

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.03.003

## 食欲素影响认知功能可能机制的研究进展

王淑娟 陶利军 李伟

**【摘要】** 术后认知功能障碍是麻醉和手术后的常见并发症之一，其不仅影响患者生活质量，更给患者家庭和社会带来负担。自20多年前食欲素被发现以来，大量的研究已经积累了具体的证据，表明食欲素可以通过影响不同脑区在调节认知功能中起关键作用，但其具体机制尚未清晰。该文对近年来食欲素影响认知功能的机制研究进行综述，为未来食欲素预防及改善认知功能的具体研究提供参考。

**【关键词】** 食欲素；认知功能；基底前脑；大脑前额叶；海马区

**Research progress on possible mechanism of orexin affecting cognitive function** Wang Shujuan<sup>△</sup>, Tao Lijun, Li Wei.

<sup>△</sup>Department of Anesthesiology, Ordos Central Hospital, Ordos 017000, China

Corresponding author, Tao Lijun, E-mail: 50944550@qq.com

**【Abstract】** Postoperative cognitive dysfunction is a common complication after anesthesia and surgery, which increases the burden on the family and society. Since the discovery of orexin more than 20 years ago, a large number of studies have accumulated specific evidence indicating that orexin plays a key role in regulating cognitive function by affecting different brain regions. Nevertheless, the specific mechanism is still unclear. In this article, relevant studies analyzing the mechanism of orexin affecting cognitive function in recent years were reviewed, aiming to provide reference for the specific research of the role of orexin in preventing and improving cognitive function in the future.

**【Key words】** Orexin; Cognitive function; Basal forebrain; Prefrontal lobe of the brain; Hippocampus

由于医学创新和生活水平的提高，人类预期寿命稳步提高，随着寿命的延长，了解如何才能健康地度过老年期变得越来越重要。2021年第7次全国人口普查结果显示我国60岁及以上人口占18.70%，比2010年上升5.44%。认知功能正常对健康老龄化非常重要，对老年人独立生活有重大影响。术后认知功能障碍（POCD）是老年人术后常见并发症，自POCD被发现以来，各界研究者对于其病因、发病机制及治疗措施的探究从未停止。POCD指麻醉和手术后出现的学习及记忆能力下降、注意力不集中、精神状态改变等，POCD不仅会导致生活质量下降，而且还预示着疾病恶化。截至目前，POCD的具体发病机制尚无统一论，但是经过国内外学者多年研究，目前认为其可能发病机制包括但不限于：周围炎症反应、外周及中枢免疫细胞障碍、氧化应激、突触功能受损等<sup>[1]</sup>。令人欣慰的是，目前对与POCD相关的几项

危险因素已达成共识，如患者因素（高龄、受教育程度低、睡眠障碍、脑血管疾病并存、胰岛素抵抗、遗传因素及抑郁症并存），手术因素（肠道微生物群改变、术中并发症、体外循环持续时间）及麻醉因素（术中血氧饱和度低）等，同时也有研究证实海马、额叶皮质及丘脑是参与POCD进程的相关脑区<sup>[25]</sup>。

食欲素自1998年被发现以来，已被大量研究证实能参与调控多种生理活动，如摄食、睡眠/麻醉-觉醒周期、奖赏系统、调节细胞增殖与凋亡。近年来，有研究证实食欲素参与调控认知功能<sup>[6]</sup>。本课题组之前的研究也证实食欲素与接受全身麻醉的老年患者术后认知功能呈正相关<sup>[7]</sup>。为深化之前的研究，探寻其作用机制，笔者查阅大量资料后发现食欲素可以直接调控与认知功能相关的脑区来影响认知功能，但关于其具体机制的学说百花齐放，尚无定论。因此，本文总结了近年来国

