

29 Wang, Q. 和 Zheng, JQ (1998) J. Neurosci. 18, 4973–4984

30 Martinou, JC等人。(1994)神经元13, 1017–1030

31 Clark, R等人 (1997 年) J. Neurosci. 17, 9172–9182

32 Merry, DE 和 Korsmeyer, SJ (1997) Annu. Rev. Neurosci. 20, 245–267

33 Bernier, PJ 和 Parent, A. (1998) J. Neurosci. 18, 2486–2497

34 Oppenheim, RW (1991) Annu. Rev. Neurosci. 14, 453–501

35 Hilton, M., Middleton, G. 和 Davies, AM (1997) Curr. Biol. 7, 798–800

36 Oh, YJ, Swarzenski, BC 和 O Malley, KL (1996) 神经科学。拉脱维亚语。202.161–164

37 Zhang, KZ等人(1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 4504–4508

# 乙酰胆碱:一种神经递质意识的相关物?

Elaine Perry, Matthew Walker, Jan Grace 和 Robert Perry

胆碱能系统是大脑中最重要的调节神经递质系统之一,控制依赖于选择性注意的活动,而选择性注意是大脑活动的重要组成部分。

意识的组成部分。精神药理学和病理学证据支持意识觉知的“胆碱能成分”的概念。拮抗毒蕈碱的药物受体会诱发幻觉并降低意识水平,而烟碱受体被认为与全身(吸入)麻醉剂的作用机制有关。

在大脑退行性疾病中,意识的改变与区域胆碱能系统缺陷。阿尔茨海默病(AD)患者会丧失外显记忆(多于内隐记忆),海马和皮质胆碱能投射活动减少,而路易体痴呆患者则会出现幻视

(DLB)与新皮质 ACh 相关活动的减少有关。在帕金森病中,控制快速眼动睡眠(REM)的脚桥胆碱能神经元的额外损失运动)睡眠或做梦,可能会导致 REM 异常,这种情况也会发生在 DLB。广泛的基底前脑和脑干前部胆碱能通路,包括投射到丘脑的聚合区域,似乎位于产生和整合意识。缓解一系列认知和非认知症状调节胆碱能系统的药物正在开发用于治疗 AD 和相关疾病,其作用可能是由意识的变化引起的。

Trends Neurosci. (1999)22,273–280

意识和神经精神症状,包括在 AD 和相关疾病中观察到的幻觉。有人提出,全身麻醉药通过作用于毒蕈碱和烟碱受体,这表明 ACh 可能控制的不仅仅是意识的内容以及其水平或强度。进一步洞察意识背后的机制已经出现来自快速眼动睡眠或做梦的神经生理学,它受到投射到网状结构和丘脑。DLB 和 PD 中发生的 REM 睡眠异常可能反映了脑干胆碱能核的病理。特定

因此,乙酰胆碱的作用可能代表了以前未被认识的意识神经关联,这些关联参与整合和定义边界意识的有意识‘流’。

意识的神经关联

Sommerhoff 和 MacDorman 对初级意识水平的定义是“对一个人的

意识超越相关睡眠。在这种情况下,影响人类大脑系统的疾病和药物模仿或缓解症状,提供见解意识机制。Jean Delacourt1认为,“一些积极的精神病综合征,主要由意识体验的异常、幻觉、妄想信念组成,可能提供

相对重要的线索”。一种与患有精神病的疾病是路易体痴呆症(DLB),最近被认定为第二个最常见的退行性痴呆症老年人2. DLB 的核心症状,如视觉幻觉、意识水平波动和失神发作,可以通过具体的方式进行检查病理和功能异常。广泛幻觉 DLB 患者的新皮质胆碱能系统缺陷与以下能力相一致:

Elaine Perry 和马修·沃克在 MRC 神经化学病理学部, Jan Grace 在老年事务部精神病学,以及罗伯特·佩里部门神经病理学,纽卡斯尔将军西门医院纽卡斯尔路泰恩河畔,英国 NE4 6BE。

