

常用血液标志物预测术后谵妄的研究进展

刘娜娜 林哲昕 冯彤彤 高晓增^{通讯作者}

(华北理工大学附属医院)

摘要: 术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 严重影响外科手术患者术后的转归, 有些案例报道甚至影响近期远期预后。目前 POD 发生的病理生理过程尚不明确, 研究 POD 的相关因子有助于揭示 POD 的发病机制, 有助于早期识别高危患者, 预防各类不良事件的发生。一些研究表明, 有些血液标志物手术前后的变化率可作为预测并识别 POD 的指标。文章从炎症介质相关标志物、神经损伤相关标志物两个临床常用指标类别回顾老年患者常用 POD 血液标志物手术前后变化情况的研究, 为临床术后及时干预 POD 症状提供证据。

关键词: 血液标志物; 术后谵妄; 预测

术后谵妄 (postoperative delirium, POD) 是一种发生在手术后早期的中枢神经系统急性综合征, 是老年患者术后常见并发症。其为手术创伤引起的谵妄, 其病理生理过程相较于其他因素引起的谵妄有所不同, 具有相对特殊性。主要的术中因素有: 1. 手术因素: 手术时间长, 损伤大, 出血多等原因均会提高 POD 的发生率, 急诊手术, 胸腹开放性手术, 体外循环下的心脏手术及反复多次的手术导致 POD。2. 麻醉因素: 麻醉过深, 麻醉药物种类或总量使用过多及术中持续低血压等均可增加老年患者术后谵妄发生的危险。3. 内环境紊乱: 老年患者围手术期容易出现酸碱平衡失调、电解质紊乱、脱水等情况, 其均为 POD 的诱发因素^[1]。

目前 POD 的发生机制尚不明确, 故而也缺乏特异客观的生物学标志物, 尽管脑脊液能直接反应脑环境的生化情况, 但收集脑脊液的有创性, 极大的限制了其临床应用及推广。有研究表明, 外周炎性因子促发中枢神经炎症, 造成脑损伤可能是其潜在机制^[2], 且因为血脑屏障的破坏, 外周血液可以检测到神经损伤的标志物, 能够为临床早期识别或诊断 POD 提供经济便捷的途径。

1. 神经损伤相关标志物

1.1 S100β 蛋白:

S100β 蛋白是中枢神经系统损伤的特异性标志蛋白, 近些年来常被用作认知功能障碍的生物标志物。当神经系统受损时, 脑组织细胞会释放 S100β 蛋白通过损伤的血脑屏障进入血液系统, 导致血清中 S100β 蛋白的含量增加^[3]。S100β 蛋白浓度升高反应脑灌注降低, 提示大脑处于缺血缺氧状态^[4]。术后谵妄

患者血清中浓度明显高于非谵妄患者^[5]。其存在于血液和脑脊液中的蛋白变化能灵敏的反应脑损伤的程度, 是目前最具特异性的蛋白标志物^[6]。S100-β 蛋白主要在肾脏代谢, 生物半衰期为 25.3 ± 5.1 min。S100-β 蛋白检测主要采用免疫学方法, 常用的有放射免疫学, 荧光免疫学, ELISA 等, 可检测生物体液中 S100-β 蛋白的浓度。

1.2 NSE:

神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 是神经元和内分泌细胞中的一种糖酵解酶, 是神经元损伤和神经炎症的标志物, 是近年出现的针对小细胞肺癌的血液标志物, 也常用于对 POD 的预测和评估。正常情况下 NSE 在血液和脑脊液中的水平极低, 一般忽略不计, 但当神经元损伤后血液及脑脊液中 NSE 的含量随着脑损伤的程度越重、死亡崩解的神经元细胞越多、血脑屏障受破坏程度越重而增高^[7]。这种机制成为脑神经元损伤后检测 NSE 的变化来评判神经受损程度的理论依据, 并由此认为 NSE 是评判脑损伤程度和预后的一项特异性敏感检测指标^{[8][9]}。Anderson^[10]通过对肺移植手术受体患者的研究表明, 血液中较高的 NSE 浓度水平与 POD 明显相关, 可以将 NSE 作为 POD 的血液标志物, 但是由于人体红细胞及血小板中存在大量的 NSE, 并且其含量也与肿瘤有关, 当单独作为 POD 指标时要考虑 NSE 的其他来源。

1.3 神经丝蛋白轻链

神经丝蛋白轻链 (neurofilament light, NFL) 是神经丝 3 种重要亚基 (神经丝蛋白重链多肽、神经丝蛋白中链多肽和 NFL) 之一, 作为神经丝蛋白含量最丰富且易溶性最强的亚基, 最易

