

## · 综述 ·

## 围术期诱发中枢胆碱能系统功能减退的相关因素

刘斌文 楚帅帅 钱玥 赵鑫 夏天娇 马正良 顾小萍

围术期神经认知紊乱(perioperative neurocognitive disorders, PND)是指在围术期发生的神经认知功能的减退,主要表现为学习记忆等认知能力的下降<sup>[1]</sup>。大脑多个脑区广泛分布中枢胆碱能系统,不同脑区的胆碱能系统功能与学习和记忆等认知功能存在着密切联系<sup>[2]</sup>。中枢胆碱能系统功能受到围术期多种因素的损害,可能导致 PND 的发生。本文对围术期诱发中枢胆碱能系统功能减退的相关因素研究进展作一综述,为临床预防 PND 的发生提供参考。

## 围术期炎症反应

外科操作及麻醉过程是诱发机体炎症反应的关键因素<sup>[3-4]</sup>,而围术期炎症反应与中枢胆碱能系统功能密切相关。外周炎症引发炎症因子的大量生成和释放,这些炎症因子同时促使外周炎症反应向中枢神经系统扩散<sup>[5]</sup>,从而导致小胶质细胞的激活和促炎细胞因子(proinflammatory cytokines)的大量生成,促进了中枢神经系统炎症反应的发生,使得神经元兴奋性升高,并最终引起机体行为异常。

毒蕈碱型乙酰胆碱受体(mAChR)和烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)是存在于免疫细胞中的两种乙酰胆碱受体。炎症反应通过激活迷走神经释放乙酰胆碱(ACh),作用于淋巴细胞等免疫细胞所表达的 $\alpha_7$ 烟碱型乙酰胆碱受体( $\alpha_7$ nAChR),抑制促炎细胞因子的释放,阻碍炎症反应的扩散,这被称为胆碱能抗炎通路<sup>[6]</sup>(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)。 $\alpha_7$ nAChR 同样存在于小胶质细胞上,当小胶质细胞被激活时促炎细胞因子的释放受到抑制,胆碱能系统亦可对神经炎症反应产生抑制作用。同时炎症反应可通过激活 CAP,提高突触乙酰胆碱递质的合成和释放,从而提高中枢胆碱能系统功能。但有研究表明,在脂多糖诱发的神经炎症反应下,前额皮质等多个脑区的 $\alpha_7$ nAChR 的表达受到抑制<sup>[7]</sup>,因此过度的炎症反应可能同时通过抑制 CAP 从而促进中枢炎症反应的发展。尽管胆碱能系统抑制免疫细胞活动的细胞内机制尚未完全阐明,但过度炎症反应可能同时通过 CAP 导致中枢胆碱能系统功能减退,特别是具有较高密度 $\alpha_7$ nAChR 的基底前脑和海马区神经元,成为损伤的

主要靶区,导致认知功能损害。

## 围术期麻醉用药

术前及术中应用麻醉药物通常会对中枢神经系统产生可逆的抑制作用,这种对胆碱能神经元的抑制作用本身就是产生麻醉效果的机制之一,而这是否会术后持续存在进而导致术后认知功能紊乱尚不明确。

静脉麻醉药 静脉麻醉药在临床麻醉工作中广泛应用,一方面可通过抑制胆碱能神经递质的生成速率,减少神经末梢对神经递质的摄取来直接对中枢胆碱能系统功能产生抑制作用,另一方面可加速脑内 $\beta$ 淀粉蛋白的沉积<sup>[8]</sup>。静脉麻醉药大多通过激动脑内阿片受体,减少谷氨酸释放和促进 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)释放来抑制中枢神经系统活动。至少 4 种阿片受体亚型( $\delta$ 、 $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\sigma$ )存在于中枢神经系统内,而临床应用广泛的吗啡等阿片类药物对此都有激动作用。有研究表明, $\delta_1$ 、 $\delta_2$  和  $\mu_2$  阿片受体分别对伏隔核的胆碱能神经活动起到抑制效果,而纳洛酮等阿片受体拮抗剂可减少阿片类药物对此的抑制作用,但高选择性 $\mu_1$ 阿片受体拮抗剂纳洛芬则对此作用甚微<sup>[9]</sup>。此外, $\kappa$ 受体对中枢胆碱能系统功能的影响同样日益受到重视。Hiramatsu 等<sup>[10]</sup>研究表明,在海马区微量注射内源性 $\kappa$ 受体激动剂,可改善由 N1 胆碱受体阻滞剂美卡拉明诱导的记忆力减退症状。而 Takahashi 等<sup>[11]</sup>进一步研究发现, $\kappa$ 受体激动剂可通过促进海马区神经元的乙酰胆碱释放来“代偿性”弥补由胆碱能系统功能障碍所诱导的学习和记忆能力减退。因此, $\kappa$ 受体激动剂在通过胆碱能系统治疗焦虑、失忆等认知障碍的领域日益受到重视。而 $\sigma$ 受体尚无明确证据表明是否对中枢胆碱能系统存在影响。尤其值得关注的是,近年来人工合成的超短效阿片受体激动剂瑞芬太尼则对中枢神经元释放乙酰胆碱的水平没有明显的影响<sup>[12]</sup>。另外氟马西尼等苯二氮草类药物拮抗剂可通过阻断苯二氮草(BZD)受体从而逆转苯二氮草类药物促进 GABA 释放的作用,而脑内谷氨酸和 GABA 的浓度水平与海马区胆碱能神经元乙酰胆碱的释放存在密切关系<sup>[13]</sup>。因此静脉麻醉药的规范使用对预防由中枢胆碱能系统功能损伤诱发的认知功能障碍具有重要意义。

