doi:10.11659/jjssx.05E026058

·临床研究·

右美托咪定对体外循环心脏瓣膜置换术后谵妄的防治机制研究

陈 婧[1],杜远琳[1],陈 薇[1],魏 勤[1],陈 伟[1],宋 毅[2],闫 红[1],毛庆祥[1],李 涛[3],胡 弋[1] (1.陆军特色医学中心麻醉科,重庆 400042;2.陆军特色医学中心心血管外科,重庆 400042;3.野战外科研究所战伤休克与输血研究室/创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400042)

[摘 要] **目的** 从代谢角度探索右美托咪定(DEX)调控术后谵妄(POD)的潜在机制,为POD的防治提供新思路。**方法** 选择体外循环(CPB)下行心脏瓣膜置换术的患者60例,随机分为DEX组与对照组,每组30例。术后24 h采集2组患者的外周静脉血进行代谢组学分析,筛选差异代谢物及代谢通路。采用随机森林算法筛选DEX干预POD的关键生物标志物。**结果** DEX组术后24 h的POD发生率低于对照组(13.3% *vs.* 36.7%),差异有统计学意义(P<0.05)。代谢组学分析共检出50种差异代谢物,涉及组氨酸代谢、鞘脂代谢与信号通路等20条代谢通路。采用随机森林机器算法筛选出的5种关键差异代谢物为α-KIV、m^1A、SM(d18:1/20:0)、PAGln和DA3S。**结论** DEX可调控多种代谢物水平,其中可能主要通过上调m^1A、DA3S、PAGln,下调α-KIV、SM(d18:1/20:0)及相应代谢通路,发挥对CPB下心脏手术患者POD的防治作用。

[关键词] 代谢组学;右美托咪定;体外循环下心脏手术;术后谵妄;随机森林
[中图分类号] R614 [文献标志码] A [收稿日期] 2026-05-12

Mechanisms underlying the preventive and therapeutic effects of dexmedetomidine on postoperative delirium following cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass

CHEN Jing[1], DU Yuan-lin[1], CHEN Wei[1], WEI Qin[1], CHEN Wei[1], SONG Yi[2], YAN Hong[1], MAO Qing-xiang[1], LI Tao[3], HU Yi[1] (1. Department of Anaesthesiology, Army Specialised Medical Centre, Chongqing 400042, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, Army Specialised Medical Centre, Chongqing 400042, China; 3. Research Laboratory of Combat Injury, Shock and Transfusion, Department of Field Surgery Research / State Key Laboratory of Trauma, Burns and Complex Injuries, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the potential mechanisms by which dexmedetomidine (DEX) regulates postoperative delirium (POD) from a metabolic perspective, thereby providing new insights into the prevention and treatment of POD. **Methods** Sixty patients undergoing cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass (CPB) were randomly assigned to the DEX group and the control group, with 30 patients in each group. Metabolomic analysis was performed on peripheral venous blood samples collected 24 hours postoperatively from both groups to identify differential metabolites and metabolic pathways. A random forest algorithm was employed to identify key biomarkers associated with DEX intervention in POD. **Results** The incidence of POD at 24 hours after surgery in the DEX group was lower than that in the control group (13.3% *vs.* 36.7%), and the difference was statistically significant (P<0.05). A total of 50 differential metabolites were identified by metabolomic analysis, involving 20 metabolic pathways such as histidine metabolism, sphingolipid metabolism and signaling pathways. Five key differential metabolites screened by the random forest machine algorithm were α-KIV, m^1A, SM(d18:1/20:0), PAGln and DA3S. **Conclusion** DEX can regulate the levels of various metabolites. It may exert preventive and therapeutic effects on POD in patients undergoing cardiac surgery under CPB mainly by upregulating m^1A, DA3S and PAGln, downregulating α-KIV and SM(d18:1/20:0), and modulating the corresponding metabolic pathways.

