

· 综述 ·

星形胶质细胞在围术期神经认知障碍中作用机制的研究进展

常梦月 彭良玉 顾小萍

【摘要】 星形胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的细胞。在生理状态下,星形胶质细胞主要为神经元提供能量及营养支持、影响突触形成及突触可塑性、参与神经递质的代谢和血脑屏障的形成并影响血脑屏障的通透性。在手术麻醉应激下,星形胶质细胞被过度激活,介导神经炎症过程、影响神经元能量供应及递质的代谢、导致突触的可塑性异常和血脑屏障破坏以及通透性增加,引起围术期神经认知障碍。

【关键词】 星形胶质细胞;围术期神经认知障碍;神经炎症;血脑屏障;神经营养

Progress of astrocytes in perioperative neurocognitive disorders CHANG Mengyue, PENG Liangyu, GU Xiaoping. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Xuzhou Medical University, 210008, China

Corresponding author: GU Xiaoping, Email: xiaopinggu@nju.edu.cn

【Abstract】 Astrocytes are the largest number of cells in the central nervous system. Under physiological conditions, astrocytes mainly provide energy and nutritional support for neurons, affect synaptic formation and synaptic plasticity, participate in neurotransmitter metabolism and blood-brain barrier formation, and affect the permeability of blood-brain barrier. Under surgical and anesthetic stress, astrocytes are over-activated, mediating neuroinflammatory processes, affecting neuronal energy supply and transmitter metabolism, leading to abnormal synaptic plasticity, blood-brain barrier disruption, and increased permeability, which in turn leads to perioperative neurocognitive dysfunction.

【Key words】 Astrocytes; Perioperative neurocognitive disorders; Neuroinflammation; Blood-brain barrier; Neurotrophic

围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND)指在围术期发生的神经认知功能的减退,主要表现为学习与记忆等认知能力下降。PND 作为围术期认知障碍的总称,包括术前诊断的认知障碍、急性发生的术后谵妄(postoperative delirium, POD)和术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)^[1]。在手术麻醉等应激下,星形胶质细胞在多方面影响 PND 的发展与转归。星形胶质细胞促进中枢神经炎症发展,也可引起神经递质代谢紊乱、失去神经营养支持作用、破坏血脑屏障功能等^[2]。

星形胶质细胞参与神经炎症反应

手术麻醉诱发的中枢神经系统炎症是 PND 的重要发病机制之一^[3],星形胶质细胞与围术期炎症

反应密切相关。星形胶质细胞是中枢神经系统先天免疫不可或缺的重要组成部分^[4]。在手术麻醉应激下,星形胶质细胞被激活为反应性星形胶质细胞、A1 型神经毒性星形胶质细胞^[5],这类细胞活化的表现主要有细胞增殖、胞体肥大,中间丝蛋白包括胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、波形蛋白表达增加,反应性星形胶质细胞还释放大量的炎症介质,如 IL-1、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein 1, HMGB1)^[6]、TNF- α 等,加剧中枢神经系统炎症的发展,导致神经元死亡。Liddelow 等^[7]研究表明,在 PND 发生过程中,小胶质细胞先于星形胶质细胞做出反应,小胶质细胞被激活,释放出一系列炎症介质,如 IL-6、TNF- α 、IL-1 等激活星形胶质细胞,促使其释放 IL-10、TNF- β 等细胞因子。Li 等^[8]研究表明,全身麻醉药可以激活小胶质细胞并介导 A1 型星形胶质细胞的形成,参与 PND 过程。活化的星形胶质细胞的趋化因子配体 2 上调,星形胶质细胞的趋化因子配体 2 与小胶质细胞趋化因子受体 2 结合诱导小胶质细胞

DOI:10.12089/jca.2022.02.022

作者单位:210008 徐州医科大学鼓楼临床学院(常梦月);南京大学医学院附属鼓楼医院麻醉科(彭良玉、顾小萍)

