

· 综述 ·

中枢神经递质紊乱与术后认知功能损伤

雷蕾 张真真 夏江燕 杨建军

术后认知功能损伤是手术麻醉后常见的中枢神经系统并发症,可引起住院时间延长、术后功能恢复延迟、生活质量下降,甚至病死率增加等^[1]。术后认知功能损伤的影响因素有多个方面,包括手术、麻醉、药物敏感性以及伴随慢性疾病等^[2]。其发生的相关机制主要包括过度氧化应激、线粒体失衡、神经炎症、神经递质和受体紊乱以及淀粉样蛋白(A β)形成等,本文就中枢神经递质紊乱在术后认知功能损伤中的作用进行综述。

术后认知功能损伤

术后认知功能损伤分为短期认知功能障碍和长期认知功能障碍。短期认知功能障碍如术后谵妄(postoperative delirium, POD),常发生于术后 1 d 或 3 d 内,表现为波动性的意识水平混乱和明显的注意力障碍,可能伴随其他感知症状(如幻觉)或认知症状(如记忆功能障碍),患者可有活动减退、活跃或混合性精神运动行为。研究表明,POD 与长期认知功能下降和死亡率增加相关。长期认知功能障碍,即术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POC),常发生于术后 1 周或更迟,表现为精神错乱、焦虑、人格改变和记忆受损等,可持续数周、数月甚至数年^[3]。研究表明,POD 与围术期的多个影响因素相关,如高龄、睡眠缺乏、低氧血症、酒精或药物滥用史、术中低血压等,而高龄更是 POC 的独立危险因素^[4]。随着年龄的增长,神经和突触发生的几率降低,神经递质紊乱以及潜在毒性产物蓄积,这些过程均导致大脑储备能力逐渐丧失,对各种损伤,包括全麻药物的神经毒性^[5]敏感性增加。

中枢神经递质紊乱与术后认知功能损伤

中枢神经递质系统包括多种兴奋性神经递质和抑制性神经递质,各种神经递质传递的正常进行与大脑的功能状态密切相关。高龄、围术期应激以及药物(包括麻醉药物)等可影响神经递质系统的功能及神经信号的传递,从而干扰神经元兴奋性和细胞内信号通路,引起术后认知功能损伤^[6]。

乙酰胆碱(acetylcholine, ACh) 胆碱能神经元普遍存在于大脑多个脑区;从前脑基底部和内侧隔核发出的支配全部大脑皮质和海马的胆碱能纤维是维持皮质功能状态的主要传入纤维,控制与各皮质区域相关的感觉、认知和情感等功

能;从脑干发出的支配丘脑的胆碱能纤维与唤醒和注意力有关^[7]。ACh 在突触及轴突间信息传递、调节细胞膜电位等方面具有重要作用,并且可以同时调控兴奋性和抑制性神经递质的释放。中枢胆碱能系统分布与功能的复杂性决定了其神经传递异常在认知功能方面的重要性。研究表明,大脑皮质和海马 ACh 的减少和胆碱能神经元活动减弱与认知能力下降有关^[8]。中枢胆碱能系统的功能随着机体老化而逐渐减退,在啮齿类动物中,前脑基底部胆碱能神经元因退行性变导致神经元的活动减弱和数量减少,同时出现学习、记忆等认知功能减退。在中老年人的海马及临近的颞叶皮质区域,胆碱能神经元也有类似的变化。胆碱能系统也是多种全麻药物的作用靶点,全麻药物可作用于中枢胆碱能系统,包括抑制 ACh 的释放,抑制突触小体对胆碱的摄取和阻断 ACh 受体^[9]。高龄患者更易发生 POC,原因可能与麻醉药物抑制中枢胆碱能神经信号的传递有关。Fodale 等^[10]研究表明,吸入性麻醉药物(地氟醚、异氟醚、七氟醚)对 M 型及 N 型胆碱受体的抑制作用维持时间较长,其对认知功能的影响呈剂量相关性,而给予胆碱酯酶抑制剂(如毒扁豆碱)对认知能力下降有改善作用。流行病学报告显示,术前使用抗胆碱能药物(东莨菪碱、阿托品)可呈剂量相关性损害术后记忆功能^[11]。虽然胆碱酯酶抑制剂在 POC 的治疗研究中有一定成效,但胆碱能神经的分布和功能广泛而复杂,胆碱能神经元参与多个神经网络和多种神经递质的调节。因此,胆碱能神经传递异常在术后认知功能损伤中的作用仍需进一步研究。

