 1-42 (A β 1-42) Induces the CDK2-Mediated Phosphorylation of Tau through the Activation of the MTORC1 Signaling Pathway While Promoting Neuronal Cell Death. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **10**, Article 229. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00229>
- [36] Talita, F.V., Isabella, M.G. and Flavia, R.S. (2016). Alzheimer's Disease: Targeting the Cholinergic System. *Current Neuropsychopharmacology*, **14**, 101-115. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666150716165726>
- [37] Cattaneo, A., Cattane, N., Galluzzi, S., Provasi, S., Lopizzo, N., Festari, C., Ferrari, C., Guerra, U.P., Paghera, B., Muscio, C., Bianchetti, A., Volta, G.D., Turla, M., Cotelli, M.S., Gennuso, M., Prella, A., Zanetti, O., Lussignoli, G., Mirabile, D., Bellandi, D., Gentile, S., Belotti, G., Villani, D., Harach, T., Bolmont, T., Padovani, A., Boccardi, M., Frisoni, G.B. and INDIA-FBP Group (2017) Association of Brain Amyloidosis with Pro-Inflammatory Gut Bacterial Taxa and Peripheral Inflammation Markers in Cognitively Impaired Elderly. *Neurobiology of Aging*, **49**, 60-68. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019>
- [38] 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>
- [39] Batchelor, T.J.P., Rasburn, N.J., Abdelnour-Berchtold, E., Brunelli, A., Cerfolio, R.J., Gonzalez, M., Ljungqvist, O., Petersen, R.H., Popescu, W.M., Slinger, P.D. and Naidu, B. (2019) Guidelines for Enhanced Recovery after Lung Surgery: Recommendations of the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **55**, 91-115. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy301>
- [40] Madrid, E., Urrútia, G., Roqué, I., Figuls, M., Pardo-Hernandez, H., Campos, J.M., Paniagua, P., Maestre, L. and Alonso-Coello, P. (2016) Active Body Surface Warming Systems For Preventing Complications Caused by Inadvertent Perioperative Hypothermia in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **4**, CD009016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009016.pub2>
- [41] Sciard, D., Cattano, D., Hussain, M. and Rosenstein, A. (2011) Perioperative Management of Proximal Hip Fractures in the Elderly: The Surgeon and the Anesthesiologist. *Minerva Anestesiologica*, **77**, 715-722.
- [42] Carr, Z.J., Cios, T.J., Potter, K.F. and Swick, J.T. (2018) Does Dexmedetomidine Ameliorate Postoperative Cognitive Dysfunction? A Brief Review of the Recent Literature. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **18**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0873-z>
- [43] Guo, R., Chen, L.H., Xing, C. and Liu, T. (2019) Pain Regulation by Gut Microbiota: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *British Journal of Anaesthesia*, **123**, 637-654. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.026>