

围手术期神经认知障碍的炎症机制及治疗进展

徐艳¹ 陈婵¹ 姜春玲¹ 薄禄龙²

¹四川大学华西医院麻醉科,成都 610041; ²海军军医大学长海医院麻醉学部,上海 200433

通信作者:姜春玲, Email: jiangchunling@scu.edu.cn

【摘要】 围手术期神经认知障碍(PND)是术后常见的并发症之一,多见于老年患者。PND的发生不仅影响患者生活质量,增加医疗负担,还会导致患者术后病残率和病死率升高。有研究表明,中枢神经系统的炎症反应导致了PND的发生,但PND的发病机制尚不清楚。本文就神经炎症反应和免疫细胞激活在PND发生发展中的作用进行综述,并介绍根据作用靶点提出的潜在治疗方法,以期对相关研究和临床决策提供参考。

【关键词】 围手术期神经认知障碍; 炎症反应; 免疫细胞; 治疗药物

基金项目: 国家自然科学基金(81870858);上海市卫生系统优秀人才培养计划项目(2017YQ015)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.028

Role of inflammation in perioperative neurocognitive disorders and its therapeutic implication

Xu Yan¹, Chen Chan¹, Jiang Chunling¹, Bo Lulong²

¹Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; ²Faculty of Anesthesiology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Jiang Chunling, Email: jiangchunling@scu.edu.cn

【Abstract】 Perioperative neurocognitive disorder (PND) is one of the most common complications after operations in elderly patients. Occurrence of PND not only affects the quality of life but also increases the burden of medical care, as well as the post-operation disability and mortality rate. Previous studies have shown that the inflammatory response in central nervous system can lead to PND, however, its pathogenesis is undetermined. In this work, the role of neuro-inflammatory response and immune cell activation in the development of PND is reviewed, and the potential treatment is introduced, in order to provide insight for future research and clinical decision.

【Key words】 Perioperative neurocognitive disorder; Inflammation response; Immune cell; Therapeutic drug

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81870858); Training Plan of Excellent Young Medical Talents in Shanghai (2017YQ015)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.12.028

围手术期神经认知障碍(PND)是手术麻醉后一种常见的中枢神经系统并发症。2018年6月,美国术后认知研究协作组推荐采用“围手术期神经认知障碍”这一新术语,取代既往使用的“术后认知功能障碍”(POCD)来描述患者围手术期认知功能的改变,以促进不同医学专业间的交流^[1]。PND可于术后数天至数月出现,持续时间长短不一,主要表现为注意力、学习力、记忆力、执行力及语言表达能力等较术前水平下降。有研究显示,患者术后7d时PND发生率为17%~43%,术后3个月时PND发生率约为17%^[2]。随着人口老龄化进程以及老年患者手术量的增加,PND发生率亦将增加。然而PND的确切发病机制尚不明确。现着重就神经炎症反应和免疫细胞激活在PND发生发展中的作用予以综述,并介绍根据作用靶点提出的潜在治疗方法,以期对相关研究和临床决策提供参考。

1 神经炎症反应在PND中的作用

手术创伤应激可以导致下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能亢进和免疫系统激活,促使血液循环中神经内分泌激素以及白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等大量炎性细胞因子释放,引起机体炎症反应。血脑屏障(BBB)是介于脑组织与血液的动态界面,通

过选择性阻碍某些物质(多半是有害的)由血液进入脑组织,以维持脑组织内环境的基本稳定;炎性细胞因子的大量释放可以引起BBB和内皮细胞功能受损,导致BBB通透性增加。大量炎性细胞因子进入脑内,同时可以促使血液循环中的其他有害物质进入脑内,引起中枢神经系统炎症反应^[3]。

高迁移率族蛋白B1(HMGB1)在多数组织细胞中含量较为丰富,存在于细胞核。手术刺激引起细胞损伤时可以释放HMGB1,成为炎性因子和损伤信号分子。有研究表明, HMGB1与PND的发生密切相关。Vacas等^[4]研究发现,在给予成年雄鼠单次外周静脉注射HMGB1后认知功能明显下降;而阻断HMGB1可以防止与手术相关的认知功能下降,炎性细胞因子释放减少,提示HMGB1在调节术后炎症反应和相关认知障碍中的核心作用。Fonken等^[5]和Li等^[6]的研究进一步提示, HMGB1不仅存在于外周组织中,在中枢神经系统与记忆功能相关的海马区也有表达,手术和麻醉均会导致HMGB1表达增加,且其与认知功能障碍呈正相关。这些研究均提示, PND的发生与手术创伤应激释放的外周炎性信号以及由此介导的中枢神经系统功能改变有关。

