

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.16.038

谵妄相关基因的研究进展*

陈 宇 综述,董晨明[△] 审核

(兰州大学第二医院重症医学一科 730030)

[关键词] 谵妄;基因;相关性

[中图分类号] R749

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)16-2271-03

谵妄被认为是由于多种复合因素导致的急性脑功能不全,重症监护室(ICU)患者谵妄的发生率在 20%~80%^[1],可严重影响患者的预后,其发病机制复杂。研究认为患者的个体差异,基因的多态性在谵妄的发生发展中起着重要作用,本文将对基因多态性与谵妄的发生、发展作以下综述。

1 谵妄

谵妄通常被定义为一种精神状态改变、注意力不集中、思维混乱而且伴有精神状态起伏的临床综合征^[2]。不同的机构和研究人群的得出谵妄的发生率在 20%~50%,接受机械通气的危重患者谵妄发生率高达 60%~80%^[3],谵妄可导致患者病死率增加,住院时间、机械通气时间延长,引起长期认知功能障碍,严重影响患者预后并增加医疗费用^[4]。通常可分为 3 种临床类型:高反应型谵妄(5%),此型患者心理活动活跃和对外界刺激表现出过激的反应;低反应型谵妄(30%),此型患者心理活动行为减少;混合型谵妄(55%),此型患者为前两型表现的结合^[5]。除此之外,临床上还会出现一种亚综合型谵妄,此型患者有 1 个或者多个谵妄的症状,但是不完全符合 DSM-IV-TR 的谵妄诊断标准^[6]。ICU 中常见的谵妄类型为混合型和低反应型,低反应型多发生在老年患者,而且其预后与其他类型相比更差^[7]。

1.1 谵妄的危险因素 谵妄的发生依赖于 2 个因素:易感因素和诱发因素^[8-9]。主要的易感因素包括:男性、痴呆、认知功能障碍、视觉损害、酗酒、高龄、营养不良、患有疾病、有谵妄史或抑郁史等。谵妄的诱发因素也是多样的,主要包括:ICU 特殊环境,睡眠障碍/剥夺,生物钟紊乱,原发病(脓毒症、代谢紊乱、休克),神经系统疾病,手术治疗及术后并发症,机械通气,镇静药物的使用(尤其是苯二氮卓类药物)和保护性约束等,这些危险因素会导致患者谵妄的发生率增加 4 倍,同时不必要的体格检查也会使患者谵妄的发生率增加 40%~50%^[10]。

1.2 谵妄的发病机制 尽管谵妄早在 2 500 年前被提及,但是谵妄的发病机制仍未被广泛认知。导致谵妄发生的因素很多,目前被大家公认的谵妄的主要发病机制包括:神经递质、炎症因子、生理打击、代谢紊乱、电解质紊乱和遗传因素。谵妄发生的假说认为,谵妄的发生与中枢神经递质的改变及平衡被打破有关,乙酰胆碱、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺、去甲肾上腺素和 γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)与谵妄的发生明显相关^[11]。研究发现,中枢神经系统中 GABA 的水平下降会导致谵妄的发生。ICU 中使用的药物,比如苯二氮卓类及丙泊酚,这些药物和 GABA 受体有很强的亲和力,因此要尽量避免使用^[9]。其他机制也可以直接影响神经递质的传递,如脓毒症的

炎症反应综合征可以引起脑部炎症的“瀑布样”反应,多种促炎因子^[12-13](IL-1β、sIL-2R、IL-6、TNF-α、sTNFR1、sTNFR2)导致内皮细胞受损、血流障碍和神经元凋亡,同时神经系统的炎症可以导致小胶质细胞的过度活化,从而产生神经毒性导致进一步的神经损害。周围炎症可通过以下途径激活神经系统,如迷走神经的传入、炎症因子的循环、内皮细胞的激活同时伴随血脑屏障的损伤^[14]。因此,通过对相关生物标记物的分析,可为发现谵妄发病机制提供有价值的信息,但由于其发病机制复杂,单一的生物标记物对于预测谵妄的发生是不足的^[15],故需要从基因水平对谵妄的发生及预后进行准确的预测。

