

胰岛素鼻内给药对衰弱患者术后谵妄的影响

金鑫¹ 李月丹² 李晓琳³ 高晓增⁴

(1.华北理工大学研究生院 2.华北理工大学研究生院 3.华北理工大学研究生院 4.华北理工大学附属医院)

摘要:术后谵妄(postoperative delirium, POD)是老年衰弱患者常见的术后并发症,主要表现为注意力不集中、认知功能受损等,由于POD的发病机制十分复杂,目前还没有明确的防治方法,严重地影响了患者术后生活质量,增加了家庭和社会的负担。脑内胰岛已被证实能够对学习、记忆、认知以及神经元再生产生正向作用。衰弱、疾病状态、麻醉、手术等相关的脑内胰岛素信号通路异常或胰岛素抵抗会增加POD的发生风险,其与微管相关蛋白过度磷酸化、 β -淀粉样蛋白异常沉积、神经炎症反应、突触功能障碍等密切相关,而通过鼻内给予胰岛素可改善或减轻上述因素所导致的POD严重程度,经鼻腔将胰岛素直接送达脑内可能成为防治POD的有效方法。本文就脑内胰岛素对衰弱患者POD的影响作出综述,旨在探索降低POD发病率的新途径。

关键词:脑内胰岛素;术后谵妄;衰弱;鼻内给药;全身麻醉

1 POD与衰弱

POD是一种急性发作的中枢神经系统综合征,是外科手术后的常见并发症,以注意力不集中、意识水平变化和认知功能急性改变为特征^[1]。POD的发生会对患者术后的恢复产生负面影响,从而导致住院时间延长、住院费用增加。此外,长期认知功能障碍和死亡风险的增加也与之密切相关^[2]。其易感因素包括年龄 ≥ 65 岁、术前衰弱状态、多种疾病共存、认知功能减退、脑血管病史、视力和听力障碍等。诱发因素包括抗胆碱能药物使用、手术刺激、术后疼痛、入住ICU、感染、代谢紊乱等^[3]。POD的发生率因手术类型不同而异,在髓部骨折手术中的发生率为4%~53.3%,耳鼻喉手术中为12%,大型腹部手术中为50%,心脏手术中则高达51%^[4,5]。鉴于目前尚无防治POD的有效方法,寻求POD防治新方向已成为当下的热点问题。

衰弱是一种会导致机体抵御能力下降的与年龄相关的生理机能减退综合征^[6]。衰弱与生活质量下降、痴呆、住院和死亡等不良健康结局相关,当衰弱患者生理系统储备能力下降到一定程度时,即使是轻微的干扰也会诱发一系列并发症。手术和麻醉是对术前衰弱患者的一次打击,会进一步消耗其有限的生理储备,从而增加POD等术后并发症的发生率和死亡风险。已有研究证实术前衰弱是POD发生的独立危险因素,在胃肠道肿瘤手术中,术前衰弱患者的POD发生率较非衰弱患者高出2.323倍^[7]。在非心脏择期手术中,术前诊断为衰弱前期或衰弱的患者发生POD的几率是术前健康患者的2.7倍^[8]。在中国,老年群体中衰弱和衰弱前期的发生率分别为10%和43%^[9],而65岁及以上老年人口比例正处于不断攀升阶段,预计在2049年前后达到30%并将长期维持在这一水平之上^[10]。因此,随着人口老龄化问题的逐渐加剧,POD的发生率也呈现出明显的上升趋势,这无疑增加了家庭和社会的负担。

2 POD与脑内胰岛素

胰岛素是一种由胰岛 β 细胞合成的双多肽链激素,由51个氨基酸构成,其主要功能为调节循环血糖水平^[11]。而脑内胰岛素的存在和来源一直存在争议,最初认为胰

岛素无法穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)进入大脑,直到1967年Margolis等^[12]发现外周胰岛素可能通过饱和转运系统穿越BBB到达脑内,在随后的多项研究中,这一观点得到了证实。最近的研究还发现脑组织自身可产生胰岛素^[13]。脑脊液的胰岛素含量只占到了外周循环的25%^[14],表明外周胰岛素通过BBB进入大脑的数量有限。为探索提高脑内胰岛素信号水平的有效方法,近年来有关经鼻给予胰岛素的研究逐渐增多。研究表明,胰岛素经鼻给药后,能够绕过BBB,经三叉神经周围血管通道进入大脑^[15]。此外,Renner等人利用荧光和电镜技术证明,胰岛素同样能够沿嗅神经自鼻固有层穿越筛板到达脑内^[16],并与脑内胰岛素受体(insulin receptor, IR)结合,发挥其生理作用。

