

2015年



ADVANCES IN ANESTHETIC
PHARMACOLOGY

麻醉药理学进展

主编 戴体俊 张莉蓉 胡兴国



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

2015 年

麻醉药理学进展

主 编 戴体俊 张莉蓉 胡兴国

副主编 张丹参 杨宝学 武玉清

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

2015年麻醉药理学进展/戴体俊,张莉蓉,胡兴国主编.—北京:人民卫生出版社,2015

ISBN 978-7-117-21209-0

I. ①2… II. ①戴…②张…③胡… III. ①麻醉学-药理学-文集 IV. ①R971-53

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第204636号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

2015年麻醉药理学进展

主 编:戴体俊 张莉蓉 胡兴国

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京铭成印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:12

字 数:292千字

版 次:2015年9月第1版 2015年9月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-21209-0/R·21210

定 价:48.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

麻醉药理学极为年轻。由于历史的原因，以往的麻醉药理学知识主要由麻醉学工作者获得，药理学工作者很少参与。直到 2010 年 5 月中国药理学会麻醉药理专业委员会成立以后，一批药理学工作者介入到麻醉药理研究，与麻醉学工作者一道，共同推动麻醉药理学的发展。药理学工作者严谨的实验研究与麻醉学工作者丰富的临床研究结合起来，迅速产生一大批研究成果。中国药理学会麻醉药理专业委员会成立后，发展迅速，每年举办一次全国学术会议，参加者非常踊跃。为把这些成果迅速推向社会，更好地普及麻醉药理学知识，我们继《2012 年麻醉药理学进展》（第二军医大学出版社）和《2014 年麻醉药理学进展》（人民卫生出版社）之后，又编辑出版了这本《2015 年麻醉药理学进展》，以飨读者。希望广大读者不吝指正！

《徐州医学院学报》王卿编辑承担了本书的资料整理和初步编辑工作，特此致谢！

中国药理学会麻醉药理专业委员会主任委员 **戴体俊**

2015 年 3 月

目 录

1. 对 MAC 的再认识	戴体俊 程伟 殷琴	1
2. 全麻原理的“四多学说”及研究思考	戴体俊 程伟 殷琴	6
3. 麻醉药物基因组学研究进展	张莉蓉 张卫	16
4. 麻醉药对心脏复极影响的研究进展	张莉蓉 韩圣娜	26
5. 左西孟旦在 ICU 重症患者中的应用	胡兴国 张云翔	41
6. 持续性术后痛分子学机制的研究现状 胡兴国 张云翔 文锬 范素贞 尹显和 阳红艳 郭继燕 王巧妍 祁乐 宋立娟		53
7. 麻醉药药理学作用与离子通道相关性的研究进展	李英杰 杨宝学	63
8. 局部麻醉药载体与剂型的研究进展 郝军荣 薛占霞 李春雨 吴苗苗 武海霞 张丹参		75
9. GABA _A 受体药物与 VTA 区神经可塑性	郑立卿 张丹参	87
10. 低温麻醉技术的研究与临床应用	王树 张力	99
11. 氯胺酮的多重临床神经药理学作用	王明洋 杨楠 左萍萍	110
12. 神经病理性疼痛脊髓敏化的神经机制及其研究进展 赵盼盼 周成华 武玉清		116
13. 氯胺酮的新生期神经毒性研究进展	刘璐 李静 黄河 武玉清	124
14. Notch 信号通路调控神经发生的研究进展 ... 黄河 王丹 马涛 孟晶 武玉清		130
15. 术后认知功能障碍的炎症机制	朱杨子 孟晶 王丹 马涛 武玉清	138
16. 术后认知功能障碍发病机制的研究进展	胡秋梅 高灿	145
17. 白藜芦醇镇痛作用的研究进展 卢飞飞 范钦 李晶 钱海涛 殷琴 程伟 闫长栋		152
18. 右美托咪定应用于老年患者的研究进展	赵丽艳 戴体俊	160
19. 定量药物脑电图在麻醉深度监测中的应用及发展	王卿 戴体俊	168
20. 舒芬太尼的研究进展	张丹 戴体俊	176

对 MAC 的再认识

徐州医学院, 江苏 徐州 221002

戴体俊, 程伟, 殷琴



作者简介

戴体俊, 二级教授。现为中国药理学会理事、中国药理学会麻醉药理专业委员会主任委员、数学药理专业委员会常委、江苏省有突出贡献的中青年专家、国家食品药品监督管理局药品审评专家、江苏省高等学校教学名师。从事麻醉药理学教学与研究 30 年, 主编《麻醉药理学》等著作 9 部, 获国家级教学成果一等奖、二等奖各一项。主持国家自然科学基金项目 3 项, 发表论文 400 余篇。

摘要: 背景: 肺泡气最低有效浓度 (mininum alveolar concentration, MAC) 是一重要概念, 经过多年的实践与思考, 现在对其内涵及影响因素等有了新的认识。

目的: 介绍 MAC 代表吸入麻醉药的全部作用——麻醉强度至少是不全面的; MAC 是效价强度而非效能; MAC 并不具有严格的“相加”性质; MAC 通常大于翻正反射消失 ED_{50} ; 麻醉持续时间、刺激方式、刺激强度和部位等均可影响 MAC。**趋向:** 应对 MAC 继续深入研究, 包括统一刺激方式、强度和部位, 测定药物的 MAC 等, 使 MAC 发挥更大、更科学的作用。

