

· 综述 ·

炎症反应在围术期神经认知障碍中的作用研究进展

王志刚 陈永学 尹春平 王秋筠

【摘要】 围术期神经认知障碍(PND)患者有发生严重并发症的风险,可能出现痴呆甚至死亡。目前,关于发生 PND 的具体机制尚不明确。越来越多的研究表明,PND 患者和动物模型中出现促炎信号分子。外周炎症因子的释放、血脑屏障的破坏、中枢神经炎症反应的发生、神经元的凋亡和突触的丧失,提示炎症机制可能在 PND 的发生中起关键作用。本文对神经炎症反应在 PND 中的作用以及干预措施的研究进展作一综述,以期为基础研究及临床实践提供新的思路。

【关键词】 神经炎症反应;围术期神经认知障碍;小胶质细胞

Research progress on the effect of inflammation on perioperative neurocognitive disorders WANG Zhigang, CHEN Yongxue, YIN Chunping, WANG Qiujuan. Department of Anesthesiology, Handan Central Hospital, Handan 056008, China
Corresponding author: WANG Qiujuan, Email: 13933178001@163.com

【Abstract】 Patients with perioperative neurocognitive disorders (PND) are at risk for serious complications that can lead to dementia and even death. At present, the specific mechanism of PND is not clear. More and more studies suggest that pro-inflammatory signaling molecules have been found both in patients with perioperative neurocognitive impairment and in animal models. The peripheral inflammatory, the destruction of blood-brain barrier, the occurrence of central nervous inflammation, neuronal apoptosis and synaptic loss suggest that inflammatory mechanisms may play a key role in the pathogenesis of PND. This review briefly describes the research progress of neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders, and provides new ideas for basic research and clinical practice.

【Key words】 Neuroinflammation response; Perioperative neurocognitive disorders; Microglia

围术期神经认知障碍(perioperative neurocognitive disorders, PND),包括短暂急性发作的术后谵妄(postoperative delirium, POD)和长期的术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD),指围术期学习和记忆能力下降、无法集中注意力等认知功能的改变,常发生于老年患者^[1]。随着社会老龄化进展,越来越多的老年患者接受外科手术治疗,术后可能并发谵妄和长期认知能力下降,延长住院时间,增加医疗费用。目前,PND 的潜在发病机制尚未明确。通过腹腔注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导建立 POCD 模型发现,LPS 诱导的外周炎症反应引起了中枢神经系统(central nervous system, CNS)的炎症反应,并激活 CNS 固有免疫^[2]。作为 CNS 固有免疫反应的主要介质,小胶质细胞在中枢炎症反应刺激后高度活化

并释放高水平的促炎因子及细胞毒性物质,促进神经炎症反应的发生,从而造成神经元失能及细胞死亡^[3]。神经炎症反应可能对围术期神经退行性疾病的发展起着重要作用,抑制围术期外周和中枢炎症反应可能对改善患者 PND 有积极的作用。

PND 与外周炎症反应

炎症因子 无菌手术创伤可激活固有免疫系统,引起全身无菌性炎症反应^[4]。创伤受损的细胞释放损伤相关分子模式(danger associated molecular patterns, DAMPs),如高迁移率组蛋白 1(high mobility group protein 1, HMGB1)能激活与其他应激源(如 LPS)相似的先天免疫途径。DAMPs 可通过激活模式识别受体,如 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)、细胞因子,如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)以及 S100 钙结合蛋白和氧化应激途径,触发全身炎症反应^[5]。在啮齿类动物模型中发现,血

DOI:10.12089/jca.2023.02.016

基金项目:国家自然科学基金(81771134)

作者单位:056008 河北省邯郸市中心医院麻醉科(王志刚、陈永学);河北医科大学第三医院日间手术部(尹春平、王秋筠)