2 免疫细胞激活在PND中的作用

2.1 小胶质细胞:小胶质细胞是唯一起源于中枢神经系统

的免疫细胞。作为巨噬细胞的一种特殊类型,活化的小胶质细胞有两种表型,即经典活化的 M1 型(促炎型)和替代活化的 M2 型(抗炎型)。M1 型小胶质细胞通过分泌 IL-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 促进炎症反应;M2 型小胶质细胞通过释放血管内皮生长因子和细胞外基质蛋白发挥神经保护作用^[7]。Koizumi 等^[8]研究发现,小胶质细胞主要被特异蛋白分子和其他损伤部位释放的炎症信号激活。手术导致大量炎症细胞因子从损伤部位释放后,破坏 BBB 完整性,进入大脑并激活小胶质细胞。活化的小胶质细胞通过分泌炎症细胞因子不仅直接损伤神经元,还可从血液聚集更多的免疫细胞渗透到脑实质,进一步加重神经元损伤^[9]。Cibelli 等^[10]研究发现,IL-1 β 基因敲除或用 IL-1 β 受体阻断后,小鼠神经炎症反应和 PND 症状均可得到改善,提示海马内 IL-1 β 介导的炎症反应可能与 PND 的发生有关。Yang 等^[11]也发现,用异氟烷麻醉 4 h 后,老年小鼠海马内 IL-1 β 表达水平增加,同时出现认知功能障碍。Geng 等^[12]开展的临床研究进一步证实,IL-1 β 、TNF- α 与 PND 的发生密切相关;接受异氟烷麻醉的老年患者血浆 TNF- α 水平明显高于丙泊酚组,PND 发生率也显著高于丙泊酚组。Wang 等^[13]研究发现,异氟烷麻醉 2 h 或阑尾切除术后,发生认知功能障碍的小鼠海马内活化的小胶质细胞增多,M1 型小胶质细胞分泌的 IL-1 β 、TNF- α 表达增加,提示 M1 型小胶质细胞活化在 PND 中占主导地位。此外,小胶质细胞的过度活化还被证实与常见的神经退行性疾病有关,如阿尔茨海默病、亨廷顿病和帕金森病等^[14-15]。上述小胶质细胞在 PND 机制中的新发现,为防治 PND 提供了新思路。

2.2 骨髓来源的巨噬细胞:骨髓来源的巨噬细胞是参与中枢神经系统炎症反应的主要效应细胞。与小胶质细胞类似,骨髓来源的巨噬细胞具有促炎 M1 表型和抗炎 M2 表型。Chernykh 等^[16]研究发现,移植 M2 型巨噬细胞可显著改善严重脑瘫患儿的认知功能,且未发生不良反应及并发症,提示以 M2 型巨噬细胞为基础的细胞治疗对神经认知障碍患者是安全的。Degos 等^[17]研究发现,骨折术后发生 PND 的小鼠,海马区内存在巨噬细胞聚集,提示 PND 的发生与巨噬细胞聚集呈正相关;随着海马区巨噬细胞数量的减少及巨噬细胞浸润的减轻,手术引起的记忆力减退也随之改善,进一步证明巨噬细胞在海马区聚集可能是导致 PND 的重要原因。因此,防止巨噬细胞激活及其在海马区聚集可能是一种有效预防 PND 的措施。

2.3 肥大细胞:在中枢神经系统内,肥大细胞位于 BBB 的脑组织侧,能在第一时间捕捉循环中的免疫信号,以胞吐的方式脱颗粒释放组胺、类胰蛋白酶等。这些介质与多种免疫细胞和分子交互作用,在中枢炎症反应中起到启动和催化剂的作用。Ribati^[18]研究表明,肥大细胞释放的血管扩张剂和促炎介质可损害 BBB 的完整性,激活小胶质细胞,引起神经炎症反应并导致 PND 的发生。McKittrick 等^[19]研究发现,缺乏肥大细胞或用肥大细胞稳定剂治疗后,大脑中动脉

