

# 肿瘤相关性炎症导致术后认知功能障碍的研究进展

陆燕 综述 陈家伟 缪长虹 审校

复旦大学附属肿瘤医院麻醉科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是患者在全身麻醉手术后出现的中枢神经系统损害, 其危险因素及诱发因素非常复杂, 具体机制尚不清楚。近年来, 炎症反应在POCD发生、发展中的作用越来越受到重视, 且有研究发现肿瘤引起的相关性炎症也起了重要作用。现以围术期炎症反应作为切入点, 对其在POCD发生、发展中的作用及围术期麻醉药物及麻醉方法对炎症反应及POCD的影响作一综述, 以期深入了解POCD的发生机制, 为肿瘤患者中POCD的高危人群麻醉药物和麻醉方法的选择提供理论依据和参考。

**[关键词]** 炎症; 术后认知功能障碍; 肿瘤; 麻醉

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.03.013

中图分类号: R730.56 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)03-0237-04

## Current progress on the relationship between inflammation and postoperative cognitive dysfunction

LU Yan, CHEN Jiawei, MIAO Changhong (Department of Anesthesiology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: MIAO Changhong E-mail: anesthesiology@hotmail.com

**[Abstract]** Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a serious central nervous system complication after general anesthesia and surgery. Its risk factors are very complex, and the mechanisms of POCD are still unclear. Recently, the role of inflammation, especially cancer related inflammation, in the development of POCD is of great interest. In this review, we focus on inflammation, and try to clarify the effect of anesthetics and anesthesia on inflammation and POCD. This review aimed to provide a theoretical basis of choosing appropriate anesthetics and anesthesia for these patients, especially the cancer patients, who are vulnerable to inflammation and POCD.

**[Key words]** Inflammation; Postoperative cognitive dysfunction; Tumor; Anesthesia

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指患者在手术或麻醉后出现精神错乱、焦虑、人格改变及记忆受损等, 常见于接受胸科手术、重大手术、急症手术后的老年患者, 在中青年患者中的发病也时有报道<sup>[1]</sup>。一项国外多中心调查显示, 1 218例年龄大于60岁的老年患者实施全身麻醉非心脏手术后1周内POCD的发病率为25.5%; 另一项国外研究结果显示, 即使在中年(40~60岁)非心脏手术患者中, 术后1周POCD的发生率也可高达19.2%,

术后3个月为6.2%<sup>[2]</sup>, 造成患者康复延迟、并发症增多、病死率增加、住院天数延长、住院费用增加等, 给社会和家庭带来很大的负担。目前, POCD的具体病理生理机制尚不明确。近年来, 大量文献提示围术期的疼痛<sup>[3]</sup>、感染、术前化疗<sup>[4]</sup>、肿瘤患者特殊的病理生理状态<sup>[5]</sup>等通过引起全身炎症反应与POCD的发生密切相关。

## 1 炎症反应在POCD发病机制中的作用

### 1.1 围术期炎症反应的高危因素

除了高龄因素是POCD明确的危险因素外, 术前患者存在的病理生理状态改变, 如术前的感染、非感染性因素, 使机体处于一个应激状态,

刺激脑内小胶质细胞的激活,释放出一系列的炎症因子<sup>[6]</sup>。而肿瘤患者作为一种特殊的人群,炎症反应不仅在肿瘤的发生、发展中起着重要作用,其特殊的病理生理状态也能引起炎症反应甚至加重原有的炎症状态,此外与肿瘤治疗密切相关的放化疗,尤其是与手术相关的新辅助放化疗会对患者的生理状态产生干扰,成为围术期炎症反应的高危因素<sup>[4]</sup>。除了患者自身的因素外,围术期的干预也与炎症反应密切相关,如吸入麻醉药七氟烷<sup>[7]</sup>以及全身麻醉<sup>[8]</sup>,另外手术本身的刺激能够引起患者血清中炎症细胞因子的明显增加,成为围术期炎症反应的高危因素。

