

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.06.005

❖ 临床研究 ❖

# 脑脊液 $\alpha$ -突触核蛋白寡聚体与髋关节置换术后认知功能障碍的关系

李明, 彭青梅, 杨思敏, 朱敏

(川北医学院附属医院麻醉科, 四川 南充 637000)

**【摘要】目的:** 探讨脑脊液中  $\alpha$ -突触核蛋白寡聚体 ( $o$ - $\alpha$ -syn) 与老年患者髋关节置换术后认知功能障碍 (POCD) 的关系。**方法:** 选取择期行髋关节置换术的 136 例老年患者作为研究对象, 患者拟行蛛网膜下隙阻滞, 抽取脑脊液 2 mL。记录患者手术时长、体质量指数、年龄、性别、术中出血量等。分别于术前 1 d、术后 7 d 评估认知功能。将术后发生 POCD 为 POCD 组, 采用 1:1 配对, 从未发生 POCD 的患者中选取病例数, 为 Non-POCD 组。采用 ELISA 法测量两组脑脊液中的总  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $t$ - $\alpha$ -syn)、 $o$ - $\alpha$ -syn、 $A\beta$ 40、 $A\beta$ 42 的浓度。**结果:** 发生 POCD 有 17 例, POCD 发生率为 16%。两组患者受教育年限、性别、年龄、BMI、术前 MMSE 评分、术中失血量和手术时间均无统计学差异。与 Non-POCD 组比较, POCD 组 MMSE、DST2、CDT 评分降低 ( $P < 0.05$ ); 与 Non-POCD 组比较, POCD 组  $t$ - $\alpha$ -syn、 $o$ - $\alpha$ -syn、 $A\beta$ 40、 $A\beta$ 42 均显著升高 ( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示,  $t$ - $\alpha$ -syn ( $OR = 1.003, 95\% CI: 1.000 \sim 1.006, P < 0.05$ )、 $o$ - $\alpha$ -syn ( $OR = 1.245, 95\% CI: 1.020 \sim 1.520, P < 0.05$ )、 $A\beta$ 40 ( $OR = 1.001, 95\% CI: 1.000 \sim 1.002, P < 0.05$ )、 $A\beta$ 42 ( $OR = 1.024, 95\% CI: 1.006 \sim 1.043, P < 0.05$ ) 均是老年人髋关节置换术后认知功能障碍的危险因素。ROC 曲线分析提示,  $o$ - $\alpha$ -syn 是预测 POCD 曲线下面积为 0.749 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 脑脊液中  $o$ - $\alpha$ -syn 浓度升高是老年髋关节置换患者术后发生认知功能障碍的独立危险因素, 是预测 POCD 的一个良好的指标。

**【关键词】** 髋关节置换; 脑脊液;  $\alpha$ -突触核蛋白寡聚体; 术后认知功能障碍

**【中图分类号】** R684.3 **【文献标志码】** A

## The association between cerebrospinal fluid $\alpha$ -synuclein oligomers and postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing hip arthroplasty