Keywords: metabolomics; dexmedetomidine; cardiac surgery with cardiopulmonary bypass; postoperative delirium; random forest

术后谵妄(postoperative delirium,POD)是一种急性脑功能障碍,主要表现为注意力受损、意识水平波动和定向能力下降,多发生于术后24~72 h。心脏手术患者POD发生率显著高于其他类型手术患者,尤其在体外循环(cardiopulmonary bypass,CPB)条件下,POD发生率可达46%[1]。POD不仅会增加患者短期并发症,延长住院时间,还与长期神经认知功能下降和远期病死率升高密切相关。其发生发展主要由缺血-再灌注损伤介导的氧化应激与全身性炎症反应参与[2-4]。右美托咪定(dexmedetomidine,DEX)作为高选择性α2肾上腺素受体激动剂,具有抗炎、抗氧化及神经保护特性[5-6]。荟萃分析证据显示,围术期使用DEX可显著降低心脏手术患者POD的发生率[6]。这些发现为DEX作为降低CPB下心脏手术患者POD风险的潜在策略提供了临床依据,但其具体的作用机制尚不完全清楚。

近年来代谢组学研究揭示,氨基酸和脂质代谢通路紊乱在谵妄发病中发挥了关键作用[7],且DEX可调

[基金项目] 陆军特色医学中心"人工智能+"医学科研项目(ZXAIYB020)
[通信作者] 胡 弋,E-mail:huyi921@sina.com

节心脏手术患者的脂质代谢谱[8]。然而,DEX的多重保护效应是否通过整体代谢重编程实现仍不明确。本研究拟采用超高效液相色谱-四极杆高分辨质谱非靶向代谢组学技术,结合随机森林算法,以CPB心脏手术患者为研究对象,从代谢组学角度探索DEX调控POD的潜在机制,以期为POD的防治提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 研究设计与伦理规范

本研究已获得陆军特色医学中心伦理委员会批准(批准号:2021-119),研究过程均在伦理委员会的监督下进行,并已取得所有患者的书面知情同意。本研究已在中国临床试验注册中心完成注册,注册号:ChiCTR2200061798(http://www.chictr.org.cn/)。

1.2 临床资料

选择2022年8月至2023年11月于陆军特色医学中心心血管外科确诊为心脏瓣膜病变并接受CPB下心脏瓣膜置换手术(含瓣环成型术)的60例患者。纳入标准:①年龄30~65岁;②美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为Ⅱ~Ⅲ级;③术前未确诊过精神或神经系统疾病。排除标准:①有认知功能障碍病史、接受过影响认知功能的手术或使用过影响认知功能的药物;②患有高脂血症、甲状腺功能异常及其他代谢性疾病;③有中枢神经系统病史(脑卒中、中风、精神分裂、癫痫、帕金森等);④术前3个月使用过其他试验药物,或参加了其他临床试验;⑤有听力、视力、语言障碍或无书写能力;⑥酒精或药物依赖;⑦病态窦房结综合征、严重心动过缓等心律失常;⑧左心室射血分数小于35%;⑨患者或其家属拒绝配合。暂停或终止试验的标准:①二次转机或围术期死亡;②数据收集不完整。

1.3 随机化与分组

60例患者随机分配至对照组(30例)和DEX组(30例),患者、手术团队及数据统计人员均对分组设盲。2组患者年龄、性别、ASA分级、基础合并症、是否合并房颤、文化水平(受教育年限)、术前简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分、CPB时间、手术时间、机械通气时间与术中输血均无统计学差异(P>0.05),具有可比性。

DEX组:麻醉诱导前给予DEX负荷量0.5 μg/kg,输注时间10 min,随后以0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$持续泵注至术毕,送至ICU后以0.3 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$持续泵注6 h。对照组:使用相同容量及速度,持续泵注0.9%氯化钠注射液。

1.4 认知功能评估

由同一位麻醉医师于术前1 d采用MMSE评分法判断患者有无认知功能障碍,确保2组基线一致性,术后24 h采用3分钟谵妄诊断量表[9]评估谵妄发生情况。

1.5 样本采集与处理

术后24 h采集患者外周静脉血5 mL,室温凝固60 min后,于4 ℃下以3 000×g离心10 min,分离血清,于-80 ℃保存。取50 μL血清与200 μL提取液(乙腈:甲醇=1:1,含同位素内标)混合,经涡旋、超声、低温沉淀及离心后取上清,采用Vanquish超高效液相色谱仪(Waters ACQUITY UPLC BEH Amide柱,2.1 mm×100 mm,1.7 μm)对目标化合物进行分离,质谱检测由Thermo Q Exactive HFX高分辨质谱仪完成。等量混合样本制备质量控制样本,每10个样本插入1份质量控制样本,上机顺序随机化。

1.6 数据处理与通路富集

原始数据经ProteoWizard转换为mzXML格式,采用基于XCMS的自研R软件包进行峰鉴定、峰对齐和积分,代谢物注释通过BiotreeDB MS/MS数据库比对(匹配阈值0.3)。采用OPLS-DA筛选差异代谢物(VIP>1.0且校正P<0.05),使用京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)路径数据库(http://www.genome.jp/kegg/)、MetaboAnalyst 5.0(http://www.metaboanalyst.ca/)进行分析,研究差异代谢物的代谢富集路径。

