

· 综 述 ·

丙泊酚导致围手术期神经认知障碍机制的研究进展*

田 雅 综述,戴中亮[△]审校

(暨南大学第二临床医学院,广东 深圳 518020)

[摘要] 围手术期神经认知障碍(PND)是手术麻醉后出现的中枢神经系统并发症,严重影响患者的生活质量,但其病因及发病机制尚未完全阐明。丙泊酚是目前临床麻醉中使用最广泛的静脉麻醉剂,已有研究表明,丙泊酚在 PND 的发生及发展中具有重要作用。因此,该文对近年来丙泊酚导致 PND 机制的研究进行综述,为防治 PND 提供新的思路。

[关键词] 围手术期神经认知障碍; 丙泊酚; 海马; 线粒体; 自噬; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.04.020 中图法分类号:R614.2

文章编号:1009-5519(2023)04-0624-05 文献标识码:A

Research progress on the mechanism of perioperative neurocognitive disorders induced by propofol*

TIAN Ya, DAI Zhongliang[△]

(The Second Medical College of Jinan University, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

[Abstract] Perioperative neurocognitive disorders(PND) is a complication of the central nervous system after surgical anesthesia, which can threaten the life quality of patients. However, its etiology and mechanism are still unclear. Propofol is the most widely used intravenous anesthetic in clinical anesthesia at present. Previous studies have shown that propofol plays an important role in the occurrence and development of PND. Therefore, this paper reviewed the research on the mechanism of PND induced by propofol in recent years, and provided new ideas for the prevention and treatment of PND.

[Key words] Perioperative neurocognitive disorders; Propofol; Hippocampus; Mitochondria; Autophagy; Review

围手术期神经认知障碍(PND)是麻醉和(或)手术引起的常见神经精神并发症,随着年龄增长,发病率也越来越高,严重威胁患者,尤其是老年人的生活质量^[1-2]。随着当今外科手术及麻醉学的发展,PND 在全世界受到越来越多的关注。丙泊酚是一种短效静脉全身麻醉剂,其主要在肝脏中迅速代谢,通过尿液排泄,停药后患者可较快恢复意识,无明显的蓄积作用^[3]。目前在临床中常用于全身麻醉诱导维持、外科手术及诊断时的清醒镇静,以及重症监护患者辅助通气治疗时的镇静^[4]。近年来大量研究表明,丙泊酚能够导致 PND^[5-6]。因此,本文对丙泊酚导致 PND 机制的研究进展进行综述。

1 PND 的概况

2018 年,多学科专家组在手术和麻醉相关认知改变的命名建议中推荐使用“围手术期神经认知障碍

(PND)”这一术语来描述患者围手术期的认知功能改变。PND 包括术后认知功能障碍(POCD)和术后谵妄(POD)^[7]。PND 是一种以记忆力受损、信息处理能力下降和注意力降低等为特征的并发症,同时伴随着情绪和个性的变化。越来越多的研究证实,PND 与日常活动减少、增加对社会支持的依赖及死亡率增加有关^[8]。PND 的严重程度因人而异,认知功能的变化可能持续几天、几个月或几年,多数患者认知功能的改变是短暂的,可以恢复到正常水平,但仍然有少部分患者的认知功能改变可以持续较长时间,甚至有进一步恶化的可能^[7,9]。长期存在的 PND 可损害患者生存的持久性。目前诊断 PND 没有统一的标准,主要依靠神经心理学测试量表进行评估,包括建议精神状态检查(MMSE)、蒙特利尔认知评估(MoCA)、韦氏成人智力量表(WAIS)等^[10]。PND 是手术麻醉后

