

国家麻醉学专业继续医学教育教材

2017 麻醉学新进展

ADVANCES IN
ANESTHESIOLOGY
— 2017 —

主 编 邓小明 姚尚龙 曾因明
副主编 岳 云 李文志 古妙宁 刘敬臣



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



国家麻醉学专业继续医学教育教材

2017

麻醉学新进展

ADVANCES IN ANESTHESIOLOGY 2017

主 编 邓小明 姚尚龙 曾因明

副 主 编 岳 云 李文志 古妙宁 刘敬臣

编 委 邓小明 古妙宁 郭曲练 郭 政 何并文
李文志 刘敬臣 王国林 熊利泽 姚尚龙
喻 田 岳 云 曾因明 左云霞

主编助理 包 睿 邹文漪 倪 文

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

2017 麻醉学新进展/邓小明, 姚尚龙, 曾因明主编.

—北京: 人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-24141-0

I. ①2… II. ①邓…②姚…③曾… III. ①麻醉学-
进展-中国-2017 IV. ①R614

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 023014 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 麻醉学新进展

主 编: 邓小明 姚尚龙 曾因明

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: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 35

字 数: 1344 千字

版 次: 2017 年 3 月第 1 版 2017 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-24141-0/R · 24142

定 价: 120.00 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)

主要作者

(以姓氏汉语拼音为序)

鲍红光	卞金俊	蔡长华	曹 红	曹君利	柴小青	陈 果	陈向东
陈 正	Costan G	Magnussen		崔晓光	邓小明	丁海雷	丁 宁
丁文刚	段满林	范春如	方卫平	冯 艺	傅志俭	高 灿	古妙宁
顾尔伟	顾健腾	郭建荣	郭曲练	郭悦平	韩如泉	韩 旭	韩雪萍
杭黎华	侯 炯	胡兴国	黄建宏	黄绍强	贾晓枫	姜春玲	蒋宗滨
金孝炬	李爱民	李金宝	李 军	李 崎	李 茜	李文志	李元海
李治松	刘红亮	刘怀琼	刘 宿	刘学胜	柳培雨	鲁开智	鲁显福
吕 欣	马保新	马 宇	米卫东	闵 苏	缪长虹	倪家骧	欧阳文
潘家浩	钱燕宁	邵东华	余守章	沈通桃	石翊飒	孙 剑	孙 凯
孙 立	谭冠先	万小健	汪小海	王国林	王国年	王海云	王天龙
王 晓	王耀岐	王月兰	吴安石	吴飞翔	吴镜湘	武庆平	夏磊铭
谢玉波	熊君宇	熊源长	徐军美	徐美英	徐铭军	徐世元	薛富善
杨 静	杨 涛	杨万超	姚尚龙	易 斌	尹 宁	于泳浩	余剑波
余喜亚	俞卫锋	喻 田	岳 云	曾维安	张 兵	张鸿飞	张励才
张瑞芹	张 伟	张咏梅	周 莉	周祥勇	朱 斌	朱科明	朱 涛
朱昭琼	祝胜美	左云霞					

参编人员

(以姓氏汉语拼音为序)

包特博沁	薄禄龙	操良斌	曹红玲	柴茂	陈彬彬	陈东泰	陈芳	陈果
陈辉	陈惠群	陈立建	陈丽琼	陈满丽	陈森	陈琪	陈文裕	陈泳花
陈云	陈梓文	崔德荣	崔倩宇	代元强	邓超奕	邓瑜	丁豪	董贝贝
窦智	杜开蓉	范婧婧	冯华	高欢	高洁	高静	龚妍竹	顾炎
关占颖	郭莹	郭玉	韩园	胡志强	吉嘉炜	贾浩娟	姜陆洋	姜好
蒋政宇	景宇森	静广建	孔二亮	李黛	李德媛	李慧娴	李力	李亮
李娜	李崎	李茜	李瑞萍	李胜男	李熙鸿	利雪阳	刘大为	刘飞
刘高谱	刘鹤	刘佳	刘俊达	刘丽	刘美云	刘朋飞	刘鹏昊	刘强
刘丝濛	刘天啸	刘维	刘亚洋	刘运来	娄景盛	陆凤娇	吕静静	罗蓉
麻树霖	马丹旭	马剑波	马晓冬	马秀雅	孟岩	彭荣辉	彭宇明	皮治兵
钱青青	任艺	石玉贵	史丽委	斯妍娜	宋思源	苏云洁	孙大伟	孙鹏飞
孙雨晴	田丽平	田毅	王冰	王昌理	王长明	王迪	王娣	王红艳
王惠惠	王丽	王权	王威威	王小波	王晓亮	王心涛	王妍妍	王依慰
王永洪	王玉	王跃振	王云	王芝	魏盼	翁梅琳	吴德华	吴昊
吴启超	谢芳	徐婧婧	徐苗苗	许多	严姝姝	杨桂珍	杨琪琳	杨鑫
杨永妍	姚莹	叶泽君	于歆	袁杰	袁玲	张晨	张丹	张海燕
张鸿飞	张静	张林忠	张佩	张晴晴	张晓峰	张旭	张艳芳	张莹
张瑜	张钰	张媛媛	张云翔	张招娣	张作晶	章健萍	赵珍珍	郑彬
钟好	仲浩	周芳	周飞	周焕平	朱倩梅	朱雅冰		

