

综 述

神经炎症与围术期神经认知障碍的研究进展

段 姣, 田 蜜综述, 李伟彦审校

【摘要】 神经炎症已成为神经系统并发症的一个重要标志,如围术期神经认知障碍(PND)。PND 是最近被推荐用于术前和术后认知障碍的总称,其特点为记忆、注意力、信息处理和认知灵活性等认知功能下降。PND 与更长的住院时间和更多治疗费用有关,PND 患者的死亡率和残疾率与非 PND 患者相比更高,造成了巨大的社会负担。然而,到目前为止 PND 的发病机制仍不明确,越来越多的研究证据表明神经炎症是 PND 的关键因素。文章主要对神经炎症在 PND 中发挥作用的分子细胞机制以及围术期神经认知障碍疾病的治疗方法进行综述。

【关键词】 神经炎症;围术期神经认知障碍;炎症因子;术后认知障碍

【中图分类号】 R749.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-8199(2020)02-0188-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.02.016

Review of neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders

DUAN Jiao, TIAN Mi reviewing, LI Wei-yan checking

(Department of Anesthesiology, Jinling Hospital, Nanjing School Clinical Medicine, Southern Medical University/General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Neuroinflammation has become a hallmark of neurological complications, such as perioperative neurocognitive disorders(PND). PND is a recently recommended overarching term for cognitive impairment in preoperative and postoperative, which is characterized as a decline in cognitive functions including memory, attention, information processing and cognitive flexibility. PND is associated with longer hospitalization and more treatment costs, mortality and disability rates in patients with PND are higher than those in non-PND patients resulting in a huge communal burden. However, the pathogenesis of PND is still unclear. Increasing evidence suggests that neuroinflammation is a key factor in PND. In this paper, we summarize the molecular and cellular mechanisms of neuroinflammation in PND, discuss two kinds of diseases of PND, and list some therapeutic methods under study.

【Key words】 neuroinflammation; perioperative neurocognitive disorders; inflammatory factors; post-operative cognitive disorders

0 引 言

围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)包括术前与术后出现的认知功能改变,如谵妄和持续时间较长的认知障碍(post-operative cognitive disorders, POCD)^[1]。PND 在老年患者中较为常见,患有 PND 的老年患者面临着痴呆甚至死亡等严重并发症的风险。高龄是其公认的

独立危险因素,随着人口老龄化,在未来几年内 PND 造成的健康和经济负担可能会增加^[1-2]。自 1955 年贝德福德第 1 次概述了 POCD 的症状以来,人们做了大量研究来确定 PND 的病因和治疗方法。然而,迄今只是确认了几个危险因素,PND 的病理生理机制仍未明确,虽然一些药物已经被用于治疗 PND 但疗效并不理想^[2]。

炎症是一种由伤害性刺激和环境所引发的适应性反应,如感染和组织创伤;在反应早期炎症能够帮助机体抵御外界伤害,然而如果促炎反应过度活跃破坏免疫平衡,就可能发展为全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[3]。细胞因子是炎症事件的关键调节因子,

基金项目:南京军区医药卫生科研基金(MS109)

作者单位:210002 南京,南方医科大学南京临床医学院(东部战区总医院)麻醉科[段 姣(医学硕士研究生)、田 蜜、李伟彦]

通信作者:李伟彦, E-mail: weiyanglee@sina.cn

是细胞对损伤和感染反应的媒介。根据临床研究数据显示 PND 患者术后的促炎细胞因子水平明显高于无 PND 的患者,且抑制细胞因子可逆转手术引起的认知障碍;这些结果支持了可通过抑制炎症事件来治疗 PND 这一假设^[3-4]。本文主要就神经炎症与围术期神经认知障碍的研究进展作一综述。

