

术后认知功能障碍发病机制的研究进展*

周 阳 综述 王 军 郭向阳** 审校

(北京大学第三医院麻醉科, 北京 100191)

【内容提要】 术后认知功能障碍 (post-operative cognitive dysfunction, POCD) 是术后常见的中枢神经系统并发症, 目前 POCD 的发病机制尚不明确。本文就 POCD 的几种可能的发病机制进行综述, 通过进一步的研究以阐明 POCD 的发病机制, 在临床工作中对 POCD 进行早期预防、诊断和治疗, 具有重要的医学、社会和经济意义。

【关键词】 术后认知功能障碍; 发病机制

中图分类号: R614.1

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2015)07-0658-05

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2015.07.023

Research Progress of Pathogenesis Mechanisms of Postoperative Cognitive Dysfunctions Zhou Yang, Wang Jun, Guo Xiangyang. Department of Anesthesiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
Corresponding author: Guo Xiangyang, E-mail: puthmzk@163.com

【Summary】 Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a common central nervous system complication after anesthesia and surgery. The mechanisms of POCD are not clear yet. The article reviewed several potential mechanisms that have been reported. Further researches are needed to identify the pathophysiologic progress of POCD, which have great clinical and economic values.

【Key Words】 Postoperative cognitive dysfunction; Mechanisms

1955 年, Bedford 对 1193 例老年全麻手术患者回顾分析时观察到, 患者术后出现了认知困难或不同程度的痴呆, 这种认知功能损害是术后常见的中枢神经系统并发症, 通常称为术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD)^[1]。POCD 主要表现为患者人格、社交能力、认知能力和技巧的变化, 可应用神经心理学评估, 包括韦氏成人记忆量表 (Wechsler Adult Memory Scale, WMS)、明尼苏达多项人格调查表 (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI)、简易智能状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 等多项测试^[2-4]。由于定义、测试方法的不同, POCD 的发生率报道不一。国际 POCD 研究小组 (the International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction, ISPOCD) 的研究^[2]表明, 65 岁以上非心脏手术患者术后 1 周 POCD 的发生率为 26%, 术后 3 个月发生率为 10%。心脏手术后 POCD 的发生率较高, 术后几周发生率为 30%~80%, 术后 3~6 个月发生率为 10%~60%^[5,6]。随着社会老龄化的发展, 人类平均寿命的延长和人们对生活质量的要求不断提

高, 每年接受外科手术的老年患者越来越多。尽管外科手术和麻醉管理的技术在不断提高, 发生 POCD 的人数越来越多却是不容忽视的问题。POCD 可使患者住院时间延长, 术后并发症增多, 并导致远期并发症发生率和死亡率增加^[3,7], 是影响术后转归的重要原因, 给社会造成了严重的医疗和经济负担^[4]。

POCD 发生的危险因素主要有^[8]: ①患者因素, 如老龄, 合并心脑血管疾病, 术前认知功能损害, 教育水平低以及酗酒史; ②手术因素, 如长时间或大型手术, 术中或术后并发症, 二次手术; ③麻醉因素, 如长效麻醉剂, 显著的内环境紊乱, 低氧低灌注导致的器官缺血, 术中或术后麻醉相关并发症。老龄是 POCD 发生的独立危险因素^[2,9]。目前的研究认为, 麻醉方式与 POCD 的发生无相关性^[10]。

尽管过去几十年进行了大量研究, 但 POCD 的发病机制仍不明确。一旦患者发生 POCD, 将影响手术治疗效果, 不利于麻醉手术后康复, 对外科及麻醉科医护人员造成额外工作负担和精神压力。本文对目前较为公认的易感基因、胆碱能系统、神经递质

* 基金项目: 国家自然科学基金 (30972835, 81371205)

** 通讯作者, E-mail: puthmzk@163.com

或受体异常、应激以及中枢神经系统炎症反应等几个 POCD 的可能发病机制进行综述,希望在临床工作中对术前筛查、术中手术操作和麻醉管理、术后康复治疗的围术期多个层面进行干预,降低 POCD 的发生率,提高围术期医疗安全及质量。