去甲肾上腺素(norepinephrine, NE) 中枢去甲肾上腺素能神经元多数位于低位脑干,尤其是中脑网状结构、脑桥蓝斑以及延髓网状结构腹外侧部分,可投射至大脑皮质、小脑和脑干以及边缘系统等。蓝斑是中枢神经系统中 NE 的主要来源,参与机体觉醒水平的调控。中枢 NE 能神经传递的正常进行与机体睡眠和觉醒状态密切相关,NE 能神经元过度激活或过度抑制都会造成精神状态和认知功能的改变。研究认为,NE 能神经功能亢进可能与 POD 相关^[12]。右美托咪定与蓝斑神经元突触前膜 α_2 受体结合,促使突触前膜重摄取 NE 而降低突触间隙 NE 浓度,同时,NE 释放减少可进一步导致下丘脑腹外侧视前区去抑制,从而释放更多的 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)而产生镇静、催眠等作用。Su 等^[13]研究表明,预防性使用小剂量右美托咪定可显著减少老年患者非心脏手术后 POD 的发生。睡眠-觉醒神经环路与全麻有许多共同神经生物学机制,对中枢 NE 能神经传递的调节可能成为术后认知功能损伤的潜在

基金项目:国家自然科学基金(81471105)

作者单位:210009 南京市,东南大学附属中大医院麻醉科

通信作者:夏江燕, Email:jiangyanxia731026@aliyun.com

治疗靶点。

谷氨酸 兴奋性谷氨酸(glutamic acid, Glu)能神经元主要分布于海马、大脑外侧皮质和脊髓胶状质,参与学习记忆、中枢痛觉信号传递等生理过程。Glu 是中枢神经系统主要的兴奋性氨基酸类神经递质,其受体包括 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体、红藻氨酸(kainate, KA)受体等离子型 Glu 受体和代谢型 Glu 受体(mGluR1-8)。研究表明,全麻药物可通过多种机制影响 Glu 介导的神经传递。Nishikawa 等^[14]发现,氟烷和异氟醚不仅能抑制突触前膜 Glu 的释放,而且能抑制由 NMDA 受体所介导的兴奋性突触后电位。然而,亦有研究发现,高浓度七氟醚在短时间内可使 NMDA 受体 NR2B 亚基过度表达,产生大量氧自由基,从而抑制兴奋性突触后电位的形成和传导^[15]。吸入麻醉药物对 Glu 能系统的作用复杂而多样, Glu 能神经传递的过度抑制或过度激活可能与麻醉药物浓度相关。除了吸入麻醉药物,氯胺酮也非竞争性拮抗 NMDA 受体,阻断海马 CA1 区各种刺激后产生的长时程增强(long-term potentiation, LTP)效应,干扰学习与记忆过程,并且可通过下调 NMDA 受体 NR2B 亚基 mRNA 的表达,改变受体结构而损害认知功能^[16]。Glu 能神经系统介导了中枢绝大多数兴奋性突触传递,在认知方面具有重要作用。全麻药物对 Glu 能神经系统的作用十分复杂,越来越多的研究开始集中于术后 Glu 能神经传递的改变。