审查	E. Perry等人– 意识的胆碱能成分
周围环境、自我、思想和感觉”4有助于确定神经生物学研究的领域。人们正在从各个层面寻找意识的神经关联,从	慢波脑电图;更广泛的减速是相关的意识模糊加剧。醉酒在临床和实验环境中,由毒蕈碱受体拮抗剂东莨菪碱诱导的
特定的大脑区域,使用体内成像等方法类型 (例如丘脑网状神经元或皮质锥体神经元)和细胞内成分,如	谵妄的行为和脑电图表现可以通过胆碱酯酶抑制剂逆转,例如毒扁豆碱15.血清中乙酰胆碱受体拮抗剂的存在与术后患者和接受电休克治疗的患者的谵妄症有关16.在 AD 中,EEG 减慢通常是
作为微管。意识觉知的两个不同组成部分已被确定5,第一个封面	据报道,在 REM 睡眠期间更为明显,可能是因为去甲肾上腺素能神经元和血清素能神经元在快速眼动睡眠期间几乎无声,这揭示了前脑胆碱能神经元素乱。最近的分析表明,定量 REM 睡眠脑电图比单光子发射计算机断层扫描 (SPECT) 成像更有助于评估轻度至中度 AD 患者的脑功能障碍
唤醒获取警觉,第二个涵盖心理体验选择性注意。意识,当	(参考文献 18)。 一个更具体的有意识注意力的电生理测量方法是事件相关电位 (ERP),
被描述为明确的、声明性的或反思性的,可以是区别于隐性的、非反思性的、潜意识的或无意识的过程6,尽管后者的 “自动”处理是否一定是无意识的,	这是大脑对新刺激 (例如感觉刺激)的反应产生的波形。ERP 的一个组成部分是正向慢-晚波
不清楚。	大约 300 毫秒 (P300),这被认为是自觉参与的具体标志。作为健康主体经历了正统的各个阶段睡眠中,这种潜能逐渐减弱并消失,但在 REM (异相)睡眠中重新出现,
詹姆斯最初的假设是,大脑皮层是意识的主要场所 (参见参考文献)。	与清醒状态下的相似。胆碱能系统被认为与这种意识注意潜能的产生有关。
7 进行审查),受到以下发现的挑战:脑干网状结构在促进皮质激活中的作用8。	人类已经证明 P300 延迟增加并且其幅度随着东莨菪碱的施用而降低,这种影响被逆转
20 世纪 90 年代中期	毒扁豆碱19。这些发现与动物研究表明,毒扁豆碱单独使用可增加 P300 振幅。基底前脑胆碱能神经元的损伤可导致 P300 潜伏期延迟和
研究进一步转向非特异性板内丘脑核,寻找意识的关键整合中心之一9,10。Paré和 Llinás9	其振幅减小。这种效应与迷走神经植入物,可恢复 P300 特征与皮质水平恢复相关的酶,胆碱乙酰转移酶20。
已经得出结论,背丘脑是唯一结构,由于其从板内核到大脑皮层的投射足够广泛,	相关胆碱能通路
以及皮质输入到网状核来自皮质,可以产生远程同步振荡活动 (见下文)表征清醒状态的神经元群以及矛盾的 REM 睡眠。Bogen10建议 “更好地理解主观意识需要更深入的研究内核层细胞” 然而,Jones11最近提出,细胞基质延伸	胆碱能系统可能是大脑中最重要的神经调节 (相对于执行)神经递质系统。它分布在
遍布丘脑并投射到广阔的区域皮质,对于多种感官体验的各个方面融入到一个框架中意识”。	各种不同的细胞核,其中两组 (基底前脑和脚桥脑都具有广泛的不同的投射,以及皮层和丘脑 (包括网状核)也有会聚投射 (图 1) 。来自基底节的胆碱能投射
意识和乙酰胆碱的电生理指标	前脑到皮层和丘脑被认为对于控制选择性注意力至关重要,脑干向丘脑投射的 90% 都是胆碱能的,这一事实尤其令人感兴趣,因为
人类脑电图 (EEG)使用放置在头皮表面的电极进行测量,反映持续产生的节律性电活动	丘脑在意识觉知中的重要性 (见上文)。
大脑的意识状态。这些测量方法可以洞察皮质激活状态,这些状态被认为是由丘脑和网状激活系统等关键的皮质下结构促进的。意识状态的改变反映在特征性脑电图中	根据 Mesulam22,基底核的范围胆碱能投射到人类皮层表明 “这条路径很可能成为最
变化:睡眠的不同阶段 (快速眼动睡眠与非快速眼动睡眠模式);意识模糊和谵妄 (低频脑电图);以及昏迷或半昏迷 (例如,昏迷,以特定频带频率区分)。乙酰胆碱介导的成分	大脑实质性调节传入系统皮质”。基于以下观察,皮质激活在 REM 睡眠期间在没有
EEG 去同步化在 1950 年代 (详情请参阅参考文献 12)。	单胺能神经元活性 (例如,去甲肾上腺素能和血清素能),但在存在
唤醒理论最近被重新修订,因为高频 (40 Hz)同步的发现振荡,被认为能够 “连贯地”绑定皮质信息13。然而乙酰胆碱仍然被认为是	
这种节律形成的一个关键因素:体外乙酰胆碱的应用会引发快速、同步的活动	
在海马切片制剂中14.致幻抑制乙酰胆碱介导的传输的药物会诱导	

基底核胆碱能神经元持续放电,Buzsaki23总结道,“看来上升胆碱能系统本身就能够使新皮质保持其运作模式”。然而,兴奋性

基底核中产生的谷氨酸能输入  
脑干24 中的谷氨酸能神经元与丘脑皮质主要谷氨酸能神经元一起,表明  
乙酰胆碱和谷氨酸的联合作用至关重要  
在这方面.关于皮质胆碱能投射的作用的共识观点是,它们控制选择性注意力.正如 Delacour1推测的那样,选择性

注意力和意识是重叠的,而 Baars25  
强调选择性注意的重要性  
意识的“戏剧”隐喻,这两个过程可能具有共同的神经基础.虽然注意力过程可以发生在无意识阶段

内隐层面,有意识的意识,代表  
任何时候都只有一小部分大脑活动,显然  
涉及选择过程.目前的理论  
皮质乙酰胆碱的作用包括它影响  
鉴别过程;增加信噪比;  
调节皮质处理感觉和联想信息的效率;控制刺激的接收和评估其重要性;根据以下方面修改皮质反应性:

相关性和新颖性;并限制  
意识流3,26–32.基底前脑胆碱能神经元不仅投射到所有皮质区域,而且还投射到  
选择丘脑核,包括网状核33,  
这与选择性注意力有关34。  
逆行标记和胆碱乙酰转移酶免疫组织化学研究相结合,已证实 85–95% 的脑干传入神经元

丘脑核包括特异性中继核、非特异性核和网状核,起源于脑干前部,其中脚桥胆碱能核和  
外侧背侧被盖核发育最为完善21.这些输入具有兴奋性,并发挥其作用  
直接通过快速烟碱受体介导和  
较慢的毒蕈碱受体介导的去极化,  
也可以间接地通过 GABAergic 的超极化  
(抑制性)网状神经元35.脑干和基底前脑胆碱能神经元的共同激活

向喙部投射,在清醒和清醒状态下都会发生  
和 REM 睡眠为丘脑和皮质提供  
在远端神经元的整合调节中发挥作用  
(同步)可以代表一个组件  
有意识的觉知机制。

