

七氟醚对发育期大脑影响及机制的研究进展

杨曼 于洋 于泳浩

天津医科大学总医院麻醉科 300052

通信作者:于泳浩,Email: yuyonghao@126.com

【摘要】 七氟醚是新生儿及儿童麻醉诱导和维持中最常应用的吸入性全身麻醉药,然而大量临床及基础研究指出七氟醚可能对幼儿的大脑发育造成损害。通过查阅相关基础及临床研究资料,文章对七氟醚致小儿发育大脑损伤的临床及基础研究证据,以及可能的 Tau 蛋白异常磷酸化,氧化应激抑制细胞外信号调节激酶磷酸化,Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,PERK-eIF2a-ATF4-CHOP 信号通路,p53 对 miRNA-34c 的调控等机制进行归纳总结,进一步探究麻醉药对小儿发育期大脑的损伤机制,为临床上寻求相关脑保护措施提供参考。

【关键词】 七氟醚; 吸入麻醉药; 发育大脑; 认知功能障碍; 脑保护

基金项目: 天津医科大学天津市高等学校基本科研业务费资助项目(11601501-2017KT0174)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.10.020

Research advances on mechanisms of sevoflurane-induced developing brain damage

Yang Man, Yu Yang, Yu Yonghao

Department of Anesthesiology, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Yu Yonghao, Email: yuyonghao@126.com

【Abstract】 Sevoflurane is the most commonly used inhalation general anesthetic for induction and maintenance of anesthesia in neonates and children. However, a large number of clinical and basic studies have pointed out that sevoflurane may cause damage to the brain development of young children. Through consulting the relevant basic and clinical research data, this review summarized clinical and basic research evidences of sevoflurane-induced brain damage in children, as well as possible mechanisms including abnormal phosphorylation of Tau protein, inhibition of extracellular signal-regulated kinase phosphorylation by oxidative stress, Wnt/ β -catenin signaling pathway, PERK-eIF2a-ATF4-CHOP signaling pathway and the regulation of p53-microRNA to miRNA-34c. We also further discussed the possible mechanism of anesthetic damage to the developing brain so as to provide reference for taking measures for brain protection in clinical practise.

【Key words】 Sevoflurane; Inhalation anesthetic; Developing brain; Cognition impairment; Cerebral protection

Fund program: Funding Project of Basic Scientific Research Business Fee of Tianjin Medical University (11601501 - 2017KT0174)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.10.020

随着麻醉技术的快速发展,全球每年有数百万的新生儿及儿童在外科手术和影像学检查中接受全身麻醉,而七氟醚是其首选的全身麻醉药物^[1]。研究发现,在儿童全身麻醉诱导及维持中多次或长时程应用七氟醚,可能会导致患儿发育期大脑早期神经元数量减少,并增加其日后学习障碍的发生风险^[2]。可见,探求七氟醚对小儿发育期大脑的损伤机制并寻求有效的脑保护措施刻不容缓。为此,查阅中外相关基础及临床研究,针对七氟醚对发育大脑影响及机制相关进展进行综述,以期小儿麻醉期脑损伤研究及临床问题解决提供新的思路。

1 七氟醚对脑发育的影响

1.1 七氟醚的药理特性

七氟醚具有诱导迅速、清醒彻底、麻醉浓度易调节的优势,同时对循环系统、呼吸系统的刺激较其他吸入性麻醉药物更小,所以在临床中广泛用于婴幼儿手术麻醉^[3]。

1.2 七氟醚对发育大脑的影响

大量临床实验表明,麻醉和手术可能对婴幼儿发育期大脑产生认知损伤以及远期学习功能障碍^[4]。Wilder 等^[5]研究表明,在 4 岁之前接受多次麻醉手术的儿童,可能影响其日后长期的学习记忆水平。

而 DiMaggio 等^[6]在研究中指出,2 岁之前接受多次麻醉手术(≥ 3 次)的儿童,多次麻醉会降低其日后的学习记忆能力。由此,纽约州医疗数据库建议:全身麻醉药可能会对 3 岁以前婴幼儿的发育期大脑产生神经毒性^[7]。同时,Ing 等^[8]研究也指出,即使只接受 1 次麻醉手术,小于 3 岁的儿童较大于 10 岁的儿童,语言和抽象思维能力均有相对较高的损伤危险。

大量基础实验亦指出七氟醚多次刺激可能存在神经毒性。Raper 等^[9]以猴子作为研究对象,分别在其出生 6、14、28 d 给予 2%七氟醚麻醉 4 h,并在其 6 个月大时测量情绪及认知改变。结果指出给予幼年猴子多次七氟醚麻醉可造成其远期情绪反应及认知功能改变。有研究发现,对出生 6 d 小鼠给予连续 3 d 每天 2 h 3%七氟醚麻醉,可影响其 22 d 后的远期认知功能,并产生神经炎症,影响突触发育^[10-11]。

2 七氟醚对发育大脑的损伤机制

目前对于七氟醚对发育大脑的损伤机制尚未定论,但主要观点可总结为:

2.1 Tau 蛋白异常磷酸化

Tau 蛋白异常高度表达已经被证实为阿尔茨海默病的发病机制及认知功能障碍的原因^[12]。研究指出,七氟醚可能通过使海马区 Tau 蛋白异常磷酸化,从而造成幼鼠远期认知功能的损害^[10-11,13]。将出生 6 d 的普通幼鼠和敲除 Tau 后的幼鼠同时进行七氟醚麻醉处理,再分别测定两组幼鼠海马区 Tau 蛋白磷酸化、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、IL-6、突触后密集蛋白-95 水平。结果显示,与敲除 Tau 后的幼鼠相比,普通幼鼠组 Tau 蛋白磷酸化增高,GSK-3 β 被显著激活,IL-6 升高,突触后密集蛋白-95(后突触标记)降低,同时行为学显示小鼠的认知功能损害^[11,13]。

而 Tau 蛋白磷酸化过程中,以 GSK-3 β 、蛋白磷酸酯酶 2A、周期蛋白依赖性激酶 5 等为主的蛋白激酶对其具有重要的调节作用^[14]。GSK-3 β 的激活可使 Tau 蛋白多个位点发生磷酸化,介导细胞凋亡,其主要机制包括过度磷酸化使 Tau 蛋白结合微管能力降低,Tau 蛋白在神经元内聚积导致神经元轴突转运障碍、乙酰胆碱释放减少、蛋白酶体活性抑制^[15-17],这些功能和结构的改变可能导致神经元变性。

2.2 氧化应激抑制细胞外信号调节激酶磷酸化

还有学者提出七氟醚麻醉下发生的氧化应激反应对细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-

regulated kinase, ERK)磷酸化的抑制可能是神经元凋亡的潜在原因^[18]。对出生 6 d 的小鼠注射 ERK 磷酸化抑制剂 SL327,幼鼠神经元凋亡水平明显增加。

ERK 活化后可以影响多种细胞功能,包括细胞增殖、存活、细胞凋亡、迁移、代谢和分化,在神经系统中存在普遍表达^[19]。当七氟醚造成氧化应激时,ERK 磷酸化被抑制而造成细胞凋亡。

2.3 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路

Ma 等^[20]提出,七氟醚可能通过海马区 Wnt/ β -catenin 信号通路损害学习和记忆相关基因。将出生 7 d 的幼鼠进行 6 h 的七氟醚麻醉处理,可见小鼠远期认知功能明显下降,且海马区 Wnt3a、GSK-3 β 和 β -catenin 的 mRNA 和蛋白表达水平明显受影响。而加入 Wnt 抑制剂 XAV 939 的幼鼠可以明显逆转七氟醚所致的神经元凋亡及远期认知功能障碍。这提示 Wnt 磷酸化在神经元凋亡中起着十分关键的作用。

2.4 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 信号通路

Liu 等^[21]实验研究提出,七氟醚是通过使内质网紧张,激活未折叠蛋白反应,使蛋白激酶 RNA 样内质网激酶和 eIF2 α 的磷酸化,促凋亡因子 ATF4、CHOP 水平上调 (PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 信号通路)。有研究指出,eIF2 α 磷酸化可促使重组人 B 位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 表达水平提高^[22]。选择性抑制 eIF2 α 磷酸化可激活 PERK-eIF2 α 通路,从而对七氟醚造成的神经元凋亡起到保护作用。

2.5 p53 对 miRNA-34c 的调控

最近有研究指出 p53 调控 miRNA-34c,通过线粒体途径对幼鼠发育中大脑造成损害^[23]。线粒体通路本质上是由 Bcl-2 家族蛋白质调控的,包括抗凋亡因子 Bcl-2 和细胞凋亡调节因子 Bax,而 miRNA 的直接目标是 Bcl-2 家族蛋白^[24]。实验结果提示七氟醚通过某种机制增强了 p53 的表达,上调了 miRNA-34c 的表达水平,从而影响了 Bcl-2 家族蛋白中抑制凋亡因子 Bcl-2 和促凋亡因子 Bax 的表达水平,导致神经元凋亡,造成学习、认知功能障碍。

3 展 望

七氟醚多次及长时程麻醉可能损伤小儿发育期大脑,影响其日后的学习记忆能力,寻求相应的脑保护措施刻不容缓。目前实验证实,应用辅酶 Q、维生素 K2、丰富环境等措施可有效预防七氟醚多次麻醉所造成的远期认知功能障碍^[11,25],而更多潜在的损伤机制仍需进一步探索。通过对七氟醚神经发

