·综 述· DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.18.020

围术期应激激活神经内分泌免疫网络致认知障碍的机制研究进展*

王泽霖[1],李希才[1]综述,白伟男[2△],李新灵[3]审校

1.牡丹江肿瘤医院麻醉科,黑龙江牡丹江 157000;2.黑龙江省牡丹江第一人民医院麻醉科,黑龙江牡丹江 157011;3.黑龙江省佳木斯市中心医院麻醉科,黑龙江佳木斯 154002

摘 要:围术期神经认知障碍(PND)是围术期常见的中枢神经系统并发症,其发生与神经内分泌免疫网络功能失调密切相关。该文从围术期复合应激的角度,系统梳理神经内分泌免疫网络在 PND 中的核心作用机制,重点阐述下丘脑-垂体-肾上腺轴与交感神经系统的应激特征、糖皮质激素与儿茶酚胺对胶质细胞功能的双向调节作用,以及相关因素介导的神经炎症级联反应,并分析补体系统异常激活与血脑屏障破坏在中枢神经损伤中的关键作用。现有研究多局限于单一分子或通路,忽视多系统间的动态交互与整体调节失衡机制;同时,临床前模型难以模拟老年患者共病、多重用药及复合应激的真实状态,导致基础研究成果向临床转化困难;此外,当前单一靶点阻断策略可能干扰机体的正常防御功能,破坏内环境稳定。针对上述局限,未来研究应从静态单点评估转向多维度动态监测,精准识别认知功能从代偿转向失代偿的关键时间窗口;还可从广泛阻断转向选择性调控,研发靶向性受体调节剂以修复自我调节能力;从单一干预手段转向围术期全流程综合干预,构建术前优化、术中精细管理与术后早期干预协同的策略体系,为 PND 精准防治提供新依据。

关键词:围术期神经认知障碍; 手术应激; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 交感神经系统; 神经炎症

中图法分类号:R614.2;R741.02;R446 **文献标志码**:A **文章编号**:1672-9455(2026)18-2572-07

Research progress on the mechanisms of perioperative stress-induced cognitive impairment via activation of the neuroendocrine-immune network*

Wang Zelin[1],*Li Xicai*[1],*Bai Weinan*[2△],*Li Xinling*[3]

1.*Department of Anesthesiology*,*Mudanjiang Cancer Hospital*,*Mudanjiang*,*Heilongjiang* 157000,*China*;2.*Department of Anesthesiology*,*Mudanjiang First People's Hospital*,*Mudanjiang*,*Heilongjiang* 157011,*China*;3.*Department of Anesthesiology*,*Jiamusi Central Hospital*,*Jiamusi*,*Heilongjiang* 154002,*China*

Abstract:Perioperative neurocognitive disorders (PND) are common central nervous system complications in the perioperative period,and their development is closely associated with dysfunction of the neuroendocrine-immune network. From the perspective of perioperative composite stress,this review systematically summarizes the core mechanisms of the neuroendocrine-immune network in PND,focusing on the stress characteristics of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system,the bidirectional regulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on glial cell function,and the neuroinflammatory cascades mediated by related factors. Furthermore,the critical roles of abnormal complement system activation and blood-brain barrier disruption in central nervous system injury are analyzed. Existing studies are mostly limited to individual molecules or pathways,neglecting the dynamic interactions among multiple systems and the mechanisms underlying overall regulatory imbalance. Meanwhile,preclinical models fail to adequately replicate the clinical conditions of older patients,including comorbidities,polypharmacy,and composite stress,thereby hindering the translation of basic research findings into clinical practice. Furthermore,current single-target blockade strategies may interfere with normal physiological defense functions and disrupt homeostasis. To address these limitations,future research should shift from static single-point assessments to multidimensional dynamic monitoring to accurately identify the critical time window during which cognitive function transitions from com-

* **基金项目**:黑龙江省卫生健康委员会科研课题(20230404080119)。

△ **通信作者**,E-mail:609874130@qq.com。

中文引用格式:王泽霖,李希才,白伟男,等.围术期应激激活神经内分泌免疫网络致认知障碍的机制研究进展[J].检验医学与临床,2026,23(18):2572-2578.

英文引用格式:Wang Z L,Li X C,Bai W N,et al. Research progress on the mechanisms of perioperative stress-induced cognitive impairment via activation of the neuroendocrine-immune network[J]. Lab Med Clin,2026,23(18):2572-2578.

pensation to decompensation. It should also move from broad blockade to selective modulation by developing targeted receptor modulators to restore self-regulatory capacity. Furthermore，research should transition from single interventions to comprehensive perioperative interventions throughout the entire care process，integrating preoperative optimization，refined intraoperative management，and early postoperative intervention into a coordinated strategy framework，thereby providing new evidence for the precise prevention and management of PND.

