

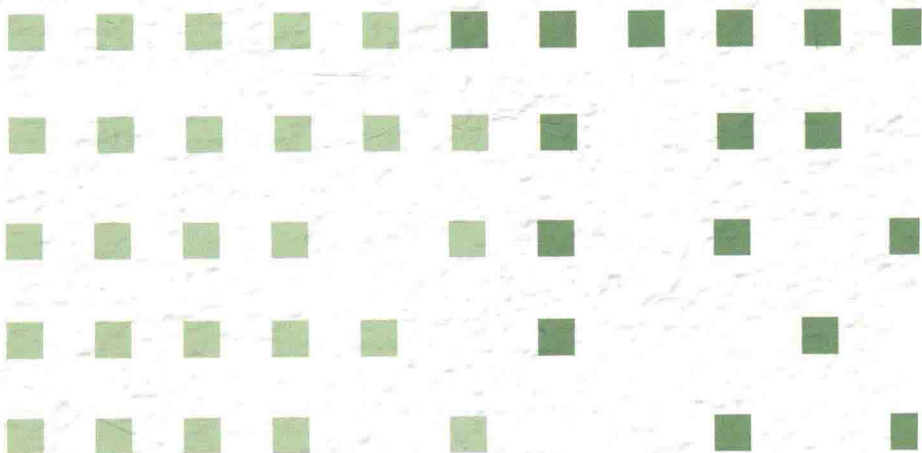
2017年



ADVANCES IN ANESTHETIC
PHARMACOLOGY

麻醉药理学进展

主编 戴体俊 徐礼鲜 胡兴国



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

2017年 麻醉药理学进展

主 编 戴体俊 徐礼鲜 胡兴国

副主编 杨宝学 鲁开智 高 灿

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

2017 年麻醉药理学进展/戴体俊, 徐礼鲜, 胡兴国
主编. —北京: 人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-25121-1

I. ①2… II. ①戴…②徐…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(2017)第 216590 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

2017 年麻醉药理学进展

主 编: 戴体俊 徐礼鲜 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: 三河市尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 10

字 数: 243 千字

版 次: 2017 年 10 月第 1 版 2017 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-25121-1/R·25122

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

继《2012年麻醉药理学进展》《2014年麻醉药理学进展》《2015年麻醉药理学进展》《2016年麻醉药理学进展》之后,《2017年麻醉药理学进展》又与大家见面了。在这本进展中,徐礼鲜、杨宝学、高灿、鲁开智、李军、胡兴国、高鸿、沈甫明、张锋、王立伟等著名专家及其团队,还有后起之秀赵鸽、宋苏沛等贡献了自己的最新研究成果,希望能为读者带来一定的参考和帮助。

鉴于现有的多种药理实验方法学书籍中,对麻醉药理学实验方法介绍较少且陈旧,本进展介绍了多种常用的、稳定性好且较新颖实用的实验方法,以期对读者的实际工作有所帮助。

中医药学是中华民族的伟大宝库。为促进中医药麻醉药理学研究,我们在《2016年麻醉药理学进展》中的第一篇,刊登了中国药理学会麻醉药理学专业委员会副主任委员、河北医科大学中西医结合学院院长任雷鸣教授团队根据多年研究结果撰写的文章《植物药对化学药物体内过程影响的研究进展》。本期进展刊登了中国药理学会麻醉药理学专业委员会主任委员戴体俊教授的《中药麻醉的回顾与思考》,希望唤起对“中药麻醉”的回忆,思考如何加强中医药麻醉药理学研究。《麻醉药理学简史初探》简要回顾了麻醉药理学简史,初次提出分期标准,旨在抛砖引玉,引起注意和讨论,共同充实、修正和提高,谱写出麻醉药理学的光辉历史。

中国药理学会麻醉药理学专业委员会主委 **戴体俊**

2017年2月24日

1. 丙泊酚输注不良事件	徐浩 徐礼鲜	1
2. 吸入麻醉药对神经损伤保护作用及其机制的研究 进展	徐浩 邓斌 综述,徐礼鲜 审校	7
3. β 受体阻滞剂在重症患者中的应用	胡兴国 张云翔	16
4. 亚甲蓝在感染性休克中的应用:老药新用.....	胡兴国 张云翔	32
5. 基因多态性与术后认知功能障碍关系的研究进展	王登基 高灿	42
6. 学习记忆电生理学研究方法——LTP 记录技术	金路 孙楠 高灿	48
7. 胆碱能抗炎通路的研究进展	马剑波 鲁开智 顾健腾	53
8. α_2 肾上腺素能受体激动剂器官保护作用的研究进展.....	马剑波 鲁开智 顾健腾	62
9. 利尿药的研究进展	张顺 杨宝学	69
10. 转基因动物的研究进展.....	李英杰 杨宝学	80
11. 局部麻醉药实验方法研究进展.....	康定鑫 李军	89
12. 胶质细胞与神经炎症.....	王国庆 张锋	97
13. 单相动作电位技术在研究麻醉药物对心脏 电生理影响中的进展	刘艳秋 安丽 王子君 李惠 雷涓 高鸿	105
14. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体与非感染性炎症疾病.....	倪敏 沈甫明	115
15. GSK-3 β 在肝缺血再灌注损伤保护中的作用 机制	赵鸽 朱宇麟 申新 王强 吕毅	122
16. 常用疼痛动物模型研究进展	宋苏沛 刘鹤 王立伟	133
17. “中药麻醉”的回顾与思考	戴体俊	140
18. 麻醉药理学简史初探	戴体俊	144