GABA GABA 是中枢神经系统中重要的抑制性神经递质,中枢 GABA 能神经传递广泛而复杂,在神经系统的不同区域、不同细胞、同一细胞的不同发育阶段甚至细胞的胞体和树突上, GABA_A 受体的组成都不同。亚基 α_1 、 β_1 、 β_2 、 β_3 和 γ_2 在脑内分布广泛,而 $\alpha_2 \sim \alpha_6$ 、 γ_1 和 δ 亚基只有在特定脑区才有表达。其中, α_2 亚基在前脑和小脑分布较密集, α_4 亚基分布于丘脑、齿状回和基底神经节等区域, α_5 亚基在脑内分布较少,在海马区有较高的表达^[17]。在成年动物的脑组织中, GABA_A 受体介导的抑制性神经反应参与整个神经网络的信号加工,参与多种行为和生理功能的调控。研究表明,灵长类动物正常的学习记忆功能与前额叶皮层 GABA 能神经传递有关, GABA 释放过多或过少都会损伤记忆功能^[18]。全麻药物也作用于 GABA_A 受体,并影响抑制性神经传递的功能。多数静脉麻醉药物是 GABA_A 受体的正性别构调节剂, GABA_A 受体在全麻药物对于 LTP 的抑制、长时程抑制(long term depression, LTD)的易化中发挥重要作用。通过对离体海马脑片的研究发现,丙泊酚易化 LTD 的形成与 GABA_A 受体有关,阻断 GABA_A 受体后,丙泊酚易化 LTD 的作用消失^[19]。研究认为,全麻药物引起认知损伤也可能与其增加 GABA_A 受体的活性有关,目前多集中于 α_5 GABA_A 受体。研究发现,短时间暴露于全麻药物,也能上调细胞表面 α_5 GABA_A 受体表达, GABA_A 受体拮抗剂荷包牡丹碱可以显著改善麻醉后短期和长期记忆^[20]。GABA 能

神经元广泛参与中枢神经系统分化、发育等重要环节,其功能异常可引起兴奋性神经传递和抑制性神经传递的失衡而影响脑功能。

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 5-HT 又名血清素(serotonin),是色氨酸经色氨酸羟化酶催化生成的一种调节性神经递质。5-HT 通过激活不同受体参与情绪、摄食、体温和睡眠以及学习和记忆的调节。脑内神经递质 5-HT 含量随年龄增长而降低,同时伴有学习记忆能力的减退^[21]。全麻药物能特异性作用于 5-HT 受体或通过突触前的机制而影响 5-HT 的释放。Adamzik 等^[22]发现,小鼠吸入异氟醚后,其海马内 5-HT 水平明显下降并可持续至麻醉后较长时间;同时, 5-HT 表达下调还可促进脑内某些抑制性神经递质的合成释放,抑制兴奋性神经递质从而导致 POCD。术前使用选择性 5-HT 重摄取抑制剂的患者,术中使用吗啡(可促进 5-HT 的释放)后可出现 POD^[23]。

多巴胺(dopamine, DA) DA 在调节前额叶记忆功能方面起主要作用。脑中 DA 含量降低可导致动物智能减退、行为情感异常、言语错乱等高级活动障碍;含量升高也可导致认知功能的异常^[24]。目前研究认为, DA 能神经元系统功能亢进与 POCD 有关。临床研究发现,氯胺酮和硫喷妥钠能改变脑内 DA 浓度,引起不同程度的精神功能障碍,而 DA 阻滞剂(如氯丙嗪、氟哌啶醇)有助于缓解症状^[25]。

内源性阿片肽 内源性阿片肽分为脑啡肽、内啡肽、强啡肽和新啡肽,可参与机体自律功能以及抑制性活动的调节。其中,脑啡肽分布于纹状体、下丘脑和缰核;内啡肽主要分布在垂体前叶、中叶以及下丘脑的弓状核细胞;强啡肽在垂体后叶和黑质中的浓度最高。研究指出,术后患者体内内源性阿片肽含量及功能的异常可能是术后精神状态异常的始发因素,与远期康复进程密切相关^[26]。

小 结

中枢神经递质功能异常与术后认知功能损伤关系密切,在缺乏对术后认知功能损伤的病因及发病机制进一步认识的情况下,在疾病早期阶段,减轻神经递质传递紊乱的对症治疗可能在改善术后认知功能中发挥作用。近年来研究发现,受体间存在着功能上的相互调节,即交叉对话^[27]。神经递质及受体间交叉对话的复杂性为术后认知功能损伤的防治提供了新视角。目前仅针对一种神经递质异常的治疗还远远不够,多种神经递质调节剂相结合的治疗会更有效。术后认知功能损伤具有复杂性和进展性,各种神经递质在其病理生理中的具体作用机制还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Wang W, Wang Y, Wu H, et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. Med Sci Monit, 2014, 20: 1908-1912.
- [2] Monk TG, Garvin CW, Dede DE, et al. Predictors of postoperative cognitive dysfunction following major surgery. Anes-