关键词: 肺泡气最低有效浓度; 半数有效量; 制动; 肌松; 镇痛; 效价强度; 效能

MAC 是 mininum alveolar concentration 的缩写, 被译为肺泡气最低有效浓度, 是吸入麻醉药一个极其重要的参数。MAC 指在一个大气压下, 50% 的受试者对伤害性刺激不产生体动反应时的浓度^[1]。

MAC 是 20 世纪 60 年代初提出的药效学概念, 对定量比较吸入麻醉药的作用、指导临床麻醉等起了重要作用, 迄今和今后仍有很大意义。但经过多年的实践与思考, 现在对其内涵及影响因素等有了新的认识。

1 MAC 是“制动”半数有效量

MAC 的测定是给人或动物一个伤害性刺激（钳夹、切皮或电刺激等），然后用序贯法（亦称上下法）或分组法测定一半实验对象无体动反应时呼气末的麻醉药浓度。显然，这是一质反应（*quantal response or all-or-none response*），相当于半数有效量（*median effective dose, ED₅₀*）。其指标是“动”或“不动”，故应为“制动（*immobility*）半数有效量”或制动 ED_{50} 。由于个体差异，测定肺泡气最低有效浓度很难，药理学中都是测定半数有效量（ ED_{50} ）。因 ED_{50} 处于量效曲线中部最陡峭部分，剂量稍有变动，效应即有明显变化，且稳定易测。所以，将 MAC 命名为“最低……”是不恰当的。建议将 MAC 命名为“制动半数有效量”或“制动 ED_{50} ”，或简称为“半制动浓度”。

MAC 反映吸入麻醉药有制动效应。机体能运动，一是机体受到伤害性刺激，感到疼痛，二是肌肉能够收缩。吸入麻醉药有制动效应，一是有镇痛效应，二是有肌松效应，这两种作用各占多大比例，尚不清楚。

2 MAC 能代表麻醉强度吗？

长期以来，人们多把 MAC 作为吸入麻醉药作用强度的指标，实际上，MAC 仅仅反映了药物的制动作用，而不能反映麻醉药的其他作用。MAC 越小，药物的制动作用越强；MAC 越大，制动作用越弱。而麻醉作用的涵义则广泛得多，除镇痛、肌松外，还应包括镇静、催眠、安定、认知障碍、意识消失和抑制异常应激反应等。而且，仅就镇痛而言，MAC 也只反映了机体对皮肤、皮下组织伤害性刺激的反应，而手术中患者还要经受气管插管、肋骨剥离、内脏牵拉、血管舒缩等多种刺激，这些都不是 MAC 所能反映的。

既然 MAC 相当于 ED_{50} ，那么，改变刺激方式、强度和观察指标，就可测出各种 MAC。如气管插管 MAC（超镇痛水平）、清醒 MAC（亚镇痛水平）等。因此，尽管 MAC 是一个极其重要的概念，代表了吸入麻醉药最重要的镇痛作用（麻醉首先要解决的是手术疼痛问题），但是，用 MAC 代表吸入麻醉药的全部作用——麻醉强度是不全面的。如 MAC 最小（0.16%）的甲氧氟烷已被淘汰，而 MAC 最大（105%）的 N_2O 仍在应用也是一个很好的例子。

3 MAC 是效能还是效价强度？

效能（*efficacy*）指药物（不受剂量限制）所能产生的最大效应。全麻药的效能通常指它能达到的最大麻醉深度。例如乙醚、氟烷等挥发性麻醉药，如果给予足够的浓度，均能使患者的麻醉达到三期四期，甚至延髓麻醉而死亡，故都是高效能的全麻药。而 N_2O ，即使吸入浓度高达 80%，也只能引起浅麻醉，再加大浓度，势必引起缺氧，甚至吸入 100% N_2O （临床上不允许）也不能产生深麻醉。如造成死亡，也是缺氧所致，而非麻醉过深之故。因此， N_2O 是低效能全麻药。

达到某一效应所需要剂量或浓度，叫做药物的效价强度（*potency*）。MAC 是一半实验

对象对伤害性刺激无体动反应时吸入麻醉药浓度，显然是效价强度而非效能。乙醚、氟烷等虽同属效能麻醉药，但氟烷的 MAC（0.77%）较小，故其效价强度大于乙醚（1.92%）。N₂O MAC 高达 105%，故不仅效能低，且效价强度也小。同等 MAC 的吸入麻醉药称为“等效浓度”，吸入麻醉药的比较一般应在等效浓度即同等 MAC（如均为 0.7MAC）下进行。目前文献上常将二者混用，应予纠正。笔者曾有专文对此论述^[2]。

4 MAC 是“相加”吗？

一般认为 MAC 具有相加性质，即某一吸入麻醉药的作用可被同样大小 MAC 的另一吸入麻醉药代替。如 0.5 MAC 的氟烷加上 0.5 MAC 恩氟烷的作用与 1MAC 的乙醚或异氟烷一样。而实际上，吸入麻醉药的 MAC 并不具有严格的“相加”性质（表 1）。有研究也发现除氧化亚氮和异氟烷联合使用时存在拮抗作用，其余所有吸入麻醉药组合显示相加效应^[3]。

