

大脑中的乙酰胆碱：一种与意识相关的神经递质？ Elaine Perry, Matthew Walker, Jan Grace and Robert Perry

胆碱能系统是大脑中最重要的调节性神经递质系统之一，控制依赖于选择性注意的活动，而选择性注意是意识的重要组成部分。精神药理学和病理学证据支持意识中存在“胆碱能成分”的概念。拮抗毒蕈碱受体的药物会诱发幻觉并降低意识水平，而烟碱受体被认为参与了全身（吸入）麻醉剂的作用机制。在大脑退行性疾病中，意识的改变与胆碱能系统的区域性缺陷有关。在阿尔茨海默病（AD）中，外显记忆（多于内隐记忆）丧失，海马和皮质胆碱能投射活动减退，而路易体痴呆（DLB）患者所经历的视觉幻觉与新皮质 ACh 相关活动减少有关。在帕金森病中，控制 REM（快速眼动）睡眠或做梦的脚桥胆碱能神经元的额外丧失可能会导致 REM 异常，这在 DLB 中也会发生。广泛的基底前脑和脑干前部胆碱能通路，包括向丘脑的汇聚投射，似乎位于产生和整合意识的战略位置。调节胆碱能系统的药物正在开发用于治疗 AD 和相关疾病，可以缓解一系列认知和非认知症状，这可能是由于意识的变化引起的。

Trends Neurosci. (1999) 22, 273-280

人们越来越多地从神经相关性的角度来考虑意识。在这种情况下，影响人类大脑系统的疾病以及模仿或缓解症状的药物为意识机制提供了见解。Jean Delacourt 曾提出，“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，可以提供相对重要的线索”。一种与精神病相关的综合征是路易体痴呆症（DLB），最近被公认为老年人中第二大最常见的退行性痴呆症。DLB 的核心症状，如视觉幻觉、意识水平波动和失神发作，可以通过特定的病理和功能异常来检查。幻觉 DLB 患者存在广泛的新皮质胆碱能系统缺陷，这与毒蕈碱受体拮抗剂（如东莨菪碱）诱发类似视觉幻觉的能力相一致。使用调节胆碱能系统的药物（如胆碱酯酶抑制剂）进行治疗可缓解认知和神经精神症状，包括 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产生作用，这表明乙酰胆碱可能不仅控制意识的内容，还控制其水平或强度。对意识机制的进一步洞察源于 REM（快速眼动）睡眠或做梦的神经生理学，这种睡眠或做梦受到投射到网状结构和丘脑的脚桥胆碱能神经元的影响。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。因此，ACh 的特定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意识“流”的边界。

意识的神经关联

Sommerhoff 和 MacDorman 将意识的初级水平定义为“对周围环境、自我以及思想和情感的意识”⁴，这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，从使用体内成像等方法检查的特定大脑区域到单一神经元类型（例如丘脑网状或皮质锥体神经元）和微管等细胞内成分。人们已经确定了意识的两个不同组成部分⁵，第一个涵盖唤醒 - 访问 - 警觉，第二个涵盖心理体验 - 选择性注意。当意识被描述为明确的、陈述性的或反思性的时，它可以与隐性的、非反思性的、潜意识的或无意识的过程⁶ 区分开来，尽管后者的“自动”处理是否必然是无意识的尚不清楚。

詹姆斯最初的假设是大脑皮层是意识的基本位置（有关综述，请参阅参考文献 7），但这一假设因脑干网状结构在促进皮层激活方面的作用的发现而受到挑战⁸。在 20 世纪 90 年代中

期，研究重点进一步转移到非特异性丘脑板内核，以寻找意识的关键整合中心之一^{9,10}。Paré 和 Llinás⁹ 得出的结论是，由于背侧丘脑从板内核向大脑皮层投射了足够多的信息，再加上皮层向网状核整合了皮层输入，因此它是唯一能够在远处的神经元群中产生同步振荡活动（见下文）的结构，这些神经元群既是清醒状态的特征，也是矛盾的快速眼动睡眠的特征。Bogen¹⁰ 提出，“要想更好地理解主观意识，最快的途径就是对板内核进行更深入的研究”。然而，Jones¹¹ 最近提出，遍布丘脑并投射到皮层广泛区域的细胞矩阵“对于将多种感官体验结合到单一意识框架中至关重要”。意识和乙酰胆碱的电生理指标
人类脑电图（EEG）是使用放置在头皮表面的电极测量的，反映了大脑产生的持续有节奏的电活动。这些测量提供了对皮质激活状态的洞察，这些激活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变化中：不同的睡眠阶段（REM 睡眠与非 REM 睡眠模式）；意识混乱状态和谵妄（低频脑电图）；以及昏迷或半昏迷（例如，昏迷，以特定频带频率为特征）。20 世纪 50 年代证明了乙酰胆碱介导的脑电图失同步成分（有关综述，请参阅参考文献 12）。