网络增值服务



人卫临床助手

中国临床决策辅助系统

Chinese Clinical Decision Assistant System

扫描二维码,
免费下载



1

丙泊酚输注不良事件

1. 西安医学院基础医学研究所,陕西 西安 710021;
2. 第四军医大学口腔医院,陕西 西安 710032
徐浩¹,徐礼鲜²

作者简介

徐浩,博士,现任西安医学院基础医学部副教授,中国药理学会麻醉药理学会青年委员。曾获国家自然科学基金青年项目、陕西省自然科学基金各1项,在国内外发表学术论文21篇,其中SCI收录8篇,获中华口腔医学会科技奖二等奖1项,排名第5。

徐礼鲜(通讯作者),现任第四军医大学口腔医学研究所副所长,麻醉科教授,博士生导师,享受政府特殊津贴专家,全国优秀科技工作者,“全国麻醉杰出研究奖”获得者。现任亚洲齿科麻醉学术联盟常务理事,中华口腔医学会镇静镇痛专业委员会主任委员,西安麻醉学会主任委员。曾以第一作者身份获各种科研基金21项,发表学术论文327篇,其中SCI收录63篇。以第一完成人身份获国家科技进步二等奖、军队科技进步一等奖、陕西省科技进步一等奖、军队医疗成果和中华口腔医学会科技奖二等奖各1项。

摘要 背景 丙泊酚是临床用于全身麻醉诱导和维持的首选药物,也是ICU和门诊有创治疗、有创检查、电复律和电休克等用于镇静的常用药物。然而,丙泊酚在临床广泛应用的同时,也呈现出一些不容忽视的不良事件。目的 通过引起丙泊酚不良事件的原因分析,为临床更安全使用提供参考。内容 收集丙泊酚在临床应过程中发生的有关心血管系统、神经系统、消化系统、免疫系统、血液系统等不良事件的相关论文进行分析和总结。趋向 丙泊酚输注不良反应发生率虽然不高,但临床应用极为广泛,有些不良事件如发现不及时或处理失当已成为临床严重的安全隐患。

关键词:丙泊酚;不良事件;防治措施

丙泊酚(Propofol)作为一种镇静和静脉麻醉药,在临床使用已二十余年,因其具有起效快、时效短、可控性强等药理特点,在临床麻醉、镇静和ICU已成为常用药物。然而,与丙泊酚输注相关的不良事件时有发生^[1]。2006年CCIS根据多中心报道的丙泊酚输注不良事件发生率排序为注射痛(5.2%)、恶心呕吐(5.2%)、躁动(1.3%)、低血压(1.1%)、心动过缓(0.4%)、高血压(0.3%)、皮疹(0.2%)、意识错乱(0.2%)、咳嗽(0.2%)、致幻(0.2%)、心动过速(0.2%)和喉痉挛(0.1%),严重罕见事件为输注综合征^[2,3]。

1 心血管不良事件

主要是低血压、心率减慢和一过性Ⅱ度I型(Mobitz-I)房室传导阻滞^[4]。对2046例患者观察,9%的患者在丙泊酚全身麻醉诱导后0~10分钟发生严重的剂量相关性低血压^[2]。丙泊酚输注引起的低血压发生预测因素包括患者ASAⅢ~Ⅳ、基础MAP<70mmHg、年龄≥50岁、同时合用阿片或苯二氮草类药物。有学者提出低血容才是诱导时产生低血压的主要原因,与丙泊酚剂量相关的证据并不充足。当丙泊酚血药浓度大于时2.0um/ml时对呼吸循环的影响非常明显,心率明显下降,随注射浓度的增加起效时间缩短,抑制也随之加重,而术前用阿托品的患者低血压、心动过缓的发生率明显降低。

2 神经系统不良事件

中枢神经异常兴奋是丙泊酚麻醉后的较常见不良事件,临床表现形式主要有角弓反张、张力障碍、咬肌痉挛、广泛强直性阵挛发作、手足徐动症、指痉挛、异常活动、癫痫发作等。严重的神经异常兴奋,在丙泊酚麻醉后可出现肌肉抽动、谵妄^[5]。

3 消化系统不良事件

丙泊酚脂溶剂长期输注后会引发高甘油三酯血症^[6],继而发生急性胰腺炎。急性胰腺炎死亡率很高,是丙泊酚使用的潜在危险。当患者持续接受丙泊酚超过72小时后,可能会发生高甘油三酯和急性胰腺炎,而又有一些病例被报道仅使用了单次的丙泊酚诱导剂量就发生了急性胰腺炎,并且没有发生高甘油三酯。

4 免疫系统不良事件

临床发现丙泊酚脂溶剂引起过敏反应的报道^[7],对免疫是有影响的,有研究认为丙泊酚对淋巴细胞反应性和中性粒细胞功能都有影响^[8]。丙泊酚的脂肪溶剂也可能是免疫抑制的原因,危重患者持续输注丙泊酚48小时即可引起血清促炎性因子的产生IL-1、IL6和TNF- α 浓度显著升高^[9],这说明长期输注丙泊酚易引起感染概率的上升。

5 血液系统不良事件

丙泊酚的脂肪乳剂能引起凝血和纤维蛋白溶解作用的变化,激肽释放酶-激酶-缓激肽被激活^[10],引起低血压的发生,同时凝血XIIa因子激活,激肽释放酶升高,血液出现高凝状态。

6 其他不良事件

6.1 注射痛 丙泊酚注射痛是输注丙泊酚时最常见的并发症,其机制可能由于丙泊酚属于芳香类物质,对组织有一定的刺激作用。当血管接触了丙泊酚后激活了某些致痛物质,如缓激肽等,从而导致了疼痛,具体的致痛机制仍不明确。预防丙泊酚注射痛常用的物理方法有降低丙泊酚温度(4℃)、稀释、选择粗大静脉注射、加快注射速度等,但效果仍有争议。药物方法有注射丙泊酚之前给予全身镇痛药和局部采用局部麻醉或抗过敏药物。另有研究表明,5-HT₃受体拮抗剂能有效降低丙泊酚注射痛的发生率和严重程度^[11]。