吸入麻醉药 异氟醚是现在临床上广泛使用的吸入麻醉药之一,但异氟醚麻醉可能诱发小鼠认知功能减退<sup>[14]</sup>。Wang 等<sup>[15]</sup>研究表明,异氟醚引起脑内乙酰胆碱水平降低,尤其是海马 CA1 区胆碱能递质的减少而导致小鼠认知功能的损害。异氟醚可诱导细胞凋亡蛋白酶激活和细胞凋亡过程,同时增加 $\beta$ 淀粉样蛋白的生成<sup>[16]</sup>。Liu 等<sup>[17]</sup>研究表明,

DOI: 10.12089/jca.2020.04.023

基金项目:国家自然科学基金(81730033,81801380,81701371);江苏省自然科学基金(BK20170654, BK20170129)

作者单位:210008 南京医科大学鼓楼临床医学院(刘斌文、顾小萍);南京大学医学院附属鼓楼医院麻醉科(楚帅帅、钱玥、赵鑫、马正良);南京大学分子医学江苏重点实验室(夏天娇)

通信作者:顾小萍, Email: xiaopinggu@nju.edu.cn

$\beta$  淀粉样蛋白可抑制基底前脑的  $\alpha 7$ AChR 表达。因此,异氟醚可直接或间接地导致中枢胆碱能系统功能减退。除此之外,七氟醚所致认知功能障碍中海马区乙酰胆碱释放减少<sup>[18]</sup>,且同时出现  $\alpha 7$ nAChR 表达受到抑制。

其他药物 为满足不同的手术需求和面对患者复杂的生理变化,术中麻醉科医师不可避免地会使用其他相关药物。肌松药由于其本身药理机制,可透过血脑屏障对胆碱能神经元释放和摄取神经递质产生直接作用。其余可能使用的药物,如抗炎药、抗癫痫药、抗精神病药和血管活性药物都不同程度地对胆碱能受体产生抑制作用<sup>[19]</sup>,这也可能与术后认知功能的损害存在一定的联系。近期研究表明, $\alpha_2$  肾上腺素受体激动药右美托咪定可通过激活胆碱能抗炎通路,显著改善空间认知功能障碍<sup>[20]</sup>。此外,适量的拟胆碱能药物可能通过补充胆碱和磷脂、促进 ACh 的合成和释放,胆碱酯酶抑制剂抑制 ACh 的水解和直接激活神经元突触后受体三个途径提高中枢胆碱能系统功能。但值得关注的是,应用大量的拟胆碱能药物反而可能对中枢胆碱能系统功能产生抑制作用,对患有轻度认知功能损害(mild cognitive impairment, MCI)的患者没有益处,这也进一步要求麻醉科医师对围术期胆碱能药物的使用应具备更合理和准确的理解。

#### 围术期应激反应

围术期患者的生理和心理同时受到手术、麻醉等多种因素的影响,导致急性应激反应的发生。目前有较多文献描述了急性应激反应对胆碱酯酶活性的影响<sup>[21-22]</sup>,但结论并不统一,具体结果尚无明确定论。因此应激反应对胆碱酯酶活性的影响可能与不同脑区相互作用和应激持续时间等因素相关。