基金项目：内蒙古自治区自然科学基金（2019MS08127）

作者单位：017000 鄂尔多斯，鄂尔多斯市中心医院麻醉科（王淑娟，李伟）；010050 呼和浩特，内蒙古医科大学附属医院麻醉科（陶利军）

通信作者，陶利军，E-mail: 50944550@qq.com

内外与食欲素影响认知功能机制有关的研究,以期为后续食欲素预防及改善认知功能的机制研究作参考。

### 一、食欲素的信号通路及投射

食欲素是下丘脑外侧区(LHA)、穹隆区和后下丘脑分泌的一种兴奋性神经肽,又称为下丘脑泌素,分为食欲素-A(OXA)和食欲素-B(OXB)2种。OXA与OXB分别结合2个G蛋白偶联受体即为食欲素-1受体(OX<sub>1</sub>R)与食欲素-2受体(OX<sub>2</sub>R)。食欲素主要依赖于受体的激活来调控生物体内的一系列重要生理活动,而食欲素受体的激活与许多神经元的突触后去极化有关,这种去极化已通过脑切片被广泛研究,并归因于3种可能在单个神经元中共存的机制:①抑制钾离子通道,例如Gq蛋白-磷脂酶C-蛋白激酶C(Gq-PLC-PKC)通路;②刺激生电Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交换体(NCX)的转运和非选择性阳离子通道的激活;③激活神经干细胞。然而,在大多数情况下,由于缺乏分子精确度的实验(例如敲除),并且普遍缺乏特定的药理学阻断剂,食欲素兴奋作用背后的效应蛋白尚未被鉴定出。

想要了解食欲素神经元的投射,经典追踪实验是可靠的方法之一。这种方法可以初步标记直接与食欲素神经元形成突触的传入神经元,进而发现其可投射多个脑区,包括杏仁核和基底前脑的胆碱能神经元、视前区的γ-氨基丁酸(GABA)能神经元、中缝核群的5-羟色胺能神经元、下丘脑的腹内侧核、背内侧核和室旁核、隔核、边缘下核、前庭皮质和伏隔核。具体而言,食欲素主要有4个主要投射靶点:①密集的下丘脑内神经支配;②单胺能觉醒系统,即去甲肾上腺素能蓝斑、多巴胺能腹侧被盖区、组胺能结节乳头核和5-羟色胺能中缝核;③胆碱能基底前脑;④丘脑内侧。

食欲素能神经元投射不同脑区,范围广而复杂,其受体在不同脑区表达也不同。OX<sub>1</sub>R和OX<sub>2</sub>R存在于基底前脑、蓝斑、终纹床核、中缝背核、外侧杏仁核、LHA、室旁核及腹侧被盖区;但基底外侧及中央杏仁核、岛叶皮层、腹侧苍白球仅有OX<sub>1</sub>R表达;孤束核和结节乳头核仅有OX<sub>2</sub>R表达。

### 二、食欲素在与认知相关脑区的调控

#### 1. 食欲素在基底前脑的调控

基底前脑是位于端脑和间脑腹侧的一部分结

构,狭义的基底前脑是指大脑半球前内侧面和基底面的一些靠近脑表面的灰质,是腹侧纹状体苍白球(腹侧基底节)、杏仁核的延伸部、Meynert基底核和伏隔核及Broca氏斜角带核等核群。基底前脑大细胞核群的神经递质包括胆碱能神经元、谷氨酸(Glu)能和GABA能神经元等,而一些经典的神经递质系统包括多巴胺、乙酰胆碱和去甲肾上腺素也被证实对认知灵活性起重要作用,这些神经元复杂交错参与对睡眠/觉醒、认知、意识及注意力等的调控。

最早发现的神经递质是基底前脑胆碱能神经元,因此对其了解也最充分。食欲素-基底前脑通路的激活被认为可以增加皮层神经元的乙酰胆碱释放和活性,因此这一通路有助于人体觉醒时的注意加工,以支持动机行为的认知成分<sup>[8]</sup>。此外,Glu能和GABA能神经元向食欲素能神经元发送密集的投射,并且2种神经递质刺激食欲素能神经元的强度不同,在集中注意力中起重要作用。动物实验证实,在异氟烷麻醉过程中,基底前脑中食欲素的激活可促进麻醉觉醒,在麻醉苏醒方面同样具有重要作用<sup>[9]</sup>。

由此可见,食欲素使基底前脑中的胆碱能神经元去极化,食欲素-基底前脑通路的激活驱动觉醒;食欲素-基底前脑通路在需要高度警觉水平的注意加工中起重要作用。

#### 2. 食欲素在大脑前额叶的调控

大脑前额叶又称大脑皮质联合区或额叶联合皮层,是指大脑最前端部分的皮层区,位于额叶运动前区的前方。现已揭示,大脑前额叶与工作记忆高度相关,支持短暂延迟信息保留的工作记忆过程,以及幕式长期记忆编码和提取过程<sup>[10]</sup>。另外,刺激该部位不仅可增强情景记忆,还可以影响选择性注意的行为表现和脑神经活动<sup>[11]</sup>。