通信作者:顾小萍,Email: xiaopinggu@nju.edu.cn

转化为 M1 型,激发小胶质细胞分化、增殖,释放炎症因子,形成恶性循环,引发持续性神经炎症反应^[9]。C3 作为补系统中的中心成分,手术诱导中枢神经系统 C3/C3aR 信号激活,大量 C3 从星形胶质细胞中释放,与小胶质细胞 C3a 受体结合,导致术后神经炎症。星形胶质细胞与小胶质细胞这种相互作用可促使认知障碍形成,诱导产生 PND^[10]。正常情况下,核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 沉默于星形胶质细胞胞质中;手术麻醉应激状态下,活化星形胶质细胞-NF- κ B 通路被激活,I κ B 磷酸化、释放 NF- κ B 并转运到细胞核中结合炎症基因的 DNA 位点,促使炎症因子释放,加重中枢神经炎症,导致 PND 的发生^[11]。

星形胶质细胞影响神经递质代谢

星形胶质细胞在中枢神经系统中的关键作用之一是调节神经递质的稳态。星形胶质细胞可摄取及清除突触释放的神经递质,如谷氨酸、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric, GABA)等。谷氨酸清除主要由星形胶质细胞表达的谷氨酸摄取转运体介导,星形胶质细胞摄取的谷氨酸可快速转化为谷氨酰胺,维持细胞内谷氨酸低浓度。星形胶质细胞中形成的谷氨酰胺释放后被神经元利用,作为前体重新合成谷氨酸和 GABA 等活性神经递质,完成谷氨酸/GABA-谷氨酰胺循环^[12]。

谷氨酸 谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质,参与突触可塑性的调节。在 PND 中,反应性星形胶质细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,导致钙失调并产生同步 Ca^{2+} 振荡,高 Ca^{2+} 浓度使谷氨酸释放增加^[13],使突触间的谷氨酸浓度升高,突触后过度激活产生兴奋性毒性,使突触可塑性受到损伤导致认知功能障碍。谷氨酸受体有 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-isoxazolepropionic acid, AMPA)等离子型谷氨酸受体和代谢型谷氨酸受体^[14]。NMDA 受体与学习记忆、突触可塑性密切相关,手术麻醉应激下,神经炎症系统激活,导致 NMDA 受体过度磷酸化破坏突触可塑性,影响记忆功能^[15]。Wang 等^[16]研究表明,高浓度七氟醚可使 NMDA 受体 NR2B 过度表达激发氧化应激,抑制兴奋性突触后电位的形成和传导,干扰记忆过程。AMPA 受体介导了绝大多数中枢神经系统的兴奋性神经传递,对大脑功能至关重要,包括学习、记忆和认知^[17]。麻醉后,突触

后膜 AMPA 受体数目与功能异常, Ca^{2+} 渗透性 AMPAR 亚型是 AMPAR 的一种,其过度激活能导致神经元功能障碍甚至死亡,此外,AMPA 还参与谷氨酸介导的兴奋性损伤,进一步诱发 PND。

GABA GABA 是中枢神经系统重要的抑制性神经递质,其受体包括 GABA_A 受体和 GABA_B 受体。大多数常用全麻药物对 GABA_A 受体有两种明显的作用:(1)作为突触和突触外 GABA_A 受体的正向变构调节剂,增强内源性 GABA 激活整体离子通道开通的能力^[18];(2)引发麻醉后神经元表面的突触外 GABA_A 受体的过度表达,过表达的 GABA_A 受体被周围低浓度的内源性 GABA 激活,导致神经元内氯离子内流的低级别持续增加,在手术过程中释放的促炎因子也会诱导 GABA_A 受体在细胞表面的过度表达。两种机制都可能导致患者发生术后认知障碍。Zhang 等^[19]研究表明,手术麻醉后海马神经炎症可破坏海马 GABA 能系统,引起 GABA 吸收障碍。麻醉期间脑功能的抑制主要归因于激活的 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路介导星形胶质细胞内 α -5 GABA_A 受体表达持续增加,损害突触可塑性,影响记忆。吸入麻醉可以导致机体出现明显的昼夜节律紊乱,纠正昼夜节律紊乱则可以缓解长时间异氟醚麻醉引起的认知功能下降^[20]。正常的昼夜节律对于维持 GABA 代谢至关重要,敲除时钟基因 Bmal1 的星形胶质细胞表现为 GABA 转运体 3 表达减少和 GABA 重吸收障碍,导致细胞外间隙和脑脊液中的 GABA 表达增加,引起机体出现明显的昼夜紊乱和认知功能受损^[21]。