6.2 代谢异常 主要是指高甘油三酯、高血糖、酮体尿。丙泊酚的脂肪乳剂在长时间使用时机体对脂肪的代谢发生障碍,出现高甘油三酯血症,随之因脂肪提供了较大的能量,引起血糖的升高和酮体尿,因此在ICU长期使用丙泊酚镇静时,应做好血糖、血脂的监测,发现异常及时处理^[12]。

6.3 感染 丙泊酚溶液含有甘油、纯化卵磷脂、豆油和水等成分。适宜于多数细菌和真菌生长。FDA于1989年9月批准在美国使用丙泊酚,1990年5~6月疾病控制中心(centers for disease control, CDC)就收到来自4个州关于术后手术部位和非手术部位感染突然增多的报告。为此对其中7所医院进行追踪调查术后感染病例明显多于调查前,对各种因素调查分析结果表明丙泊酚的使用是与术后感染增多的唯一相关因素。1996年制药厂在丙泊酚注射液中加入乙二胺四醋酸,有效地减少了感染的发生^[13]。在感染过程中,丙泊酚改变了全身细胞因子和趋化因子的表达,并通过抑制感染的免疫效应细胞的招募和(或)活性,使机体清除细菌的能力下降^[14]。

6.4 恶心、呕吐 使用丙泊酚后会出现恶心呕吐,这是丙泊酚的一种不良反应,然而,近期研究发现丙泊酚很大程度地减少了静脉麻醉术后恶心呕吐的发生。总之,丙泊酚有较多不良事件,具体的机理都不是非常明确。但是丙泊酚具有很多优点,在临床应用广泛,随着不良事件研究的深入,将给临床安全应用丙泊酚提供更多的参考^[2]。

6.5 输注综合征 丙泊酚输注综合征(propofol infusion syndrome, PIS)是指长时间(超过48小时)、大剂量[超过4mg/(kg·h)]的输注丙泊酚的罕见并发症。PIS最初发现于儿童,后来在重症成年患者中也观察到这种现象。主要表现为:高钾血症、高脂血症、代谢性酸中毒、肝大或肝脏脂肪浸润、横纹肌溶解、不明原因的心律失常、难治性心力衰竭,甚至导致患者死亡,其死亡率相当高^[15]。

6.5.1 PIS的发生机制 长时间大剂量输注丙泊酚后发生PIS时,基本上所有的患者都表现出极其相似的发生、发展过程,因此逐渐受到关注。但其发病机制还不清楚,根据病

例分析,可能有下列原因。

6.5.1.1 丙泊酚的心血管抑制作用 丙泊酚对心血管系统有一定的抑制作用,表现为心肌收缩率下降,动脉血压下降,外周血管阻力下降,左室充盈压及心输出量下降,其可能的机制有:①丙泊酚可抑制胞膜 L-型钙离子通道,阻止钙内流及钙从肌浆网释放,使细胞内钙浓度下降,从而抑制心肌兴奋收缩耦联,引起收缩力下降及血管扩张;魏敏杰等报道丙泊酚具有明显降低 NE 和 5-HT 诱导的细胞内钙升高和显著抑制 IP₃ 生物合成的作用,提示丙泊酚舒张血管平滑肌作用与其抑制 IP₃ 介导的细胞内钙释放作用机制密切相关;②血管内皮细胞释放 NO,后者是强的血管扩张剂,可能是血管扩张和低血压的主要原因之一;③对心肌 β 受体的抑制,丙泊酚能引起 β 肾上腺素能反应性降低而使心功能下降;④丙泊酚可重新调定压力感受器反射,而且抑制交感神经中枢,迷走神经相对亢进;⑤丙泊酚对 M 受体的亲和力大,增加 NO 的产生,引起负性变时、负性传导及负性肌力的作用。

6.5.1.2 丙泊酚的代谢产物 丙泊酚代谢产物也可能是诱发综合征发生的另一个原因。据报道 1 例 10 个月大男性患儿,给予丙泊酚[平均输注速率 10mg/(kg·h)]50 小时后出现了丙泊酚输注综合征的症状。用气相色谱仪检测患儿的血浆,检测到一种可能是丙泊酚代谢产物的物质。作者认为,这种代谢产物可减弱肌肉组织中线粒体内细胞色素氧化酶的活性,从而引起乳酸酸中毒^[12,15]。

6.5.1.3 丙泊酚对线粒体呼吸链的抑制 丙泊酚对线粒体呼吸链的影响,可能导致综合征的发生。在鼠肝实验中,研究发现随着丙泊酚浓度的增加,肝线粒体琥珀酸呼吸链各组分活性逐渐降低,ATPase 逐渐下降。高浓度时对还原型辅酶(NADH)呼吸链出现明显损伤作用,使线粒体内膜呼吸链电子传递活性降低,利用氧的能力降低。研究认为丙泊酚具有解耦联作用,降低线粒体氧化磷酸化功能^[15]。

