



小胶质细胞活化对术后认知功能障碍影响的研究进展

刘婧媛, 黄丽

引用本文:

刘婧媛,黄丽. 小胶质细胞活化对术后认知功能障碍影响的研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(5): 699-701.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.05.036>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

右美托咪定对老年肝癌病人术后炎症及认知功能的影响

Effect of dexmedetomidine on the postoperative cognitive function and inflammatory cytokines in elderly patients with cirrhosis

蚌埠医学院学报. 2021, 46(10): 1396-1399 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.018>

开颅与钻孔引流术治疗高血压性脑出血后颅内压变化及其与病人术后认知功能障碍的关联性研究

The intracranial pressure change in hypertensive cerebral hemorrhage patients treated with drilling and craniotomy drainage, and its correlation with postoperative cognitive dysfunction

蚌埠医学院学报. 2017, 42(10): 1359-1362 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.10.020>

右美托咪定对老年病人腹腔镜肠癌根治术血流动力学及术后早期认知功能的影响

Effect of dexmedetomidine on the intraoperative hemodynamics and early postoperative cognitive function in colorectal cancer elderly patients treated with laparoscopic surgery

蚌埠医学院学报. 2019, 44(3): 346-349,352 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.03.019>

颈部动脉迂曲和认知功能障碍的相关性研究

Study on the correlation of neck artery tortuosity and cognitive dysfunction

蚌埠医学院学报. 2018, 43(6): 723-725 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.06.008>

右美托咪定对冠状动脉旁路移植病人术后认知功能障碍的影响

Effect of different doses of dexmedetomidine on the postoperative cognitive dysfunction in patients treated with coronary artery bypass transplantation

蚌埠医学院学报. 2021, 46(12): 1698-1702 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.014>

小胶质细胞活化对术后认知功能障碍影响的研究进展

刘婧媛¹, 黄 丽²

[关键词] 术后认知功能障碍; 小胶质细胞; 神经炎症; 综述

[中图分类号] R 741 [文献标志码] A DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.05.036

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是一种记忆力、集中力和信息处理能力方面发生障碍及人格发生改变的神经受损疾病^[1-2]。临床资料显示, 手术麻醉清醒后发生认知功能障碍的现象并不罕见, 高龄病人身体各项机能衰退, 神经系统功能降低, 发生 POCD 的风险更高^[3]。POCD 将增加病人的住院时间和医疗费用, 甚至将增加病人围手术期的死亡率。POCD 的发生受多种因素影响, 如病人自身因素和手术麻醉因素等, 但其病理机制尚不明确, 现有中枢神经炎症、神经细胞凋亡等多个假说, 近年来中枢神经炎症假说倍受重视, 被认为在 POCD 发生发展中起重要作用^[4-5]。中枢常驻免疫细胞——小胶质细胞的活化与 POCD 密切相关, 本文将总结近年来的相关研究进展, 具体讨论小胶质细胞活化对 POCD 的影响及机制, 探讨其可能的发生机制及干预治疗的新方法。

1 小胶质细胞

1.1 小胶质细胞的生理特性 作为中枢神经系统中最小的一类胶质细胞, 小胶质细胞胞体小且具有很强的可塑性, 是神经组织中唯一来源于中胚层的细胞, 起到支持和营养中枢神经系统的作用。小胶质细胞发源于卵黄囊, 形成于胚胎期并开始不断增殖和自我更新, 以保持总体细胞数量的稳定^[6]。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻免疫细胞, 具有维持脑内环境稳定和正常脑功能、促进脑的发育等作用^[6]。小胶质细胞在正常生理情况下处于静息状态, 呈短棒状, 伸出数支突起, 并由其突起的不断伸缩监测周围环境变化, 吞噬脑内凋亡的神经元以维持中枢神经系统内环境的稳定^[7]。

1.2 小胶质细胞活化的双重作用 病原体相关分子模式、损伤相关分子模式和各种促炎性介质等可共同激活小胶质细胞, 使其释放细胞因子、炎症因子、一氧化氮(NO)等物质, 增强小胶质细胞的吞噬功能, 有助于清除凋亡的神经元和侵入的微生物^[8]。在手术麻醉的刺激下, 小胶质细胞可迅速被激活, 并增殖、迁移至病变区域, 其胞体变大、突起缩短变粗

