

## 烧伤后认知障碍及其机制的研究进展

罗月 梁光萍

陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400038

通信作者:梁光萍,Email:guangpinglianggg@163.com

**【摘要】** 烧伤后认知障碍是烧伤患者诊断和治疗中不可忽略的重要问题,其机制可能与炎症反应的激活、血脑屏障破坏、下丘脑-垂体-肾上腺轴失衡、神经细胞改变等相关。针对其机制,采取预防及治疗措施将是未来减少烧伤后认知障碍的最优选择。该文就烧伤患者认知障碍的流行病学情况及风险因素、可能的发病机制、诊断、治疗及预防相关研究进展进行综述,为及时准确地评估、处理及预防烧伤患者认知障碍提供参考。

**【关键词】** 烧伤; 认知障碍; 认知功能; 发病机制

### Research advances on post-burn cognitive disorders and its mechanism

Luo Yue, Liang Guangping

Institute of Burn Research, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the First Affiliated Hospital of Army Medical University (the Third Military Medical University), Chongqing 400038, China

Corresponding author: Liang Guangping, Email: guangpinglianggg@163.com

**【Abstract】** Cognitive disorders after burns is an important problem that cannot be ignored in the diagnosis and treatment of burn patients. Its mechanism may be related to the activation of inflammatory response, destruction of the blood-brain barrier, hypothalamic-pituitary-adrenal axis imbalance, nerve cell changes, etc. Mechanism-specific prevention and treatment will be the best choice to reduce post-burn cognitive disorders in the future. This review introduces the research advances in epidemiology, risk factors, possible pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of cognitive disorders in burn patients, in order to provide a reference for timely and accurate assessment, treatment, and prevention of cognitive disorders in burn patients.

**【Key words】** Burns; Cognition disorders; Cognitive function; Pathogenesis

认知是机体认识和获取外界信息的高度智能化的心理过程。根据《精神病学(第8版)》,认知障碍是一组获得性的,以谵妄、遗忘、痴呆等认知缺陷为主要临床表现的综合征<sup>[1]</sup>,任何引起大脑皮层功能和结构异常的因素均可导致认知障碍。因此,认知障碍的实质为急慢性的非特异性脑器官的功能紊乱,以记忆力、注意力、知觉能力、思考能力、语言理解、社交能力和情感及睡眠觉醒周期的共同紊乱为特点。当然,认知障碍也可仅表现为只有其中1个认知域出现障碍,如睡眠障碍、记忆障碍等<sup>[2]</sup>。

第5版《精神障碍诊断与统计手册》指出,神经认知障碍包括谵妄、重度神经认知障碍、轻度神经认知障碍及由阿尔茨海默病、药物等原因导致的一些亚型<sup>[3]</sup>。在第5版《精神障碍诊断与统计手册》中用重度神经认知障碍取代了第4版该手册中的痴呆、遗忘综合征及其他的老年认知障碍,用轻度神经认知障碍取代了第4版该手册中的轻度认知损害、与年龄相关的认知损害。重度认知障碍与轻度认知障碍的主要区别在于认知损害的严重程度,是否损害日常生活的独立性,是否能够通过自身努力进行代偿<sup>[3]</sup>。

患者认知关乎其健康结局。研究表明,烧伤会增加个体出现心理健康问题的风险,并存在长期影响<sup>[4]</sup>。但烧伤科医师识别认知障碍的敏感性低于精神科专业人员<sup>[5]</sup>,认知损害在烧伤患者中更容易被低估和忽视。本综述旨在介绍烧伤患者认知障碍的流行病学特点及风险因素、可能的发病机制、诊断、治疗及预防方法,为及时准确地评估及处理烧伤患者认知障碍提供参考。

### 1 烧伤后认知障碍的流行病学情况

研究显示,烧伤面积>5%TBSA就足以引起精神症状,烧伤面积>10%TBSA则与谵妄的发生高度相关<sup>[6]</sup>。

DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20221117-00492

本文引用格式:罗月,梁光萍.烧伤后认知障碍及其机制的研究进展[J].中华烧伤与创面修复杂志,2023,39(8):790-794. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20221117-00492.

Luo Y, Liang GP. Research advances on post-burn cognitive disorders and its mechanism[J]. Chin J Burns Wounds, 2023, 39(8): 790-794. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20221117-00492.