LI Ming, PENG Qing-mei, YANG Si-min, ZHU Min

(Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the association between cerebrospinal fluid  $\alpha$ -synuclein oligomers and postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients undergoing hip arthroplasty. **Methods:** 136 elderly patients who underwent hip arthroplasty were selected as the research subjects. The patients were scheduled to undergo subarachnoid block and 2 mL of cerebrospinal fluid was extracted. The patient's surgical duration, body mass index, age, gender, and intraoperative bleeding volume were recorded. Cognitive function was assessed 1 day pre-operatively and on postoperative day 7 respectively. According to whether POCD occurred after surgery, the patients were divided into POCD group and Non-POCD group. The concentrations of total  $\alpha$ -synucleoprotein ( $t$ - $\alpha$ -syn),  $o$ - $\alpha$ -syn,  $A\beta$ 40 and  $A\beta$ 42 in cerebrospinal fluid were detected by ELISA. **Results:** There were 17 cases of POCD, and the incidence of POCD was 16%. No significant differences were detected in years of education, age, sex ratio, BMI, preoperative MMSE score, intraoperative blood loss and operation time between the two groups. Compared with Non-POCD group, MMSE, DST2 and CDT scores in POCD group were lower ( $P < 0.05$ ). Compared with the Non-POCD group, the  $t$ - $\alpha$ -syn,  $o$ - $\alpha$ -syn,  $A\beta$ 40 and  $A\beta$ 42 of the POCD group increased ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that  $t$ - $\alpha$ -syn ( $OR = 1.003, 95\% CI: 1.0 \sim 1.006, P < 0.05$ ),  $o$ - $\alpha$ -syn ( $OR = 1.245, 95\% CI: 1.020 \sim 1.520, P < 0.05$ ),  $A\beta$ 40 ( $OR = 1.001, 95\% CI: 1.0 \sim 1.002, P < 0.05$ ),  $A\beta$ 42 ( $OR = 1.024, 95\% CI: 1.006 \sim 1.043, P < 0.05$ ) were the independent risk factors for postoperative cognitive dysfunction in the elderly patients underwent hip arthroscopy ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis suggested that  $o$ - $\alpha$ -syn could be used as a predictor of POCD, and the AUC was 0.749 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The concentration of  $o$ - $\alpha$ -syn in cerebrospinal fluid is an independent risk factor for postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hip arthroplasty and is a good predictor of POCD.

**【Key words】** Hip arthroplasty; Cerebrospinal fluid;  $\alpha$ -synuclein oligomers; Postoperative cognitive dysfunction

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是麻醉手术后以语言理解能力、记忆力等减退为主要临床表现的常见神经系统并发症。好发于老年患者,给患者家庭及社会造成沉重负担,其术后1周的发生率高达80%,术后3个月的发生率仍有17%<sup>[1-2]</sup>,症状持续3个月以上的患者术后1年的死亡率增加5倍<sup>[3]</sup>。目前认为 POCD 的发生可能与多种病理生理机制相关,如神经元细胞凋亡,中枢免疫炎症,突触功能损伤等<sup>[4-5]</sup>。

$\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein pathology,  $\alpha$ -syn) 广泛存在于大脑中,在海马、新皮质、丘脑等中含量较高<sup>[6]</sup>,主要位于突触的前端及末端<sup>[7]</sup>。研究显示<sup>[8]</sup>, $\alpha$ -syn 参与调节突触的功能,与多种神经退行性疾病的密切有关。当机体遭受外界应激时, $\alpha$ -syn 的含量会显著增加并聚集,来抵抗伤害性刺激引起的损伤<sup>[9]</sup>。然而,若  $\alpha$ -syn 异常增加与堆积超过机体的清除能力, $\alpha$ -syn 就会导致细胞毒性,甚至死亡<sup>[10]</sup>。 $\alpha$ -syn 的构象主要有:寡聚体、单体、原纤维等。近期动物实验研究显示,发生 POCD 的老年大鼠, $\alpha$ -突触核蛋白寡聚体 ( $\alpha$ -synuclein oligomers, o- $\alpha$ -syn) 会显著聚集,通过抑制 o- $\alpha$ -syn 的聚集,可以改善其术后认知功能<sup>[11]</sup>。本研究旨在探讨人体脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中 o- $\alpha$ -syn 与老年患者髋关节置换术后认知功能障碍的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年4月至2023年3月川北医学院附属医院择期行髋关节置换术的136例老年患者作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 $\geq 65$ 岁;(2)择期行髋关节置换手术;(3)ASA I~III级。排除标准:(1)患有中枢神经系统疾病或有神经外科手术史;(2)简易智能量表 (mini mental state examination, MMSE) 评分 $< 17$ 分;(3)合并脑血管意外、阿尔茨海默症、帕金森综合征等神经系统疾病史;(4)长期服用影响神经精神系统功能的药物(如抗焦虑药、安眠药、抗抑郁药和麻醉性镇痛药等)的患者;(5)人体内环境严重紊乱的患者;(6)严重肝肾功能障碍的患者;(7)术前凝血功能异常;(8)严重视觉或听觉障碍无法进行认知功能评估。剔除标准:(1)术后出现严重脏器并发症、甚至死亡的患者;(2)手术时间 $> 4$ h或麻醉方式改变;(3)中途退出试验或临床资料不全;(4)术后转入重症监护室。本研究经川北医学院附属医院伦理委员会批准(伦理批号:2022ER318-1),获得患者或法定代理人的知情同意,签署知情同意书。