Key words：perioperative neurocognitive disorders；　surgical stress；　hypothalamic-pituitary-adrenal axis；　sympathetic nervous system；　neuroinflammation

围术期神经认知障碍（PND）是麻醉外科领域面临的重大临床挑战，是指围术期发生的认知功能改变，涵盖术前神经认知障碍、术后谵妄、延迟神经认知恢复及术后神经认知障碍等[1-2]。PND 可能延长住院时间、增加医疗负担和死亡风险，并对患者生活质量、远期功能恢复和预后产生不利影响。PND 的发生与多种因素密切相关，主要包括患者自身因素、手术创伤、麻醉干预、术后疼痛及心理情绪因素。这些因素并非孤立存在，而是通过复杂的交互作用，共同构成围术期复合应激源。外科手术是一种重大生理与心理应激源，手术创伤、麻醉干预等相互叠加，构成围术期复合应激源，可共同激活下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA 轴）与交感神经系统（SNS），促使糖皮质激素与儿茶酚胺的急剧释放[3-4]。应激对神经系统的影响取决于其强度和持续性，适当的应激反应可维持体内稳态，应对压力并增强机体适应性，但证据表明，过度或长期的应激反应可能通过持续免疫激活，导致神经网络失衡，从而诱导神经系统疾病的发生[5-6]。

神经系统、内分泌系统和免疫系统一度被视为各司其职的独立系统。有学者提出“神经内分泌免疫网络”这一概念，开启对这三大系统功能的理解新篇章。随着基础与临床研究证据的不断积累，研究表明，神经内分泌免疫网络在机体稳态和健康中发挥重要作用，该网络功能紊乱可能会促进多种神经系统疾病的发生、发展[7]。有研究认为，神经内分泌免疫网络维持稳态的关键在于 HPA 轴与免疫系统的双向调节：内分泌激素直接调节免疫细胞功能，而被激活的小胶质细胞等中枢免疫细胞释放的炎症介质又能反向影响神经内分泌活动与神经元功能[8-9]。在围术期，手术作为复合应激源可能通过激活神经内分泌免疫网络，引发中枢神经系统（CNS）内的炎症反应，破坏血脑屏障完整性，损害突触可塑性与神经元功能，最终导致 PND。因此，神经内分泌免疫网络可能在 PND 的发生中发挥关键作用。然而，现有研究多聚焦于单一分子或通路，该网络整体驱动 PND 级联病理进程的关键机制尚未清晰。本文旨在系统阐述围术期应激如何通过该网络引发神经炎症与中枢损伤，从而驱动 PND 的级联病理进程，以期为深入解析其机制及开发靶向干预策略提供理论依据。

1　PND 发生的影响因素

PND 发生的影响因素多样，除自身因素外，围术期应激是其重要的影响因素。围术期应激是手术患者面临的一系列复杂生理与心理挑战的总和，其来源多元且相互作用，可共同构成一种复合应激状态，可能协同激活神经内分泌免疫网络，进而对 CNS 产生远超出单一因素的深远后果。

1.1　手术创伤　手术创伤是围术期重要的物理性应激源，可激活免疫系统，促使免疫细胞释放白细胞介素（IL）-6、肿瘤坏死因子（TNF）-α 等促炎性细胞因子，启动炎症级联反应[10]。此外，手术创伤信号还通过神经与体液途径激活 HPA 轴与 SNS，导致皮质醇与儿茶酚胺大量释放，引发心血管反应与代谢亢进等。Fleszar 等[11]也认为，手术侵入性造成的创伤会影响皮质醇水平，以应对手术创伤相关应激。

1.2　麻醉药物与操作　麻醉旨在消除手术疼痛、抑制意识及阻断伤害性刺激。麻醉药物已被证实具有剂量依赖性的免疫调节作用，可能抑制固有免疫细胞功能[12]。麻醉药物还会改变 DNA 和组蛋白修饰酶的表达，进而影响炎症基因上的表观遗传标志物，加重神经炎症[13]。然而，Li 等[14]的研究则认为，艾司氯胺酮作为一种非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂，可能通过调控神经炎症反应，减轻神经炎症造成的神经元损伤和认知功能障碍。因此，麻醉药物对免疫系统产生一系列复杂的影响。

1.3　围术期疼痛　术后疼痛是一种持续存在的应激源，其伤害性信号通过持续激活脊髓及上位中枢，维持 SNS 与 HPA 轴亢进，并与炎症因子形成“疼痛-炎症”正反馈环路，共同延长围术期出现的应激状态。一项研究显示，胸椎旁阻滞可减轻老年肺切除术患者术后疼痛及神经炎症，从而缓解术后谵妄[15]。这一发现提示，镇痛干预之所以能够改善认知结局，不仅源于疼痛本身的缓解，还可能通过打断疼痛-炎症-应激的正反馈环，实现对神经内分泌免疫网络的早期干预。

1.4　心理情绪因素　术前焦虑、抑郁及对手术的恐惧等心理状态也是不容忽视的应激组成部分。术前焦虑通过大脑皮质-边缘系统通路激活 HPA 轴及 SNS，极大降低神经系统的应激缓冲能力；同样，心理应激也能促进促炎性细胞因子的释放，与疼痛形成交互循环，构成复杂的身心交互网络[16-17]。

1.5　自身因素　患者自身因素在 PND 发生中起基础性作用。高龄是独立危险因素，与大脑储备功能下降、神经可塑性减弱及神经递质系统功能衰退密切相

关。术前存在认知功能损害（如轻度认知障碍）的患者，其脆弱的神经元网络更易受麻醉手术影响而失代偿。此外，教育水平较低所致的认知储备不足，以及合并症（如糖尿病、高血压、脑血管疾病）通过加重血管损伤与全身慢性低度炎症，共同降低大脑对应激的耐受阈值，增加 PND 的易感性。