暂时性脑缺血小鼠的活化小胶质细胞和星形胶质细胞减少,脑水肿程度有所减轻,BBB 通透性有所改善。但是,肥大细胞在 PND 中的具体作用机制有待更深入地研究。

2.4 T 细胞:T 细胞是特异性免疫应答反应中的关键细胞,分为细胞毒性 T 细胞、辅助性 T 细胞(Th 细胞)和调节性 T 细胞(Treg 细胞)。T 细胞在神经退行性疾病中的作用愈发受到关注。在非炎症状态下,脑脊液内 90% 的细胞是 T 细胞,主要是 Treg 细胞。在病理状态下,脑脊液内 T 细胞可渗透到脑实质并导致炎症。Brochard 等^[20]通过 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的帕金森病小鼠模型,发现适应性免疫系统被炎症信号激活后,外周 T 细胞向脑实质的迁移及浸润增加,加重多巴胺能神经元的丢失。Treg 细胞可通过抑制胶质细胞的激活发挥神经保护作用,但尚无直接证据表明 T 细胞参与了 PND 的病理过程^[21]。Tian 等^[22]研究发现,维生素 D 可能通过抑制 Th17 细胞,促进 Treg 细胞的增殖而改善 PND,提出 T 细胞亚型失衡可能与 PND 的发生有关。目前尚需更多证据揭示 T 细胞在 PND 中的作用。

3 PND 的潜在治疗药物

3.1 环氧化酶(COX)抑制剂:COX 又称前列腺素内过氧化物合成酶,是催化花生四烯酸合成前列腺素和血栓素 A₂ 的限速酶。有研究表明,COX-2 可诱导星形胶质细胞和小胶质细胞的激活参与机体损伤后的炎症反应,并在大脑缺血损伤后发挥重要作用^[23]。Kamer 等^[24]利用脾切除小鼠模型研究证实,选择性 COX-2 抑制剂美洛昔康可下调 COX-2 活性,抑制神经胶质细胞的激活,进而减轻全身炎症反应,最终改善小鼠术后认知功能。Huang 等^[25]的 Meta 分析显示,帕瑞昔布钠可显著降低患者术后 48 h 内血清 IL-6 和中枢神经特异性蛋白 S100 β 的水平,抑制神经炎症反应,并在降低 PND 的发生率上具有显著效果。

3.2 他汀类药物:作为羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶的抑制剂,他汀类药物在降低血清胆固醇的同时,还具有保护神经血管、内皮功能、抗血栓形成、减少细胞衰老和凋亡、调节免疫及抗炎抗氧化等多重作用。他汀类药物可通过稳定炎症环境下内皮细胞的功能而维持 BBB 的完整性,还可通过抑制神经胶质细胞的激活,使胶质细胞释放 TNF- α 、IL-6 等减少,减轻中枢神经系统炎症反应^[26]。Vizaychipi 等^[27]研究进一步发现,他汀类药物可通过减少海马区 IL-1 β 和 COX-2 的生成,使糖原合成酶激酶 3 通路失活,下调炎症反应,发挥抗炎和神经保护作用,这为他汀类药物治疗 PND 提供了理论依据。

3.3 普瑞巴林:普瑞巴林是一种用于治疗神经病理性疼痛和纤维肌痛的抗惊厥药物。近年不断有研究表明普瑞巴林在中枢神经损伤中的保护作用。Patel 等^[28]发现,普瑞巴林可减轻创伤性脑损伤大鼠的脑水肿、神经元损伤,具有逆转炎症的作用。Kawano 等^[29]研究发现,术前使用普瑞巴林可减少大鼠海马区 IL-1、TNF- α 的产生,在一定程度上保护大鼠的认知功能,而术后给药则无效。

3.4 右美托咪定:右美托咪定是一种高选择性的 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、交感神经阻滞等作用^[30]。吕红杰等^[31]研究发现,预先给予右美托咪定可减轻大鼠原位移植肝脏缺血/再灌注后脑损伤及改善远期认知功能障碍,其机制可能与下调水通道蛋白4(AQP4)、蛋白激酶C(PKC)表达水平以及抑制神经细胞凋亡有关。Su等^[32]的一项随机双盲安慰剂对照临床试验证明,在非心脏手术后入住重症医学科(ICU)的老年患者中,预防性低剂量输注右美托咪定可显著降低PND的发生率。2019年Cheng等^[33]进行的一项多中心随机对照研究显示,与安慰剂对照组比较,术中应用右美托咪定可降低65岁及以上患者术后即刻谵妄以及术后3d、7d时认知功能障碍的发生率,对患者术后1个月认知功能的保护作用也显著提高;右美托咪定还能降低患者术后脑源性神经营养因子(BDNF)的下降程度,推测BDNF可能是右美托咪定发挥脑功能保护作用的重要途径。