表 1 吸入麻醉药单用及与 N₂O 全用的 MCA

MAC (Vol%)	乙醚	氟烷	甲氧氟烷	恩氟烷	异氟烷
吸 O ₂	1.92	0.77	0.16	1.68	1.15
吸入 70% N ₂ O	1.0	0.29	0.07	0.57	0.5
相当于原 MAC	0.52	0.38	0.44	0.34	0.48
降低 (%)	48	62	56	66	56

$70\% \text{ N}_2\text{O} \text{ 相当于 } \frac{0.7}{1.05} = 0.67\text{MAC}$ $1 - 0.67 = 0.33\text{MAC}$

5 MAC 与翻正反射消失 ED₅₀

翻正反射（righting reflex）是动物本能，可使动物保持站立姿势。翻正反射消失持续时间（Loss of righting reflex, LORR，简称“睡眠时间”）是常用的催眠作用指标。翻正反射的中枢主要是中脑等脑干以上部位的高级中枢；而吸入麻醉药镇痛的主要部位在脊髓。吸入麻醉药抑制翻正反射（催眠作用）和抑制夹尾刺激反应（镇痛作用）的中枢、途径、作用性质和所需剂量均不同，夹尾 ED₅₀（即 MAC）通常大于翻正反射消失 ED₅₀，二者比值大约为 1.8，但各药略有不同（表 2）。

表 2 吸入麻醉药夹尾 ED₅₀与翻正反射消失 ED₅₀比值

氟烷	恩氟烷	异氟烷	氯仿	环丙烷	N ₂ O	甲氧氟烷
1.67	1.91	2.10	1.61	1.97	> 1.82	1.63 ~ 2.08

数据引自陈伯釜主编．临床麻醉药理学．人民卫生出版社，2000：235

因此，不能将 MAC 与翻正反射消失 ED₅₀混为一谈。

6 影响 MAC 的因素

6.1 麻醉持续时间 以往认为在整个麻醉期间 MAC 是不变的, 即麻醉持续时间不影响 MAC。但 Petersen-Felix 等^[4]用电刺激测定 10 例患者异氟烷的 MAC 时发现, 手术开始时为 $1.28\% \pm 0.22\%$, 手术开始后 173 分钟后降至 $1.04\% \pm 0.22\%$ 。Zbinden 等^[5]在研究各种刺激的 MAC 也发现, 手术后测定的各种 MAC 值均低于手术前。韩文斌等用七氟烷做普胸手术麻醉也证实, 麻醉 150 分钟后, 因放置胸腔闭式引流管再次切皮时, 为此制动和循环稳定所需的七氟烷浓度明显低于手术开始时^[5]。这些结果表明 MAC 随麻醉持续时间延长而降低。作者认为这可能与 CNS 对吸入麻醉药的敏感性随时间延长而改变有关, 也可能是初次测定 MAC 时, 平衡时间太短, 吸入麻醉药在脊髓尚未达到有效浓度所致。而脊髓是吸入麻醉药镇痛作用的主要部位。笔者认为这也可能与较长时间麻醉后, 麻醉前在体内各部位的贮存逐渐饱和有关。

6.2 刺激方式与强度 以往认为只要是经皮刺激, 无论是夹鼠尾、切皮或电刺激, MAC 是不变的, 即刺激方式不影响 MAC。但 Zbinden^[6]等用电脉刺激测定的异氟烷 MAC 为 $1.03 \pm 0.09\%$, 低于切皮的 1.16% 。这表明刺激方式不同, MAC 也不同。其实, 临床麻醉把 MAC 也分为气管插管 MAC (超镇痛水平)、清醒 MAC (亚镇痛水平) 等, 也表明刺激强度不同, MAC 也不同。

6.3 刺激部位 Satas 等^[7]用新生的小型猪测定 MAC, 发现无论在正常体温或低温条件下, 氟烷、异氟烷的夹尾 MAC 都低于夹爪 MAC, 推测是不同部位对疼痛的敏感性不同所致。

以上结果表明, 麻醉持续时间、刺激方式、刺激强度和部位均可影响 MAC。因此, 应统一刺激方式、强度和部位, 测定药物的 MAC。

6.4 其他影响因素 人体温度的影响、静水压力的改变、年龄、脑脊液中 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等离子浓度的变化等^[1], 均可以不同程度影响吸入麻醉药物的 MAC。

