

## 缺氧性脑损伤的新疗法?

Pamela Flood, MD

Department of Anesthesiology, Columbia University, New York, New York

(*Anesth Analg* 2007; 105: 559-60)

缺氧性脑损伤是一种可出现在麻醉、手术和分娩过程中的严重并发症。缺氧性损伤通过激活一系列细胞信号传导通路而导致细胞坏死和凋亡。其远期影响可引起短时记忆和工作记忆的破坏性改变。大脑海马区是编码工作记忆的关键部位,这一区域对缺氧性损伤十分敏感。在《麻醉与镇痛》杂志的有关文章中, Bekker 等<sup>[1]</sup>提出了一种对缺氧性脑损伤大鼠模型的有效治疗方法。文章表明胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱,能够改善缺氧性脑损伤大鼠工作记忆功能的减退<sup>[1]</sup>。

早期缺氧性损伤与兴奋性神经递质谷氨酸的大量释放有关<sup>[2]</sup>。该损伤通过激活细胞内一系列复杂的生理学通路导致胆碱能等多种神经递质系统受损<sup>[3,4]</sup>。脑内胆碱能神经递质的缺乏将最终导致记忆能力丧失和痴呆。胆碱能系统在皮质唤醒、接受特异性感觉刺激和排斥无关刺激方面发挥着一定作用<sup>[5]</sup>。大脑内包含了烟碱和毒蕈碱 2 种乙酰胆碱受体,这 2 种受体对认知功能均十分重要。烟碱能够改善精神分裂症、注意缺陷多动障碍和阿尔茨海默氏病等疾病的认知功能障碍。毒蕈碱系统对认知功能同样重要,大剂量抗毒蕈碱药物可导致认知功能障碍。每种胆碱能受体还存在多种亚型,这使该系统变得十分复杂,然而却给特异性治疗带来了希望。强效的选择性亚型配体可以发挥理想的治疗作用而减少副作用。因乙酰胆碱缺乏所导致的痴呆,如阿尔茨海默氏病和帕金森病相关性痴呆等疾病可利用

前胆碱能药物治疗<sup>[6]</sup>。正因选择性越高越有益,未来的临床前研究很可能发现对治疗缺氧性脑损伤有益的毒蕈碱或烟碱受体的特殊亚型。

对缺氧性脑损伤采取治疗措施或对高危人群采取预防措施很有必要。Bekker 等<sup>[1]</sup>在研究中发现,缺氧性损伤后用毒扁豆碱治疗是有效的,这就表明这项治疗措施不仅有预防缺氧性损伤的作用,而且对于预料外的缺氧性损伤更加有效。然而值得提醒的是, Bekker 的研究并未明确表明他们的治疗方法是针对由缺氧引起的脑胆碱能系统的损伤,他们并没有检测神经递质的浓度。毒扁豆碱治疗有效的原因很可能是因为其通过增强烟碱受体和(或)毒蕈碱受体活性,从而克服了由缺氧引起的其他神经递质的不足,不太可能是通过其对血流动力学等不相关的生理学变量的调节而发挥作用。此外毒扁豆碱是一种历史悠久,且具有较大安全范围的药物,尽管如此,对其在动物模型上的这些研究发现应以谨慎乐观的态度来评价。一些治疗缺氧性脑损伤的方法在以往的临床前实验中有效,但在临床实验中却无效<sup>[7,8]</sup>。因此在临床试验中继续寻找对缺氧性脑损伤有效的治疗方法非常重要,其中包括对胆碱能系统的相关研究。

(郭 娇 译 郭曲练 校)  
(本文编辑 罗 艳 许 力)

## 参 考 文 献

1. Bekker A, Haile M, Gingrich K, Wenning L, Gorny A, Quartermain D, Blanck T. Physostigmine reverses cognitive dysfunction caused by moderate hypoxia in adult mice. *Anesth Analg* 2007;105:739-43.
2. Abramov AY, Scorziello A, Duchon MR. Three distinct mechanisms generate oxygen free radicals in neurons and contribute to cell death during anoxia and reoxygenation. *J Neurosci* 2007;27:1129-38.
3. Chleide E, Ishikawa K. Hypoxia-induced decrease of brain acetylcholine release detected by microdialysis. *Neuroreport* 1990;1:197-9.
4. Gibson G, Duffy T. Impaired synthesis of acetylcholine by mild hypoxic hypoxia or nitrous oxide. *J Neurochem* 1981;36:28-33
5. Hasselmo ME, Giocomo LM. Cholinergic modulation of cortical function. *J Mol Neurosci* 2006;30:133-5.
6. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci* 1999;22:273-80.
7. Wright DW, Kellermann AL, Hertzberg VS, Clark PL, Frankel M, Goldstein FC, Salomone JP, Dent LL, Harris OA, Ander DS, Lowery DW, Patel MM, Denson DD, Gordon AB, Wald MM, Gupta S, Hoffman SW, Stein DG. ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Ann Emerg Med* 2007;49:391-402.
8. Stover JF, Pleines UE, Morganti-Kossmann MC, Stocker R, Kossmann T. Thiopental attenuates energetic impairment but fails to normalize cerebrospinal fluid glutamate in brain-injured patients. *Crit Care Med* 1999;27:1351-7.