6.5.1.4 丙泊酚对脂类代谢的影响 丙泊酚主要是以乳剂为载体,长时间输注就会伴随着血脂水平(尤其是甘油三酯)的升高,乳剂中的长链甘油三酯是引起血脂升高的主要因素。此外,机体在应激状态下可能导致与血脂清除和代谢有关的酶系统改变,使机体代谢和消除脂肪的能力下降,这时输注丙泊酚就会加重机体的脂肪负荷和代谢紊乱,可能导致高脂血症。有研究认为 PIS 是由于游离脂肪酸进入线粒体受抑制以及线粒体呼吸链功能衰竭导致的游离脂肪酸代谢障碍所致。但是丙泊酚对脂质代谢的影响,过去认为是由于丙泊酚的脂溶性溶剂的影响,长时间大剂量输注引起脂质的蓄积而导致高脂血症^[16]。丙泊酚对脂类代谢的影响与给药量和给药持续时间有关。高脂血症可致高铁血红蛋白血症,使红细胞失去携氧能力,致使全身组织细胞缺氧而引起各器官系统功能受损。

6.5.2 PIS 的防治措施 丙泊酚输注综合征的大部分资料来源于病例报道,迄今为止,丙泊酚导致 PIS 的原因尚待证实,但是临床上有必要开始寻找更为安全有效的丙泊酚输注方案及对 PIS 的防治措施。对目前资料的分析发现,在丙泊酚输注速率低于 4mg/(kg·h)或短时间内使用时没有丙泊酚输注综合征出现。因此,丙泊酚输注综合征是可以预防的。在 ICU 应当尽量避免长时间大剂量应用丙泊酚进行镇静治疗。确实需要应用时应当非常谨慎,并及时检查患者血中肌红蛋白和肌酸激酶的浓度、血清乳酸浓度、血钾、血脂等,并需观

察是否有给予正性肌力药的必要;发现不明原因的心律失常、代谢性酸中毒、高钾血症及高脂血症等表现时,应当及时降低用药量,甚至停药;如果这种大剂量输注需要维持3天以上,最好改用戊巴比妥类等作用时间长的药物,以避免丙泊酚输注综合征的发生。由于机制不清楚,在丙泊酚输注综合征的治疗上也没有进展。一旦发生丙泊酚输注综合征,唯一有效的治疗是立即停止输注丙泊酚,同时给予各种支持疗法和血液透析^[17,18]。

综上所述,尽管丙泊酚被视为是一种安全有效的静脉麻醉药,但必须强调使用的安全性。鉴于以上情况:丙泊酚持续输注应避免长时间(超过48小时)和大剂量[超过4mg/(kg·h)]以减少PIS的发生,在取得理想药效的同时,最大限度地降低药物的不良反应。

参 考 文 献

- [1] 苗玉良,张鸿飞,时文珠.丙泊酚输注综合征.中国急救医学,2006,26(1):53-55.
- [2] 杨沁岩,郑宏.丙泊酚输注相关不良事件的研究进展.新疆医学,2008,38(1):35-38.
- [3] Chen L, Lim FA. Propofol infusion syndrome; a rare but lethal complication. Nursing. 2014, 44(12):11-13.
- [4] Krajcova A, Waldauf P, Andel M, et al. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case report. Crit Care, 2015, 19:398.
- [5] Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. Anaesthesia, 2007, 62(7):690-701.
- [6] 林培容,黄宇光.长时间输注丙泊酚可能的风险—丙泊酚输注综合征.临床麻醉学杂志,2004,20(4):250-253.
- [7] Motoyama Y, Izuta S, Maekawa N, et al. Case of anaphylactic reaction caused by sugammadex. Masui, 2012, 61(7):746-748.
- [8] Cao YL, Zhang W, Ai YQ, et al. Effect of propofol and ketamine anesthesia on cognitive function and immune function in young rats. Asian Pac J Trop Med, 2014, 7(5):407-411.
- [9] Nie Y, Lu YX, Lv LH. Effect of propofol on generation of inflammatory mediator of monocytes. Asian Pac J Trop Med. , 2015, 8(11):964-970.
- [10] Bryan AJ, Angelini GD, Hillier J, et al. The effects of propofol cardioplegia on blood and myocardial biomarkers of stress and injury in patients with isolated coronary artery bypass grafting or aortic valve replacement using cardiopulmonary bypass; protocol for a single-center randomized controlled trial. JMIR Res Protoc, 2014, 3(3):e35.
- [11] Wang W, Zhou L, Wu LX, et al. 5-HT₃ receptor antagonists for propofol injection pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Drug Investig, 2016, 36(4):243-253.
- [12] Jiang W, Yang ZB, Zhou QH, et al. Lipid metabolism disturbances and AMPK activation in prolonged propofol-sedated rabbits under mechanical ventilation. Acta Pharmacol Sin, 2012, 33(1):27-33.
- [13] 唐胜平.丙泊酚的少见不良反应.国外医学:麻醉学与复苏分册,2001,21(1):41-43.
- [14] Visvabharathy L, Xayarath B, Weinberg G, et al. Propofol Increases host susceptibility to microbial Infection by reducing subpopulations of mature immune effector cells at sites of infection. PLoS One. , 2015, 10(9):e0138043.
- [15] Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome; update of clinical manifestation and pathophysiology. Minerva Anesthesiol, 2009, 75(5):339-344.

- [16] Vanlander AV, Okun JG, De Jaeger A, et al. Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme q. *Ochsner J*, 2014, 14(3):434-447.
- [17] Milhomme D. Propofol infusion syndrome. *Diagnosis and clinical surveillance. Perspect Infirm*, 2013, 10(4):48-55.
- [18] 方仲蓉, 王伟鹏. 丙泊酚输注综合征. *心血管外科杂志(电子版)*, 2013, 2(4):189-192.