通信作者:王秋筠,Email: 13933178001@163.com

液中的 DAMPs 和细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 HMGB1 在术后的释放增多,直接促进外周炎症介质的释放,并破坏血脑屏障,最终触发神经炎症反应^[6]。激活的小胶质细胞是神经炎症因子的主要来源,外周创伤产生的细胞因子可以通过激活小胶质细胞触发神经炎症反应,导致术后神经毒性和认知功能下降。全身麻醉下脾切除术可引起大鼠认知功能下降,其机制可能与海马中促炎细胞因子依赖的小胶质细胞激活有关^[7]。在临床研究中,外周炎症反应水平也与 POD 及认知功能减退的发生相关。Plaschke 等^[8]对心脏手术患者的研究表明,POD 患者术后外周血 IL-6 水平明显升高。Liu 等^[9]对非心脏手术患者的研究也发现类似结果。

炎性细胞 Villeda 等^[10]动物研究表明,外周炎性细胞增多可使老年小鼠的认知功能下降。外周炎性细胞容易在人体获得并能有效反映中枢神经系统的继发性改变,已成为临床对 PND 研究的有吸引力的靶点^[11]。手术创伤激活单核-巨噬细胞,单核-巨噬细胞是固有免疫反应的主要细胞^[12],可作为高危患者认知功能改变的预测因子。大脑单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 升高使外周单核细胞迁移到中枢神经系统并加重随后的神经炎症反应^[13]。因此,降低外周单核细胞和减少大脑 MCP-1 可能对减轻神经炎症反应有益。循环中的单核细胞、中性粒细胞和其他周围炎性因子可导致神经元功能、突触可塑性和神经胶质细胞环境稳态的改变,但同时也参与神经保护因子的释放。

PND 与中枢炎症反应

小胶质细胞 小胶质细胞作为中枢神经系统先天性免疫效应细胞,具有多突触和可塑性的特点,在中枢神经系统的生理过程中发挥着极其重要的作用^[14]。正常情况下,大脑中的趋化因子 C-X3-C-基元受体 1 (recombinant chemokine C-X3-C-motif receptor 1, CX3CR1) 蛋白与小胶质细胞 CX3CR1 受体结合后小胶质细胞失活,形态表现为核小、分支细长^[15]。当大脑发生炎症反应、感染、创伤或其他神经系统疾病时,小胶质细胞迅速被激活,形态转变为“反应性”表型,表现为胞体增大和矮胖,激活的小胶质细胞可影响神经元之间的突触连接,促进神经炎症反应发生^[16]。动物模型中,活化的小胶质细胞可以释放 HMGB1、TNF- α 和 IL-1 β 等促炎因子,加速神经炎症反应的发展^[17]。小胶质细胞激活

也可使阿尔茨海默病大脑 τ 蛋白过度磷酸化和炎症因子释放导致神经元丢失^[18]。尽管这些炎性因子可能导致大脑病理改变,但小胶质细胞的激活也启动修复过程和释放神经保护因子。例如,在大鼠阿尔茨海默病模型中,小胶质细胞有助于淀粉样蛋白沉积的清除,并通过释放生长因子支持突触重塑^[19]。因此,小胶质细胞既具有防御功能又具有保护功能。Feng 等^[20]研究表明,清除大鼠中枢神经的小胶质细胞减轻术后海马炎症反应并改善术后认知功能,进一步证实小胶质细胞在 PND 发病机制中的重要作用。老年大鼠大脑的小胶质细胞表现为营养不良形态,海马组织炎症标志物表达升高,神经保护因子表达减少^[21],因此,老年患者易发生 PND 可能与退化的小胶质细胞有关。小胶质细胞的激活可能在 PND 的发病机制中起到关键作用,但小胶质细胞激活产生神经炎症反应导致认知功能下降的机制尚不清楚。