育毒性相关机制的探究,为临床上寻求相应小儿脑保护措施提供相关思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery[J]. *Pediatrics*, 2011, 128 (5): e1053-1061. DOI:10.1542/peds.2011-0351.
- [2] Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(Suppl 1): i61-i68. DOI:10.1093/bja/aeq302.
- [3] 徐晖,戴体俊.七氟烷的临床应用进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2009, 30 (1): 63-66. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2009.01.017.
- [4] Lu H, Liufu N, Dong Y, et al. Sevoflurane acts on ubiquitination-proteasome pathway to reduce postsynaptic density 95 protein levels in young mice[J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(6): 961-975. DOI:10.1097/ALN.0000000000001889.
- [5] Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a population-based birth cohort[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110 (4): 796-804. DOI:10.1097/01.anes.0000344728.34332.5d.
- [6] DiMaggio C, Sun LS, Kakavouli A, et al. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2009, 21 (4): 286-291. DOI:10.1097/ANA.0b013e3181a71f11.
- [7] Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery[J]. *Pediatrics*, 2011, 128 (5): e1053-e1061. DOI:10.1542/peds.2011-0351.
- [8] Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, et al. Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia[J]. *Pediatrics*, 2012, 130(3): e476-e485. DOI:10.1542/peds.2011-3822.
- [9] Raper J, Alvarado MC, Murphy KL, et al. Multiple anesthetic exposure in infant monkeys alters emotional reactivity to an acute stressor [J]. *Anesthesiology*, 2015, 123 (5): 1084-1092. DOI:10.1097/ALN.0000000000000851.
- [10] Wei H, Xie Z. Anesthesia, calcium homeostasis and Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2009, 6(1): 30-35. DOI:10.2174/156720509787313934.
- [11] Wang X, Dong Y, Zhang Y, et al. Sevoflurane induces cognitive impairment in young mice via autophagy [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216372. DOI:10.1371/journal.pone.0216372.
- [12] Zhang C, Zhang Y, Shen Y, et al. Anesthesia/surgery induces cognitive impairment in female Alzheimer's disease transgenic mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(2): 505-518. DOI:10.3233/JAD-161268.
- [13] Wang JZ, Liu F. Microtubule-associated protein tau in development, degeneration and protection of neurons[J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(2): 148-175. DOI:10.1016/j.pneurobio.2008.03.002.
- [14] Wang JZ, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Kinases and phosphatases and tau sites involved in Alzheimer neurofibrillary degeneration [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25 (1): 59-68. DOI:10.1111/j.1460-9568.2006.05226.x.
- [15] Wang JZ, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Restoration of biological activity of Alzheimer abnormally phosphorylated tau by dephosphorylation with protein phosphatase-2A, -2B and -1 [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1996, 38 (2): 200-208. DOI:10.1016/0169-328x(95)00316-k.
- [16] Tian Q, Lin ZQ, Wang XC, et al. Injection of okadaic acid into the meynert nucleus basalis of rat brain induces decreased acetylcholine level and spatial memory deficit [J]. *Neuroscience*, 2004, 126(2): 277-284. DOI:10.1016/j.neuroscience.2004.03.037.
- [17] Zhang YJ, Xu YF, Liu YH, et al. Peroxynitrite induces Alzheimer-like tau modifications and accumulation in rat brain and its underlying mechanisms [J]. *FASEB J*, 2006, 20 (9): 1431-1442. DOI:10.1096/fj.05-5223com.
- [18] Yufune S, Satoh Y, Akai R, et al. Suppression of ERK phosphorylation through oxidative stress is involved in the mechanism underlying sevoflurane-induced toxicity in the developing brain [J/OL]. *Scientific reports*, 2016, 6: 21859. DOI:10.1038/srep21859.
- [19] 季光. ERK 通路在氧化应激中对 GRASP65 及高尔基体形态的影响[D]. 长沙: 中南大学, 2013. DOI:10.7666/d.y2423470.
- [20] Ma JF, Li CG, Sun MY, et al. Isoflurane and sevoflurane affects Wnt/ β -catenin signaling pathways in hippocampal formation of neonatal rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (8): 1980-1989.
- [21] Liu B, Xia J, Chen Y, et al. Sevoflurane-induced endoplasmic reticulum stress contributes to neuroapoptosis and BACE -1 expression in the developing brain: the role of eIF2 α [J]. *Neurotox Res*, 2017, 31 (2): 218-229. DOI:10.1007/s12640-016-9671-z.
- [22] Blasko I, Beer R, Bigl M, et al. Experimental traumatic brain injury in rats stimulates the expression, production and activity of Alzheimer's disease β -secretase (BACE -1) [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2004, 111(4): 523-536. DOI:10.1007/s00702-003-0095-6.
- [23] Zhou X, Xian D, Xia J, et al. MicroRNA-34c is regulated by p53 and is involved in sevoflurane-induced apoptosis in the developing rat brain potentially via the mitochondrial pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15 (4): 2204-2212. DOI:10.3892/mmr.2017.6268.
- [24] Ouyang YB, Giffard RG. MicroRNAs affect BCL-2 family proteins in the setting of cerebral ischemia [J/OL]. *Neurochem Int*, 2014, 77: 2-8. DOI:10.1016/j.neuint.2013.12.006.
- [25] Xu G, Liu H, Dong Y, et al. Coenzyme Q10 reduces sevoflurane-induced cognitive deficiency in young mice [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(3): 481-491. DOI:10.1093/bja/aex071.

(本文编辑:孙婷)