3.5 利多卡因:利多卡因是一种广为熟知的酰胺类局麻药。有研究证实,利多卡因可抑制神经元高频放电,稳定细胞膜,降低神经元的兴奋性。利多卡因能阻断钠离子通道,抑制动作电位的发生,减少细胞能量消耗,从而发挥脑保护作用^[34-36]。Meta分析显示,在冠状动脉旁路移植术患者中,持续静脉输注利多卡因能减轻体外循环导致的脑部炎症反应和脑损伤,发挥神经保护作用;此外,对于接受较长时间体外循环的患者,若配合长时间利多卡因输注,可显著减轻体外循环引起的脑损伤^[37]。

3.6 氯胺酮:氯胺酮作为N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体的非竞争性拮抗剂,在神经系统疾病中的治疗作用与价值不断被更新。有研究表明,麻醉剂量的氯胺酮有神经毒性作用,而小剂量的氯胺酮具有抗抑郁、改善情绪和认知的作用^[38-39]。Zhu等^[40]研究发现,100 mg/kg氯胺酮可逆转大鼠电击治疗后IL- β 、TNF- α 、淀粉样蛋白- β 的上调,减轻相关记忆功能障碍。但是目前仍缺乏直接证据支持围手术期使用氯胺酮可改善术后认知。

3.7 米诺环素:米诺环素是一种广谱抗菌的四环素类抗菌药物。有研究表明,米诺环素具有抗炎和抑制小胶质细胞激活的作用,具有治疗神经退行性疾病的潜力^[41]。PND与神经退行性疾病的炎症机制相似,因此,米诺环素可能具有防治PND的潜力。有研究表明,米诺环素可通过抗炎机制,降低PND的严重程度^[42-43]。Wang等^[44]研究发现,米诺环素预处理可抑制老年小鼠小胶质细胞的过度激活,从而大幅减轻其认知功能障碍。

3.8 N-乙酰半胱氨酸(NAC):NAC是一种具有自由基清除作用的半胱氨酸的乙酰衍生物,是人体内还原型谷胱甘肽的前体物质,具有减轻全身炎症反应和抑制线粒体功能障碍的作用。临床证据表明,NAC在各种精神和神经疾病中具有潜在疗效^[45]。然而,目前仅检索到一项正在进行的NAC对PND疗效的临床试验,但尚未发布试验结果^[46]。

4 总结

免疫细胞激活是引起PND的重要原因,免疫细胞在PND发病过程中产生的炎症网络可作为预防和治疗PND的靶点。细胞因子从损伤部位释放,是中枢神经系统炎症反应的主要触发因素,而小胶质细胞占据炎症网络的中心位置。抑制细胞因子释放,稳定小胶质细胞或促进其过渡到M2状态可能有助于预防PND的发生,但尚需进一步的研究和探索。COX抑制剂、他汀类药物、普瑞巴林及右美托咪定等药物在缓解PND上具有较大的临床应用前景,但将其转化至临床尚需大样本临床试验支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery: 2018 [J]. Br J Anaesth, 2018, 121 (5): 1005-1012. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.087.
- [2] Evered L, Scott DA, Silbert B, et al. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic [J]. Anesth Analg, 2011, 112 (5): 1179-1185. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318215217e.
- [3] Wang B, Li S, Cao X, et al. Blood-brain barrier disruption leads to postoperative cognitive dysfunction [J]. Curr Neurovasc Res, 2017, 14 (4): 359-367. DOI: 10.2174/1567202614666171009105825.
- [4] Vacas S, Degos V, Tracey KJ, 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. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000045.
- [5] Fonken LK, Frank MG, Kitt MM, et al. The alarmin HMGB1 mediates age-induced neuroinflammatory priming [J]. J Neurosci, 2016, 36 (30): 7946-7956. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1161-16.2016.
- [6] 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. DOI: 10.1016/j.jss.2013.06.043.
- [7] Peña-Altamira E, Petralla S, Massenzio F, et al. Nutritional and pharmacological strategies to regulate microglial polarization in cognitive aging and Alzheimer's disease [J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 175. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00175.
- [8] Koizumi S, Ohsawa K, Inoue K, et al. Purinergic receptors in microglia: functional modal shifts of microglia mediated by P2 and P1 receptors [J]. Glia, 2013, 61 (1): 47-54. DOI: 10.1002/glia.22358.
- [9] Faustino JV, Wang X, Johnson CE, et al. Microglial cells contribute to endogenous brain defenses after acute neonatal focal stroke [J]. J Neurosci, 2011, 31 (36): 12992-13001. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2102-11.2011.
- [10] Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction [J]. Ann Neurol, 2010, 68 (3): 360-368. DOI: 10.1002/ana.22082.
- [11] Yang N, Liang Y, Yang P, et al. TNF- α receptor antagonist attenuates isoflurane-induced cognitive impairment in aged rats [J]. Exp Ther Med, 2016, 12 (1): 463-468. DOI: 10.3892/etm.2016.3262.
- [12] Geng YJ, Wu QH, Zhang RQ. Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: a randomized controlled trial [J]. J Clin Anesth, 2017, 38: 165-171. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.02.007.
- [13] Wang HL, Ma RH, Fang H, et al. Impaired spatial learning memory after isoflurane anesthesia or appendectomy in aged mice is associated with microglia activation [J]. J Cell Death, 2015, 8: 9-19. DOI: 10.4137/JCD.S30596.
- [14] George S, Brundin P. Immunotherapy in parkinson's disease: micromanaging alpha-synuclein aggregation [J]. J Parkinsons Dis, 2015, 5 (3): 413-424. DOI: 10.3233/JPD-150630.
- [15] Hopp SC, Lin Y, Oakley D, et al. The role of microglia in processing