前言

在全国麻醉界同道大力支持帮助下,《麻醉学新进展》编辑出版已有 12 年历史。每两年一辑的《麻醉学新进展》已经形成独特风格的品牌,成为一套真正能及时、系统地全面反映国内外麻醉学新理论、新技术、新方法和新观点的高级参考书,实现了编撰本书的初衷。

《2017 麻醉学新进展》仍然秉承了本套参考书的编撰特点及风格,对入书稿件的遴选侧重于近两年国内外麻醉学有关的新指南、新技术、新理论以及对传统观点的新解析,以求为临床麻醉工作者获取新知识提供高效便捷的通道,助其在浩如烟海的文献面前,了解麻醉学进展的精髓、总结和掌握有价值的新知识。随着信息技术的发展和麻醉学地位的日渐突出,互联网+、加速康复外科等新理念已经潜移默化地影响了麻醉学的日常临床工作,麻醉学科也逐渐走向围手术期医学,这些“新进展”在本辑书稿中均有所体现,因此两年一辑的《麻醉学新进展》已经成为麻醉学日新月异变革的历史见证。

本年度共收到 300 多篇稿件,经分类整合,由编委及编者遵循优中选优的原则,前后完成了多达 5 轮的专家评审,精选出 138 篇具有代表性的综述类稿件,再经细致的审校与精心的排版整合最终呈现给大家。感谢所有为本书撰稿的麻醉学界同仁,他们在繁忙的临床与科研工作中探寻最新的知识进展与理念更新,悉心归纳总结并撰写成文;感谢为本书审稿的诸位麻醉学专家教授,他们凭借多年来积淀的深厚功底,以及发现麻醉学领域新动态的敏锐观察力,不辞辛劳反复修改审校;感谢为本书的组织与校对付出大量辛勤工作的上海长海医院麻醉科倪文教授、包睿教授、杨涛教授、范晓华医师、赵珍珍医师和邹文漪老师、陈文颖护士;感谢人民卫生出版社编辑们辛苦而高效率的工作,使本书的编撰最终在短时间内得以顺利完成,以飨读者。

本书力求尽可能不遗漏最新近的优秀文章,因此留给编者编撰的时间非常有限,书中难免有疏忽错漏之处,还望读者加以甄别,并给我们提出宝贵意见。我们将不断总结经验与不足,通过不懈的努力与坚持,不忘初心,一路前行。