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81703263)。

[△] 通信作者, E-mail: daizhongliang@jnu.edu.cn。

常见的并发症,随着持续时间的延长,将会影响患者术后恢复质量,延长住院时间,给家庭和社会带来严重的经济负担,已然成为当今社会日趋严重的医学问题和社会问题。

2 丙泊酚对 PND 的可能影响机制

2.1 丙泊酚对 Tau 蛋白、 β -淀粉样蛋白(A β)的影响

Tau 蛋白属于微管相关蛋白家族,主要在中枢神经系统的神经元中表达,微管蛋白紧密结合作为微管组装的亚基,进而形成微管^[11]。大多数微管处于动态组装和去组装状态,在维持细胞形态、轴突物质运输等方面至关重要,Tau 蛋白的异常磷酸化破坏了这一过程,因此可能导致突触传递功能障碍及神经元死亡^[12]。ZHENG 等^[13]建立丙泊酚麻醉大鼠模型,发现大鼠海马中磷酸化的 Tau 蛋白(p-Tau)表达更高,海马中糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)、c-caspase-3 蛋白和 mRNA 表达均上调,由此认为丙泊酚诱导大鼠认知功能障碍可能与 Tau 蛋白的过度磷酸化有关,导致神经元细胞重新进入细胞周期,继而引发细胞凋亡。HUANG 等^[14]研究表明,持续暴露于丙泊酚的大鼠通过激活 GSK-3 β 和蛋白磷酸酶 2A(PP2A)机制诱导海马 Tau 蛋白过度磷酸化,进而影响认知功能。有研究表明,肥胖大鼠在丙泊酚暴露后可引起海马神经细胞凋亡、 β -catenin 核转位增加及 Tau 蛋白磷酸化显著增加,从而损伤认知功能^[15]。淀粉样前体蛋白(APP)及其裂解产物 A β 在突触、记忆丧失、细胞凋亡中发挥重要作用,APP 是一种广泛存在于全身组织细胞上的单次跨膜蛋白,其经蛋白酶裂解后会产生具有毒性作用的 A β ,A β 影响神经传递、轴突运输、信号级联、细胞器功能等,导致突触丢失和神经递质释放功能障碍^[16-17]。有文献表明,早期母体大鼠接受丙泊酚全身麻醉可促使 A β 及白细胞介素 1 β (IL-1 β)积累,进而导致子代大鼠大脑发育不良,记忆功能受损^[18]。陈娴等^[19]研究指出,麻醉剂量丙泊酚可以损害高血脂老年大鼠空间学习记忆能力,其机制可能与 A β 聚集密切相关。综上所述,丙泊酚促使 A β 沉积及 Tau 蛋白磷酸化,对认知功能产生影响。

2.2 丙泊酚对海马突触可塑性的影响及可能机制

突触可塑性是指神经元突触连接长时间改变的能力,是神经元间信息传递的重要生理调控机制^[20]。长时程增强作用(LTP)作为突触可塑性的研究模型和细胞基础,也是海马学习和记忆形成的机制,取决于神经元细胞内钙离子浓度增加,进而激活多种酶信号级联途径^[21]。研究表明,丙泊酚可抑制海马 CA1 区 LTP,抑制海马区突触可塑性的产生,导致学习记

忆功能减退^[22]。突触结构的变化是突触可塑性改变的重要指标,p38MAPK-MK2 信号通路通过控制 AMPA 受体(α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体)转运和树突棘形态而影响突触可塑性,这种信号传导的破坏可能在介导中枢神经系统认知功能障碍中起重要作用^[23]。有研究指出,多次丙泊酚暴露会导致持续性的神经元凋亡,突触缺失和长期的认知障碍^[24]。丙泊酚通过抑制环腺苷酸反应元件结合蛋白(CREB)的激活,降低海马中脑源性神经营养因子(BDNF)和 Bcl-2 促生存因子的转录,诱导未成熟海马神经元凋亡,降低神经元细胞活力^[25-26]。 γ -氨基丁酸(GABA)是中枢神经系统中一种重要的抑制性神经递质,GABA 受体至少有 3 种类型:离子型通道 GABA-A、GABA-C 受体及代谢型 GABA-B 受体。丙泊酚的作用靶点主要是海马 CA1 区神经元 GABA-A 受体的 β 3 亚基,导致细胞膜对氯离子的通透性增加,产生抑制性突触后电位(IPSP),继而引起神经元抑制^[27-28]。N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)包括 NMDAR1(NR1)、NMDAR2(NR2A-D)及 NMDAR3(NR3A-B),是离子型谷氨酸受体的一个亚型,在神经系统发育过程中发挥重要的生理作用,是学习记忆过程中突触传递可塑性的重要机制^[29-30]。最近研究表明,孕中期大鼠实施丙泊酚麻醉可致子代大鼠前额皮质 NMDAR 亚单位 NR1、NR2A、NR2B 及突触后致密蛋白-95(PSD-95)表达均降低,神经细胞凋亡增加及增殖减少,同时减少海马 CA1 和 CA3 锥体神经元树突分支的数量和长度,继而影响突触可塑性,提示丙泊酚可通过下调发育期大脑海马细胞 NMDAR 不同亚基的表达,产生神经毒性^[31]。由此看出,丙泊酚抑制海马区突触可塑性的产生,从而影响认知功能。