## 1.2 围术期炎症反应诱发POCD的机制

### 1.2.1 促炎性细胞因子的增加

促炎性细胞因子是指在机体遭受伤害性刺激后,体内免疫细胞合成和分泌的对机体产生损害作用的一些细胞因子。围术期增加的促炎性细胞因子主要有IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和IL-6,这些因子不仅直接损害大脑神经元的功能,还进一步抑制大脑神经元的再生,进而导致认知功能障碍。动物<sup>[9]</sup>以及临床试验中<sup>[10]</sup>发现,认知功能障碍与这些促炎性细胞因子的浓度呈正相关,其浓度水平能够预测POCD的发生率<sup>[11]</sup>,阻断这些促炎性细胞因子的受体能够有效降低POCD的发生率。综合这些研究发现,这些促炎性细胞因子引起POCD的发生机制主要有以下几种:① PSD95(突触后密度蛋白)的早期丢失,引起突触密度减少进而引起脑内神经损伤<sup>[12]</sup>。② NF-KB信号通路的激活,产生级联效应,进一步引起促炎性细胞因子的产生<sup>[13]</sup>。③ 线粒体凋亡通路的激活,引起负责学习与记忆的海马神经细胞凋亡<sup>[14]</sup>。④ 引起诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric-oxide synthase, iNOS)的增加,释放具有神经毒性的自由基,造成神经细胞的死亡<sup>[15]</sup>。

### 1.2.2 抗炎性细胞因子的减少

诱发炎症的细胞因子和抗炎的细胞因子之间的动态的和不断的相互作用和平衡是人类免疫系统的重要组成部分,而炎症引起伤害性

的表现则主要是这一平衡的破坏,即促炎性细胞因子的增加而抗炎性细胞因子的减少。抑制炎症反应的细胞因子主要有IL-4和IL-10等,这些抗炎性细胞因子在免疫学中已被广泛研究,近年来越来越多的证据表明,这些抗炎性细胞因子与认知功能具有密切关系。研究发现,在具有神经退行性疾病的患者脑内IL-4的浓度较正常人明显下降<sup>[16]</sup>,另有研究发现,具有神经保护作用的因子如维生素D通过增加脑内IL-10的浓度来发挥神经保护作用<sup>[17]</sup>。除了浓度水平对认知功能产生影响外,这些抗炎性细胞因子神经保护作用的发挥与降低脑内促炎性细胞因子TNF- $\alpha$ 的水平以及促进脑内神经营养因子的产生密切相关<sup>[18]</sup>。

## 2 肿瘤对炎症及POCD的影响

### 2.1 肿瘤微环境对炎症及POCD的影响

研究证实肿瘤具有以下特征:自给自足生长信号、抗生长信号的不敏感、抵抗细胞死亡、潜力无限的复制能力、持续的血管生成、组织浸润和转移、避免免疫摧毁、促进肿瘤的炎症、促使细胞能量异常、导致基因组不稳定和突变<sup>[19]</sup>。可见炎症作为肿瘤的一个特征性微环境而存在。肿瘤微环境中主要的炎症因子来源是被成为巨噬细胞专化的白细胞,如在人乳头状病毒导致的肿瘤进展过程中,被称为B细胞的免疫细胞通过产生聚集于细胞外基质的抗体悄悄地汇集炎症<sup>[20]</sup>,形成肿瘤相关性炎症。此外,研究显示在慢性淋巴细胞白血病<sup>[21]</sup>、肺癌<sup>[22]</sup>等患者血浆中TNF- $\alpha$ 的水平明显高于正常人,发生POCD的风险也较正常人上升。可见炎症不仅是肿瘤的一个诱发因素,同时也与肿瘤所致的微环境改变有关。

### 2.2 术前放化疗对炎症及POCD的影响

放射治疗是实体肿瘤治疗的有效手段之一,术前放疗作为肿瘤根治的一种有效的辅助手段已被广泛应用于临床。放射导致的正常组织早期损伤主要表现为血管内皮细胞损伤、组织局部缺血缺氧及炎性反应等;晚期损伤主要表现为组织坏死及纤维化改变等<sup>[23]</sup>。有研究发现,放疗通过引起急性炎症反应与POCD存

在着一定的联系<sup>[24]</sup>。也有研究证实,与手术相关的术前化疗作为在手术之前的全身治疗方案,在乳腺癌、胃癌及肺癌等多种恶性肿瘤治疗中广泛应用,能够引起机体产生炎症反应,并在一定程度上增加了POCD的发生率<sup>[25]</sup>。

### 3 麻醉对炎症及POCD的影响

鉴于POCD的严重后果,人们试图通过干预手段降低其发生率。围术期麻醉方式的选择、管理及麻醉用药等能够影响炎症反应及POCD,如局部麻醉应激抑制不全、麻醉管理中出现麻醉偏浅、围手术期镇痛不完善等,都可能引起应激反应,而应激反应可进一步引起中枢神经炎症反应,进而对术后认知功能产生影响<sup>[26]</sup>。因此麻醉的干预成为降低POCD的一个有效手段。

