

神经炎症对术后认知功能障碍影响的研究进展

赵彩霞, 贾珍*

青海大学附属医院麻醉科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月1日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年6月7日

摘要

术后认知功能障碍是外科手术的并发症, 在老年人和已存在认知障碍的患者中很常见。近年来的研究表明手术和麻醉引起的神经炎症是POCD发展的主要因素之一。此外, 大量的文献侧重于识别POCD发展的潜在危险因素, 以及根据神经炎症假说确定候选治疗方法。本文总结和归纳了神经炎症在POCD中可能的作用机制以及基于此所提出的干预疗法, 旨在为术后认知功能障碍的预防及治疗提供一定的临床参考, 优化术中管理并改善预后。

关键词

神经炎症, 术后认知功能障碍, 防治策略

Research Progress on the Effect of Neuroinflammation on Postoperative Cognitive Dysfunction

Caixia Zhao, Zhen Jia*

Anesthesiology Department, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 1st, 2024; accepted: Mar. 8th, 2024; published: Jun. 7th, 2024

Abstract

Postoperative cognitive dysfunction is a complication of surgical procedures and is common in the elderly and patients with pre-existing cognitive impairment. In recent years, studies have shown that neuroinflammation caused by surgery and anesthesia is a major factor in the development of POCD. In addition, a large body of literature focuses on identifying potential risk factors for the

*通讯作者。

development of POCD, as well as identifying candidate treatments based on the neuroinflammation hypothesis. In this paper, we summarize the possible mechanism of neuroinflammation in POCD and the proposed intervention therapy based on this, aiming to provide certain clinical reference for the prevention and treatment of POCD, optimize intraoperative management and improve prognosis.

Keywords

Neuroinflammation, Postoperative Cognitive Dysfunction, Prevention and Treatment Strategy

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)是术后出现的中枢神经系统并发症,指手术后认知能力从基线显著降低,并存在多个核心神经认知领域的细微缺陷,包括执行功能,注意力,语言记忆,精神运动速度和视觉空间抽象。POCD 可导致长期的认知缺陷,影响总体发病率和死亡率,增加医院费用[1]。目前预期寿命正在增加,预期到 2025 年,60 岁以上的人口比例将超过 21.8%,接受手术治疗的高龄患者数量也迅速增加[2]。而高龄则是 POCD 最重要的危险因素[3]。手术麻醉引起的神经炎症是 POCD 发展的关键因素,患者在手术后,全身循环系统和中枢神经系统中的促炎细胞因子水平升高,并且这与认知能力下降的程度有关[4]。然而,炎症与 POCD 之间的具体关系仍然未知,对治疗开发的转化较少,没有既定的预防或改善疗法。因此明确其发病机制对 POCD 的预防及治疗具有重要意义。

2. POCD 发生机制

大量研究表明,POCD 与多种机制有关,包括手术创伤引起的外周和/或神经炎症、氧化应激损伤、激素稳态(如皮质醇)的变化、麻醉药物毒性等[5] [6] [7]。其中,神经炎症在 POCD 发生、发展中的作用已得到越来越多的认可。炎症反应是生物体的一种保护性生理反应,旨在消除有害刺激并启动组织愈合过程。手术创伤造成的外周炎症通过破坏血脑屏障(BBB),激活小胶质细胞引发进一步的中枢神经系统炎症和脑损伤[8]。当神经炎症长时间存在时,可以超越生理控制的界限,并产生有害影响,包括分泌过多促炎细胞因子、增加氧化应激和造成附近神经元死亡,进而导致神经活动功能破坏,从而导致 POCD 发生[9]。并且这种破坏会在手术和神经炎症消退后持续很长时间,加速神经认知虚弱人群的认知能力下降。相关研究表明,围手术期肠道菌群的失衡会通过肠脑连接刺激神经炎症的发生[10]。此外,据报道,疼痛[11]、围术期睡眠障碍[12]和麻醉药物[13]的影响也与围手术期神经炎症有关。同时,神经炎症会改变神经递质的平衡,加剧线粒体功能障碍,并促进氧化应激损伤[14]。总而言之,神经炎症通过复杂的过程促进 POCD 的发展。

