

星形胶质细胞对围术期认知功能影响的研究进展

张文远 陈世彪

围术期神经认知紊乱(perioperative neurocognitive disorders, PND)是近年来推荐用于描述术前或术后认知功能障碍的术语,现已包括急性术后谵妄(postoperative delirium, POD)和长期持续的术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)。PND 主要对认知领域造成负面影响,例如记忆力减退、注意力不集中、信息处理能力和认知灵活性的下降,尤以术后为甚^[1]。据报道^[1-2],高龄是 PND 的主要危险因素之一。PND 不但影响患者的生活质量,而且还可引起术后并发症增多、恢复期延长、甚至术后的死亡率增加^[3]。这种中枢神经系统疾病已然演变成了一个严重的公共卫生问题,不仅加剧了人口老龄化的社会问题,还给众多家庭造成了沉重的负担,因此 PND 一直是临床研究的热点与难点。虽然年龄、麻醉手术方式、基础疾病、患者受教育程度及其基因型被认为均是 PND 的危险致病因素,炎症反应也可能参与 PND 的发生发展,但其发病机制及治疗方式尚不明确^[2,4]。近年来大量研究显示,星形胶质细胞与认知功能密切相关。本文对星形胶质细胞在认知功能方面的影响进行综述,以期临床防治 PND 提供参考。

星形胶质细胞-神经元代谢耦联

脑组织虽然只有人体质量的 2%,但其能量代谢却高达机体的 20%。神经元动作电位的产生以及突触间的信息传递都是高耗能过程,均需要葡萄糖提供能量。神经元通过锚定于其细胞膜表面的葡萄糖转运体-3(glucose transporter-3, GLUT3)摄取葡萄糖进行能量代谢,星形胶质细胞则通过 GLUT-1 摄取葡萄糖,然而星形胶质细胞内高表达 2-磷酸葡萄糖激酶,能将丙酮酸转化为乳酸,生成的乳酸则通过单羧酸转运体 1/4(monocarboxylate transporters 1/4, MCT1/4)转运至胞外供给神经元利用。此外,糖原是储存在中枢神经系统中的唯一底物,它主要存在于星形胶质细胞中,在能源供应不足时进行糖原分解供能。星形胶质细胞表面还有血管活性肠肽受体蛋白(vasoactive intestinal polypeptide receptor, VIPR/VPAC),其与神经元分泌的血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)结合,产生乳酸,进而维持神经元的乳酸供应^[5]。乳酸在星形胶质细胞-神经元间穿梭传递,星形胶质细胞-神经元又通过乳酸进行耦联,对脑神经的代谢进行调控。星形胶质细胞-神经元代谢耦联受损是术后

神经病变的关键。在麻醉与手术刺激下,海马的代谢环境发生了变化,星形胶质细胞-神经元代谢耦联受损,星形胶质细胞中葡萄糖和乳酸盐转运蛋白功能缺陷,导致能量供应不足,进而出现神经退行性改变,诱发 PND^[6]。

星形胶质细胞为神经元提供营养支持

星形胶质细胞为神经元创建了一个庇护性的微环境,神经元不仅在其间发育,甚至对神经元的凋亡也有潜在的抑制。脉络丛分泌的 OTX2 信号介导神经母细胞的迁移,最终影响神经元的数目,其过程受星形胶质细胞调控^[7]。星形胶质细胞表达 Wnt-3,并通过 Wnt 信号介导,促进神经元的增殖与分化^[8-9]。不仅如此,星形胶质细胞还可合成和分泌各种可溶性因子,包括胞外基质蛋白、生腱蛋白、胆固醇以及各种生长因子,如转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、亲胆碱能神经元因子、S100 β 蛋白,这些生长因子与神经元受体结合,激活通路,参与招募合成神经元生成所需的蛋白质^[10]。血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)由星形胶质细胞表达,扩散到侧室并对神经祖细胞具有营养作用,促进其存活,增加神经发生^[8]。星形胶质细胞源性神经营养因子可以上调热休克蛋白 70 的表达,减少神经元的凋亡^[11]。在 PND 的演变过程中,星形胶质细胞的基质蛋白及其生长因子的合成分泌能力均会受到损害,磷酸化 τ 蛋白和突触末端沉积的 A β 淀粉样斑块在神经元中的积累,使得神经元发育不全甚至结构遭破坏,诱发突触丧失和神经元功能障碍^[12]。