帕金森病是仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病,认知功能障碍等非运动症状是目前影响帕金森病患者生活质量的主要因素,前额叶皮质炎症和星形胶质细胞增生是帕金森病病理学的组成部分。Stanojlovic等<sup>[12]</sup>通过动物实验发现在A53T小鼠帕金森病社会认知功能障碍模型中,用化学遗传方法刺激食欲素能神经元可改善其社会认知功能障碍。Calva等<sup>[13]</sup>经过一系列研究证实鼻内OXA可能通过激活皮层和基底前脑不同神经元以及增加大脑前额叶皮层中乙酰胆碱和Glu的神经传递来增强认知功能。最近有研究者报道食欲

素系统可以通过调节内侧前额叶皮层中的 OX<sub>1</sub>R 和 OX<sub>2</sub>R 来改变存在潜在威胁刺激的认知功能<sup>[14]</sup>。当然,也存在其他因素通过间接影响大脑前额叶来调控认知功能,例如老年大鼠鼻内给予 OXA 可增加 c-Fos 在介导重要认知功能脑区的表达,增加前额叶皮质中乙酰胆碱外流,从而改变注意力<sup>[15]</sup>。

### 3. 食欲素在海马区的调控

海马区是大脑边缘系统的一部分,可分为齿状回、海马、下托、前下托、傍下托及内嗅皮质。依据细胞形态、不同皮质区发育的差异以及各种纤维通路的不同,将海马分为 C1、C2、C3 及 C4 区。海马区主要负责记忆和学习,而食欲素可以直接投射到海马区影响学习和记忆。上文提及在小鼠海马内注入 OXA 能改善 A53T 小鼠的依赖性早期记忆损伤,提示外源性食欲素治疗可能是改善帕金森病早期认知功能损害的潜在策略<sup>[12]</sup>。另外,食欲素可以作用于海马和下丘脑使 OX<sub>1</sub>R 和 OX<sub>2</sub>R 水平升高,对创伤后应激障碍患者的认知功能起关键作用。

同时,关于食欲素受体拮抗剂在海马区对学习记忆调控的研究也进行得如火如荼。双食欲素受体拮抗剂 Suvorexant 可有效改善 APP/PS1 小鼠的认知功能障碍,提示该药或有助于预防和治疗阿尔茨海默病<sup>[16]</sup>。最近有实验表明 OX<sub>1</sub>R 拮抗剂 SB-334867 通过长期抑制 OX<sub>1</sub>R 在空间学习和记忆中起突出作用,这一作用可能是通过减弱海马 CA1 神经元中的 PLC $\beta$ 3 的作用而实现的<sup>[17]</sup>。此外,SB-334867 可以阻断海马区食欲素受体对应激后社交学习记忆障碍的进展。除此之外,食欲素也可以通过其他脑区直接或间接影响认知功能。Zhao 等<sup>[18]</sup>首次发现了食欲素能神经元不仅影响异氟醚和地氟醚麻醉的维持和苏醒,而且影响地氟醚麻醉的诱导,这种特异性效应可能是由室旁丘脑核的 OX-OX<sub>2</sub>R-PeFLH-PVT 信号介导的,表明脑室旁核是食欲素调控地氟醚麻醉下产生意识变化的脑区。研究表明,包括抑郁、焦虑和成瘾在内的几种神经精神疾病患者存在食欲素功能障碍,行为变异性额颞痴呆患者脑脊液中 OXA 浓度升高,提示大脑额颞叶也是食欲素影响认知功能的一部分<sup>[19]</sup>。何超(2019年)的研究证实内嗅皮层食欲素神经元纤维密度显著高于海马等其他空间记忆相关脑区,提示内嗅皮层是食欲素能神经元参与调控空间记忆的重要区域。当然,研究食欲素系统如何影响认知功能无疑是复杂且持久的工作,需要不断探索。

### 三、总结与展望

食欲素是一种新型神经肽,近年来对其及相关受体拮抗剂的研究越来越多,尽管许多研究已经解释了食欲素系统的重要问题,但也清楚显示其复杂性。因此,仍有悬而未决的问题,如食欲素影响接受全身麻醉老年患者认知功能的具体机制是什么?是否为单一机制?食欲素和食欲素受体拮抗剂本身是相互拮抗的 2 种物质,为何在改善认知功能方面有一致性?这一系列问题也为研究者们提供了机会,启发人们在描绘食欲素系统传导细胞、回路和突触机制方面作进一步研究,即未来可以食欲素系统直接调控认知功能的具体信号通路或特异介导物质为研究方向,为明确食欲素对大脑认知功能调节的原理和制定治疗干预的针对性策略提供参考。

