

# 麻醉前给予不同药物对小鼠术后认知功能的影响

王珑, 张惠曼, 王宏, 韩红

河西学院附属张掖人民医院麻醉科, 甘肃 张掖 734000

**摘要:** **目的** 观察全麻前不同给药对小鼠术后认知功能和脑内神经递质的影响。**方法** 取 18 ~ 22 g 昆明种小鼠 80 只,按麻醉前给药的不同分为 4 组(每组 20 只):对照组、M 组、A 组、M + A 组,分别于麻醉前 30 min 给予肌肉注射生理盐水、咪唑安定、山莨菪碱、咪唑安定加山莨菪碱。给药 30 min 后,各组小鼠均以腹腔注射氯胺酮全麻。给药前及麻醉后均对小鼠进行 Morris 水迷宫实验以观察全麻前不同给药对小鼠术后认知功能的影响。之后小鼠断头取脑,匀浆、离心,取上清液,采用荧光分光光度计测定其肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)水平。**结果** 与对照组比较,M 组和 M + A 组用药后迷宫时间明显延长( $P < 0.05$ ),与 A 组比较,M + A 组迷宫时间明显延长( $P < 0.05$ )。对照组、M 组和 A 组小鼠脑 E 水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),但 3 组均低于 M + A 组( $P < 0.05$ )。对照组、M 组和 A 组小鼠脑内 NE 水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),其中对照组和 M 组均低于 M + A 组( $P < 0.05$ )。**结论** 麻醉前给予咪唑安定可加重术后认知功能障碍,山莨菪碱对术后认知功能无明显影响,但与咪唑安定联用作为麻醉前用药时,可明显加重认知功能障碍。上述作用可能与脑内神经递质肾上腺素、去甲肾上腺素增加无关。

**关键词:** 术后认知功能障碍; 咪唑安定; 山莨菪碱; 神经递质

**中图分类号:** R 614 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2017)02 - 0251 - 03

## Impact of different preanesthetic medication on postoperative cognitive function in mice

WANG Long, ZHANG Hui-man, WANG Hong, HAN Hong

Department of Anesthesiology, Zhangye people's Hospital Affiliated to He Xi University, Zhangye, Gansu 734000, China

**Abstract: Objective** To observe the impact of different preanesthetic medication before general anesthesia on mice postoperative cognitive function and intracerebral neurotransmitters. **Methods** Eighty Kunming mice weighing 18 ~ 22 g were selected, and the mice were divided into four groups ( $n = 20$  each) according to the different preanesthetic medication: control group, group M, group A, group M + A in which normal saline, midazolam, anisodamine, midazolam plus anisodamine were respectively administered by intramuscular injection 30 minutes before anesthesia. The intraperitoneal injection of ketamine was given 30 minutes after preanesthetic medication for general anesthesia. Morris water maze test was performed before medication and after anesthesia to observe the impact of different preanesthetic medication before general anesthesia on mice postoperative cognitive function. After decapitating, taking brain, homogenizing and centrifuging, the brain supernatant was extracted to detect the levels of epinephrine (E) and norepinephrine (NE) in it. by fluorospectrophotometer. **Results**

Compared with control group, water maze times in groups M and M + A were significantly prolonged (all  $P < 0.05$ ); compared with group A, water maze time in group M + A was significantly prolonged ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in mice intracerebral E levels among control group, group M and group A ( $P > 0.05$ ) which were all significantly lower than that in group M + A (all  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in mice intracerebral NE levels among control group, group M and group A ( $P > 0.05$ ) which in control group and group M were significantly lower than that in group M + A (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** midazolam as preanesthetic medication can aggravate postoperative cognitive dysfunction (POCD), while anisodamine has no obvious influence on POCD, but it combined with midazolam as preanesthetic medication can obviously aggravate POCD. These effects might not match the increases of intracerebral neurotransmitters (E and NE).

**Key words:** Postoperative cognitive dysfunction; Midazolam; Anisodamine; Neurotransmitter

术后认知功能障碍(POCD)属于麻醉后中枢神经系统并发症之一,指患者手术麻醉后出现定向、思维、记忆、注意力、自知力等认知能力的改变,可影响疾病的恢复,延长住院时间,影响患者出院后日常生活和工作<sup>[1]</sup>。POCD 的发病机制目前仍不是很清楚,可能与药物对中枢胆碱能神经元、兴奋性氨基酸系统,及一些神经递质有关。而麻醉前给药则可加重术后认知功能障碍,本试验通过全程模拟麻醉过程观察小鼠给药前后认知功能的改变及脑内一些神经递质的变化,探讨麻醉前所给药物对认知功能的影响。