- and spreading of bioactive tau seeds in Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15 (1): 269. DOI: 10.1186/s12974-018-1309-z.
- [16] Chernykh ER, Kafanova MY, Shevela EY, et al. Clinical experience with autologous M2 macrophages in children with severe cerebral palsy [J]. *Cell Transplant*, 2014, 23 Suppl 1: S97-104. DOI: 10.3727/096368914X684925.
- [17] Degos V, Vacas S, Han Z, et al. Depletion of bone marrow-derived macrophages perturbs the innate immune response to surgery and reduces postoperative memory dysfunction [J]. *Anesthesiology*, 2013, 118 (3): 527-536. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182834d94.
- [18] Ribatti D. The crucial role of mast cells in blood-brain barrier alterations [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 338 (1): 119-125. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.05.013.
- [19] McKittrick CM, Lawrence CE, Carswell HV. Mast cells promote blood brain barrier breakdown and neutrophil infiltration in a mouse model of focal cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35 (4): 638-647. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.239.
- [20] Brochard V, Combadière B, Prigent A, et al. Infiltration of CD4⁺ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (1): 182-192. DOI: 10.1172/JCI36470.
- [21] Reynolds AD, Stone DK, Hutter JA, et al. Regulatory T cells attenuate Th17 cell-mediated nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a model of Parkinson's disease [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (5): 2261-2271. DOI: 10.4049/jimmunol.0901852.
- [22] 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. DOI: 10.1007/s10753-014-9956-4.
- [23] Choi SH, Aid S, Bosetti F. The distinct roles of cyclooxygenase-1 and -2 in neuroinflammation: implications for translational research [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30 (4): 174-181. DOI: 10.1016/j.tips.2009.01.002.
- [24] Kamer AR, Galoyan SM, Haile M, et al. Meloxicam improves object recognition memory and modulates glial activation after splenectomy in mice [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2012, 29 (7): 332-337. DOI: 10.1097/EJA.0b013e3283534f56.
- [25] 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 (Baltimore)*, 2019, 98 (1): e13812. DOI: 10.1097/MD.00000000000013812.
- [26] Stüve O, Youssef S, Dunn S, et al. The potential therapeutic role of statins in central nervous system autoimmune disorders [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60 (11): 2483-2491. DOI: 10.1007/s00018-003-3146-0.
- [27] Vizcaychipi MP, Watts HR, O'Dea KP, et al. The therapeutic potential of atorvastatin in a mouse model of postoperative cognitive decline [J]. *Ann Surg*, 2014, 259 (6): 1235-1244. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000257.
- [28] Patel S, Naem S, Kesingland A, et al. The effects of GABA(B) agonists and gabapentin on mechanical hyperalgesia in models of neuropathic and inflammatory pain in the rat [J]. *Pain*, 2001, 90 (3): 217-226. DOI: 10.1016/s0304-3959(00)00404-8.
- [29] Kawano T, Eguchi S, Iwata H, et al. Pregabalin can prevent, but not treat, cognitive dysfunction following abdominal surgery in aged rats [J]. *Life Sci*, 2016, 148: 211-219. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.021.
- [30] 王志勇, 张杰, 李军. 右美托咪定在谵妄患者撤机中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (5): 355-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.016.
Wang ZY, Zhang J, Li J. Effect of dexmedetomidine on withdrawal of ventilator in patients with delirium [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (5): 355-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.016.
- [31] 吕红杰, 董丽娟, 李红军. 右美托咪定对大鼠原位移植肝脏缺血再灌注后脑损伤及远期认知功能障碍的影响 [J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18 (2): 122-126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.02.003.