3. 术后神经炎症发生机制

既往研究发现,中枢神经系统炎症因子水平的升高,与外周血中炎症因子水平呈正相关,这表明外周炎症可能是导致神经炎症发生的原因[15] [16]。目前为止,许多基础研究和临床研究已经验证了这一观点。外周炎症通过各种途径或机制引起中枢神经系统炎症,包括破坏 BBB 完整性、直接进入 CNS、刺

激内皮细胞释放促炎因子、激活胶质细胞、淋巴清除功能障碍、刺激下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴等。

3.1. 炎症介质进入神经系统的途径

促炎细胞因子可以通过破坏血脑屏障或其他几种途径进入中枢神经系统。

3.1.1. 血脑屏障的破坏

血脑屏障(Blood Brain Barrier, BBB)是脑细胞与脑循环之间具有高度选择性通过能力的动态界面,由毛细血管内皮及其细胞间紧密连接、神经胶质膜和基膜构成。可防止有害物质和免疫细胞进入大脑内,维持内环境的相对稳定。BBB 的损害被认为是神经炎症的环节之一。BBB 完整性的破坏促进外周炎症细胞因子和免疫细胞进入中枢神经系统,导致神经炎症的进展[17] [18]。

血管内皮细胞(EC)作为 BBB 的主要成分,是引发 BBB 损害的一个重要靶点。TNF- α 是一种强大的促炎因子,对免疫系统的大多数细胞具有刺激活性。研究表明其可作用于 EC,并可以通过 NF- κ B 途径引起血脑屏障的损伤[19];另外,外周炎症细胞因子会导致 EC 上粘附分子的表达上调,包括血管细胞粘附分子 1 (VCAM-1)、细胞间粘附分子 1 (ICAM-1)和 E-选择素,这使得外周免疫细胞转运到中枢神经系统[20]。脑微血管内皮细胞糖萼(Cerebral Microvascular Endothelial Glycocalyx, CeGC)是维持血脑屏障完整性和功能的重要物质,衰老和炎症引起的 CeGC 下降和恶化也可以破坏血脑屏障的完整性,并导致与认知障碍相关的疾病发作[21]。此外,基质金属蛋白酶(MMP)是紧密连接蛋白(TJP)的重要调节因子,与中枢神经系统的完整性密切相关。有研究表明,帕金森模型老年小鼠血浆和海马中 MMP-2/-9 的表达均增加,MMP-2/-9 可能通过增加 BBB 通透性引起神经炎症导致老年小鼠的神经退行性改变[22]。相关临床研究包括神经外科术后颅内感染患者脑脊液中 IL-1 β 、IL-6 和 MMP-9 表达水平显著升高,可能参与了颅内感染血脑屏障功能损伤的病理过程[23]。

3.1.2. 炎症介质进入神经系统的其他途径

在血脑屏障完整的情况下,促炎细胞因子可直接通过脑室周围区域或主动转运进入中枢神经系统[24]。其次,细胞因子可以介导一些非破坏性的血脑屏障变化。相关研究表明,IL-1 可以刺激血脑屏障内皮细胞上的激素受体,从而促进促炎介质(包括 TNF、IL-6、IL-1 和 PGE 2)释放到脑实质中[25]。另外,外周炎症介质可通过外周单核细胞和 T 淋巴细胞的活化并渗透进入脑实质[24]。

3.2. 神经炎症反应

3.2.1. 胶质细胞活化

小胶质细胞是中枢神经系统中主动免疫防御的主要形式,一般处于静息状态[26]。然而,当抗炎和促炎信号的平衡被破坏时,小胶质细胞会被慢性激活,导致促炎因子的过度产生和神经退行性变化的进展(例如神经元萎缩和功能丧失) [27]。在炎症条件下它们可以被激活并分为两种相反的类型: M1 和 M2,它们分别产生细胞毒性和神经保护作用[28]。小胶质细胞作为手术创伤后引起神经炎症的初始反应者,会释放大量的单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1),这有助于将单核细胞吸引到中枢,并启动炎症反应[29]。同时,当小胶质细胞被激活后会释放不同类型的炎症因子,这些炎症因子会促进星形胶质细胞的激活和神经元的损伤。星形胶质细胞是大脑中最常见的神经胶质细胞,最初被认为是支持细胞。星形胶质细胞对中枢神经系统驻留和中枢神经系统募集的外周免疫细胞分泌的促炎细胞因子做出反应,从而调节整个中枢神经系统邻近细胞的反应[30]。此外,活化的小胶质细胞和星形胶质细胞可以产生活性氧(ROS),这是对抗微生物感染的重要防御机制,但会导致神经退行性变[31]。更有研究表明,血脑屏障的破坏也受到星形胶质细胞和小胶质细胞相互作用的影响[32]。