7 MAC 的用途

1. 反映脑内全麻药分压
2. 比较吸入麻醉药的镇痛强度
3. 了解药物相互作用 (协同: MAC 变小; 拮抗: MAC 变大)
4. 改变指标, 可定出“清醒 MAC”、“气管插管 MAC”、呼吸抑制 MAC、循环抑制 MAC 等
5. 计算药物的安全系数

$$\text{安全系数} = \frac{\text{呼吸 (循环) 抑制 MAC}}{\text{制动 MAC}}$$

参考文献

[1] 喻文立. 吸入麻醉药: 作用机制. 邓小明, 曾因明主译. 米勒麻醉学 [M]. 第 7 版. 北京: 北京大

学医学出版社, 2011: 525

- [2] 戴体俊. 麻醉用药的效能和效价强度 [J]. 临床麻醉学杂志, 1995, 11: 85
- [3] Eger EN, Tang M, Liao M, et al. Inhaled anesthetics do not combine to produce synergistic effects regarding minimum alveolar anesthetic concentration in rats [J]. ANESTH ANALG, 2008, 107 (2): 479-85.
- [4] Petersen-Felix S, Zbinden AM, Fischer M, et al. Isoflurane minimum alveolar concentration decreases during anesthesia and surgery [J]. ANESTHESIOLOGY, 1993, 79 (5): 959-65.
- [5] Zbinden AM, Maggiorini M, Petersen-Felix S, et al. Anesthetic depth defined using multiple noxious stimuli during isoflurane/oxygen anesthesia. I. Motor reactions [J]. ANESTHESIOLOGY, 1994, 80 (2): 253-60.
- [6] 韩文斌, 李桐英, 宋运英, 等. 麻醉不同时段切皮时七氟醚需要量的对比研究 [J]. 中华外科杂志, 1997, 35 (8): 512.
- [7] Satas S, Haaland K, Thoresen M, et al. MAC for halothane and isoflurane during normothermia and hypothermia in the newborn piglet [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1996, 40 (4): 452-456.

全麻原理的“四多学说”及研究思考

徐州医学院，徐州 江苏 221002

戴体俊，程伟，殷琴



作者简介

见前。

摘要：背景：全身麻醉的机制简称全麻原理，极其重要而至今尚未阐明。目的：介绍本人对全麻原理及其研究思路的粗浅认识。内容：概述了全麻原理的概念和研究全麻原理的意义，总结了近年来已取得的成果，提出了“四多学说”：“麻醉”是多效应、多机制、多部位、多靶点的。即“麻醉”包括镇痛、催眠、意识消失、认知障碍、肌松、抑制异常应激反应等诸多效应；各效应的机制可不相同，既有受体等特异性机制，也有脂质学说等非特异性机制；全麻药作用于从脑到脊髓整个中枢神经系统、周围神经及肌肉等多个部位；涉及细胞膜脂质、受体、离子通道、载体、转运体等蛋白质等多个靶点。本文指出了全麻原理研究中存在问题，提出了今后的研究方向。趋向：全麻原理极其重要又极其复杂，需要多单位、多学科（包括麻醉学家、药理学家、神经科学家和其他学科医学家及非医学专家）的专家长时间的密切合作，各尽所长，协同攻关，最终揭开全麻原理之谜。

关键词：作用机制；麻醉；意识；镇痛；睡眠；靶点；特异性；非特异性

1 全麻原理的概念

全身麻醉的机制简称全麻原理。由于全身麻醉主要由全身麻醉药引起，针刺麻醉、催眠麻醉、激光麻醉等非药物麻醉所占比重极少，因此，全麻原理主要指全麻药的神经、肌肉作用机制，即全麻药引发“麻醉”的初始分子机制是什么？当然，全身麻醉药对呼吸、循环、

消化、泌尿、免疫、肿瘤、内分泌等系统也有影响,但一般不把它们包括在全麻原理内。

2 研究全麻原理的意义

全麻原理是麻醉学最重要的基本理论之一,阐明全麻原理对提高临床麻醉质量、建立更好的麻醉深度监测方法、研制新型全麻药、扩大全麻药的用途乃至揭示脑的奥秘都有很大意义。

众所周知,1846年乙醚的应用揭开了近代麻醉史的序幕,至今已160年了。尽管全麻药早已广泛应用并取得了极大的成功,被誉为外科发展史的三大里程碑之一,但仍存在不少问题如:全麻原理仍未阐明;临床麻醉质量仍有待提高;迄今尚无理想的麻醉深度监测方法(尤其在镇痛程度监测方面);其他临床各科用药成百上千,而常用的全身麻醉药仅寥寥数种;全身麻醉药作用广泛、复杂,对全身各系统均有明显作用,但目前几乎仅局限在手术室内。美国国会把20世纪最后十年为“脑的十年”。进入21世纪后不久,人们又提出“认识脑”、“保护脑”、“开发脑”、“创造脑”等口号,向脑科学发起全面进攻。在这场涉及全人类福祉的科技竞争中,麻醉学家能袖手旁观吗?因此,全麻原理是麻醉学最重要的基本理论之一,阐明全麻原理对提高临床麻醉质量、建立更好的麻醉深度监测方法、研制新型全麻药、扩大全麻药的用途乃至揭示脑的奥秘都有很大意义。

正因为全麻原理如此重要,一百多年来,人们一直都在积极探索,提出了“脂质学说”、“临界容积学说”、“相转化学说”、“热力学活性学说”、“突触学说”、“蛋白质学说”等百余种学说。近年来,全麻原理一直是研究热点。不少国内外学者应用行为学方法、信息技术、分子生物学技术、膜片钳技术、遗传学等理论和方法对全麻原理进行了全面、系统、深入的研究,并取得了多方面的实质性进展^[1]。2005年,《Science》杂志将全麻原理作为尚待研究的100个重要科学问题之一。