### 1.2 方法

患者入室后开通上肢外周静脉通道,进行氧饱和度、无创血压和心电图监测。以L<sub>3-4</sub>或L<sub>2-3</sub>棘突间隙为穿刺点行蛛网膜下隙穿刺,穿刺成功后抽取脑脊液2 mL后注入0.75%布比卡因1.1~1.6 mL,给药速度为每5 s注入1 mL,麻醉平面尽量控制在T8水平以下。术中给予面罩吸氧5 L/min,维持术中患者血压波动不超过术前的20%。术毕送回病房继续监测生命体征、低流量吸氧。术后均采用静脉自控镇痛(舒芬太尼200  $\mu$ g + 布拖菲诺8 mg + 托烷司琼5 mg + 生理盐水,总量150 mL,背景剂量2.5 mL/h泵入,患者疼痛可按压镇痛泵上按钮给予0.5 mL/次。维持VAS评分 $\leq 4$ 分)。

### 1.3 观察指标

1.3.1 手术相关指标 患者术中出血量、手术时间、体质量指数、教育程度等。

1.3.2 认知功能 分别于术前1 d、术后7 d完成两次认知功能的评估,MMSE、循迹连线试验A (trail making test A, TMT-A)、数字广度测试 (digital span test, DST1)、数字符号测试 (digital symbol test, DST2)、画钟测试 (clock drawing test, CDT),认知功能障碍的判断方法用Z计分法(两项或两项以上测试的Z分 $\geq 1.96$ 分,则判定为POCD)<sup>[12]</sup>。术后发生POCD,为POCD组,采用1:1配对,根据POCD组ASA分级、年龄、术中出血量以及手术时长,从未发生POCD的患者中选取相应病例数进行配对,为Non-POCD组。对MMSE等数据的收集及数据统计分析采用盲法。

1.3.3 脑脊液中蛋白的测定 术前抽取的脑脊液,在离心去沉淀后,保存于 $-80$  °C冰箱里。用ELISA试剂盒测量脑脊液中的总 $\alpha$ -突触核蛋白 (total synuclein, t- $\alpha$ -syn)、o- $\alpha$ -syn、A $\beta$ 40、A $\beta$ 42的水平。稀释;加样温育1 h;弃液,甩干;配制检测液A,再次温育1 h;弃液,洗板;洗涤液浸泡1~2 min,重复3次;配制检测液B,再次温育30 min;弃液,洗板5次;加TMB,避光显色;加终止溶液;酶标仪在450 nm波长测光密度值。所有的ELISA检测均按照产品说明书严格操作。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS19.0软件进行统计分析。计量资料满足正态分布均采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本t检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,将差异有统计学意义的变量进行Logistic回归分析筛选危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

参考相关文献<sup>[13]</sup>,取 $\alpha = 0.05$  ( $\mu_{\alpha 2} = 1.96$ ),  $\beta =$

0.2 ( $\mu_p = 0.84$ ), 根据预试验结果, 老年髋关节置换术患者 POCD 发生率为 17%, POCD 与 Non-POCD 组脑脊液 o- $\alpha$ -syn 的含量分别为 ( $52.32 \pm 10.65$ ) pg/mL 与 ( $42.34 \pm 9.39$ ) pg/mL, 计算出最小样本量为 125,

最终纳入 136 例。发生 POCD 有 17 例, POCD 发生率为 16%。两组患者受教育年限、性别比例、年龄、BMI、术中失血量、手术时间、术前 MMSE 评分等差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	男/女(例)	受教育年限(年)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	ASA 分级(Ⅱ/Ⅲ, 例)	术中失血量(mL)	手术时间(min)	MMSE(分)	TMT-A(分)	DST1(分)	DST2(分)	CDT(分)
POCD 组(n=17)	77.29 ± 5.73	8/9	5.88 ± 2.76	22.89 ± 2.43	12/5	203.53 ± 51.47	105.29 ± 24.71	24.12 ± 2.93	22.06 ± 10.10	14.12 ± 2.09	29.24 ± 11.81	3.47 ± 0.51
Non-POCD 组(n=17)	76.82 ± 5.51	12/5	6.06 ± 2.38	23.43 ± 3.06	13/4	188.82 ± 55.21	99.12 ± 23.0	25.59 ± 2.35	21.12 ± 9.57	13.71 ± 2.17	31.41 ± 13.31	3.41 ± 0.51
$t/\chi^2$ 值	0.244	1.943	0.200	0.564	0.151	0.803	0.754	1.614	0.279	0.563	0.504	0.336
P 值	0.809	0.168	0.840	0.58	0.697	0.430	0.460	0.116	0.782	0.577	0.617	0.739