PND 的发生并非由单一因素所致，而是患者自身基础与围术期多种应激源相互作用、共同叠加的复杂结果。自身因素构成易感基础，手术创伤启动应激反应，麻醉药物则可能产生双向免疫调节作用，疼痛与心理因素持续放大，多种因素在神经内分泌免疫网络的协同作用下相互影响，其综合效应可能强于单一因素所致的影响。手术创伤引发炎症并加剧疼痛，疼痛与焦虑增强 HPA 轴反应，HPA 轴释放的皮质醇与儿茶酚胺又反向调控免疫反应。深入解析其各组成部分的特点及其相互作用网络，对于精准干预应激反应，保护中枢神经功能，最终防治 PND 具有重要的理论指导意义。

2　神经内分泌系统的应答通路

围术期应激源主要通过神经与体液途径激活 HPA 轴与 SNS，二者协同激活是机体应对威胁的经典反应，其释放的介质共同构成神经内分泌免疫网络，并对中枢功能产生深刻影响。

2.1　围术期应激下 HPA 轴的级联激活与皮质醇释放　HPA 轴的激活是一个经典的神经内分泌级联反应：外部应激刺激首先汇聚至下丘脑室旁核，促使神经元合成并释放促肾上腺皮质激素释放激素和精氨酸加压素，二者经垂体门脉系统作用于腺垂体，协同刺激促肾上腺皮质激素（ACTH）分泌，ACTH 进一步促使肾上腺皮质释放皮质醇[18]。正常生理状态下，皮质醇作为糖皮质激素，主要通过糖皮质激素受体（GR）发挥维持血糖、稳定心血管、抗炎与免疫抑制的作用[19]。当应激刺激过度或持续存在时，可能出现 GR 功能异常、负反馈调节受损及糖皮质激素抵抗，进而削弱其对炎症反应的调控作用。何鹏等[20]的动物实验研究显示，噪声或机械刺激可显著促进脓毒症大鼠皮质醇分泌，激活 CNS 炎症反应，促使海马区神经元凋亡，血脑屏障通透性升高，进而造成认知功能损害。一项研究揭示，慢性应激源激活 HPA 轴导致皮质醇水平升高，进而引发海马体萎缩、突触功能障碍和神经炎症[21]。这些证据共同表明，围术期持续或过度的皮质醇分泌，可能通过扰乱 GR 相关信号调控、促进神经炎症及损害海马突触可塑性，进而参与认知功能损害的发生。

2.2　围术期应激下 SNS 的激活与儿茶酚胺的释放　SNS 的激活是一种迅速启动的应激机制：下丘脑、脑干等中枢发出指令，增强交感节前神经元兴奋性。交感神经末梢释放去甲肾上腺素（NE）；同时，肾上腺髓质在交感神经节前纤维的兴奋下释放以肾上腺素（E）和以 NE 为主的儿茶酚胺。由 NE 与 E 构成的儿茶酚胺通过作用于 α-肾上腺素能受体（AR）和 β-AR，能迅速调节心血管功能，重新分配血流并动员能量，以应对即刻的生理需求。通常情况下，儿茶酚胺可促进神经营养与修复，发挥抗炎与调节免疫功能的作用，尤其是在阿尔茨海默病中的神经保护作用明显[22]。然而，在急性重度应激（如围术期）时，儿茶酚胺过度分泌则可能造成神经炎症的发生，诱导神经元损伤[23-24]。这种双向作用的转变取决于儿茶酚胺的水平、受体亚型及信号通路的偏好性转换：在生理状态下主要激活 α2-AR 发挥负反馈抑制，而急性过度分泌则诱导 β2-AR 转向促炎的 β-arrestin 信号，同时上调 α1-AR 介导钙依赖性炎症。因此，其效应转换本质是受体信号网络的重编程，而非分子本身属性的改变。

3　神经内分泌启动神经炎症的免疫调控机制

围术期应激下，神经内分泌系统的核心介质——皮质醇与儿茶酚胺可通过多种途径作用于 CNS 内的小胶质细胞及星形胶质细胞等免疫相关胶质细胞，参与神经炎症的调控，在神经炎症的发生和调控中发挥重要作用。

3.1　皮质醇对免疫细胞的直接作用　在持续或过度应激状态下，GR 信号异常及糖皮质激素抵抗可能削弱皮质醇的抗炎调节作用，进而使神经炎症反应更易持续或放大。这种 GR 抵抗或功能紊乱，使得皮质醇对小胶质细胞的经典抑制作用减弱。相反，皮质醇通过非基因组机制及与其他应激通路的异常交互，推动小胶质细胞向促炎性 M1 表型极化，释放 IL-1β、TNF-α 等炎症介质，直接诱导神经炎症发生。研究证据支持这一机制：Hisaoka-Nakashima 等[25]的研究显示，在压力条件下，皮质醇会诱导小胶质细胞高迁移率簇蛋白 B1 的释放，导致神经炎症状态。Milligan 等[26]的研究指出，慢性心理应激相关的 HPA 轴功能失调和糖皮质激素异常，可能使小胶质细胞更易呈现促炎反应状态，并形成不利于神经元存活的微环境。另有研究发现，创伤后应激障碍患者可能因 HPA 轴功能障碍，皮质醇分泌异常，推动小胶质细胞转向促炎表型，导致促炎因子水平升高、免疫失调，进而发生神经炎症，损害脑回路的情绪处理功能[27-28]。与此同时，皮质醇亦损害星形胶质细胞的稳态功能，促使其转化为反应性星形胶质细胞。反应性星形胶质细胞对 GR 反馈的敏感性降低，持续产生补体蛋白 C3 等毒性分子，导致异常突触修剪与兴奋性毒性累积。Li 等[29]的研究显示，全身麻醉药可以激活小胶质细胞并介导 A1 型星形胶质细胞的形成，诱导炎症反应，参与 PND 的发生。Chen 等[30]在老龄小鼠模型中发现，八肽胆囊收缩素可抑制 A1 相关反应性星形胶质细胞的诱导及小胶质细胞活化，改善术后认知功能，并促进海马谷氨酸能突触形成。王瑄[31]的一项动物研究发现，通过特异性敲低海马星形胶质细胞蛋白激酶 R 样内质