2006年2月,国内多位著名麻醉学家云集成都,共议申报“973”项目大计。大家最后达成共识,即全麻原理是麻醉学科最重要的科学问题,并以此申报了“973”项目。

3 已取得的成果

经过众多学者的共同努力,全麻原理研究已取得不少成果,择其要者,有:

3.1 公认“麻醉”是多效应的,包括诸多方面^[2,3] 人们对“麻醉”的定义一直存有争议,迄今尚未统一。但多数学者同意“麻醉”非单一表现,而是包括镇痛、催眠、意识消失、认知障碍、肌松、抑制异常应激反应等诸多效应。各效应的机制可不相同,混在一起研究比较困难,分别进行研究可能较好。当然,将各种效应分别进行研究后,还要进行整合研究,即把“还原论”和“整合论”有机地结合起来。

3.2 全麻药物导致意识消失的原因是全麻机制研究中基础性工作 意识消失是全身麻醉的基本特征,无论是静脉还是吸入全麻药物都能使手术患者在用药后很短的时间内失去意识。明确全麻药物导致意识消失的原因是全麻机制研究中关键的工作。

3.2.1 全麻药物致意识消失和脑区振荡的关系^[5] 有学者利用微电极测量了即将接受癫痫病神经外科手术的3位患者丙泊酚诱导的麻醉期间的大脑单细胞和神经网络活

性。随着这些患者进入无意识状态,出现了慢振荡的信号突然增加,这种信号与神经元在激活和非激活状态之间的交替有联系。慢振荡在不同时间开始于大脑皮层的不同区域,并且单个的神经细胞全部明显变得失去了活性,而在它们活性失效的同一时间则伴随着该区域的缓慢振荡。这些慢振荡在大脑皮层异步出现,这表明了不同的大脑区域在不同的时间激活。上述研究提示:慢振荡动态可能是丙泊酚诱导产生的无意识的一个关键机制。Nick Franks 认为,现在依然不清楚缓慢振荡实际上是否导致了意识的丧失,或者仅仅是后者的一个结果。因此还需要更进一步的研究以确定缓慢振荡的开始是否足以诱发意识不清。

3.2.2 全身麻醉可能通过影响睡眠通路而致意识消失 脑电图研究显示:丙泊酚诱导意识消失时可见大脑清醒状态与睡眠状态的快速转换^[6],而麻醉维持期的大脑出现睡眠状态下的 γ 波、 δ 波和梭形波(spindle wave)^[7],同时也会呈现自然睡眠时的快波睡眠(REM)和慢波睡眠(NREM)两个时相的更替^[8]。此外,脑功能成像技术还发现,参与全麻意识消失过程的大脑核团基本也参与了自然睡眠过程^[9],特别是调控清醒和睡眠状态的“生物钟”核团^[10]。喻田等对不同静脉麻醉药物导致意识消失的过程与主要部位的电活动等做了初步探讨^[11,12],发现丙泊酚对在体鼠的电活动与自然睡眠时有一定的相似性。但全身麻醉是否通过介导睡眠通路而致意识消失?从睡眠的机制能否解释不同的全身麻醉药致意识消失的原因?还有待于系统而深入的研究。

3.3 发现脊髓是全麻药镇痛作用的主要部位 关于全麻药在CNS的作用部位,由于意识和知觉(包括痛觉)均在大脑皮层形成,以往认为只有大脑是全麻药的作用部位,而脊髓并不重要。近年来则发现不仅皮层是全麻药作用的重要部位,皮层下核团、丘脑、网状上行激动系统、丘脑皮质环路、脊髓也是全身麻醉药的重要作用部位^[3],而且脊髓是全麻药镇痛作用的主要部位。

3.4 认识到全麻药的中枢作用是多部位、多机制的 能够引起全身麻醉的药物种类很多,包括惰性气体(如氙)、简单的无机物和有机物(如 N_2O 和氯仿)以及复杂的有机物(如卤代烃、醇、醚、甾类等)。这些种类不同的麻醉药的化学结构上差别很大,没有共同的化学基团,缺乏明确的构效关系,却有相似的药理效应,这就提示麻醉药很可能不是与某一特异性受体起作用,而可能是一种物理作用,即存在非特异性作用机制。“临界容积学说”、“热力学活性学说”、“相转化学说”等也支持麻醉存在非特异性作用机制^[1]。

我们的研究也表明,吸入麻醉药恩氟烷、异氟烷、七氟烷,静脉麻醉药丙泊酚、依托咪酯、氯胺酮、硫喷妥钠、戊巴比妥及苯二氮草类地西洋、咪达唑仑都可剂量依赖性地增大定量药物脑电图的 δ 频段,且对大脑皮层左右额、顶、颞、枕叶影响相似,未见优势脑区^[13-17]。上述结果同样支持麻醉存在非特异性作用机制。

尽管众多的麻醉药没有共同的特异性受体,但并不意味着麻醉药的作用与递质、受体无关,恰恰相反,麻醉药的作用与中枢递质、受体、离子通道等有着极为密切的关系,即还存在特异性作用机制。而且,全麻药的作用包括镇痛、催眠、意识消失、认知障碍、肌松、抑制异常应激反应等诸多方面,各方面的机制亦不相同。这就使得全麻药的作用机制极其复杂。