Vetrichevvel 等<sup>[7]</sup>观察到烧伤后中枢神经系统相关疾病的发病率升高。该研究中,烧伤组纳入 30 997 例因烧伤首次入院的患者,匹配队列为与烧伤组患者年龄、性别等基线资料一致的 123 399 名健康志愿者,结果显示烧伤患者在出院后因神经系统相关疾病再次入院的病例数是健康志愿者的 2.20 倍,且住院时间较健康志愿者延长 3.25 倍。

谵妄是烧伤患者表现最为明显的一类认知障碍。谵妄是一种可逆的、非特异性的急性认知障碍综合征,烧伤后水电解质酸碱失衡、感染、多器官多系统的损伤均可能诱发谵妄<sup>[8]</sup>。Guo 等<sup>[9]</sup>研究显示,在接受早期切痂术的重度烧伤患者中有 14.55% 的患者出现过谵妄,262 例烧伤患者中有 51 例(19%)在住院期间至少出现过 1 次谵妄迹象。47% 接受重症监护的成年烧伤患者出现过谵妄迹象,另有 5% 从烧伤 ICU 转入普通病房的烧伤患者也出现过谵妄迹象<sup>[8]</sup>,这意味着即使患者已经转出烧伤 ICU,仍需要重视谵妄迹象。谵妄与年龄有很大的流行病学相关性,Holmes 等<sup>[10]</sup>观察到,因烧伤入院的老年患者(平均年龄 74 岁)中高达 57% 的患者,在住院期间被诊断患有认知障碍。80% 接受机械通气的老年烧伤患者至少发生过 1 次谵妄,如患者年龄较大、患有痴呆或营养不良,这个比例则会更高<sup>[11]</sup>。

此外,住院时间的延长会增加老年烧伤患者罹患痴呆的风险。一项回顾性分析显示,烧伤中心收治的老年烧伤患者痴呆和谵妄的发病率很高,在入院时,11% 的患者被诊断为痴呆;而在出院时,18% 的患者被诊断为痴呆,39% 的患者被诊断为谵妄<sup>[9]</sup>。老年痴呆患者因烧伤而住院的风险比未被诊断为痴呆的同龄人高出 60%<sup>[12]</sup>。

## 2 烧伤后认知障碍的风险因素

### 2.1 特殊风险因素

烧伤后认知障碍的特殊风险因素包括烧伤面积和深度、多次手术、感染、较长的住院时间和重症监护时间。

烧伤面积及深度等是烧伤患者精神心理障碍及认知障碍的重要预测因素<sup>[11]</sup>。研究显示,烧伤面积越大,谵妄的发生率越高,尤其是当患者烧伤前酗酒、合并精神病史等时,谵妄发生的可能性会更高<sup>[8]</sup>。在烧伤患者中,平均烧伤面积为 9%TBSA 时精神疾病发病率为 60%,当平均烧伤面积达 20%TBSA 时,80% 的患者至少发生过 1 次谵妄<sup>[6]</sup>。烧伤创面深度越深,术后瘢痕修复难度越大,从而影响患者外观,导致患者处于程度不一的心理应激损伤状态。因此,帮助患者接受瘢痕可能有助于缓解其负性情绪。

正常皮肤屏障的丧失增加了发生多重感染、脓毒症和器官衰竭的风险,诱发异常的身体应答如代谢亢进、免疫抑制及过度炎症反应等,从而导致患者认知功能的损伤。此外,严重烧伤患者往往需要多次手术,必然导致住院时间及重症监护时间的延长。烧伤患者住 ICU 期间谵妄的发生率为 30%~57%,其中行呼吸机辅助呼吸患者谵妄的发生率甚至高达 80%<sup>[6]</sup>。住 ICU 与患者生理、心理和认知后遗症有关,而这些后遗症会导致患者生活质量的下降<sup>[13]</sup>。高达

65% 的烧伤患者在出院后,仍遭受长期认知障碍的困扰,尤其是严重烧伤患者,因存在不同程度的执行功能和记忆障碍,大多无法在出院 1 年内重返工作岗位<sup>[14]</sup>。

