

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-06-004

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

鼠李糖乳杆菌对海马 GABA 受体表达及食管癌术后认知功能的影响^①

余亚飞^②, 高雁华^③

(安阳市人民医院麻醉科, 河南 安阳 455000)

摘要 目的:分析长期应用鼠李糖乳杆菌对海马 γ -氨基丁酸(GABA)受体表达的影响,及对食管癌术后认知功能障碍的防治效果。方法:选取119例食管癌患者,按照不同的治疗方法分为观察组69例和对照组50例。观察组在食管癌根治术前应用鼠李糖乳杆菌治疗,对照组直接采用食管癌根治术治疗,比较两组不同时间点的GABA受体表达情况,认知功能评分,以及GABA受体水平与术后认知评分及认知障碍发生率的相关性。结果:术前4周、术前1周、术后24h,观察组GABA受体水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后,观察组的MMSE、MoCA评分均高于对照组($P<0.05$)。术后,观察组的认知障碍发生率低于对照组($P<0.05$)。经Spearman相关性分析,GABA受体水平与食管癌术后MMSE、MoCA评分负相关,与认知障碍发生率正相关。结论:长期应用鼠李糖乳杆菌能有效拮抗海马GABA受体表达水平,对改善食管癌术后认知功能、降低认知障碍发生风险有重要意义。

关键词:鼠李糖乳杆菌; γ -氨基丁酸受体;食管癌;认知障碍;相关性分析

中图分类号:R735.1

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)06-0023-05

Effects of Lactobacillus Rhamnose on expression of GABA receptor in hippocampus and cognitive function after esophageal cancer surgery^①

YU Yafei^②, GAO Yanhua^③

(Dept. of Anesthesiology, Anyang People's Hospital, Anyang 455000, China)

Abstract Objective: To analyze the effects of long-term application of Lactobacillus Rhamnose on hippocampus γ -aminobutyric acid (GABA) receptor expression and its preventive and therapeutic effects on postoperative cognitive impairment in esophageal cancer. Methods: 119 patients with esophageal cancer were divided into the observation group (69 cases) and control group (50 cases) according to different therapeutic schemes. The observation group were treated with Lactobacillus Rhamnose before radical resection of esophageal cancer. The control group were directly treated with esophageal cancer radical

① 基金项目:河南省医学科技攻关项目(LHGJ202101126)。

② 第一作者简介:余亚飞,本科,主治医师,研究方向为骨科麻醉。

③ 通信作者:高雁华,E-mail:yanhuaua@126.com。

surgery. The expression of GABA receptors, cognitive function scores, and the correlation between GABA receptor levels and postoperative cognitive scores and the incidence of cognitive impairment were compared between two groups at different time points. Results: At 4 weeks before surgery, 1 week before surgery, and 24 hours after surgery, the GABA receptor levels in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After surgery, the MMSE and MoCA levels in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After surgery, the incidence of cognitive impairment in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). According to Spearman correlation analysis, GABA receptor levels were negatively correlated with postoperative MMSE and MoCA scores in esophageal cancer, and positively correlated with the incidence of cognitive impairment. Conclusion: Long term application of Lactobacillus Rhamnosus can effectively antagonize the expression of GABA receptor in hippocampus, which is of great significance in improving cognitive function and reducing the risk of cognitive impairment after esophageal cancer surgery.

Keywords: Lactobacillus Rhamnosus; γ -aminobutyric acid receptor; esophageal cancer; cognitive impairment; correlation analysis

食管癌为一种起源于食管上皮组织的恶性肿瘤,其发病率、死亡率均较高,可对人类生命安全造成严重威胁^[1]。目前认为,食管癌患者症状与疾病进展有一定关联,治疗时应坚持个体化综合治疗原则^[2]。针对病程较短、病灶尚未发生转移的早期患者,临床多以根治性手术为主要治疗措施,经内镜引导下完整切除病灶能有效改善患者预后^[3]。术后认知障碍为食管癌根治术常见并发症之一,发生原因考虑与术中应用大量麻醉药物后引发的循环抑制相关^[4]。海马 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体存在于神经元突触,可参与大脑多种病理生理活动,因术中短暂缺氧,食管癌患者神经元突触可释放大量 GABA,高水平 GABA 受体能激活功能区神经传导并导致认知损伤^[5]。近年有研究指出^[6],鼠李糖乳杆菌能通过调节肠道菌群而影响肠-脑轴系统,对提升大脑认知功能有一定积极意义。本研究旨在分析长期应用鼠李糖乳杆菌对海马 γ -氨基丁酸受体表达的影响,以及对食管癌术后认知障碍的防治效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 5 月至 2022 年 5 月安阳市人民医院收治的 119 例食管癌患者为研究对象,按照不同