3.5 认识到全麻作用是快速效应 很多全麻药(包括静脉麻醉药和吸入麻醉药)静脉注射只需数十秒甚至十几秒即可引起意识消失,说明这是一种快速效应,提示全麻药的

作用靶位在细胞膜上,尚未涉及基因表达,否则至少须数十分钟才能起效。而基因可决定机体对麻醉药的敏感性。这就要求我们只有使用极为快速、灵敏的实验手段,才能反映如此快速的变化。

3.6 国内学者关于全麻原理的一些工作

1. 刘进教授领衔的“吸入麻醉药的研究”荣获国家科技进步二等奖,其中,全麻原理研究占一定比重。

2. 2005年,人民军医出版社还出版了曹云飞、俞卫锋、王士雷等主编的《全麻原理及研究新进展》。这是我国第一本研究全麻原理的专著。

3. 从细胞内功能蛋白翻译后修饰的机制探讨全麻原理,是继脂质学说和蛋白质学说后,全麻机制研究领域的重要进展。于布为等从磷酸化、泛素化和类泛素化修饰角度对蛋白翻译后修饰参与麻醉作用,进行了综述和探索。

4. 传统观点认为 Orexinergic 系统参与了睡眠-觉醒的调节,董海龙等报道了该系统参与了麻醉-觉醒的调节的部分作用。

5. 挥发性麻醉药注射给药 国内戴体俊等率先观察了挥发性麻醉药注射给药对动物的效应^[18],使得挥发性麻醉药能像普通药物一样方便使用,方便了行为学研究。同时开展了鞘内注射、侧脑室注射挥发性麻醉药等,对研究挥发性麻醉药的作用部位和机制起到推动作用^[19-20]。刘进教授研制成功异氟烷乳剂注射液,完成了临床前研究,经国家食品药品监督管理局批准,已进入临床试验。

6. 每年全麻原理研究获国家自然科学基金多项,研究队伍越来越大,尤其是一些有博士、硕士学位的年轻学者加入,带来了新思维、新手段、新方法。2010年5月,中国药理学学会麻醉药理专业委员会成立,建立了麻醉学家和药理学家联系的平台,可望推动麻醉药理学、包括全麻原理研究。

4 存在问题

尽管我们已经取得很大成绩,但离完全阐明全麻原理还有很大距离。除了全麻原理太过复杂以外,还与以往的研究(包括我们的研究)方法有关:

4.1 全麻药的具体作用部位不清 由于全麻药的具体作用部位不清,以致埋藏电极、局部给药、损毁、置管以及取材做生化、形态学检查等的部位缺乏依据,所选部位可能不是全麻药的主要靶位,尽管人们已公认从大脑皮层直到脊髓的整个 CNS 都是全麻药的作用部位。但全麻药作用于皮层的哪一脑区(功能区)、皮层下的哪一核团仍不清楚^[3,21]。近期研究提示:部分全麻药物对调控睡眠的关键核团具有一定的作用。Moore JT 等^[22]利用免疫标记的方法,发现异氟烷和氟烷能使大鼠 VLPO 神经元 c-Fos 蛋白表达明显增多,说明这两种吸入全麻药物有兴奋 VLPO 神经元的作用。Kelz MB 等^[23]进一步将 c-Fos 标记和 EEG 结合,证明异氟烷和七氟烷的麻醉诱导与睡眠通路激活相关,而麻醉苏醒则与觉醒通路相关。Li KY 等^[24]利用全细胞膜片钳发现静脉麻醉药能增加丙泊酚 VLPO 神经元的兴奋性突触后电流 (EPSC),提示丙泊酚可通过易化兴奋性谷氨酸神经递质对 VLPO 神经元的作用而使该神经元兴奋性增高,而 Zecharia AY 等^[25]发现丙泊酚不能使 N265M 基因敲入小鼠(该转基因鼠脑中 GABA_A 对丙泊酚的敏感性较低) TMN 神经元兴奋性明显下降,表明

丙泊酚对该觉醒核团神经元的作用主要由 GABA_A 受体介导。徐礼鲜^[26]和我们^[27]曾分别给大鼠长时间和短时间吸入麻醉药,用 c-fos 基因表达法进行研究,但此法特异性较差,且难以反映药物引起麻醉如此快速的变化,只能供初步筛选之用。而且,全麻药是作用于细胞膜上的脂质还是蛋白质仍有争议^[9~11]。全麻药对神经膜上功能蛋白质分子结构的影响也亟待研究。

4.2 离体实验未能与在体实验结合 如有大量离体实验表示全麻机制与 GABA_A 受体、钠通道有关,但我室用在体行为学实验证明, GABA_A 受体拮抗剂、钠通道开放剂不能取消全麻药的催眠、镇痛作用,提示 GABA_A 受体和钠通道不是全麻药催眠、镇痛作用的主要靶位^[28,29]。如何把离体实验与在体实验结合起来,体现离体研究的功能意义是今后必须注意的问题。尤其是分子生物学、基因组学、表观遗传学、转录组学、蛋白质组学和分子影像学等飞速发展的今天,如何把它们正确运用到全麻原理研究中,是非常重要的问题。

4.3 分子机制不明 迄今尚未找到全麻药作用的特异性受体、离子通道或酶,已提出的 γ -氨基丁酸 A (GABA_A) 受体^[30-32]、肾上腺素 α_2 受体^[33]、乙酰胆碱受体^[34]、钾离子通道^[35]等均有很多不支持的证据。而有些研究表明 NMDA 受体和甘氨酸受体^[36,37]可能介导了麻醉效应。另外,还有研究报道,吸入麻醉药遗忘作用的强度遵循 Meyer-Oventon 法则^[38]。这些研究提示,吸入麻醉药既有特异性作用机制,也有非特异性作用机制。故全麻原理研究的关键是找出全麻药引发“麻醉”的初始分子机制是什么?