邓小明 姚尚龙 曾因明

2017 年 1 月 18 日

一、麻醉学基础

1. 改善麻醉药神经发育毒性的研究进展	郭莹 黄绍强	1
2. 接触脑脊液神经核的发现及其研究进展	丁豪 宋思源 张晴晴 周芳 刘鹤 张励才	5
3. RBM3 与神经元保护作用	仲浩 段满林	8
4. 七氟烷发育神经毒性的研究进展	吕静静 刘俊达 鲁显福 李元海	11
5. 创伤性脑损伤相关的生物学标志物	曹红玲 郭悦平 王跃振 李爱民 杨万超 李文志	14
6. 血红素结合蛋白在脑血管疾病治疗中的研究进展	杨永妍 董贝贝 于泳浩	17
7. 中枢炎症中肥大细胞的起始作用	钱青青 钱燕宁	21
8. 胆碱能抗炎通路的研究进展	马剑波 鲁开智 顾健腾	24
9. 麻醉与肿瘤免疫	陈万坤 缪长虹	28
10. 麻醉与恶性肿瘤术后的复发转移	周莉 陈梓文 姜春玲	33
11. T 细胞死亡相关基因 8 的研究进展	邵东华 马晓冬 杭黎华 陈正	37
12. 脓毒症免疫治疗研究进展	王惠惠 缪长虹	42
13. 脓毒症相关性脑病发病机制的研究进展	苏云洁 李熙鸿 李治松	46
14. β 受体阻滞剂在脓毒症中的应用	胡兴国 张云翔	49
15. 脓毒症脑功能障碍的神经解剖和病理生理	姜景盛 孙立 米卫东	56
16. 免疫反应代谢调控:脓毒症研究的新方向	蒋政宇 卞金俊 邓小明	62
17. 老年脓毒症的分子生物学进展	张钰 熊君宇	65
18. 单核巨噬细胞代谢在脓毒症中的研究进展	王昌理 薄禄龙 邓小明	69
19. 高密度脂蛋白代谢及对脓毒症影响的研究进展	刘美云 周焕平 吕欣	73
20. 创伤后血栓与止血的新认识:免疫血栓形成与弥漫性血管内凝血	刘宿 王丽 刘怀琼	77
21. microRNA 和 lncRNA:血管损伤和重塑的重要调控因子	许多 易斌 鲁开智	82
22. MicroRNA 与心肌缺血-再灌注损伤	李瑞萍 刘亚洋 李慧娟 杨桂珍 薛富善	85
23. 自噬参与缺血再灌注损伤的研究进展	马秀雅 鲁显福 李元海	89
24. 乙酰化表观遗传机制在脑缺血再灌注损伤中的研究进展	陈满丽 祝胜美	92
25. 鼠类全脑缺血再灌注模型研究进展	范婧婧 段满林	96
26. 输血相关性急性肺损伤发病机制的研究进展	刘丽 郭建荣	99
27. 肺泡上皮细胞在急性呼吸窘迫综合征的作用	谢芳 姚莹 顾炎 朱科明 邓小明	103
28. 胆碱能抗炎通路对急性呼吸窘迫综合征的影响	陈云 余剑波	106
29. 黏着斑激酶在机械通气相关性肺损伤中的作用	龚妍竹 王月兰	110
30. 缺氧性肺血管收缩相关机制研究新进展	石玉贵 尹宁	113
31. 肺微血管内皮细胞的信号通路在肝肺综合征发病机制中的研究进展	王芝 易斌 鲁开智	116
32. PMVEC 细胞极性丢失:肝肺综合征病程中肺血管重建的关键上游	高静 易斌	119
33. 血-脑屏障功能障碍介导认知功能损伤疾病的研究进展	陈文裕 韩园 高灿	122
34. 组蛋白乙酰化参与术后认知功能障碍的研究进展	魏盼 高灿	126

35. 术后认知功能障碍发生发展机制的研究进展	张丹 余喜亚 邓小明	129
36. P2X3 受体参与疼痛调控及其机制的研究进展	刘朋飞 张晴晴 丁豪 范春如 周芳 张励才	132
37. 炎症反应在慢性术后疼痛中的作用研究进展	李黛 熊源长	136
38. Epac 在疼痛调节中的研究进展	陈彬彬 张咏梅	140
39. 疼痛中枢敏化的新机制——肠促胰岛素信号的作用	孙雨晴 王云	144
40. 5-羟色胺受体及其在疼痛调控中的研究进展	孔二亮 吴飞翔 俞卫锋	148
41. 神经病理性疼痛与电压门控离子通道关系的研究进展	史丽委 高洁 胡志强 李娜 陈向东	151
42. VTA-NAc 奖赏环路参与镇痛调控的研究进展	王娣 袁玲 丁海雷 曹君利	155
43. CDK5 在神经病理性疼痛中作用的研究进展	钟妤 谢玉波	158
44. NR2B/PSD95-CaMK II -GluR1 信号通路在神经病理性疼痛中作用的研究进展	朱雅冰 曹红	161
45. 内源性阿片肽镇痛的研究新进展	胡越 张林忠	164
46. 丙泊酚对动脉压力感受性反射功能影响的研究进展	李娜 史丽委 高洁 胡志强 陈向东	168
47. 麻醉对肿瘤预后的影响研究进展	王玉 张招娣 王国年	171
48. Mu 型阿片受体:肿瘤的潜在治疗靶点?	陈东泰 潘家浩 陈泳花 曾维安	174
49. 硫化氢与内质网应激在心脑系统疾病中的研究进展	操良斌 段满林	177
50. 微小 RNA 对血红素氧合酶-1 的调控作用	贾浩娟 余剑波	180
51. 饮食限制与肿瘤转移复发关系的研究进展	孙鹏飞 翁梅琳 缪长虹	184