网激酶，可抑制星形胶质细胞的 C3 表达，改善应激老年小鼠 PND。

上述研究揭示皮质醇在应激条件下通过诱导 GR 抵抗、推动小胶质细胞促炎性极化及星形胶质细胞反应性转化，共同构建神经炎症微环境。然而，目前多数研究仍聚焦于单一细胞类型或信号通路的独立作用，缺乏对神经元与小胶质细胞、神经元与星形胶质细胞间在皮质醇作用下动态交互调控机制的系统解析，未来研究应着力于阐明该网络中各细胞类型间的关联，以期发现更精准的干预靶点。

3.2　儿茶酚胺对免疫细胞的直接作用　围术期应激可增强交感神经活动并改变外周及中枢儿茶酚胺信号。中枢 NE 主要由蓝斑等去甲肾上腺素能神经元释放；外周儿茶酚胺则可能经脑室周围器官、神经免疫通路、脑血管内皮信号或血脑屏障功能改变等间接影响中枢炎症反应。具体而言，NE 对小胶质细胞的调节具有明显的情境依赖性。既往研究提示，β2-AR 信号可参与抑制异常小胶质细胞活化；但在不同应激强度、疾病模型、作用时间及局部免疫环境下，其效应可能存在差异，尚不能简单概括为持续 NE 刺激必然诱导促炎性小胶质细胞反应。Nagatsu 等[32]的研究显示，帕金森病的发生可能与儿茶酚胺活化小胶质细胞，进而产生促炎性细胞因子促使神经炎症发生有关。然而，β2-AR 激活的生物学效应具有双向性：有研究认为其激活可通过调控小胶质细胞功能抑制神经炎症，从而缓解神经病理性疼痛[33]。这一看似矛盾的发现提示，β2-AR 的作用方向可能取决于应激强度、刺激持续时间及局部免疫微环境的动态变化，在适度应激下可能发挥保护作用，而在过度或持续应激过程中则转向促炎损伤。与此同时，NE 还可通过 α1-AR 有效诱导星形胶质细胞活化，促使其转化为促炎的反应性表型（如 A1 型），进而释放多种细胞因子和趋化因子，放大中枢炎症反应。何川等[34]的研究显示，预电针内关、间使等穴位可通过抑制 β2-AR/β-arrestin2/NF-κB 炎症通路的激活，抑制星形胶质细胞激活，进而保护蓝斑核-海马神经环路。Pilipović 等[35]的研究认为，AR 可能通过激活脑部组织免疫细胞，促进促炎性细胞因子合成和炎症损伤，进而参与自身免疫性脑脊髓炎的发生。

既往研究提示，儿茶酚胺通过 β2-AR 及 α1-AR 分别调控小胶质细胞与星形胶质细胞的活化状态，可能共同参与神经炎症调控。然而，现有研究多探讨单一受体亚型或单一细胞类型的效应，忽视了神经元胶质细胞网络中不同受体信号之间的交互与动态平衡，且 β2-AR 的双向调控作用尚未得到机制层面的系统解析，未来研究亟需在整合生物学视角下阐明其条件依赖性转换的关键分子。

4　免疫网络的级联放大与 CNS 损害

免疫网络的级联放大效应是 CNS 神经元功能紊乱的关键机制，以补体系统异常激活与炎症因子级联释放为核心，可破坏血脑屏障完整性、引发突触的功能障碍，最终导致神经元的不可逆损伤。