的治疗方法分为观察组 69 例和对照组 50 例。观察组男 35 例,女 34 例;年龄 45~75 岁,平均(60.3±5.1)岁;食管癌病程 1~4 年,平均(2.5±0.3)年。食管癌分期^[7]:0 期 29 例,I 期 40 例。病灶位置:上段 19 例,中段 30 例,下段 20 例。病灶直径 1~5 cm,平均(3.1±0.2)cm。对照组男 27 例,女 23 例;年龄 47~73 岁,平均(61.3±5.2)岁;食管癌病程 2~3 年,平均(2.5±0.6)年。食管癌分期:0 期 30 例,I 期 20 例。病灶位置:上段 11 例,中段 20 例,下段 19 例。病灶直径 2~4 cm,平均(3.2±0.2)cm。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已获得安阳市人民医院医学伦理委员会审核批准(E002001)。

纳入标准:①入组患者均符合食管癌诊断要点^[8],经临床证实确认为早期患者。②符合根治术治疗指征^[9]且自愿接受此术式治疗。③经临床评估预计生存周期均 ≥ 1 年。④均知悉本研究目的及内容,同意获取并公开既往临床资料。

排除标准:①病灶已发生转移的中期、晚期食管癌患者。②伴胰腺炎、阑尾炎等急腹症。③有其他感染性疾病。④有严重出血风险或凝血功能异常。⑤临床资料缺失。

1.2 方法

对照组采用食管癌根治术治疗,手术步骤如下:

①确认手术时间后嘱患者于术前 12 h 禁食、术前 6~8 h 禁水,手术开始后嘱患者取左侧卧位,经全身麻醉后行双肺通气并建立人工气胸,使纵膈胸段食管充分暴露。②对食管旁、喉返神经及纵膈分别进行淋巴清扫后打开纵膈胸膜,探查肿瘤病灶,并对病灶进行完整切除。③分离喉返神经后清除淋巴结,并在胸锁乳突肌前端 1 cm 切口,从后切断食管,切断时避免损伤胸导管。④将预先制作好的管状胃穿过后纵膈并沿食管床提拉至颈部,使颈段食管与胃底充分吻合。⑤术后常规清洗胸腔,留置引流管后缝合术口,嘱患者卧床休养,禁食、禁水 24 h,并予以抗感染、抑酸、补液等常规治疗。观察组在食管癌根治术前应用鼠李糖乳杆菌治疗,于术前 8 周起予以口服鼠李糖乳杆菌(美国 Pro Bio Healthcare 有限公司,菌种注册编号:53103,规格:3 克/袋),每次 3 g,2 次/日。8 周后行食管癌根治术治疗,具体手术步骤同对照组。

1.3 观察指标

①于术前 8 周、术前 4 周、术前 1 周、术后 24 h 等不同时间点检测并对比两组的 GABA 受体表达情况。GABA 测定方法:取 0.4 mg GABA 标准液加入至 0.6 mL 浓度为 0.2 mol/L、酸碱值为 9.0 的硼酸缓冲液中摇匀后,置入沸水中加热 5 min 并立即冰浴 5 min,待溶液呈蓝绿色后加入 2 mL 浓度为 60% 的乙醇溶液,并进行波谱扫描,在吸收峰值处测定最大吸光度,并以此作为纵坐标,以 GABA 含量作为横坐

标并绘制标准曲线,将离心后的血清样本按以上方法测定吸光度后计算样本中 GABA 含量,参考值为 18.8~47.3 mg/100g。②于术前 24 h 内、术后 24 h 内分别采用简易智力检查量表(mini-mental state examination, MMSE)^[10]、蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)^[11]评估两组的认知功能。MMSE 量表满分 30 分,<27 分提示存在认知障碍;MoCA 量表满分 30 分,<26 分提示存在认知障碍。③于术后随访期间统计并对比两组认知障碍发生情况,主要包括感觉障碍、记忆障碍、思维障碍等三种。④经 Spearman 线性分析 GABA 受体水平与 MMSE、MoCA 评分及认知障碍发生率的相关性, $r<0$ 表示负相关, $0<r<1$ 表示正相关^[12]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,计数资料以 n 、% 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验;GABA 受体水平与 MMSE、MoCA 评分及认知障碍发生率的相关性采用 Spearman 线性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GABA 受体水平

术前 8 周,两组 GABA 受体水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术前 4 周、术前 1 周、术后 24 h,观察组 GABA 受体水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 GABA 受体水平比较($\bar{x}\pm s$, mg/100 g)

