

# 托烷司琼改善围手术期认知功能的机制研究进展<sup>△</sup>

李玉才<sup>1\*</sup>, 张栋斌<sup>2</sup>, 张维亮<sup>2</sup>, 迟永良<sup>2#</sup> (1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250000; 2. 山东中医药大学附属医院麻醉科, 济南 250000)

中图分类号 R975<sup>+</sup>.4

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)10-1277-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.027



**摘要** 术后认知功能障碍(POCD)是一种常见的术后并发症。大量研究结果表明,手术或麻醉药品引起的神经炎症是POCD发生的主要原因。托烷司琼为5-羟色胺3受体拮抗剂,同时是一种 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体部分激动剂,可以通过调节多个炎症通路,如胆碱能抗炎通路、p38丝裂原活化蛋白激酶信号通路、环腺苷酸-蛋白激酶A-环磷酸腺苷效应元件结合蛋白信号通路和P物质/神经激肽1受体信号通路等,降低中枢炎症水平,同时可以作用于神经退行性疾病的关键靶点 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体,调节胆碱能抗炎通路从而介导免疫系统,也可以通过抑制氧化损伤、线粒体功能障碍和炎症介质过度产生,促进沉默信息调节因子1蛋白的表达,延缓脑老化所致神经退行性疾病。因此,托烷司琼作为围手术期常用的止吐药,在临床应用中发现其同时具有一定的神经保护特性,可以改善POCD。本文对托烷司琼改善围手术期认知功能的机制进行简单综述。

**关键词** 托烷司琼; 认知功能; 中枢炎症; 乙酰胆碱; 阿尔茨海默病

## Progress of Mechanism of Tropisetron in Improving Perioperative Cognitive Function<sup>△</sup>

LI Yucai<sup>1</sup>, ZHANG Dongbin<sup>2</sup>, ZHANG Weiliang<sup>2</sup>, CHI Yongliang<sup>2</sup> (1. the First School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China; 2. Dept. of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China)

**ABSTRACT** Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is a common postoperative complication. A large number of studies have shown that neuroinflammation induced by surgery or narcotic drugs is the main cause of POCD. Tropisetron, as an antagonist of 5-hydroxytryptamine 3 receptor, is an  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor ( $\alpha 7$ nAChR) partial agonist, which can reduce central inflammation by regulating multiple inflammatory pathways such as cholinergic anti-inflammatory pathway, p38MAPK signal pathway, cAMP-PKA-CREB signal pathway and SP/NK1R signal pathway, and act on key targets  $\alpha 7$ nAChR of neurodegenerative diseases, regulate the cholinergic anti-inflammatory pathway to mediate the immune system, and also promote the expression of SIRT1 protein and delay neurodegenerative diseases caused by brain aging by reducing the inhibition of oxidative damage, mitochondrial dysfunction and excessive production of inflammatory mediators. Therefore, as a commonly used antiemetic drug in perioperative period, tropisetron has been found to have a certain neuroprotective properties in clinical application, which can improve POCD. This thesis provides a brief review of the mechanism of tropisetron in improving perioperative cognitive function.

**KEYWORDS** Tropisetron; Cognitive function; Central inflammation; Acetylcholine; Alzheimer's disease

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)通常在患者出院后报告,早在1955年贝德福德就以“麻醉对老年人的不良大脑影响”的名称对其进行了描述,目前,POCD多采用简易智能精神状态检查量表诊断,表现为学习、记忆能力下降,注意力不集中,严重者还会出现精神、人格异常<sup>[1]</sup>。据统计,各类手术患者术后3个月内POCD的发生

率为56%。根据国际术后认知功能障碍研究(ISPOCD)数据,老年患者(>60岁)术后7d内POCD的发病率约25.8%,术后3个月和1年POCD的发病率分别约为29%和33.6%<sup>[2]</sup>。2021年2月,在《BJA Education》上发表的一篇文献指出,POCD的防治仍然面临严峻的形势,POCD的发生率仍然高达33.3%,因此,POCD成为临床上亟需解决的重要问题<sup>[3]</sup>。