2.1 胰岛素在中枢神经系统中的作用

IR在大脑各类细胞中均有表达,其密集分布于嗅球、海马、下丘脑、大脑皮层、小脑和脉络丛中^[17],表明胰岛素在大脑中发挥着一系列重要作用。胰岛素主要通过两条信号转导通路发挥作用:一条是磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)通路,主要参与代谢和脂质、蛋白质的合成,另一条是ERK信号通路关键基因(Ras)-丝裂原活化激酶(mitogen activated kinase, MAPK)通路,影响细胞生长、存活和基因表达^[18,19]。当胰岛素信号通路发生异常时,可能会加速大脑的衰老,影响突触可塑性,诱发神经进行性变,进而导致认知功能障碍。已有研究在肥胖、2型糖尿病、衰老和痴呆人群中发现脑内胰岛素功能紊乱的现象,这可能是其代谢异常和认知功能障碍的共同病理特征^[20]。Haj-ali等^[21]在大鼠实验中发现,通过脑室内注射胰岛素能够显著改善大鼠的被动回避和空间记忆能力。值得注意的是,在多项有关鼻腔内注射胰岛素的临床研究中^[22,23],同样观察到了患者记忆的改善。这些动物实验与临床研究的一致性结果表明,胰岛素在学习和记忆中发挥着关键作用,这为预防认知功能障碍提供了新方向。

2.2 胰岛素与衰弱人群的POD

细胞内过度磷酸化的微管相关蛋白(phosphorylated

microtubule-associated protein tau, p-tau)和细胞外 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积形成具有神经毒性的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)、神经炎症反应以及突触功能障碍与阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)认知功能障碍的发生密切相关^[24]。近年来,许多研究发现 POD 的发生机制与 AD 具有相似性。相较于健康对照组,AD 患者的大脑中胰岛素信号及 IR 表达均显著降低^[25]。一项有关死亡后大脑的研究表明,皮质胰岛素水平和 IR 结合能力随着年龄的增长而下降^[26],因此,衰老常伴随着与 AD 相似的脑胰岛素抵抗。对于老年衰弱患者来说,胰岛素抵抗、年龄增长和多疾病共存状态共同促使其脑内胰岛素水平降低,从而增加认知障碍风险。通过鼻腔给予胰岛素能提高大脑中的胰岛素信号水平,改善 AD 患者的神经病理变化,并对认知功能产生有益影响^[20]。值得注意的是,鼻腔内胰岛素给药还被证实可改善健康人类的记忆功能^{[22][27]}。

2.2.1 脑内胰岛素与微管相关蛋白(microtubule-associated protein tau, Tau 蛋白)过度磷酸化

Tau 蛋白参与微管的构成及稳定性维持,在维持细胞形态形成、促进细胞分裂以及调控细胞内运输等细胞过程中均发挥着重要作用,同时,它还在突触和细胞核水平上影响着神经元的功能^[28]。Tau 蛋白的活性是通过磷酸化来调节的,其分子上含有超过 85 个潜在磷酸化或可磷酸化的丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸位点^[29]。病理状态下,多种激酶和磷酸酶如糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3- β)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)等会在多个位点对 Tau 蛋白进行磷酸化^[30]。Tau 蛋白在过度磷酸化的情况下,其构象会发生改变,进而阻碍其与微管蛋白的正常结合,影响神经元功能,引发认知功能障碍^[31]。纪木火^[32]等研究发现,在老年髋关节置换术中,POD 组患者术前脑脊液中的 p-tau 水平明显高于非 POD 组,而 A β 1-42 水平低于非 POD 组,因此,术前可以通过脑脊液中 p-tau 和 A β 1-42 的含量预测 POD 的发生并及时作出干预。研究^[33]表明,脑内胰岛素能够通过作用于 PI3K-Akt 通路,减少 GSK3- β 的表达,从而降低 Tau 蛋白的磷酸化程度,减轻 p-tau 对神经元和认知功能的不利影响。