2

吸入麻醉药对神经损伤保护作用及其机制的研究进展

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021;
 2. 第四军医大学口腔医院, 陕西 西安 710032
- 徐浩¹, 邓斌²综述, 徐礼鲜²审校

作者简介

见前。

摘要 **背景** 全身麻醉药对中枢神经系统作用机制的研究正不断深入, 但有关吸入麻醉对神经损伤的保护作用和毒性作用的研究尚无定论, 极有可能存在神经保护和神经毒性的双向作用。**目的** 通过分析临床常用吸入麻醉药预处理和后处理的研究结果, 为吸入麻醉药神经损伤保护作用提供理论支持。**内容** 收集异氟烷、七氟烷、地氟烷预处理、后处理神经保护作用的相关论文, 从分子生物学、神经化学、电生理、形态学、行为学和脑功能学等多方面进行归纳、分析和总结。**趋向** 吸入麻醉药在临床常规麻醉深度和非长时间暴露条件下, 主要发挥神经保护作用。

关键词: 吸入麻醉药; 神经保护作用; 机制; 预处理; 后处理

随着人们对吸入性麻醉认识的不断深入, 目前, 吸入性麻醉药已广泛用于外科手术的全身麻醉, 除了麻醉作用外, 还有许多非麻醉的药理性作用。近年来的研究发现, 吸入麻醉药的神经保护作用也得到普遍认可。特别是近些年来吸入麻醉药预处理 (volatile anesthetics preconditioning, VAPC) 和后处理 (volatile anesthetics postconditioning, VAPO)^[1] 概念的提出及其相关机制的深入研究, 为中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 损伤等疾病的治疗提供了重要的解决方法。新近研究发现, 1.5% 异氟烷和 2% 的七氟烷预处理, 可以分别减轻脑缺血诱导的炎症反应、脂质过氧化程度以及组织损伤, 并且能够下调促凋亡分子的表达, 上调抗凋亡分子的表达^[2]。McAuliffe, JJ 等表明, 8.4% 地氟烷, 1.8% 异氟烷以及 3.1% 七氟烷可以提高缺氧处理后小鼠的认知能力, 这可能与其对脑边缘系统和纹状体的保护作用有

关^[3]。因此,本文主要对吸入麻醉药的神经保护作用及相关机制进行综述。

1 吸入麻醉药预处理

1.1 异氟烷(isoflurane) 预处理的神经保护作用 异氟烷具有神经保护作用已经得到大量证实。现有研究表明,较低浓度的异氟烷预处理能够在较短的损伤时间内对中度的缺血损伤产生保护作用。Yin, X 等发现,七氟烷预处理对脊髓缺血再灌注损伤具有保护作用^[4]; Gigante PR 等证实,1%的异氟烷预处理对早期的颅内出血具有保护作用^[5]; Johnsen D 等发现,3%异氟烷预处理能够对氧糖剥夺的小鼠具有神经保护作用,但是这种保护作用与性别有关^[6],同时对氧糖剥夺的星形胶质细胞已具有保护作用^[7]。McMurtrey, R J 等观察到,2%的异氟烷预处理30分钟可以减轻氧糖剥夺后海马神经元乳酸脱氢酶的释放^[8]。Li, L 证实,2.2%异氟烷预处理可以改善局灶性脑缺血后短时程和长时程的神经学评分,并且可以减少凋亡细胞数目,并推测可能与抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平相关,而12%地氟烷则无此作用^[9]。

但也有实验发现异氟烷对局灶性或全脑缺血几乎无神经保护作用,甚至使之恶化。Ritz MF 等发现,虽然异氟烷预处理可以减轻谷氨酸的释放,但却使大鼠 MCAO 模型的脑组织水肿更加严重^[10]。这些可能与异氟烷使用剂量、中枢神经系统损伤程度等有关,即较低浓度的异氟烷,能够在较短的损伤时间内,对中度脑缺血或脑损伤有保护作用。

1.2 七氟烷(sevoflurane) 预处理的神经保护作用 七氟烷于1968年由 Regan 合成,1986年完成三期临床试验,1990年首先由日本的药监部门批准临床使用。七氟烷作为一种新型的吸入全身麻醉药,是一种无色透明、芳香无刺激液体;其化学性质不稳定,与碱石灰接触可产生5种分解产物;4%浓度下氧面罩吸入诱导约2分钟患者意识可消失;血气分配系数低;气道刺激小、可松弛气道平滑肌。近年来,七氟烷被许多著名麻醉学专家誉为吸入麻醉的里程碑式药物,并认为在儿童全身麻醉诱导及其维持中有显著优点,也有许多单位报道了将其广泛用于儿童全身麻醉的成功经验。

近些年来,七氟烷发挥脑保护功能的研究不断取得新的进展。七氟烷的预处理可以发挥短时程和长时程的保护作用。在不同的中枢神经系统损伤模型中,七氟烷预处理可以发挥一定的保护作用,这种预处理的保护效应在病理组织学、行为学和分子生物学等实验中也得到证实。Maze M 等在新生仔鼠窒息模型中,通过七氟烷预处理,在损伤7天后观察脑梗死容积,在损伤30天后评价神经运动功能。结果发现,七氟烷预处理可以减轻脑损伤后的梗死容积,并具有长时程的神经保护作用^[11]。Wise-Faberowski 等发现,七氟烷预处理可以减轻氧糖剥夺诱导的神经元死亡,并且这种保护作用存在剂量依赖效应^[12]。Wang, J 等证实,2%及4%七氟烷预处理1小时,可以改善全脑缺血模型造成的海马 cornu ammonis 1 (CA1) 区神经元的损伤;4%七氟烷预处理15分钟,可以减轻体外能量剥夺模型造成的神经元超微结构的损伤^[13]。此外,还有研究表明,七氟烷预处理还能够减轻谷氨酸受体过度刺激诱导的小脑脑片中神经的死亡^[14]。Liu HG 等发现七氟烷后处理可以显著减轻大鼠大脑中动脉模型中可以提高 Bcl-2, c-Fos 蛋白水平,减轻 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达水平,从而减轻脑氧化应激损伤^[15]。Velly 等发现,早期七氟烷预处理对于缺血再灌注脑组织的神经保护作用具有“阈效应”,并且在临床使用浓度范围呈剂量依赖,这种机制可能与三磷酸腺苷敏感的钾通道(adenosine triphosphate-sensitive potassium, KATP) 开发有关^[16]。