## 2.2 两组患者术后认知功能评分比较

与 Non-POCD 组比较, POCD 组 MMSE、DST2、CDT 评分显著降低 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者术后认知功能评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	MMSE	TMT-A	DST1	DST2	CDT
POCD 组(n=17)	22.18 ± 3.50	22.76 ± 10.49	13.23 ± 2.51	22.0 ± 10.10	1.76 ± 0.75
Non-POCD 组(n=17)	25.29 ± 2.34	21.41 ± 9.45	13.47 ± 2.24	30.06 ± 12.48	2.71 ± 0.69
t 值	3.051	1.943	0.288	2.07	3.81
P 值	0.005	0.695	0.775	0.047	<0.001

## 2.3 两组患者 CSF 中蛋白水平比较

与 Non-POCD 组比较, POCD 组 t- $\alpha$ -syn、o- $\alpha$ -syn、A $\beta$ 40、A $\beta$ 42 水平均显著升高 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者 CSF 中蛋白比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	A $\beta$ 40	A $\beta$ 42	t- $\alpha$ -syn	o- $\alpha$ -syn
POCD(n=17)	5 813.76 ± 1 071.14	222.47 ± 60.22	2 083.76 ± 452.26	51.65 ± 11.93
Non-POCD(n=17)	4 700.12 ± 825.78	165.88 ± 37.01	1 510.88 ± 419.08	42.00 ± 9.32
t 值	3.395	3.301	3.381	2.627
P 值	0.002	0.028	<0.001	0.013

## 2.4 Logistic 回归分析结果

Logistic 回归分析结果显示, t- $\alpha$ -syn ( $OR = 1.003, 95\% CI: 1.000 \sim 1.006, P < 0.05$ )、o- $\alpha$ -syn ( $OR = 1.245, 95\% CI: 1.020 \sim 1.520, P < 0.05$ )、A $\beta$ 40 ( $OR = 1.001, 95\% CI: 1.000 \sim 1.002, P < 0.05$ )、A $\beta$ 42 ( $OR = 1.024, 95\% CI: 1.006 \sim 1.043, P < 0.05$ ) 均是老年人髋关节置换术后认知功能障碍的危险因素。见表 4。

表 4 全髋置换术患者 POCD 的危险因素分析

因素	$\beta$ 值	SE 值	OR(95% CI)	P 值
A $\beta$ 40	0.001	0.001	1.001(1.000 ~ 1.002)	0.036
A $\beta$ 42	0.024	0.009	1.024(1.006 ~ 1.043)	0.010
t- $\alpha$ -syn	0.003	0.002	1.003(1.001 ~ 1.006)	0.045
o- $\alpha$ -syn	0.219	0.102	1.245(1.020 ~ 1.520)	0.031

## 2.5 ROC 曲线

ROC 曲线分析提示 o- $\alpha$ -syn 可以作为预测

POCD 的因素 ( $P < 0.05$ )。o- $\alpha$ -syn 曲线下面积 (AUC) 为 0.749 (95% CI: 0.573 ~ 0.925), 截断值为 57 pg/mL, 敏感度为 0.71, 特异度为 0.82, 约登指数为 0.53。见图 1。