2.2.2 脑内胰岛素与 A β 异常沉积

淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)是一种跨膜蛋白,主要存在于神经元之间的突触中,与突触的形成和神经的可塑性密切相关,经过两次分解过程,可将其转化为 A β 。胰岛素可以通过调节 APP 的磷酸化来促进 APP 的非淀粉样变性过程,当胰岛素信号通路异常时,可能会增加 A β 的生成^[34]。在细胞外环境中,A β 片段迅速形成 A β 斑块,这些斑块具有神经毒性^[31,35],能够导致突触可塑性破坏和中枢炎症反应,还可以通过阻断信号通路和细胞连接诱发细胞死亡,最终导致认知功能异常^[11]。此外,胰岛素和 A β 均为胰岛素降解酶

(insulin-degrading enzyme, IDE)的底物,当外周胰岛素水平上升,特别是在胰岛素抵抗的状态下,IDE 水平亦会随之升高,由于 IDE 对胰岛素的亲和力高于 A β ,因此,胰岛素信号通路异常将导致 IDE 大量消耗,进而减少 A β 的降解^[36],进一步加剧 A β 沉积带来的负面影响。研究^[37]表明,术前 2 天至麻醉前 10 分钟,经鼻给予胰岛素 30IU 可显著降低老年食管癌根治术患者 POD 的发生率,同时能够降低其血清 A β 和 Tau 蛋白的表达。

2.2.3 脑内胰岛素与神经炎症反应

在大脑中,先天免疫是由星形胶质细胞和小胶质细胞介导的,这些细胞的激活是中枢炎症的标志^[38]。手术造成的广泛组织损伤可使星形胶质细胞和小胶质细胞从静息状态转变为激活态,合成和释放白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子并激活全身免疫活性细胞。这一系列反应会导致 BBB 内皮功能障碍,促使外周细胞及因子进入脑内,最终引发神经元功能障碍以及记忆功能减退^[39]。此外,A β 异常沉积可导致炎症因子的大量释放。反过来,TNF- α 能够通过调节 β 淀粉样前体蛋白裂解酶 1(BACE1) 基因的表达,促使 APP 裂解成更多的 A β ^[40]。同时,IL-1 β 能够诱导 Tau 蛋白的磷酸化^[41],从而提升 p-tau 的水平。总之,当胰岛素信号通路异常时,A β 沉积、Tau 蛋白磷酸化和神经炎症反应相互作用,共同促使神经元异常改变,导致认知功能障碍。研究^[42]表明,于术前 2 天早晚和麻醉诱导前 10min 分别经鼻给予 20IU 胰岛素,可减少腹腔镜胃肠道手术中老年患者 POD 的发生,并降低其血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达。

2.2.4 脑内胰岛素与突触功能障碍

突触是神经元之间信息传递的桥梁,学习和记忆的形成依赖于其可塑性。姜静^[43]等的研究表明,反复丙泊酚麻醉可导致大鼠神经细胞凋亡,并触发机体出现炎症反应,从而影响海马突触可塑性,导致学习记忆能力受损。IR 在突触前轴突终末和突触后区室密集表达^[13]。Chiu^[44]等的研究表明胰岛素对突触密度、突触传递、经验依赖性树突结构可塑性的调节发挥着至关重要的作用。此外,胰岛素还可以调节 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体的表达^[13],并通过 NMDA 受体信号通路和 AKT 通路调节活动依赖性突触可塑性^[45]。因此,脑内胰岛素能够改善因麻醉和手术造成的突触功能障碍,进而改善认知功能。

2.3 胰岛素经鼻腔给药与 POD

关于 POD 的发病机制,仍需进一步深入研究,但当前已有多项研究证实,脑内胰岛素在改善认知功能方面发挥着积极作用。外周胰岛素进入脑内的数量有限,同时还可能导致非糖尿病患者发生低血糖反应,因此,通过外周途径给药可能对认知功能的影响甚微并存在安全