托烷司琼是围手术期常用的止吐药,但在临床应用中发现其同时具有一定的神经保护特性<sup>[4]</sup>。托烷司琼为5-羟色胺3(5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂,5-HT<sub>3</sub>受体存在于中枢神经系统的多个区域,包括脑干、扣带回皮质、腹侧盖盖区、前额叶皮质、内嗅皮质、海马、杏仁核、伏隔核和黑质,在学习、记忆以及空间认知等生理活动中起重要作用<sup>[5]</sup>。Walstab等<sup>[6]</sup>研究发现,

<sup>△</sup>基金项目:山东省自然科学基金面上项目(No. ZR2021MH168);山东省中医药科技发展计划项目(No. 2019—0176)

\* 硕士研究生。研究方向:中医药在围手术期的器官功能保护作用 and 机制研究。E-mail:1004538699@qq.com

# 通信作者:主任医师。研究方向:中医药在围手术期的器官功能保护作用 and 机制研究。E-mail:15553156588@163.com

5-HT<sub>3</sub> 受体过度表达,大鼠空间学习记忆的能力显著加强。另一项临床研究发现,高龄髋关节置换术患者术前使用托烷司琼,术后 POCD 发生率为 5.6%,显著低于对照组(使用 0.9%氯化钠溶液)的 14.4%,说明托烷司琼可以降低 POCD 的发生率;同时,托烷司琼组患者 POCD 的发生时间同样明显晚于对照组<sup>[7]</sup>。这一点值得进一步探究。

托烷司琼也是一种 α7 烟碱乙酰胆碱受体(α7nAChR)部分激动剂,α7nAChR 是细胞膜配体门控离子通道上的一类胆碱能受体,在中枢神经系统的基底前脑、海马、大脑皮层和脊髓以及外周的许多神经元中均有表达,胆碱能抗炎通路是一种神经-免疫调节通路,通过迷走神经反射作用于乙酰胆碱(Ach)和乙酰胆碱受体(nAChR)从而抑制炎症反应,当存在外周炎症的情况下,迷走神经的传入信号被激发,通知中枢神经系统,进而激活另一条传出迷走神经,传出迷走神经激活脾神经,释放其神经递质去甲肾上腺素,通过肾上腺素能受体激活表达 Ach 转移酶的 T 细胞,并促进 T 细胞源性 Ach 的产生和释放<sup>[8]</sup>。Ach 随后与巨噬细胞和其他免疫细胞上含有烟碱受体的亚单位相互作用,抑制促炎细胞因子的释放,保护身体免受损伤。在细胞培养液中加入 Ach,发现各类促炎因子释放增加,但当 Ach 作用于敲除 α7nAChR 基因的大鼠,促炎因子没有增加,证实 α7nAChR 是机体释放促炎因子的关键物质。α7nAChR 是广泛分布于中枢神经系统的 nAChR 亚型,在认知功能和空间学习中发挥着重要作用,对认知功能退行性病变的大鼠进行脑部解剖,发现 α7nAChR 含量降低。研究结果发现,在栓塞性卒中小鼠模型中,托烷司琼预处理显著降低了肿瘤坏死因子 α(TNF-α)水平,改善了神经认知功能障碍<sup>[9]</sup>。