神经元与突触损伤 术后的神经炎症反应过程涉及多个促凋亡通路。TNF- α 受体 1 通路的激活促进神经元的凋亡,而 TNF- α 水平增高与海马神经元凋亡的增加相关^[22]。此外,除炎性因子外,被激活的小胶质细胞和星形胶质细胞释放 NO 进一步促进炎症反应,从而导致神经元凋亡。Zhang 等^[23]研究表明,术后激活的肥大细胞可通过 MAPK 信号通路诱导小胶质细胞激活,导致神经元凋亡;术后促凋亡因子 Bax/Bcl-2 和 caspase-3 水平升高,表明活化的肥大细胞也直接参与神经元凋亡。

突触损伤一直被认为是晚期神经退行性变的典型特征,但近来被认为是痴呆进展的早期指标^[24]。突触是由突触前膜、突触间隙和突触后膜组成的跨细胞单元,这种特殊组合可以有效地在神经元之间传递信息。新形成的突触不是静态的,而是在不断变化的环境中形成满足行为需要的突触,这种变化源于突触的可塑性。可塑性是学习和记忆的重要神经化学基础之一,在病理条件下中枢炎症反应能调节脑内突触的可塑性,继而影响认知功能^[14]。手术创伤病理激活星形胶质细胞,从而导致促炎细胞因子的释放和突触功能障碍,使突触可塑性下降。手术产生的炎性因子进入中枢神经系统,激活中枢炎症细胞。这些炎症细胞产生一系列病理蛋白与神经元、突触相互作用,使神经元死亡、突触丢失和细胞信号传导障碍,最终导致 PND 的发生^[25]。如何进行干预以减少神经元和突触功能的丧失将是未来研究的重点。

PND 炎症反应相关治疗

环氧化酶-2 抑制剂 非甾体类抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) 尤其是环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂, 被证明具有减轻神经炎症反应、改善认知功能的作用。帕瑞昔布神经保护作用通过下调脑内 IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平来介导^[26]。美洛昔康通过 COX2-PGE2-EPs-cAMP/pPKA 通路降低脑内 TNF- α 、IL-6、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 改善糖尿病大鼠的认知功能^[27]。布洛芬通过抑制 COX-2 产生镇痛、解热和抗炎作用, 也可抑制阿尔兹海默病大鼠大脑炎症反应, 降低 β 淀粉样蛋白沉积和 τ 蛋白过度磷酸化, 改善大鼠记忆功能^[28]。Garrone 等^[29] 研究表明, 对乙酰氨基酚明显下调大鼠术后海马的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α , 并改善认知功能。

右美托咪定 胆碱能抗炎通路 通过神经系统与免疫系统相互作用抑制神经炎症反应, 其中烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 亚单位 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR) 在抗炎过程中发挥着重要作用^[30]。 $\alpha 7$ nAChR 在脑神经元和各种非神经元细胞 (星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞、内皮细胞等) 中广泛表达。激活小胶质细胞和巨噬细胞膜表面的 $\alpha 7$ nAChR 可以抑制炎症反应, 并且发挥神经保护作用^[30]。Hu 等^[31] 研究表明, 右美托咪定通过激活 $\alpha 7$ nAChR 介导的胆碱能抗炎通路抑制海马 HMGB1 的表达, 减轻神经炎症反应, 改善术后认知功能。右美托咪定能降低胫骨骨折模型大鼠术后海马 TNF- α 和 IL-1 β 水平以及 NF- κ B 的表达, 并减轻海马中小胶质细胞和星形胶质细胞的过度表达, 改善术后认知功能, 其机制可能是通过激活胆碱能抗炎通路^[32]。

电针 针灸 是我国的传统医学, 已证实对神经相关疾病有独特疗效。Wang 等^[33] 研究表明, 电针能够激活 $\alpha 7$ nAChR 胆碱能抗炎通路, 降低缺血区 HMGB1 和神经元凋亡水平。电针还可以通过激活 $\alpha 7$ nAChR 抑制 LPS 诱导海马中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的分泌, 并改善认知功能^[34]。电针与神经炎症反应、胆碱能抗炎通路以及 PND 的关系还尚未明确, 其具体机制尚需进一步研究。