风险。然而,胰岛素经鼻腔给药后能够绕过 BBB,直接作用于脑内,从而发挥改善认知功能的作用,在此过程中,外周胰岛素和血糖水平未出现显著波动,优于外周给药^[4]。此外,胰岛素增敏剂和胰岛素刺激/释放激素或将对改善认知功能具有积极作用,但仍需大量的相关研究^[11]。施琴^[46]等关于不同剂量胰岛素滴鼻对老年患者术后谵妄的影响及副作用的研究表明,30IU 胰岛素滴鼻是相对适宜的剂量,能降低老年患者 POD 发生率、减轻炎症反应的同时,还能有效减少低血糖反应等不良事件的发生,具有较高的安全性。

3 展望

经鼻给予胰岛素已经应用于 AD 的防治并取得了较好的疗效,此方法可以改善受损的胰岛素信号通路,抑制神经炎症反应、提高突触可塑性、减少 A β 的沉积和 Tau 蛋白的过度磷酸化,从而改善认知功能,这为 POD 的防治提供了新的思路和方法。随着临床麻醉中有关脑内胰岛素对 POD 预防作用的研究不断深入,未来,胰岛素的应用也将更加注重个体差异和精准调控,以最大程度地提高治疗效果并降低副作用。

参考文献:

[1]中国老年医学学会麻醉学分会.中国老年患者术后谵妄防治专家共识[J].国际麻醉学与复苏杂志,2023,44(1):1-27.

[2]Vega E, Nazar C, Rattalino M, et al. Delirium postoperatorio: una consecuencia del envejecimiento poblacional[J]. Revista médica de Chile, 2014, 142(4): 481-493.

[3]Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. Eur J Anaesthesiol. 2011;28(9):628-636.

[4]Bruce AJ, Ritchie CW, Blizzard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. Int Psycho-geriatr. 2007;19(2):197-214.

[5]Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2012;26(3):277-287.

[6]Lin HS, McBride RL, Hubbard RE. Frailty and anesthesia - risks during and post-surgery. Local Reg Anesth. 2018;11:61-73. Published 2018 Oct 5.

[7]宋珂珂,高伟,阳婷婷等.术前衰弱与老年胃肠道肿瘤手术术后谵妄发生的相关性研究[J].重庆医学,2021,50(23):3974-3977.

[8]Mahanna-Gabrielli E, Zhang K, Sieber FE, et al. Frailty Is Associated With Postoperative Delirium But Not With Postoperative Cognitive Decline in Older Noncardiac Surgery Patients. Anesth Analg. 2020;130(6):1516-1523.

[9]He B, Ma Y, Wang C, et al. Prevalence and Risk Factors for Frailty among Community-Dwelling Older People in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutr Health Aging. 2019;23(5):442-450.

[10]王广州.新中国 70 年:人口年龄结构变化与老龄化发展趋势[J].中国人口科学,2019, (03): 2-15+126.

[11]Sędzikowska A, Szablewski L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2021 Sep 15;22(18):9987.

[12]Margolis RU, Altszuler N. Insulin in the cerebrospinal fluid. Nature. 1967;215(5108):1375-1376.

[13]Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and confounders. Nat Rev Neurol. 2018;14(3):168-181.

[14]Dodd GT, Tiganis T. Insulin action in the brain: Roles in energy and glucose homeostasis. Neuroendocrinol. 2017;29(10):10.1111/jne.12513.

[15]Lochhead JJ, Kellohen KL, Ronaldson PT, Davis TP. Distribution of insulin in trigeminal nerve and brain after intranasal administration. Sci Rep. 2019;9(1):2621. Published 2019 Feb 22.

[16]Renner DB, Svitak AL, Gallus NJ, Ericson ME, Frey WH 2nd, Hanson LR. Intranasal delivery of insulin via the olfactory nerve pathway. J Pharm Pharmacol. 2012;64(12): 1709-1714.

[17]Gray SM, Meijer RI, Barrett EJ. Insulin regulates brain function, but how does it get there?. Diabetes. 2014;63(12):3992-3997.

[18]Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. Diabetes. 2014;63(7):2232-2243.

[19]Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014;10(1 Suppl):S76-S83.

[20]Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Häring HU. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. Physiol Rev. 2016;96(4):1169-1209.