1 炎症因子

组织创伤或感染会引起外周和中枢白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、高迁移率蛋白族 1 ((high mobility group protein 1, HMGB 1) 等促炎细胞因子的释放。有研究用 C57BL/6 小鼠建立脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 诱导炎症模型做的实验显示全身性 IL-1 β 可致急性工作记忆功能障碍^[5-7]。IL-1 对海马神经元有较强的直接作用,能引起膜电位的过度激发和不可逆的损失,使神经元功能障碍,并可能导致神经元死亡,而用 IL-1 受体拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist, Il-1ra) 能防止机体出现 LPS 所致的记忆巩固障碍。TNF- α 能通过神经元表达的 TNF 受体 1 (直接影响突触可塑性,或通过星形胶质细胞-神经元信号间接影响突触可塑性。外周免疫激活产生的 CX3CR1^{high} 单核细胞经 TNF- α 依赖机制引起突触丢失和学习依赖的突触形成减少,导致学习任务缺陷^[8]。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 参与诱导长期增强,这是一种突触可塑性机制,是学习和记忆过程的基础^[9]。Zhang 等^[10] 研究结果显示精神分裂症患者 BDNF 与 TNF- α 之间存在负相关作用,另一项研究也表明 TNF- α 对海马 BDNF 的表达具有负调节作用,即 TNF- α 的增加会引起 BDNF 水平下降;而 BDNF 水平降低可能是老年人发生认知功能障碍的病理机制之一^[11]。另外, TNF- α 作用于 IL-1 β 上游,单剂量抗 TNF 单克隆抗体能有效干扰 IL-1 依赖的放大机制,并使认知功能正常化^[12]。这些临床前结果和临床研究证明抗 TNF 抗体预防外科手术所致认知功能减退具有独特的治疗潜力。

IL-1 和 TNF- α 水平升高可引起后续级联反应诱导产生 IL-6,其含量水平与组织损伤程度呈正相关。一项荟萃分析 (Meta-analysis) 分析显示 IL-6 是与人类抑郁症和执行功能障碍相关性最强的炎症细胞因子^[13]。一个前瞻性研究则提出较高水平的 IL-6

预测了较差的选择性注意力和注意力转换测试结果^[14]。Maciel 等^[15] 回顾性队列研究中表明出院时循环中 IL-6 和 IL-10 浓度升高与 ICU 患者发生长期认知功能障碍有关。这些研究提示减少循环中 IL-6 水平是预防围术期神经认知障碍的一个重要靶点。HMGB 1 是一种非组蛋白核蛋白,主要位于细胞核在转录调控中起作用。然而,细胞外 HMGB 1 是一种促炎细胞因子,是脓毒症的晚期介质。氧化的 HMGB 1 能与 Tol 样受体 4 (Toll-like receptors-4, TLR 4) 和晚期终产物糖基化受体 (the receptor of advanced glycation endproducts, RAGE) 结合, TLR 和 RAGE 信号均可导致下游 NF- κ B 的激活,随后引起 TNF 表达/释放增加。有研究表明 HMGB 1 通过 TLR 4 和 RAGE 来损害小鼠记忆行为^[16-17]。Vacas 等^[18] 的实验结果显示注射 HMGB 1 可导致认知功能下降,其在术后记忆障碍中起着关键作用。HMGB 1 选择性抑制剂能防止认知功能损害,还可减少老年小鼠海马神经炎症,预防 POCD^[19]。

2 神经炎症

2.1 血脑屏障受损

血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 是脑实质与脑循环之间高度选择性、动态的生物界面,由毛细血管内皮、胶质细胞和基膜构成。可限制有害物质和免疫细胞进入大脑内,保护大脑免受免疫损伤。BBB 的破坏被认为是神经炎症的特征性标志之一^[20-21]。手术创伤后,天然免疫系统以 NF- κ B 依赖的方式激活,引起多种促炎介质的释放,如 TNF- α , 最终导致 BBB 受损^[22]。BI 等^[23] 研究结果显示手术和麻醉会使脑血管中基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9) 活性增加,通过降低 BBB 紧密连接的主要成分 (紧密连接蛋白-5、闭合蛋白) 的表达来增加 BBB 通透性,使促炎症介质/细胞进入大脑,导致神经炎症和学习记忆障碍。一项动物实验研究显示胫骨骨折手术可导致与炎症反应和 BBB 不稳定有关的认知障碍,而肥大细胞稳定剂能抑制这一效应,提示应激状况下激活的肥大细胞通过促进 BBB 破坏来介导手术诱导的认知功能障碍^[24]。由于 BBB 完整性受到破坏,外周细胞因子可直接进入脑区损伤神经元。除此之外,外周炎症也可通过主动转运细胞因子、激活内皮细胞受体触发炎症因子向脑内释放以及外周单核细胞或淋巴细胞在脑中浸润等机制诱发神经炎症^[25-26]。