星形胶质细胞对神经元提供营养支持

脂质代谢 星形胶质细胞脂质代谢是突触发育的关键^[22]。大脑是胆固醇含量较高的器官之一,胆固醇是细胞膜、突触、神经髓鞘的组成成分,脑内所需要的胆固醇主要是由星形胶质细胞合成并通过载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 转运至神经元^[23]。胆固醇合成过程受胆固醇调控元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element binding protein 2, SREBP2) 调控,Ferris 等^[23]研究表明,星形胶质细胞中敲除 SREBP2 的小鼠,会出现突触生长受损、大脑发育受损的现象。星形胶质细胞来源的 ApoE 微粒携带多种 miRNA 在多水平抑制神经元胆固醇的合成,造成乙酰辅酶 A 在神经元堆积,促进学习记忆功能。ApoE4 载体的 microRNA 水平明显低于 ApoE3,这可能是携带 ApoE4 的老年患者认知功能

性下降的主要原因^[24]。Shoair 等^[25]研究表明, ApoE4 基因携带者非心脏手术后 3 个月 POCD 的发生率高于非 ApoE4 基因携带者, 但是该基因在 POCD 发生发展中的作用并不清楚。手术麻醉尤其是吸入麻醉药物作用下, 星形胶质细胞对中枢的脂质代谢以及认知功能的影响还需要进一步的研究。

神经营养因子 星形胶质细胞是中枢神经系统内神经营养因子的主要来源, 星形胶质细胞会分泌一些营养因子如神经营养因子、胶质细胞源性神经营养因子、血管内皮生长因子 A 等支持神经元存活和促进突触生长^[26]。Lin 等^[27]研究表明, 在 PND 中, 星形胶质细胞生长因子分泌障碍, 使磷酸化 T 蛋白和 Aβ 在神经元内积累、诱发神经元发育不全、突触丢失和神经元功能障碍。星形胶质细胞还可通过表达 Wnt-3 参与 Wnt 信号通路的形成, 促进血脑屏障的形成和神经元的增殖, 七氟醚可通过抑制 Wnt 信号通路导致认知功能下降^[28]。生理情况下, 星形胶质细胞分泌 L-丝氨酸, 后者通过丝氨酸消旋酶转变为 D-丝氨酸, D-丝氨酸与 NMDA 受体结合参与突触可塑性。在神经炎症反应中, 反应性星形胶质细胞释放大量的 D-丝氨酸通过激活 NMDA 受体引起兴奋性毒性信号传导和神经元死亡^[29]。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 主要由星形胶质细胞分泌, 是哺乳动物中分布最广、研究最广泛的神经营养因子之一, 其突出功能是调节神经元的发育与突触的形成^[30]。手术麻醉后 BDNF 表达的改变或 BDNF-TrkB 信号通路的破坏可能导致突触丧失、影响记忆形成, 增加 PND 的发生风险^[31]。