1.3 地氟烷 (desflurane) 预处理的神经保护作用 地氟烷为异氟烷的氟代氯化物, 血气分配系数较低, 麻醉诱导和苏醒均快, 对循环系统的影响小。研究表明, 地氟烷可以减少局灶性脑损伤脑梗死容积而发挥神经保护作用^[17], 但 McAuliffe 等发现地氟烷预处理可以改善动物的认知能力, 但对组织损伤程度的减轻及对空间学习、记忆能力的恢复都没有明显作用^[3]。由于地氟烷预处理进行神经保护的研究尚不充分, 临床应用也存在一定局限性。

2 吸入麻醉药后处理及其神经保护作用

相对于吸入麻醉药预处理的神经保护作用而言, 吸入麻醉药后处理 (volatile anesthetics postconditioning, VAPO) 也具有神经保护作用。这种后处理效应是在损伤之后开始采取的措施, 在某些不可预知的损伤中更便于临床应用。Burda 等发现, 如果缺血后处理的时间点和强度合适, 可以很好地阻止神经元死亡的过程, 发挥一定的神经保护作用^[18]。但缺血后处理的操作本身存在一定的风险性, 而且操作复杂, 不利于开展。因此, 使用药物后处理, 就成为研究的热点。特别是对于 CNS 损伤来说, 往往已经伴随缺血损伤或者突然性创伤, 需要进行外科治疗, 在围术期脑缺血高危患者 (如脊髓挫裂伤、脑外伤、大血管手术、颅内动脉瘤或接受心脏的患者等) 中, 应用包括吸入麻醉药在内的药物进行干预, 不仅可以达到减轻脑损伤、改善患者预后的神经保护效果, 还可以减轻家庭和社会负担。因此, 吸入麻醉药后处理对 CNS 损伤的保护作用就显得格外重要。

2.1 异氟烷后处理的神经保护作用 异氟烷后处理保护作用的研究起初源自其在心肌缺血损伤后作用。Chiari, PC 等发现, 异氟烷后处理可以改善早期心肌缺血再灌注造成的心肌梗死, 并证明这种机制是通过激活 PI3K 实现的^[19]。Ge, ZD 等进一步研究观察到, 异氟烷后处理发挥对心肌缺血在灌注的保护作用是通过内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 依赖机制来阻止线粒体膜通透性转运的^[20]。随后, 人们发现异氟烷后处理对神经系统损伤也具有一定的保护作用。McMurtrey, RJ 等证实, 2% 异氟烷后处理可以减轻 OGD 模型海马神经元的损伤, 这可能与抑制 NMDA 受体功能有关; 同时, 其也观察到 2% 的异氟烷预处理与后处理如果共同使用, 可以显著起到神经保护作用^[21]。Lee, JJ 等发现, 体外纹状体脑片的 OGD 模型后给予 30 分钟的 2% 异氟烷后处理, 可以减轻神经元的损伤; 体内脑缺血损伤后应用异氟烷后处理也可以改善神经系统的预后, 并证明这些保护作用与线粒体三磷酸腺苷敏感的钾通道有关^[22]。但是对于异氟烷后处理保护作用还需要进一步证明, 相关机制还需要进一步探讨。

2.2 七氟烷后处理的神经保护作用 Wang, Q 等研究发现, 七氟烷后处理可以加强脊髓缺血再灌注损伤后抗氧化酶活性, 从而发挥神经保护作用^[23]。Chen, Q 等证明, 七氟烷后处理对新西兰兔脊髓缺血再灌注模型造成的神经系统损伤具有一定的保护作用, 这种保护作用是通过氧自由基释放的调节而发挥作用的^[24]。Wang, JK 研究不同浓度的七氟烷后处理对局灶性脑缺血损伤的保护作用, 发现 1.0MAC 和 1.5MAC 的七氟烷能够显著改善神经功能缺陷评分, 能够显著减轻脑梗死容积和脑水肿情况, 并且对损伤模型动物的学习及记忆能力有显著的提高。他们还观察到, 七氟烷后处理发挥上述作用是通过减轻细胞凋亡, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-2, 下调凋亡蛋白 Bax 以及 P53 实现的^[25]。Peng, S 等发现 2%、4% 和 6% 的异氟烷后处理, 可以减轻体外氧糖剥夺模型造成的海马脑片的损伤程度, 并可影响兴奋性氨基

酸和抑制性氨基酸的产生,且这种保护作用成浓度依赖性^[26]。还有学者研究表明,利用大鼠局灶性脑缺血模型(大脑中动脉栓塞,middle cerebral artery occlusion,MCAO),之后再灌注30分钟的同时分别进行0.5MAC,1.0MAC和1.5MAC的七氟烷后处理,能够减少血流,减少丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平以及脑梗死容积,此外还可以增强脑缺血再灌注后抗氧化酶活性及正常神经元的密度^[27]。Jeon,Y T等通过短暂性全脑缺血模型(双侧颈总动脉结扎,bilateral common carotid artery occlusion,BCCAO)观察2.5%七氟烷后处理的保护作用,发现处理7天后海马CA1区凋亡细胞数明显减少,神经行为学评分明显增加,并且证实,这种保护效应是通过增加Bcl-2水平,进而减轻凋亡程度实现的^[28]。Liu,H G等在局灶性脑缺血后进行七氟烷后处理,发现其能够调控脑缺血后抗氧化酶活性及凋亡相关蛋白Bcl-2和Bax及c-Fos和Caspase-3蛋白表达,同时也能够调控Bcl-2,Bax和Caspase-3 mRNA的表达水平,进一步揭示了七氟烷后处理相关的分子机制^[29]。