1 中枢炎症

麻醉手术后的中枢炎症被认为是 POCD 的重要发病机制<sup>[10]</sup>。多种啮齿动物手术模型中,外周组织和中枢神经系统中促炎细胞因子和炎症介质的表达均上调<sup>[11]</sup>。麻醉手术后组织损伤和坏死细胞可释放细胞核蛋白高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)进入细胞外,通过识别外周来源的巨噬细胞膜表面的模式识别受体(如类 Toll 受体或晚期糖基化终末受体),启动多种炎症信号通路,释放多种促炎因子[白细胞介素(IL)1β、IL-6 和 TNF-α 等],这些促炎因子又通过激活外周免疫细胞,释放更多促炎因子,从而扩大外周炎症<sup>[12-13]</sup>。外周促炎因子还通过上调环氧合酶-2(COX-2)和基质金属蛋白酶的表达,破坏血脑屏障,造成血脑屏障通透性增加,引起外周巨噬细胞及部分促炎因子进入中枢系统,通过识别小胶质细胞和星形胶质细胞膜表面的受体,活化上述 2 种胶质细胞,造成炎症的次级放大,释放中枢炎症因子<sup>[14]</sup>。因此,麻醉手术后的外周炎症最终造成了中枢炎症因子的增多。中枢炎症能够直接损伤神经元结构和功能,导致 POCD 的发生。同时有研究也发现,大鼠全身麻醉术后表现出学习、记忆能力下降,神经元特异性烯醇化酶、中枢神经特异蛋白 S100β 水平升高,提示大鼠发生 POCD 与神经元损伤相关<sup>[15]</sup>。因此,减轻中枢炎症可以极大地保护中枢神经元的结构和功能,改善 POCD。

1.1 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路

p38 MAPK 信号通路是一种经典的炎症信号通路<sup>[16]</sup>。促炎因子 IL 和 TNF-α 能够激活 p38 MAPK,p38 MAPK 活化后引

起该通路后续相关核因子,如核因子 κB(NF-κB)等磷酸化,转录因子核转位后与 TNF-α 启动子结合,导致细胞中 TNF-α 的合成和释放增加,扩大炎症反应<sup>[17]</sup>。因此,可以通过靶点作用于 p38 MAPK 信号通路,抑制该通路,从而减轻炎症反应。Aminzadeh<sup>[18]</sup>的研究发现,托烷司琼可以抑制 p38 MAPK 信号通路,降低炎症水平,同时抑制氧化应激和细胞凋亡,减轻海马神经炎症。张雨飞<sup>[19]</sup>对坐骨神经损伤的大鼠采用鞘内注射托烷司琼,结果显示,大鼠脊髓组织匀浆中炎症细胞因子 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 等显著减少,p38 MAPK 蛋白同样降低,表明托烷司琼可减轻痛觉敏化,减少脊髓中炎症细胞因子的释放,并抑制 p38 MAPK-环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CREB)信号通路的激活。由此,推测托烷司琼可以抑制 p38 MAPK 信号通路,从而减少炎症因子释放,对认知功能具有保护作用。

1.2 环腺苷酸(cAMP)-蛋白激酶 A(PKA)-CREB 信号通路

cAMP 是细胞内的一种重要的第二信使,cAMP 表达异常会影响学习记忆能力<sup>[20]</sup>。PKA 是 cAMP 依赖的蛋白激酶,当受到炎症刺激后,cAMP 可与 PKA 的调节亚基结合,释放出催化亚基,进一步活化 PKA,PKA 是学习、认知和空间记忆形成的重要因素<sup>[21]</sup>。在动物实验中,电针显著提高了 PKA 的激活,发现动物的学习以及记忆能力明显低于非电针治疗穴位组,表明 PKA 确实可以降低学习和记忆水平,其机制可能是 PAK 参与了调节学习记忆等有关的信号通路<sup>[22]</sup>。CREB 是极为重要的细胞核内调控因子,磷酸化后的 CREB 与神经元的发育、突触的可塑性以及长时程增强密切相关。PKA 被证明对 CREB 磷酸化起到促进作用;同时,CREB 可被代谢型与离子型受体介导的蛋白激酶序列磷酸化而激活,例如,cAMP/CREB 信号通路、Ca<sup>2+</sup>/CaMKII/CREB 信号通路和 MAPK/CREB 信号通路,最终都汇聚于 CREB,进而改善学习与记忆的能力<sup>[23-24]</sup>。Pak 等<sup>[25]</sup>通过实验证实,CREB 的数量增加或者激活均可促进长时程增强,反之,抑制 CREB 的活性则会抑制长时程增强。有研究对 POCD 大鼠进行解剖,发现 POCD 大鼠海马区 cAMP、PKA、CREB 及磷酸化 CREB(p-CREB)的含量以及 p-CREB/CREB 比值下降,该变化在麻醉术后第 1 日最明显,虽然麻醉术后第 3 日、第 7 日其表达量逐渐升高,但仍低于正常组的表达水平。研究结果提示,PKA、cAMP、CREB 及 p-CREB 表达的变化与手术组麻醉后 5-HT<sub>3</sub> 受体表达变化趋势相符,麻醉术后第 3 日和第 7 日其表达水平逐渐升高可能与 5-HT<sub>3</sub> 表达逐渐增加有关<sup>[26]</sup>。因此,托烷司琼作为 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂,可干预 5-HT<sub>3</sub> 与其受体相互作用,进而促进 CREB 磷酸化,改善认知功能。