### 2.2 一般危险因素

烧伤后认知障碍的一般危险因素包括疼痛、高龄、酗酒、营养不良、围手术期不良心理状态等。

研究证实,严重疼痛与认知功能下降之间存在相关性,会导致烧伤患者认知能力下降及增加术后谵妄发生的风险,且剧烈的静息痛被认为是认知障碍的独立预测因子<sup>[15]</sup>。因此,应重视控制术前疼痛水平及术后的辅助镇痛。

高龄( $\geq 60$ 岁)是烧伤患者认知障碍的独立危险因素。早期手术切痂并行皮片移植能减少烧伤患者脓毒症的发生,并提高患者生存率。但麻醉和手术应激引起中枢或外周炎症反应,会损害老年人认知功能<sup>[16]</sup>,术后患者认知功能受损表现为术后认知功能障碍(POCD)。术后谵妄的特点是术后 3 d 内出现意识水平短暂波动,POCD 出现更晚,并影响大脑的高级认知功能<sup>[17]</sup>。目前,导致 POCD 的机制尚不清楚,但高龄烧伤患者认知能力的下降可能是各类复杂因素综合作用的结果,因此,在高龄患者因烧伤入院时,应密切关注其基础疾病、术前健康状况、认知水平。

酗酒会影响烧伤患者认知功能,可能和乙醇损害大脑视觉空间和执行功能相关<sup>[18]</sup>。此外,围手术期出现的紧张、焦虑、恐惧等各种心理问题均是烧伤患者术后认知障碍的危险因素<sup>[17]</sup>。这提示在制订烧伤患者医疗和护理方案时,需要多维度考虑上述因素对其健康结局产生的影响,提倡整体把握患者生理-心理-社会适应状况。

### 2.3 医源性因素

烧伤后认知障碍的医源性因素包括使用麻醉药与麻醉方式、手术创伤、机械通气等。挥发性麻醉药七氟烷通过促进中枢神经系统炎症细胞因子的表达,损伤海马细胞。挥发性麻醉药能够抑制中枢胆碱能系统,干扰长时程记忆的形成,从而使接受外科手术的患者发生认知障碍<sup>[19]</sup>。目前认为,过长的手术时间及多次手术同样会对认知功能产生不良影响,这可能与反复的麻醉药使用,导致外周免疫系统的激活、炎症因子的过度释放、血脑屏障通透性增加有关<sup>[20]</sup>。提示临床医师在制订手术方案时,应充分考虑手术时长及次数对患者认知功能的潜在影响。局部麻醉和全身麻醉这 2 种麻醉方式对接受外科手术的患者认知障碍的影响无明显差异<sup>[21]</sup>,但麻醉方式对烧伤患者的影响是否与文献<sup>[21]</sup>研究结果一致尚需进一步验证。

## 3 烧伤后认知障碍的可能机制

### 3.1 休克与缺氧

在严重烧伤这种异常状态下,由于从血管内到间质明显的毛细血管渗漏,导致组织灌注和氧气输送严重受损,而造成烧伤患者严重的组织水肿和液体堆积<sup>[22]</sup>。烧伤还通过氧化应激、炎症介质如 IL-6、TNF 的释放在伤后几小时内抑制烧伤患者心功能,且该过程持续 24~48 h。心功能下降



和相对低血容量以及血管收缩引起的低血流量,会影响包括脑、肺、肝和胃肠道等组织和器官的灌注,加剧脑水肿和脑缺氧性损伤。身体的生理应激反应还会影响海马体,海马体对压力和缺氧非常敏感,创伤性应激源(包括烧伤)会导致患者海马体体积变小,并抑制海马齿状回区域中新颗粒神经元的产生<sup>[23]</sup>。烧伤患者海马体的这些结构变化似乎与空间导航、语言和记忆能力缺陷相关<sup>[24]</sup>。研究表明,严重烧伤患者记忆缺陷可能与海马体区域的脑源性神经营养因子基因表达被阻断有关<sup>[23]</sup>。脑灌注和脑血氧饱和度降低也被认为是烧伤患者认知功能损伤的可能机制之一。