组别	n	术前 8 周	术前 4 周	术前 1 周	术后 24 h
观察组	69	29.12±5.11	26.45±5.17*	27.45±5.22*	43.77±10.25*
对照组	50	29.44±5.25	29.33±5.18	30.45±5.44	50.25±10.66*
t		0.333	2.997	3.040	3.347
P		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与术前 8 周比较,* $P<0.05$ 。

2.2 认知功能

术前,两组认知功能评分比较,差异无统计学意

义($P>0.05$);术后,观察组的 MMSE、MoCA 评分均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表2 两组认知功能评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	MMSE		MoCA	
		术前	术后	术前	术后
观察组	69	27.44±5.15	26.11±5.43	27.33±5.26	25.22±5.41
对照组	50	27.35±5.28	23.47±5.31*	27.45±5.36	22.39±5.11*
t		0.093	2.642	0.122	2.882
P		>0.05	<0.05	0.903	<0.05

与术前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 认知障碍发生率

术后,观察组的认知障碍发生率 8.70%(6/69) 低于对照组 22.00%(11/50),差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表3。

表3 两组认知障碍发生率比较(n,%)

组别	n	感觉障碍	记忆障碍	思维障碍	总发生
观察组	69	2(2.90)	2(2.90)	2(2.90)	6(8.70)
对照组	50	3(6.00)	4(8.00)	4(8.00)	11(22.00)
χ^2					6.807
P					<0.05

2.4 GABA 受体水平与认知功能评分、认知障碍发生率的相关性分析

经 Spearman 相关性分析,GABA 受体水平与食管癌术后 MMSE、MoCA 评分负相关,与认知障碍发生率正相关,见表4。

表4 GABA 受体水平与认知功能评分、认知障碍发生率的相关性分析

指标	r	P
MMSE	-0.145	<0.05
MoCA	-0.152	<0.05
认知障碍发生率	0.241	<0.05

3 讨论

食管癌为一种常见消化道恶性肿瘤,发病原因较为复杂,考虑与长期吸烟、饮酒及不良饮食习惯密切相关。早期患者多无明显症状,随着病情进展,中期、晚期可出现进行性吞咽困难或持续性胸骨后疼

痛^[13]。胸腔镜下食管癌根治术是治疗早期食管癌的首选方法,经腔镜引导下完整切除病灶能有效改善患者预后并延长生命周期^[14]。但实践表明^[15],部分患者可因术中麻醉影响呼吸系统而发生不同程度的术后认知障碍。分析原因考虑与术中大脑短暂缺氧、神经元突触释放大量 GABA 受体后兴奋功能区神经传导冲动相关。目前,临床仍缺乏防治胸外科术后认知障碍的有效手段。近年有研究表明^[16],益生菌在多种胃肠道疾病中可产生重要作用,同时还可通过作用于肠道菌群-肠-脑轴系统而参与大脑部分生理活动。鼠李糖乳杆菌为一种可通过影响迷走神经、抑制神经元突触中海马 GABA 受体而减轻认知损伤的常见益生菌。

本研究结果显示,观察组经长期应用鼠李糖乳杆菌进行干预治疗后,其术前4周、术前1周、术后24h内的海马 GABA 受体水平均低于对照组,提示早期应用鼠李糖乳杆菌能有效维持神经元突触中的 GABA 受体表达。GABA 受体可通过与 GABAB 受体相结合而阻滞钙离子通道并减少钙离子内流,可通过减少兴奋性神经递质释放而导致突触前抑制,进而影响大脑功能区的生理效应。相关动物研究表明^[17],海马区突触的 GABA 受体能介导癫痫发作,通过应用 GABA 受体拮抗剂能显著减轻巴氯酚及乙醇导致的记忆、学习获得障碍,或可成为治疗老年性痴呆的新型药物。鼠李糖乳杆菌为一种用于改善肠道菌群的常见益生菌。已有的研究证实^[18],早期应用鼠李糖乳杆菌能有效改善早产儿免疫功能并促使其智能发育。人体菌群-肠-脑轴系统有神经内分泌、迷走神经、免疫途径构成,该系统能实现肠与脑之间的信息交流,通过调节肠道菌群即可参与调控大脑多种中枢神经系统活动^[19]。本研究结果显示,观察