4.1　补体系统的中枢激活与突触靶向作用　补体系统作为天然免疫的核心部分，其过度激活是神经损伤的关键机制。围术期应激状态下，机体释放的抗体或急性期蛋白可与损伤组织释放的抗原结合并激活补体 C1q，从而激活补体经典途径。Wilton 等[36]在亨廷顿病前临床遗传模型中发现，补体蛋白可标记皮质-纹状体突触，促进小胶质细胞对相关突触成分的清除，进而参与早期突触丢失，导致认知功能障碍。有研究显示，补体激活产物 C3a 和 C5a 是强有力的趋化因子和炎症介质，其可吸引小胶质细胞和外周免疫细胞进入 CNS，诱导释放 IL-1β、TNF-α 等细胞因子，导致小胶质细胞活化（M1 型），从而引发或加重神经炎症[37]。Propson 等[38]的研究显示，内皮细胞中 C3a/C3aR 信号增强，可能直接激活胶质细胞，促进衰老和神经退行性疾病的神经炎症整体进程。同时，应激诱导的甘露糖结合凝集素（MBL）升高可激活凝集素途径，其与补体激活经典途径共同促进 C3 转化酶形成，进而启动级联放大反应。段彦哲等[39]在一项药理研究中发现，川芎嗪通过调节 MBL 抑制缺血/缺氧后的炎症反应，减轻脑损伤。Pedragosa 等[40]在一项小鼠实验中发现，MBL 参与二次中性粒细胞积累，诱导神经炎症反应，破坏血脑屏障，并促进小鼠脑外伤后轴突和脑白质损伤。由此可知，围术期应激可通过经典途径与凝集素途径协同激活补体系统。在此过程中，对神经组织造成损伤的关键并非单纯的补体水平升高，而在于其正常生理功能发生紊乱，转向攻击自身神经元。防御与损伤界限的失调，通过释放趋化因子、激活小胶质细胞及破坏血脑屏障，加剧神经炎症反应。因此，未来药物干预策略应着眼于恢复补体系统的精确识别功能，而非全面阻断其激活，以期在抑制神经炎症的同时保留正常的免疫防御能力。

4.2　炎症因子的级联释放与血脑屏障破坏　血脑屏障完整性对于维持 CNS 内环境稳态至关重要。血脑屏障受损后，外周炎症介质、免疫细胞及潜在有害血源性成分更易进入脑实质，从而扰乱神经血管单元稳态，放大神经炎症并加重 CNS 损伤。炎症因子的级联反应对血脑屏障的破坏机制，主要体现在以下几个方面：（1）改变紧密连接蛋白表达与功能。紧密连接是保持血脑屏障完整和正常功能的重要因素，其发生改变是造成血脑屏障功能异常的主要原因之一。研究发现，炎症因子，如 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-17 等可通过多条已知的信号通路降低紧密连接蛋白，包括 occludin、claudin-5 等的表达，从而破坏血脑屏障的完整性[41]。occludin 的主要作用是调控血脑屏障对不同大小分子的选择透过性，其水平降低可导致炎症反应对血脑屏障的破坏[42]。许祎宁等[43]的研究认为，

抑郁症小鼠脑组织 claudin-5 蛋白表达降低，脑内紧密连接蛋白下调，进而影响血脑屏障通透性，加重抑郁行为。(2)直接损伤脑血管内皮细胞。脑血管内皮细胞是构成血脑屏障的一个重要因素，炎症因子的级联释放对内皮细胞的损伤是血脑屏障功能异常的常见原因。研究数据表明，C 型凝集素家族 14 成员 A(CLEC14A)的丧失可激活血管生成的信号传导，在 CLEC14A 敲除小鼠中，血管内皮生长因子受体(VEGFR)-2 信号异常激活，增加血脑屏障通透性和加重神经炎症反应[44]。张晋霞等[45]的研究发现，白藜芦醇可能通过下调内皮细胞中细胞间黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 的表达，进而降低脑缺血再灌注大鼠血脑屏障通透性。(3)活化小胶质细胞与星形胶质细胞并放大损伤。小胶质细胞和星形胶质细胞在维持血脑屏障功能方面也具有关键作用，炎症可引起二者病理性改变。此外，在炎症条件下，星形胶质细胞表达血管内皮生长因子 A，后者激活血管内皮细胞中的内皮型一氧化氮合酶信号通路，抑制 occludin、claudin-5 表达，增加血脑屏障通透性，导致外周淋巴细胞进入 CNS，引发脑部损伤[46-47]。黄锦龙等[48]的研究表明，脑缺血再灌注过程中 M1 极化的小胶质细胞分泌的 Robo4 增加可能是引起血脑屏障损伤的原因之一。Liu 等[49]的研究认为，出血性脑卒中诱导的炎症反应性星形胶质细胞，促使基质金属蛋白酶-3 参与破坏血脑屏障完整性。一项缺血性脑卒中小鼠模型研究显示，小胶质细胞极化介导的炎症反应，可破坏血脑屏障，加重缺血性脑卒中[50]。

由上述研究可知，围术期神经损伤的核心网络是补体系统异常激活与炎症因子级联释放的协同放大：前者导致异常突触修剪与胶质细胞促炎性极化，驱动神经炎症，后者破坏血脑屏障完整性，放大损伤效应，二者形成相互放大的正反馈环路，最终导致突触功能障碍与认知损害。因此，未来麻醉药物干预策略需聚焦于该网络中补体激活-炎症反应-血脑屏障破坏的关键节点，通过多靶点干预打破恶性循环，而非单一阻断某一环节。

5　总结与展望

本文系统阐释神经内分泌免疫网络在 PND 中的核心驱动作用：围术期复合应激过度激活 HPA 轴与 SNS，导致糖皮质激素与儿茶酚胺信号从生理性调控逆转为促炎驱动，通过诱导小胶质细胞 M1 极化、星形胶质细胞反应性转化及补体系统异常激活，进而引发神经炎症级联反应、血脑屏障破坏与突触过度修剪，最终导致认知功能损害。