### 3.2 炎症反应的激活及血脑屏障破坏

当外周组织暴露于严重烧伤时会释放过量的促炎介质、细胞毒性蛋白酶、活性氮和活性氧,引起全身反应,包括发烧、痛觉过敏、下丘脑-垂体-肾上腺轴的激素变化以及内源性儿茶酚胺水平的变化<sup>[25]</sup>。脑血管通透性增加,导致白蛋白渗出和大量炎症细胞等先前被阻断的致炎物质向周围脑组织渗漏,进而导致烧伤患者神经元损伤和脑水肿,并可能导致颅内压明显升高<sup>[26]</sup>。尽管到目前为止,还有研究表明,只有非常严重的烧伤才会导致人体血脑屏障崩溃;但大多数动物实验表明,当烧伤面积达 60%~70%TBSA 时,血脑屏障即可出现功能障碍<sup>[27]</sup>。

严重烧伤后受影响的组织可迅速产生促炎性细胞因子。据报道,人和其他动物严重烧伤后血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平升高,脑 IL-1 $\beta$  和 IL-6 mRNA 在伤后 8 h 左右上调<sup>[28]</sup>。烧伤患者的血清 IL-6、IL-8 和 IL-1 $\beta$  水平与烧伤严重程度相关,但只有血清 IL-8 水平与病死率呈正相关<sup>[29]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 在体外已被证实可直接诱导血脑屏障的破坏。烧伤患者单核细胞中出现了 G $\alpha$ s 信号向 G $\alpha$ i 信号的促炎转变,促进了胞外信号调节激酶 1/2 和核因子  $\kappa$ B 的激活以及下游 TNF- $\alpha$  的分泌<sup>[30]</sup>。炎症和细胞凋亡是感染性脑病的 2 个最重要的潜在因素。由于细胞因子的局部积累可诱导细胞凋亡,有研究表明严重烧伤与包括大脑在内的远端器官的细胞凋亡显著增加有关<sup>[26]</sup>。脑内炎症和血脑屏障破坏存在相关性,二者协同作用导致烧伤患者认知功能损害和不同程度的心理功能障碍。

### 3.3 下丘脑-垂体-肾上腺轴失衡

下丘脑-垂体-肾上腺轴是神经内分泌系统的主要组成部分,能控制免疫功能、情绪、能量消耗和压力。在严重烧伤后的最初阶段,身体会产生一般的应激反应,随后发生高分解代谢。在烧伤患者中,这种高代谢至少部分是由儿茶酚胺介导的,并与烧伤严重程度有关<sup>[31]</sup>。严重烧伤患者伤后血浆儿茶酚胺增加多达 10 倍,导致高动力循环<sup>[32]</sup>。严重烧伤会引起下丘脑功能改变,近年的研究证实严重烧伤患者存在下丘脑-垂体-肾上腺轴紊乱<sup>[32]</sup>。下丘脑肽和促肾上腺皮质激素释放因子家族的受体被认为是严重烧伤患者伤后高代谢的中介物,血清催乳素也与烧伤严重程度有关<sup>[33]</sup>。

### 3.4 神经细胞的改变

严重烧伤会激活中性粒细胞和巨噬细胞<sup>[34]</sup>,而且一旦

血脑屏障严重受损,外周吞噬细胞可自由进入血管周围空间,活化的吞噬细胞会释放大量的炎症因子、蛋白酶、活性氧和活性氮,损害中枢神经细胞,加重烧伤患者神经炎症反应<sup>[33]</sup>。严重烧伤后吞噬细胞产生促炎介质的能力明显增强,巨噬细胞氧化代谢增加,氧自由基活性增加,导致烧伤患者额外的神经损伤,进而损害其认知功能<sup>[35]</sup>。小胶质细胞是中枢神经系统的先天性免疫细胞,与多种神经炎症相关<sup>[36]</sup>,该细胞激活后会导致持续性的神经毒性,进而导致患者出现长期的认知障碍<sup>[37]</sup>。小胶质细胞由于在调节神经可塑性和大脑炎症环境中的关键作用,正在成为精神疾病研究的细胞靶点<sup>[36]</sup>。