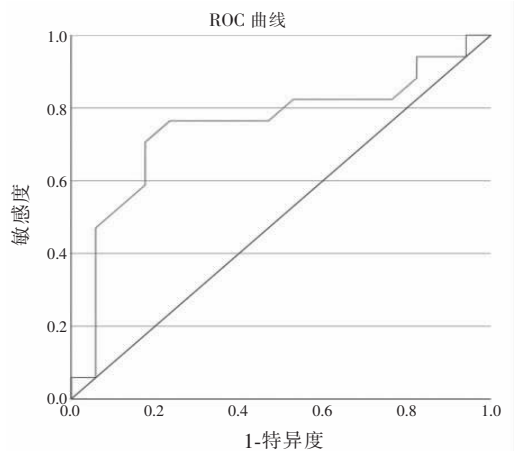


图 1 o- $\alpha$ -syn 预测 POCD 的 ROC 曲线

## 3 讨论

POCD 是髋关节置换术的常见并发症, 尤其好发于老年患者。在本研究中 POCD 的发生率为 16%, 与李洁琼<sup>[14]</sup> 研究结果类似。疼痛是患者发生术后认知损害的重要危险因素之一, 本研究中患者术后 24 h、48 h 都会由麻醉护士随访患者的镇痛泵使用情况, 并根据患者具体情况调节镇痛泵参数, 随访发现两组患者术后疼痛评分 (VAS 评分) 无明显差异, 都在轻微疼痛范围。

CSF 中的某些蛋白含量异常, 常预示着一些中枢神经系统疾病的发生。研究<sup>[10,15]</sup> 发现, AD 患者的脑脊液中  $\alpha$ -syn 含量比正常人更高, 且在有认知功能障碍、神经系统运动功能障碍患者的脑脊液中的  $\alpha$ -syn 含量也更高<sup>[15]</sup>。在术后发生谵妄的患者中,  $\alpha$ -syn 含量会随着谵妄的发生而升高<sup>[13]</sup>, 更加论证了  $\alpha$ -syn 参与了脑细胞的代谢, 随着脑细胞的退行性病变,  $\alpha$ -syn 会增高。相关研究<sup>[10,16]</sup> 表明, o- $\alpha$ -

syn 是引起脑细胞凋亡的主要致病因素,与帕金森 (Parkinson's disease, PD) 和痴呆的发生密切相关。在本试验中发现 POCD 的患者 o- $\alpha$ -syn 含量更高,这与上述研究结果类似。ROC 曲线分析提示 o- $\alpha$ -syn 的 AUC 为 0.749,说明术前脑脊液中 o- $\alpha$ -syn 对 POCD 的诊断价值具有较高的准确性,是预测 POCD 的一个良好的指标。

A $\beta$ 40 和 A $\beta$ 42 是多肽分子,由  $\beta$  淀粉样前体蛋白经体内蛋白酶水解后形成<sup>[16]</sup>,属于淀粉样蛋白家族。在正常情况下,脑组织和血浆中 A $\beta$ 42 和 A $\beta$ 40 的含量始终处于动态平衡。当机体受到伤害时,尤其是血脑屏障功能或结构受到破坏时,A $\beta$ 40 和 A $\beta$ 42 在脑组织和血浆中的分布出现异常,从而导致 POCD、术后谵妄以及 AD 等中枢神经系统疾病的发生<sup>[17-18]</sup>。本研究结果显示发生 POCD 的患者,脑脊液 A $\beta$ 40、A $\beta$ 42 明显升高,这与王彬等<sup>[17]</sup>的研究结果一致。有研究<sup>[19]</sup>发现, $\alpha$ -syn 参与调节 A $\beta$  的纤维化,并促进 A $\beta$  聚集体的形成和病理神经元的产生从而导致认知功能的减退。也有研究<sup>[18]</sup>表明, $\alpha$ -syn 和 A $\beta$  具有协同作用,相互促进聚集,最终导致神经元损伤。在本研究 POCD 的患者中,脑脊液 t- $\alpha$ -syn、o- $\alpha$ -syn、A $\beta$ 40、A $\beta$ 42 明显升高,与上述研究结果相似。

综上,脑脊液中 o- $\alpha$ -syn 浓度升高是老年髋关节置换患者发生 POCD 的独立危险因素。通过本研究发现,o- $\alpha$ -syn 可以作为预测 POCD 的发生的重要指标,有望为 POCD 的防治提供新的靶点。

## 参考文献

[1] Holmgaard F, Vedel AG, Rasmussen LS, *et al.* The association between postoperative cognitive dysfunction and cerebral oximetry during cardiac surgery: a secondary analysis of a randomised trial [J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2019, 123(2): 196-205.