3.2.2. 淋巴清除功能障碍

淋巴清除可促进脑脊液(CSF)和间质液(ISF)的交换, 从而促进中枢神经系统中各种有毒废物的清除。淋巴清除将蛋白质及代谢废物排入颈部淋巴系统。该过程取决于在与脑毛细血管相邻的星形胶质细胞末端脚上高密度表达的 AQP4 通道[33]。然而, IL-1、IL-2、IL-6、TNF- α 会降低 AQP4 极化并诱导淋巴清除功能障碍。因此, 炎症环境会引发淋巴清除功能障碍, 并导致有毒产物、细胞因子或炎症相关趋化因子更容易到达中枢神经系统。这种状态会产生恶性循环, 加剧神经炎症。

3.2.3. 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴

脑肥大细胞(BMC)在神经炎症和 POCD 中是必不可少的, 因为它们在神经炎症和 POCD 中充当初始应答者和微环境传感器。手术应激可诱发下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH), 进而影响 BMC 的激活[15], BMC 可以通过接触并迅速释放组胺和胰蛋白酶等活性物质来激活相邻的神经胶质细胞, 并促进炎症介质的释放[34]。

4. 其他与神经炎症有关的因素

4.1. 围手术期肠道菌群失衡

许多研究表明, 肠道微生物群通过维持 CNS 中的免疫平衡来调节脑功能[35]。菌群失调是致病菌和有益菌之间的肠道失衡, 可受饮食、药物和应激事件的影响。菌群失调可对内皮细胞造成损伤, 使细胞间紧密连接中断并导致肠道屏障完整性丧失, 从而导致外周炎症反应, 进而使得神经胶质细胞活化并引起神经炎症。其中, 炎症小体作为连接肠道微生物群和神经炎症的重要介质, 可被手术创伤激活, 从而导致肠道微生物群组成的改变, 将肠道微生物群转变为促炎表型, 最终导致神经炎症和神经退行性变。有研究表明, 减少小胶质细胞中 NLRP3 炎症小体可减轻神经炎症和认知功能障碍[10]。除此之外, 肠道微生物群还可以通过微生物组成或代谢物(包括淀粉样蛋白、胆汁酸、SCFA 和支链氨基酸)直接调节免疫和炎症[36]。由此可见, 平衡的微生物群对于肠道免疫和全身免疫的稳态至关重要, 而肠道微生物群的功能障碍可能会增加对全身感染的易感性。

4.2. 疼痛

围手术期疼痛可导致认知障碍, 这与无菌性炎症有关。相关研究显示, 运用干预因素进行超前镇痛的老患者术后炎症指标较未干预组低(包括 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β), 且短期认知功能下降较未干预组小[37][38]。手术创伤诱导全身炎症和疼痛, 激活神经胶质细胞, 特别是激活的星形胶质细胞, 释放信号分子, 随后导致持续疼痛和促炎因子释放增加[39]。疼痛和神经炎症之间的正反馈回路促进了神经系统的炎症反应。

4.3. 围手术期睡眠障碍

已有证据表明, 神经炎症和认知障碍与睡眠障碍有关[40]。围手术期睡眠障碍主要表现为患者的总睡眠时间减少、睡眠时间碎片化、昼夜节律紊乱等。手术和麻醉可破坏昼夜节律, 导致生物钟基因受到抑制, 并可加剧神经炎症。研究表明, 睡眠中断可上调海马体中促炎细胞因子的表达, 抑制褪黑素的分泌, 促进小胶质细胞的激活, 从而损害认知能力[41]。围术期睡眠障碍和神经炎症协同作用导致 POCD 进一步恶化。