1.7 随机森林筛选及受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析

采用随机森林机器算法对血清样本数据进行分析处理,用于筛选关键差异代谢物,并依据平均精度降低值(mean decrease accuracy, MDA)评估各变量的重要性,MDA值越大表示其对模型分类准确性的贡献越大。进行ROC曲线分析,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)来评估差异代谢物的预测性能。

1.8 统计学分析

所有统计分析均采用SPSS 26.0软件完成。连续变量以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验,组间差异性采用OPLS-DA进行分析,P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

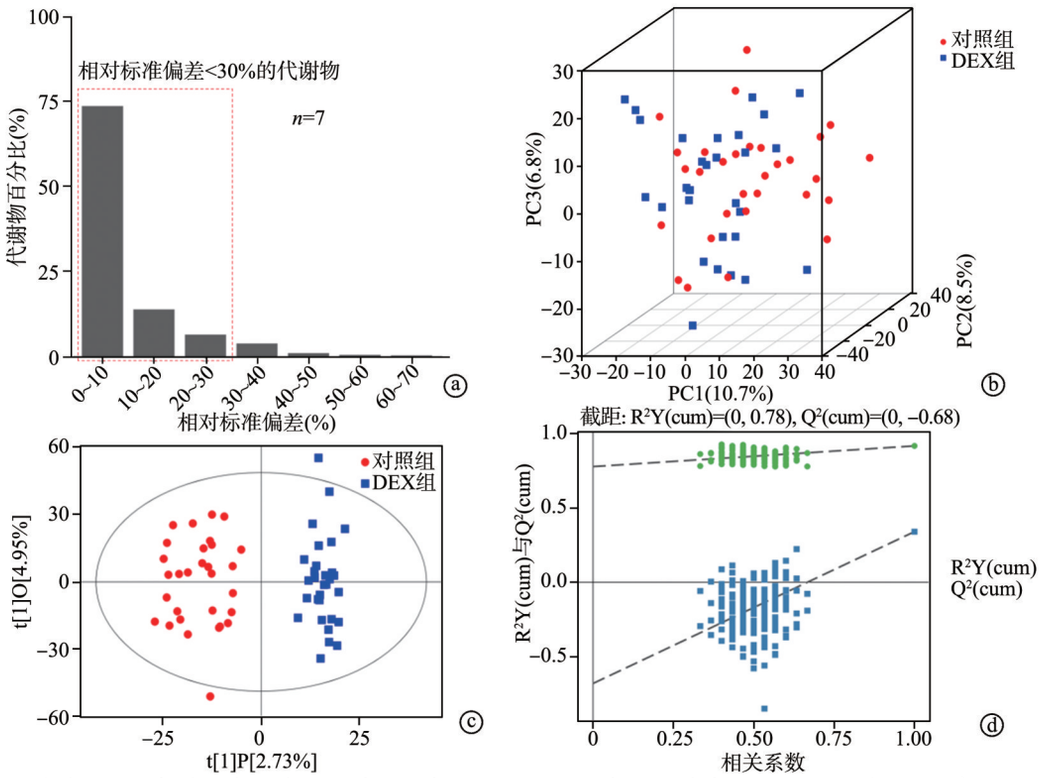
2.1 DEX对CPB下心脏手术患者POD发生率的影响

术后24 h,对照组30例患者中有11例(36.7%)出现POD,DEX组30例患者中有4例(13.3%)出现POD。DEX组术后24 h的POD发生率明显低于对照组(χ^2=4.356,P=0.037)。

2.2 DEX组和对照组代谢数据可靠性分析

超过90%的检测代谢物相对标准偏差<30%,提示仪器在整个数据采集过程中具有较好的稳定性

(图1a);主成分分析中质量控制样本紧密聚集(图1b);OPLS-DA显示,DEX组与对照组间存在明显分离(图1c);累积R^2Y=0.78,Q^2=0.68,置换检验显示模型性能稳健无过拟合,预测有效性良好(图1d)。