现阶段面临的主要问题与挑战：(1)机制认知的局限性。现有研究多聚焦于单一分子，忽视了神经内分泌免疫网络的动态复杂性。GR 抵抗与儿茶酚胺作用的双向性，实质上是该网络整体调节功能紊乱的表现，其复杂性尚未被充分认识。(2)临床前模型的局限性。目前多数动物实验采用健康年轻个体并施加单一应激源，难以模拟老年患者常合并多种基础疾病、多重用药及复合应激的真实临床情境，导致基础研究成果难以转化为临床应用。(3)干预手段的盲目性。补体系统和糖皮质激素均在维持机体正常防御功能中发挥重要作用，若不加区分地阻断，可能破坏内环境稳定。如何界定生理性防御与病理性损伤的界限，是当前治疗策略研发的核心瓶颈。

未来发展趋势与展望：趋势一，从静态评估转向动态监测，整合多维度检测指标，加强对机体整体状态的动态评估，寻找认知功能从代偿转向失代偿的关键时间节点，为早期干预提供依据。趋势二，从单一阻断走向精细调控，研发更具选择性的药物，力求修复机体的自我调节能力，而非简单地完全阻断某一通路。趋势三，从单一手段转向综合防治，构建涵盖术前优化全身状态、术中精细调控麻醉管理、术后早期干预的全流程防治策略，发挥多环节、多靶点的协同作用，实现认知功能的最优保护。其核心理念在于维护机体内环境的稳定与自我修复能力，而非简单地对抗或阻断某一病理过程。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献　王泽霖、李希才、白伟男：参与文本设计、文献收集、文稿撰写；李新灵：质量控制与文稿审核。

参考文献

[1] Zhang K，Gu X，Li X，et al. Knowledge，attitude，and practice toward perioperative neurocognitive disorders among healthcare workers in Shandong，China：a cross-sectional study[J]. Peer J，2025，13：e20450.

[2] 徐瑞，彭丽桦，周玲. 老年患者围术期神经认知障碍的术前筛查及预康复策略[J]. 临床麻醉学杂志，2024，40(10)：1100-1104.

[3] Lai Z，Min J，Li J，et al. Surgery trauma severity but not anesthesia length contributes to postoperative cognitive dysfunction in mice[J]. J Alzheimers Dis，2021，80(1)：245-257.

[4] Wu Y，Zhou L，Zhang X，et al. Psychological distress and eustress in cancer and cancer treatment：advances and perspectives[J]. Sci Adv，2022，8(47)：eabq7982.

[5] Knezevic E，Nenic K，Milanovic V，et al. The role of Cortisol in chronic stress，neurodegenerative diseases，and psychological disorders[J]. Cells，2023，12(23)：2726.

[6] 徐唱，张启明，徐茂青. 基于心理应激探讨肝主疏泄与神经退行性疾病的相关性[J]. 环球中医药，2021，14(2)：230-235.

[7] 刘艾昕，孙聪俐，亢晓敏，等. 脓毒症相关性谵妄与神经内分泌免疫调控紊乱[J]. 中国免疫学杂志，2025，41(2)：467-471.

[8] Mueller B，Figueroa A，Robinson-Papp J. Structural and functional connections between the autonomic nervous system，hypothalamic-pituitary-adrenal axis，and the im-

mune system：a context and time dependent stress response network[J]. Neurol Sci，2022，43(2)：951-960.

[9] Cheng X，Huang Y，Zhang Y，et al. LW-AFC，a new formula from the traditional Chinese medicine Liuwei Dihuang decoction，as a promising therapy for Alzheimer′s disease：pharmacological effects and mechanisms[J]. Adv Pharmacol，2020，87：159-177.

[10] Shahan C P，Nishtala M，Matabele M M，et al. Patient-reported outcomes and post-traumatic stress disorder symptoms in emergency general surgery[J]. J Surg Res，2024，302：317-323.

[11] Fleszar M G，Fortuna P，Zawadzki M，et al. Sex，type of surgery，and surgical site infections are associated with perioperative Cortisol in colorectal cancer patients[J]. J Clin Med，2021，10(4)：589.

[12] Meng X，Gong S，Jia X，et al. Ginsenoside Rg1 mitigates the prolonged isoflurane anesthesia-induced neuroimmune disruptions[J]. J Ethnopharmacol，2025，353：120327.

[13] Rump K，Adamzik M. Epigenetic mechanisms of postoperative cognitive impairment induced by anesthesia and neuroinflammation[J]. Cells，2022，11(19)：2954.

[14] Li H，Hu W，Wu Z，et al. Esketamine improves cognitive function in sepsis-associated encephalopathy by inhibiting microglia-mediated neuroinflammation[J]. Eur J Pharmacol，2024，983：177014.

[15] Heng L，Wang M，Wang M，et al. Thoracic paravertebral block ameliorates postoperative delirium in geriatric patients[J]. Thorac Cardiovasc Surg，2022，70(5)：439-444.

[16] Nakagoshi N，Locatelli F M，Kitamura S，et al. The impact of preoperative stress on age-related cognitive dysfunction after abdominal surgery：a study using a rat model[J]. BMC Res Notes，2024，17(1)：369.

[17] Zheng X，Shu B，Yan A，et al. Preoperative reactive oxygen species exacerbate postoperative hyperalgesia by aggravating neuroinflammation through galectin-3[J]. Mol Pain，2025，21：17448069251353026.