1 易感基因

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, *apoE*) 基因位于 19 号染色体长臂,有 3 个常见的等位基因 ($\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$)。*apoE* 不仅在调节脂质代谢、维持胆固醇平衡方面起重要作用,也参与神经系统的正常生长和损伤后修复过程。*apoE* 携带与脑皮质及海马区 β 淀粉样变、神经纤维缠结的发生有关,从而容易出现阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的临床症状^[11]。 $\epsilon 4$ 等位基因携带者的海马容积趋向缩小,能增加 AD 发生的风险^[12]。AD 以进行性认知功能障碍和记忆力损害为主要表现,与 POCD 存在很多相似之处,因而推测 *apoE* $\epsilon 4$ 等位基因对 POCD 的发生也可能起重要作用。国内 Cai 等^[13] 比较了吸入或全静脉两种麻醉方式下 POCD 的发生与 *apoE* $\epsilon 4$ 等位基因的关系,结果表明,*apoE* $\epsilon 4$ 等位基因与全静脉麻醉术后发生的 POCD 关系不大,而与异氟烷吸入麻醉术后发生的 POCD 有密切关系。2014 年 Cao 等^[14] 的 Meta 分析认为,*apoE* $\epsilon 4$ 等位基因能显著增加术后 1 周 POCD 的发生风险,而与术后 1~3 个月及术后 1 年 POCD 的关系不大。临床中能否通过术前基因筛查、术中用全凭静脉麻醉代替静吸复合麻醉等措施,减少 *apoE* $\epsilon 4$ 等位基因携带患者 POCD 的发生率,值得进一步研究。

2 胆碱能系统功能下降

中枢胆碱能系统在学习、记忆和注意力等认知功能的调节中起重要作用。乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 是脑内广泛分布的调节型神经递质。Ach 有 2 种受体,分别为烟碱样受体 (nAChRs) 和毒蕈碱样受体 (mAChRs)。nAChRs 参与调节海马学习与记忆的神经生理学过程,同时与注意力有关^[15,16]。中枢神经系统胆碱能神经传递功能下降, nAChRs 表达下调,会导致神经退行性变,出现认知功能异常。通过特异性蛋白结合 nAChRs 调节神经可塑性可以改善认知功能^[17]。

β 淀粉样蛋白 (amyloid β protein, $A\beta$) 的产生和聚集在 AD 的发病过程中起着重要作用,对认知功能有很大影响。研究表明术后中枢胆碱能系统功能改变与 $A\beta$ 蛋白有很大关系,而 nAChRs 是 $A\beta$ 神经毒性的主要靶点。较低浓度的 $A\beta$ 就会显著减少细胞系 nAChRs 结合位点的数目,而长时间的 $A\beta$ 作用

会产生细胞毒性作用。老年人海马 $A\beta$ 水平增高, Ach 释放受抑制,使胆碱能神经元更容易受损^[18]。淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 与 $A\beta$ 的过度表达,导致海马容积明显缩小,最终影响学习和记忆功能,因而老年患者更容易发生 POCD。麻醉药物对中枢胆碱能系统的作用不一。临床浓度的异氟烷能引起 APP 加工异常,导致人类神经胶质瘤和小鼠脑细胞内 $A\beta$ 生成增加^[19,20],提示术中麻醉药物引起的 $A\beta$ 水平异常升高可能是 POCD 的发病机制之一。抗胆碱药作为术前用药可减少气道黏膜和唾液腺体分泌物,目前认为,临床使用抗胆碱能药物可能会增加老年患者发生 POCD 的风险,但仍需进一步研究^[21,22],因此,对手术患者,特别是老年患者,尽量避免或减少抗胆碱药物作为常规用药,对减少 POCD 的发生可能具有重要作用。另一方面,可应用拟胆碱药及胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏等增加胆碱能物质的合成转运和释放,对已存在的认知功能障碍进行治疗^[23]。