a:代谢物检测相对标准偏差;b:主成分分析;c:OPLS-DA分析组间差异;d:置换检验模型预测有效性

图1 DEX组和对照组代谢数据可靠性分析

2.3 DEX组和对照组差异代谢物与通路富集

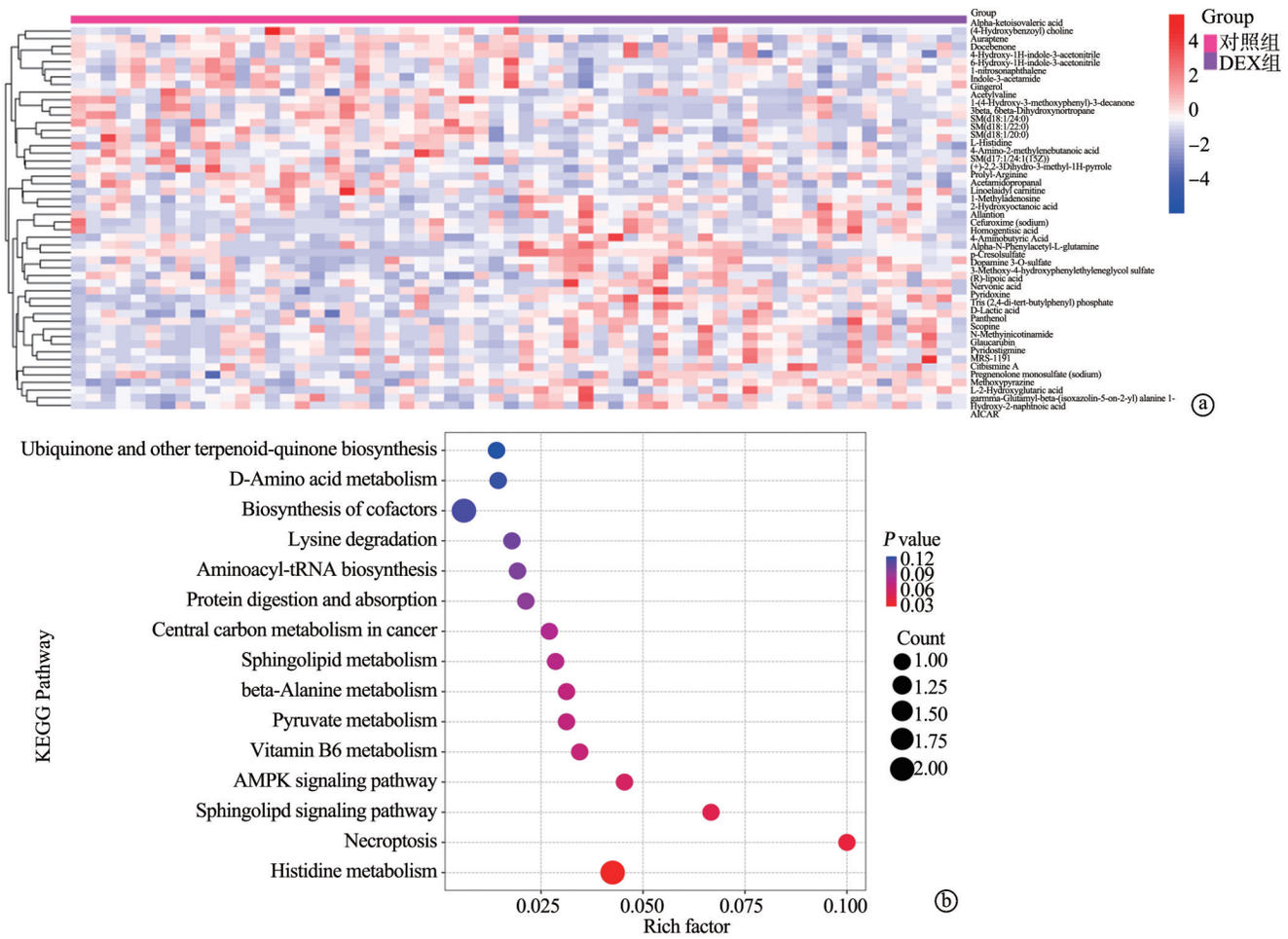
与对照组相比,DEX组共检测出50种差异代谢物,其中28种上调,22种下调。下调的代谢物主要有:L-组氨酸、鞘磷脂(sphingomyelin,SM)中的SM(d18:1/24:0)、SM(d18:1/22:0)、SM(d18:1/20:0)、α-酮异戊酸(alpha-ketoisovaleric acid,α-KIV)等,上调的代谢物主要为:D-乳酸、尿黑酸、1-甲基腺苷(1-methyladenosine,m^1A)、多巴胺3-O-硫酸酯(dopamine 3-O-sulfate,DA3S)、苯乙酰谷氨酰胺(Alpha-N-Phenylacetyl-L-glutamine,PAGln)等(表1)。对上述差异代谢物进行KEGG通路富集分析,结果显示差异代谢物富集于20条代谢/信号通路,包括组氨酸代谢、鞘脂代谢及信号通路、辅因子与泛醌生物合成、嘌呤代谢、丙酮酸代谢、维生素B6代谢、氨基酸生物合成、AMPK信号通路、坏死性凋亡等(图2)。