自从发现高频（40 Hz）同步振荡以来，唤醒理论最近被重新修订，这种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产生的关键因素：体外应用乙酰胆碱会在海马切片制剂中诱导快速、同步的活动¹⁴。抑制乙酰胆碱介导的传递的致幻药物会诱导慢波脑电图；更广泛减缓与意识模糊增加相关。在临床和实验环境中，由毒蕈碱受体拮抗剂东莨菪碱引起的中毒会导致谵妄的行为和脑电图表现，而胆碱酯酶抑制剂如毒扁豆碱可逆转这种表现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有关¹⁶。在 AD 中，脑电图减缓通常被报告，并且在 REM 睡眠期间更为明显¹⁷，可能是因为去甲肾上腺素能和血清素能神经元在 REM 睡眠期间几乎处于沉默状态，从而揭示了前脑胆碱能神经元紊乱。最近的一项分析表明，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（参考文献 18）。事件相关电位（ERP）是更有针对性的有意识注意力的电生理测量方法，它是响应新刺激（例如感觉刺激）而产生的大脑波形。ERP 的一个组成部分是约 300 毫秒的正慢晚波（P300），这被认为是有意识注意的特定标志。当健康受试者经历正统睡眠的各个阶段时，这种电位会逐渐减弱并消失，但在 REM（反常）睡眠中会重新出现，其轮廓与清醒状态下的轮廓相似。胆碱能系统与这种意识注意潜能的产生有关。人类研究表明，服用东莨菪碱后，P300 潜伏期增加，其幅度降低，而毒扁豆碱¹⁹ 可逆转这种影响。这些发现与动物研究结果一致，动物研究表明，单独使用毒扁豆碱可增加 P300 幅度。基底前脑胆碱能神经元的损伤会导致 P300 潜伏期延迟和幅度降低。迷走神经植入可逆转这种影响，迷走神经植入可恢复 P300 特征，这与恢复皮质水平的胆碱乙酰转移酶²⁰ 有关。

相关胆碱能通路

胆碱能系统可能是大脑中最重要的神经调节（而不是执行）神经递质系统。它分布在各种不同的核中，其中两组（基底前脑和脚桥核）既有广泛的发散投射，又在皮质和丘脑（包括网状核）中具有会聚投射（图 1）。从基底前脑到皮质和丘脑的胆碱能投射被认为对于控制选择性注意力至关重要，而脑干到丘脑的投射中有 90% 是胆碱能的²¹，这一事实尤其令人感兴趣，因为丘脑在意识觉知中的重要性（见上文）。根据 Mesulam²² 的说法，基底核胆碱能投射到

人类皮质的程度表明“该通路很可能构成大脑皮质中最重要的调节传入系统”。根据以下观察，在快速眼动睡眠期间，在没有单胺能神经元活动（例如，去甲肾上腺素能和血清素能）的情况下，皮质激活得以维持，但在存在基底核胆碱能神经元持续放电，Buzsaki²³ 得出结论，