白藜芦醇 小胶质细胞作为大脑中的免疫细胞, 是中枢神经炎症反应的主要来源。小胶质细胞的过激活化会加重神经炎症反应的发生。调控神经小胶质细胞可能是降低术后神经炎症反应、改善

术后认知功能的有效治疗方案。白藜芦醇具有一定的神经保护作用, 其机制可能包括抗氧化、抗炎、保护线粒体诱导细胞自噬等, 表现出明显的神经保护作用。白藜芦醇通过调节海马中小胶质细胞的极化状态改善认知功能^[35]。白藜芦醇还能激活热量限制机制, 明显减轻中枢神经炎症反应, 包括基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 和白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4), 以改善早期阿尔兹海默病的认知衰退^[36]。另外, Mudò 等^[37] 研究表明, 在阿尔兹海默病模型大鼠皮下给予干扰素- $\beta 1a$ (IFN $\beta 1a$) 能够逆转记忆障碍并抵消小胶质细胞的激活和促炎细胞因子 (IL-6、IL-1 β) 的上调。术前给予米诺环素也能够抑制小胶质细胞过度活化, 减少促炎性因子释放, 发挥神经保护作用^[38]。

小 结

PND 发病具体机制尚未明确, 可能涉及中枢胆碱能系统功能降低、中枢神经炎症反应、氧化应激、自噬障碍、突触功能受损等多个方面, 其中炎症机制被认为是重要的机制之一。炎症相关因素和小胶质细胞激活的参与已被证明在认知能力下降中有一定作用, 但目前其具体机制尚未明确, 还需更深入的研究。如何安全有效地减轻围术期神经炎症反应还需进一步研究和探索。

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. *Anesthesiology*, 2018, 129(5): 872-879.
- [2] Tachi K, Fukuda T, Tanaka M. Olanzapine attenuates postoperative cognitive dysfunction in adult rats. *Heliyon*, 2021, 7(2): e06218.
- [3] Zhao J, Bi W, Xiao S, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5790.
- [4] Verdonk F, Einhaus J, Tsai AS, et al. Measuring the human immune response to surgery: multiomics for the prediction of postoperative outcomes. *Curr Opin Crit Care*, 2021, 27(6): 717-725.
- [5] Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet*, 2014, 384(9952): 1455-1465.
- [6] Hovens IB, van Leeuwen BL, Nyakas C, et al. Prior infection exacerbates postoperative cognitive dysfunction in aged rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309(2): R148-R159.
- [7] Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology*, 2007, 106(3): 436-443.

