

术后神经认知障碍中枢机制的研究进展

伍奕 焦英甫 俞卫锋

术后神经认知障碍(postoperative neurocognitive disorders, PND)是麻醉手术后常见的并发症,主要表现为认知能力下降,严重影响术后恢复、降低生活质量、增加术后死亡率,在老年患者中尤甚^[1]。PND 是多因素作用的结果,手术创伤通过破坏血脑屏障(blood brain barrier, BBB)导致中枢神经系统(central nervous system, CNS)炎症继而引发 PND^[2],而神经网络对神经炎症损伤的个体差异决定了 PND 是否发生以及如何发展。本文旨在从细胞学角度总结近年来 PND 的 CNS 相关研究进展,对其病理机制进行综述,为今后的临床预防与治疗研究提供参考。

小胶质细胞与 PND

小胶质细胞是 CNS 稳态的重要参与者,时刻保持免疫警惕以对入侵病原体快速反应,其功能失调可以引发 CNS 疾病。随着年龄增加,即使是健康老年人也会发生认知功能下降^[3],老年人脑中的小胶质细胞出现营养不良形态、炎症标志物表达升高、神经保护因子表达降低等特征^[4],迁移、清除等能力下降,促炎状态转变为抗炎状态使调控损伤和修复的能力减弱,这些变化都是老年人易感性增加和神经退行性变的基础。通常小胶质细胞处于未激活状态,当出现炎症和 BBB 受损时可以分化为两种激活的表型 M1 和 M2,持续上调促炎因子表达如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 等,进一步加重神经炎症,发生 PND。

手术麻醉的影响 炎症小体 NLRP3 激活仅存在于脑小胶质细胞中, JNK1 介导的 S194 去磷酸化是其关键启动事件^[5]。手术麻醉后产生线粒体来源的活性氧(mitochondria derived reactive oxygen species, mtROS)不但作为上游 NLRP3 的激活因子,同时还可以作为下游炎症小体组装的平台,最终导致神经凋亡。mtROS 产生可能的机制有:(1) IL-1 β 激活 mtROS/NLRP3/IL-1 β 通路,这一通路受胆碱能受体 $\alpha 7nAChR$ 和自噬的调节^[6]。(2) 吸入麻醉激活 Ca²⁺ 和 NF- κB 通路,攻击线粒体、破坏呼吸链^[7]。而线粒体又最容易受到 mtROS 攻击,形成恶性循环。

调节神经和免疫过程的 miRNA 也参与了小胶质细胞激活引起神经炎症的过程。手术后调节小胶质细胞功能最丰富的 miR-124 表达减少,通过其下游 VMAP3 表达增加引起

小胶质细胞明显活化,相关炎症因子释放增加^[8]。在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的小胶质细胞激活中,激活 miR-185b-5p 抑制促炎因子表达,抑制海马神经炎症,帮助减轻早期 PND^[9]。

衰老的影响 衰老过程以氧化应激、糖基化、慢性轻度炎症为生理特征,期间获得性免疫退化而先天性免疫增强,形成内环境的炎症状态^[10],与 NLRP3 激活增加共同构成了老年患者术后发生 PND 的易化原因。衰老带来的自噬能力和线粒体功能下降,使能量代谢受损、活性氧产生增加,触发细胞衰老和凋亡机制^[11]。

β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β) 斑块已知是阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)的生物标志物,同时也存在于老年脑中,被称为大脑皮质老年斑,研究证明细胞外 A β 沉积在老年患者 PND 中也具有一定诊断意义^[12]。小胶质细胞吞噬细胞外 A β 斑块、抑制神经炎症并预防认知功能损伤,线粒体功能障碍减少 ATP 产生继而激活 AMPK,而 AMPK 过度活化又会导致线粒体过度分裂形成恶性循环,还会诱导 A β 产生突触毒性^[13]。衰老是内质网应激的原因之一^[14],而抑制后者能够抑制 A β 引起的退变^[15]。轻度的内质网应激能够减少小胶质细胞活化和神经元死亡,同时改善 LPS 诱导的记忆力损伤和促炎作用^[16],因此内质网应激预处理在 PND 中具有潜在的治疗价值。

星形胶质细胞与 PND

手术麻醉、衰老的影响 星形胶质细胞参与 CNS 神经发育、能量代谢、免疫防御、神经传递等活动,其增生和形态变化影响谷氨酸和 GABA 信号传导与再循环,以及钾通道、胆碱能、嘌呤能和钙通道等信号的传导,破坏关键脑区内信号传导的稳定,最终导致多种老年人易感的 CNS 疾病如 AD、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等。在 PND 发展过程中存在 LPS 诱导的星形胶质细胞激活,TLR4 表达升高释放促炎因子。