能量供应 大脑重量虽然只占体重的 2%, 但占机体能量消耗的 20%, 信息传递过程是大脑能量的主要消耗。星形胶质细胞末端突起周围毛细血管中的葡萄糖通过星形胶质细胞上分布的葡萄糖转运体 1 进入细胞内, 转化为乳酸或能产生 ATP 的其他底物为神经元提供能量^[32], 星形胶质细胞-神经元之间这种乳酸穿梭过程还可介导长时程记忆和增加神经元兴奋性传导, 体现了星形胶质细胞介导神经元血管耦联^[33]; 星形胶质细胞作为体内唯一具有糖原储存功能的一类细胞, 当大脑能量供应不足时, 糖原可以分解提供能量。在手术麻醉应激下, 大脑代谢发生改变, 星形胶质细胞-神经元代谢耦联受损, 星形胶质细胞吸收葡萄糖功能障碍, 同时, 线粒体功能障碍使合成乳酸及糖原分解减少, 导致能量供应不足, 出现神经退行性改变, 诱发 PND^[34]。

星形胶质细胞影响血脑屏障通透性

血脑屏障是内皮细胞、细胞外基质、基板、周细胞、神经元和星形胶质细胞紧密结合的一种结构和功能单元, 是中枢神经系统的主要功能屏障。星形胶质细胞在血脑屏障的发育与功能中起关键作用: 星形胶质细胞的末梢紧紧包围在周细胞和内皮细胞壁周边, 释放对血脑屏障的诱导和维持至关重要的营养因子及粘附因子, 还参与血脑屏障界面的水、电解质平衡调节; 另外, 水通道蛋白-4 在全脑广泛表达, 尤其在星形胶质细胞血管端部表达最丰富, 占据血脑屏障关键位置, 具有清除大脑代谢废物的功能^[35]。手术麻醉应激后血脑屏障功能紊乱, 星形胶质细胞释放多种生物活性物质导致脑水肿、炎症损伤, 进一步加重血脑屏障功能紊乱。血脑屏障还负责调节白细胞向中枢神经系统浸润, 反应性星形胶质细胞还合成并释放血管内皮生长因子, 增加血脑屏障的渗透性, 促进白细胞渗出。PND 发生过程中, 神经毒性星形胶质细胞上的水通道蛋白-4 表达上调且表达极性改变, 引起具有神经毒性的代谢产物排除障碍、血脑屏障通透性增加。此外, 神经毒性星形胶质细胞释放的大量炎症介质, 破坏血脑屏障, 加重脑损伤, 诱导 PND 的发生。

小 结

星形胶质细胞与认知功能关系密切, 被激活的星形胶质细胞会影响以认知功能障碍为主要表现的神经退行性疾病的发展与转归。在手术麻醉、炎症及损伤等外界因素的刺激下, 过度激活的星形胶质细胞发挥了“双刃剑”的作用, 星形胶质细胞在 PND 发生早期发挥其生理功能, 对神经主要起保护作用, 随着时间的推移, 星形胶质细胞遂被激活为反应性星形胶质细胞, 引起能量代谢紊乱、丧失神经营养支持功能、促进中枢神经炎症、影响突触形成和突触可塑性、破坏血脑屏障, 诱导 PND 的发生。

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] Li K, Li J, Zheng J, et al. Reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Aging Dis*, 2019, 10(3): 664-675.
- [3] Subramaniyan S, Terrando N. Neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders. *Anesth Analg*, 2019, 128(4): 781-788.

