

· 综述 ·

神经炎症对术后认知功能障碍影响的研究进展

周骏洁 董良 朱昭琼

【摘要】 术后认知功能障碍(POCD)是手术和麻醉后的常见并发症,老年患者预后较差。POCD 表现为注意力、意识、知觉和判断力下降,并时常伴随情绪和人格行为的异常改变,对患者和其家庭有较大的社会和经济影响。POCD 相关机制包括中枢神经炎症和外周炎症因子的共同作用,其中神经炎症在 POCD 的病理生理发展过程中十分重要,然而神经炎症参与 POCD 发生与发展的机制尚不明确。本文章就神经炎症及其相关研究机制与 POCD 的关系做一综述,以期探究 POCD 的发病机制和寻找新的潜在靶点提供新思路。

【关键词】 认知障碍;麻醉;神经炎症;老年

Advances in effect of neuroinflammation on postoperative cognitive dysfunction ZHOU Junjie, DONG Liang, ZHU Zhaoqiong. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Corresponding author: ZHU Zhaoqiong, Email: ganzhuzhaoqiong@163.com

【Abstract】 Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a common complication after surgery and anesthesia, with poor prognosis, especially in elderly patients with POCD related performances as decreased attention, consciousness and judgment, and often accompanied by abnormal changes in mood and personality behavior, which has a greater social and economic impact on patients and their families. The related mechanisms of POCD include the co-action of central neuroinflammation and peripheral inflammatory factors, among which neuroinflammation plays an important role in the pathophysiological development of POCD. However, how neuroinflammation is involved in the occurrence and development of POCD, has not been fully clarified. This review summarizes the effects of neuroinflammation and its related research mechanisms on POCD, in order to provide new ideas for exploring the pathogenesis of POCD and finding new potential targets.

【Key words】 Cognitive impairment; Anesthesia; Neuroinflammation; Aged

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年患者手术和麻醉后严重的并发症之一,表现为学习、记忆等认知功能障碍^[1]。神经炎症、氧化应激、 β -淀粉样蛋白和磷酸化 Tau 蛋白等因素均可部分解释认知功能障碍的发病机制,其中神经炎症在老年患者 POCD 发病中发挥关键作用,并且昼夜节律在这一潜在过程中的作用也越来越被人们所认识^[2]。随着人口的增加和平均寿命的延长,每年实施外科手术的数量有继续增加的趋势^[3],明确 POCD 的发病机制对 POCD 的预防及治疗具有重要意义。

POCD 概述

POCD 是指手术和麻醉后出现记忆力、注意力、信息处理速度下降和人格行为改变等^[4]。尽管术后短暂认知功能障碍因具有自限性而通常不被关注,但手术和麻醉后引发神经认知功能损害可能会持续存在,老年患者接受大型非心脏

手术后 1 周内 POCD 发生率为 25.8%,术后 3 个月 POCD 发生率为 9.9%^[5]。Styra 等^[6]研究结果表明,POCD 可以预测痴呆的发生,特别是针对反复发生的外科手术后痴呆。

术后神经炎症机制

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏 海马因其表达特殊高密度细胞因子而易受炎症因子的影响,手术创伤可引发氧化应激增加海马炎症因子水平,多种损伤相关模式分子(damage associated molecular patterns, DAMPs)会被动地释放到受损细胞外,Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)对下游信号进行紧密调控,介导核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)P50、P65 发生核转位,细胞核转录表达的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)向海马体的齿状回迁移,引发内皮功能紊乱和 BBB 通透性增加,导致 BBB 完整性破坏^[7-8]。与此同时,淋巴细胞被动激活而进入神经元组织分泌细胞因子,而后激活胶质细胞引起钙离子增加,诱导一氧化氮合酶合成和释放大量一氧化氮,高浓度的一氧化氮影响并攻击邻近的神经元,引发神经炎症^[9]。Saraswati 等^[10]研究结果表明,糖原合酶激酶-3(glycogen