精神障碍中的胆碱能神经病理学

胆碱能系统异常  
在影响意识的疾病中一直存在  
认知,包括 AD、PD 和 DLB (已审查  
参见文献 3)。Meynert 核中的病理,  
包括神经原纤维缠结、路易体或  
神经元丢失,以及胆碱能  
皮层和海马体中的系统,在  
尸检,以及最近的化学成像36,  
与认知障碍和记忆力下降有关  
损伤,也可能与患有这些疾病的患者的意识改变有关。

在 AD 中,外显记忆受到的影响比内隐记忆更大  
记忆:后者涉及学习哪些  
患者没有意识到.外显记忆的丧失是由于  
内侧颞叶记忆系统早期退化,该系统主要 (如果不是唯一的话)参与  
陈述性记忆.内隐记忆

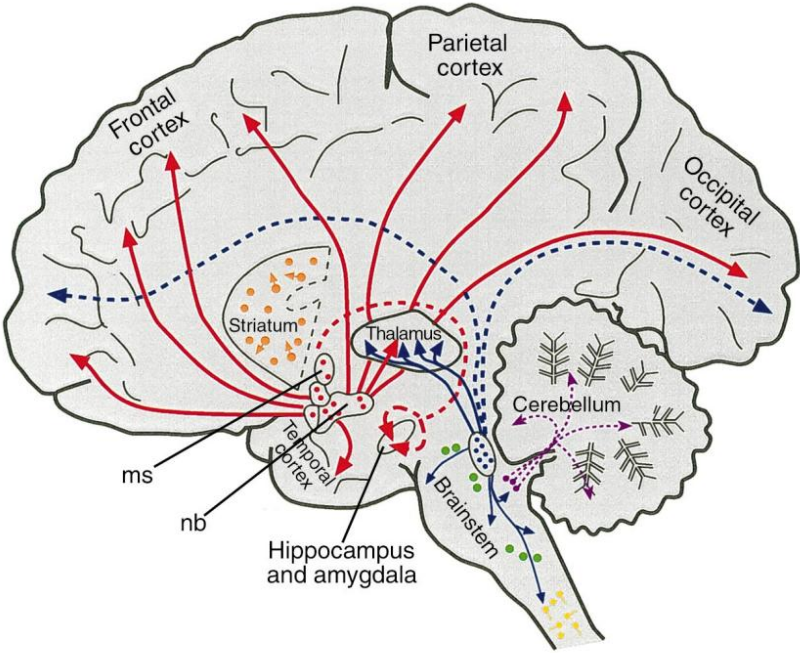


图 1.人类大脑中的胆碱能系统.两条主要通路广泛投射到不同的大脑区域:基底前脑胆碱能神经元(红色,包括基底核 (nb)和内侧隔核 (ms)) 和脚桥外侧背被盖神经元 (蓝色)。其他胆碱能神经元包括纹状体中间神经元 (橙色)、脑神经核 (绿色圆圈)、前庭核 (紫色);以及脊髓节前神经元和运动神经元 (黄色)。丘脑副中央核中的一组胆碱能神经元 (未显示)被认为投射到纹状体和视觉皮层,最近在猕猴大脑中被证实。缰核-脚间通路也未显示。

新颖的模式和认知或运动技能学习  
但据报道,这些药物并未受到影响37。  
这表明它并不是信息存储,  
检索本身在 AD 中主要受到损害,  
认知障碍的“胆碱能相关因素”可能反而与患者所经历的无意识程度相关.缺乏对认知障碍的意识在 AD 中很常见,

比血管性痴呆38更显著,并且与  
认知障碍的程度39.据报道,脑干足桥胆碱能神经元

不受影响的 AD (参考文献 40) 或适度减少 (通过  
30%)41.后一项发现不仅符合  
存在细胞内神经原纤维缠结,但  
并且在这个核心中存在“幽灵”缠结  
(细胞体已无法辨认)。

在 AD 中,不同的病理表现,如  
皮质和皮质下淀粉样变性 (导致  
斑块形成)、tau 异常 (导致  
缠结和营养不良性神经突的发展)  
神经元和突触丢失,以及各种递质  
缺陷,留下临床神经病理学相关性  
有多种解释.胆碱能神经传递的缺陷不太可能解释

全方位的认知和非认知症状。  
PD 和 DLB 的情况不太复杂,其中  
皮质神经纤维缠结非常少见或缺失,淀粉样斑块也并非一成不变.在  
这些  
疾病中,乙酰胆碱介导的神经传递的皮质缺陷通常比 AD 更严重,但

认知障碍不那么严重。  
DLB 患者以及程度较轻的 PD 患者会出现幻觉,主要表现为

视觉且经常持续2。  
ACh 相关活动 (特别是在颞叶和

在 DLB 中,新皮质





图 2.颠茄（颠茄属植物）。植物,连同其他密切相关的物种,如天仙子,曼陀罗和曼陀罗含有阿托品和东莨菪碱,几个世纪以来一直被用来诱发幻觉。阿托帕曼陀罗（曼陀罗）也被古罗马人用来消除疼痛和手术过程中诱导睡眠。

顶叶皮质)在幻觉患者中较低42。虽然这确定了 DLB 中幻觉的皮质“胆碱能相关”,但 REM 中的异常

睡眠（见下文）也可能与脚桥神经元,伴随 REM 睡眠进入清醒状态。幻觉患者遇到的人或动物与以下情况相似

服用毒蕈碱受体拮抗剂,如东莨菪碱或阿托品,用于仪式、娱乐或医疗情况（图 2;请参阅参考文献 3 的评论）。在无论是患有痴呆症的 PD 还是 AD,幻觉都可以通过胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱、他克林或甲磺磷酸盐来减轻43–45。在 PD 中,抗毒蕈碱代理会影响认知转变（通过评估卡片分类测试)和记忆表现。与 AD 一样,PD 患者的记忆障碍在以下任务中表现明显：测试外显记忆功能而非内隐记忆功能46。非痴呆和痴呆