## 4 烧伤后认知障碍的临床诊断和治疗

目前国内外已有系列的痴呆与认知障碍诊治指南,对烧伤患者相关的认知障碍的鉴别诊断、辅助检查、治疗、护理有重要指导价值。此外,临床医师也可借用相关的量表协助烧伤患者认知障碍的诊断。一般来说,认知功能可以分为几个认知域,包括一般智力、执行功能、记忆力、注意力、抽象思维、视觉空间结构技能和语言等。所有这些认知功能都可以通过相关的量表或检查来量化<sup>[2]</sup>。例如,一般智力可通过韦克斯勒成人智力量表和简易精神状态检查来测量<sup>[38]</sup>。总体认知功能的评估可采用简易精神状态检查、蒙特利尔认知评估量表、 Mattis 痴呆评估量表、阿尔茨海默病认知评估量表等。此外,执行功能、记忆力、语言等认知域的评估均有相应的成熟量表可供使用。上述量表在神经心理评估专业领域的应用已较为成熟,但在烧伤领域的临床救治工作中甚至还不被熟知,更谈不上大规模的灵活应用。神经心理评估量表可协助实现对烧伤患者认知功能的评价,有助于进一步明确烧伤患者认知障碍的分类、特征,并监测患者认知功能的变化,为相关医疗护理方案的制订提供依据。

$\alpha$ 2 激动剂右美托咪定、胆碱酯酶抑制剂、美金刚<sup>[39]</sup>等药物均可用于谵妄的治疗,但缺乏有力证据证明这些药物的有效性。目前认为针对危险因素,早期预防谵妄的发生仍然是非常有效的<sup>[11]</sup>。同样,采取预防措施,早期识别和处理围手术期危险因素,被认为是处理 POCD 的最佳方式<sup>[20]</sup>。POCD 也可依靠药物和针灸等进行治疗<sup>[19]</sup>,治疗的重点是减少炎症反应、维持神经递质的平衡、调节受体兴奋性<sup>[26]</sup>。重度神经认知障碍(包括痴呆)可用药物如胆碱酯酶抑制剂、美金刚等治疗,非药物治疗更多采用认知刺激疗法等<sup>[40]</sup>;而采用药物治疗轻度神经认知障碍的效果有待证实<sup>[41]</sup>。烧伤治疗中不可忽视认知障碍,临床医师对烧伤后认知功能的评估及早期干预,有利于烧伤患者认知障碍的早期诊断和治疗,从而使患者尽快回归正常社会生活。

## 5 烧伤后认知障碍的预防策略

由于认知障碍发病机制尚不明晰且影响因素错综复杂,预防其发生、发展是目前临床工作的重点。预防措施包

括早期活动锻炼、尽量避免长时间使用高浓度麻醉药、术中加强麻醉深度监测、多模式联合用药镇痛等。入院时的早期心理筛查及出院后的心理治疗同样不可忽视。研究表明,大部分烧伤患者出院后可受益于心理治疗,但只有少数患者在烧伤后接受心理治疗<sup>[42]</sup>。心理治疗的需求与实际的心理咨询之间存在较大的差距,部分原因是在医疗急救或后续护理期间,心理筛查的缺失,导致患者心理援助的需求被忽视。因此,建议在烧伤患者住院期间对其进行前瞻性的心理和认知筛查及干预。

此外,康复干预不仅有助于改善身体健康水平、恢复身体功能,对提高患者认知水平、重建社会关系也有益处。在烧伤患者救治成功率不断上升、总病死率不断下降的背景下,早期有效康复的作用,特别是在维护老年烧伤幸存者神经和认知功能完整性方面愈发受到重视。以认知功能重建为重点的早期康复能够加快并改善烧伤患者的认知和情绪适应过程。总体而言,综合康复措施应包括心理干预、康复训练、健康教育、出院后的家庭康复指导等,但这需要多学科领域专业人员不同程度的参与。