3 神经递质或受体异常

神经元之间的信息传递大部分是通过神经递质及其相应受体的功能实现的。这些神经递质或受体功能异常,可导致不同程度的认知功能障碍。

中枢神经系统递质多是氨基酸类,根据其神经元的作用不同而分为兴奋性氨基酸 (excitatory amino acids, EAA) 如谷氨酸 (glutamic acid, Glu)、天冬氨酸,和抑制性氨基酸 (inhibitory amino acids, IAA) 如 γ -氨基丁酸 (gamma amino butyric acid, GABA)、甘氨酸。Glu 是中枢神经系统中重要的兴奋性神经递质,作用于 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体和非 NMDA 受体。Glu 神经元功能低下将导致认知功能下降,而 Glu 含量异常增高时,可引起“兴奋性毒性”,即脑缺血缺氧造成的能量代谢障碍直接抑制细胞质膜上的 Na^+-K^+ -ATP 酶活性,使细胞外 K^+ 浓度增高,神经元去极化, EAA 在突触间隙大量释放,使 EAA 受体过度激活,导致突触后神经元过度兴奋并最终死亡^[24]。NMDA 受体是神经元突触可塑性及大脑皮层和海马神经元长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 的主要调控者,构成了中枢神经系统学习和记忆功能的基础^[25,26]。外源性刺激可通过下调 Glu 与 GABA 的比例,减少 NMDA 受体表达,引起海马神经元退变,突触间隙模糊、突触后密度增加,最终导致学习和记忆能力障碍^[27]。年龄增长使海马和脑皮质的氧化还原状态改变,导致 NMDA 受体功能下降,神经突触功能减弱,导致注意力受损^[28]。同时,年龄增长引起的 NMDA 信号通路功能下调,突

触关键性蛋白生成减少,可导致认知功能下降,而且 *apoE* $\epsilon 4$ 等位基因的存在会加重这种病生理改变^[29]。

中枢神经系统儿茶酚胺水平对认知功能也有很大的影响。多巴胺 (dopamine, DA) 可直接作用于海马 CA1 区或间接作用于内嗅皮质区,对调节行为决策、注意力调控与学习记忆功能发挥重要作用。前额叶皮质和海马区 DA 调节障碍导致的记忆受损与年龄呈线性相关^[30]。DA 有 5 种受体亚型,即 D1、D2、D3、D4 和 D5,不同受体亚型在认知和执行的阶段发挥着不同的作用,如通过调节 D2 样受体可改善或者损害认知功能^[31]。去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 是另一类重要的神经递质,通过 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 β 受体发挥作用。一般认为,脑中 $\alpha 2$ 受体激动与维持正常的认知功能有关,而 $\alpha 1$ 受体持续、过度激活可导致认知异常。合适剂量的 NE 能通过作用于原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 保护原皮质及蓝斑免受 β -淀粉样变的毒性作用,保护认知功能^[32]。动物研究^[33]表明,老龄化的脑组织 NE 缺乏, LTP 功能受损,更容易出现空间记忆以及认知障碍。然而,应激状态下 NE 大量释放,也可引起认知功能下降和意识障碍。此外, 5-羟色胺 (5-hydroxy tryptamine, 5-HT) 与情感认知和学习记忆等神经功能也有很大关系。临床上可应用兴奋性氨基酸如美金刚拮抗 NMDA 受体,调节 Glu 的异常水平,同时激动 DA 受体,改善患者的认知行为和临床症状^[23]。

4 应激与肾上腺皮质激素过度分泌

应激反应是机体对外来刺激产生的内环境改变,包括肾上腺皮质激素、儿茶酚胺和其他激素水平的改变以及由此导致的代谢变化。长期应激作用使血浆中肾上腺皮质激素水平升高,激活海马及其他部位 (如前额叶皮层) 的激素受体,从而诱导树突状重组和谷氨酸能活性改变,出现海马神经元损害,导致认知功能障碍。老年人肾上腺皮质激素水平升高与海马体积减小有关^[34]。库欣综合征患者受激素长期作用,较健康人群更容易发生类似脑萎缩和海马神经元退行性变的注意力、空间记忆等多种认知功能损害。

手术是围术期造成患者机体发生应激反应的最强烈的因素。创伤程度不同的手术对术后患者认知功能的影响不同。大型手术后患者更容易出现行为活动障碍。另一方面,手术后肾上腺皮质激素水平昼夜节律的紊乱也与 POCD 的发生有关。术前加强患者心理疏导和护理,减缓其精神压力,避免患者情绪过度变化,外科手术过程中减少可能增加创伤的