下丘脑-垂体-肾上腺轴遭到内外环境的刺激后,机体产生下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA or HTPA axis)和肾上腺髓质兴奋性增强的效果。急性应激的中枢效应主要存在于 HPA 轴,HPA 轴功能亢进与中枢神经系统之间存在密切联系。应激状态下,中枢儿茶酚胺和兴奋性氨基酸释放增多,引起 HPA 轴对应激源的敏感性增高,进一步升高体内中枢皮质激素的含量。Kaufer 等<sup>[21]</sup>研究表明,给予小鼠强迫游泳这一急性应激后,新皮层和海马区的乙酰胆碱酯酶活性增强,而人囊泡乙酰胆碱转运蛋白(VAChT)和胆碱乙酰转移酶(ChAT)的 mRNA 水平减少。尽管有其他研究人员表示在很多方面无法完全重现这一实验结果,但进一步研究发现人类乙酰胆碱酯酶基因上存在糖皮质激素反应元件,而 Valuskova 等<sup>[22]</sup>在对促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)敲除的小鼠实验中显示,急性应激反应可对中枢乙酰胆碱酯酶的活性产生影响,且这种影响是通过皮质激素释放水平来调节的,但未能发现其对海马齿状回和 CA3 区域的乙酰胆碱酯酶 mRNA 表达和活性产生影响。此外,皮质激素还可通过促进神经元突触小泡的重新分布从而影响神经递质乙酰胆碱的释放和摄取<sup>[23]</sup>。应激状态下 HPA 轴功能

亢进使糖皮质激素浓度上升,而糖皮质激素受体(GR)散布于中枢神经系统,尤其是海马区神经元,这使得海马区更容易受高水平糖皮质激素的影响。高水平糖皮质激素可能阻碍成体神经形成,甚至导致神经元萎缩和死亡<sup>[24]</sup>。所以 HPA 轴功能与海马区胆碱能系统功能之间存在着紧密的联系。

伤害感受器术中患者发生急性应激反应,但由于麻醉药的作用无法表达疼痛的感觉,而手术的创伤会通过皮肤和内脏伤害感受器的激活引起中枢神经系统活动,而胆碱能神经元在此过程中起到关键作用。当伤害感受器被激活时,外周神经释放乙酰胆碱,作用于不同的胆碱能受体亚型,根据释放乙酰胆碱的浓度和时间不同而发挥镇痛效果<sup>[25]</sup>。而在中枢神经系统内,Ceccarelli 等<sup>[26]</sup>研究表明,大鼠的伤害感受器激活后可引起海马背侧乙酰胆碱含量的增加。伤害感受器亦可通过其他途径导致术后认知功能下降的发生。因此减少术中疼痛刺激对保护中枢胆碱能神经元功能和预防术后认知功能紊乱具有重要意义。

此外,术前患者产生的负面情绪,如恐惧、焦虑、抑郁等,可能通过刺激胆囊收缩素释放等其他途径对术中中枢胆碱能系统功能产生影响。因此关注患者术前精神状态对围术期中枢胆碱能系统保护乃至预防术后认知功能的紊乱具有重要意义。

#### 小 结

由于中枢胆碱能系统功能减退可能参与了围术期神经认知紊乱的发生,所以目前麻醉科医师需要根据围术期可能发生的相关因素,采取合适的处理措施,包括避免使用可能导致中枢胆碱能系统功能减退的处理手段。同时麻醉科医师应与手术医师达成共识,尽量减少外科操作对机体造成的损伤,以避免大量炎性因子进入全身血液循环进而影响中枢胆碱能系统功能。麻醉科医师应进一步优化使用麻醉药品和胆碱能药物,避免围术期麻醉用药对中枢胆碱能系统的进一步损伤。此外,提高医务人员的知识储备和认识,协同调整围术期患者心理状态,缓解患者负面情绪,避免因过度应激反应损害中枢胆碱能系统功能,进而预防术后神经认知功能紊乱和减少患者经济负担。

尽管针对围术期诱发中枢胆碱能系统功能减退的相关因素已有大量研究,但具体影响途径和机制尚未完全阐明,仍需要进一步研究,以便对围术期神经认知功能紊乱采取早期干预并降低其发生率,从而改善患者术后的生活质量。

#### 参 考 文 献

- [1] Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. Br J Anaesth, 2018, 121(5): 1005-1012.
- [2] Farhat SM, Mahboob A, Iqbal G, et al. Aluminum-induced cholinergic deficits in different brain parts and its implications on sociability and cognitive functions in mouse. Biol Trace Elem Res,