1.3 P 物质(SP)/神经激肽 1 受体(NK1R)信号通路

SP 大量分布于整个中枢神经系统,在炎症过程中起着关键作用,其可以诱导和增强炎症反应的多个方面,如白细胞激活、促炎因子产生和肥大细胞激活<sup>[27]</sup>。SP 与 NK1 的相互作用能促进胶质细胞的炎症免疫反应,SP 可显著促进小胶质细胞产生炎症因子,抑制脂多糖(LPS)介导的神经元炎症反应,促炎细胞因子和神经胶质细胞生成物在整个大脑中也会增加<sup>[28]</sup>。研究结果表明,5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂托烷司琼抑制 LPS 诱导的神经元炎症反应并促进抗炎反应,减少炎症反应<sup>[29]</sup>。在动物实验中,采用腹腔内注射托烷司琼后,结果显示,促炎

因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ )减少,炎症减轻。托烷司琼是 5-HT $_3$  受体的高效抑制剂,可迅速吸收并容易穿透血脑屏障。即使在外周给药,托烷司琼也能穿透血脑屏障并抑制大脑区域的 5-HT $_3$  受体,因此,托烷司琼可减少 5-羟色胺诱导的 SP 释放,继而减轻中枢炎症,对 POCD 具有保护作用<sup>[30]</sup>。有研究结果证明,托烷司琼通过减少海马中 TNF- $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B 的核移位,减轻了海马神经炎症<sup>[28]</sup>。其机制可能是托烷司琼直接调节小胶质细胞,抑制炎症细胞因子的产生,同时调节突触前 SP 释放以抑制炎症细胞因子的产生<sup>[31]</sup>。因此,临床中应用托烷司琼可以减轻炎症,改善认知功能。

2 神经退行性病变

研究结果发现,POCD 与阿尔茨海默病(Alzheimer’s disease,AD)密切相关<sup>[32]</sup>。无论是在 Logistic 回归分析还是线性回归分析中,POCD 都是长期认知功能障碍的预测因子,发生 POCD 的患者短期或长期罹患 AD 相关痴呆的风险增加高达 12.5 倍<sup>[33]</sup>。 $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积刺激小胶质细胞增殖引起的炎症反应是 AD 的核心病理机制,活化的小胶质细胞能分泌并释放炎症介质和炎症因子;同时,AD 脑内的 A $\beta$  沉积可能导致触发天蛋白酶激活的细胞信号通路的改变、造成炎症次级放大,损害神经元,导致认知功能的减弱<sup>[34]</sup>。