4.4. 麻醉药物

越来越多的证据表明 POCD 是由手术操作和麻醉的综合影响引起的。一些研究已表明麻醉药物可影

响发育大脑中神经胶质细胞的表型并调节其活化, 从而对 CNS 产生有利或不利影响。阿片类药物可与小胶质细胞上的各种受体相互作用, 促进其活化并促进 NO 和促炎性细胞因子的释放, 产生神经毒性作用[13]。研究表明, 重复的丙泊酚暴露促进了 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体的激活, 进而诱发了老年大鼠神经炎症和认知障碍[42]。与之相反, 丙泊酚可通过抑制炎症反应与海马细胞凋亡缓解老年大鼠神经受损状况, 并与 PI3K/Akt/Mtor 信号通路激活有关[43]。因此, 丙泊酚对神经细胞的影响可能存在剂量依赖性, 并且有多种分子机制的参与。七氟烷麻醉可增加海马体内 IL-6、TNF- α mRNA 水平, 并使 JNK 磷酸化水平升高, 从而可诱导新生小鼠神经炎症和海马神经元凋亡增加[44]。异氟烷可诱导炎症的主要调节因子 NF- κ B 的激活, 增加 IL-6、IL-1 β 、TNF- α , 并与认知功能障碍风险增加有关[45]。麻醉药物的使用与 POCD 的发生发展紧密相关, 临床应选择合适的麻醉药物, 以降低老年患者 POCD 的发生率, 促进术后快速康复。

5. 神经炎症与 POCD

在临床前和人体模型中, 均观察到手术后脑脊液中炎症标志物水平升高, 并且与认知功能直接相关[46]。在不同的大脑区域, 特别是在海马中, 多种细胞和因子的协同作用导致的神经元损伤和功能障碍是神经炎症导致 POCD 的主要原因。海马体是已知介导情绪和认知的区域, 且该区域包含最大密度的炎症受体, 使其特别容易受到炎症的不利影响。此外, 临床研究表明, 手术后认知功能下降的患者海马体积减少, 海马体积减少与认知能力下降成正比[47]。神经元损伤包括突触可塑性降低、轴突变性和结构损伤、树突棘丢失、神经传递受损、神经元死亡等。神经炎症通过多种炎症相关信号通路激活小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞。活化的胶质细胞释放促炎细胞因子和活性氧, 促进细胞凋亡, 增加错误折叠和致病蛋白的沉积, 影响神经递质传递, 最终导致神经元损伤和 POCD。受损的神经元还通过各种途径促进胶质细胞的进一步激活, 形成恶性循环。

6. 炎症抑制剂在 POCD 中的作用

最近大量研究支持了抗炎药在 POCD 中的有益作用。因此, 识别神经炎症生物标志物和实施抗炎治疗有望成为 POCD 诊断和治疗的关键方法。例如, 减轻外周炎症反应、改善血脑屏障功能、胶质细胞活化的特异性拮抗剂、调节肠道微生物群的药物、改善疼痛、恢复昼夜节律以及使用神经毒性相对较低的麻醉剂都是缓解术后神经炎症恶化和减少 POCD 发生的潜在靶向方法。

非甾体类抗炎药抑制 COX-2, 减少能促进炎症反应的前列腺素的合成。尽管流行病学研究表明, 长期服用非甾体类抗炎药(Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAID)的患者痴呆发病率降低, 但随机临床试验未能证明其疗效[48]。这主要归因于这些随机对照试验的规模局限性, 非甾体抗炎药治疗的持续时间和剂量的限制等。 α 2-肾上腺素能受体激动剂和氯胺酮表现出抗炎特性。右美托咪定能通过参与多种生物途径, 抑制炎症反应、改善突触结构和功能等来保护术后早期认知功能[49]。通过调节 P38 MAPK 通路, 氯胺酮可降低海马小胶质细胞活化, 并减少 NO、TNF- α 和 IL-1 β 的产生[50]。另有研究表明, 利多卡因可以有效抑制炎症反应的发生, 降低 POCD 的发生率[51]。但其对 POCD 的抑制效果尚不确切, 需要更多临床试验验证。一般来说, 抗炎药物的大脑渗透率很低, 脑脊液中的水平仅相当于治疗剂量达到的血浆水平的 1%~2%左右。因此, 对抗炎药改善中枢神经系统的神经退行性疾病的效果有一定的限制。