PD 患者在自动或隐性心理任务（例如,单词或图片片段识别）。在 PD 中,脚桥神经元丢失（约 50%）41,这可能是导致

睡眠异常（见下文）。DLB 的另一个不同于 AD 的特征是症状出现明显波动,包括意识水平下降,对周围环境的意识下降2。患者虽然没有失去意识

或睡着了,可以停止几秒钟、几分钟或几小时,对外界刺激作出反应。这些缺失事件是不是癫痫病的起源,也不是明显的结果心血管缺陷。减少在 DLB 中已发现丘脑网状核的胆碱能投射,而

与 AD 或 PD 相同程度（参考文献 47）,尽管损失后者的脚桥神经元数量。无论胆碱能系统功能障碍导致这些意识水平的变化仍然尽管最近发现的麻醉机制涉及胆碱能系统

支持这一概念（见下文）。

### 框 1.ACh 的发现

快速眼动 (REM) 睡眠或做梦睡眠是由脚桥胆碱能神经元发射和释放乙酰胆碱引发。1921 年,Otto Loewi 提出

德国出生的药理学家和医生发现了乙酰胆碱。他使用的方法是

受到梦想的启发。

我醒来,打开灯,记下了一些  
一张薄纸上记录下来。然后我就睡着了  
又一次。早上六点我突然想到了这一点  
那天晚上我写下了一些东西  
最重要的是,但我无法辨认那些潦草的字迹……  
第二天晚上三点钟,这个想法又出现了。  
设计一个实验来确定  
我之前提到的化学传递假说  
十七年前是正确的。我立即起床,  
去实验室,按照夜间设计,对青蛙心脏进行了单独实验。

Loewi 从青蛙心脏中取出林格氏液,受到迷走神经刺激的离体的青蛙心脏收缩变成减慢,就好像迷走神经受到了刺激。这些结果证明迷走神经不会影响心脏直接受到刺激,而是通过释放一种特定的化学物质。Loewi 获得了诺贝尔生理学和医学奖。1936 年,他与 Dale 一起在医学上发现了这一发现和 Dudley,他们能够识别反应性液体中的物质为乙酰胆碱 (ACh)。

参考  
Byron , J.等(1993)名人的心灵体验,泰伦出版社

### REM 睡眠模式的病理生理学

清醒与矛盾之间的相似之处,REM 睡眠生理学可能提供重要的意识的神经生物学机制的线索1,9。触发快速眼动睡眠或做梦的最重要的神经生理事件之一是

脚桥核中胆碱能神经元的放电。激活做梦机制的神经递质是

最初是在一场梦中发现的（方框 1）。REM 或做梦的假设涉及胆碱能系统首先由 Jouvet 和 Hernandez-Péon（参见文献 48 的综述）十年来在将胆碱能假说应用于痴呆症中发生的认知障碍之前。

中脑胆碱能神经元的放电模式先于快速眼动睡眠开始,并且与之同时发生。

背外侧中脑桥脑盖的 REM 睡眠诱导区 40% 的输入来自

这些神经元。卡巴胆碱或谷氨酸引起的脑干脚桥被盖胆碱能细胞的兴奋会诱发 REM 睡眠,而 AChE 抑制剂

如他克林,减少 REM 睡眠潜伏期并增加 REM 睡眠持续时间。该区域的神经毒性损伤（使用海人酸生产）导致猫的 REM 睡眠持续时间与胆碱能神经元（而非去甲肾上腺素能神经元）的严重程度损失。毒蕈碱受体拮抗剂,如阿托品或阻断囊泡乙酰胆碱转运体 vesamicol49还可以通过增加 REM 睡眠潜伏期或降低其密度和持续时间来降低 REM 睡眠活动,或两者皆有。

表 1. 人类大脑退行性疾病中的快速眼动 (REM) 睡眠异常

疾病	紊乱 etc	潜在的乙酰胆碱相关因素	参考文献
帕金森病	REM 潜伏期和持续时间的减少 REM 异常可能取决于 PPN 和 NbM 神经元的相对病理,或抑制 PPN 胆碱能神经元的去甲肾上腺素能和血清素能神经元的病理		50–52
	REM 行为障碍,在某些情况下先于运动障碍	控制肌肉张力减退 (脊髓下行投射)和 REM 生成的 PPN 胆碱能神经元丢失,或这些神经元的传入投射 (例如 GABAergic)异常	51,53,54
路易体痴呆 REM 行为障碍		类似于帕金森病	55–57
阿尔茨海默病	REM 持续时间减少和密度,REM 潜伏期增加 REM 行为障碍	与 PPN 相反,基底前脑 ACh 相关神经病理学可能主要与此有关	53,58–60

缩写:NbM,Meynert 基底核;增值税,桥脚。

在退行性脑疾病中,神经元的损失或组织学特征,如神经原纤维缠结或脑干路易体血清素能、去甲肾上腺素能或胆碱能神经元可能会干扰 REM 睡眠进而导致意识紊乱,如幻觉或妄想。在 AD 中,REM 睡眠 (表 1)被认为会导致或导致记忆力逐渐丧失等认知技能61. REM 睡眠减少与认知能力下降在 AD 中有所体现 (参考文献 58) ,并且 REM 睡眠持续时间和 REM 睡眠密度,这是 AD 与抑郁症的区别。然而,有一例病例报告,大量

AD 中的 REM 睡眠 (参考文献 62) ,这凸显了将 REM 模式与相对参与联系起来个别情况下,脑干核可能不同。快速眼动睡眠行为障碍 (RBD) 描述了

快速眼动睡眠期间可能出现的肌肉张力减退与运动有关,通常是剧烈的,据报道,在一个病例中,梦境思维先于 AD 的临床症状出现63。在这个病例中,蓝斑神经元的丢失,会抑制足桥胆碱能神经元,