DOI: 10.12089/jca.2021.12.020

作者单位:563000 遵义医科大学附属医院麻醉科

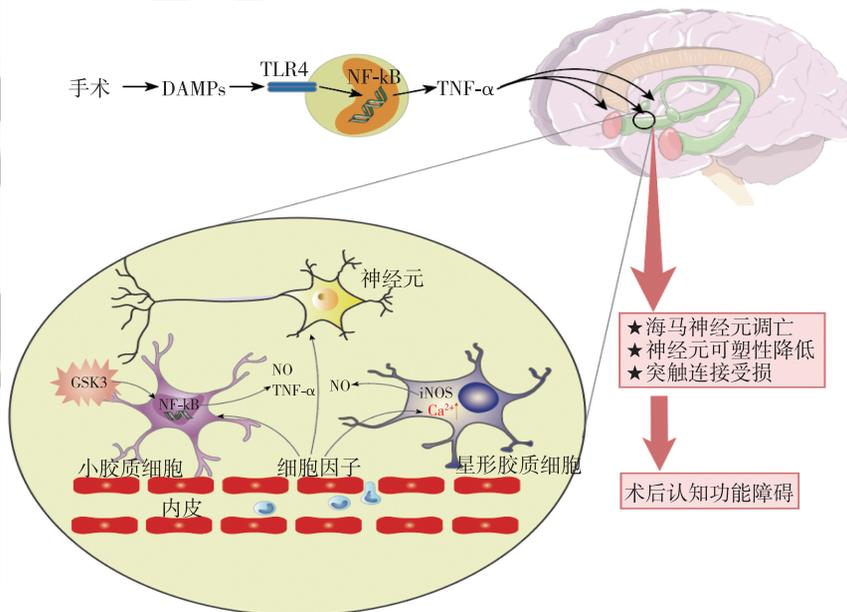
通信作者:朱昭琼,Email: ganzhuzhaoqiong@163.com

synthase kinase-3, GSK-3) 的失调在控制神经炎症发病机制中发挥重要作用, GSK-3 发生障碍会通过 NF-κB 激活促进小胶质细胞活化和迁移, 刺激细胞产生一氧化氮和 TNF-α, 导致海马神经元凋亡、神经元可塑性降低及突触可塑性受损, 导致 POCD。肥大细胞(mast cells, MCs) 主要位于外周免疫系统中, Sayed 等^[11] 研究表明, 中枢神经系统中也存在 MCs, 如脑膜、脉络丛和脑实质。由于 MCs 中含有大量与宿主免疫防御有关的组胺、酶、生长因子和白三烯等, 因此他们除了通过释放大量的炎症介质来激活胶质细胞诱导神经炎症外, 还可通过直接诱导中枢神经系统炎症和 BBB 的破坏, 依次参与适应性免疫反应和天然免疫反应, 进一步促进神经元凋亡和引发认知功能障碍^[12]。此外, Wang 等^[13] 研究表明, 环境刺激和胶质细胞激活会显著升高的 MCs 数量和脱颗粒, 此结果与 POCD 有关。BBB 破坏机制图见图 1。

小胶质细胞和星形胶质细胞的交互作用 小胶质细胞和星形胶质细胞之间的相互作用是神经炎症反应的关键因素, 小胶质细胞在中枢神经系统免疫监视中起着关键作用, 星形胶质细胞是另一种重要的胶质细胞, 多年来一直被认为是惰性支持细胞或管家细胞^[14]。然而, 研究^[15-16] 表明, 该细胞群积极调节中枢神经系统的免疫反应, 并影响中枢神经病理变化的发生发展, 两类胶质细胞一旦被激活便可在神经血管单元中产生交互作用来实现免疫优化, 构建级联放大的免疫网络, 分泌大量的趋化因子、细胞因子、活性氧和促炎介质。趋化因子是趋化性细胞因子, 可在体内外吸引和激活免疫细胞和非免疫细胞, 趋化因子配体 2 (chemokine ligation2, CCL2) 是单核细胞的有效诱导蛋白, 也被称为单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), CCL2 的生物学效应是通过与同源趋化因子受体 2 (chemokine receptor2, CCR2) 的相互作用调节单核细胞迁移、T 淋巴细