7. 小结

综上所述, POCD 是老年患者术后常见的并发症之一, 其病理生理机制复杂, 临床上缺乏有效的防治措施。炎症假说机制在一定程度上解释了手术、麻醉和患者自身等因素与 POCD 的关系。当老年患者经历手术和麻醉时, 神经炎症作为核心动力, 将逐渐将患者推向“POCD 的深渊”。神经炎症及其调控

网络的干预措施具有预防和治疗 POCD 的潜力, 可以作为新的治疗靶点, 但如何有效地减轻神经炎症反应有待进一步的研究。

参考文献

- [1] Skvarc, D.R., Berk, M., Byrne, L.K., *et al.* (2018) Post-Operative Cognitive Dysfunction: An Exploration of the Inflammatory Hypothesis and Novel Therapies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **84**, 116-133. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.011>
- [2] Kopecky, J. (2023) Population Age Structure and Secular Stagnation: Evidence from Long Run Data. *The Journal of the Economics of Ageing*, **24**, Article 100442. <https://doi.org/10.1016/j.jeoa.2023.100442>
- [3] 尹号, 李娟. 腰椎脊柱手术后认知功能障碍的危险因素及预防对策的研究进展[J]. 颈腰痛杂志, 2023, 44(1): 114-116.
- [4] Hovens, I.B., Schoemaker, R.G., Van der Zee, E.A., *et al.* (2014) Postoperative Cognitive Dysfunction: Involvement of Neuroinflammation and Neuronal Functioning. *Brain, Behavior, and Immunity*, **38**, 202-210. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.02.002>
- [5] 王跃. 不同麻醉方式对老年骨折患者术后认知功能的影响探讨[J]. 中国实用医药, 2023, 18(15): 24-27. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2023.15.006>
- [6] 庄芹, 李晓红. 七氟烷与右美托咪定对行全子宫切除术患者的麻醉效果及认知功能的影响[J]. 中国医学创新, 2023, 20(22): 1-5.
- [7] 雷凡, 叶济世, 夏中元. 中枢神经炎症在围手术期神经认知功能障碍中的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(8): 1562-1566.
- [8] 李哲. CX3CL1-CX3CR1 通路参与小胶质细胞 M2 型极化对老年鼠术后认知功能的影响及机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2019. <https://doi.org/10.27652/d.cnki.gzyku.2019.000167>
- [9] Lyman, M., Lloyd, D.G., Ji, X., *et al.* (2014) Neuroinflammation: The Role and Consequences. *Neuroscience Research*, **79**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.10.004>
- [10] 汪家文, 李佳洁, 吴君, 等. 肠道菌群通过 NLRP3 介导神经炎症调节 rmTBI 导致的记忆功能障碍[J]. 重庆医学, 2023, 52(20): 3048-3054.
- [11] 刘明, 朱新建, 张浩, 等. 超声引导下前锯肌平面阻滞预防乳腺癌术后疼痛综合征的临床观察[J]. 临床研究, 2023, 31(12): 46-49.
- [12] Amidfar, M., Garcez, M.L. and Kim, Y.-K. (2023) The Shared Molecular Mechanisms Underlying Aging of the Brain, Major Depressive Disorder, and Alzheimer's Disease: The Role of Circadian Rhythm Disturbances. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **123**, Article 110721. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110721>
- [13] 郭莹, 张析哲, 梁晓东, 等. 全身麻醉药物对发育大脑小胶质细胞影响的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(9): 978-982.
- [14] Teixeira-Santos, L., Albino-Teixeira, A. and Pinho, D. (2020) Neuroinflammation, Oxidative Stress and Their Interplay in Neuropathic Pain: Focus on Specialized Pro-Resolving Mediators and NADPH Oxidase Inhibitors as Potential Therapeutic Strategies. *Pharmacological Research*, **162**, Article 105280. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105280>
- [15] Bhuiyan, P., Sun, Z., Chen, Y., *et al.* (2023) Peripheral Surgery Triggers Mast Cells Activation: Focusing on Neuroinflammation. *Behavioural Brain Research*, **452**, Article 114593. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114593>
- [16] Fourgeaud, L., Grigoleit, J.-S., Campbell, S., Needham, S. and Bhattacharya, A. (2019) O56. Model Systems in Mice to Study Peripheral Inflammation, Resulting in Neuroinflammation. *Biological Psychiatry*, **85**, S128-S129. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.03.321>
- [17] Takata, F., Nakagawa, S., Matsumoto, J., *et al.* (2021) Blood-Brain Barrier Dysfunction Amplifies the Development of Neuroinflammation: Understanding of Cellular Events in Brain Microvascular Endothelial Cells for Prevention and Treatment of BBB Dysfunction. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article 661838. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.661838>
- [18] 李葛, 韩根成. 外周免疫系统与中枢神经系统疾病交互影响的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(22): 2689-2693.
- [19] Van Loo, G. and Bertrand, M.J.M. (2023) Death by TNF: A Road to Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 289-303. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00792-3>
- [20] Smith, B.C., Tinkey, R.A., *et al.* (2022) Targetability of the Neurovascular Unit in Inflammatory Diseases of the Central Nervous System. *Immunological Reviews*, **311**, 39-49. <https://doi.org/10.1111/imr.13121>