组应用鼠李糖乳杆菌干预治疗后,术后 MMSE、MoCA 评分均高于对照组,提示应用此益生菌调节肠道菌群后,即可有效减轻认知损伤,对降低术后认知功能障碍也有积极作用,故观察组术后认知障碍发生率低于对照组。经 Spearman 相关性分析结果显示,GBAB 受体水平与食管癌术后 MMSE、MoCA 评分负相关,与认知障碍发生率正相关,提示抑制神经元突触中 GABA_B 受体即可实现对术后认知障碍的有效防治。王广治等^[20]研究指出,肠道菌群紊乱可介导海马区发生炎症反应,进而引发围手术期认知障碍。通过早期长时间应用鼠李糖乳杆菌干预治疗后,食管癌患者的 GABA 受体水平相对稳定,术后发生认知障碍风险更低,产生机制考虑与鼠李糖乳杆菌能调节肠道菌群并影响肠-脑轴系统相关。

综上所述,术前长期应用鼠李糖乳杆菌干预治疗,能有效抑制海马 GABA 受体表达,对改善食管癌术后认知功能、降低认知障碍发生风险有积极作用。

参考文献:

- [1] 赵学科,徐瑞华,雷玲玲,等.食管癌高发区无症状居民食管癌前病变 36a(1986—2021)随访转归[J].郑州大学学报(医学版),2022,57(1):6-9.
- [2] 杨雄涛,王鑫.食管癌综合治疗新进展[J].中国肿瘤临床,2023,50(2):98-103.
- [3] 丁洁,黄大业,赵坚,等.改良管状胃代替食管对胸腔镜下食管癌根治术患者肺功能及术后并发症的影响[J].癌症进展,2021,19(19):1999-2001.
- [4] 刘一丹,刘亚华,姜莉莉,等.右美托咪定对食管癌患者术中脑血氧饱和度及术后认知功能障碍的影响[J].新疆医科大学学报,2022,45(12):1443-1447.
- [5] 蔡雪纯,杨航,陈彦兆,等. $\alpha 5$ 亚基 γ -氨基丁酸 A 受体在坐骨神经损伤大鼠认知功能中的作用[J].临床麻醉学杂志,2022,38(11):1194-1199.
- [6] 冯莉娟,李子纯,刘小伟.肠道菌群-肠-脑轴的研究进展[J].中华消化杂志,2022,42(2):134-136.
- [7] 陈江,吴涛.增强 CT 在食管癌分期及预后评估中的应用价值研究[J].影像科学与光化学,2021,39(4):606-610.
- [8] 王程浩,韩泳涛.2020 年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(4):285-290.
- [9] 陆世民,常江华,胡江文,等.胸腔镜食管癌根治术远期预后的危险因素分析[J].腹腔镜外科杂志,2022,27(6):410-414.
- [10] JIA X F, WANG Z H, HUANG F F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study[J]. BMC Psychiatry, 2021,21(1):485.
- [11] CARSON N, LEACH L, MURPHY K J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018,33(2):379-388.
- [12] ROVETTA A. Raiders of the lost correlation: a guide on using Pearson and spearman coefficients to detect hidden correlations in medical sciences [J]. Cureus, 2020,12(11):e11794.
- [13] 范珍珍,乔梦瑶,李莹方,等.胸腹腔镜联合食管癌根治术后空肠造口营养管肠内营养支持的临床价值[J].河南外科学杂志,2021,27(5):32-34.
- [14] 唐德荣,嵇建,王前伟,等.胸腹腔镜食管癌根治术后放置胃管和无胃管对并发症的影响[J].临床外科杂志,2021,29(6):538-541.
- [15] 刘萍,张敏,刘云,等.术侧肺不同通气方式对老年患者食管癌根治术后早期认知功能的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(11):1016-1020.
- [16] MOROKL S, BUTLER M I, HOLL A, et al. Probiotics and the microbiota-gut-brain axis: focus on psychiatry[J]. Curr Nutr Rep. 2020,9(3):171-182.
- [17] LEUNG L S, SHEN B, HUSZKA C. Long-lasting disruption of spatial memory by GABA_B receptor antagonist induced seizures[J]. Epilepsy Behav, 2019,96:1-5.
- [18] 周林娟,刘婵,金海菊.早期应用鼠李糖乳杆菌溶液对早产儿免疫功能及体格和智能发育的影响[J].中国妇幼保健,2022,37(4):632-635.
- [19] 范嘉宁,孙莹杰,刁玉刚,等.微生物-肠-脑轴影响术后认知功能障碍的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2022,43(3):327-331.
- [20] 王广治,伍晓莹,韩双印,等.肠道菌群紊乱在老龄小鼠围术期神经认知障碍中的作用[J].中华麻醉学杂志,2019,39(8):907-910.

[收稿日期:2023-06-13]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:李佳睿]