不必要操作,同时围术期合理应用肾上腺皮质激素,可能有助于减少术后认知并发症的发生,值得进一步研究。

5 中枢神经系统炎症

近年来,越来越多的研究指出,中枢神经系统炎症反应 (neuroinflammation) 在 POCD 的发生机制中发挥了重要作用。

衰老、手术创伤和感染等多种因素均可激活免疫系统,使炎症因子表达水平增加,引起外周炎症反应。传统观点认为,中枢神经系统是“免疫特赦器官”,一方面是因为存在血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的保护作用,另一方面是神经胶质细胞处于生理静息状态,抗原呈递被抑制,免疫活性较低。然而,研究证实,外周炎症反应大量生成的炎症因子可以作用于脑脉管系统处内皮细胞,弱化细胞间的紧密连接,使 BBB 通透性发生改变,同时破坏了 BBB 的完整性,使白细胞更容易向脑部迁移,从而产生中枢神经系统炎症反应,最终造成突触结构破坏,神经元死亡,导致一系列脑功能受损的表现^[35]。也有观点认为,外周炎症因子可通过迷走神经直接传入中枢神经系统,导致中枢炎症反应,出现脑功能损害^[36]。

生理状态下,脑内适度存在的白介素 1β (interleukin-1 beta, IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 等炎症因子可促进 LTP 形成,对记忆和认知功能有益,而异常升高的炎症因子水平则可通过 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38-mitogen activated protein kinase, p38 MAPK) 等途径抑制 LTP 的诱导形成,从而造成认知功能损害^[37-39]。研究^[40,41]表明,IL- 1β 可激活神经胶质细胞,进一步释放相关炎症因子,这种炎症反应的恶性循环能造成脑组织不可逆的破坏和神经退行性变。同时 IL- 1β 作用于突触前和突触后的 NMDA 受体,使其对 Glu 反应敏感,减少突触连接,破坏突触可塑性,最终导致记忆和认知功能障碍^[42],因而 IL- 1β 可能在 POCD 的发病机制中起着关键作用。而其他炎症因子在 POCD 的发生发展过程中也起着重要作用。

创伤较大的手术引起的炎症反应更强,更容易导致认知功能障碍,如心脏手术后患者血浆 TNF- α 、IL-6、CRP 等因子水平增高与认知功能下降有关^[43,44]。临床研究表明,IL-6、S100 β 蛋白水平增加可作为 POCD 发生的预测参数^[45]。动物实验也证实,海马组织 IL- 1β 和 IL-6 的表达水平与认知功能障碍的受损程度呈正相关^[46]。即使不行手术,单纯

吸入麻醉也能导致脑组织炎症因子表达水平增加,但这种炎症反应是否导致认知功能障碍尚需进一步研究^[47]。

目前已有观察围术期抗炎处理对认知功能影响的研究。非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)被认为对认知功能存在潜在的保护作用。环氧化酶 1(cyclooxygenases, COX-1)表达于小胶质细胞, COX-2 表达于神经元,因而 COX-1 受体抑制剂可能对减少中枢神经系统炎症反应更有利。确实,阿司匹林(不可逆的 COX-1 抑制剂)可通过降低前列腺素,增加抗炎脂氧素水平抑制中枢炎症和氧化反应^[48,49]。虽然 NSAIDs 能减少中枢神经系统炎症反应,可能对认知功能障碍存在治疗作用,但是目前仍缺乏应用 NSAIDs 可以改善认知功能的循证医学证据^[50,51]。羟甲基戊二酰辅酶 A(hydroxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂,如他汀类药物具有抗炎和免疫调节功能,同时可通过在炎症环境下稳定内皮细胞,维持 BBB 的完整性。此外,他汀类药物还可抑制神经胶质细胞的激活,减少小胶质细胞释放 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子干预中枢炎症反应。动物研究^[52]表明,他汀类药物可通过减少海马 IL-1 β 和 COX-2 生成,使糖原合成酶激酶 3(glycogen synthase kinase 3, GSK3)通路失活,对认知功能起保护作用。临床已有前瞻研究观察到应用他汀类药物能显著降低术后谵妄的发生,但仍缺乏其对中枢炎症反应作用机制的文献支持^[53]。