“似乎只有上升胆碱能系统才能使新皮质保持其工作模式”。然而，脑干²⁴ 中出现的基底核兴奋性谷氨酸能输入，以及主要的丘脑皮质谷氨酸能投射，表明乙酰胆碱和谷氨酸的联合作用在这方面至关重要。关于皮质胆碱能投射作用的共识是它们控制选择性注意。正如 Delacour¹ 推测选择性注意和意识重叠，Baars²⁵ 强调选择性注意在意识的“剧院”隐喻中的重要性一样，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在无意识的隐性层面发生，但意识意识在任何时候都只占大脑活动的一小部分，显然涉及选择过程。目前关于皮质乙酰胆碱作用的理论包括它可能会影响辨别过程；增加信噪比；调节皮质处理感觉和联想信息的效率；控制对刺激重要性的接收和评估；根据相关性和新颖性改变皮质反应；限制意识流的内容^{3, 26-32}。基底前脑胆碱能神经元不仅投射到所有皮质区域，而且还投射到选择性丘脑核，包括与选择性注意有关的网状核³³。结合逆行标记和胆碱乙酰转移酶免疫组织化学研究，已确定 85-95% 的脑干传入神经元（包括特定中继核、非特定核和网状核）源自脑干前部，其中脚桥胆碱能核和背侧被盖核发育最为充分²¹。这些输入具有兴奋性，可通过快速烟碱受体介导和慢速毒蕈碱受体介导的去极化直接发挥作用，也可通过 GABA 能（抑制性）网状神经元的超极化间接发挥作用³⁵。脑干和基底前脑胆碱能神经元的共同激活，在清醒和 REM 睡眠中都会发生，这为丘脑和皮质提供了对远端神经元（同步）的综合调节作用，这可能代表了意识觉知的一个组成机制。

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觉知的疾病中一直被确认，包括 AD、PD 和 DLB（在参考文献 3 中进行了综述）。Meynert 核中的病理包括神经原纤维缠结、路易氏体或神经元丢失，以及皮质和海马胆碱能系统缺陷，这些病变在尸检中被发现，最近也通过化学成像³⁶ 被发现，这些病变与认知障碍和记忆障碍有关，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大于内隐记忆：后者涉及患者不知情的学习。外显记忆的丧失是由于内侧颞叶记忆系统的早期退化造成的，该系统主要（如果不是唯一的话）与陈述性记忆有关。内隐记忆

然而，据报道，新模式和认知或运动技能学习并未受到影响³⁷。这表明，在 AD 中，主要受损的并不是信息存储和检索本身，而是认知障碍的“胆碱能相关因素”可能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，比血管性痴呆更常见³⁸，并且与认知障碍的程度相关³⁹。据报道，脑干脚桥胆碱能神经元在 AD 中不受影响（参考文献 40）或略有减少（减少 30%）⁴¹。后一项发现不仅与细胞内神经原纤维缠结的存在相一致，而且与该细胞核中存在“幽灵”缠结（细胞体不再可识别）相一致。在 AD 中，不同的病理表现，如皮质和皮质下 b-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形成）、神经元和突触丢失以及各种递质缺陷，使临床神经病理学相关性有多种解释。胆碱能神经传递缺陷不太可能解释认知和非认知症状的全部范围。PD 和 DLB 的情况不太复杂，其中皮质神经原纤维缠结更少见或缺失，并且 b 淀粉样斑块不是不变的。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，但认知障碍没有那么严重。DLB 患者以及

程度较轻的 PD 患者会出现幻觉，这些幻觉主要为视觉幻觉，且经常持续存在 2。在 DLB 中，新皮质 ACh 相关活动（尤其是在颞叶和幻觉患者的大脑皮层（即顶叶皮质）较低 42。虽然这确定了 DLB 幻觉的皮质“胆碱能相关因素”，但 REM 睡眠异常（见下文）也可能暗示脚桥神经元的病理，即 REM 侵入清醒状态。幻觉患者遇到的人或动物的综合视觉图像类似于在仪式、娱乐或医疗情况下摄入毒蕈碱受体拮抗剂（如东莨菪碱或阿托品）后遇到的图像（图 2；有关综述，请参阅参考文献 3）。在患有痴呆症的 PD 和 AD 中，幻觉都会被胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱、他克林或甲磺酸盐减弱 43-45。在 PD 中，抗毒蕈碱药物会影响认知转移（通过卡片分类测试进行评估）和记忆表现。与 AD 一样，PD 的记忆障碍在测试外显记忆功能而非内隐记忆功能的任务中表现明显 46。非痴呆和痴呆的 PD 患者在自动或内隐心理任务（例如，单词或图片片段识别）中表现正常。在 PD 中，脚桥神经元会丢失（约 50%）41，这可能是睡眠异常的原因（见下文）。DLB 的另一个不同于 AD 的特征是症状的显著波动，包括意识水平和对周围环境意识下降的发作 2。患者虽然没有失去意识或睡着，但可能会在几秒钟、几分钟或几小时内停止对外部刺激作出反应。这些失神发作不是由癫痫引起的，也不明显是心血管缺陷的结果。在 DLB 中，已经发现丘脑网状核的胆碱能投射数量减少，尽管后者失去了脚桥神经元，但这种减少的程度与 AD 或 PD 不同（参考文献 47）。胆碱能系统功能障碍是否是意识水平变化的原因仍有待确定，尽管最近发现的一种涉及胆碱能系统的麻醉机制支持这一概念（见下文）。