2.3 地氟烷后处理的神经保护作用 目前,有关地氟烷后处理的神经保护作用报道尚少,主要集中于其对于心肌的保护作用,有报道认为,七氟烷后处理可以发挥保护心肌的作用,相关机制是通过调控S6激酶活性^[30];还有研究证实,七氟烷后处理和缺血后处理都可以缓解心肌梗死面积^[31]。

3 吸入麻醉药神经保护功能的相关机制

随着七氟烷临床应用的推广,当前对七氟烷的研究也日趋增多。人们对于七氟烷后处理机制的研究尚处于初级阶段。七氟烷预处理或者后处理的神经保护机制的相关研究,主要集中于脑代谢率的下降,抑制凋亡,抗氧化应激,抑制兴奋性毒素,线粒体ATP敏感性钾通道的激活等几方面,现作一综述。

3.1 脑血流量的调节 Bundgaard,H等研究表明,对脑肿瘤进行开颅手术的患者,[1.5%(0.7MAC)~2.5%(1.3MAC)]七氟烷能够增加脑血流(cerebral blood flow,CBF),降低脑血管阻力(cerebrovascular resistance,CVR),并且呈一定的浓度依赖性^[32];在某些实验中发现,脑缺血损伤后,七氟烷后处理能够降低脑血流供应^[27]。Reinsfelt,B等认为,七氟烷对体外循环脑血流自身调控和代谢有一定作用^[33]。然而,也有研究表明在缺血后七氟烷发挥脑保护作用时,并没有观察到脑血流发生明显改变。脑血流的改变是否能解释七氟烷的神经保护作用尚不确切。

3.2 抗凋亡机制 近年来,多项研究证实,吸入麻醉药七氟烷具有抗凋亡的作用。这些研究不仅集中于对凋亡特异性标记物的检测和细胞形态的分析,同时对凋亡途径及其中相关分子进行了深入探讨。凋亡是有核细胞发生的自身程序性死亡,由内源性DNA内切酶活化加以启动,主要特点为核染色质浓集、DNA片段化及凋亡小体形成。经典的细胞凋亡通路包括胞内途径和胞外途径。胞内途径主要分为Caspase依赖及Caspase非依赖的信号通路。前者是经典的细胞凋亡通路,与线粒体的损伤有关。凋亡信号使线粒体释放细胞色素C,后者与相关分子形成凋亡小体,进而激活Caspase-3。Caspase-3可以对特定底物进行酶切,抑制DNA修复酶,从而破坏细胞骨架蛋白和核蛋白,使染色体断裂成小片断,导致细胞凋亡^[34]。研究发现,异氟烷预处理可以下调Caspase-3的活性,从而发挥心脏心肌的保护作

用^[35]。Inamura, Y 等发现,七氟烷后处理可以抑制 Caspase-3, Caspase-39 的活性,从而发挥心肌的保护作用^[36]。Pape, M 等观察到 2.0% 七氟烷预处理后,可以通过调控 Caspase-3 水平而发挥长时程的神经保护作用^[37]。Liu, H G 等证明,七氟烷后处理可以通过下调 Caspase-3 蛋白表达水平和 mRNA 水平,减轻脑缺血损伤后的氧化应激反应,从而发挥保护作用^[38]。

与细胞凋亡关系密切的胞外途径主要有 Bcl-2 家族,其中 Bcl-2 是最主要的抗凋亡因子,而 Bax 则具有促凋亡作用,促凋亡和抗凋亡成员间的平衡影响着凋亡的发生。研究表明,2.5% 七氟烷后处理对大鼠全脑损伤具有保护作用,这种保护作用是通过增加 Bcl-2 蛋白水平实现的,并进一步证实,如果将七氟烷后处理与白蛋白联合应用,可以增强神经保护作用^[28]。此外,七氟烷后处理还可以通过上调 Bcl-2 蛋白表达和 mRNA 水平,下调 Bax 蛋白表达和 mRNA 水平,从而发挥保护作用^[38]。还有研究表明,1.0MAC 和 1.5MAC 的七氟烷后处理可以减少脑缺血损伤后凋亡细胞数目,通过上调 Bcl-2 蛋白水平,下调 P53 和 Bax 蛋白水平,从而抑制凋亡,并进一步证实,这种神经保护作用是通过调控 PI3K/Akt 途径和抑制凋亡共同作用的结果^[25]。

当脑损伤如脑缺血时,凋亡蛋白 Bax 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 可以从胞浆中迁移至线粒体中,其分布与线粒体释放细胞色素 C 及 Caspase-9 相一致,并且这种由 Bax 介导的线粒体凋亡途径在神经元损伤中发挥着重要作用^[39,40]。Antonsson, B 等早已证实,Bax 是促凋亡蛋白,能够使线粒体膜通透性增加,损伤线粒体,触发细胞色素 C 的释放,使凋亡发生^[41]。

3.3 抗氧化应激机制 CNS 损伤,比如脑缺血损伤,电磁脉冲辐射等会导致氧自由基的产生,若不能及时清除,将引起氧化应激,特别是脂质过氧化作用,其间形成的脂质过氧化物将对多种细胞成分产生氧化作用,尤其是细胞器,如线粒体、内质网等产生的损伤作用,并引起一系列的细胞结构破坏和功能障碍,如产生不可逆性的膜损害,进一步加重 CNS 神经细胞的损伤。