2.4 随机森林机器算法筛选关键差异代谢物

随机森林机器算法结果显示,区分DEX组与对照组贡献最大的前5种代谢物分别为α-KIV、m^1A、SM(d18:1/20:0)、PAGln和DA3S(图3a)。ROC曲线分析显示,上述代谢物具有较好的组间区分能力(AUC=0.837,95%*CI*:0.734~0.939)。提示这5种代谢物可能在DEX减轻CPB下心脏手术POD中发挥重要作用(图3b)。

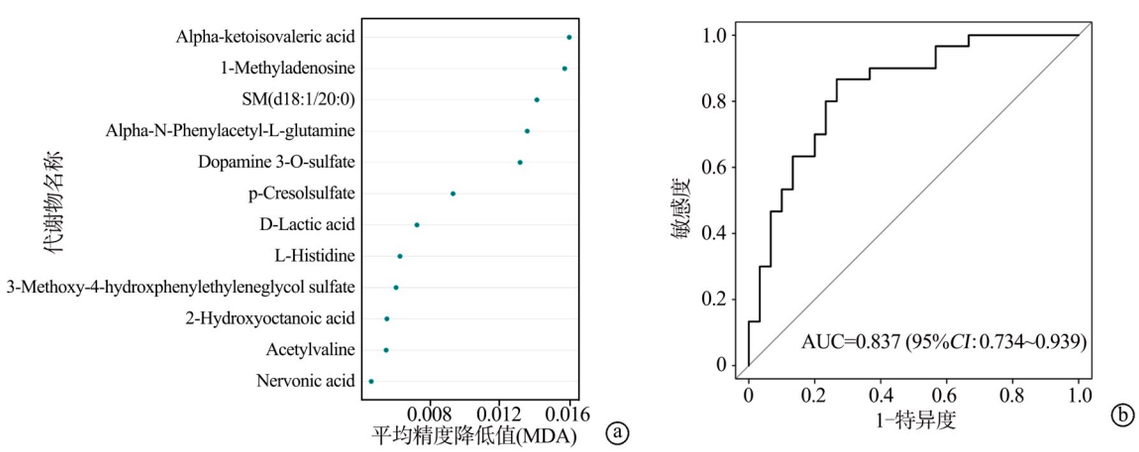
表1 主要差异代谢物

化合物	*VIP*	*P*	*FC*
SM(d18:1/24:0)↓	2.427 137 462	0.006 811 1	0.703
SM(d18:1/20:0)↓	2.413 152 042	0.004 163 564	0.816
泛醇↑	2.411 276 438	0.000 406 036	1.267
SM(d18:1/22:0)↓	2.316 348 02	0.004 870 435	0.827
3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇硫酸盐↑	2.300 431 296	0.001 170 032	1.610
对甲酚硫酸盐↑	2.282 791 382	0.002 212 045	2.073
尿黑酸↑	2.226 683 205	0.029 034 733	2.014
5-氨基咪唑-4-甲酰胺核苷酸AICAR↑	2.158 372 219	0.019 191 033	1.096
D-乳酸↑	2.139 653 744	0.003 310 163	1.257
L-2-羟基戊二酸↑	2.094 647 8	0.012 415 181	1.307
PAGln↑	2.082 631 636	0.006 228 073	1.613
DA3S↑	2.054 767 114	0.012 251 111	1.616
脯氨酰-精氨酸↓	2.016 295 881	0.016 248 361	0.709
α-KIV↓	1.996 105 509	0.035 046 688	0.712
γ-氨基丁酸↑	1.973 493 288	0.023 951 889	1.110
(R)-硫辛酸↑	1.966 318 425	0.013 880 745	1.042
L-组氨酸↓	1.886 750 701	0.012 761 297	0.726
尿囊素↑	1.843 784 401	0.023 710 73	1.353
SM(d17:1/24:1(15Z))↓	1.825 989 239	0.026 627 254	0.840
东莨菪醇↑	1.752 705 564	0.004 484 224	1.226
N-甲基烟酰胺↑	1.655 400 48	0.024 253 133	1.615
亚油酸乙酰肉碱↓	1.585 783 256	0.041 420 648	0.493
m^1A↑	1.579 859 142	0.022 872 546	1.131
4-氨基-2-亚甲基丁酸↓	1.578 5110 11	0.047 340 669	0.858
1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-癸酮↓	1.561 295 306	0.005 403 967	0.543
神经酸↑	1.529 816 417	0.032 917 984	1.323



a:DEX组与对照组的层次聚类分析热力图(红色表示该物质在所在组表达量较高;蓝色表示该物质在所在组表达量较低);b:DEX组与对照组的差异代谢物KEGG通路富集图(圆点的大小表示该通路中富集到的差异代谢物数量;颜色表示*P*值大小,*P*值越小,颜色越偏红,表示富集程度越显著)