- [4] Cunningham C, Dunne A, Lopez-Rodriguez AB. Astrocytes: heterogeneous and dynamic phenotypes in neurodegeneration and innate immunity. *Neuroscientist*, 2019, 25(5): 455-474.
- [5] Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity*, 2017, 46(6): 957-967.
- [6] Terrando N, Yang T, Wang X, et al. Systemic HMGB1 neutralization prevents postoperative neurocognitive dysfunction in aged rats. *Front Immunol*, 2016, 7: 441.
- [7] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017, 541(7638): 481-487.
- [8] Li D, Chen M, Meng T, et al. Hippocampal microglial activation triggers a neurotoxic-specific astrocyte response and mediates etomidate-induced long-term synaptic inhibition. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 109.
- [9] 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.
- [10] Xiong C, Liu J, Lin D, et al. Complement activation contributes to perioperative neurocognitive disorders in mice. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 254.
- [11] Wang CM, Chen WC, Zhang Y, et al. Update on the mechanism and treatment of sevoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 702231.
- [12] Mahmoud S, Gharagzloo M, Simard C, et al. Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release. *Cells*, 2019, 8(2): 1-12.
- [13] Mariotti L, Losi G, Sessolo M, et al. The inhibitory neurotransmitter GABA evokes long-lasting Ca^{2+} oscillations in cortical astrocytes. *Glia*, 2016, 64(3): 363-373.
- [14] 雷蕾, 张真真, 夏江燕, 等. 中枢神经递质紊乱与术后认知功能损伤. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(2): 199-201.
- [15] Qiu LL, Pan W, Luo D, et al. Dysregulation of BDNF/TrkB signaling mediated by NMDAR/ Ca^{2+} /calpain might contribute to postoperative cognitive dysfunction in aging mice. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 23.
- [16] 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.
- [17] Chater TE, Goda Y. The role of AMPA receptors in postsynaptic mechanisms of synaptic plasticity. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 401.
- [18] 林博浩, 罗天元, 喻田, 等. 以 GABAA 受体为靶点的麻醉和镇静药的应用进展. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(3): 304-307.
- [19] Zhang W, Xiong BR, Zhang LQ, et al. Disruption of the GABAergic system contributes to the development of perioperative neurocognitive disorders after anesthesia and surgery in aged mice. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(9): 913-924.
- [20] Song J, Chu S, Cui Y, et al. Circadian rhythm resynchronization improved isoflurane-induced cognitive dysfunction in aged mice. *Exp Neurol*, 2018, 306: 45-54.
- [21] Barca-Mayo O, Pons-Espinal M, Follert P, et al. Astrocyte deletion of Bmal1 alters daily locomotor activity and cognitive functions via GABA signalling. *Nat Commun*, 2017, 8: 14336.
- [22] van Deijk AF, Camargo N, Timmerman J, et al. Astrocyte lipid metabolism is critical for synapse development and function in vivo. *Glia*, 2017, 65(4): 670-682.
- [23] Ferris HA, Perry RJ, Moreira GV, et al. Loss of astrocyte cholesterol synthesis disrupts neuronal function and alters whole-body metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(5): 1189-1194.
- [24] Li X, Zhang J, Li D, et al. Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory. *Neuron*, 2021, 109(6): 957-970.
- [25] Shoaib OA, Grasso LI MP, Lahaye LA, et al. Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: a prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2015, 31(1): 30-36.
- [26] Liu Z, Chopp M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Prog Neurobiol*, 2016, 144: 103-120.
- [27] Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol*, 2020, 130: 110791.
- [28] Hu N, Wang C, Zheng Y, et al. The role of the Wnt/ β -catenin-Annexin A1 pathway in the process of sevoflurane-induced cognitive dysfunction. *J Neurochem*, 2016, 137(2): 240-252.
- [29] Balu DT, Pantazopoulos H, Huang C, et al. Neurotoxic astrocytes express the d-serine synthesizing enzyme, serine racemase, in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2019, 130: 104511.
- [30] 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.
- [31] Wu T, Sun XY, Yang X, et al. Histone H3K9 trimethylation downregulates the expression of brain-derived neurotrophic factor in the dorsal hippocampus and impairs memory formation during anaesthesia and surgery. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 246.
- [32] Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch*, 2020, 472(9): 1299-1343.
- [33] Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(4): 235-249.
- [34] Wang Y, Qian M, Qu Y, et al. Genome-wide screen of the hippocampus in aged rats identifies mitochondria, metabolism and aging processes implicated in sevoflurane anesthesia. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 122.
- [35] Nakada T, Kwee IL. Fluid dynamics inside the brain barrier: current concept of interstitial flow, glymphatic flow, and cerebrospinal fluid circulation in the brain. *Neuroscientist*, 2019, 25(2): 155-166.

(收稿日期: 2021-05-13)