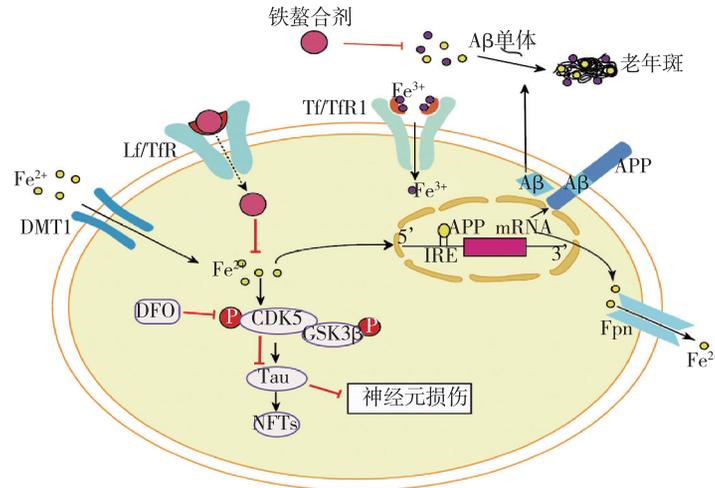
胞和天然杀伤细胞的浸润, 在以急性炎症为特征的各种疾病中表达升高^[17]。在星形胶质细胞中, Janus 激酶使 PKR 样内质网激酶磷酸化, 引起内质网应激, 通过内质网应激的星形胶质细胞增强 CCL-2/MCP-1 信号转导通路, 通过 CCR2 的活化, 趋化因子 CCL2 能够指导星形胶质细胞的运动该信号通路可进一步激活小胶质细胞, 使促炎因子如 TNF-α、IL-1β 以及细胞内活性氧的产生增加, 最终引发神经炎症, 进而影响认知功能^[18]。Sheehan 等^[19] 研究结果表明, 激活的星形胶质细胞增强 MCP1/CCL2 会加剧小鼠兴奋性毒性损伤引起的小胶质细胞激活, 选择性药物干扰 CCL2 信号会有效抑制炎症反应, 抵抗兴奋性毒性作用。

铁稳态失衡在神经炎症中的作用 铁是确保中枢神经系统(central nerve system, CNS) 正常运转的重要生物金属^[20]。多种转运蛋白如转铁蛋白(transferrin, TF)、二价金属转运体 1 (divalent metal transporter1, DMT1)、乳铁蛋白(lactoferrin, LF) 以及亚铁转运蛋白的失调, 可能是脑区铁稳态失衡的原因之一^[21]。铁稳态示意图见图 2。铁通过淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP) 的 mRNA 的 5' 端非翻译区的铁反应元件(iron-responsive elements, IREs) 调控 APP 转录翻译, 过高的铁积累导致 IREs 与其受体结合位点的分离, APP 表达增加, Aβ 不再分解而是聚集, Aβ 的纤维聚集物是在老年痴呆症患者大脑中发现的老年斑的主要成分, 这些纤维在结构上高度不均匀^[22]。Wu 等^[23] 研究表明 Aβ 和 Tau 蛋白对认知功能障碍具有一定诊断价值, 且 POCD 与阿尔茨海默病具有相似的神经病理机制, 因此, Aβ 和 Tau 蛋白对 POCD 的诊断同样有意义。另外, 有研究发现, 铁的积累也可能是手术创伤的结果, 铁沉积会引起正反馈效应而发生更大的氧化应激损伤, 是导致啮齿类动物发生认知能力下降的新机制^[24]。Pan 等^[25] 研究结果表明, 在使用



注: DMAPs, 损伤相关模式分子; NF-κB, 核因子-κB; GSK3, 糖原合酶激酶 3; NO, 一氧化氮; iNOS, 诱导型一氧化氮合酶; TNF-α, 肿瘤坏死因子 α

图 1 BBB 破坏机制示意图



注: DMT1, 二价金属转运体; LF/LfR, 乳铁蛋白; DFO, 铁螯合剂去铁胺; Tf/TfR1, 转铁蛋白; IRE, 铁反应元件; CDK5, 细胞周期依赖性蛋白激酶 5

图 2 铁稳态示意图

铁螯合剂去铁胺 (deferoxamine mesylate, DFO) 后, 可能通过改善海马铁积累、小胶质细胞活化和脑细胞凋亡诱导的氧化应激, 改善老年大鼠的术后认知能力。同样在临床研究发现, 手术创伤引起海马铁稳态的改变, DFO 明显抑制铁诱导的细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (cyclin-dependent kinase5, CDK5) 和糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 的活性, 进一步抑制 Tau 蛋白磷酸化, 从而减少手术后海马区铁的积累引发的神经元损伤, 降低 POCD 的发生率^[26]。外科手术引发的铁失衡是神经炎症诱导术后认知功能改变的一种新机制, 未来还需要进一步的临床研究验证铁稳态与 POCD 之间是否有明显关系。