或消失, 从分支状转变成圆形或“阿米巴样”^[9]。不同环境下小胶质细胞可以激活并活化为不同的形式, 中枢神经系统中小胶质细胞的活化按其表型和功能主要分为两种类型: (1) M1 型活化, 可由干扰素(IFN- γ)和脂多糖等物质诱导产生^[10]。此种形式会过度表达炎症因子和活性氧(ROS)、NO等^[11]; 研究^[12]证实 M1 型小胶质细胞具有神经毒性。(2) M2 型活化, 由抗炎因子白细胞介素(IL)-4 和 IL-13 等诱导产生, 特征是释放抗炎因子、细胞生长因子、神经营养因子, 从而起到一定的抗炎与神经保护作用^[11,13], 且上述两型小胶质细胞在一定条件下可相互转化^[14]。故活化的小胶质细胞除了具有保护神经作用外, 也可能具有一定的神经毒性。近年来有学者认为, 小胶质细胞活化的类型可被进一步细分, 释放抗炎因子和神经营养因子的 M2 表型可被视为有 M2a、M2b 和 M2c 3 种亚型^[15]。

1.3 小胶质细胞和星形胶质细胞相互作用 在手术麻醉的刺激下, 小胶质细胞和星形胶质细胞先后被激活, 二者的迅速活化及其相互作用在 POCD 中的影响不可忽视。作为中枢神经系统常驻免疫细胞, 星形胶质细胞是哺乳动物脑内分布最广泛的一类细胞, 占其细胞总数的 20%~40%^[16]。在受到感染、创伤、折叠错误的蛋白质积累和神经毒性等损伤后, 星形胶质细胞的形态与功能发生改变, 形成反应性星形胶质细胞, 其不仅能产生 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子, 同时可增加 ROS 的产生, 导致神经退化甚至凋亡坏死, 启动和促进围术期神经认知紊乱中的炎症反应过程^[17]。同时, 过度活化的小胶质细胞能释放促炎症细胞介质, 加重炎症反应, 进一步损伤组织^[18]。小胶质细胞和星形胶质细胞间具有协同和拮抗两种作用。现有研究^[19-20]表明, 小胶质细胞和星形胶质细胞之间的协同和拮抗作用可以分别产生促炎和抗炎的双重作用, 产生神经毒性作用或保护作用, 维持突触的可塑性。根据上述研究结果, 在 POCD 的发生发展过程中, 小胶质细胞和星形胶质细胞之间的协同作用大于拮抗作用, 也就是说协同作用更占优势。然而, POCD 过程中两种细胞的协同作用更占优势的具体机制尚不完全明确, 需要我们进一步探讨。

2 小胶质细胞活化与 POCD

2.1 小胶质细胞与 POCD 的相关性 小胶质细胞是中枢神经系统重要的免疫效应细胞, 它可释放多种具有促炎、免疫调节等作用的因子和化合物, 在神经炎症反应过程中的作用举足轻重。活化的小胶质细胞能够发挥一定的神经保护作用, 如吞噬细胞碎片、分泌抗炎因子和神经营养因子^[6]。海

[收稿日期] 2021-02-02 [修回日期] 2021-05-17

[基金项目] 安徽省高校自然科学基金项目(KJ2019A0324); 安徽省大学生创新创业计划项目(S202010367100)

[作者单位] 蚌埠医学院 1. 临床医学院, 2. 基础医学院, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 刘婧媛(1999-), 女, 学生。

[通信作者] 黄 丽, 硕士研究生导师, 副教授. E-mail: zi05@163.com

马是位于大脑丘脑和内侧颞叶之间的特殊脑区,因形似海马而得名。海马在学习活动和长期记忆的形成过程中有着明确的作用,其内包含多种模式识别受体,因此,容易受到增多的炎症介质的有害影响,导致认知功能障碍。PLX5622 是一种高选择性的集落刺激因子-1 受体抑制剂,FENG 等^[21] 使用含 PLX5622 的饮食喂养成年小鼠,显著消耗了海马区小胶质细胞的数量,进行拟围手术期创伤处理后,PLX5622 饮食处理小鼠较正常饮食小鼠海马区的神经炎症反应轻且认知功能恢复更快。提示位于大脑海马区域的小胶质细胞的活化及其介导的炎症反应与 POCD 发生密切相关。