老年人脑中的星形胶质细胞在创伤后增殖、积累糖原以及聚集表达 GFAP 的中间细丝发生纤维化,手术后发生的代谢、结构、功能改变引起神经胶质代谢耦合受损,继而导致神经元功能障碍^[17]。但也有老年小鼠研究提示星形胶质细胞中的多巴胺代谢损伤可能与年龄增加有关^[18]。

与小胶质细胞的相互作用 星形胶质细胞与小胶质细胞在 CNS 炎症过程中存在相互作用,共同推进 PND 的发生发展。可能的机制有:(1) JAK1 使 PERK 磷酸化引起内质网应激,刺激两者共有的 TXNIP 表达升高产生促炎和促凋亡

作用^[19],激活 JAK1/STAT3 途径刺激星形胶质细胞表达 IL-6 和趋化因子,通过旁分泌信号传导刺激小胶质细胞活化产生 IL-6 和抑癌蛋白 M,驱动神经炎症发展。(2)星形胶质细胞源性 CCL2 活化小胶质细胞使 CCR2 表达升高诱导学习和记忆缺陷^[20]。(3)自身反应性 Th1 细胞通过受损 BBB 进入 CNS 使星形胶质细胞增生、趋化因子表达增加,促进小胶质细胞聚集^[21]。Th0 细胞除了分化为 Th1 细胞,还可以分化为 Th17 细胞分泌 IL-17A 促进自身免疫性炎症,活化星形胶质细胞,上调 TGF- β 表达,增加 Smad3 蛋白磷酸化导致 A β 蓄积,导致突触结构和功能发生改变。

肥大细胞与 PND

CNS 中的肥大细胞(mast cells, MCs)主要位于脑实质、血管周围和脑膜,细胞质储存有多种介质如组胺、前列腺素、白三烯等,参与过敏性疾病、炎症和宿主防御^[22]。外周炎症能够影响 CNS 表现如认知行为等,而 MCs 作为 CNS 中的“第一反应者”,活化后能够启动、放大、延长其他免疫和神经反应,MCs 及其分泌的介质调控多种 CNS 疾病的炎症过程,导致神经损伤或赋予神经保护^[23],还可以通过表达内皮糖蛋白、内皮素-1、基质金属蛋白酶-9 等促进 BBB 破坏。在一些病理情况下,外周 MCs 通过受损 BBB 进入 CNS 参与免疫反应。

LPS 刺激 MCs 活化直接诱导神经元凋亡和小胶质细胞突触损伤,间接激活小胶质细胞产生 TNF- α 和 IL-6 等,导致 CNS 炎症,破坏 BBB 和血-神经屏障。老年人较年轻人更易发生 PGE2 启动的 EP3 受体依赖性脱颗粒,而在 PND 中,MCs 脱颗粒引起急性炎症,帮助破坏 BBB 和激活小胶质细胞,进一步加重 PND 病情^[22]。

神经元和突触与 PND

成年人的神经发生是从神经干细胞(neural stem cells, NSCs)产生新神经元整合进大脑神经网络中的过程,但随着年龄增加,NSCs 及其祖细胞增殖和产生新神经元的活动减少,导致年龄相关的认知障碍和大脑修复所必须的可塑性降低^[24]。突触是由突触前膜、突触间隙、突触后膜组成的跨细胞单位,以实现神经元之间的有效信息传递^[25]。在老年人中,神经元和突触丧失会导致显著的运动和认知损伤,且认知功能的下降程度与丧失程度相关。

神经元死亡和突触变性导致记忆和认知相关神经网络崩溃,可能的机制有:(1)可溶性有毒蛋白质在突触的聚积。(2)神经元纤维缠结导致病理性 Tau 蛋白在突触间移动活跃而使其在脑回路中播散,聚积在神经元中的磷酸化 Tau 蛋白和突触末端的 A β 斑块破坏受其影响神经元的结构。(3)神经胶质细胞大量分泌的 TNF- α ^[26] 和淋巴细胞来源的 IL-16^[27] 直接或间接改变谷氨酸代谢产生过量谷氨酸导致中毒,干扰兴奋与抑制之间的平衡,降低神经元兴奋性和突触活性,这些变化累积导致临床症状开始出现。