4.4 未与麻醉时程紧密结合进行动态观察 全麻药的作用强而复杂,一旦动物被麻醉(可以翻正反射消失为指标),检测很多指标往往都有阳性发现。但这些阳性发现究竟是麻醉的原因还是结果或是伴发现象并不清楚。必须认识到:只有与麻醉行为变化平行且发生在行为变化之前的指标变化才可能是麻醉的原因,否则只能是麻醉的结果或伴发效应。而很多研究恰恰未能结合麻醉时程进行动态观察。

4.5 实验手段不足 由于全麻作用是快速效应,现有实验手段很少能反映如此快速的变化。即使是现代的脑成像术(brain imaging or neuroimaging)包括正电子放射体层摄影术(positron emission tomography, PET),单光子发射计算体层摄影术(single photon computerized tomography, SPECT)和功能核磁共振(functional nuclear magnetic resonance, FNMR)等,虽有诸多独特的优点,但空间分辨率、时间分辨率仍不够高,尚不能满足全麻原理研究的需要。全麻药对膜脂质、蛋白质分子构象的影响也缺乏有效的研究手段。

5 努力方向

5.1 协同攻关 全麻原理如此复杂,绝非哪一个人、哪一单位所能独立完成,需要多单位、多学科的专家长时间的密切合作。希望建立一个全国性的协作组织,统一规划,分工合作,各尽所长,协同攻关,尤其要吸引相关学科的专家参加,因全麻原理研究绝非单靠麻醉学家、药理学家能够完成,必须联合其他学科医学家及非医学专家参加。

5.2 寻找新思路 新思路对研究全麻原理最为重要,诸如先将麻醉的各种作用分别进行研究后,再进行整合研究;先找出作用部位再进行其他研究;离体实验与在体实验结合研究;与麻醉时程紧密结合进行动态观察研究;以及要着重找出麻醉作用的始动分子机

制等。

5.3 运用新技术 要想全面阐明全麻原理,必须运用新技术,尤其是现代生物物理、生物化学、分子生物学、电子科学、计算机科学等学科新技术,除上述脑成像技术外,还有:

5.3.1 脑电图研究 特别是定量药物脑电图 (quantitative pharmaco-EEG, QPEEG) 研究, QPEEG 是 30 年前兴起的脑电图学的新领域,可在一个动物或人的头部同时放置 8~128 个电极,同步监测各脑区的电活动。它利用电子计算机的强大运算能力和功率谱分析技术对药物引起的 EEG 背景变化进行定量分析和一系列统计处理,按频率不同,把脑电波分为 δ 、 θ 、 α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 6 个频段,得出各频段的功率百分比,从而建立药物对脑的定量作用模式,是药物引起脑功能变化的客观指标^[39],可以迅速、定量、连续、无创地反映药物对脑功能的影响^[40]。QPEEG 是药物分类^[41]、预测疗效^[42]及寻找新药^[43]等的有效手段,已在神经病学、精神病学、药理学等方面得到广泛应用。麻醉药对 CNS 的作用非常强烈,必然会引起 QPEEG 的显著改变,二者的关系值得研究。

我们建立和改进了动物实验方法^[44],观察了全麻药、伤害性刺激对兔 QPEEG 的影响^[13,45],初步进行了临床试验^[14,15],发现丙泊酚对兔顶、枕叶结合部 QPEEG 变化最大,可使 δ 频段功率百分比增大, β_1 及 β_2 频段功率百分比变小,且与丙泊酚的剂量有良好的相关性。由于丙泊酚的剂量又与麻醉深度有很好的相关性。其时效关系亦与行为学改变相一致,提示 QPEEG 可能用于监测丙泊酚的麻醉深度^[16,17]。同时发现兔静注丙泊酚 2.5mg/kg 后,翻正反射已消失,而 QPEEG 却无明显改变,表明控制翻正反射的中枢——中脑的抑制在皮层 (EEG 只反映皮层电活动) 抑制之前。这说明 QPEEG 不仅可监测麻醉深度,还可分析药物的作用部位和顺序。如果加用工具药 (受体激动剂和 (或) 拮抗剂、离子通道阻滞剂和 (或) 开放剂、酶的诱导剂和 (或) 抑制剂等),还可分析药物作用的分子机制。现发现吸入麻醉药恩氟烷、异氟烷、七氟烷,静脉麻醉药丙泊酚、依托咪酯、氯胺酮、硫喷妥钠、戊巴比妥,苯二氮草类咪达唑仑、地西洋均可剂量依赖性地增大所有 8 各脑区的 δ 频段功率百分比,而未找到优势脑区。