REM 睡眠模式的病理生理学

清醒和矛盾的 REM 睡眠生理学之间的相似性可能为意识的神经生物学机制提供重要线索 1, 9。触发 REM 睡眠或做梦的最重要的神经生理学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最初是在做梦时发现的，这是一个惊人的巧合（方框 1）。

REM 或做梦涉及胆碱能系统的假设最早是由 Jouvet 和 Hernandez-Péon 提出的（有关综述，请参阅参考文献 48），这比胆碱能假设应用于痴呆症中发生认知障碍早了十多年。中脑桥胆碱能神经元的独特放电模式先于 REM 睡眠开始并与之同时发生。背外侧中脑桥被盖中的 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，而乙酰胆碱酯酶抑制剂（如他克林）会缩短 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（使用海人酸产生）会导致猫的 REM 睡眠持续时间减少，这与胆碱能神经元（而非去甲肾上腺素能神经元）损失的严重程度相一致。毒蕈碱受体拮抗剂，如阿托品或通过 vesamicol⁴⁹ 阻断囊泡乙酰胆碱转运体，也会通过增加 REM 睡眠潜伏期或降低其密度和持续时间，或两者兼而有之，减少 REM 睡眠活动。在退行性脑病中，神经元或组织学特征的丧失，例如脑干血清素能、去甲肾上腺素能或胆碱能神经元中的神经原纤维缠结或路易体，可能会干扰 REM 睡眠，进而导致意识障碍，例如幻觉或妄想。在 AD 中，REM 的减少（表 1）被认为会导致或促成记忆和其他认知技能的逐渐丧失 61。REM 睡眠减少与 AD 中的认知衰退有关（参考文献 58），并且 REM 睡眠持续时间和 REM 睡眠密度均减少，这将 AD 与抑郁症区分开来。然而，有一例关于 AD 患者 REM 睡眠丰富的病例报告（参考文献 62），这强调了将 REM 模式与个案中不同脑干核的相对参与联系起来的必要性。REM 睡眠行为障碍（RBD）描述了在 REM 睡眠期间可能发生的肌肉张力减退，伴随梦境中的运动（通常很剧烈），据报道，在一例病例中，该症状先于 AD 的临床

症状出现 63。在该病例中，蓝斑神经元丢失，这种神经元会抑制脚桥胆碱能神经元，同时令人惊讶的是，中桥胆碱能神经元的数量增加。据报道，PD 患者中 REM 睡眠障碍的发生率高于 AD 患者，包括 REM 睡眠潜伏期缩短和 RBD，这些症状可通过服用司来吉兰或左旋多巴缓解（表 1）。Schenck⁵³ 做出了一个惊人的观察，即在 29 名老年男性 PD 患者中，38% 的人在临床帕金森病之前出现 RBD（平均早于十年以上）。与无幻觉的 PD 患者相比，幻觉 PD 患者的 REM 睡眠持续时间（3 分钟对 50 分钟）和 REM 睡眠占总睡眠时间的百分比（5% 对 20%）显著减少 52。入睡后幻觉或入睡前幻觉（通常在清醒或入睡时发生）被认为是由 REM 短暂侵入清醒状态组成。因此，PD 或 DLB 中的幻觉可能具有相似的，但由于脑干病理学，其基础会延长。在 DLB 和偶然（或无症状）路易体病的孤立病例中，已发现 REM 睡眠行为障碍（表 1），后者与蓝斑和黑质神经元的丧失有关。黑质病理学之所以有趣，是因为多巴胺敏感的 GABA 能通路在控制脚桥胆碱能神经元方面具有重要意义⁶⁴，这些通路从基底神经节的输出核投射而出。一种最近在临幊上被认定为“RBD 痴呆症”的综合征被认为是 DLB 的一种形式，患者的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学一直被描述为 PD 中的神经元丢失（平均 50%），尽管 AD 和 DLB 中的这些细胞中存在缠结或路易氏体。在所有这些疾病中，蓝斑神经元丢失更常见且通常很严重（高达 70%），而黑质神经元丢失在 PD 中很严重，在 DLB 中中等，在 AD 中很少见，并且缝核神经元丢失在 PD 中发生。

