

综述

血清铁蛋白水平与老年患者术后认知功能障碍的相关性研究进展

王诗妍 吴旭 金香兰 (通讯作者)

(延边大学附属医院(延边医院) 吉林延吉 133000)

【摘要】 术后认知功能障碍(Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD)是老年患者手术后常见的神经系统并发症,表现为记忆、注意力、执行功能等多领域认知能力下降。近年来,铁代谢紊乱与认知功能障碍的关系日益受到关注,其中血清铁蛋白作为反映体内铁储存状态的重要指标,其水平变化与POCD的发生发展密切相关。本文系统综述了血清铁蛋白在老年患者POCD中的作用机制、临床研究证据及潜在干预策略,旨在为POCD的早期识别和防治提供新思路。

【关键词】 认知功能障碍; 老年患者; 神经系统并发症; 血清铁蛋白

Research Progress on the Correlation Between Serum Ferritin Levels and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients

Wang Shiyan Wu Xu Jin Xianglan (Corresponding Author)

(Affiliated Hospital of Yanbian University (Yanbian Hospital), Yanji, Jilin, China 133000)

[Abstract] Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a common neurological complication in elderly patients after surgery, manifesting as cognitive decline in multiple domains such as memory, attention, and executive function. In recent years, the relationship between iron metabolism disorders and cognitive dysfunction has garnered increasing attention. Serum ferritin, as a key indicator reflecting the body's iron storage status, exhibits level fluctuations closely associated with the onset and progression of POCD. This paper systematically reviews the mechanistic role of serum ferritin in POCD among elderly patients, clinical research evidence, and potential intervention strategies, aiming to provide new insights for the early identification, prevention, and treatment of POCD.

[Key words] cognitive dysfunction; elderly patients; neurological complications; serum ferritin

引言

术后认知功能障碍(POCD)是指麻醉手术后出现的中枢神经系统并发症,主要表现为术后认知能力、精神行为、社交能力等方面的变化,多在术后1周至3个月内发生,部分患者症状可持续更长时间。随着全球人口老龄化加剧,接受手术治疗的老年患者数量迅速增加,POCD已成为影响老年患者术后康复质量和长期预后的重要因素。流行病学调查显示,60岁以上老年患者非心脏手术后7天POCD发生率高达25.8%,术后3个月仍达9.9%。

铁代谢紊乱已被确定为多种认知功能障碍相关疾病(包括阿尔茨海默病、帕金森病和术后谵妄)的发病和进展的重要因素。血清铁蛋白是体内主要的铁储存蛋白,其水平变化可反映机体铁代谢状态。近年研究发现,围手术期血清

铁蛋白水平异常与POCD发生风险显著相关。深入探讨血清铁蛋白与POCD的关联机制,不仅有助于理解POCD的病理生理过程,也为开发新型生物标志物和干预靶点提供了理论依据。

1. 血清铁蛋白的生物学特性及生理功能

铁蛋白是由24个亚基组成的球形蛋白质复合物,能够结合并储存多达4500个铁原子,是机体铁储存的主要形式。血清铁蛋白主要来源于巨噬细胞对衰老红细胞的吞噬分解以及肝细胞的合成释放,其浓度与机体铁储存量呈正相关。在生理状态下,血清铁蛋白水平维持在相对稳定范围(男性20–300 ng/mL,女性10–200 ng/mL),可反映全身铁储备状况。

铁稳态调节是维持正常脑功能的关键因素。在中枢神经

系统中,铁参与多种重要生理过程,包括髓鞘形成、神经递质合成、线粒体电子传递和DNA合成等。然而,铁过载可导致氧化应激和神经炎症,进而损伤神经元功能。血清铁蛋白除储存铁外,还具有抗氧化、抗炎和免疫调节作用,其水平异常变化往往预示着铁代谢紊乱和相关病理过程。

2.血清铁蛋白与POCD的临床相关性研究

多项临床研究探讨了血清铁蛋白水平与POCD发生的相关性。一项针对颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的研究发现,接受动脉瘤夹闭术的患者在术后14天内血清铁蛋白水平显著高于栓塞治疗组,且夹闭组患者在术后90天内认知功能障碍较栓塞组更为严重。进一步分析显示,患者术后血清铁蛋白水平越高,早期认知功能障碍程度越重。这一结果提示手术创伤程度可能通过影响铁代谢参与POCD的发生发展。