谷氨酸引起的兴奋性毒性改变细胞内钙稳态,导致线粒

体损伤、mtROS 释放显著增加、抗氧化功能下降等^[28],在神经退行性疾病和 CNS 损伤中引起小胶质细胞活化、促炎因子释放、神经元死亡等,继而影响认知功能^[29]。CNS 炎症引起 GABA 能和谷氨酸能之间的传递显著失衡和突触丧失,降低了突触可塑性。加上轴突运输受损^[13],以上所有都可能引发突触丧失和神经元功能障碍而导致 PND。

未折叠蛋白反应是一种协调内质网功能恢复、保护神经元的内稳态信号网络,能够部分缓冲内质网应激通过激活 CHOP/凋亡蛋白/半胱天冬酶和 JNK/ASK1 等通路实现的细胞凋亡。

营养支持与 PND

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种 CNS 中分布最广和用途最广的神经营养蛋白,在神经元和胶质细胞发育、记忆形成、突触可塑性中至关重要,随着年龄增加,BDNF 水平下降导致记忆障碍、抑郁、海马萎缩等风险增加。此外,BDNF 的数量及分布也受手术创伤影响^[30],并且术中 BDNF 的下降已被证实与术后认知功能下降存在关联^[31]。

BDNF mRNA 的转录受神经活动调节,能被 Ca²⁺ 渗透性谷氨酸受体(主要是 NMDA)和电压门控 Ca²⁺ 通道内流的 Ca²⁺ 激活^[32]。神经元释放的 BDNF 与其特异性受体 TrkB 结合为神经元提供营养,其合成和分泌异常可通过几种主要的胞内信号通路如 PLC- γ /PKC、Ras/MAPK/ERK、PI3K/AKT/mTOR 等,引起 A β 异常蓄积、异常分化、突触丧失等^[33],进而导致认知功能下降,发生 PND。

小 结

老年患者 PND 的发病机制迄今为止尚无定论,本文总结了 CNS 相关机制包括炎症、基因、内质网应激、线粒体损伤、有毒蛋白质聚集、细胞脱颗粒、谷氨酸中毒等。其中炎症是最关键的一个节点,针对炎症介质的环氧合酶-2 抑制剂、米诺环素、地塞米松、胆碱能药物等和针对炎症氧化成分的他汀类、乙酰半胱氨酸、依达拉奉等在动物实验中都已有了不错的结果,但仍需进一步的临床验证。其他神经保护药物如右美托咪定、氯胺酮等也是同样的状况。PND 的预防效果优于发病后的治疗,因此也不能忽略对高危患者进行积极干预,如增强认知储备、术前处理已明确的危险因素、尽量缩短手术时间、术后及时充分镇痛等。随着我国手术量的与日俱增,如何避免并发症如 PND 等在手术顺利完成后影响患者的康复和生活质量,是需要更多关注的课题。

参 考 文 献

- [1] 王雅婷, 仓静, 方芳. 影响术后认知功能障碍发生的非外科疾病因素研究进展. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(1): 95-98.
- [2] Safavynia SA, Goldstein PA. The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: moving from hypothesis to treatment. Front Psychiatry, 2018, 9: 752.