- [21] Stoddart, P., Satchell, S.C. and Ramnath, R. (2022) Cerebral Microvascular Endothelial Glycocalyx Damage, Its Implications on the Blood-Brain Barrier and a Possible Contributor to Cognitive Impairment. *Brain Research*, **1780**, Article 147804. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147804>
- [22] Ruan, Z., Zhang, D., Huang, R., Sun, W., et al. (2022) Microglial Activation Damages Dopaminergic Neurons through MMP-2/-9-Mediated Increase of Blood-Brain Barrier Permeability in a Parkinson's Disease Mouse Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 2793. <https://doi.org/10.3390/ijms23052793>
- [23] 张云鹏, 陈小帅, 王岩, 等. 术后细菌性颅内感染患者脑脊液炎症因子水平与血脑屏障完整度的关系[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(9): 1232-1235.
- [24] Varatharaj, A. and Galea, I. (2017) The Blood-Brain Barrier in Systemic Inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, **60**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.03.010>
- [25] Albaret, G., Sifré, E., Floch, P., et al. (2020) Alzheimer's Disease and *Helicobacter pylori* Infection: Inflammation from Stomach to Brain? *Journal of Alzheimer's Disease*, **73**, 801-809. <https://doi.org/10.3233/JAD-190496>
- [26] 魏晓佟, 郭瑞, 张启春. 小胶质细胞表型和功能研究进展[J]. 中国药理学, 2024, 40(3): 410-415.
- [27] Lull, M.E. and Block, M.L. (2010) Microglial Activation and Chronic Neurodegeneration. *Neurotherapeutics*, **7**, 354-365. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.05.014>
- [28] Ronaldson, P.T. and Davis, T.P. (2020) Regulation of Blood-Brain Barrier Integrity by Microglia in Health and Disease: A Therapeutic Opportunity. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **40**, S6-S24. <https://doi.org/10.1177/0271678X20951995>
- [29] Shi, T., Liu, Y., Ji, B., Wang, J., Ge, Y., Fang, Y., Xie, Y., Xiao, H., Wu, L. and Wang, Y. (2023) Acupuncture Relieves Cervical Spondylosis Radiculopathy by Regulating Spinal Microglia Activation through MAPK Signaling Pathway in Rats. *Journal of Pain Research*, **16**, 3945-3960. <https://doi.org/10.2147/JPR.S419927>
- [30] 胡鑫, 汪蒨, 张晨曦, 等. 小胶质细胞-星形胶质细胞的交互作用及其介导的神经炎症在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11): 142-149.
- [31] Fischer, R. and Maier, O. (2015) Interrelation of Oxidative Stress and Inflammation in Neurodegenerative Disease: Role of TNF. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2015**, Article ID: 610813. <https://doi.org/10.1155/2015/610813>
- [32] Sochocka, M., Diniz, B.S. and Leszek, J. (2017) Inflammatory Response in the CNS: Friend or Foe? *Molecular Neurobiology*, **54**, 8071-8089. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0297-1>
- [33] Sun, Y., Koyama, Y. and Shimada, S. (2022) Inflammation from Peripheral Organs to the Brain: How Does Systemic Inflammation Cause Neuroinflammation? *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 903455. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.903455>
- [34] Kempuraj, D., et al. (2018) Glia Maturation Factor and Mast Cell-Dependent Expression of Inflammatory Mediators and Proteinase Activated Receptor-2 in Neuroinflammation. *Journal of Alzheimer's Disease*, **66**, 1117-1129. <https://doi.org/10.3233/JAD-180786>
- [35] Welcome, M.O. (2019) Gut Microbiota Disorder, Gut Epithelial and Blood-Brain Barrier Dysfunctions in Etiopathogenesis of Dementia: Molecular Mechanisms and Signaling Pathways. *NeuroMolecular Medicine*, **21**, 205-226. <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08547-5>
- [36] Chakrabarti, A., Geurts, L., Hoyles, L., et al. (2022) The Microbiota-Gut-Brain Axis: Pathways to Better Brain Health. Perspectives on What We Know, What We Need to Investigate and How to Put Knowledge into Practice. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article 80. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04060-w>
- [37] 郑伟, 李娜, 庞昆, 等. 酒石酸布托啡诺联合右美托咪定超前镇痛对老年膀胱癌根治术病人苏醒期躁动及术后短期内认知功能的影响[J]. 实用老年医学, 2023, 37(3): 238-242.
- [38] 王领, 赵雪. 帕瑞昔布联合右美托咪定对老年前列腺切除术患者术后痛觉过敏和认知功能的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(11): 2635-2638.
- [39] 杨倩, 张徽, 高龙飞, 等. 椎管内麻醉老年患者术后发生认知功能障碍的相关因素探讨[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(24): 3367-3369.
- [40] Zielinski, M.R. and Gibbons, A.J. (2022) Neuroinflammation, Sleep, and Circadian Rhythms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 853096. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.853096>
- [41] Wang, X., Hua, D., Tang, X., et al. (2021) The Role of Perioperative Sleep Disturbance in Postoperative Neurocognitive Disorders. *Nature and Science of Sleep*, **13**, 1395-1410. <https://doi.org/10.2147/NSS.S320745>
- [42] Liu, P., Gao, T., Li, T., et al. (2021) Repeated Propofol Exposure-Induced Neuronal Damage and Cognitive Impairment in Aged Rats by Activation of NF- κ B Pathway and NLRP3 Inflammasome. *Neuroscience Letters*, **740**, Article