昼夜节律紊乱 生物体内昼夜节律最生动的体现是睡眠-觉醒周期, 一个正常的昼夜节律有 3~5 个睡眠-觉醒周期^[27]。昼夜节律受一组保守且特征明确的生物钟基因调节: 包括正转录因子时钟基因 (clock gene, CLOCK)、BMAL1 基因和阻遏因子周期蛋白基因 (period gene, PER)、隐花色素基因 1 (cryptochrome gene, CRY) 等, 下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 的昼夜节律起搏围绕生物钟基因的转录/翻译后形成反馈回路, 持续调节认知能力^[28]。松果体合成的褪黑激素具有维持昼夜节律, 促进睡眠, 保护神经和调节内分泌的功能^[29]。Song 等^[30] 研究表明, 异氟醚破坏了幼鼠昼夜节律, 降低了海马 CLOCK 和 BMAL1 蛋白水平, 损害了幼鼠的早期海马依赖性记忆能力, 而褪黑素预处理使 CLOCK 和 BMAL1 基因表达增强, 且使基因相位和高峰时间提前, 反之使 CRY1 基因表达滞后, 减轻了神经炎症, 降低幼鼠认知功能损害。同样, Ni 等^[31] 研究表明, 昼夜节律紊乱会延长七氟醚抑制海马 PER2 和 BMAL1 表达水平超过 7 d, 加重炎症因子如 IL-1 β 和 IL-6 的表达。Hou 等^[32] 研究结果表明, 持续 8 h 昼夜节律紊乱的小鼠在接受胫骨骨折术后出现 POCD, 胶质细胞活化, 促进炎症因子产生、神经元损伤及 BBB 破坏。并且这些类似发现已重复

出现在临床研究中, 出现 POCD 的患者褪黑素分泌受到干扰, 出现明显的昼夜节律紊乱, 体循环和中枢神经系统中出现促炎细胞因子水平升高, 这些炎症因子和认知能力下降程度密切相关^[33]。总而言之, 褪黑素维持正常的昼夜节律和睡眠节律, 在能形成正常的睡眠-觉醒周期中起一定作用, 受到大脑部分区域和神经递质之间复杂的作用形成的调节机制。褪黑素的分泌和睡眠-觉醒周期之间的同步紊乱可导致认知功能障碍。

小 结

手术、麻醉和激活状态下胶质细胞间的交互作用等各种发病机制, 最终都通过神经炎症引发 POCD。随着铁稳态和昼夜节律研究不断深入, 其与 POCD 的相关性也越来越被关注。然而, 大量研究仍然处在动物实验和部分临床研究阶段, 由于不同的研究设计及患者群体, 迄今为止神经炎症和 POCD 之间的详细机制尚未完全阐明。因此, 未来的研究应进一步探索其发病机制, 最大程度地降低手术和麻醉对易感个体可能产生的潜在风险。

参 考 文 献

- [1] Chi YL, Li ZS, Lin CS, et al. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(6): 1346-1354.
- [2] Zhang Y, Lin Y, Liu Q, et al. The effect of dexmedetomidine on cognitive function and protein expression of A β , p-Tau, and PSD95 after extracorporeal circulation operation in aged rats. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4014021.
- [3] Sgrò A, Al-Busaidi IS, Wells CI, et al. Global surgery: a 30-year bibliometric analysis (1987-2017). *World J Surg*, 2019, 43(11): 2689-2698.
- [4] Evered LA, Silbert BS. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesth Analg*, 2018, 127(2): 496-505.