## 1 材料与方法

1.1 材料 昆明种小鼠 80 只,体重 18~22 g,不分雌雄,不禁食,自由饮水。由兰州大学医学院实验动物中心提供,9%生理盐水、咪唑安定注射剂(江苏恩华,国药准字 H20041869)、山莨菪碱注射剂(武汉迪奥药业有限公司,国药准字 H33021707)、盐酸氯胺酮注射剂、5%高氯酸、重酒石酸去甲肾上腺素、盐酸肾上腺素、玻璃匀浆器、TGL-16 高速台式冷冻离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司)、930 荧光分光光度计(上海第三仪器厂)、Morris 水迷宫。

### 1.2 实验方法

1.2.1 建立认知模型 将小鼠随机分为 4 组,每组 20 只。对照组(NS 组)麻醉前肌肉注射生理盐水(0.1 ml/25 g)30 min 后腹腔注射 0.50 mg/ml 氯胺酮(10 mg/kg);M 组肌肉注射 1.25 mg/ml 咪唑安定(5 mg/kg)30 min 后腹腔注射 0.50 mg/ml 氯胺酮(10 mg/kg);A 组肌肉注射山莨菪碱(2.5 mg/kg)30 min 后腹腔注射 0.50 mg/ml 氯胺酮(10 mg/kg);M+A 组肌肉注射 1.25 mg/ml 咪唑安定(5 mg/kg)+山莨菪碱(2.5 mg/kg)30 min 后腹腔注射 0.50 mg/ml 氯胺酮(10 mg/kg)。对小鼠进行 Morris 水迷宫测试,记录小鼠自下水至找到固定平台的时间,每天 3 次,连续 3 d,计算其平均成绩。第 4 天注药前再进行 1 次迷宫测试。

1.2.2 给药后认知功能检测 给药后待小鼠出现明显翻正反射并能在水中游泳时进行迷宫测试,记录进行迷宫测试与注射氯胺酮之间的时间及小鼠自入水至上平台的时间。

1.2.3 中枢神经递质监测 小鼠断头处死,在冰台上取脑组织块,用冰冷的生理盐水冲洗除去血液,滤纸拭干称重。将称重后的脑组织按 0.1 g 加入 1 ml 5%高氯酸的比例放入玻璃匀浆器中在冰浴下匀浆,充分研磨 6~8 min,收集匀浆液于 1.5 ml 离心管中,于 13 000 r/min 4℃离心 20 min,取上清液即为样本

液<sup>[1]</sup>。之后运用荧光分光光度计测定肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)<sup>[2]</sup>。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 麻醉前给予不同药物对小鼠认知功能的影响与 NS 组比较,M 组和 M+A 组用药后迷宫时间明显延长( $P$  均  $< 0.05$ ),与 A 组比较,M+A 组迷宫时间明显延长( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 麻醉前给予不同药物对小鼠脑内 E 的影响 NS 组、M 组和 A 组小鼠脑内 E 水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),3 组均低于 M+A 组( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。

2.3 麻醉前给予不同药物对小鼠脑内 NE 的影响 NS 组、M 组和 A 组小鼠脑内 NE 水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),NS 组和 M 组均低于 M+A 组( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。

表 1 麻醉前给予不同药物对小鼠认知功能的影响

( $n = 5, \bar{x} \pm s$ )

组别	给药后迷宫时间 - 用药前迷宫平均时间(s)
NS 组	95.36 ± 14.28
M 组	155.52 ± 23.31*
A 组	143.64 ± 101.44
M+A 组	174.84 ± 50.80* <sup>△</sup>

注:与 NS 比较,\* $P < 0.05$ ;与 A 组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 麻醉前给予不同药物对小鼠脑内 E、NE 的影响

( $n = 5, \bar{x} \pm s$ )

组别	E(ng/ml)	NE(ng/ml)
NS 组	40.70 ± 13.49*	165.30 ± 60.94*
M 组	41.80 ± 9.20*	170.60 ± 33.21*
A 组	38.00 ± 5.40*	187.10 ± 83.45
M+A 组	65.40 ± 15.11	255.50 ± 51.95

注:与 M+A 组比较,\* $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

研究表明,意识是由皮层谷氨酸及其 NMDA 受体决定的<sup>[3]</sup>,谷氨酸通过与 NMDA 受体结合,使膜去极化,钙离子内流,从而使大脑皮层处于兴奋状态,产生意识。脑内的其他一些递质如 NE、Ach、5-羟色胺(5-HT)可影响细胞膜电位从而间接影响 NMDA 受体通道的开放,在意识的调控中发挥重要作用,这些神经递质可直接调控神经元膜的去极化或超极化,或调节外界传入信号刺激引起的皮层内谷氨酸的释放,并通过 AMPA/KA 受体通道的激活引起的神经元去极

化<sup>[4]</sup>。氯胺酮通过阻断 NMDA 受体导致意识丧失。研究表明,麻醉前给药可加重术后认知障碍(POCD),所以本实验全程模拟全身麻醉,并采用 Morris 水迷宫实验<sup>[5]</sup>(评价啮齿类动物空间认知功能的经典方法,小鼠找到平台的时间反应了其空间学习和记忆能力)来观察小鼠在给药前后认知功能的变化。