尽管国内外对 POCD 从流行病学、病理生理学变化到临床干预进行了大量研究,但 POCD 临床表现多样,涉及因素众多,发病机制复杂,可能与易感基因、胆碱能系统、神经递质、应激和中枢神经系统炎症反应有关。本综述显示,在术前筛查、术中和外科手术和麻醉管理、术后治疗的围术期多个层面进行干预,都有可能减少术后认知并发症的发生。今后仍需多学科、多因素进一步联合研究,阐明 POCD 的具体发病机制,做到早期预防、诊断和治疗,增强围术期安全,改善患者的生存质量。

参考文献

- Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*, 1955, 269(6884): 259–263.
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857–861.
- Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2010, 54(8): 951–956.
- Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(4): 376–381.
- Silbert BS, Evered LA, Scott DA. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br J Anaesth*, 2014, 113(5): 784–791.
- van Harten AE, Scheeren TW, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*, 2012, 67(3): 280–293.
- Holroyd-Leduc JM, Khandwala F, Sink KM. How can delirium best be prevented and managed in older patients in hospital? *CMAJ*, 2010, 182(5): 465–470.
- Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(8): 119–125.
- Scott DA, Evered LA, Silbert BS. Cardiac surgery, the brain, and inflammation. *J Extra Corpor Technol*, 2014, 46(1): 15–22.
- Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. 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. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22 Suppl 3: 67–79.
- Kumar NT, Liestol K, Loberg EM, et al. Apolipoprotein E alleleotype is associated with neuropathological findings in Alzheimer's disease. *Virchows Arch*, 2015, Apr 22. [Epub ahead of print]
- Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, et al. Apolipoprotein E polymorphism and age of onset for Alzheimer's disease in a bi-ethnic sample. *Int Psychogeriatr*, 2004, 16(3): 317–326.
- Cai Y, Hu H, Liu P, et al. Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia. *Anesthesiology*, 2012, 116(1): 84–93.
- Cao L, Wang K, Gu T, et al. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. *Int J Neurosci*, 2014, 124(7): 478–485.
- Kutlu MG, Gould TJ. Nicotinic receptors, memory, and hippocampus. *Curr Top Behav Neurosci*, 2015, 23: 137–163.
- Hahn B. Nicotinic receptors and attention. *Curr Top Behav Neurosci*, 2015, 23: 103–135.
- Jensen MM, Arvaniti M, Mikkelsen JD, et al. Prostate stem cell antigen interacts with nicotinic acetylcholine receptors and is affected in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(4): 1629–1638.
- Kar S, Slowikowski SP, Westaway D, et al. Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci*, 2004, 29(6): 427–441.
- Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels. *Anesthesiology*, 2006, 104(5): 988–994.
- Xie Z, Culley DJ, Dong Y, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo. *Ann Neurol*, 2008, 64(6): 618–627.
- Shoair OA, Grasso IM, Lahaye LA, et al. Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: a prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2015, 31(1): 30–36.
- Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin*