令人惊讶的是,中脑桥脑数量增加胆碱能神经元。REM 睡眠障碍报告较多 PD 患者比 AD 患者更常见,并且包括减少 REM 睡眠潜伏期和 RBD 可通过以下方式缓解:司来吉林或左旋多巴 (表 1) 。一个引人注目的观察结果由 Schenck53 提出,RBD 先于临床 38% 的患者患有帕金森病 (平均超过 10 年) 29 名老年男性 PD 患者。出现幻觉的 PD 患者 REM 睡眠时间明显减少 (3 分钟 vs. 50 分钟)和 REM 睡眠百分比总睡眠时间 (5% 比 20%)与无幻觉的 PD 患者相比52。入睡前或入睡前幻觉 (通常可发生在

幻觉 (无论是清醒还是入睡)被认为是由 REM 短暂侵入清醒状态所致。因此,PD 或 DLB 中的幻觉可能具有类似的基础,但由于脑干病变,其基础会延长。

REM 睡眠行为障碍已被证实个别 DLB 病例和偶然 (或其他原因)无症状)路易体疾病 (表 1) ,以及后者与蓝斑的消失有关,并且黑质神经元。黑质病理学

鉴于多巴胺敏感的 GABAergic 通路的重要性,这一点很有趣,它从

基底神经节的输出核,控制足桥胆碱能神经元64。综合征

最近临床上将其诊断为“RBD 痴呆症”被认为是 DLB 的一种形式,患者注意力集中和知觉组织缺陷比 AD 患者更严重

(参考文献 65) 。脚桥胆碱能神经元或背外侧被盖神经元的病理一直

以帕金森病的神经元损失来描述 (平均 50%) ,尽管缠结或路易体存在于这些细胞在 AD 和 DLB 中。蓝斑神经元损失更常见,且通常范围广泛 (高达 70%) 在所有这些疾病中,而黑质神经元一丢失在 PD 中是广泛的,在 DLB 中是中等的,在罕见的在 AD 中会发生缝核神经元丢失,在 PD 中会发生缝核神经元丢失。未来确定使用影响胆碱能系统的药物治疗的效果,例如胆碱酯酶抑制剂和

毒蕈碱或烟碱受体激动剂,用于 REM 睡眠患有这些疾病的患者模式。如果 REM 睡眠异常或 RBD 与胆碱能神经元有关病理学,可以通过治疗来减轻。然而,恢复正常的睡眠模式 (这据报道,他克林 66)或 REM 睡眠可能并不总是有益的。有两份报告称接受 Aricept 诱发的 AD 患者噩梦67。

### 药物治疗的临床反应

可识别的突触膜低频大鼠皮层和海马中胆碱乙酰转移酶免疫染色的轴突末端的分化68,表明皮质乙酰胆碱介导的传输的主要模式可能是“弥散性的” ,因为

相反,点突触。此外,在基底前脑胆碱能神经元损伤大鼠中,植入乙酰胆碱分泌

细胞,表明脉冲依赖性调节的 ACh 突触释放可能不是功能恢复所必需的 69。这些特征可能提供

系统性功能相关性的解释服用影响胆碱能系统的药物患有 AD 和相关疾病的患者。

表 2. 阿尔茨海默病对药物治疗的反应a

其他的	认知影响	非认知影响	参考文献
毒扁豆碱	非剂量依赖性改善 (ADAS-COG)	减少躁动	70 <sup>c</sup>
		CGIC 非剂量依赖性改善	71 <sup>c</sup>
他克林	注意力而非记忆功能的改善 (CANTAB)	减少妄想和冷漠;减少脱抑制	43
			72
		ADAS 非认知项目的改善 (例如妄想、合作)	73 <sup>c</sup>
多奈哌齐	剂量依赖性改善 (ADAS-COG 和 MMSE)	ADAS 非认知项目的改善 (例如妄想、合作)	74 <sup>c</sup>
			75
			76 <sup>c</sup>
甲磺磷酸盐	改进 (ADAS-COG 和 MMSE)	幻觉减少	77 <sup>c</sup>
			四十五
咕诺美林		幻觉减少	78 <sup>c</sup>
			79 <sup>c</sup>
尼古丁	注意力提高,但记忆力没有提高		80

a自 1993 年起的报告;有关最新评论,请参阅参考文献 81。  
b除 xanomeline (一种毒蕈碱受体激动剂)和尼古丁 (一种烟碱受体激动剂)之外的所有胆碱酯酶抑制剂。  
c安慰剂对照。  
缩写:ADAS-COG,阿尔茨海默病评估量表 (认知分量表);CANTAB,剑桥神经心理学测试自动化  
电池;CGIC,临床医生总体印象变化;MMSE,简易心理状态检查。

自从胆碱酯酶抑制剂他克林 (Cognex)和最近的多奈哌齐问世以来,胆碱酯酶抑制剂 (Aricept)和利凡斯的明 (Exelon) ,用于治疗 AD 的临床结果 (表 2)一般评估认知功能的恢复情况 [例如,使用阿尔茨海默病评估量表 (认知分量表)或简易心理状态检查表 (MMSE) ]。改善的认知功能包括单词回忆、单词识别、定向、语言产出、理解、找词和遵循命令。症状改善一般不大,且仅限于少数患者,尽管这种治疗是否能提供额外的防止进一步认知衰退的措施仍在评估。神经精神或非认知功能评估程度较低,但似乎胆碱酯酶抑制剂治疗的效果相同,甚至更好81。据报道,毒扁豆碱、他克林和甲氧苄啶可减少精神病 (幻觉和妄想) 、激动、冷漠、焦虑、