1.3 谵妄的诊断与评估 谵妄的诊断最重要的步骤是获得患者平时的基础情况信息,谵妄诊断的关键包括:急性发作或者情绪波动,注意力不集中,思维混乱,认知损害(如定向力障碍、记忆力损害、语言改变)。依据 2013 年美国“ICU 成年患者疼痛、躁动和谵妄处理指南”^[16],推荐使用 ICU 意识模糊评估法(CAM-ICU)及重症监护谵妄筛查量表(ICDSC)两种方法进行谵妄的评估及筛查,其特异性、敏感性均较高^[17],可有效评估谵妄及其严重程度,但这两种方法均需要有经验的专业研究人员评估才能得到可靠的结果,并且主观评估带来的误差不可避免。同时脑电图、腰椎穿刺、神经影像,包括头颅 CT 和 MRI 对于谵妄的诊断敏感性及其特异性均较低。目前尚无可靠的客观指标对谵妄进行诊断评估,故研究认为可从基因水平入手,探讨谵妄相关的基因与其诊断评估之间的相关性,从而从基因水平更早的发现谵妄,并积极防控改善患者的预后。

2 谵妄的相关基因

研究发现,单纯使用血清炎症标记物作为衡量炎症因子和谵妄的发生之间的关系是存在很多问题的^[15]。通过检测 IL-6、IL-8、IL-6R,发现其多态性与谵妄没有关联^[18]。研究发现,人类大脑的小胶质细胞和星型胶质细胞与谵妄的发生具有相关性,随着 HLA-DR、CD68 的水平增高,发现 IL-6 和谵妄的高发生率相关,但是生物标记物 GFAP 和 IL-1β 与谵妄无相关性。以上研究提示大脑局部炎症可能在谵妄的发生中起到一定的诱发作用,而机体的遗传因素在谵妄的发生及其预后中起着重要作用^[15],下面介绍几种与谵妄相关的基因。

2.1 多巴胺转运体基因(SLC6A3) 多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)在保存多巴胺神经元的特性方面起重要作用。一项纳入了 720 例髋骨骨折老年患者的 DNA 分析研究显示^[15]:在 DRD2 受体及 SLC6A3 的多态性表型中,SLC6A3 基因 rs393795 上的 AA 表型在谵妄的发生过程中起保护作用,而 rs6276、rs6277 和 rs2734839 与谵妄的发生有关联。研

* 基金项目:甘肃省卫生行业科研计划项目(QSWSKY-2014-32)。

作者简介:陈宇(1982—),主治医师,硕士,主要从事危重病医学研究。

[△] 通讯作者, Tel:13893231628; E-mail: dongcm0608@163.com。

究发现,在髌骨骨折的患者,SLC6A3 或 DRD2 基因多态性与谵妄的发生有关,而不是由于儿茶酚胺甲基转移酶和 IL-8、IL-6 基因多态性导致^[19-20]。进一步的研究发现,在 SLC6A3 基因上的 7 个 SNPs 与谵妄发生具有相关性,它们通过影响多巴胺转运体,降低脑内多巴胺的基础量,从而增加谵妄的发生^[21]。但是随后的一项 Meta 分析得出了如下的结论^[19]:SLC6A3 基因上的 rs393795 的纯合子 AA 基因型多出现在没有发生谵妄的患者中,而在校正了认知损害后,同样发现 SLC6A3 上的 rs6267 的纯合子 GG 也多出现在没有发生谵妄的患者中。而且 SLC6A3 基因可以影响多巴胺转运体的功能和有效性,降低脑内基础的多巴胺浓度,从而降低发生谵妄的风险。

2.2 载脂蛋白 E(ApoE) 研究发现由脑损伤引起的中枢神经系统损伤,S100B 水平在血中和脑脊液中升高。Olivecrona 等^[22]在外伤性脑损伤的患者中发现,具有 ApoE ϵ 4 等位基因的患者,同时 S100B 蛋白的水平比那些非 ApoE ϵ 4 等位基因的患者显著升高,提示 S100B 的水平高低与基因的易感性是有关联的。故 APOE 的基因多态性与谵妄的发生有很强的关联性,可能的原因包括在神经细胞再生时发生脂质转移障碍、激活的小神经胶质细胞释放促炎因子、血脑屏障通透性的增高和血小板功能障碍。Leung 等^[23]的研究揭示了 ApoE ϵ 4 等位基因增加非心脏手术老年患者术后发生谵妄的概率,Ely 等^[24]的研究纳入了接受机械通气的重症患者,同样证明 ApoE ϵ 4 多态性与谵妄发生很强的相关性。但目前关于 ApoE ϵ 4 研究结论不一致^[25],之所以会出现如此多矛盾的研究结果,根本原因是没有注意到患者之前是否存在认知功能损害,这是导致到现在为止仍然无法明确相关等位基因和谵妄发生之间关系的主要原因^[26]。