星形胶质细胞参与神经元突触形成

星形胶质细胞曾经一度被认为是神经元突触部位的支持细胞与辅助细胞,如今越来越多的研究表明,星形胶质细胞诱导神经元突触形成,有助于神经网络的形成。单个星形胶质细胞有包裹突触的突起,与 200 万个突触相联系。通过刺激依赖 cAMP 信号的 β 肾上腺素能受体,可引起星形胶质细胞的快速形态重构,这在记忆集成的过程中发挥着重要作用。在巴普洛夫威胁条件下进行记忆,星形胶质细胞从突触中收缩,突触结构改变^[13]。因此,除了促进突触可塑性机制外,星形胶质细胞还可能阻碍突触的重塑,进而阻碍记忆的形成。星形胶质细胞通过分泌凝血酶反应素,增加神经元形成的突触数目和突触结构的数量;通过诱导 AMPA 受体定位,提高突触后活性和突触前功能。Gordleeva 等^[14]的研究发现,在极小的突触活动中,神经递质的释放特别是谷氨酸(glutamate, Glu)可引起星形胶质细胞内快速释放 Ca^{2+} ,进

DOI: 10.12089/jca.2020.08.023

作者单位:330006 南昌大学第一附属医院麻醉科

通信作者:陈世彪,Email: chenlaoshi1111@163.com

而触发星形胶质细胞释放 Glu。Glu 释放反馈激活神经元,调节突触传递,从而通过 Ca^{2+} -Glu 之间的钙振荡来维持神经传递的“同步性”。此外,星形胶质细胞还通过表达磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypican)来帮助调节突触生成,从而引起戊酸盐释放,进而稳定突触后膜上的神经递质。星形胶质细胞表达的各种分子也有助于调节突触形成,包括血小板反应蛋白(thrombospondin, TSP)、hevin 蛋白、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)、脑信号蛋白(semaphorin 3A, SEMA3A)和脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)^[15]。BDNF 表达的改变或 BDNF-TrkB 信号通路的破坏可能导致神经系统分化异常、突触丧失和 PND^[16]。另外, A β 淀粉样沉积能诱导星形胶质细胞释放 Glu, 导致神经元 NMDA 受体激活以及突触的丧失,增加 PND 的发生^[10]。

星形胶质细胞对神经元的保护作用

星形胶质细胞间的缝隙连接是通过缝隙连接蛋白(connexin, Cx)的特定偶联所形成。Farahani 等^[17]指出,神经元受损后释放的 Ca^{2+} 和谷氨酰胺(glutamine, Gln)等代谢毒物可通过 Cx 转运至周围正常组织,减少神经元的凋亡和坏死,起到了神经保护作用。有研究^[18-19]发现,通过上调水通道蛋白-4(aquaporin 4, AQP-4)在星形胶质细胞中的表达,不仅能维持血脑屏障的完整性,使得神经元免受血管性毒物的损害,而且增强了在手术中对 A β 淀粉样沉积的清除作用,减少 PND 的发生。星形胶质细胞参与构成血脑屏障的同时,还通过释放生长因子如 VEGF、神经胶质细胞源性神经营养因子(gial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)来增加血脑屏障的通透性。另外,血脑屏障的破坏可能先于神经炎症和认知功能障碍,外周手术可能会通过补体激活和促炎细胞因子破坏血脑屏障,从而促进脑部炎症^[13,20]。当星形胶质细胞的活性较低,突触间隙的谷氨酸盐难以被重吸收,导致谷氨酸盐浓度过高,造成兴奋性神经递质增多,使得神经元受到损害,诱发认知功能障碍性疾病。谷氨酸盐被星形胶质细胞摄取后,转化为 Gln 排出细胞外,Gln 又被星形胶质细胞或神经元重摄取后进一步合成谷胱甘肽(glutathione, GSH),保护着神经元免受氧化应激的侵害^[10]。老龄患者经历手术刺激后,星形胶质细胞的功能受到抑制,Glu 稳态遭到破坏,Glu 在海马中的过度积累,神经兴奋性毒性通过与过量的 Glu 受体结合产生,加之星形胶质细胞的线粒体功能障碍,对神经元的保护作用也由此受损,进而诱使 PND 的发生^[21]。