本实验结果显示,咪唑安定可增强氯胺酮对认知功能的抑制作用,山莨菪碱对其无明显影响,咪唑安定与山莨菪碱联合作为麻醉前用药时,可明显加重认知功能障碍。咪唑安定通过与 BZ 受体结合发挥药理作用,BZ 受体在中枢神经系统的分布与 GABA 受体的分布基本一致,咪唑安定与 BZ 受体结合后可促进 GABA 与 GABA 受体结合,使 Cl<sup>-</sup> 通道开放的频率增加,神经细胞发生超极化,从而产生突触前与突触后抑制。其与边缘系统的 BZ 受体结合后可产生镇静作用,与氯胺酮对中枢抑制产生协同效应<sup>[6]</sup>。山莨菪碱因其不易透过血脑屏障,与东莨菪碱相比,中枢作用不强,对认知功能的影响较小<sup>[7]</sup>。

麻醉前给予咪唑安定或山莨菪碱与对照组相比,对小鼠脑内的神经递质(E、NE)影响不明显,主要是因为咪唑安定的血浆蛋白浓度为 96%<sup>[8]</sup>,氯胺酮的血浆蛋白结合率为 12%~47%,由于血浆蛋白结合率高的药物可被同时应用的另一血浆蛋白结合率高的药物所置换,导致被置换药物的分布加快、作用部位血药浓度增高,作用增强<sup>[9]</sup>。故氯胺酮被咪唑安定置换,在作用部位血药浓度相对增高,咪唑安定作用表现不明显;而山莨菪碱不易透过血脑屏障,且与乙酰胆碱受体结合发挥作用,对 E、NE 无影响。

咪唑安定与山莨菪碱联合作为麻醉前用药时,小鼠脑内的神经递质(E、NE)显著增加,这是由于咪唑安定、山莨菪碱和氯胺酮都是经过肝脏代谢,三者联合用药时,由于氯胺酮剂量高且血浆蛋白结合率低,使氯胺酮代谢速度减慢更明显,其对内源性儿茶酚胺增加的作用更显著。

有研究证明,脑内 E、NE 减少可加重认知功能障碍<sup>[10]</sup>,而本实验结果显示 E、NE 增加时认知功能障

碍更明显,分析其原因:氯胺酮可阻断 NMDA 受体,使其神经递质 E、NE 等无法发挥作用,在脑内堆积;同时,全身麻醉引起的意识消失往往比神经递质的改变早数分钟,即药物引起意识改变后递质才发生变化<sup>[11]</sup>,所以可能与断头的较早有关。

综上所述,咪唑安定与东莨菪碱联合用于麻醉前给药,可明显加重术后认知功能障碍,但与脑内 E、NE 水平增多无关。麻醉前单独应用咪唑安定可加重术后认知功能障碍,而麻醉前单独应用山莨菪碱无明显作用。

## 参考文献

- [1] 李慧,吴艳华,江善明,等.偏头痛大鼠的血浆代谢组学研究[J].中国临床研究,2016,29(12):1716-1719.
- [2] 李慧,吴艳华,陈宝田,等.正天丸对偏头痛大鼠尿液 5-HIAA 和 PEA 的影响[J].山东中医药大学学报,2015,39(5):450-452.
- [3] 苏晖,施慎逊.5-HT1A 受体对抑郁焦虑行为的调节作用及其机制[J].上海交通大学学报(医学版),2015,35(9):1403-1406.
- [4] 韩春玉,孙玉芳,张拥波,等.老年大脑中动脉闭塞患者远期预后相关危险因素分析[J].医学研究杂志,2016,45(1):47-50.
- [5] 赵媛,毕鸿雁,张晶,等.单侧颈内动脉肌纤维发育不良致脑栓塞一例报道[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2016,23(2):150-152.
- [6] 徐曼,陈葵.睡眠时程与卒中风险的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(4):381-382.
- [7] 孙世光.高架迷宫实验:昆明小鼠状态焦虑动物模型的重测信度研究[J].中国药理学通报,2016,32(1):133-137.
- [8] 邢雪松,吕威力,吴溪婷.不同干预方法对血管性痴呆大鼠神经再生及脑组织 N-myc 蛋白表达的影响[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(7):616-618.
- [9] 李建红,赵彦杰,连月英,等.血清 25(OH)D 水平与血管性认知功能障碍的相关性[J].宁夏医学杂志,2016,38(11):1041-1042.
- [10] 王秀菊,宋迎,马晨,史万超.皮层下脑梗死病变与轻度认知障碍及供血动脉狭窄的关联分析[J].中国生化药物杂志,2016,36(12):170-173.
- [11] ZHANG Yi, HUANG Chao, XIAO Hai-bo, et al. A successful application of a minimal invasive endoscopic treatment of palmar hyperhidrosis[J].中国内镜杂志,2014,20(7):783-784.

收稿日期:2016-09-17 修回日期:2016-10-24 编辑:王国品