尽管这种治疗是否能提供额外的防止进一步认知衰退的措施仍在评估。神经精神或非认知功能评估程度较低,但似乎胆碱酯酶抑制剂治疗的效果相同,甚至更好81。据报道,毒扁豆碱、他克林和甲氧苄啶可减少精神病 (幻觉和妄想) 、激动、冷漠、焦虑、

脱抑制、起搏和异常运动行为,并改善 AD 中的合作 (表 2) 。增强胆碱能神经元活性会减弱广泛的认知和非认知功能,这种证据与一般作用一致

乙酰胆碱在选择性注意中的作用,并表明乙酰胆碱是意识机制的核心意识。

麻醉药的作用机制:  
乙酰胆碱的参与

神经化学系统的身份  
参与意识的  
全身麻醉药的作用机制  
导致意识和感觉丧失  
刺激。作用机制背后的理论

全身 (挥发性)麻醉药的安全性因所用化学药剂的多样性而变得复杂。在 20 世纪 80 年代以来,麻醉药对膜脂质的流体化或紊乱作用是注意力,并与其破坏神经元兴奋性的能力有关。然而,很快就变得明显膜脂质的紊乱实际上小,与相对效力无关不同麻醉剂的疗效。研究重点是转向蛋白质,特别是电压门控离子通道。尽管 Na、K 和 Ca<sup>2+</sup>通道都是受麻醉剂影响,所需剂量通常超治疗,最近配体门控离子通道已经得到深入研究,特别是谷氨酸 NMDA、GABAA、甘氨酸和烟碱受体 (详情参见参考文献 82) 。

尽管对于是否所有挥发性麻醉剂通过单一、相同的机制起作用,也没有关于是否存在特定机制的共识受体参与,参与的证据胆碱能系统,特别是烟碱受体,是生长。在鱼雷电器官和哺乳动物肌管中,烟碱受体多年来一直被认为是敏感靶点 (表 3) 。

异氟烷、丁醇和氯仿等药剂提高通道开通率,提高浓度相似时快速和慢速脱敏与报道的对 GABAA受体通道有麻醉作用的药物相比,最近有报道称在中枢神经系统 (42)比肌肉亚型更敏感,卤代烷或异氟烷的IC50值为肌肉中比中枢神经系统高 10-35 倍,并且 42受体对异氟烷更敏感比最敏感的 GABAA受体或甘氨酸受体。

表 3. ACh 相关的麻醉机制

乙酰胆碱相关成分	挥发性麻醉剂的影响（临床相关浓度）	参考文献
肌肉烟碱受体（鱼雷电器官或哺乳动物肌管）	异氟烷、丁醇和氯仿可增加通道开放,并可实现快速和慢速脱敏	83–86
中枢神经系统烟碱受体亚型 42	硫喷妥钠抑制受体介导的电流	87
	对氟烷或异氟烷比烟碱受体的肌肉亚型更敏感	88
	异氟烷对甘氨酸位点的GABAA 受体或激动剂的抑制作用更强	89
毒蕈碱M1受体	卤烷抑制M1受体转染卵母细胞中的 Ca2 依赖性氯电流	90
高亲和力和胆碱摄取	皮质突触体中的卤烷受到抑制	91,92
尼古丁引起多巴胺释放	纹状体被卤烷抑制	93
乙酰胆碱释放	氟烷可减少猫内侧脑桥网状结构	92
	异氟烷可降低大量大脑皮层	94

神经元烟碱受体对这些化合物表明它的抑制至少与对该快速神经递质门控受体超家族其他成员的影响有关，

失去他们产生的有意识的觉知。  
将乙酰胆碱与麻醉联系起来的其他证据（表格 3)包括氟烷抑制机制  
高亲和力和胆碱进入大鼠皮质突触体;减少尼古丁引起的纹状体释放

多巴胺等神经递质;以及抑制  
毒蕈碱受体的卤烷诱导 Ca2依赖性 Cl 电流。从历史上看,毒蕈碱受体拮抗剂在麻醉中早于吸入剂。天然存在的生物碱,如阿托品和

东莨菪碱（东莨菪碱）已用于麻醉一个多世纪,记录表明这种应用可以追溯到古罗马时期。东莨菪碱可诱导“黄昏睡眠”,患者处于

清醒但不知情,随后失忆事件。尽管老年性胆碱能假说记忆力减退部分是由于从东莨菪胺诱发的记忆丧失实验模型中获得的结果,毒蕈碱受体

封锁将引发更全球性的混乱,这可能会与理解病理生理学同样相关  
痴呆症。他克林是第一种治疗 AD 的处方药,自 20 世纪 60 年代以来,它一直被用作通气兴奋剂,并促进麻醉后的意识恢复,其作用类似于毒扁豆碱,但持续时间更长

且副作用更少。  
神经影像学

监测体内胆碱能神经元活动为检查病理或药物引起的变化的临床相关性提供了新的机会

胆碱能系统中的化学标记物,包括意识改变。

系统正在逐步开发用于 PET 或活体人脑 SPECT 成像。已使用碘苯并维萨米可监测囊泡 ACh 转运体,并已证明其结合能力的降低与认知

痴呆症患者中,结合能力的下降比非痴呆症患者更明显36。抑制剂

乙酰胆碱酯酶（AChE)中，N-甲基-4-哌啶乙酸酯已被使用证明  
乙酰胆碱酯酶在 AD 中的作用,顶叶和颞叶皮质中的作用比额叶、枕叶和感觉运动皮质中的作用更显著95。碘化奎宁酸苄酯 {[123I]QNB} 结合,使用