$\alpha$ 7nAChR 被认为是治疗 AD 等神经退行性疾病的关键靶点,胆碱能系统参与认知过程,该系统的功能障碍可导致各种痴呆,胆碱能缺陷还会改变血脑屏障的通透性,导致代谢物的错误运输,阻碍淀粉样斑块的清除,从而使疾病恶化,而托烷司琼作为  $\alpha$ 7nAChR 激动剂可与淀粉样蛋白胞外结构域结合,改善空间记忆能力<sup>[35]</sup>。托烷司琼可通过降低 TNF- $\alpha$ 、COX-2、诱导型一氧化氮合酶的表达水平来减轻 A $\beta$  诱导的海马神经炎症,减弱海马凋亡标志物 Caspase-3 的活性<sup>[36]</sup>。研究结果发现,在行为检查中,使用托烷司琼后,A $\beta$  诱导的大鼠空间记忆损伤显著改善。有研究对去卵巢雌性大鼠模型提前采用注射托烷司琼预处理,发现白细胞向大脑的转运减少,TNF- $\alpha$  水平降低,识别记忆增强<sup>[37]</sup>。Callahan 等<sup>[38]</sup>在动物实验中发现,采用浓度为 0.1~10.0 mg/kg 的托烷司琼腹腔注射可改善大鼠的学习认知能力,提高了其在新环境中的识别能力。对于托烷司琼的使用量,在托烷司琼改善精神分裂症患者认知功能的研究中发现,剂量不同效果也不同,1 日服用 5、10 和 20 mg 托烷司琼治疗 10 d 后可以显著改善整体认知缺陷和 P50 抑制缺陷,其原因可能与  $\alpha$ 7nAChR 受体的数量改变有关,但由于研究较少,需要进一步探究<sup>[39]</sup>。同时,有研究发现,对于衰老导致脑老化继而发生神经退行性疾病,沉默信息调节因子 1(SIRT1)可以延缓衰老,因此,SIRT1 可以作为治疗神经退行性疾病的靶点<sup>[40]</sup>。在动物实验中,腹腔内注射托烷司琼,解剖后发现脑形态学异常改变得到了改善,其机制可能是托烷司琼可抑制氧化应激,减少炎症介质释放与细胞凋亡,提高 SIRT1 在衰老动物脑中的表达<sup>[41]</sup>。托烷司琼可以有效抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,该通路在神经促炎因子的上调中起重要作用,因此,托烷司琼可以改善 AD 患者的认知功能<sup>[42]</sup>。

3 小结

我国已经进入老龄化社会,老年手术患者日益增多,老年入术后出现的认知功能障碍更应受到重视。目前,在 POCD

的确切发病机制中,中枢炎症机制已经被广泛接受。托烷司琼在围手术期应用广泛,除止吐作用外,其改善认知功能的作用也具有很大的应用前景,其作用机制主要是通过调控多种信号通路,从而介导炎症反应,抑制中枢炎症。在长期认知功能障碍疾病中,托烷司琼作为  $\alpha$ 7nAChR 部分激动剂,可以调节胆碱能抗炎通路从而介导免疫系统,同时可以通过抑制氧化损伤、线粒体功能障碍和炎症介质过度产生,促进对 SIRT1 蛋白的表达,延缓脑老化所致神经退行性疾病。未来应进行大规模和高质量的临床试验和基础实验,侧重于研究托烷司琼与其他药物的有效性比较,以及发挥作用的确切机制,同时进一步确定药物最佳使用时间和剂量,从而在临床中更好地应用该药。

参考文献

[1] NATHAN N. Beyond emergence: understanding postoperative cognitive dysfunction (POCD) [J]. Anesth Analg, 2018, 127(2): 323.

[2] MOLLER J T, CLUITMANS P, RASMUSSEN L S, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction [J]. Lancet, 1998, 351(9106): 857-861.

[3] ACKENBOM M F, BUTTERS M A, DAVIS E M, et al. Incidence of postoperative cognitive dysfunction in older women undergoing pelvic organ prolapse surgery [J]. Int Urogynecol J, 2021, 32(2): 433-442.

[4] HOSSEINZADEH A, BOROUJENI S N, SAGHAIE E, et al. Adenylyl cyclase (AC) mediates the antidepressant-like effects of tropisetron on a mouse model of maternal separation stress [J]. Depress Res Treat, 2021, 2021: 5586119.

[5] RIVERA-FONSECA J L, GONZÁLEZ-RIVAS N, UNNAMATLA M V B, et al. Synthesis and development of indole based 5-HT $_3$  receptor antagonists as anti-emetic drugs in oncology: an update [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(42): 8733-8754.