BBB 中内皮细胞在外周炎症刺激下引起的活化和功能紊乱被认为是神经炎症发展的初始事件,而且 BBB 破坏和内皮细胞活动还可驱动胶质细胞的激活。

2.2 胶质细胞激活 神经炎症是由中枢神经系统中各种胶质细胞和外周免疫细胞参与的一个复杂而有序的过程,通常由反应性小胶质细胞和星形胶质细胞通过分泌促炎症细胞因子介导。小胶质细胞(microglia, MG)是脑内的常驻免疫细胞,过度激活与许多神经系统疾病的记忆丧失、认知受损和行为障碍有关^[27]。有研究表明组织蛋白酶 C (cathepsin-C, CatC) 诱导 MG 表达 NR2B 基因,进一步激活钙离子(calcium, Ca²⁺) 依赖的蛋白激酶 C/P38 蛋白蛋白/NF-kB 通路,促进 MG 极化导致神经炎症加重。MG 中 CatC 与炎症因子的相互作用可能是中枢神经系统持续性神经炎症的主要原因之一^[28]。异氟醚通过激活 IL-1b 而损害长期空间参考记忆和海马依赖的学习记忆,米诺环素通过抑制炎症和小胶质细胞活化而具有神经保护作用^[29]。星形胶质细胞是神经血管单元的重要组成部分,是外周和中枢神经系统之间的一个关键界面。S100B 蛋白是 S100 蛋白家族的成员,主要表达于星形胶质细胞。研究表明,S100B 蛋白水平增加能以 RAGE 依赖方式上调小胶质细胞环氧合酶-2(COX-2)的表达,而 COX-2 抑制剂能抑制神经炎症,改善阿茨海默症患者认知功能。S100B 与 RAGE 相互作用可导致术后认知功能下降^[30]。有研究显示手术会引起胶质酸性纤维蛋白(gliofibrillary acidic protein, GFAP)和水通道蛋白(Aquaporin, aqp4)表达减少,并可能会显著影响星形胶质细胞功能,从而破坏包括认知在内的高级脑功能的神经回路^[31]。

手术创伤或感染可引起大脑氧化应激和神经炎症。海马在学习和记忆中起着重要的作用,表达高密度细胞因子受体,使其易受神经炎症的影响^[32-33]。炎症活动中产生的 IL-1b 增加海马中被激活的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyll aspartate specific proteinase, caspase3, 并降低 CA1 区神经元密度,最终导致海马的神经变性和细胞死亡^[34]。神经炎症和氧化应激会引起突触功能障碍、神经元凋亡、神经形成受损等有害的结构功能改变。

3 神经炎症引起的围术期神经认知功能障碍疾病

3.1 POD POD 是一种临床综合征,其特征是

注意力、意识、认知功能、精神活动和睡眠-觉醒周期发生急性变化。POD 通常发生在手术后 24~72 h,发病率为 15%~25%,在具有较高风险的手术中高达 50%,如心脏手术^[35-36]。谵妄的总风险可以被概念化为外部因素(如手术的生理应激)和内在因素(如痴呆)之间的相互作用^[37]。谵妄患者需要更多的机构护理,有证据显示 POD 可能与长期认知功能下降有关。虽然 POD 的危害较大,但到目前为止还没有明确的病理机制。神经元老化、神经炎症、神经递质失衡、神经内分泌激活、大脑网络连接改变是 POD 最突出的几个神经病理机制^[37-38]。