2.2 小胶质细胞介导的炎症反应在 POCD 中的作用机制
手术麻醉对机体带来的伤害性刺激可导致周围组织炎症因子水平升高,小胶质细胞发生形态改变,产生中枢神经系统内 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子,以及其他信号分子和某些氧化物^[22]。CIBELLI 等^[23] 研究发现,手术及麻醉引起的小鼠海马认知功能损伤与炎症因子(IL-1)含量增加及小胶质细胞的活化密切相关,在敲除小鼠的 IL-1 受体基因后,其神经炎症反应明显减轻,认知功能也明显得到改善。另有文献^[24-26] 提示,核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,Toll 样受体(TLR)4 等介导的炎症通路也有参与小胶质细胞介导的炎症反应。单核-巨噬细胞表面的 A 类清道夫受体(SR-A)可激活 NF- κ B 促进小胶质细胞向 M1 表型极化,使 M1 型小胶质细胞的含量迅速增加,加重神经炎症反应和脑损伤,被敲除 SR-A 受体基因的小鼠炎症反应明显减轻,脑损伤的预后好于没有敲除该受体的小鼠^[27-28]。围手术期损伤组织和凋亡细胞可释放大量细胞内物质,引起小胶质细胞内 TLR4 激活,从而促进小胶质细胞的活化,其中,血红素可促进 TLR4 表达上调并大量激活,作用于下游髓样分化因子/TIR 结构域衔接蛋白(MyD 88/TRIF)信号通路,诱导核因子活化,促进小胶质细胞分泌 IL-6 等促炎因子,引发炎症损伤^[29-30]。

2.3 手术麻醉与小胶质细胞活化及 POCD 的关系
手术对 POCD 的影响主要在于手术类型等方面,心脏手术后 POCD 发生率居高不下,作为心脏手术中的高级生命支持手段,体外循环术后 POCD 的发生率高达 60% 以上。杞春侠等^[31] 在研究中发现,体外循环过程中微血栓所致海马 CA3 区缺血缺氧可诱导该部位小胶质细胞的活化及神经炎症的进展,导致 CA3 区神经元的损伤,最终出现 POCD 的相关症状。 β -淀粉样蛋白(A β)是体内 β -淀粉样前体蛋白的一种正常代谢产物,沉积于小胶质细胞内的 A β 激活炎症小体 NLRP3,增加炎症细胞因子的释放,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等^[32-33]。李智等^[34] 在 120 例老年脊柱手术病人的随机对照试验中发现,围术期使用中、大剂量右美托咪定(DEX)干预可显著减少 A β 分泌,调节手术创伤应激产生的相关神经炎症,显著减少老年病人 POCD 的发生率。另有研究^[35] 发现,瑞芬太尼可在宫颈癌根治术后早期唤醒病人,其导致的应激反应和炎症反应较芬太尼小,病人 POCD 发生率较低。

3 POCD 治疗新靶点

在手术及麻醉的刺激下,M1 型和 M2 型活化的小胶质

细胞平衡被打破,因此,调控其极化平衡、抑制其毒性、增强其神经保护功能,是改善 POCD 治疗的新策略^[36]。法舒地尔、米诺环素等化学药物具有较强的穿越血脑屏障的能力,可作用于去甲基化酶 JMJD3,促进小胶质细胞向具有抗炎作用的 M2 型极化态转变。陈晓燕等^[38] 发现白藜芦醇(RSV)能通过调节海马中小胶质细胞的极化状态来改善 APP/PS1 小鼠的认知功能,海马促炎因子 IL-1 β 和 IL-6 表达明显降低,其机制可能与其促使海马小胶质细胞向 M2 型极化进而减轻炎症损伤有关。有研究^[39] 发现,栝楼桂枝汤可抑制小胶质细胞的过度活化,减少炎症因子的释放,减轻大鼠脑缺血再灌注损伤后的炎症反应,具有抗缺血后神经元的凋亡,减轻脑组织损伤的作用。同时,近年来研究^[40] 证实,采用干预手段,比如壳多糖酶处理,可通过使小胶质细胞向 M2 型转化改善对阿尔兹海默病大鼠的认知功能障碍。以上研究也进一步证实了通过调节小胶质细胞的极化水平可在调节炎症反应、改善认知功能和减轻脑组织损伤中起重要作用,从而为 POCD 的治疗策略提供新靶点。