#### 3.1 麻醉药物对围术期炎症反应及POCD的影响

许多研究证实,不同的麻醉药物对炎症及POCD的影响也不尽相同。丙泊酚是一种常用的静脉麻醉药。大量的研究表明,丙泊酚能够在一定程度上降低POCD的发生率。在对神经细胞的研究中发现,采用丙泊酚预处理细胞能够减少IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等促炎因子的生成,进而产生其神经保护作用<sup>[27]</sup>。临床研究也证实,使用丙泊酚进行麻醉与镇静较之七氟烷以及咪达唑仑,患者产生的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)明显较低,所致的炎症反应也较轻<sup>[7]</sup>。除常用麻醉药丙泊酚外,临床试验也证实,右美托咪定能够降低术后谵妄的发生率<sup>[28]</sup>。可见,不同的麻醉药物通过对炎症反应的不同影响能够导致不同的术后认知功能转归。

#### 3.2 麻醉方式对围术期炎症及POCD的影响

麻醉方式的选择也与炎症所致的术后认知的转归存在联系。在对胆囊切除术患者选用全凭静脉麻醉与静吸复合麻醉这两种麻醉方式进行比较的研究中发现,全凭静脉麻醉与静吸复合麻醉患者相比,术后血清中炎症细胞因子CRP与IL-6明显较低,而抗炎细胞因子IL-10则明显偏高<sup>[29]</sup>。另外,椎管内麻醉与全麻相

比,除了IL-2在全麻患者的血清中有所升高外,其他促炎以及抗炎因子的水平差异无统计学意义<sup>[8]</sup>。

#### 3.3 麻醉深度对围术期炎症及POCD的影响

麻醉深度监测对POCD的影响已经引起广泛的关注。术中常用的麻醉深度检测主要有脑电双频指数(bispectral index, BIS)、听觉诱发电位(auditory evoked potential index, AEPI)、电刺激循环反应和脑氧饱和度的变化等。张辉等<sup>[30]</sup>对行胃肠道恶性肿瘤手术的患者进行临床研究,依据不同的麻醉深度进行比较,结果显示,与术中BIS值维持在50~59相比,BIS值维持在30~39之间可降低术后认知功能障碍。在另一项临床研究中显示,BIS值维持在30~45之间能够通过降低围术期炎症反应来降低POCD的发生率<sup>[31]</sup>。另外,在单肺通气的手术中,脑氧饱和度的降低能够显著增加POCD的发生率<sup>[32]</sup>。可见,麻醉深度也与炎症所致的POCD的存在着联系。

## 4 总 结

综上所述,炎症反应在POCD的发生、发展中发挥了重要的作用。麻醉作为围术期医疗的重要组成部分也为POCD的干预提供了新的思路,尤其是肿瘤患者其特殊的微环境变化以及放疗所致的炎症反应状态,合理应用麻醉药物及方法可有效控制围术期炎症反应的进一步加重及降低POCD的发生率。

### [参 考 文 献]

- [1] BERGER M, NADLER J W, BROWNDYKE J, et al. Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly [J]. *Anesthesiol Clin*, 2015, 33(3): 517-550.
- [2] WANG W, WANG Y, WU H, et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 1908-1912.
- [3] BUCKLEY C D, GILROY D W, SERHAN C N. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation [J]. *Immunity*, 2014, 40(3): 315-327.
- [4] SURACE L, SCHEIFINGER N A, GUPTA A, et al. Radiotherapy supports tumor-specific immunity by acute inflammation [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(1): e1060391.
- [5] 崔巍,杜杰,杨敏,等.小鼠结肠癌肝转移模型的