2.3 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体基因 NMDA 受体涉及学习、记忆、神经发育、可塑性,以及调节兴奋性毒性神经损伤等方面。当谷氨酸盐水平升高,它的功能反常可能会导致神经细胞死亡,而且会导致神经变性异常^[27]。研究发现,术后谵妄是发生痴呆的一个很强的危险因素^[28],NMDA 受体 3A 基因(GRIN3A)AG 单倍型是术后谵妄发生的独立危险因素^[29],而与 NMDA 受体 2B 基因(GRIN2B)多态性无关。术后谵妄症状,比如损害短期记忆、认知、学习能力,以及注意力不集中,与痴呆的临床表现是非常相似的。因此,可以推断 NMDA 受体基因功能不全和基因的多态性可能是痴呆和谵妄共同的病理生理过程^[30]。

2.4 5-HT 现有的一些研究强调了 5-HT 2A 受体基因上一个内含子单核苷酸(T102C)多态性与阿尔茨海默症(AD)患者不同的神经精神症状相关,如幻觉、妄想和抑郁。但是目前没有足够的证据证明其在谵妄的发生、发展中起作用^[30]。

3 总结与展望

综上所述,基因的多态性与谵妄的发生、发展有着密切的联系,根据以往的研究,初步揭示了两者之间的内在联系,但是目前尚且没有任何研究明确证实某一基因多态性与谵妄的发生有直接的关联。谵妄的发生是多因素共同作用导致的结果,且外因是通过内因来发挥作用的,故基因多态性在其中的作用不可忽视。目前用于评估谵妄的方法受主观因素影响较大,缺乏相应的客观指标,假如可以明确基因多态性与谵妄发生之间的联系,就可以对谵妄的发生、发展、预防和治疗、对不同个体间谵妄的严重程度、持续时间,以及预后情况提供更为客观的依据,从而降低谵妄的发生率,更为探索治疗谵妄的新途径提供新思路。目前聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术已

广泛应用于基因多态性的检测,但是由于谵妄发生的病理生理过程及发病机制尚未完全清楚,临床上仍未普遍开展谵妄相关基因的检测,可是,随着对于谵妄发病机制深入地研究,尤其是分子生物学层面的研究日益成熟,终究会为临床更加准确、及时诊断与预防谵妄的发生提供可靠依据。因此开展对于谵妄与基因多态性的研究势在必行。

参考文献

- [1] Sharma A, Malhotra S, Grover S, et al. Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit; a study from India[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2012, 34(6):639-646.
- [2] Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients[J]. Crit Care Med, 2010, 38(12):2311-2318.
- [3] Van Den Boogaard M, Pickkers P, Slooter A, et al. Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study[J]. BMJ, 2012(344):e420.
- [4] Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit[J]. JAMA, 2004, 291(14):1753-1762.
- [5] Liptzin B. What criteria should be used for the diagnosis of delirium? [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999, 10(5):364-367.
- [6] Trull TJ, Verges A, Wood PK, et al. The structure of diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition, text revision) personality disorder symptoms in a large National sample[J]. Personal Disord, 2012, 3(4):355-369.
- [7] Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, et al. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults[J]. Arch Surg, 2011, 146(3):295-300.
- [8] Seymour CW, Pandharipande PP, Koestner T, et al. Diurnal sedative changes during intensive care: impact on liberation from mechanical ventilation and delirium[J]. Crit Care Med, 2012, 40(10):2788-2796.
- [9] Veiga D, Luis C, Parente D, et al. Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome[J]. Rev Bras Anesthesiol, 2012, 62(4):469-483.
- [10] Inouye KS. Delirium in older persons[J]. N Engl J Med, 2006, 354(11):1157-1165.
- [11] Pessoa RF, Nácul FE. Delirium in the critically ill patient[J]. Revista Brasileira De Terapia Intensiva, 2006, 18(2):190-195.
- [12] Baranyi A, Rothenhäusler HB. The impact of soluble interleukin-2 receptor as a biomarker of delirium[J]. Psychosomatics, 2014, 55(1):51-60.
- [13] Ritter C, Tomasi CD, Dal-Pizzol F, et al. Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients[J]. Crit Care, 2014, 18(3):R106.

[14] van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium; when cytokines and acetylcholine collide[J]. Lancet, 2010, 375(9716): 773-775.