- 2017, 177(1): 115-121.
- [3] 洪玉, 刘嘉羿, 彭书峻. 米诺环素对异氟醚麻醉后老年大鼠认知功能和海马炎症反应的影响. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(11): 1107-1110.
- [4] Rossaint J, Zarbock A. Perioperative inflammation and its modulation by anesthetics. *Anesth Analg*, 2018, 126(3): 1058-1067.
- [5] Liu X, Nemeth DP, Tarr AJ, et al. Eufllammation attenuates peripheral inflammation-induced neuroinflammation and mitigates immune-to-brain signaling. *Brain Behav Immun*, 2016, 54: 140-148.
- [6] Báez-Pagán CA, Delgado-Vélez M, Lasalde-Dominicci JA. Activation of the macrophage  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor and control of inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2015, 10(3): 468-476.
- [7] Lykhmus O, Mishra N, Koval L, et al. Molecular mechanisms regulating LPS-induced inflammation in the brain. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 19.
- [8] Mardini F, Tang JX, Li JC, et al. Effects of propofol and surgery on neuropathology and cognition in the 3xTgAD Alzheimer transgenic mouse model. *Br J Anaesth*, 2017, 119(3): 472-480.
- [9] Kiguchi Y, Aono Y, Watanabe Y, et al. In vivo neurochemical evidence that delta1-, delta2- and mu2-opioid receptors, but not mu1-opioid receptors, inhibit acetylcholine efflux in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Eur J Pharmacol*, 2016, 789: 402-410.
- [10] Hiramatsu M, Watanabe E. Dynorphin A (2-13) improves mecamylamine-induced learning impairment accompanied by reversal of reductions in acetylcholine release in rats. *Neuropeptides*, 2006, 40(1): 47-56.
- [11] Takahashi K, Nakagawasai O, Sugawara M, et al. Kappa opioid receptor agonist administration in olfactory bulbectomized mice restores cognitive impairment through cholinergic neuron activation. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(6): 957-960.
- [12] Mortazavi S, Thompson J, Baghdoyan HA, et al. Fentanyl and morphine, but not remifentanyl, inhibit acetylcholine release in pontine regions modulating arousal. *Anesthesiology*, 1999, 90(4): 1070-1077.
- [13] Tabassum S, Ahmad S, Madiha S, et al. Impact of oral supplementation of glutamate and GABA on memory performance and neurochemical profile in hippocampus of rats. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(3 Suppl): 1013-1021.
- [14] Zhang X, Jiang X, Huang L, et al. Central cholinergic system mediates working memory deficit induced by anesthesia/surgery in adult mice. *Brain Behav*, 2018, 8(5): e00957.
- [15] Wang H, Xu Z, Feng C, et al. Changes of learning and memory in aged rats after isoflurane inhalational anaesthesia correlated with hippocampal acetylcholine level. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2012, 31(3): e61-66.
- [16] 赵以林, 张雪, 李世勇, 等. 异氟醚通过上调 NMDA 受体导致发育期大鼠海马神经元凋亡. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(9): 886-889.
- [17] Liu Q, Huang Y, Xue F, et al. A novel nicotinic acetylcholine receptor subtype in basal forebrain cholinergic neurons with high sensitivity to amyloid peptides. *J Neurosci*, 2009, 29(4): 918-929.
- [18] Whittington RA, Virág L. The differential effects of equipotent doses of isoflurane and desflurane on hippocampal acetylcholine levels in young and aged rats. *Neurosci Lett*, 2010, 471(3): 166-170.
- [19] Min CH, Min YS, Lee SJ, et al. The comparative effects of aminoglycoside antibiotics and muscle relaxants on electrical field stimulation response in rat bladder smooth muscle. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(6): 863-870.
- [20] 王殊, 施乾坤, 沈骁, 等.  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体在右美托咪定及褪黑素协同防治大鼠谵妄中的作用. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(5): 473-477.
- [21] Kaufer D, Friedman A, Seidman S, et al. Acute stress facilitates long-lasting changes in cholinergic gene expression. *Nature*, 1998, 393(6683): 373-377.
- [22] Valuskova P, Farar V, Janisova K, et al. Brain region-specific effects of immobilization stress on cholinesterases in mice. *Stress*, 2017, 20(1): 36-43.
- [23] Oliveira L, Costa AC, Noronha-Matos JB, et al. Amplification of neuromuscular transmission by methylprednisolone involves activation of presynaptic facilitatory adenosine A2A receptors and redistribution of synaptic vesicles. *Neuropharmacology*, 2015, 89: 64-76.
- [24] 夏颖华, 孔晓冬, 雷平, 等. 神经生长因子对糖皮质激素诱导大鼠海马神经元凋亡的保护作用. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(3): 209-213.
- [25] Zhang XL, Albers KM, Gold MS. Inflammation-induced increase in nicotinic acetylcholine receptor current in cutaneous nociceptive DRG neurons from the adult rat. *Neuroscience*, 2015, 284: 483-499.
- [26] Ceccarelli I, Masi F, Fiorenzani P, et al. Sex differences in the citrus lemon essential oil-induced increase of hippocampal acetylcholine release in rats exposed to a persistent painful stimulation. *Neurosci Lett*, 2002, 330(1): 25-28.

(收稿日期: 2019-01-13)