星形胶质细胞与炎症反应

星形胶质细胞作为固有的免疫细胞在中枢神经系统中承担着重要的角色。星形胶质细胞在受到创伤、感染、折叠错误的蛋白质积累和神经兴奋毒性等损伤后,改变形态与功能形成反应性星形胶质细胞,其不仅产生促炎细胞因子,如 IL-1 β 和 TNF- α ,同时增加活性氧(Ros)的产生,还会加重炎

症反应过程,导致神经退化甚至凋亡坏死,从而启动和促进 PND 中的炎症反应^[22]。同样地,大量的补体释放,对神经元也有毒性作用,直接影响神经元及突触的结构和功能,如整形外科手术后,小胶质细胞和星形胶质细胞中的补体激活,特别是 C₃ 和 C₃R 增加,从而导致突触丢失和海马炎症^[12,23]。核因子(NF)- κ B 作为一种重要的核转录因子,存在于星形胶质细胞中,其不仅调控神经炎症,还调控星形胶质细胞呈现衰老相关分泌型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)。SASP 促使炎症因子持续表达,这些炎症因子又通过诱生高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)反过来激活 NF- κ B,形成自我激活循环。此恶性循环通路促进星形胶质细胞老化的同时,恶化刺激所致的急性炎症反应与维持中枢神经系统的慢性炎症状态^[24]。不仅如此,星形胶质细胞炎症途径通过 Toll 样受体(TLRs)识别病原体相关分子模式(PAMPs)启动后招募信号配体,如脂多糖和促炎性因子,触发下游信号通路后,NF- κ B 被激活,炎性细胞因子被释放^[25]。此外,在星形胶质细胞中,JAK1 磷酸化 PERK 引起内质网应激,随后 JAK1/STAT3 通路激活。内质网应激星形胶质细胞通过旁分泌激活小胶质细胞,促进促炎因子的形成。活化的星形胶质细胞增强单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)/趋化因子配体-2(CCL-2)信号通路,并与其同源趋化因子受体 2(CCR2)相互作用,进一步激活小胶质细胞^[12]。老龄患者中枢神经系统处于慢性炎症状态,在手术应激的条件下,炎症反应加剧,破坏神经元周围的微环境,损伤神经元,导致 PND 的发生。

小 结

星形胶质细胞的生理、病理功能与认知功能障碍性疾病有着密切的关系,尤其是激活的星形胶质细胞对 PND 发生发展的影响。生理状态下,星形胶质细胞通过上述各种功能为神经元的发生发育保驾护航;病理状态下,星形胶质细胞通过分解吞噬病变的神经元、清除自由基来维持神经元内环境的稳态。然而随着疾病的进展,手术麻醉的应激和损伤、炎症等多因素诱使星形胶质细胞过度激活,不但其不能起到保护神经元的作用,还会生成各种有害因子加重炎症的反应以及生成胶质瘢痕阻碍神经元之间的信息传递,从而破坏神经元及其正常功能,造成诸如 PND 之类的认知障碍疾病。因此,对星形胶质细胞进一步的研究有助于为确定 PND 的发病机制提供新的思路,以期临床防治 PND 提供新的方向。

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] 魏晓, 田毅, 李香营, 等. 前额叶及胼胝体膝部各项异性分数值预测老年患者早期 POCD 的价值. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(6): 525-528.