[15] Van Munster BC, Aronica E, Zwinderman AH, et al. Neuroinflammation in delirium: a postmortem Case-Control study[J]. Rejuvenation Res, 2011, 14(6): 615-622.

[16] Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2013, 41(1): 263-306.

[17] Shi Q, Warren L, Saposnik G, et al. Confusion assessment method: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013(9): 1359-1370.

[18] Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley DA, et al. Serum biomarkers for delirium[J]. J Gerontol, 2006, 61(12): 1281-1286.

[19] Van Munster BC, De Rooij SE, Yazdanpanah M, et al. The association of the dopamine transporter gene and the dopamine receptor 2 gene with delirium, a Meta-Analysis [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2010, 153(2): 648-655.

[20] van Munster BC, Zwinderman AH, de Rooij SE. Genetic variations in the interleukin-6 and interleukin-8 genes and the interleukin-6 receptor gene in delirium[J]. Rejuvenation Res, 2011, 14(4): 425-428.

[21] Van Munster BC, Yazdanpanah M, Tanck MW, et al. Genetic polymorphisms in the DRD2, DRD3, and SLC6A3 gene in elderly patients with delirium[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2010, 153(1): 38-45.

[22] Olivecrona Z, Koskinen LO. The release of S-100B and NSE in severe traumatic head injury is associated with APOE ε4[J]. Acta Neurochir (Wien), 2012, 154(4): 675-680.

[23] Leung JM, Sands LP, Wang Y, et al. Apolipoprotein E ε4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery[J]. Anesthesiology, 2007, 107(3): 406-411.

[24] Ely EW, Girard TD, Shintani AK, et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2007, 35(1): 112-117.

[25] Chu CL, Liang CK, Lin YT, et al. Biomarkers of delirium: Well evidenced or not? [J]. J Clin Gerontol Geriatr, 2011(2): 100-104.

[26] Stoicea N, Mcvicker S, Quinones AA, et al. Delirium - biomarkers and genetic variance[J]. Front Pharmacol, 2014(5): 75.

[27] Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(6): 413-426.

[28] Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium [J]. N Engl J Med, 2012, 367(1): 30-39.

[29] Lin YJ, Chang JS, Liu X, et al. Association between GRIN3A gene polymorphism in Kawasaki disease and coronary artery aneurysms in Taiwanese children[J]. PLoS One, 2013, 8(11): 65.

[30] Kazmierski J, Sieruta M, Banys A, et al. The assessment of the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene, 3723G/A polymorphism of the NMDA receptor 3A subunit gene (GRIN3A) and 421C/A polymorphism of the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B) among cardiac surgery patients with and without delirium[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2014, 36(6): 753-756.

(收稿日期: 2015-12-18 修回日期: 2016-02-12)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.16.039

心脏术后肺功能不全的研究进展

杨 伟¹综述, 张桂敏^{2△}审校

(昆明医科大学第一附属医院: 1. 麻醉科; 2. 心外科 650032)

[关键词] 术后肺功能不全; 机械通气; 保护性肺通气; 无创机械通气
[中图分类号] R654.2 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2016)16-2273-04

术后肺功能不全(postoperative pulmonary dysfunction, PPD)是心脏手术后常见的一种并发症, 大约 40% 的心脏手术患者术后再次进去重症监护室(ICU)是由于呼吸衰竭而导致的^[1], 但目前仍没有降低该并发症发生率的有效措施。PPD 的病理生理机制非常复杂, 首先是与心脏手术相关的因素: 如胸骨切开、体外循环、血液制品的输入、机体的降温、全身麻醉等; 其次是气体交换解剖的改变如肺泡-动脉氧分压差的增大、肺部微血管通透性的增加、肺血管阻力的升高、肺内分流的增

多以及淋巴细胞核血小板的聚集等; 此外, 肺通气机制的改变, 如潮气量的降低, 残气量的减少, 以及肺动态和静态顺应性的降低, 以上这些因素都可以导致患者出现 PPD^[2]。
PPD 的临床表现包括胸腔积液(27.0%~95.0%)、肺不张(16.6%~88.0%)、无临床症状的低氧血症(3.0%~10.0%), 以及急性呼吸窘迫综合征(ARDS, 0.5%~1.7%), 尽管 ARDS 的发生率不高, 但其病死率却很高(50%~90%)^[3]。此外, 心脏手术后的肺损伤与手术引起的全身炎症

作者简介: 杨伟(1980—), 在读博士, 主要从事临床心血管麻醉。

△ 通讯作者, Tel: 13577064285; E-mail: 1422069538@qq.com。