3.2 POCD POCD 为术后一系列中枢神经功能障碍,在老年人和本身存在神经认知障碍的患者中较为常见,起病时间通常在手术后数周至数月,其主要特征为神经心理学上的认知基线下降,并可能不会回归到术前水平^[39]。据报道 POCD 降低了患者的生活质量,延长了住院时间,并对患者的康复过程产生了负面影响。虽然已经确认了高龄、手术严重程度、麻醉的实施、并发症的发生、预先存在的认知障碍等是 POCD 的危险因素,但 POCD 的病理机制仍不明确,也无研究出有效治疗。许多临床前研究和临床研究表明,手术创伤及其并发症所引起的炎症反应是 POCD 发展的关键机制,所以减少炎症事件和围手术期应激反应可能会阻止 POCD 的发展^[40-41]。

4 治 疗

由于神经炎症与围术期神经并发症密切相关,因此一些研究调查了类固醇和非甾体抗炎药物的疗效^[6]。有临床试验表明地塞米松对炎症的抑制作用可以用来预防认知功能障碍,接受地塞米松治疗的那组患者认知功能的恢复更为迅速^[42]。帕瑞昔布是一种选择性环氧合酶(COX)-2 抑制剂,因其具有较强的抗炎镇痛作用,被广泛应用于围手术期镇痛技术。有 Meta 分析显示帕瑞昔布在术后 7 d 内能有效治疗早期 POCD,并在术后 2 d 内降低 IL-6 和 S100B 的浓度。帕瑞昔布组的吗啡、芬太尼、曲马多的用量低于对照组,减少麻醉药带来的认知风险^[43]。右美托咪啶是一种 α_2 肾上腺素受体激动剂,有证据支持右美托咪啶在动物模型中的抗炎和免疫调节作用,几项临床研究表明右美托咪啶与安慰剂相比,在减少术后谵妄方面取得了良好的

效果^[44]。在各种脑损伤实验模型中,他汀类药物具有神经保护作用,应用他汀类药物可降低围术期认知障碍的发生率^[45]。头孢唑啉具有直接的抗炎作用,并能减轻手术引起的小鼠术后记忆和学习障碍,但是会引起肠道菌群紊乱。口服甘草酸可通过抑制 HMGB 1,减轻老年小鼠海马神经炎症和阿尔茨海默病相关病理改变,预防术后认知功能损害^[46]。

5 结 语

全球卫生保健的改善导致老年人口稳步增加,随着人口年龄的增长,越来越多老年人接受更频繁的手术治疗。有相当比例的老年人在住院期间发生 PND,神经炎症反应已被证明在 PND 中起着至关重要的作用。目前关于 PND 的机制尚在探索阶段,一些治疗进展在临床试验中效果有限。PND 的防治需要外科医师、麻醉医师和病人及家属密切合作,通过在围手术期采用循证医学推荐的一系列优化措施,加速术后恢复,缩短住院时间,降低发病率。

【参考文献】

[1] Liu Y, Yin Y. Emerging Roles of Immune Cells in Postoperative Cognitive Dysfunction [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 6215350.

[2] Ni P, Dong H, Wang Y, *et al.* IL-17A contributes to perioperative neurocognitive disorders through blood-brain barrier disruption in aged mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 332.

[3] Subramanian S, Terrando N. Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders, Anesth [J]. *Analg*, 2019, 128(4): 781-788.

[4] Ruslan M. Origin and physiological roles of inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 428-435.

[5] 尹昌浩, 郭艳芹, 韩 璿, 等. 轻度认知障碍的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2012, 25(9): 977-980.

[6] 钱志峰, 毛发江, 徐 磊, 等. 右美托咪定联合地佐辛镇痛方案对腹腔镜胆囊切除术患者的镇痛、炎性细胞因子及术后认知功能的影响探究[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(2): 187-189.

[7] Skelly DT, Griffin EW, Murray CL, *et al.* Acute transient cognitive dysfunction and acute brain injury induced by systemic inflammation occur by dissociable IL-1-dependent mechanisms[J]. *Mol Psychiatry*, 2019: 1533-1548.

[8] Garré JM, Silva HM, Lafaille JJ, *et al.* CX3CR1+ monocytes modulate learning and learning-dependent dendritic spine remodeling via TNF- α [J]. *Nat Med*, 2017, 23(6): 714-722.