[21]Haj-ali V, Mohaddes G, Babri SH. Intracerebroventricular insulin improves spatial learning and memory in male Wistar rats. Behav Neurosci. 2009;123(6):1309-1314.

[22]Benedict C, Kern W, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(4):1339-1344.

[23]Novak V, Milberg W, Hao Y, et al. Enhancement of

vasoreactivity and cognition by intranasal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(3):751–759.

[24]Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):40. Published 2020 Jul 16.

[25]Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005;8(3):247–268.

[26]Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998;105(4–5):423–438.

[27]Krug R, Benedict C, Born J, Hallschmid M. Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):E468–E472.

[28]Arendt T, Stieler JT, Holzer M. Tau and tauopathies. *Brain Res Bull*. 2016;126(Pt 3):238–292.

[29]Sergeant N, Bretteville A, Hamdane M, et al. Biochemistry of Tau in Alzheimer's disease and related neurological disorders. *Expert Rev Proteomics*. 2008;5(2):207–224.

[30]Gratuze M, Joly-Amado A, Vieau D, Buée L, Blum D. Mutual Relationships between Tau and Central Insulin Signalling: Consequences for AD and Tauopathies?. *Neuroendocrinology*. 2018;107(2):181–195.

[31]Burillo J, Marqués P, Jiménez B, González-Blanco C, Benito M, Guillén C. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2021;10(5):1236. Published 2021 May 18.

[32]纪木火,朱伟,李晓敏,等.髋关节置换术老年患者术后谵妄与术前脑脊液β淀粉样蛋白-42和Tau蛋白的关系[J].*临床麻醉学杂志*,2012,28(11):1067–1069.

[33]Jiang Y, Li L, Dai CL, et al. Effect of Peripheral Insulin Administration on Phosphorylation of Tau in the Brain. *J Alzheimers Dis*. 2020;75(4):1377–1390.

[34]Pandini G, Pace V, Copani A, Squatrito S, Milardi D, Vigneri R. Insulin has multiple anti-amyloidogenic effects on human neuronal cells. *Endocrinology*. 2013;154(1):375–387

[35]Rad SK, Arya A, Karimian H, et al. Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of β-amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3999–4021. Published 2018 Nov 22.

[36]Zhao WQ, Lacor PN, Chen H, et al. Insulin receptor dysfunction impairs cellular clearance of neurotoxic oligomeric Aβ. *J Biol Chem*. 2009;284(28):18742–18753.

[37]Huang Q, Shi Q, Yi X, et al. Effect of Repeated Intranasal Administration of Different Doses of Insulin on Postoperative Delirium, Serum τ and Aβ Protein in Elderly Patients Undergoing Radical Esophageal Cancer Surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:1017–1026. Published 2023 Apr 28.

[38]Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*. 2005;308(5726):1314–1318.

[39]Subramanian S, Terrando N. Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. *Anesth Analg*. 2019;128(4):781–788.

[40]Webers A, Heneka MT, Gleeson PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunol Cell Biol*. 2020;98(1):28–41.

[41]Falcicchia C, Tozzi F, Arancio O, Watterson DM, Origlia N. Involvement of p38 MAPK in Synaptic Function and Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5624. Published 2020 Aug 6.

[42]黄青青.胰岛素鼻内重复给药对老年腹部手术患者术后谵妄的影响及机制研究[D].*川北医学院*,2020.

[43]姜静,张小宝,沈杨.反复丙泊酚麻醉对成年鼠海马突触可塑性和学习记忆行为的影响[J].*临床和实验医学杂志*,2021,20(07):695–698.

[44]Chiu SL, Chen CM, Cline HT. Insulin receptor signaling regulates synapse number, dendritic plasticity, and circuit function in vivo. *Neuron*. 2008;58(5):708–719.

[45]van der Heide LP, Kamal A, Artola A, Gispen WH, Ramakers GM. Insulin modulates hippocampal activity-dependent synaptic plasticity in a N-methyl-D-aspartate receptor and phosphatidylinositol-3-kinase-dependent manner. *J Neurochem*. 2005;94(4):1158–1166.

[46]施琴,黄青青,林露,等.不同剂量胰岛素滴鼻对老年食管癌根治术患者术后谵妄的影响[J].*重庆医学*,2023,52(19):2930–2934+2939.