- [3] Dumas JA. Strategies for preventing cognitive decline in healthy older adults. *Can J Psychiatry*, 2017, 62(11): 754-760.
- [4] Niraula A, Sheridan JF, Godbout JP. Microglia priming with aging and stress. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 318-333.
- [5] Song N, Liu ZS, Xue W, et al. NLRP3 Phosphorylation is an essential priming event for inflammasome activation. *Mol Cell*, 2017, 68(1): 185-197.
- [6] Wei P, Yang F, Zheng Q, et al. The potential role of the NLRP3 inflammasome activation as a link between mitochondria ROS generation and neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 73.
- [7] Li Z, Ni C, Xia C, et al. Calcineurin/nuclear factor- κ B signaling mediates isoflurane-induced hippocampal neuroinflammation and subsequent cognitive impairment in aged rats. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1): 201-209.
- [8] Chen Y, Sun JX, Chen WK, et al. MiR-124/VAMP3 is a novel therapeutic target for mitigation of surgical trauma-induced microglial activation. *Signal Transduct Target Ther*, 2019, 4: 27.
- [9] Lu Y, Xu X, Dong R, et al. MicroRNA-181b-5p attenuates early postoperative cognitive dysfunction by suppressing hippocampal neuroinflammation in mice. *Cytokine*, 2019, 120: 41-53.
- [10] Mastrocola R, Aragno M, Alloati G, et al. Metaflammation; tissue-specific alterations of the NLRP3 inflammasome platform in metabolic syndrome. *Curr Med Chem*, 2018, 25(11): 1294-1310.
- [11] Moreira OC, Estébanez B, Martínez-Florez S, et al. Mitochondrial function and mitophagy in the elderly: effects of exercise. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2012798.
- [12] Wu Z, Zhang M, Zhang Z, et al. Ratio of β -amyloid protein ($A\beta$) and Tau predicts the postoperative cognitive dysfunction on patients undergoing total hip/knee replacement surgery. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 878-884.
- [13] Fang EF, Hou Y, Palikaras K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 401-412.
- [14] Mihailidou C, Chatzistamou I, Papavassiliou AG, et al. Modulation of pancreatic islets' function and survival during aging involves the differential regulation of endoplasmic reticulum stress by p21 and CHOP. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(4): 185-200.
- [15] Tsuda L, Omata Y, Yamasaki Y, et al. Pyroglutamate-amyloid- β peptide expression in drosophila leads to caspase-dependent and endoplasmic reticulum stress-related progressive neurodegeneration. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(23): 4642-4656.
- [16] Wang YW, Zhou Q, Zhang X, et al. Mild endoplasmic reticulum stress ameliorates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and cognitive impairment via regulation of microglial polarization. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 233.
- [17] Femenía T, Giménez-Cassina A, Codeluppi S, et al. Disrupted neuroglial metabolic coupling after peripheral surgery. *J Neurosci*, 2018, 38(2): 452-464.
- [18] Winner BM, Zhang H, Farthing MM, et al. Metabolism of dopamine in nucleus accumbens astrocytes is preserved in aged mice exposed to MPTP. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 410.
- [19] Zhao Q, Che X, Zhang H, et al. Thioredoxin-interacting protein links endoplasmic reticulum stress to inflammatory brain injury and apoptosis after subarachnoid haemorrhage. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 104.
- [20] Xu J, Dong H, Qian Q, et al. Astrocyte-derived CCL2 participates in surgery-induced cognitive dysfunction and neuroinflammation via evoking microglia activation. *Behav Brain Res*, 2017, 332: 145-153.
- [21] Prajeeth CK, Kronisch J, Khorrooshi R, et al. Effectors of Th1 and Th17 cells act on astrocytes and augment their neuroinflammatory properties. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 204.
- [22] Liu Y, Yin Y. Emerging roles of immune cells in postoperative cognitive dysfunction. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 6215350.
- [23] Li N, Zhang X, Dong H, et al. Bidirectional relationship of mast cells-neurovascular unit communication in neuroinflammation and its involvement in POCD. *Behav Brain Res*, 2017, 322(Pt A): 60-69.
- [24] Apple DM, Solano-Fonseca R, Kokovay E. Neurogenesis in the aging brain. *Biochem Pharmacol*, 2017, 141: 77-85.
- [25] Biederer T, Kaeser PS, Blanpied TA. Transcellular nanoalignment of synaptic function. *Neuron*, 2017, 96(3): 680-696.
- [26] Skvarec DR, Berk M, Byrne LK, et al. Post-operative cognitive dysfunction: an exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 84: 116-133.
- [27] Hridi SU, Franssen A, Jiang HR, et al. Interleukin-16 inhibits sodium channel function and GluA1 phosphorylation via CD4- and CD9-independent mechanisms to reduce hippocampal neuronal excitability and synaptic activity. *Mol Cell Neurosci*, 2019, 95: 71-78.
- [28] Rivero-Segura NA, Coronado-Mares MI, Rincón-Heredia R, et al. Prolactin prevents mitochondrial dysfunction induced by glutamate excitotoxicity in hippocampal neurons. *Neurosci Lett*, 2019, 701: 58-64.
- [29] Xu L, Qiu X, Wang S, et al. NMDA receptor antagonist MK801 protects against 1-bromopropane-induced cognitive dysfunction. *Neurosci Bull*, 2019, 35(2): 347-361.
- [30] Guéniot L, Lepere V, De Medeiros GF, et al. Muscle injury induces postoperative cognitive dysfunction. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2768.
- [31] Wyrobek J, LaFlam A, Max L, et al. Association of intraoperative changes in brain-derived neurotrophic factor and postoperative delirium in older adults. *Br J Anaesth*, 2017, 119(2): 324-332.
- [32] Qiu LL, Pan W, Luo D, et al. Dysregulation of BDNF/TrkB signaling mediated by NMDAR/Ca²⁺/calpain might contribute to postoperative cognitive dysfunction in aging mice. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 23.
- [33] Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, et al. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(3): 579-593.

(收稿日期: 2020-04-10)