- [3] 岳明明, 张印龙, 王胜, 等. 不同 BIS 值对全麻下老年患者腹部手术后早期认知功能及 S100 β 蛋白的影响. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(2): 109-113.
- [4] Czyz-Szypenbejl K, Mędrzycka-Dąbrowska W, Kwiecień-Jagus K, et al. The occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD)-systematic review. Psychiatr Pol, 2019, 53(1): 145-160.
- [5] Deng G, Jin L. The effects of vasoactive intestinal peptide in neurodegenerative disorders. Neurol Res, 2017, 39(1): 65-72.
- [6] Martin SA, DeMuth TM, Miller KN, et al. Regional metabolic heterogeneity of the hippocampus is nonuniformly impacted by age and caloric restriction. Aging Cell, 2016, 15(1): 100-110.
- [7] Planques A, Oliveira Moreira V, Dubreuil C, et al. OTX2 signals from the choroid plexus to regulate adult neurogenesis. eNeuro, 2019, 6(2): ENEURO.0262-18.2019.
- [8] Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, et al. Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: a systems biology perspective. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2017, 174(1): 93-112.
- [9] Ashton RS, Conway A, Pangarkar C, et al. Astrocytes regulate adult hippocampal neurogenesis through ephrin-B signaling. Nat Neurosci, 2012, 15(10): 1399-1406.
- [10] Rama Rao KV, Kielian T. Neuron-astrocyte interactions in neurodegenerative diseases: Role of neuroinflammation. Clin Exp Neuroimmunol, 2015, 6(3): 245-263.
- [11] Hui S, Ming J, Xing F, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor reduces cell apoptosis via upregulating HSP70 in SHSY-5Y cells. Transl Neurodegener, 2017, 6(1): 12.
- [12] Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. Exp Gerontol, 2019, 130: 110791.
- [13] Zorec R, Horvat A, Vardjan N, et al. Memory formation shaped by astroglia. Front Integr Neurosci, 2015, 17: 9-56.
- [14] Gordleeva SY, Ermolaeva AV, Kastalskiy IA, et al. Astrocyte as spatiotemporal integrating detector of neuronal activity. Front Physiol, 2019, 10: 294.
- [15] Loprinzi PD. The role of astrocytes on the effects of exercise on episodic memory function. Physiol Int, 2019, 106(1): 21-28.
- [16] 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.
- [17] Farahani R, Pina-Benabou MH, Kyrozis A, et al. Alterations in metabolism and gap junction expression may determine the role of astrocytes as "good samaritans" or executioners. Glia, 2005, 50: 351-361.
- [18] Gao X, Ming J, Liu S, et al. Sevoflurane enhanced the clearance of A β 1-40 in hippocampus under surgery via up-regulating AQP-4 expression in astrocyte. Life Sci, 2019, 221: 143-151.
- [19] Chu H, Yang X, Huang C, et al. Apelin-13 protects against ischemic blood-brain barrier damage through the effects of aquaporin-4. Cerebrovasc Dis, 2017, 44(1-2): 10-25.
- [20] Ni P, Dong H, Wang Y, et al. IL-17A contributes to perioperative neurocognitive disorders through blood-brain barrier disruption in aged mice. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 332.
- [21] Femenía T, Giménez-Cassina A, Codeluppi S, et al. Disrupted neuroglial metabolic coupling after peripheral Surgery. J Neurosci, 2018, 38(2): 452-464.
- [22] Neal M, Richardson JR. Epigenetic regulation of astrocyte function in neuroinflammation and neurodegeneration. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(2): 432-443.
- [23] Subramanian S, Terrando N. Neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders. Anesth Analg, 2019, 128(4): 781-788.
- [24] 付惠群, 王天龙. 星形胶质细胞与老龄脑内中枢神经炎症反应. 北京医学, 2015, 37(8): 777-779.
- [25] Jiang H, Wang Y, Liang X, et al. Toll-like receptor 4 knockdown attenuates brain damage and neuroinflammation after traumatic brain injury via inhibiting neuronal autophagy and astrocyte activation. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(5): 1009-1019.

(收稿日期:2019-05-23)