135461. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135461>
- [43] 刘亚兵, 李婧, 武莉, 等. 丙泊酚对老年大鼠的认知功能障碍及海马神经元凋亡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(20): 3826-3830. <https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2023.20.005>
- [44] 侯琪. LncRNA Riken/miRNA-101a/MKP-1/JNK 通路在七氟烷所致神经发育毒性中的作用和机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2022. <https://doi.org/10.27648/d.cnki.gzxhu.2022.000580>
- [45] Cao, Y., Li, Z., Ma, L., *et al.* (2018) Isoflurane-Induced Postoperative Cognitive Dysfunction Is Mediated by Hypoxia-Inducible Factor-1 α -Dependent Neuroinflammation in Aged Rats. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 7730-7736. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8850>
- [46] 吴敏仙, 汪建胜. 高龄全髋关节置换术围术期血清和脑脊液 Tau 蛋白、磷酸化 Tau 蛋白和 β 淀粉样蛋白 1~42 蛋白质表达与术后早期认知功能障碍的关系[J]. 上海医学, 2016, 39(2): 76-79.
- [47] Wu, J., Guo, Y., Li, W., *et al.* (2023) Microglial Priming Induced by Loss of Mef2C Contributes to Postoperative Cognitive Dysfunction in Aged Mice. *Experimental Neurology*, **365**, Article 114385. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114385>
- [48] 王妍妍. 非甾体抗炎药治疗阿尔茨海默病随机对照试验的 meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [49] 杜远琳, 余汉, 唐小喙, 等. 右美托咪定对老年患者术后早期认知功能障碍保护机制的代谢组学研究[J]. 陆军军医大学学报, 2023, 45(20): 2120-2131. <https://doi.org/10.16016/j.2097-0927.202303101>
- [50] 吴国华. 氯胺酮对离体海马神经元凋亡及 p38MAPK 信号转导通路活性的影响[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2013.
- [51] 王红运, 高臻辉, 梁斌, 等. 利多卡因对老年脊柱手术患者术后炎症免疫反应及认知功能的影响[J]. 药物评价研究, 2017, 40(7): 979-982.