2.3 丙泊酚对线粒体膜通透性及膜电位影响导致认知功能障碍

线粒体是一种具有 2 层膜的细胞器,是真核生物进行能量代谢的主要场所,在细胞增殖、凋亡、维持氧化还原状态等方面起着重要作用^[32]。在各种凋亡信号作用下,线粒体会发生结构及功能变化,线粒体通透性转换孔开放过度,导致膜电位下降、跨膜电位损耗,引起各种凋亡因子从线粒体释放到细胞质中,启动凋亡程序,最终引起细胞凋亡^[33]。梅静等^[34]研究表明,孕早期大鼠丙泊酚暴露后子代大鼠海马神经元及线粒体数量减少,出现线粒体空泡,损害子代大鼠学习和记忆功能。同样,孙茫^[15]研究表明,肥胖情况下丙泊酚暴露大鼠线粒体形态肿胀、空泡样变性,甚至破碎,抗凋亡指标 Bcl-2/Bax 值进一步降低,海马细胞凋亡显著增加,继而损伤认知功能。线

粒体膜电位是线粒体活性指标,在腺苷三磷酸(ATP)产生、氧化还原、信号转导和代谢等方面发挥重要作用^[35]。线粒体膜内外的电势差改变是引起神经元凋亡的重要环节^[36]。研究表明,丙泊酚通过线粒体膜电位的损耗、线粒体氧化磷酸化功能障碍等机制促进了 caspase-9 和 caspase-3 等激活,继而激活细胞凋亡通路^[37]。在全身麻醉和手术的强应激后,氧自由基的产生加快,超高的氧化应激水平使神经元线粒体膜通透性转换孔保持持续开放状态,线粒体膜电位下降,影响线粒体功能、自由基产生和神经元凋亡,导致 POCD^[38-39]。上述研究表明,丙泊酚通过影响线粒体膜通透性及膜电位等途径,导致认知功能障碍。

2.4 丙泊酚通过细胞自噬途径影响认知功能 自噬是一种保守的细胞内过程,主要对蛋白质和细胞器等大分子物质封装并运送到溶酶体中进行降解^[40]。有研究表明,细胞自噬不仅对神经健康至关重要,而且对发育和神经退行性变过程有直接影响^[41-42]。因此,细胞自噬在大脑细胞稳态的维持中起着至关重要的作用。自噬是细胞自我防御和应激调控的重要机制,能在细胞稳态、衰老、免疫、肿瘤发生及神经退行性疾病等多种生理病理过程中发挥重要作用^[43-44]。常成等^[45]研究发现,丙泊酚麻醉使新生大鼠海马 LC3B 和 Beclin-1 表达上调,逃避潜伏期延长,目标象限停留时间百分比降低。因此,丙泊酚麻醉导致新生大鼠远期认知功能障碍的机制可能与其促进海马神经元自噬有关。在另一项研究中表明,丙泊酚麻醉 4 h 后可通过抑制海马自噬而显著影响认知功能^[46]。最近有研究指出,丙泊酚可以抑制 HT22 细胞的活性,增加乳酸脱氢酶释放和 caspase-3 活性,诱导细胞凋亡和自噬,进而导致长期的神经认知障碍^[47]。由此看出,丙泊酚通过调控细胞自噬,进而影响认知功能。

3 小结与展望

丙泊酚与 PND 有着密切的关系,丙泊酚可以通过诱导 Tau 蛋白的过度磷酸化、抑制海马区突触可塑性的产生、引起跨膜电位损耗、调节细胞自噬等途径导致 PND。因此,在临床工作中,临床麻醉医生应该根据患者个体化的情况,使用最低有效剂量的麻醉药物,将不良反应降到最低。目前,对认知功能障碍研究多集中于动物试验,临床人体试验较少,今后应开展更多的临床研究,为预防 PND 发生及发展提供更强有力的证据。本文仅从丙泊酚影响 PND 机制进行探讨,然而在临床中,影响 PND 的因素有很多,如高龄、手术类型、既往基础疾病史等。患者进行手术治疗,往往合并病理生理的改变,同时麻醉中不止使用丙泊酚单一药物,复合麻醉对 PND 的影响还有待探