5.3.2 在体多通道记录技术 至于全麻药在皮层下的作用部位,可采用中枢神经元的在体多通道同步记录技术 (in vivo multic-channel recording method for central neural activities, 简称多通道记录)^[46],在大鼠清醒状态下,同步观察全麻药对多个核团的神经元放电的影响。该系统包括微电极阵列 (microarray)、数据采集和分析系统,可研究不同脑区的神经元放电变化在时间和空间上的联系,进而通过分析神经元的放电模式研究脑对外部事件的编码机制。由于大鼠可自由活动,故可紧密结合行为变化 (将麻醉过程分为给药前期、诱导期、麻醉期、恢复期、清醒期 5 个时期) 进行分析。若某核团放电变化与行为学变化平行,则可能是该药的作用部位;根据放电变化的先后,可分析全麻药的作用顺序;加用工具药后,可分析分子机制。

5.3.3 微透析技术 全麻药可引起脑内化学物质的变化,其中肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱、谷氨酸、 γ -氨基丁酸、甘氨酸等递质较为重要。但以往的研究 (包括我们的研究) 有两个问题:①取材部位缺乏依据,未必是该药的主要作用部位;②取脑组织后多在匀浆后测定,难以区分该物质是在细胞内还是细胞外,给分析带来困难。微透析法 (microdialysis) 的透析管插在细胞外,管外有一层半透膜,可防止大分子

进入,而允许以上递质(分子量较小)进入,故管内物质均来自细胞外液,易于分析,且可在动物麻醉的不同时相多次测定,结合行为学变化的5个时相动态观察。某递质浓度的改变只有与行为学变化平行且发生在行为变化之前,才有可能是麻醉的原因,否则只能是麻醉的结果或伴发现象。通过c-fos表达、QPEEG、在体多通道记录技术和脑成像术可基本确定全麻药的作用部位,在该处插入透析管有较多的依据。透析管内外平衡较慢,还来不及反映麻醉诱导的快速变化。

5.3.4 电子顺磁共振技术 细胞膜功能的改变必然有其结构基础。相转化学说^[1]认为细胞膜上的功能蛋白质(受体、离子通道、酶等)需要其周围的脂质分子的排列保持一定的固相凝胶态方能完成其功能。若脂质黏滞性下降,流动性增大,由固相凝胶态变为液相溶胶态,功能蛋白质功能就发生障碍引起麻醉。我们用荧光偏振法发现丙泊酚能剂量依赖性地使膜流动性增大,提示这可能是异丙酚的作用机制^[47],但其他全麻药是否也有类似作用?此作用是否与麻醉强度平行?值得进一步探讨。除脂质改变外,研究全麻药对膜蛋白分子构象的影响,将更深入地揭示全麻药的机制。可采用电子顺磁共振(Electron spin resonance, ESR)技术^[48,49],结合不同种类的自旋标记物,分别测定膜脂表层和膜脂深层流动性的变化,以及膜蛋白巯基结合位点的变化,从而揭示全麻药对细胞膜脂和膜蛋白构象的影响,定量研究该作用与麻醉强度之间的关系。此技术已经成熟,但未见用于研究全麻原理的报道。

5.3.5 全麻敏感性的基因学研究 全麻敏感性的机制非常复杂,不同的个体、同一个体的不同发育阶段敏感程度不同。全麻机制分子遗传学研究显示个体的遗传背景是产生差别的主要原因。全麻敏感基因的分子遗传学研究,通常从2个不同的方向进行:(1)顺向性研究(表型→基因):通过对自发或诱发突变品系的遗传筛选,获得对全麻药物敏感性不同的生物品系,进一步进行敏感性相关基因的染色体定位或分离克隆。该研究可用于探索与全麻敏感性相关的已知或未知基因,其关键在于筛选出敏感性差异显著的生物品系。(2)逆向性研究(基因→表型):采用基因工程技术,如定点突变(point mutation)、转基因(transgenics)、基因剔除(gene knock-out)、基因替换(gene knock-in)等手段,对候选的全麻相关基因进行改造,并观察其对生物表型(全麻敏感性)的影响。

综上所述,吸入麻醉药中枢作用是多效应、多部位的、多机制、多靶点的,恐非单一作用机制所能解释。不同麻醉药也不尽相同,再加上CNS结构和功能的复杂性和网络性,全麻原理的研究任重而道远,需要多学科协作攻关,需要长时间的艰苦努力!

参考文献

- [1] Perouansky M, Robert AP, Hugh C, Hemmings JR. Inhaled Anesthetics: Mechanisms of Action [M]. Miller's Anesthesia 8. 614-637
- [2] Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia [J]. NATURE, 1994, 367 (6464): 607-614.
- [3] Ishizawa Y. Mechanisms of anesthetic actions and the brain [J]. J ANESTH, 2007, 21 (2): 187-199.
- [4] Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia [J]. SCIENCE, 2008, 322 (5903): 876-880.
- [5] Lewis LD, Weiner VS, Mukamel EA, et al. Rapid fragmentation of neuronal networks at the onset of propo-