- 建立及其炎症微环境分析 [J]. 中国癌症杂志, 2012(8): 566-572.
- [ 6 ] HOVENS I B, VAN LEEUWEN B L, NYAKAS C, et al. Postoperative cognitive dysfunction and microglial activation in associated brain regions in old rats [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2015, 118: 74-79.
- [ 7 ] NAKANUNO R, YASUDA T, HAMADA H, et al. Propofol for anesthesia and postoperative sedation resulted in fewer inflammatory responses than sevoflurane anesthesia and midazolam sedation after thoracoabdominal esophagectomy [J]. *Hiroshima J Med Sci*, 2015, 64(3): 31-37.
- [ 8 ] ZURA M, KOZMAR A, SAKIC K, et al. Effect of spinal and general anesthesia on serum concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines [J]. *Immunobiology*, 2012, 217(6): 622-627.
- [ 9 ] BARRIENTOS R M, HEIN A M, FRANK M G, et al. Intracisternal interleukin-1 receptor antagonist prevents postoperative cognitive decline and neuroinflammatory response in aged rats [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(42): 14641-14648.
- [ 10 ] SUN D, YANG L, WU Y, et al. Effect of intravenous infusion of dobutamine hydrochloride on the development of early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients via inhibiting the release of tumor necrosis factor- $\alpha$  [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741: 150-155.
- [ 11 ] ZHENG X U, MA Z, GU X. Plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  in adolescent idiopathic scoliosis patients serve as a predictor for the incidence of early postoperative cognitive dysfunction following orthopedic surgery [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1443-1447.
- [ 12 ] MIR S, SEN T, SEN N. Cytokine-induced GAPDH sulfhydration affects PSD95 degradation and memory [J]. *Mol Cell*, 2014, 56(6): 786-795.
- [ 13 ] JIANG P, LING Q, LIU H, et al. Intracisternal administration of an interleukin-6 receptor antagonist attenuates surgery-induced cognitive impairment by inhibition of neuroinflammatory responses in aged rats [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 982-986.
- [ 14 ] DOLL D N, RELICK S L, BARR T L, et al. Rapid mitochondrial dysfunction mediates TNF- $\alpha$ -induced neurotoxicity [J]. *J Neurochem*, 2015, 132(4): 443-451.
- [ 15 ] QIAO Y, LIU Z, YAN X, et al. Effect of intermittent hypoxia on neuro-functional recovery post brain ischemia in mice [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(4): 923-930.
- [ 16 ] ROJO A I, INNAMORATO N G, MARTIN-MORENO A M, et al. Nrf2 regulates microglial dynamics and neuroinflammation in experimental Parkinson's disease [J]. *Glia*, 2010, 58(5): 588-598.
- [ 17 ] TIAN A, MA H, CAO X, et al. Vitamin D improves cognitive function and modulates Th17/T reg cell balance after hepatectomy in mice [J]. *Inflammation*, 2015, 38(2): 500-509.
- [ 18 ] Gadani S P, Cronk J C, Norris G T, et al. IL-4 in the brain: a cytokine to remember [J]. *J Immunol*, 2012, 189(9): 4213-4219.
- [ 19 ] MANTOVANI A. Cancer: Inflaming metastasis [J]. *Nature*, 2009, 457(7225): 36-37.
- [ 20 ] DE VISSER K E, KORETS L V, COUSSENS L M. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(5): 411-423.
- [ 21 ] FERRAJOLI A, KEATING M J, MANSHOURI T, et al. The clinical significance of tumor necrosis factor- $\alpha$  plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2002, 100(4): 1215-1219.
- [ 22 ] 李高, 蔡仁中, 蔡用清. 肺癌患者血清中IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、NKG2D的表达及临床意义 [J]. *海南医学*, 2015(12): 1728-1731.
- [ 23 ] 刘琦, 孙勇, 邢星, 等. 放射导致的组织缺氧对正常组织损伤影响的研究进展 [J]. *中国癌症杂志*, 2014(12): 956-960.
- [ 24 ] SURACE L, SCHEIFINGER N A, GUPTA A, et al. Radiotherapy supports tumor-specific immunity by acute inflammation [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(1): e1060391.
- [ 25 ] 方军, 蔡淑女, 姜慧芳, 等. 术前化疗对老年肿瘤患者术后早期认知功能障碍的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(33): 2319-2323.
- [ 26 ] 李文瑶, 易斌. 麻醉与老年人手术后认知功能障碍研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(6): 650-653.
- [ 27 ] GUI B, SU M, CHEN J, et al. Neuroprotective effects of pretreatment with propofol in LPS-induced BV-2 microglia cells: role of TLR4 and GSK-3 $\beta$  [J]. *Inflammation*, 2012, 35(5): 1632-1640.
- [ 28 ] 沈健, 陈家伟, 尹华, 等. 右旋美托咪啶对术中镇静药量和术后谵妄的影响 [J]. *中国临床医学*, 2011(6): 838-841.
- [ 29 ] 杨柳. 两种不同麻醉方式对胆囊切除术患者炎症细胞因子的影响 [J]. *中国医药导刊*, 2015(2): 172-174.
- [ 30 ] 张辉, 冯胜江, 苏群, 等. 不同麻醉深度对老年患者术后认知功能障碍发生的影响 [J]. *中国医药科学*, 2014(23): 86-88.
- [ 31 ] 陈佳, 全承炫, 汤观秀, 等. 麻醉深度对中老年患者术后认知功能及外周血高迁移率族蛋白1的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(3): 238-242.
- [ 32 ] LI X M, LI F, LIU Z K, et al. Investigation of one-lung ventilation postoperative cognitive dysfunction and regional cerebral oxygen saturation relations [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(12): 1042-1048.

(收稿日期: 2016-08-02 修回日期: 2016-12-28)