[9] Bo C, Tianpeng Z, Linyuan Q, *et al.* Strong Association between Plasma Dipeptidyl Peptidase-4 Activity and Impaired Cognitive

Function in Elderly Population with Normal Glucose Tolerance [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017(9): 247.

[10] Terrando N, Monaco C, Ma D, *et al.* Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010. 107(47): 20518-20522.

[11] Zhang C, Fang X, Yao P, *et al.* Metabolic adverse effects of olanzapine on cognitive dysfunction: A possible relationship between BDNF and TNF- α [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 81: 138.

[12] Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, *et al.* Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 55(1): 1-12.

[13] Bickford D, Morin RT, Catalinotto D, *et al.* Screening for Executive Dysfunction in Late Life Depression: Utility of Trail Making Test and Self-Report Measures [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2018; 1091-1094.

[14] Maciel M, Benedet SR, Lunardelli EB, *et al.* Predicting Long-term Cognitive Dysfunction in Survivors of Critical Illness with Plasma Inflammatory Markers: a Retrospective Cohort Study[J]. *Mol Neurobiol*, 2018: 1-5.

[15] Mazarati A, Maroso M, Iori V, *et al.* High-mobility group box-1 impairs memory in mice through both toll-like receptor 4 and Receptor for Advanced Glycation End Products [J]. *Exp Neurol*, 2011, 232(2): 143-148.

[16] Festoff B W, Sajja R K, Van Dreden P, *et al.* HMGB1 and thrombin mediate the blood-brain barrier dysfunction acting as biomarkers of neuroinflammation and progression to neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 194.

[17] Vacas S, Degos V, Tracey K J, *et al.* High-mobility Group Box 1 Protein Initiates Postoperative Cognitive Decline by Engaging Bone Marrow - derived Macrophages[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(5): 1160-1167.

[18] Kong ZH, Chen X, Hua HP, *et al.* The Oral Pretreatment of Glycyrrhizin Prevents Surgery-Induced Cognitive Impairment in Aged Mice by Reducing Neuroinflammation and Alzheimer's-Related Pathology via HMGB1 Inhibition [J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 63(3-4): 385-395.

[19] Zhu H, Liu W, Fang H, *et al.* Inflammation caused by peripheral immune cells across into injured mouse blood brain barrier can worsen postoperative cognitive dysfunction induced by isoflurane [J]. *BMC Cell Biol*, 2018, 19(1).

[20] Rosczyk HA, Sparkman NL, Johnson RW, *et al.* Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery [J]. *Exp Gerontol*, 2008, 43(9): 840-846.

[21] 李 睿, 刘 扬, 陈伟红, 等. 神经结构影像学在认知障碍中的应用[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(7): 773-777.