在血液中被检测到,近年来常被用来提示神经系统病变及损伤。血清 NfL 水平在早期脑损伤中即显著升高,且与患者病情变化密切相关。Fong 发现,术前高水平 NfL 在非痴呆的择期大创伤手术患者中对 POD 具有一定的预测意义^[11]。近年来也有研究显示,虽然非心脏手术患者中 POD 组与非 POD 组术前 NfL 水平相差不大,但是术后变化的幅度有统计学意义。脑脊液 NfL 指标诊断性能优于血液 NfL 指标,但血液 NfL 易于获得,可以避免腰椎穿刺给患者带来的不适和操作风险,在未来 POD 手术室内干预的发展中更适用于即时快检和预后监测^[12]。

1.4 Tau 蛋白

Tau 蛋白是神经细胞微管系统的组成部分,是含量最高的微管相关蛋白。当人体脑神经发生退行性病变时,微管结构广泛破坏,此时人脑内 Tau 蛋白则表现为过度磷酸化。过度磷酸化的 Tau 蛋白可通过破坏轴突微管的完整性而引起突触功能障碍,进而引起神经细胞之间信号转导的障碍^[13]。Tau 蛋白的过度磷酸化引起的神经纤维缠结和神经纤维丢失会导致小鼠模型的认知功能障碍^[14]。Ballweg 等研究发现:POD 患者和非 POD 患者术前的 Tau 蛋白浓度差异没有统计学意义,但围术期的 Tau 蛋白浓度变化与 POD 发生的严重程度具有相关性,因此其可以作为 POD 的生物学标志物^[15]。2021 年 Shin 等研究表明乙酰化的 Tau(Ac-Tau)蛋白在脑损伤后的急性期即可升高并引起神经毒性,而在此阶段 Tau 蛋白未发现明显变化。人体脑神经损伤后可诱发生 Ac-Tau 蛋白,在神经细胞内聚集引起直接毒性作用,也可通过破坏轴突功能而导致认知功能障碍^[16]。Ac-Tau 可通过自由扩散随意通过血脑屏障,因此血清内水平与脑脊液内水平相关,因此 Ac-Tau 蛋白近年来成为新兴的脑损伤及认知功能障碍血液标志物。

2 炎症介质相关标志物

麻醉、手术、创伤后应激等均可引起炎症反应。炎性因子可进一步破坏血脑屏障而影响神经细胞活性而引起谵妄^[17]。

2.1 CRP

C 反应蛋白(CRP)是指在集体收到感染或者组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质。其可激活补体和加强吞噬细胞的吞噬作用而起到调理作用从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞,在机体的天然免疫过程中发挥

重要的保护作用。Knaak 等^[18]研究表明,术前 CRP 水平每提高 1.0mg/L,POD 的发生危险就会升高 15.8%,并且认为高水平的 CRP 可以作为预测 POD 的指标。CRP 作为反应炎症和组织损伤的灵敏指标,已被列为临床常规检测项目。未来大样本量研究可进一步明确不同 CRP 水平以及变化程度与 POD 发生率的联系,这将会更加易于识别 POD 高危患者。

2.2 IL

IL 是一种促炎因子,在机体的免疫防御和炎症反应中起着重要作用^[19]。Noah 等^[20]对老年人血液中炎症因子水平与 POD 的关联进行系统评价和 Meta 分析,发现高水平的 IL-6 与 POD 的发生相关。2021 年的一项 Meta 分析说明,确定 IL-6 为 POD 的预测因子,并指明高水平的炎症反应与 POD 相关^[21]。2020 年我国一项列入 240 名髋关节术后患者的双盲实验中也发现 IL-6 与 POD 的发生具有正相关性^[22]。

虽然目前外周炎症被认为 POD 发生的主要机制,但由于 POD 患者通常有血脑屏障破坏或神经损伤,所以不同人群对于炎症介质标志物预测或诊断 POD 发生的水平与效力可能发生差异。

现阶段对于 POD 相关血液标志物的研究上存在一些不同的意见,S100 β 蛋白、NSE、NfL、CRP、IL-6 等暂时可以认定为术后谵妄的常用血液标志物,但还需要更多相应的基础实验及大样本临床试验深入验证。另外一些目前常见的因子同样需要进一步研究。POD 可增加术后各类不良事件的发生率,现今也并未统一有效的预防手段,因而,对于减低老年患者 POD 的发生率和 POD 发生后的早期评价及干预,减少不良事件的发生,提高术后患者生存质量还有很长的路要走。

参考文献:

- [1]中国老年医学学会麻醉学分会,中国老年患者术后谵妄防治专家共识.国际麻醉学与复苏杂志,2023,44(01):1-27. DOI:10.3760/ema.j.cn321761-20220915-10005
- [2]Osse RJ, Fekkes D, Tulen JH, et al. High preoperative plasmaneoapterin predicts delirium after cardiac surgery in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(4): 661-668. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03885.x.
- [3]Furtado S V, Basu E, Mehta A, et al. Surgical outcome of

encephaloduroarteriomyosynangiosis for moyamoya disease[J]. *Neurology India*, 2021, 69(5): 1259.