- Pharmacol, 2015, Mar 2. [Epub ahead of print]
- 23 田小生, 周 婷, 崔德华, 等. 术后认知功能障碍. 神经疾病与精神卫生, 2012, 12(1): 1-5.
- 24 Rasmussen LS, Moller JT. Central nervous system dysfunction after anesthesia in the geriatric patient. *Anesthesiol Clin North America*, 2000, 18(1): 59-70.
- 25 Riedel G, Platt B, Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav Brain Res*, 2003, 140(1-2): 1-47.
- 26 Rezvani AH. Involvement of the NMDA System in Learning and Memory. *Animal Models of Cognitive Impairment*. Boca Raton: CRC Press, 2006. Chapter 4.
- 27 Wang H, Peng R, Zhao L, et al. The relationship between NMDA receptors and microwave-induced learning and memory impairment: a long-term observation on Wistar rats. *Int J Radiat Biol*, 2015, 91(3): 262-269.
- 28 Guidi M, Kumar A, Foster TC. Impaired attention and synaptic senescence of the prefrontal cortex involves redox regulation of NMDA receptors. *J Neurosci*, 2015, 35(9): 3966-3977.
- 29 Liu DS, Pan XD, Zhang J, et al. APOE4 enhances age-dependent decline in cognitive function by down-regulating an NMDA receptor pathway in EFAD-Tg mice. *Mol Neurodegener*, 2015, 10(1): 7.
- 30 Abdulrahman H, Fletcher PC, Bullmore E, et al. Dopamine and memory dedifferentiation in aging. *Neuroimage*, 2015, Mar 21. [Epub ahead of print]
- 31 Reeves S, Mehta M, Howard R, et al. The dopaminergic basis of cognitive and motor performance in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(2): 477-482.
- 32 Liu X, Ye K, Weinshenker D. Norepinephrine protects against amyloid-beta toxicity via TrkB. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(1): 251-260.
- 33 Mei Y, Jiang C, Wan Y, et al. Aging-associated formaldehyde-induced norepinephrine deficiency contributes to age-related memory decline. *Aging Cell*, 2015, Apr 11. [Epub ahead of print]
- 34 Sudheimer KD, O' Hara R, Spiegel D, et al. Cortisol, cytokines, and hippocampal volume interactions in the elderly. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 153.
- 35 Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*, 2011, 70(6): 986-995.
- 36 Fung A, Vizcaychipi M, Lloyd D, et al. Central nervous system inflammation in disease related conditions: mechanistic prospects. *Brain Res*, 2012, 1446: 144-155.
- 37 Cumiskey D, Curran BP, Herron CE, et al. A role for inflammatory mediators in the IL-18 mediated attenuation of LTP in the rat dentate gyrus. *Neuropharmacology*, 2007, 52(8): 1616-1623.
- 38 Butler MP, O' Connor JJ, Moynagh PN. Dissection of tumor-necrosis factor-alpha inhibition of long-term potentiation (LTP) reveals a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism which maps to early-but not late-phase LTP. *Neuroscience*, 2004, 124(2): 319-326.
- 39 Belarbi K, Jopson T, Tweedie D, et al. TNF-alpha protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 23.
- 40 Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol*, 2010, 68(3): 360-368.
- 41 Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology*, 2007, 106(3): 436-443.
- 42 Mishra A, Kim HJ, Shin AH, et al. Synapse loss induced by interleukin-1beta requires pre- and post-synaptic mechanisms. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7(3): 571-578.
- 43 Parolari A, Camera M, Alamanni F, et al. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(3): 823-828.
- 44 Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, et al. C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery*, 2006, 140(2): 221-226.
- 45 Li YC, Xi CH, An YF, et al. Perioperative inflammatory response and protein S-100beta concentrations-relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(5): 595-600.
- 46 Cao XZ, Ma H, Wang JK, et al. Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(8): 1426-1432.
- 47 Wu X, Lu Y, Dong Y, et al. The inhalation anesthetic isoflurane increases levels of proinflammatory TNF-alpha, IL-6, and IL-1beta. *Neurobiol Aging*, 2010, 33(7): 1364-1378.
- 48 Arfi A, Richard M, Gandolphe C, et al. Neuroinflammatory and oxidative stress phenomena in MPS IIIA mouse model: the positive effect of long-term aspirin treatment. *Mol Genet Metab*, 2011, 103(1): 18-25.
- 49 Wu Y, Zhai H, Wang Y, et al. Aspirin-triggered lipoxin A(4) attenuates lipopolysaccharide-induced intracellular ROS in BV2 microglia cells by inhibiting the function of NADPH oxidase. *Neurochem Res*, 2012, 37(8): 1690-1696.
- 50 Jaturapatporn D, Isaac MG, Mcleery J, et al. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2: D6378.
- 51 Lee M, Sparatore A, Del SP, et al. Hydrogen sulfide-releasing NSAIDs attenuate neuroinflammation induced by microglial and astrocytic activation. *Glia*, 2010, 58(1): 103-113.
- 52 Vizcaychipi MP, Watts HR, O' Dea KP, et al. The therapeutic potential of atorvastatin in a mouse model of postoperative cognitive decline. *Ann Surg*, 2014, 259(6): 1235-1244.
- 53 Katznelson R, Djaiani GN, Borger MA, et al. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2009, 110(1): 67-73.

(收稿日期: 2015-05-11)

(修回日期: 2015-05-26)

(责任编辑: 王惠群)