[22] Bi J, Shan W, Luo A, *et al.* Critical role of matrix metallopeptid-

- ase 9 in postoperative cognitive dysfunction and age-dependent cognitive decline[J]. *Oncotarget*, 2015, 8(31):51817-51829.
- [23] Zhang S, Dong H, Zhang X, *et al.* Cerebral mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by promoting blood brain barrier disruption[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 298:158-166.
- [24] Henry CJ, Huang Y, Wynne AM, *et al.* Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1 β and anti-inflammatory IL-10 cytokines[J]. *Brain Behav Immun*, 2009, 23(3):309-317.
- [25] Bulzacka E, Boyer L, Schürhoff F, *et al.* Chronic Peripheral Inflammation is Associated With Cognitive Impairment in Schizophrenia: Results From the Multicentric FACE-SZ Datasets[J]. *Schizophr Bull*, 2016, 26(5): S499.
- [26] Fitch MT, Silver J. Activated Macrophages and the Blood - Brain Barrier: Inflammation after CNS Injury Leads to Increases in Putative Inhibitory Molecules[J]. *Exp Neurol*, 1997, 148(2):587-603.
- [27] Ottum PA, Gabriel A, Reyes LI, *et al.* Opposing Roles of Interferon-Gamma on Cells of the Central Nervous System in Autoimmune Neuroinflammation[J]. *Front Immun*, 2015, 6:539.
- [28] Wang HL, Liu H, Xue ZG, *et al.* Minocycline attenuates postoperative cognitive impairment in aged mice by inhibiting microglia activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(9):1632-1639.
- [29] Li RL, Zhang ZZ, Peng M, *et al.* Postoperative impairment of cognitive function in old mice: a possible role for neuroinflammation mediated by HMGB1, S100B, and RAGE[J]. *J Surg Res*, 2013, 185(2):815-824.
- [30] Femenía T, Giménez-Cassina A, Codeluppi S, *et al.* Disrupted neuro-glial metabolic coupling after peripheral surgery[J]. *J Neurosci*, 2017, 38(2): 452-464.
- [31] Dong P, Zhao J, Li N, *et al.* Sevoflurane Exaggerates Cognitive Decline in a Rat Model of Chronic Intermittent Hypoxia by Aggravating Microglia-Mediated Neuroinflammation via Downregulation of PPAR- γ in the Hippocampus[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 347: 325-331.
- [32] Terrando N, Monaco C, Ma D, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(47): 20518-20522.
- [33] Zhang Z, Yuan H, Zhao H, *et al.* PPAR γ activation ameliorates postoperative cognitive decline probably through suppressing hippocampal neuroinflammation in aged mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 43:53-61.
- [34] Chaiwat O, Chanidnuan M, Pancharoen W, *et al.* Postoperative delirium in critically ill surgical patients: incidence, risk factors, and predictive scores[J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 39.
- [35] Berian JR, Zhou L, Russell MM, *et al.* Postoperative Delirium as a Target for Surgical Quality Improvement[J]. *Ann Surg*, 2017, 268(1):93-99.
- [36] Chaiwat O, Chanidnuan M, Pancharoen W, *et al.* Cognitive and functional status predictors of delirium and delirium severity after coronary artery bypass graft surgery: an interim analysis of the Neuropsychiatric Outcomes After Heart Surgery study[J]. *Int Psychogeriatrics*, 2019, 27(12):1929-1938.
- [37] Skvarc DR, Berk M, Byrne LK, *et al.* Post-Operative Cognitive Dysfunction: An exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 84:116-133.
- [38] Xin Y, Liu H, Zhang P, *et al.* Molecular hydrogen inhalation attenuates postoperative cognitive impairment in rats[J]. *Neuroreport*, 2017, 28(11):694-700.
- [39] O'Brien H, Mohan H, Hare CO, *et al.* Mind Over Matter? The Hidden Epidemic of Cognitive Dysfunction in the Older Surgical Patient[J]. *Ann Surg*, 2016, 265(4):677-691.
- [40] Hovens IB, Schoemaker RG, Zee EAVD, *et al.* Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(7):1169-1179.
- [41] Valentin LSS, Pereira VFA, Pietrobon RS, *et al.* Effects of Single Low Dose of Dexamethasone before Noncardiac and Nonneurologic Surgery and General Anesthesia on Postoperative Cognitive Dysfunction—A Phase III Double Blind, Randomized Clinical Trial[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0152308.
- [42] Huang S, Hu H, Cai YH, *et al.* Effect of parecoxib in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2019, 98(1): e13812.
- [43] Carr ZJ, Cios TJ, Potter KF, *et al.* Does Dexmedetomidine Ameliorate Postoperative Cognitive Dysfunction? A Brief Review of the Recent Literature[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(10):64
- [44] Heyer EJ, Mergeche JL, Bruce SS. Statins Reduce Neurologic Injury in Asymptomatic Carotid Endarterectomy Patients[J]. *J Vasc Surg*, 2013, 58(1):277.
- [45] 陈卫兵, 蒲红, 黄丽娜, 等. 早期应用辛伐他汀治疗急性冠状动脉综合征临床观察及对炎症因子的影响[J]. *东南国防医药*, 2003, 5(5):330-332.
- [46] 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.

(收稿日期:2019-09-16; 修回日期:2019-10-10)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕铮烽)