[4]彭文勇,吕华燕,廖俊锋等.允许性高碳酸血症对沙滩椅体位肩关节镜手术患者脑氧饱和度和术后认知功能的影响[J].*中国内镜杂志*,2020,26(05):37-42.

[5]树栋,王坤,刘海鹰等.乌司他丁对老年重度烧伤患者切痂术后认知功能障碍和血清 S100 β 蛋白及 NSE 的影响[J].*中国老年学杂志*,2022,42(19):4701-4705.

[6]Bayram H,Hidiroglu M,Cetin L,Kucuker A,Iriz E,Uguz E,Saglam F,Sener E.Comparing S-100 beta protein levels and neurocognitive functions between patients undergoing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting[J].*J Surg Res*,2013,182(2): 198-202.

[7]Züngün C,Yılmaz FM,Tutkun E,Yılmaz H,Uysal S.Assessment of serum S100B and neuron specific enolase levels to evaluate the neurotoxic effects of organic solvent exposure[J].*Clin Toxicol (Phila)*, 2013,51(8):748-751.

[8]Chi YL,Li ZS,Lin CS,Wang Q,Zhou YK.Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia[J].*Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2017,21(6):1346-1354.

[9]钱晓波,季东凯,倪海波.重型颅脑损伤患者血清 NSE 及 CRP 检测及其意义[J].*系统医学*,2022,7(13):19-22.DOI:10.19368/j.cnki.2096-1782.2022.13.019.

[10]Anderson BJ,Chesley CF,Theodore M,et al. Incidence,risk factors,and clinical implications of post-operative delirium in lung transplant recipients.*J Heart Lung Transplant*,2018,37(6) : 755-762.

[11]Fong TG, Vasunilashorn SM, Ngo L, et al. Association of plasma neurofilament light with postoperative delirium[J]. *Ann Neurol*,2020, 88(5): 984-994. DOI:10.1002/ana.25889.

[12]黄中龙,杨志勇.神经丝蛋白轻链多肽在脑损伤评估中的应用进展[J].*医学综述*,2022,28(13):2635-2639.

[13]Guo T,Noble W,Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol*,2017,133(5) : 665-704.

[14]Fan Q,He W,Gayen M,et al. Activated CX3CL1 / Smad2 signals prevent neuronal loss and Alzheimer's Tau pathology-mediated cognitive dysfunction. *J Neurosci*, 2020, 40 (5) :1133-1144.

[15]Ballweg T, White M, Parker M, et al. Association between plasma tau and postoperative delirium incidence and severity: a prospective observational study[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 126(2): 458-466. DOI:10.1016/j.bja.2020.08.061.

[16]Shin MK,Vázquez-Rosa E,Koh Y,et al. Reducing acetylated tau is neuroprotective in brain injury. *Cell*,2021,184 (10) :2715-2732.

[17]Yamanashi T,Malicoat JR,Steffen KT,et al. Bispectral EEG(BSEEG) quantifying neuro-inflammation in mice induced by systemic inflammation:a potential mouse model of delirium[J]. *J Psychiatr Res*,2021,133: 205-211.

[18]Knaak C, Vorderwülbecke G, Spies C, et al. C-reactive protein for risk prediction of post-operative delirium and post-operative neurocognitive disorder[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(10):1282-1289. DOI:10.1111/aas.13441.

[19]张薇,刘会,张亚岚,等.脑小血管病致认知障碍的危险因素研究进展[J].*解放军医学院学报*,2021,42(2): 235-238.

[20]Noah AM,Almghairbi D,Evley R,et al. Preoperative inflammatory mediators and postoperative delirium:systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*,2021,127(3):424-434.

[21]Adamis D,van Gool WA,Eikelenboom P. Consistent patterns in the inconsistent associations of Insulin-like growth factor 1 (IGF-1),C-Reactive Protein (C-RP) and Interleukin 6 (IL-6) levels with delirium in surgical populations. A systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gerontol Geriatr*,2021,97: 104518.

[22]Zhang WC,Wang TL,Wang G,et al. Effects of dexmedetomidine on postoperative delirium and expression of IL-1 β ,IL-6,and TNF- α in elderly patients after hip fracture operation[J]. *Front Pharmacol*,2020,11: 678.