### 参 考 文 献

- [1] Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol*, 2020, 130 : 110791.
- [2] 王振, 宁连才, 刘宝珠, 等. 快速眼动睡眠行为障碍对帕金森病患者认知功能的影响. *新医学*, 2021, 52 (12): 929-933.
- [3] Schenning K J, Murchison C F, Mattek N C, et al. Sex and genetic differences in postoperative cognitive dysfunction: a longitudinal cohort analysis. *Biol Sex Differ*, 2019, 10 (1): 14.
- [4] Zhan G, Hua D, Huang N, et al. Anesthesia and surgery induce cognitive dysfunction in elderly male mice: the role of gut microbiota. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (6): 1778-1790.
- [5] Holmgaard F, Vedel A G, Rasmussen L S, et al. The association between postoperative cognitive dysfunction and cerebral oximetry during cardiac surgery: a secondary analysis of a randomised trial. *Br J Anaesth*, 2019, 123 (2): 196-205.
- [6] Durairaja A, Fendt M. Orexin deficiency modulates cognitive flexibility in a sex-dependent manner. *Genes Brain Behav*, 2021, 20 (3): e12707.
- [7] 王淑娟, 陶利军. 老年腰椎手术全麻术后患者早期认知功能与食欲素 A 的相关性研究. *解放军医学杂志*, 2020, 45 (8): 845-850.
- [8] Soya S, Sakurai T. Evolution of orexin neuropeptide system: structure and function. *Front Neurosci*, 2020, 14 : 691.
- [9] Wang D, Guo Y, Li H, et al. Selective optogenetic activation of orexinergic terminals in the basal forebrain and locus coeruleus promotes emergence from isoflurane anaesthesia in rats. *Br J Anaesth*, 2021, 126 (1): 279-292.
- [10] Blumenfeld R S, Ranganath C. The lateral prefrontal cortex and human long-term memory. *Handb Clin Neurol*, 2019, 163 :



- 221-235.
- [11] 李巍, 赵洪朋. 背外侧前额叶活动水平对拳击运动员选择性注意的影响. 中国运动医学杂志, 2021, 40 (3): 208-215.
- [12] Stanojlovic M, Pallais Y J J, Vijayakumar A, et al. Early sociability and social memory impairment in the A53T mouse model of Parkinson's disease are ameliorated by chemogenetic modulation of orexin neuron activity. *Mol Neurobiol*, 2019, 56 (12): 8435-8450.
- [13] Calva C B, Fayyaz H, Fadel J R. Increased acetylcholine and glutamate efflux in the prefrontal cortex following intranasal orexin-A (hypocretin-1). *J Neurochem*, 2018, 145 (3): 232-244.
- [14] Soares V, de Andrade T, Canteras N S, et al. Orexin 1 and 2 receptors in the prelimbic cortex modulate threat valuation. *Neuroscience*, 2021, 468: 158-167.
- [15] Calva C B, Fayyaz H, Fadel J R. Effects of intranasal orexin-A (hypocretin-1) administration on neuronal activation, neurochemistry, and attention in aged rats. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 362.
- [16] Zhou F, Yan X D, Wang C, et al. Suvorexant ameliorates cognitive impairments and pathology in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging*, 2020, 91: 66-75.
- [17] Kouros-Arami M, Komaki A, Joghataei M T, et al. Phospholipase Cbeta3 in the hippocampus may mediate impairment of memory by long-term blockade of orexin 1 receptors assessed by the Morris water maze. *Life Sci*, 2020, 257: 118046.
- [18] Zhao S, Wang S, Li H, et al. Activation of orexinergic neurons inhibits the anesthetic effect of desflurane on consciousness state via paraventricular thalamic nucleus in rats. *Anesth Analg*, 2021, 133 (3): 781-793.
- [19] Roveta F, Marcinno A, Cremascoli R, et al. Increased orexin A concentrations in cerebrospinal fluid of patients with behavioural variant frontotemporal dementia. *Neurol Sci*, 2022, 43 (1): 313-317.

(收稿日期: 2021-03-18)

(本文编辑: 洪悦民)