讨研究。未来有待于开展进一步的研究,最终阐明,丙泊酚对 PND 的具体机制,从而制定有效的干预和防治措施,改善患者预后及生存质量。

参考文献

- [1] LV G Y, LI C G, WANG W W, et al. Silencing SP1 alleviated sevoflurane-induced POCD development via cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(9): 2082-2090.
- [2] LIN X, CHEN Y, ZHANG P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 130:110791.
- [3] LUNDSTRÖM S, TWYCCROSS R, MIHALYO M, et al. Propofol[J]. *Pain Symptom Manage*, 2010, 40(3):466-470.
- [4] PEREIRA J V, SANJANWALA R M, MOHAMMED M K, et al. The impact of perioperative dexmedetomidine in reducing postoperative delirium among older adult patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37(2):121-131.
- [5] DING F, WANG X, ZHANG L, et al. Effect of propofol-based total intravenous anesthesia on postoperative cognitive function and sleep quality in elderly patients[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(7):e14266.
- [6] FRIESEN J H P. Propofol induction; Normalizing the dose in morbidly obese patients[J]. *Can J Anaesth*, 2017, 64(5):456-460.
- [7] EVERED L, SILBERT B, KNOPMAN D S, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery—2018[J]. *Br J Anesth*, 2018, 121(5):1005-1012.
- [8] ORHUN G, SUNGUR Z, KOLTUKA K, et al. Comparison of epidural analgesia combined to general anesthesia and general anesthesia for postoperative cognitive dysfunction in elderly patients[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2020, 26(1):30-36.
- [9] TASBIHGOU S R, ABSALOM A R. Postoperative neurocognitive disorders[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2021, 74(1):15-22.

- [10] HUANG C, JOHAN M, ISMAIL G, et al. Exploring postoperative cognitive dysfunction and delirium in noncardiac surgery using MRI: A systematic review[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 1281657.
- [11] BUEE L, BUSSIERE T, BUEE-SCHERRER V, et al. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders[J]. *Brain Res Rev*, 2000, 33(1): 95-130.
- [12] BRUNELLO C A, MEREZHKO M, URONEN R L, et al. Mechanisms of secretion and spreading of pathological tau protein[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1721-1744.
- [13] ZHENG H B, FU Y T, WANG G, et al. Hyperphosphorylation of protein Tau in hippocampus may cause cognitive dysfunction of propofol-anesthetized rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(11): 3577-3585.
- [14] HUANG C, NG T W, HO Y S, et al. Effect of continuous propofol infusion in rat on tau phosphorylation with or without temperature control[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51(1): 213-226.
- [15] 孙茫. 丙泊酚与肥胖对认知功能影响的相关性及其机制的实验研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [16] GUO Y, WANG Q, CHEN S, et al. Functions of amyloid precursor protein in metabolic diseases[J]. *Metabolism*, 2021, 115(1): 154454.
- [17] ITTNER L M, GÖTZ J. Amyloid- β and tau: A toxic pas de deux in Alzheimer's disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(2): 65-72.
- [18] YU X, MA F, CAO X, et al. Effects of the application of general anesthesia with propofol during the early stage of pregnancy on brain development and function of SD rat offspring and the intervention of DHA[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(11): 1008-1014.
- [19] 陈娴, 孙清, 朱玉民, 等. 丙泊酚对高血脂老年大鼠认知功能的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(12): 1070-1073.
- [20] DIERING G H, HUGANIR R L. The AMPA Receptor code of synaptic plasticity[J]. *Neuron*, 2018, 100(2): 314-329.
- [21] BEAMER E, CORRÉA S A L. The p38MAPK-MK2 signaling axis as a critical link between inflammation and synaptic transmission [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 635636.
- [22] GAO J, PENG S, XIANG S, et al. Repeated exposure to propofol impairs spatial learning, inhibits LTP and reduces CaMK II α in young rats [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 560: 62-66.
- [23] TORRES D, CARDENAS F P. Synaptic plasticity in Alzheimer's disease and healthy aging [J]. *Rev Neurosci*, 2020, 31(3): 245-268.
- [24] CHEN B, DENG X, WANG B, et al. Persistent neuronal apoptosis and synaptic loss induced by multiple but not single exposure of propofol contribute to long-term cognitive dysfunction in neonatal rats[J]. *J Toxicol Sci*, 2016, 41(5): 627-636.
- [25] WEI Y, HU J, LIANG Y, et al. Dexmedetomidine pretreatment attenuates propofol-induced neurotoxicity in neuronal cultures from the rat hippocampus[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3413-3420.
- [26] IMPEY S, MCCORKLE S R, CHAMOLSTAD H, et al. Defining the CREB regulon: A genome-wide analysis of transcription factor regulatory regions [J]. *Cell*, 2004, 119(7): 1041-1054.
- [27] XING Y, LI K, JIAO Y, et al. Propofol causes consciousness loss by affecting GABA: A receptor in the nucleus basalis of rats[J]. *Behav Neurol*, 2020, 2020: 9370891.
- [28] KREUZER M, BUTOVAS S, PAUL S G, et al. Propofol affects cortico-hippocampal interactions via $\beta 3$ subunit-containing GABAA receptors[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5844.
- [29] ADELL A. Brain NMDA receptors in schizophrenia and depression [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 947.
- [30] BABAEI P. NMDA and AMPA receptors dysregulation in Alzheimer's disease [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908: 174310.
- [31] CHEN D, QI X, ZHUANG R, et al. Prenatal propofol exposure downregulates NMDA receptor expression and causes cognitive and emotional disorders in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 843: 268-276.