[2] Hou R, Wang H, Chen L, *et al.* POCD in patients receiving total knee replacement under deep vs light anesthesia: a randomized controlled trial [J]. *Brain and Behavior*, 2018, 8(2): e00910.

[3] Tang Y, Wang Y, Kong G, *et al.* Prevention of dexmedetomidine on postoperative delirium and early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hepatic lobectomy [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 47(2): 219-225.

[4] Orhun G, Sungur Z, Koltka K, *et al.* Comparison of epidural analgesia combined with general anesthesia and general anesthesia for postoperative cognitive dysfunction in elderly patients [J]. *Ulusal Travma Ve Acil Cerrahi Dergisi*, 2020, 26(1): 30-36.

[5] Chen C, Gao R, Li M, *et al.* Extracellular RNAs-TLR3 signaling contributes to cognitive decline in a mouse model of postoperative cognitive dysfunction [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2019, 80: 439-451.

[6] Pozo Devoto VM, Dimopoulos N, Alloati M, *et al.*  $\alpha$ Synuclein control of mitochondrial homeostasis in human-derived neurons is disrupted by mutations associated with Parkinson's disease [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 5042.

[7] Ganguly U, Singh S, Pal S, *et al.* Alpha-synuclein as a biomarker of Parkinson's disease: good, but not good enough [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021, 13: 702639.

[8] Guo M, Wang J, Zhao Y, *et al.* Microglial exosomes facilitate  $\alpha$ -synuclein transmission in Parkinson's disease [J]. *Brain: a Journal of Neurology*, 2020, 143(5): 1476-1497.

[9] Ren J, Pan C, Wang Y, *et al.* Plasma  $\alpha$ -synuclein and phosphorylated tau 181 as a diagnostic biomarker panel for de novo Parkinson's disease [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2022, 161(6): 506-515.

[10] Pagan FL, Hebron ML, Wilmarth B, *et al.* Nilotinib effects on safety, tolerability, and potential biomarkers in parkinson disease: a phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurology*, 2020, 77(3): 309-317.

[11] Yang N, Li Z, Han D, *et al.* Autophagy prevents hippocampal  $\alpha$ -synuclein oligomerization and early cognitive dysfunction after anesthesia/surgery in aged rats [J]. *Aging*, 2020, 12(8): 7262-7281.

[12] Duan X, Zhu T, Chen C, *et al.* Serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels and postoperative cognitive dysfunction after surgery for rheumatic heart disease [J]. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2018, 155(3): 958-965. e1.

[13] Zhang NN, Sun L, Chen WT, *et al.* Effects of edaravone on postoperative cognitive function in elderly patients undergoing hip joint replacement surgery: a randomized controlled trial [J]. *International Journal of Surgery (London, England)*, 2020, 80: 13-18.

[14] 李洁琼. 脑脊液  $\alpha$ -突触核蛋白作为阿尔茨海默病生物学标志物研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.

[15] Yuan Y, Li Z, Yang N, *et al.* Exosome  $\alpha$ -synuclein release in plasma may be associated with postoperative delirium in hip fracture patients [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2020, 12: 67.

[16] Hartz AMS, Zhong Y, Wolf A, *et al.* A $\beta$ 40 reduces P-glycoprotein at the blood-brain barrier through the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2016, 36(6): 1930-1941.

[17] 王彬, 辛岩, 毕燕琳, 等. 脑脊液 PGRN 与老年患者膝关节置换术后认知功能障碍的关系 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(12): 1436-1439.

[18] 郭雨微. 脑脊液  $\alpha$ -突触核蛋白与膝/髋关节置换患者术后谵妄的关系 [D]. 青岛: 青岛大学, 2022.

[19] Omtri RS, Thompson KJ, Tang X, *et al.* Differential effects of Alzheimer's disease A $\beta$ 40 and 42 on endocytosis and intraneuronal trafficking [J]. *Neuroscience*, 2018, 373: 159-168.

(收稿日期: 2023-10-19)

修回日期: 2023-12-22)