未来，确定使用影响胆碱能系统的药物（例如胆碱酯酶抑制剂和毒蕈碱或烟碱受体激动剂）治疗对这些疾病患者的影响将非常重要。如果 REM 睡眠异常或 RBD 与胆碱能神经元病理有关，则可以通过治疗减轻。

然而，恢复正常睡眠模式（据报道，使用他克林⁶⁶ 可恢复）或 REM 睡眠可能并不总是有益的。有报道称，两名 AD 患者经历了 Aricept 引起的噩梦⁶⁷。

对药物治疗的临床反应在大鼠皮质和海马中胆碱乙酰转移酶免疫染色的轴突末端，可识别的突触膜分化频率较低⁶⁸，表明皮质 ACh 介导的传递的主要模式可能是“弥漫性的”，而不是点突触。此外，在植入乙酰胆碱分泌细胞后，基底前脑胆碱能神经元受损大鼠的行为缺陷得到逆转，表明冲动依赖性调节的乙酰胆碱突触释放可能不是功能恢复所必需的⁶⁹。这些特征可能为影响 AD 和相关疾病患者胆碱能系统的系统性给药药物的功能相关性提供解释。

自从胆碱酯酶抑制剂他克林（Cognex）以及最近的多奈哌齐（Aricept）和利凡斯的明（Exelon）被引入用于治疗 AD 以来，临床结果（表 2）通常根据认知功能的恢复来评估[例如，使用阿尔茨海默病评估量表（认知子量表）或简易精神状态检查（MMSE）]。认知功能的改善包括单词回忆、单词识别、定向、语言生成、理解、单词查找和命令遵循。症状改善通常很小，仅限于少数患者，尽管这种疗法是否能提供额外的保护以防止进一步的认知衰退仍在评估中。神经精神或非认知功能的评估程度较低，但似乎同样甚至更适合用胆碱酯酶抑制剂治疗⁸¹。据报道，毒扁豆碱、他克林和甲硫磷可减少精神病（幻觉和妄想）、激动、冷漠、焦虑、脱抑制、踱步和异常运动行为，并改善 AD 患者的合作（表 2）。此类证据表明，增强胆碱能神经元的活性会减弱广泛的认知和非认知功能，这与 ACh 在选择性注意中的一般作用一致，并表明 ACh 在意识机制中起着核心作用。

麻醉药的作用机制：乙酰胆碱的参与 可以从全身麻醉药的作用机制中推断出与意识有关的神经

化学系统的身份，全身麻醉药会导致意识丧失和对感官刺激的意识丧失。全身（挥发性）麻醉药的作用机制背后的理论因所用化学药剂的多样性而变得复杂。在 20 世纪 80 年代，麻醉药对膜脂质的流体化或紊乱作用是人们关注的主要焦点，这与它们破坏神经元兴奋性的能力有关。然而，很快就发现，膜脂质的紊乱实际上很小，并且与不同麻醉剂的相对效力无关。随后，研究重点转向蛋白质，特别是电压门控离子通道。尽管 Na₁、K₁ 和 Ca_{2.1} 通道都受到麻醉剂的影响，但所需的剂量通常超过治疗剂量。最近，配体门控离子通道得到了深入研究，特别是谷氨酸 NMDA、GABA_A、甘氨酸和烟碱受体（参见文献 82 的综述）。