[18] Cheon S Y，Cho M R，Kim S Y，et al. The immune-inflammatory responses on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the neurovascular unit in perioperative neurocognitive disorder[J]. Exp Neurol，2025，386：115146.

[19] Nunez S G，Rabelo S P，Subotic N，et al. Chronic stress and autoimmunity：the role of HPA axis and Cortisol dysregulation[J]. Int J Mol Sci，2025，26(20)：9994.

[20] 何鹏，陈玲，刘玉，等. 声光与机械刺激对脓毒症大鼠睡眠和血脑屏障及认知功能的影响[J]. 中华危重病急救医学，2021，33(5)：529-534.

[21] Sharan P，Vellapandian C. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis：unveiling the potential mechanisms involved in stress-induced Alzheimer′s disease and depression[J]. Cureus，2024，16(8)：e67595.

[22] Evans A K，Park H H，Woods C E，et al. Impact of noradrenergic inhibition on neuroinflammation and pathophysiology in mouse models of Alzheimer′s disease[J]. J Neuroinflammation，2024，21(1)：322.

[23] Knapp C P，Papadopoulos E，Loweth J A，et al. Perturbations in risk/reward decision making and frontal cortical catecholamine regulation induced by mild traumatic brain injury[J]. Behav Brain Res，2024，467：115002.

[24] Wee I C，Arulsamy A，Corrigan F，et al. Long-term impact of diffuse traumatic brain injury on neuroinflammation and catecholaminergic signaling：potential relevance for Parkinson′s disease risk[J]. Molecules，2024，29(7)：1470.

[25] Hisaoka-Nakashima K，Takeuchi Y，Saito Y，et al. Glucocorticoids induce HMGB1 release in primary cultured rat cortical microglia[J]. Neuroscience，2024，560：56-66.

[26] Milligan Armstrong A，Porter T，Quek H，et al. Chronic stress and Alzheimer′s disease：the interplay between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis，genetics and microglia[J]. Biol Rev Camb Philos Soc，2021，96(5)：2209-2228.

[27] Dow C T，Obaid L. Proposing bromo-epi-androsterone (BEA) for post-traumatic stress disorder (PTSD)[J]. Cells，2025，14(14)：1120.

[28] 刘文洁，刘志林，王明山，等. 小胶质细胞源性外泌体在创伤性脑损伤治疗中的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2022，24(2)：222-224.

[29] Li D，Chen M，Meng T，et al. Hippocampal microglial activation triggers a neurotoxic-specific astrocyte response and mediates etomidate-induced long-term synaptic inhibition[J]. J Neuroinflam，2020，17(1)：109.

[30] Chen L，Yang N，Li Y，et al. Cholecystokinin octapeptide improves hippocampal glutamatergic synaptogenesis and postoperative cognition by inhibiting induction of A1 reactive astrocytes in aged mice[J]. CNS Neurosci Ther，2021，27(11)：1374-1384.

[31] 王瑄. 海马星形胶质细胞整合应激反应在老龄小鼠术后认知功能障碍中的作用及机制研究[D]. 武汉：华中科技大学，2024.

[32] Nagatsu T. Catecholamines and Parkinson′s disease：tyrosine hydroxylase (TH) over tetrahydrobiopterin (BH4) and GTP cyclohydrolase Ⅰ (GCH1) to cytokines，neuromelanin，and gene therapy：a historical overview[J]. J Neural Transm (Vienna)，2024，131(6)：617-630.

[33] Damo E，Agarwal A，Simonetti M. Activation of β2-adrenergic receptors in microglia alleviates neuropathic hypersensitivity in mice[J]. Cells，2023，12(2)：284.

[34] 何川，王丽，潘小丽，等. 基于 β2AR/β-arrestin2/NF-κB 通路探讨预电针“内关”“间使”对阿尔茨海默病样大鼠学习记忆及蓝斑核-海马神经环路的作用机制[J]. 北京中医药大学学报，2024，47(11)：1612-1622.

[35] Pilipoviĉ I，Stojiĉ-Vukaniĉ Z，Prijiĉ I，et al. Role of the end-point mediators of sympathoadrenal and sympathoneural stress axes in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis[J]. Front Endocrinol，2019，10：921.

[36] Wilton D K，Mastro K，Heller M D，et al. Microglia and complement mediate early corticostriatal synapse loss and cognitive dysfunction in Huntington′s disease[J]. Nat Med，2023，29(11)：2866-2884.

[37] van Erp I A M,Michailidou I,van Essen T A,et al. Tackling neuroinflammation after traumatic brain injury:complement inhibition as a therapy for secondary injury[J]. Neurotherapeutics,2023,20(1):284-303.

[38] Propson N E,Roy E R,Litvinchuk A,et al. Endothelial C3a receptor mediates vascular inflammation and blood-brain barrier permeability during aging[J]. J Clin Invest,2021,131(1):e140966.

[39] 段彦哲,孙宇康,滑键林,等. 基于甘露糖结合凝集素探讨川芎嗪对脑缺血/缺氧后神经炎症的影响[J]. 中国药理学通报,2025,41(4):668-676.