图2 DEX组和对照组差异代谢物热图及KEGG通路富集分析



a:随机森林模型筛选的候选代谢标志物及其特征重要性排序;b:ROC曲线

图3 随机森林筛选关键差异代谢物及ROC曲线分析

3 讨论

心脏手术后,有40%~50%的患者会发生术后神经认知障碍,其中POD是较常见的并发症之一[10]。本研究结果显示,对照组患者术后24 h的POD发生率高达36.7%,与既往报道接近[11]。关于POD的确切机制尚不完全清楚,目前主要认为与神经炎症、神经递质失衡及脑灌注压下降等有关[12]。CPB期间手术创伤、

心肌缺血-再灌注及血液与非生理性表面接触共同触发强烈炎症反应,导致活性氧和促炎因子(白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α等)大量生成,核因子-κB等通路被激活,进而造成细胞损伤,血脑屏障完整性遭到破坏,炎症介质进入脑内并激活小胶质细胞,引发神经炎症和神经元功能障碍[2-4,13-14]。有研究显示,DEX可通过减少炎症因子释放发挥神经保护作用,降低POD的发生率[15]。本研究也证实,DEX组POD发生率明显低于对照组。

与以疾病诊断为目标的标志物研究不同,本研究联合代谢组学与随机森林算法,旨在筛选DEX干预后显著改变的代谢物,从代谢层面解析DEX防治POD的机制。故采血时间窗的设定以代谢组学采样与POD评估的同步性为依据,以保证代谢变化与临床表现的时间对应关系。术后24 h既是心脏手术后代谢紊乱的高峰期,也是POD的常见发生时间窗,此时采样最能捕捉与POD相关的代谢改变[16]。本研究结果显示,α-KIV、m^1A、SM(d18:1/20:0)、PAGln和DA3S为区分DEX组与对照组贡献度最高的5种关键代谢物,分别涉及支链氨基酸代谢、RNA修饰相关核苷代谢、鞘脂代谢、菌群-宿主共代谢以及儿茶酚胺代谢,提示DEX引起的代谢改变可能与能量底物利用、细胞应激应答、膜脂稳态维持、外周炎症调控及神经内分泌平衡有关。

SM是细胞膜的重要结构脂质,在髓鞘完整性和信号转导中发挥关键作用。Ivanisenko等[17]发现,与未发生POD的患者相比,POD患者血浆中多种SM及鞘脂代谢相关酶存在差异,提示鞘脂稳态失衡可能参与POD。SM在鞘磷脂酶作用下水解为神经酰胺,神经酰胺进一步代谢为鞘氨醇,再经鞘氨醇激酶(sphingosine kinase,SphK)磷酸化生成鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate,S1P)。研究显示,SphK1/S1P通路介导小胶质细胞活化和神经炎症,是SM代谢参与POD的关键下游机制[18]。因此,笔者推测本研究中SM(d18:1/20:0)的下调反映了在POD病理背景下,DEX可能通过重塑SM代谢流,进而调节SphK1/S1P轴,抑制小胶质细胞的过度活化,从而发挥神经保护作用。

α-KIV是缬氨酸经支链氨基酸转氨酶催化生成的支链α-酮酸(branched-chain α-keto acids,BCKAs)中间产物,直接反映支链氨基酸(branched-chain amino acids,BCAA)分解的代谢通量[19]。研究显示,POD患者术前即存在BCAA代谢通路异常,提示代谢紊乱与神经递质失衡密切相关[20]。在枫糖尿病模型中,α-KIV是3种支链α-酮酸中唯一具有致惊厥能力的代谢物,可通过GABAergic和NMDA型谷氨酸能受体介导的途径诱发惊厥,表现出独特的兴奋性毒性[21]。因此,本研究中α-KIV水平的降低可能反映了DEX对兴奋性毒性前体的有效清除。