SPECT 在晚期 AD 中减少,但在中度 AD 中没有减少病例96。使用碘地塞米特,一种毒蕈碱受体可能对M2更具特异性的拮抗剂受体亚型,已经证明,在一个 SPECT 研究发现,毒蕈碱受体减少颞叶和顶叶皮质的水平明显轻度可能 AD（参考文献 97）。毒蕈碱受体拮抗剂东莨菪碱,降低 [ 123I]QNB 在对照组中结合,但产生了相反的效果在 AD 患者中,这表明存在差异受体疾病的敏感性98。AD患者颞叶皮层中 [11C] 尼古丁结合率的降低,这是 PET 研究报告显示,胆碱能系统的其他潜在成像标记物正在开发中,并且药物治疗导致的脑灌注改变

影响该系统的因素也正在调查中。

结束语

虽然神经递质或其他神经意识的关联可以被认为是学术上,对于大脑的主要疾病,意识障碍是一个主要的预测因素

个人和社会功能障碍。30 多年来由于大脑皮层中乙酰胆碱的释放最初与意识相关,并且与非做梦睡眠相比,清醒和做梦时胆碱能通路增加。从那时起,

脑中某些细胞因子已被鉴定,并且它们参与影响认知和意识的脑部疾病的报道也已出现。随着治疗

治疗 AD 和用于胆碱能成像的配体体内系统增殖,新的机会出现允许检查胆碱能系统的作用在人类大脑中。除了认知、记忆和行为的客观衡量标准之外，

探索涉及意识的主观体验意识,包括幻觉产生、意识水平和快速眼动睡眠或做梦等成分。生理、药理和病理



本文回顾的数据与以下概念相一致:乙酰胆碱在皮层和丘脑中的作用对于维持正常的意识体验至关重要.用亚里山大·卡兹马尔12的话来说,“没有一种行为是单一递质的事情……然而,胆碱能系统往往构成了重要的关联”。乙酰胆碱如何有助于产生综合、连贯的意识体验仍有待确定。

在准备本文期间,基于对皮质100中MAP2和突触后毒蕈碱受体的平行分布研究的数据,发表了一个新假设,即乙酰胆碱通过促进微管相关蛋白2 (MAP2)与微管之间的相互作用,增强了与意识觉知有关的特定回路的活动。

ACh 与其他神经递质 (尤其是谷氨酸和 GABA,它们控制基底前脑和脚桥胆碱能神经元)之间的相互作用可能会为了解意识的胆碱能关联提供更多见解.乙酰胆碱无疑需要与其他候选的意识神经化学关联物竞争,就像它与其他神经递质竞争以确定受体神经元的生理反应一样。

精选参考

1 Delacour, J等人(1995) Neuropsychologia 33, 1061–1074 2 McKeith, IG等人(1996) Neurology 47, 1113–1124 3 Perry, EK and Perry, RH (1995) Brain Cogn. 28, 240–258 4 Sommerhoff, G. and MacDorman, K. (1994) Integ. Physiol. Behav. Sci. 29, 177–189 5 Block, N等人(1996) Trends Neurosci. 19, 456–459 6 Henke, K等人(1994) Int. J. Neurosci. 75, 181–187 7 Markowitsch, HL等人(1995) Neuropsychologia 33, 1181–1192 8 Moruzzi, G. and Magoun, HW (1969) Electroencephalog. Clin. Neurophysiol. 1, 455–473 9 Paré, D. and Llinás, R. (1995) Neuropsychologia 33, 1155–1168 10 Bogen, JE等人(1995) Conscious. Cogn. 4, 52–62 11 Jones, EG等人(1998) Neuroscience 85, 331–345 12 Karczmar, AG (1993) Neuropsychopharmacol. 5, 181–199 13 Steriade, M等人(1996) J. Neurosci. 16, 392–417 14 Fisahn, A等人(1998) Nature 394, 186–189 15 Brizer, DA and Manning, DW (1982) Am. J. Psychiatry 139,

1342–1344 16 Tune, LE等人。(1981)柳叶刀2, 651–653 17 Petit, D等人。(1993)神经生物学,老化14, 141–145 18 Montplaisis, J等人。(1996)欧洲,内罗尔。 36, 197–200 19 Dierks, T等人。(1994)药物精神病学27, 72–74 20 Ikeda, K等。(1995)脑研究。 688, 171–183 21 Bentivoglio, M. and Steriade, M. (1990)《间脑与睡眠》(Mancia, M. and Marini, M. 编辑),第 7–29 页,Raven Press

22 Mesulam, MM等人(1995)神经科学7, 297–307 23 Buzsaki, G等人(1988)神经科学杂志26, 735–744 24 Rasmusson, DD等人(1994)神经科学60, 665–677 25 Baars, BJ等人(1998)神经科学趋势21, 58–62 26 Sahakian, B等人(1988)精神药理学手册20, 393–424 27 Warburton, DM 和 Rusted, JM (1993) 神经心理生物学

致谢

作者感谢  
克萊夫·巴拉德,伊恩  
麦基思,安德鲁  
费尔贝恩,丹尼尔  
科勒顿和  
Heather Ashton 积极  
参与讨论,  
Stephen  
劳埃德提供源源不断的  
相关论文,以及  
道恩·霍顿和洛林·胡德  
用于手稿准备。

28, 43–46  
28 Blokund, A等人(1995) Brain Res. Rev. 21, 285–300 29 Voytko, ML等人(1996) Behav. Brain Res. 75, 13–25 30 Everitt, BJ 和 Robbins, TW (1997) Annu. Rev. Psychol. 48, 649–684  
31 Wenk, GL等人(1997) Neurobiol. Learn. Mem. 67, 85–95 32 Sarter, M. 和 Bruno, JP (1997) Brain Res. Rev. 23, 28–46 33 Heckers, S等人(1992) J. Comp. Neurol. 325, 68–82 34 Mitrofanis, J. and Guillery, RW (1993) Trends Neurosci. 13, 1719–1729  
35 McCormick, DA等 (1990 年)《脑胆碱能系统》 (Steriade, M. and Biesold, D. 编辑), 第 236–264 页,牛津大学出版社  
36 Kuhl,DE等人。(1998)安·内罗尔。 40, 399–410 37 Hirono, N等人。(1997)痴呆症8, 210–218 38 Wagner, MJ等人。(1997)阿尔茨海默病,副教授。混乱。 11, 125–131 39 洛佩兹,OL等人。(1994)欧洲。 34, 277–282 40 新泽西州伍尔夫人等。(1989)神经科学。莱特。 96, 277–282 41 Jellinger, K等人。(1988) J.尼罗尔。神经外科。精神病学51, 540–543  
42 Perry, EK等(1993) J. Neural. Transm. 6, 167–177