Lyu HJ, Dong LJ, Li HJ. Effects of dexmedetomidine on brain injury and long-term cognitive dysfunction in rats after orthotopic liver transplantation ischemia/reperfusion [J]. *Chin J Neuromed*, 2019, 18 (2): 122-126. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.02.003.
- [32] Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10054): 1893-1902. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30580-3.
- [33] Cheng XQ, Mei B, Zuo YM, et al. A multicentre randomised controlled trial of the effect of intra-operative dexmedetomidine on cognitive decline after surgery [J]. *Anaesthesia*, 2019, 74 (6): 741-750. DOI: 10.1111/anae.14606.
- [34] Gholipour Baradari A, Habibi MR, Habibi V, et al. Administration of lidocaine to prevent cognitive deficit in patients undergoing coronary artery bypass grafting and valve plasty: a systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10 (2): 179-185. DOI: 10.1080/17512433.2017.1266252.
- [35] 韩爱龙, 王迪芬, 梅治, 等. 利多卡因对谷氨酸致大鼠大脑皮质神经元损伤的保护作用研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2008, 20 (12): 751-752, 封3. DOI: 10.3321/j.issn.1003-0603.2008.12.017.
Han AL, Wang DF, Mei Z, et al. Protective effect of lidocaine on glutamic acid induced neuronal injury in rat [J]. *Chin Crit Care Med*, 2008, 20 (12): 751-752, inside back cover. DOI: 10.3321/j.issn.1003-0603.2008.12.017.
- [36] 谢久东, 王迪芬. 利多卡因与神经生长因子预处理对沙土鼠脑缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2010, 22 (4): 234-237, 前插2. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.02.012.
Xie JD, Wang DF. A study of the protective effects of lidocaine and nerve growth factor pretreatment on cerebral ischemia/reperfusion injury in gerbils [J]. *Chin Crit Care Med*, 2010, 22 (4): 234-237, forward insert 2. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.04.012.
- [37] Habibi MR, Habibi V, Habibi A, et al. Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: meta-analysis and meta-regression [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11 (4): 361-371. DOI: 10.1080/17512433.2018.1425614.
- [38] Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression [J]. *Nature*, 2018, 554 (7692): 317-322. DOI: 10.1038/nature25509.
- [39] Williams NR, Heifets BD, Bentzley BS, et al. Attenuation of antidepressant and antisuicidal effects of ketamine by opioid receptor antagonism [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24 (12): 1779-1786. DOI: 10.1038/s41380-019-0503-4.
- [40] Zhu X, Li P, Hao X, et al. Ketamine-mediated alleviation of electroconvulsive shock-induced memory impairment is associated with the regulation of neuroinflammation and soluble amyloid-beta peptide in depressive-like rats [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 599: 32-37. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.05.022.
- [41] Daulatzai MA. Pharmacotherapy and Alzheimer's disease: the M-drugs (melatonin, minocycline, modafinil, and memantine) approach [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22 (16): 2411-2430. DOI: 10.2174/1381612822666160203142111.
- [42] Biscaro B, Lindvall O, Tesco G, et al. Inhibition of microglial activation protects hippocampal neurogenesis and improves cognitive deficits in a transgenic mouse model for Alzheimer's disease [J]. *Neurodegener Dis*, 2012, 9 (4): 187-198. DOI: 10.1159/000330363.
- [43] Tian Y, Guo S, Wu X, et al. Minocycline alleviates sevoflurane-induced cognitive impairment in aged rats [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35 (4): 585-594. DOI: 10.1007/s10571-014-0154-6.
- [44] Wang HL, Liu H, Xue ZG, et al. Minocycline attenuates post-operative cognitive impairment in aged mice by inhibiting microglia activation [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20 (9): 1632-1639. DOI: 10.1111/jcmm.12854.
- [45] Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases [J]. *Molecules*, 2018, 23 (12): 3305. DOI: 10.3390/molecules23123305.
- [46] Skvarec DR, Dean OM, Byrne LK, et al. The effect of N-acetylcysteine (NAC) on human cognition: a systematic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 78: 44-56. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.013.