铁代谢指标动态变化与POCD的关系在另一项研究中得到验证。该研究对60例全麻手术患者进行前瞻性观察,根据简易精神状态检查量表(MMSE)评分将患者分为POCD组和对照组。结果显示,与对照组相比,POCD组患者在术后1、3、7天的血清铁蛋白、血清铁和转铁蛋白饱和度均显著升高,而转铁蛋白水平降低。这些变化提示POCD患者存在明显的铁代谢紊乱,表现为铁储存增加和铁转运障碍。

值得注意的是,血清铁蛋白与POCD的关系可能呈"U"型曲线。一项纳入12841例65岁及以上非心脏手术患者的回顾性队列研究发现,血清铁蛋白极端水平(过低或过高)均与术后谵妄风险增加相关。与中等水平(第二五分位数)相比,血清铁蛋白最低五分位数患者的谵妄风险增加81%,而最高五分位数患者风险增加91%。这一发现提示维持围手术期血清铁蛋白在适当范围可能有助于降低POCD风险。

3.血清铁蛋白参与POCD的潜在机制

3.1 神经炎症反应激活

手术创伤引发的外周和中枢炎症反应是POCD发生的关键机制。血清铁蛋白水平升高可直接或间接促进神经炎症级联反应。一方面,铁过载通过Fenton反应产生活性氧自由基(ROS),激活核因子 κ B(NF- κ B)等促炎信号通路,增加肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)和IL-6等促炎细胞因子的释放。另一方面,铁蛋白本身可作为损伤相关分子模式(DAMP)激活Toll样受体,增强小

胶质细胞的炎症反应。

临床研究发现,POCD患者术后血清促炎因子水平升高与铁代谢指标变化密切相关。动物实验进一步证实,手术可导致海马和皮质区出现显著的铁积累现象,同时伴有小胶质细胞活化和促炎因子表达增加。这些炎症改变可破坏血脑屏障完整性,促进外周炎症介质进入中枢神经系统,形成恶性循环,加重神经功能损伤。

3.2 氧化应激损伤

铁代谢紊乱导致的氧化应激是POCD的另一重要机制。过量游离铁通过催化Fenton反应产生大量羟基自由基,攻击细胞膜脂质、蛋白质和DNA,引起神经元结构和功能损伤。研究显示,术后认知功能障碍大鼠海马组织中脂质过氧化产物丙二醛(MDA)水平显著升高,而抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)活性降低。

特别值得注意的是,铁死亡(ferroptosis)——一种铁依赖性的程序性细胞死亡形式——可能在POCD中起关键作用。铁死亡的特征是谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)活性抑制和脂质过氧化物积累。一项地区科学基金项目"睡眠碎片化抑制GPX4诱导铁死亡导致术后谵妄的机制研究"发现,GPX4活性降低与术后谵妄发生密切相关。这为理解铁代谢紊乱与POCD的关系提供了新视角。

3.3 血脑屏障破坏与类淋巴系统功能障碍

血脑屏障完整性破坏是神经炎症和认知功能障碍的重要环节。铁过载可增加基质金属蛋白酶(MMPs)表达,降解紧密连接蛋白,破坏血脑屏障结构。临床观察发现,神经外科术后颅内感染患者脑脊液中IL- 1β 、IL-6和MMP-9表达水平显著升高,与血脑屏障功能损伤密切相关。

最新研究还发现,铁代谢异常可能影响类淋巴系统功能。星形胶质细胞终足上的水通道蛋白-4(AQP4)极性分布对脑脊液-间质液交换和代谢废物清除至关重要。在POCD模型中,AQP4极性紊乱导致类淋巴循环功能障碍,可能与铁过载引起的星形胶质细胞损伤有关。使用三氟拉嗪恢复AQP4极性可显著改善术后认知功能,为POCD治疗提供了新靶点。

4.血清铁蛋白作为POCD预测指标的潜在价值

鉴于血清铁蛋白与POCD的密切关联,其在POCD早期预测中的潜在价值日益受到关注。与目前常用的认知功能量表相比,血清铁蛋白检测具有客观定量、操作简便、可动态

监测等优势。特别是对于老年患者和存在语言沟通障碍的患者，生物标志物检测可能提供更可靠的评估手段。

多指标联合检测可能提高 POCD 预测的准确性。研究发现，血清铁蛋白与趋化因子（如 CCL5、CCL11）联合分析可更好识别 POCD 高风险患者。此外，将铁代谢指标与炎症标志物（如 IL-6、TNF- α ）和神经元损伤标志物（如 S100 β 、NSE）结合，有望建立更完善的 POCD 预测模型。