[6] WALSTAB J, WOHLFARTH C, HOVIUS R, et al. Natural compounds boldine and menthol are antagonists of human 5-HT $_3$  receptors; implications for treating gastrointestinal disorders [J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(6): 810-820.

[7] 王珏,郑海燕,杨方涛. 托烷司琼对老年髋关节置换术患者术后谵妄的影响 [J]. 温州医科大学学报, 2016, 46(10): 756-758.

[8] ZHAO X J, WILSON K, UTESHEV V, et al. Activation of  $\alpha$ 7 nicotinic acetylcholine receptor ameliorates HIV-associated neurology and neuropathology [J]. Brain, 2021, 144(11): 3355-3370.

[9] RAHIMIAN R, DANESHMAND A, MEHR S E, et al. Tropisetron ameliorates ischemic brain injury in an embolic model of stroke [J]. Brain Res, 2011, 1392: 101-109.

[10] 戴瑜彤,吴昊,陈颖,等. 术后认知功能障碍与中枢炎症之间的可能联系 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(2): 196-199.

[11] TAN X X, QIU L L, SUN J. Research progress on the role of inflammatory mechanisms in the development of postoperative cognitive dysfunction [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 3883204.

[12] ZHU H H, LIU W, FANG H. Inflammation caused by peripheral immune cells across into injured mouse blood brain barrier can worsen postoperative cognitive dysfunction induced by isoflurane [J]. BMC Cell Biol, 2018, 19(1): 23.