- [5] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 1998, 351(9106): 857-861.
- [6] Styra R, Larsen E, Dimas MA, et al. The effect of preoperative cognitive impairment and type of vascular surgery procedure on postoperative delirium with associated cost implications. *J Vasc Surg*, 2019, 69(1): 201-209.
- [7] 董丽娟, 杨光辉, 吕红杰, 等. 右美托咪定对术后认知功能障碍小鼠血浆及海马组织中血小板活化因子含量的影响. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(3): 277-281.
- [8] Fu J, Huang D, Yuan F, et al. TRAF-interacting protein with forkhead-associated domain (TIFA) transduces DNA damage-induced activation of NF- κ B. *J Biol Chem*, 2018, 293(19): 7268-7280.
- [9] Jayasooriya R, Molagoda I, Dilshara MG, et al. Glutamine cooperatively upregulates lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells through the ERK and Nrf-2/HO-1 signaling pathway. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(6): 536.
- [10] Saraswati AP, Ali Hussaini SM, Krishna NH, et al. Glycogen synthase kinase-3 and its inhibitors: potential target for various therapeutic conditions. *Eur J Med Chem*, 2018, 144: 843-858.
- [11] Sayed BA, Christy AL, Walker ME, et al. Meningeal mast cells affect early T cell central nervous system infiltration and blood-brain barrier integrity through TNF: a role for neutrophil recruitment. *J Immunol*, 2010, 184(12): 6891-6900.
- [12] Zhang X, Dong H, Wang F, et al. Mast cell deficiency protects mice from surgery-induced neuroinflammation. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 1921826.
- [13] Wang Y, Sha H, Zhou L, et al. The mast cell is an early activator of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and blood-brain barrier dysfunction in the hippocampus. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 8098439.
- [14] Khakh BS, McCarthy KD. Astrocyte calcium signaling: from observations to functions and the challenges therein. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(4): a020404.
- [15] Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017, 541(7638): 481-487.
- [16] 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.
- [17] Kubíčková L, Klusáková I, Dubový P. Bilateral activation of glial cells and cellular distribution of the chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the trigeminal subnucleus caudalis of trigeminal neuropathic pain model. *Histochem Cell Biol*, 2020, 153(4): 239-255.
- [18] Zhu S, Liu H, Sha H, et al. PERK and XBP1 differentially regulate CXCL10 and CCL2 production. *Exp Eye Res*, 2017, 155: 1-14.
- [19] Sheehan JJ, Zhou C, Gravanis I, et al. Proteolytic activation of monocyte chemoattractant protein-1 by plasmin underlies excitotoxic neurodegeneration in mice. *J Neurosci*, 2007, 27(7): 1738-1745.
- [20] Thirupathi A, Chang YZ. Brain iron metabolism and CNS diseases. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1173: 1-19.
- [21] McCarthy RC, Sosa JC, Gardeck AM, et al. Inflammation-induced iron transport and metabolism by brain microglia. *J Biol Chem*, 2018, 293(20): 7853-7863.
- [22] Gong L, Tian X, Zhou J, et al. Iron dyshomeostasis induces binding of APP to BACE1 for amyloid pathology, and impairs APP/Fpn1 complex in microglia; implication in pathogenesis of cerebral microbleeds. *Cell Transplant*, 2019, 28(8): 1009-1017.
- [23] Wu Z, Zhang M, Zhang Z, et al. Ratio of β -amyloid protein (A β) and Tau predicts the postoperative cognitive dysfunction on patients undergoing total hip/knee replacement surgery. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 878-884.
- [24] McCarthy RC, Sosa JC, Gardeck AM, et al. Inflammation-induced iron transport and metabolism by brain microglia. *J Biol Chem*, 2018, 293(20): 7853-7863.
- [25] Pan K, Li X, Chen Y, et al. Deferoxamine pre-treatment protects against postoperative cognitive dysfunction of aged rats by depressing microglial activation via ameliorating iron accumulation in hippocampus. *Neuropharmacology*, 2016, 111: 180-194.
- [26] Fine JM, Kosyakovsky J, Baillargeon AM, et al. Intranasal deferoxamine can improve memory in healthy C57 mice, suggesting a partially non-disease-specific pathway of functional neurologic improvement. *Brain Behav*, 2020, 10(3): e01536.
- [27] 付聪, 于欢, 陈云飞. 昼夜节律系统与成人昼夜节律睡眠觉醒障碍. *生理科学进展*, 2019, 50(1): 35-40.
- [28] Kyriacou CP, Hastings MH. Circadian clocks: genes, sleep, and cognition. *Trends Cogn Sci*, 2010, 14(6): 259-267.
- [29] Solís-Chagoyán H, Domínguez-Alonso A, Valdés-Tovar M, et al. Melatonin rescues the dendrite collapse induced by the oxidant toxin okadaic acid in organotypic cultures of rat hilar hippocampus. *Molecules*, 2020, 25(23): 5508.
- [30] 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.
- [31] Ni P, Dong H, Zhou Q, et al. Preoperative sleep disturbance exacerbates surgery-induced neuroinflammation and neuronal damage in aged mice. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 8301725.
- [32] Hou J, Shen Q, Wan X, et al. REM sleep deprivation-induced circadian clock gene abnormalities participate in hippocampal-dependent memory impairment by enhancing inflammation in rats undergoing sevoflurane inhalation. *Behav Brain Res*, 2019, 364: 167-176.
- [33] 徐钊, 张玉明, 杨瑞, 等. 术前连续髂筋膜间隙阻滞对老年髌骨骨折患者围术期睡眠质量及术后谵妄的影响. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(10): 953-957.

(收稿日期: 2020-12-28)