综上,目前认为,小胶质细胞的活化在 POCD 的发生发展中发挥关键作用。小胶质细胞在不同的刺激下活化为不同的表型(M1 型、M2 型),且两种表型间可以相互转化。M1 与 M2 型小胶质细胞之间的转化失衡、功能失调及其所导致的机体促炎和抗炎状态的平衡被打破有助于解释 POCD 的发生机制。调节并干预小胶质细胞活化表型的数量和功能及其介导的有关炎症反应通路可成为临床上防治 POCD 的新思路。

[参 考 文 献]

- [1] BATISTAKI C, RIGA M, ZAFEIROPOULOU F, *et al.* Effect of sugammadex versus neostigmine/atropine combination on postoperative cognitive dysfunction after elective surgery [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2017, 45(5): 581.
- [2] CHEN L, DONG R, LU Y, *et al.* MicroRNA-146a protects against cognitive decline induced by surgical trauma by suppressing hippocampal neuroinflammation in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 78: 188.
- [3] EVERED L, SILBERT B, KNOPMAN DS, *et al.* Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018 [J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(5): 1189.
- [4] ALAM A, HANA Z, JIN Z, *et al.* Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment [J]. *EBioMedicine*, 2018, 37: 547.
- [5] KAWANO T, YAMANAKA D, AOYAMA B, *et al.* Involvement of acute neuroinflammation in postoperative delirium-like cognitive deficits in rats [J]. *J Anesth*, 2018, 32(4): 506.
- [6] ASKEW K, LI K, OLMOS-ALONSO A, *et al.* Coupled proliferation and apoptosis maintain the rapid turnover of microglia in the adult brain [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(2): 391.
- [7] CHERRY JD, OLSCHOWKA JA, O' BANION MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 98.
- [8] GLASS CK, SAIJO K, WINNER B, *et al.* Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 918.