虽然对于所有挥发性麻醉剂是否通过单一、相同的机制起作用仍未达成共识，对于是否有特定受体参与仍未达成共识，但胆碱能系统，特别是烟碱受体参与的证据正在增加。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、丁醇和氯仿药剂可增加通道开放率，并在与报道的对 GABA_A 受体通道的麻醉作用浓度相似的浓度下增加快速和慢速脱敏率。最近有报道称，中枢神经系统 (a4b2) 中发现的烟碱受体亚型比肌肉亚型更敏感，其中氟烷或异氟烷在肌肉中的 IC₅₀ 值比在中枢神经系统中高 10-35 倍，并且 a4b2 受体对异氟烷的敏感性比之前报道的最敏感的 GABA_A 受体或甘氨酸受体更高。极端敏感性神经元烟碱受体对这些化合物的抑制作用表明，这种抑制至少与对这种快速神经递质门控受体超家族其他成员的影响有关，与它们产生的意识丧失有关。将乙酰胆碱与麻醉联系起来的其他证据（表 3）包括：氟烷抑制高亲和力胆碱进入大鼠皮质突触体的机制；减少尼古丁引起的纹状体神经递质（如多巴胺）的释放；以及氟烷抑制毒蕈碱受体诱导的 Ca_{2.1} 依赖性 Cl⁻ 电流。从历史上看，毒蕈碱受体拮抗剂在麻醉中的应用早于吸入剂。天然存在的生物碱，如阿托品和莨菪碱（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代。东莨菪碱可诱导“黄昏睡眠”，患者在睡眠中醒来但不知情，随后对事件失去记忆。虽然老年记忆障碍的胆碱能假说部分是基于东莨菪碱诱发的记忆丧失实验模型的结果而提出的，但毒蕈碱受体阻滞剂可诱导更全面的破坏，这可能与理解痴呆症的病理生理学同样相关。他克林是第一种治疗 AD 的处方药，自 20 世纪 60 年代以来一直被用作通气兴奋剂，并促进麻醉后意识恢复，其作用类似于毒扁豆碱，但持续时间更长，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胆碱能系统病理或药物引起的变化（包括意识改变）的临床相关性提供了新的机会。胆碱能系统的化学标记物正在逐步开发用于体内人脑的 PET 或 SPECT 成像。已经使用碘苯并维萨米可监测囊泡 ACh 转运体，结果表明其结合能力的降低与 AD 患者的认知障碍有关。在 PD 患者中，痴呆患者的这种结合能力下降比非痴呆患者更明显 36。乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂 N- 甲基 -4- 氨啶乙酸酯已被用于证明 AD 患者乙酰胆碱酯酶水平持续下降，顶叶和颞叶皮质的下降比额叶、枕叶和感觉运动皮质的下降更为明显 95。使用 SPECT 测量的碘化奎宁环苯二甲酸酯 {[123I]QNB} 结合在晚期 AD 病例中降低，但在中度 AD 病例中没有降低 96。一项 SPECT 研究表明，使用可能对 M2 受体亚型更具特异性的毒蕈碱受体拮抗剂碘地塞米特，颞叶和顶叶皮质中的毒蕈碱受体水平在轻度疑似 AD 患者中明显降低（参考文献 97）。毒蕈碱受体拮抗剂东莨菪碱的给药降低了对照组中的 [123I]QNB 结合，但在 AD 患者中产生了相反的效果，这表明该疾病的受体敏感性存在差异 98。PET 研究报告称，AD 患者颞叶皮质中的 [11C] 尼古丁结合减少，而他克林可逆转这一

现象 99。胆碱能系统的其他潜在成像标记物正在开发中，并且正在研究使用影响该系统的药物治疗导致的脑灌注变化。

结束语

尽管意识的递质或其他神经相关物的主题可能被认为是学术性的，但就大脑的主要疾病而言，意识障碍是个人和社会功能障碍的主要预测因素。30 多年来，大脑皮层中的乙酰胆碱释放最初与意识相关，并且与非做梦睡眠相比，在清醒和做梦期间会增加。从那时起，大脑中的不同胆碱能通路已被表征，并且它们与影响认知和意识的大脑疾病有关。随着治疗 AD 的药物和体内胆碱能系统成像配体的出现，出现了新的机遇，使我们能够研究胆碱能系统在人脑中的作用。除了认知、记忆和行为的客观衡量标准外，探索涉及意识的主观体验也很有价值，包括幻觉、意识水平和快速眼动睡眠或做梦等组成部分。生理、药理和病理本文回顾的数据与以下概念相一致：乙酰胆碱在皮质和丘脑中的作用对于维持正常的意识体验至关重要。用 Alexander Karczmar¹² 的话来说，“没有任何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”。乙酰胆碱可能有助于产生综合、连贯的意识体验的方式仍有待确定。在准备本文期间，基于对皮质中 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来增强与意识相关的特定电路的活动。100 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意识的胆碱能关联提供进一步的见解。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。