43 Cummings, JT等人 (1993 年) Biol. Psychiatry 33, 536–541 44 Hutchinson, M. 和 Fazzini, E. (1996 年) J. Neurol. Neurosurg. 精神病学61, 324–325 45 Morris, JC等人。(1998)神经病学50, 122–130 46 Appoloni, I等。(1994)阿奇。 51, 359–367 47 佩里,EK等人。(1998) J.神经。传输。 105, 915–933 48 霍布森,JA等人。(1992)当前。观点。神经生物学。 2, 759–763 49 Salin-Pascual, RJ 和 Jimenez-Anguiano, A. (1995)

精神药理学。 12, 485–487 50 Kostic, VS等人。(1989) J.尼罗尔。 236, 421–423 51 Askenasy, JJ (1993) 神经学学报。扫描。 87, 167–170 52 Cornella, CL等人。(1993)安·内罗尔。 34, 710–714 53 Schenck, CH等人。(1996)生物学精神病学40, 422–425 54 Tan, A等。(1996)运动障碍。 11, 214–216 55 Uchiyama, M等人。(1995)神经病学45, 709–712 56 Turner, RS等人。(1997)神经病学49, 523–527 57 Schenck, CH 和 Mahowald, MW (1997) Biol.

精神病学42, 527–528 58 Prinz, PN等人(1982)神经生物学老化3, 361–370 59 Bliwise, DL等人(1989)生物精神病学25, 320–328 60 Bahro, M等人(1993)生物精神病学34, 482–486 61 Christos, GA等人(1993)医学假设41, 435–439 62 Bliwise, DL等人(1990)神经病学40, 1281–1284 63 Schenck, CH等人(1996)神经病学46, 388–393 64 Rye, DB等人(1997)睡眠20, 757–785 65 Boeve, BF等人(1998)神经病学51, 363–370 66 Gillman, PK等人(1997) J. Am. Geriatr. Soc. 45, 1286 67 Ross, JS 和 Shua-Haim, JR (1998) J. Am. Geriatr. Soc. 46,

119–120  
68 Descarries, L.,Gisiger, V. 和 Steriade, M. (1997) Prog. Neurobiol. 53, 603–635 69 Winkler, Y等人(1995) Nature 375, 484–487 70 Gorman, DG等人(1993)神经精神病学 Neuropsychol. 行为神经学6, 229–239 71 LJ Thal等人。(1996)神经病学47, 1389–1395 72 Raskind, MA等人。(1997)阿奇。 54, 836–840 73 Sahakian, B等人。(1993)精神药理学 110, 395–401 74 Knopman, D等。(1996)神经病学47, 166–177 75 Kaufer, DL等。(1995) J.Geriatr.精神病学。 9, 1–6 76 Rogers, SL 和 Friedhoff, LT (1996)痴呆症7, 293–303 77 Rogers, SL等人。(1998)神经病学50, 136–145 78 Becker, RE等人。(1996)阿尔茨海默病。副教授。混乱。 10,

124–131  
79 Bodick, NC等人(1997) Arch. Neurol. 54, 465–473 80 Snædal, J等人(1996) Dementia 7, 47–52 81 Cummings, JT等人(1997) Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 11, 51–59  
82 Franks, NP 和 Lieb, WR (1997) Nature 389, 334–335 83 Liu, Y等人(1994) Mol. Pharmacol. 45, 1235–1241 84 Lin, L等人(1995) Biochem. Pharmacol. 49, 1085–1089 85 Raines, DE等人(1995) Anaesthesiology 82, 276–287 86 Scheller, M等人(1997) Anaesthesiology 86, 118–127 87 Andoh, T等人(1997) Anaesthesiology 87, 1199–1209 88 Violet, JM等人(1997)麻醉学86, 866–874 89 Flood, P等人(1997)麻醉学86, 859–865 90 Minami, K等人(1998) Eur. J. Pharmacol. 339, 237–244 91 Griffiths, R等人(1994)麻醉学81, 953–958 92 Keifer, JC等人(1996)麻醉学84, 945–954 93 Salord, F等人(1997)麻醉学86, 632–641 94 Shichino, T等人(1998) Br. J. Anaesth. 80, 365–370 95 Iyo, M等人。(1997)柳叶刀349, 1805–1809 96 Wyper, DJ等人。(1993)欧洲。 J.核医学。 20, 379–386 97 克劳斯,JJ等人。(1997)欧洲。 J.核医学。 24, 602–608 98 桑德兰,T等人。(1995)精神药理学121, 231–241 99 Nordberg, A. 等。(1997)痴呆症8, 78–84 100 Woolf, NJ等人。(1997)有意识。认知。 6, 574–596 101 Rico, B. 和 Cavada, C. (1998) Eur. J. Neurosci. 10, 2346–2352

勘误表神经网络中的  
稳态可塑性:事物变化越多,它们保持不变的程度就越大,作者:Gina G.  
  
Turrigiano,第 21 卷,第 221-227 页。  
图 3B 中省略了一些数学符号.它应该在 x 轴上显示负值,并显示“活动减少 2.68”和“活动增强 1.58”。  
  
对于这个错误,我们向作者和读者表示歉意。  
个人识别号:S0166-2236(99)01437-X