- [8] Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, et al. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med*, 2010, 36(12): 2081-2089.
- [9] Liu P, Li YW, Wang XS, et al. High serum interleukin-6 level is associated with increased risk of delirium in elderly patients after noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(19): 3621-3627.
- [10] Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med*, 2014, 20(6): 659-663.
- [11] Subramaniam S, Terrando N. Neuroinflammation and perioperative neurocognitive disorders. *Anesth Analg*, 2019, 128(4): 781-788.
- [12] Lee JH, Kam EH, Kim SY, et al. Erythropoietin attenuates postoperative cognitive dysfunction by shifting macrophage activation toward the M2 phenotype. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 839.
- [13] 高永静, 张志军, 曹德利. 趋化因子介导的神经炎症反应和神经病理性疼痛. *中国细胞生物学学报*, 2014, 36(3): 297-307.
- [14] 廖燕凌, 邱丽丽, 杨建军, 等. 小胶质细胞与突触可塑性在神经精神性疾病中的作用. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(11): 1141-1143.
- [15] Zabel MK, Zhao L, Zhang Y, et al. Microglial phagocytosis and activation underlying photoreceptor degeneration is regulated by CX3CL1-CX3CR1 signaling in a mouse model of retinitis pigmentosa. *Glia*, 2016, 64(9): 1479-1491.
- [16] Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*, 2005, 308(5726): 1314-1318.
- [17] Henkel JS, Beers DR, Zhao W, et al. Microglia in ALS: the good, the bad, and the resting. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2009, 4(4): 389-398.
- [18] Maphis N, Xu G, Kokiko-Cochran ON, et al. Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. *Brain*, 2015, 138(Pt 6): 1738-1755.
- [19] Weinhard L, di Bartolomei G, Bolasco G, et al. Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1228.
- [20] Feng X, Valdearcos M, Uchida Y, et al. Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice. *JCI Insight*, 2017, 2(7): e91229.
- [21] Niraula A, Sheridan JF, Godbout JP. Microglia priming with aging and stress. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 318-333.
- [22] Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 861231.
- [23] Zhang X, Dong H, Li N, et al. Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by evoking microglia activation and neuronal apoptosis. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 127.
- [24] 曾秋婷, 张慧, 李仁奇, 等. 远隔缺血预处理对老年小鼠神经认知功能及小胶质细胞和突触后致密蛋白 95 的影响. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(8): 799-803.
- [25] 李依桐, 李越, 杨宁, 等. 线粒体-内质网偶联结构调控的线粒体形态动力学在中枢神经系统疾病中的作用. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(6): 651-653.
- [26] Zhu YZ, Yao R, Zhang Z, et al. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: a double-blind, randomized clinical consort study. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(28): e4082.
- [27] Li H, Luo Y, Xu Y, et al. Meloxicam improves cognitive impairment of diabetic rats through COX2-PGE2-EPs-cAMP/pPKA pathway. *Mol Pharm*, 2018, 15(9): 4121-4131.
- [28] McKee AC, Carreras I, Hossain L, et al. Ibuprofen reduces Abeta, hyperphosphorylated tau and memory deficits in Alzheimer mice. *Brain Res*, 2008, 1207: 225-236.
- [29] Garrone B, Durando L, Prenderville J, et al. Paracetamol (acetaminophen) rescues cognitive decline, neuroinflammation and cytoskeletal alterations in a model of post-operative cognitive decline (POCD) in middle-aged rats. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10139.
- [30] Ben-David Y, Kagan S, Cohen Ben-Ami H, et al. RIC3, the cholinergic anti-inflammatory pathway, and neuroinflammation. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106381.
- [31] Hu J, Vacas S, Feng X, et al. Dexmedetomidine prevents cognitive decline by enhancing resolution of high mobility group box 1 protein-induced inflammation through a vagomimetic action in mice. *Anesthesiology*, 2018, 128(5): 921-931.
- [32] Xu KL, Liu XQ, Yao YL, et al. Effect of dexmedetomidine on rats with convulsive status epilepticus and association with activation of cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 421-426.
- [33] Wang Q, Wang F, Li X, et al. Electroacupuncture pretreatment attenuates cerebral ischemic injury through $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated inhibition of high-mobility group box 1 release in rats. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 24.
- [34] Han YG, Qin X, Zhang T, et al. Electroacupuncture prevents cognitive impairment induced by lipopolysaccharide via inhibition of oxidative stress and neuroinflammation. *Neurosci Lett*, 2018, 683: 190-195.
- [35] 陈晓燕, 王礼, 李啸. 白藜芦醇通过调节海马中小胶质细胞的极化状态改善 APP/PS1 小鼠的认知功能. *重庆医学*, 2021, 50(9): 1441-1445, 1450.
- [36] Moussa C, Hebron M, Huang X, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 1.
- [37] Mudò G, Frinchi M, Nuzzo D, et al. Anti-inflammatory and cognitive effects of interferon- $\beta 1a$ (IFN $\beta 1a$) in a rat model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 44.
- [38] 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.

(收稿日期:2022-02-12)