[40] Pedragosa J,Mercurio D,Oggioni M,et al. Mannose-binding lectin promotes blood-brain barrier breakdown and exacerbates axonal damage after traumatic brain injury in mice[J]. Exp Neurol,2021,346:113865.

[41] Stamp M E M,Halwes M,Nisbet D,et al. Breaking barriers:exploring mechanisms behind opening the blood-brain barrier[J]. Fluids Barriers CNS,2023,20(1):87.

[42] Wang J,Wu T,Zhao Y,et al. IL-17A aggravated blood-brain barrier disruption via activating Src signaling in epilepsy mice[J]. Mol Neurobiol,2024,61(12):11012-11025.

[43] 许祎宁,刘盈盈,李岑,等. 佐太对慢性不可预知温和应激抑郁症小鼠血脑屏障的影响[J]. 中成药,2025,47(1):267-272.

[44] Kim Y,Lee S,Zhang H,et al. CLEC14A deficiency exacerbates neuronal loss by increasing blood-brain barrier permeability and inflammation[J]. J Neuroinflammation,2020,17(1):48.

[45] 张晋霞,张志勇,张蕊,等. 白藜芦醇后处理对脑缺血再灌注大鼠血脑屏障和 ICAM-1、VCAM-1 的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2021,18(6):39-41.

[46] 武爱梅. 应激条件下小鼠内侧前额叶与血脑屏障通透性相关的抗坏血酸转运蛋白表达异常及星形胶质细胞活性变化的机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2024.

[47] Zhang S,Li M,Qiu Y,et al. Enhanced VEGF secretion and blood-brain barrier disruption:radiation-mediated inhibition of astrocyte autophagy via PI3K-AKT pathway activation[J]. Glia,2024,72(3):568-587.

[48] 黄锦龙,李宸,杨亮亮,等. 脑缺血再灌注小鼠 M1 极化的小胶质细胞分泌的可溶性 Robo4 对血脑屏障完整性的破坏作用[J]. 生理学报,2022,74(4):513-524.

[49] Liu C,Guo Y,Deng S,et al. Hemorrhagic stroke-induced subtype of inflammatory reactive astrocytes disrupts blood-brain barrier[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2024,44(7):1102-1116.

[50] Gao Y,Wang J,Zhang C,et al. Poliumoside alleviates microglia-mediated inflammation and blood-brain barrier disruption via modulating the polarization of microglia after ischemic stroke in mice[J]. Phytomedicine,2025,143:156881.

(收稿日期:2026-01-06 修回日期:2026-03-28)
(编辑:廖薇薇 伍晓敏)

(上接第 2571 页)

[20] Gómez-Viquez N L,Balderas-Villalobos J,Bello-Sánchez M D,et al. Oxidative stress in early metabolic syndrome impairs cardiac RyR2 and SERCA2a activity and modifies the interplay of these proteins during Ca^{2+} waves[J]. Arch Physiol Biochem,2023,129(5):1058-1070.

[21] Boengler K,Mantuano B,Toledano S,et al. Overexpression of Cx43:is it an effective approach for the treatment of cardiovascular diseases[J]. Biomolecules,2025,15(3):370.

[22] Zhang J,Xiong X,Li J,et al. Valtrate suppresses TNFSF14-mediated arrhythmia after myocardial ischemia-reperfusion by inducing N-linked glycosylation of LTβR to regulate MGA/MAX/c-myc/Cx43[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2024,84(4):418-433.

[23] Liu X,Zhang W,Luo J,et al. TRIM21 deficiency protects against atrial inflammation and remodeling post myocardial infarction by attenuating oxidative stress[J]. Redox Biol,2023,62:102679.

[24] Chi J,Wu N,Li P,et al. Hygrothermal stress increases malignant arrhythmias susceptibility by inhibiting the LKB1-AMPK-Cx43 pathway[J]. Sci Rep,2024,14(1):5010.

[25] Yang X,Sha X,Cao Y,et al. Cx43 overexpression reduce the incidence of obstructive sleep apnea associated atrial fibrillation via the CaMKⅡγ/HIF-1 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun,2023,659:62-71.

[26] Pope M K,Chugh H,Sargsyan A,et al. Temporal trends in left ventricular ejection fraction before sudden death in patients with heart failure[J]. Heart Rhythm,2025,22(8):1984-1993.

[27] Rosano G M C,Teerlink J R,Kinugawa K,et al. The use of left ventricular ejection fraction in the diagnosis and management of heart failure. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC,the Heart Failure Society of America (HFSA),and the Japanese Heart Failure Society (JHFS)[J]. Eur J Heart Fail,2025,27(7):1174-1187.

[28] Zhang T,Zhang Y,Cui M,et al. CaMKⅡ is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis[J]. Nat Med,2016,22(2):175-182.

[29] Holmes M,Hurley M E,Sheard T M D,et al. Increased SERCA2a sub-cellular heterogeneity in right-ventricular heart failure inhibits excitation-contraction coupling and modulates arrhythmogenic dynamics[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci,2022,377(1864):20210317.

[30] Wang L,Xu Z,Huang X,et al. Disrupting the interaction between connexin 43 and calmodulin restores gap junction function and mitigates reperfusion arrhythmias[J]. Sci Rep,2025,15:34716.

(收稿日期:2025-12-24 修回日期:2026-04-20)
(编辑:廖薇薇 伍晓敏)