## 6 小结与展望

认知障碍是烧伤患者治疗中重要而又容易被忽视的方面,对烧伤患者认知障碍的诊断和治疗,需从提高临床医师对烧伤后认知功能损害的认识及关注度开始。进一步深入了解烧伤后认知障碍的病因和病理机制,早期识别并控制其危险因素,并从烧伤患者入院-出院-回归社区的全程监测其认知功能,早期干预认知功能的下降,才能更为有效地减缓烧伤对其认知功能的损害,保证其出院后生活质量。今后的研究仍需进一步深入探讨烧伤患者认知损害的病理机制,为其预防、治疗提供更为精准的方向及潜在靶点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2018.
- [2] 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 常用神经心理认知评估量表临床应用专家共识[J]. 中华神经科杂志,2019,52(3):166-176.DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.03.002.
- [3] 彭丹涛,朱瑞,许贤豪.《精神障碍诊断与统计手册》-5神经认知障碍诊断标准(草案)[J]. 中华老年医学杂志,2011,30(1):7-12.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2011.01.002.
- [4] Duke JM, Randall SM, Vetrichevvel TP, et al. Long-term mental health outcomes after unintentional burns sustained during childhood: a retrospective cohort study [J]. Burns Trauma, 2018, 6: 32[2022-11-17]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30460320/>. DOI: 10.1186/s41038-018-0134-z.
- [5] Numan T, van den Boogaard M, Kamper AM, et al. Recognition of delirium in postoperative elderly patients: a multicenter study[J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65(9): 1932-1938.DOI:10.1111/jgs.14933.
- [6] Stanley G, Barber A, O'Brien AM, et al. Delirium in hospitalised adults with acute burns - a systematic review [J]. Burns, 2022, 48(5):1040-1054.DOI:10.1016/j.burns.2022.05.023.
- [7] Vetrichevvel TP, Randall SM, Fear MW, et al. Burn injury and long-term nervous system morbidity: a population-based cohort study[J]. BMJ Open, 2016, 6(9): e012668. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012668.
- [8] Abdelrahman I, Vieweg R, Irschik S, et al. Development of delirium: association with old age, severe burns, and intensive care[J]. Burns, 2020, 46(4):797-803.DOI:10.1016/j.burns.2020.02.013.
- [9] Guo Z, Liu J, Li J, et al. Postoperative delirium in severely burned patients undergoing early escharotomy: incidence, risk factors, and outcomes[J]. J Burn Care Res, 2017, 38(1): e370-e376.DOI:10.1097/BCR.0000000000000397.
- [10] Holmes EG, Jones SW, Laughon SL. A retrospective analysis of neurocognitive impairment in older patients with burn injuries[J]. Psychosomatics, 2017, 58(4): 386-394. DOI: 10.1016/j.psym.2017.03.002.
- [11] van Yperen DT, Raats JW, Dokter J, et al. Prevalence and risk factors for delirium in elderly patients with severe burns: a retrospective cohort study[J]. J Burn Care Res, 2020, 41(2): 371-376.DOI:10.1093/jbcr/irz161.
- [12] Bicknell R, Kennedy B, Pham T, et al. Thermal injury deaths of community-dwelling older people with dementia[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2020, 34(1): 101-104. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000290.
- [13] Duggan MC, Wang L, Wilson JE, et al. The relationship between executive dysfunction, depression, and mental health-related quality of life in survivors of critical illness: results from the BRAIN-ICU investigation[J]. J Crit Care, 2017, 37:72-79.DOI:10.1016/j.jccr.2016.08.023.
- [14] Goverman J, Mathews K, Nadler D, et al. Satisfaction with life after burn: a burn model system national database study[J]. Burns, 2016, 42(5):1067-1073.DOI:10.1016/j.burns.2016.01.018.
- [15] Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU[J]. Crit Care Med, 2018, 46(9): e825-e873. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299.
- [16] Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people[J]. Exp Gerontol, 2020, 130: 110791. DOI: 10.1016/j.exger.2019.11.0791.
- [17] Esehie A, Bhardwaj A, Masel T, et al. Neurocognitive sequela of burn injury in the elderly[J]. J Clin Neurosci, 2019, 59:1-5. DOI:10.1016/j.jocn.2018.10.089.
- [18] Nunes PT, Kipp BT, Reitz NL, et al. Aging with alcohol-related brain damage: critical brain circuits associated with cognitive dysfunction[J]. Int Rev Neurobiol, 2019, 148: 101-168.DOI:10.1016/bs.irn.2019.09.002.
- [19] Wang CM, Chen WC, Zhang Y, et al. Update on the mechanism and treatment of sevoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 702231.DOI:10.3389/fnagi.2021.702231.
- [20] Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13:2267-2273.DOI:10.2147/CIA.S133896.
- [21] Viderman D, Nabdollayeva F, Aubakirova M, et al. Postoperative delirium and cognitive dysfunction after