PAGln是肠道菌群与宿主共同代谢的产物,在手术应激背景下,PAGln的改变提示肠道菌群通过代谢途径深度参与了宿主自主神经系统的反馈调节。DEX组中PAGln上调,推测可能与以下机制有关:首先,DEX对肠道菌群的重塑是一个动态过程,菌群结构改变初期可能导致某些代谢产物短暂升高;其次,检测样本为外周血,DEX可能通过保护血脑屏障完整性,阻断PAGln向中枢神经系统的转运。未来研究需进一步检测脑脊液PAGln水平,并动态监测其时间变化曲线,以更精确地阐明DEX与PAGln的相互作用关系。

m^1A作为tRNA和mRNA上的关键表观转录组修饰,在细胞应激响应中发挥着重要作用。应激条件下,tRNA特定位置的甲基化修饰水平升高,有助于维持tRNA结构稳定性并优化核糖体解码效率,从而在整体翻译受抑的背景下,特异性增强应激反应蛋白mRNA的翻译起始或延伸速率,优先保障细胞生存所需关键蛋白的合成[22]。DEX可能通过潜在影响m^1A或其他RNA修饰水平,促进神经保护因子的翻译效率,抑制神经元程序性死亡,从而减轻术后神经认知损伤。

DA3S作为多巴胺经磺基转移酶SULT1A3催化生成的硫酸化代谢产物,是反映中枢多巴胺周转与清除效率的关键生物标志物。POD的核心病理机制涉及多巴胺能过度活跃与胆碱能功能不足的失衡,以及GABA能信号的异常。多巴胺代谢各环节的紊乱可促进多巴胺能神经元退变[23],炎症状态下神经内分泌激活可进一步加剧代谢失衡。本研究中DEX组DA3S上调,说明DEX可能通过促进多巴胺的硫酸化结合,加速其失活与清除,维持神经递质稳态,避免多巴胺能系统过度激活导致的神经毒性,从而发挥神经保护作用。

综上所述,本研究基于代谢组学结合机器学习算法,筛选出了α-KIV、SM(d18:1/20:0)下调以及m^1A、PAGln及DA3S上调两组关键代谢特征,分别涉及支链氨基酸代谢、鞘脂代谢、RNA修饰相关核苷代谢、菌群-宿主共代谢以及儿茶酚胺代谢等。这些发现提示,DEX的围术期神经保护效应并非单一通路介导,而可能是通过“抑制神经炎症-稳定神经递质平衡-增强应激适应”的级联网络实现,为DEX降低CPB下心脏手术POD发生率提供了新的机制线索。

但本研究为单中心设计,样本量有限,尽管已通过增加随机森林可靠性、7折交叉验证和置换检验提

高稳定性,仍需扩大样本并开展多中心验证以提高可重复性;其次,本研究代谢组学分析基于血清样本,虽能反映系统代谢状态,但无法全面刻画围术期代谢物的动态变化规律,且关键代谢物与神经保护之间主要为关联发现,因果关系尚需体内外实验证实;此外,本研究随访时间短,未能评估中长期认知结局,单次评估可能低估总体发生率,未来的研究应考虑在术后多日进行连续评估;同时,饮食习惯、肠道菌群组成等影响代谢物水平的潜在混杂因素未被充分控制。因此,本研究所提出的级联保护假说有待后续更大规模的临床研究和机制实验进一步验证。

[参考文献]

[1] Patel M,Onwochei DN,Desai N. Influence of perioperative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in adult patients undergoing cardiac surgery[J]. Br J Anaesth,2022,129(1):67-83. doi:10.1016/j.bja.2021.11.041.

[2] Yang T,Velagapudi R,Terrando N. Neuroinflammation after surgery:from mechanisms to therapeutic targets[J]. Nat Immunol,2020,21(11):1319-1326. doi:10.1038/s41590-020-00812-1.

[3] Zhuang Y,Xu J,Zheng K,et al. Research progress of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery under cardiopulmonary bypass[J]. Ibrain,2023,10(3):290-304. doi:10.1002/ibra.12123.

[4] Lu X,Yan R,Song S. Neurobiological mechanisms of postoperative delirium at neural molecular and cellular levels[J]. Acad Med Health,2025,2(4). doi:10.20935/AcadMedHealth7977.

[5] Bargnes V 3rd,Oliver B,Wang E,et al. Taming postoperative delirium with dexmedetomidine:a review of the therapeutic agent's neuroprotective effects following surgery[J]. Pharmaceuticals,2023,16(10):1453. doi:10.3390/ph16101453.