- [9] LIU R, LIAO XY, PAN MX, *et al.* Glycine exhibits neuroprotective effects in ischemic stroke in rats through the inhibition of M1 microglial polarization via the NF- κ B p65/Hif-1 α signaling pathway[J]. *J Immunol*, 2019, 202(6):1704.
- [10] LISI L, STIGLIANO E, LAURIOLA L, *et al.* Proinflammatory-activated glioma cells induce a switch in microglial polarization and activation status, from a predominant M2b phenotype to a mixture of M1 and M2a/B polarized cells[J]. *ASN Neuro*, 2014, 6(3):171.
- [11] 李广黔, 范丹. 术后认知功能障碍与中枢神经炎症相关机制研究进展[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(1):195.
- [12] SHAERZADEH F, STREIT WJ, HEYSIATTALAB S, *et al.* Methamphetamine neurotoxicity, microglia, and neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):341.
- [13] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35:441.
- [14] 曹飞, 王琴琴. 小胶质细胞介导的神经炎症在帕金森病发生发展中的作用[J]. *济宁医学院学报*, 2019, 42(4):289.
- [15] QIU Z, LU P, WANG K, *et al.* Dexmedetomidine inhibits neuroinflammation by altering microglial M1/M2 polarization through MAPK/ERK pathway[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(2):345.
- [16] ZHOU B, ZUO YX, JIANG RT. Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(6):665.
- [17] NEAL M, RICHARDSON JR. Epigenetic regulation of astrocyte function in neuroinflammation and neurodegeneration[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(2):432.
- [18] ZHAO H, WANG Q, CHENG X, *et al.* Inhibitive effect of resveratrol on the inflammation in cultured astrocytes and microglia induced by A β 1-42[J]. *Neuroscience*, 2018, 379:390.
- [19] WEINHARD L, DI BARTOLOMEI G, BOLASCO G, *et al.* Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1228.
- [20] VAINCHTEIN ID, CHIN G, CHO FS, *et al.* Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development[J]. *Science*, 2018, 359(6381):1269.
- [21] FENG X, JOPSON TD, PALADINI MS, *et al.* Colony-stimulating factor 1 receptor blockade prevents fractionated whole-brain irradiation-induced memory deficits[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):215.
- [22] NORDEN DM, GODBOUT JP. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013, 39(1):19.
- [23] CIBELLI M, FIDALGO AR, TERRANDO N, *et al.* Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(3):360.
- [24] QI G, MI Y, FAN R, *et al.* Nobiletin protects against systemic inflammation-stimulated memory impairment via MAPK and NF- κ B signaling pathways[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(18):5122.
- [25] SN S, PANDURANGI J, MURUMALLA R, *et al.* Small molecule modulator of aggrephagy regulates neuroinflammation to curb pathogenesis of neurodegeneration[J]. *EBioMedicine*, 2019, 50:260.
- [26] YAMANAKA D, KAWANO T, NISHIGAKI A, *et al.* Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats[J]. *J Anesth*, 2017, 31(1):25.
- [27] 齐亚南, 郭大志, 潘树义. 小胶质细胞在脑缺血再灌注损伤中的作用[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(26):26.
- [28] XU Y, QIAN L, ZONG G, *et al.* Class A scavenger receptor promotes cerebral ischemic injury by pivoting microglia/macrophage polarization[J]. *Neuroscience*, 2012, 218:35.
- [29] MA CX, YIN WN, CAI BW, *et al.* Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B signaling detected in brain after early subarachnoid hemorrhage[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(13):1575.
- [30] LIN S, YIN Q, ZHONG Q, *et al.* Heme activates TLR4-mediated inflammatory injury via MyD88/TRIF signaling pathway in intracerebral hemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:46.
- [31] 杞春伏, 肖应丽, 黄瀚. 大鼠体外循环术后认知功能障碍与海马缺氧关联机制的研究[J]. *遵义医科大学学报*, 2020, 43(6):679.
- [32] ELSHERBINI A, KIROV AS, DINKINS MB, *et al.* Association of A β with ceramide-enriched astrosomes mediates A β neurotoxicity[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1):60.
- [33] KOTEKAR N, SHENKAR A, NAGARAJ R. Postoperative cognitive dysfunction-current preventive strategies[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13:2267.
- [34] 李智, 李虎, 姚尚龙, 等. 右美托咪定剂量对老年脊柱手术患者术后认知功能障碍发生率及 A β 和细胞因子水平的影响: 120 例随机对照试验[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(4):600.
- [35] LU XY, CHEN M, CHEN DH, *et al.* Remifentanyl on T lymphocytes, cognitive function and inflammatory cytokines of patients undergoing radical surgery for cervical cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9):2854.
- [36] SU XQ, WANG XY, GONG FT, *et al.* Oral treatment with glycyrrhizin inhibits NLRP3 inflammasome activation and promotes microglial M2 polarization after traumatic spinal cord injury[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 158:1.
- [37] FU PC, TANG RH, YU ZY, *et al.* The Rho-associated kinase inhibitors Y27632 and fasudil promote microglial migration in the spinal cord via the ERK signaling pathway[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(4):677.
- [38] 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[J]. *重庆医学*, 2021, 50(9):1441.
- [39] 谢凤帆, 张玉琴, 赖文芳, 等. 栝楼桂枝汤通过抑制小胶质细胞活化改善大鼠脑缺血/再灌注损伤[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(5):703.
- [40] XIAO Q, YU W, TIAN Q, *et al.* Chitinase1 contributed to a potential protection via microglia polarization and A β oligomer reduction in D-galactose and aluminum-induced rat model with cognitive impairments[J]. *Neuroscience*, 2017, 355:61.