- general and regional anesthesia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(10): 3549. DOI: 10.3390/jcm12103549.
- [22] Guillory AN, Clayton RP, Herndon DN, et al. Cardiovascular dysfunction following burn injury: what we have learned from rat and mouse models[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1): 53. DOI: 10.3390/ijms17010053.
- [23] Sharma V, Singh TG, Kaur A, et al. Brain-derived neurotrophic factor: a novel dynamically regulated therapeutic modulator in neurological disorders[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(2): 317-339. DOI: 10.1007/s11064-022-03755-1.
- [24] Kim EJ, Pellman B, Kim JJ. Stress effects on the hippocampus: a critical review[J]. *Learn Mem*, 2015, 22(9): 411-416. DOI: 10.1101/lm.037291.114.
- [25] Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, et al. Burn injury[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 11. DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5.
- [26] Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, et al. Burns: pathophysiology of systemic complications and current management[J]. *J Burn Care Res*, 2017, 38(1): e469-e481. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000355.
- [27] Swann K, Berger J, Sprague SM, et al. Peripheral thermal injury causes blood-brain barrier dysfunction and matrix metalloproteinase (MMP) expression in rat[J]. *Brain Res*, 2007, 1129(1): 26-33. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.10.061.
- [28] Blears E, Sommerhalder C, Toliver-Kinsky T, et al. Current problems in burn immunology[J]. *Curr Probl Surg*, 2020, 57(6): 100779. DOI: 10.1016/j.cpsurg.2020.100779.
- [29] Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, et al. Predictive value of IL-8 for sepsis and severe infections after burn injury: a clinical study[J]. *Shock*, 2015, 43(3): 222-227. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000294.
- [30] Zhang QH, Hao JW, Li GL, et al. Proinflammatory switch from  $G_{\alpha s}$  to  $G_{\alpha i}$  signaling by glucagon-like peptide-1 receptor in murine splenic monocyte following burn injury[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(2): 157-168. DOI: 10.1007/s00011-017-1104-9.
- [31] Jeschke MG. Postburn hypermetabolism: past, present, and future[J]. *J Burn Care Res*, 2016, 37(2): 86-96. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000265.
- [32] Moins-Teisserenc H, Cordeiro DJ, Audigier V, et al. Severe altered immune status after burn injury is associated with bacterial infection and septic shock[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 586195. DOI: 10.3389/fimmu.2021.586195.
- [33] Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 610-621. DOI: 10.1056/NEJMra052723.
- [34] Pereshein AV, Kuznetsova SV, Shevantaeva ON. On the nonspecific resistance in burn injury: pathophysiological aspects (review) [J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021, 12(3): 84-93. DOI: 10.17691/stm2020.12.3.11.
- [35] Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction[J]. *Burns*, 2003, 29(1): 1-14. DOI: 10.1016/s0305-4179(02)00187-0.
- [36] VanderZwaag J, Halvorson T, Dolhan K, et al. The missing piece? A case for microglia's prominent role in the therapeutic action of anesthetics, ketamine, and psychedelics[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(4): 1129-1166. DOI: 10.1007/s11064-022-03772-0.
- [37] Lin D, Sun Y, Wang Y, et al. Transforming growth factor  $\beta 1$  ameliorates microglial activation in perioperative neurocognitive disorders[J/OL]. *Neurochem Res*, 2023(2023-07-20)[2023-07-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37470907/>. DOI: 10.1007/s11064-023-03994-w. [published online ahead of print].
- [38] Zhang S, Shen L, Jiao B. Cognitive dysfunction in repeat expansion diseases: a review[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 841711. DOI: 10.3389/fnagi.2022.841711.
- [39] Fondeur J, Escudero Mendez L, Srinivasan M, et al. Dexmedetomidine in prevention of postoperative delirium: a systematic review[J]. *Cureus*, 2022, 14(6): e25639. DOI: 10.7759/cureus.25639.
- [40] Naylor R, Spector A, Fisher E, et al. Experiences of cognitive stimulation therapy (CST) in Brazil: a qualitative study of people with dementia and their caregivers[J]. *Aging Ment Health*, 2023; 1-6. DOI: 10.1080/13607863.2023.2231376.
- [41] Dunne RA, Aarsland D, O'Brien JT, et al. Mild cognitive impairment: the Manchester consensus[J]. *Age Ageing*, 2021, 50(1): 72-80. DOI: 10.1093/ageing/afaa228.
- [42] van Loey NE, van Beeck EF, Faber BW, et al. Health-related quality of life after burns: a prospective multicenter cohort study with 18 months follow-up[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(2): 513-520. DOI: 10.1097/ta.0b013e3182199072.

(收稿日期: 2022-11-17)