[6] Zhong Y,Ren Z,Gao J,et al. Dexmedetomidine for the prevention of postoperative delirium in patients undergoing cardiac surgery:a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. BMC Anesthesiol,2025,25(1):408. doi:10.1186/s12871-025-03264-y.

[7] Tripp BA,Dillon ST,Yuan M,et al. Targeted metabolomics analysis of postoperative delirium[J]. Sci Rep,2021,11(1):1521. doi:10.1038/s41598-020-80412-z.

[8] Wiredu K,Gowda P,Rhee J,et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid lipid and oxylipin alterations in postoperative delirium after cardiac surgery[J]. J Lipid Res,2026,67(1):100959. doi:10.1016/j.jlr.2025.100959.

[9] Ma R,Zhao J,Li C,et al. Diagnostic accuracy of the 3-minute diagnostic interview for confusion assessment method-defined delirium in delirium detection:a systematic review and meta-analysis[J]. Age Ageing,2023,52(5):afad074. doi:10.1093/ageing/afad074.

[10] Zhao S,Wang B,Liu M,et al. The impact of preoperative frailty on perioperative neurocognitive disorders in elderly patients:a systematic review and meta-analysis[J]. J Res Med Sci,2024,29(1):47. doi:10.4103/jrms.jrms_694_23.

[11] Shamsi T,Janga SR,Baskaran NU,et al. Temporal trends and severity of postoperative delirium in cardiac surgery:insights from a systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2025,39(9):2424-2435. doi:10.1053/j.jvca.2025.05.020.

[12] Smirnov A,Semionov M,Yasinski V,et al. Post-operative delirium in elderly patients:a narrative review[J]. Int J Mol Sci,2025,26(23):11314. doi:10.3390/ijms262311314.

[13] Taylor J,Parker M,Casey CP,et al. Postoperative delirium and changes in the blood-brain barrier,neuroinflammation,and cerebrospinal fluid lactate:a prospective cohort study[J]. Br J Anaesth,2022,129(2):219-230. doi:10.1016/j.bja.2022.01.005.

[14] Meng L,Gu T,Yu P,et al. The role of microglia in neuroinflammation associated with cardiopulmonary bypass[J]. Front Cell Neurosci,2024,18:1496520. doi:10.3389/fncel.2024.1496520.

[15] Tao Z,Li P,Zhao X. Progress on the mechanisms and neuroprotective benefits of dexmedetomidine in brain diseases[J]. Brain Behav,2024,14(11):e70116. doi:10.1002/brb3.70116.

[16] Huang H,Han J,Li Y,et al. Early serum metabolism profile of postoperative delirium in elderly patients following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Front Aging Neurosci,2022,14:857902. doi:10.3389/fnagi.2022.857902.

[17] Ivanisenko VA,Basov NV,Makarova AA,et al. Gene networks for use in metabolomic data analysis of blood plasma from patients with postoperative delirium[J]. Vavilovskii Zhurnal Genet Selektsii,2023,27(7):768-775. doi:10.18699/VJGB-23-89.

[18] Lv M,Zhang D,Dai D,et al. Sphingosine kinase 1/sphingosine-1-phosphate regulates the expression of interleukin-17A in activated microglia in cerebral ischemia/reperfusion[J]. Inflamm Res,2016,65(7):551-562. doi:10.1007/s00011-016-0939-9.

[19] Patrick M,Gu Z,Zhang G,et al. Metabolon formation regulates branched-chain amino acid oxidation and homeostasis[J]. Nat Metab,2022,4(12):1775-1791. doi:10.1038/s42255-022-00689-4.

[20] Lyu C,Wang Z,Zhao R,et al. Preoperative gut microbial network alterations and BCAA-Related metabolic disturbance in postoperative delirium after cardiac surgery:a prospective matched multi-omic study[J]. Transl Psychiatry,2026,16(1):419. doi:10.1038/s41398-026-04161-9.

[21] Coitinho AS,de Mello CF,Lima TT,et al. Pharmacological evidence that alpha-ketoisovaleric acid induces convulsions through GABAergic and glutamatergic mechanisms in rats[J]. Brain Res,2001,894(1):68-73. doi:10.1016/s0006-8993(00)03321-7.

[22] Liu Y,Zhou J,Li X,et al. tRNA-m1A modification promotes T cell expansion via efficient MYC protein synthesis[J]. Nat Immunol,2022,23(10):1433-1444. doi:10.1038/s41590-022-01301-3.

[23] Zhou ZD,Yi LX,Wang DQ,et al. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease[J]. Transl Neurodegener,2023,12(1):44. doi:10.1186/s40035-023-00378-6.

(编辑:魏 源)