- thesciology, 2008, 108(1): 18-30.
- [3] Steinmetz J, Rasmussen LS. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Anaesthesia*, 2016, 71 suppl 1: 58-63.
 - [4] Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(4): 376-381.
 - [5] Vutsits L, Xie Z. Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanisms and relevance. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(11): 705-717.
 - [6] 郭安梅, 张素芹, 郭素香. 七氟醚对术后认知功能的影响及机制. *临床麻醉学杂志*, 2010, 26(6): 549-550.
 - [7] Schifilliti D, Santamaria LB, Rosa G, et al. Cholinergic central system, Alzheimer's disease, and anesthetics liaison: a vicious circle? *J Alzheimers Dis*, 2010, 22 suppl 3: 35-41.
 - [8] Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res*, 2011, 221(2): 555-563.
 - [9] Jackson WM, Gray CD, Jiang D, et al. Molecular mechanisms of anesthetic neurotoxicity: a review of the current literature. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2016, 28(4): 361-372.
 - [10] Fodale V, Santamaria LB. Drags of anaesthesia, central nicotinic receptors and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013, 47(9): 1180-1181.
 - [11] Juliebø V, Bjørø K, Krogseth M, et al. Risk factors for pre-operative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(8): 1354-1361.
 - [12] Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 2005, 437(7063): 1257-1263.
 - [13] Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2016, 388(10054): 1893-1902.
 - [14] Nishikawa K, MacIver MB. Excitatory synaptic transmission mediated by NMDA receptors is more sensitive to isoflurane than are non-NMDA receptor-mediated responses. *Anesthesiology*, 2000, 92(1): 228-236.
 - [15] Wang WY, Jia LJ, Luo Y, et al. Location-and subunit-specific NMDA receptors determine the developmental sevoflurane neurotoxicity through ERK1/2 signaling. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1): 216-230.
 - [16] Kotermanski SE, Johnson JW, Thiels E. Comparison of behavioral effects of the NMDA receptor channel blockers memantine and ketamine in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 109: 67-76.
 - [17] Carpenter HE, Kelly KB, Bizon JL, et al. Age-related changes in tonic activation of presynaptic versus extrasynaptic γ -aminobutyric acid type B receptors in rat medial prefrontal cortex. *Neurobiol Aging*, 2016, 45(9): 88-97.
 - [18] Auger ML, Floresco SB. Prefrontal cortical GABA modulation of spatial reference and working memory. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18(2): pyu013.
 - [19] Wakita M, Kotani N, Nonaka K, et al. Effects of propofol on GABAergic and glutamatergic transmission in isolated hippocampal single nerve-synapse preparations. *Eur J Pharmacol*, 2013, 718(1-3): 63-73.
 - [20] Zurek AA, Yu J, Wang DS, et al. Sustained increase in α_5 GABAA receptor function impairs memory after anesthesia. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5437-5441.
 - [21] Meneses A. 5-HT systems: emergent targets for memory formation and memory alterations. *Rev Neurosci*, 2013, 24(6): 629-664.
 - [22] Adamzik M, Frey UH, Möhlenkamp S, et al. Aquaporin 5 gene promoter 1364A/C polymorphism associated with 30-day survival in severe sepsis. *Anesthesiology*, 2011, 114(4): 912-917.
 - [23] Palmer JL. Postoperative delirium indicating an adverse drug interaction involving the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine? *J Psychopharmacol*, 2000, 14(2): 186-188.
 - [24] Seyhan Y, Eray A, Adem ID, et al. Dopamine administration is a risk factor for delirium in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(5): 493-498.
 - [25] Stoicea N, Versteeg G, Florescu D, et al. Ketamine-based anesthetic protocols and evoked potential monitoring: A risk/benefit overview. *Front Neurosci*, 2016, 10: 37.
 - [26] Bodnar RJ. Endogenous opiates and behavior: 2014. *Peptides*, 2016, 75: 18-70.
 - [27] Chisari M, Zorumski CF, Mennerick S. Cross talk between synaptic receptors mediates NMDA-induced suppression of inhibition. *J Neurophysiol*, 2012, 107(9): 2532-2540.

(收稿日期: 2016-10-20)