- [32] ABATE M, FESTA A, FALCO M, et al. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98:139-153.
- [33] BOCK F J, TAIT S. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2):85-100.
- [34] 梅静, 张雯. 丙泊酚通过组蛋白脱乙酰酶 2/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/N-甲基-D-天冬氨酸-2B 受体信号通路对子代大鼠学习和记忆功能的影响[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(11):61-66.
- [35] AL-ZUBAIDI U, LIU J, CINAR O, et al. The spatio-temporal dynamics of mitochondrial membrane potential during oocyte maturation[J]. *Mol Hum Reprod*, 2019, 25(11):695-705.
- [36] LIU Y, MA L, GAO M, et al. Dexmedetomidine reduces postoperative delirium after joint replacement in elderly patients with mild cognitive impairment[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28(4):729-736.
- [37] SUMI C, OKAMOTO A, TANAKA H, et al. Propofol induces a metabolic switch to glycolysis and cell death in a mitochondrial electron transport chain-dependent manner[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2):e0192796.
- [38] CHEN J, SHEN N, DUAN X, et al. An investigation of the mechanism of dexmedetomidine in improving postoperative cognitive dysfunction from the perspectives of alleviating neuronal mitochondrial membrane oxidative stress and electrophysiological dysfunction[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2):2037-2043.
- [39] THOMPSON J W, NARAYANAN S V, KORONOWSKI K B, et al. Signaling pathways leading to ischemic mitochondrial neuroprotection[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2015, 47(1/2):101-110.
- [40] WONG S Q, KUMAR A V, MILLS J, et al. Autophagy in aging and longevity[J]. *Hum Genet*, 2020, 139(3):277-290.
- [41] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases[J]. *EMBO J*, 2021, 40(19):e108863.
- [42] YANG N, LI Z, HAN D, et al. Autophagy prevents hippocampal α -synuclein oligomerization and early cognitive dysfunction after anesthesia/surgery in aged rats[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8):7262-7281.
- [43] CAO W, LI J, YANG K, et al. An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress[J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(3):304-322.
- [44] LIZAMA B N, CHU C T. Neuronal autophagy and mitophagy in Parkinson's disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 82:100972.
- [45] 常成, 彭丽佳, 罗靖, 等. 丙泊酚麻醉对新生大鼠海马神经元自噬的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(6):669-671.
- [46] YANG N, LI L, LI Z, et al. Protective effect of dapsone on cognitive impairment induced by propofol involves hippocampal autophagy[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 649:85-92.
- [47] ZHANG T, JI D, SUN J, et al. NPAS4 suppresses propofol-induced neurotoxicity by inhibiting autophagy in hippocampal neuronal cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 711:109018.

(收稿日期:2022-06-18 修回日期:2022-09-20)