[13] BI J J, SHAN W R, LUO A L, et al. Critical role of matrix

- metallopeptidase 9 in postoperative cognitive dysfunction and age-dependent cognitive decline [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (31): 51817-51829.
- [14] LIN X Y, CHEN Y R, ZHANG P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 130: 110791.
- [15] ZHANG W L, CHI Y L, WANG L Z, et al. Administrations of preoperative Shenmai injection and postoperative Shenfu injection, two ginseng containing TCM formulas, improve cognitive dysfunction in aged rats[J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(5): 1065-1078.
- [16] ZHENG G, PAN M L, JIN W M, et al. MicroRNA-135a is up-regulated and aggravates myocardial depression in sepsis via regulating p38 MAPK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 6-12.
- [17] CAI M Y, ZHUANG W X, LV E, et al. Kaemperfol alleviates pyroptosis and microglia-mediated neuroinflammation in Parkinson's disease via inhibiting p38MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Neurochem Int*, 2022, 152: 105221.
- [18] AMINZADEH A. Protective effect of tropisetron on high glucose induced apoptosis and oxidative stress in PC12 cells: roles of JNK, P38 MAPKs, and mitochondria pathway [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(3): 819-826.
- [19] 张雨飞. 托烷司琼通过激活  $\alpha 7$ nAChR 对慢性神经病理性疼痛大鼠的影响与机制[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2021.
- [20] WU H Y, TANG X Q, LIU H, et al. Both classic Gs-cAMP/PKA/CREB and alternative Gs-cAMP/PKA/p38 $\beta$ /CREB signal pathways mediate exenatide-stimulated expression of M2 microglial markers[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 316: 17-22.
- [21] 王继凤, 刘晓冉, 隋欣, 等. 基于 cAMP/PKA/CREB 信号通路独参汤对衰老模型大鼠认知功能障碍的影响[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(4): 865-873.
- [22] WANG Z, LIN B, LIU W, et al. Electroacupuncture ameliorates learning and memory deficits via hippocampal 5-HT<sub>1A</sub> receptors and the PKA signaling pathway in rats with ischemic stroke[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(3): 549-558.
- [23] 安敏, 王莹, 邱颀. 七氟醚对老龄大鼠海马 cAMP-PKA-CREB 信号通路的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(10): 1177-1180.
- [24] ZHU Y S, XIONG Y F, LUO F Q, et al. Dexmedetomidine protects rats from postoperative cognitive dysfunction via regulating the GABA<sub>B</sub> R-mediated cAMP-PKA-CREB signaling pathway [J]. *Neuropathology*, 2019, 39(1): 30-38.
- [25] PAK M E, OH Y C, PARK Y J, et al. Banhasasim-tang ameliorates spatial memory by suppressing oxidative stress through regulation of ERK/p38 signaling in hippocampus of mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6970578.
- [26] 杨敬伊. 5-HT<sub>3</sub> 受体介导的 CAMK II-CREB 信号通路在七氟醚对老年大鼠认知功能的影响及 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂对其的干预作用[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019.
- [27] JOHNSON M B, YOUNG A D, MARRIOTT I. The therapeutic potential of targeting substance P/NK-1R interactions in inflammatory CNS disorders[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 296.
- [28] YU Y, ZHU W H, LIANG Q, et al. Tropisetron attenuates lipopolysaccharide induced neuroinflammation by inhibiting NF- $\kappa$ B and SP/NK1R signaling pathway[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 320: 80-86.
- [29] STRATZ C, ANAKWUE J, BHATIA H, et al. Anti-inflammatory effects of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in interleukin-1 $\beta$  stimulated primary human chondrocytes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22 (1): 160-166.
- [30] JUZA R, VLCEK P, MEZEIOVA E, et al. Recent advances with 5-HT<sub>3</sub> modulators for neuropsychiatric and gastrointestinal disorders [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(5): 1593-1678.
- [31] NADERI R, SHIRPOOR A, SAMADI M, et al. Tropisetron attenuates pancreas apoptosis in the STZ-induced diabetic rats: involvement of SIRT1/NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(6): 1657-1665.
- [32] TIAN A Y, MA H, ZHANG R W, et al. Interleukin17A promotes postoperative cognitive dysfunction by triggering  $\beta$ -amyloid accumulation via the transforming growth factor- $\beta$  (TGF $\beta$ )/smad signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141596.
- [33] RACINE A M, TOUROUTOGLOU A, ABRANTES T, et al. Older patients with Alzheimer's disease-related cortical atrophy who develop post-operative delirium may be at increased risk of long-term cognitive decline after surgery[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 75 (1): 187-199.
- [34] TOSUN D, DEMIR Z, VEITCH D P, et al. Contribution of Alzheimer's biomarkers and risk factors to cognitive impairment and decline across the Alzheimer's disease continuum[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(7): 1370-1382.
- [35] WANG X T, XIAO H R, WANG J, et al. Synthesis and biological evaluation of novel triazine derivatives as positive allosteric modulators of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(16): 12379-12396.
- [36] SONG C H, SHI J Y, XU J R, et al. Post-transcriptional regulation of  $\alpha 7$  nAChR expression by miR-98-5p modulates cognition and neuroinflammation in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *FASEB J*, 2021, 35(6): e21658.
- [37] HASSELL J, MASWOOD S. Tropisetron enhances recognition memory in ovariectomized female rats[J]. *Behav Pharmacol*, 2020, 31(8): 787-791.
- [38] CALLAHAN P M, BERTRAND D, BERTRAND S, et al. Tropisetron sensitizes  $\alpha 7$  containing nicotinic receptors to low levels of acetylcholine *in vitro* and improves memory-related task performance in young and aged animals[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 117: 422-433.
- [39] XIA L Y, LIU L, HONG X H, et al. One-day tropisetron treatment improves cognitive deficits and P50 inhibition deficits in schizophrenia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(8): 1362-1368.
- [40] SINGH P, HANSON P S, MORRIS C M. SIRT1 ameliorates oxidative stress induced neural cell death and is down-regulated in Parkinson's disease[J]. *BMC Neurosci*, 2017, 18(1): 46.
- [41] MIRSHAFA A, MOHAMMADI H, SHOKRZADEH M, et al. Tropisetron protects against brain aging via attenuating oxidative stress, apoptosis and inflammation: the role of SIRT1 signaling [J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117452.
- [42] IRVING H, TUREK I, KETTLE C, et al. Tapping into 5-HT<sub>3</sub> receptors to modify metabolic and immune responses[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11910.

(收稿日期:2022-02-24 修回日期:2022-06-30)