吸入麻醉药已经被证实具有抗氧化应激的作用。当这些吸入麻醉剂进入脑实质后,能够阻止自由自链式反应的启动和传播,比如它们可以通过降低脑细胞对氧糖的利用,抑制粒细胞的氧化代谢,亦或组织血红蛋白的氧化还原反应等,从而抑制自由基的产生。此外,还可通过调节胞外谷氨酸浓度,抑制兴奋性谷氨酸受体活性来缓解氧化应激水平^[42]。Canas, PT 等通过体外 OGD 模型证实,七氟烷通过减少再灌注后氧自由基的产生,发挥神经保护作用^[43]。有研究报道,通过不同浓度(1%, 2% 或 4%)七氟烷预处理,可以上调脑缺血再灌注损伤后抗氧化酶的活性,从而发挥神经保护作用,并且这种作用与七氟烷的浓度呈剂量依赖效应^[44]。Wang, Q 等学者也发现,七氟烷后处理可以增加脊髓缺血再灌注损伤后超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase)活性,减少丙二醛(malondialdehyde, MOD)含量,从而发挥神经保护作用^[45]。

3.4 抑制兴奋性毒素释放 自 20 世纪 Olney 研究发现并提出兴奋毒性(excitotoxicity)作用的概念以来,一系列研究已证明,兴奋性氨基酸(excitative Amino Acid, EAA)在 CNS 损伤引起的神经元死亡中起到重要的作用。EAA 广泛存在于哺乳动物的 CNS 中,除了起到传递兴奋性信息的作用外,其还被认为是一种神经毒素,包括谷氨酸(glutamate, Glu)和天冬氨酸

(aspartate, Asp)等。其中 Glu 在大脑皮层和海马中含量较高。释放的 EAA 可以作用于其受体,并很快因神经元及胶质细胞的重摄取和酶的降解而被迅速清除,有效地中止其毒性作用。然而,在 CNS 损伤中,如脑缺血再灌注后,从神经细胞和胶质细胞中释放兴奋性氨基酸,同时对其的重摄取和灭活能力大为减弱,因此,细胞间隙中这两种氨基酸浓度异常升高,便会导致一系列细胞死亡的级联反应发生^[46]。

有报道认为,七氟烷能够降低脑损伤后组织间谷氨酸的浓度,从而发挥神经保护作用^[47];Zhang, H J 等研究也证实七氟烷可以减轻谷氨酸的兴奋性毒性^[48];Canas, P T 等观察到,七氟烷能够减少氧糖剥夺后兴奋性毒性的损伤,缓解氧化应激的水平^[43]。但是也有研究表明,七氟烷并不能对这些兴奋性毒素的摄取发挥作用^[49]。

3.5 对线粒体 ATP 敏感性钾通道的激活 Inoue 等于 1991 年在线粒体内膜发现了 ATP 敏感性钾通道(mitoKATP)。存在于许多组织细胞线粒体内膜上的线粒体 ATP 敏感性钾通道,是一种可调节其代谢活动的钾离子通道,由于 KATP 在脑损伤过程中扮演者重要角色,逐渐成为人们的研究焦点。相关报道表明,七氟烷预处理的保护作用于对线粒体 ATP 敏感性钾通道的激活有关,且这种通道的开放有利于七氟烷发挥延迟的神经保护作用^[50];Adamczyk, S 等发现,不管是 2.6% 七氟烷预处理还是后处理,都可以通过促使线粒体 ATP 敏感性钾通道的开放而发挥神经保护作用^[51]。有研究表明,七氟烷可以通过线粒体膜去极化效应而促使线粒体 ATP 敏感性钾通道开放^[52],因此,七氟烷具体是通过何种机制以及如何影响 mitoKATP 激活,还不十分明确,还需要进一步地探讨。

综上所述,吸入性麻醉药对 CNS 损伤的保护作用已经得到广泛证实,其中涉及的机制也较为复杂,还需要不断的深入研究和探讨。

参 考 文 献

- [1] Head BP, Patel P. Anesthetics and brain protection[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007, 20(5):395-399.
- [2] Bedirli N, Bagriacik EU, Emmez H, et al. Sevoflurane and isoflurane preconditioning provides neuroprotection by inhibition of apoptosis-related mRNA expression in a rat model of focal cerebral ischemia[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012, 24(4):336-344.
- [3] McAuliffe JJ, Loepke AW, Miles L, et al. Desflurane, isoflurane, and sevoflurane provide limited neuroprotection against neonatal hypoxia-ischemia in a delayed preconditioning paradigm[J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(3):533-546.
- [4] Yin X, Su B, Zhang H, et al. TREK1 activation mediates spinal cord ischemic tolerance induced by isoflurane preconditioning in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 515(2):115-120.
- [5] Gigante PR, Appelboom G, Hwang BY, et al. Isoflurane preconditioning affords functional neuroprotection in a murine model of intracerebral hemorrhage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 111:141-144.
- [6] Johnsen D, Murphy SJ. Isoflurane preconditioning protects neurons from male and female mice against oxygen and glucose deprivation and is modulated by estradiol only in neurons from female mice[J]. *Neuroscience*, 2011, 199:368-374.
- [7] Johnsen D, Murphy SJ. Isoflurane preconditioning protects astrocytes from oxygen and glucose deprivation independent of innate cell sex[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2011, 23(4):335-340.
- [8] McMurtrey RJ, Zuo Z. Isoflurane preconditioning and postconditioning in rat hippocampal neurons[J]. *Brain*