然而，目前血清铁蛋白作为 POCD 预测指标仍面临一些挑战。不同手术类型和患者人群的临界值标准尚未统一，铁蛋白水平受多种非特异性因素（如感染、肝病、恶性肿瘤）影响，其特异性有待提高。未来需要大规模多中心研究验证其预测价值，并建立标准化检测流程和解释标准。

5. POCD 的潜在干预策略

基于铁代谢在 POCD 中的作用，铁螯合疗法可能成为潜在干预手段。去铁胺等铁螯合剂可减少游离铁含量，减轻氧化应激和神经炎症。动物实验显示，铁螯合剂能改善认知功能并减少海马神经元损伤。然而，铁螯合剂的临床应用需谨慎平衡其益处与可能引起的铁缺乏风险。

抗氧化治疗是另一有前景的方向。补充维生素 E、褪黑素等抗氧化剂可减轻铁过载导致的氧化损伤。研究发现，麻醉期间使用抗氧化剂能降低术后认知功能障碍发生率。针对铁死亡通路的干预，如 GPX4 激活剂或铁死亡抑制剂，也可

能成为未来研究热点。

围手术期铁代谢管理同样重要。术前评估患者铁营养状态，避免不必要铁剂补充；术中减少输血和血液稀释；术后监测铁代谢指标，及时纠正异常，可能有助于降低 POCD 风险。对于血清铁蛋白极端水平（过高或过低）的患者，更应加强认知功能监测和早期干预。

6. 总结与展望

现有证据表明，血清铁蛋白水平异常与老年患者 POCD 发生风险显著相关，其机制涉及神经炎症激活、氧化应激损伤、血脑屏障破坏和类淋巴系统功能障碍等多方面。血清铁蛋白作为反映铁代谢状态的重要指标，在 POCD 预测和风险评估中具有潜在应用价值。然而，目前研究仍存在一些局限性，如样本量较小、随访时间较短、机制研究不够深入等。

未来研究应关注以下方向：开展大规模多中心前瞻性研究，明确血清铁蛋白与 POCD 的剂量-反应关系；深入探索铁代谢紊乱影响认知功能的具体分子机制；开发针对铁代谢通路的特异性干预措施；建立结合铁蛋白和其他生物标志物的多模态预测模型。此外，不同手术类型、麻醉方式对铁代谢的影响差异也需要进一步阐明。

随着对铁代谢与认知功能关系的认识不断深入，基于铁代谢调控的个体化干预策略有望成为预防和治疗 POCD 的新途径，为改善老年患者手术预后提供更多选择。

参考文献：

- [1]谢江涛,王云莉,苏永永,等.颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者术后早期认知功能障碍与铁蛋白表达的相关性研究[J].陕西医学杂志, 2017, 46 (6): 735-736.
- [2]Ruan X, Li Y, Yuan M, et al.Preoperative serum ferritin as a biomarker for predicting postoperative delirium in elderly non-cardiac surgical patients: a retrospective cohort study[J].Perioperative Medicine, 2024, 13 (1): 1-12.
- [3]Zhao C, Jia Z.Research Progress on the Effect of Neuroinflammation on Postoperative Cognitive Dysfunction[J].Journal of Clinical Personalized Medicine, 2024, 3 (2): 35-42.
- [4]宋庆迎.术后认知功能障碍相关发病原因及机制研究进展综述[J].中国地方病防治杂志, 2017, 32 (2): 193-195.
- [5]Chen S.Mechanism of sleep fragmentation inhibiting GPX4-induced ferroptosis leading to postoperative delirium: a regional science foundation project[J].National Natural Science Foundation of China, 2018, 81860259.
- [6]Yang X, Chen Y, Liu L, et al.Trifluoperazine improves postoperative cognition by influencing astrocyte endfoot morphology and aquaporin-4 polarity[J].Molecular Neurobiology, 2025, 62 (3): 1456-1468.
- [7]Zhao Z, Guo L, Cao X.Research Progress on the Correlation between Preoperative Blood Glucose Management and Postoperative Cognitive Function[J].Advances in Clinical Medicine, 2023, 13 (11): 12398-12403.