二、临床监测

52. 麻醉深度监测的研究进展	杨鑫 郭曲练	187
53. FloTrac/Vigileo™ 系统用于测量心排血量的临床思考	姜陆洋 冯艺	191
54. 超声在肺监测中的应用进展	姜姣 古妙宁	195
55. 桡动脉穿刺置管的研究进展	汪小海 柴茂	198
56. 脑氧饱和度监测方法及其应用进展	刘强 韩如泉	202
57. 脑氧饱和度监测在心血管手术中的应用进展	吴昊 顾尔伟	206
58. 围手术期容量管理——目标导向液体治疗策略的优化	张鸿飞 徐世元	210
59. 围手术期血流动力学监测进展	叶泽君 左云霞 陈果	213
60. 动态试验在容量反应性预测中的应用价值	田丽平 张鸿飞 徐世元	217
61. 床旁超声在急危重症患者围手术期应用新进展	斯妍娜 王晓亮 张晨 鲍红光	220
62. BNP 监测对围手术期非心脏手术患者心血管事件的预测价值	王红艳 丁文刚	225
63. 监测血管内压力:正确解读与准确诊断	孟岩 万小健	229

三、临床麻醉学

64. 全麻药是否会对儿童脑神经发育产生不利影响?	刘丝濛 吴安石 岳云	237
65. 全身麻醉患儿术后不良行为改变的研究进展	罗蓉 左云霞	243
66. 全麻药物影响儿童神经系统预后的临床研究进展	任艺 韩如泉	247
67. 童年时期暴露于被动吸烟对成年后围手术期心血管系统并发症的远期影响?	王迪 柴小青 Costan G Magnussen	250
68. 高血压患者的围手术期管理新进展	王妍妍 张媛媛 于泳浩	255
69. 术中低血压对手术患者重要器官功能和预后的影响	沈通桃	259
70. 隐匿性脑卒中与围手术期认知功能障碍	崔倩宇 韩如泉	263
71. 急性缺血性脑卒中患者的麻醉管理	孙剑 彭宇明 韩如泉	267
72. 吸入麻醉与术后认知功能障碍的研究进展	王权 朱昭琼	275
73. 吸入麻醉药与术后认知功能障碍相关性的研究进展	王长明 关占颖 蔡长华 张静	279
74. 控制性低中心静脉压在手术麻醉期间的应用进展与思考	王永洪 马保新	282
75. 控制性低中心静脉压在精准肝切除术麻醉中的应用进展	陈立建 顾尔伟	285

76. Q-T 间期异常与麻醉	李茜 徐苗苗 段满林	289
77. 心脏传导阻滞患者麻醉进展	彭荣辉 武庆平	293
78. 困难气道管理是否存在金标准?	刘亚洋 薛富善 李慧娴	298
79. 眼见为真: 如何使视频喉镜功能最大化	李慧娴 薛富善 刘亚洋	303
80. 超声引导下神经阻滞用于乳腺癌手术的研究进展	刘天啸 谢玉波	307
81. 超声引导下躯干肌间隙阻滞临床应用进展	利雪阳 王云 岳云 马丹旭	310
82. 胸椎旁阻滞的临床应用	张海燕 李崎 朱涛 刘飞	314
83. 椎管内麻醉的血流动力学: 现代观念	严姝姝 陈芳	321
84. 神经阻滞镇痛辅助用药研究进展	刘大为 闵苏	326
85. 右美托咪定用于神经阻滞的研究进展	刘红亮 陈琪	329
86. 右美托咪定在颅脑手术麻醉中的应用进展	张旭 谢玉波	332
87. 椎管内应用右美托咪定的研究进展	李力 李军	336
88. 右美托咪啶用于小儿骶管阻滞研究进展	王威威 徐婧婧 张瑞芹	341
89. 肌松药临床应用研究进展	李德媛 张晓峰 吴镜湘 徐美英	344
90. 新型口服抗凝药物与麻醉管理	王小波 于泳浩	348
91. 急性创伤性凝血障碍防治的临床策略	田毅 柳培雨 杨琪琳	352
92. 围手术期新型口服抗凝药的调整策略	薄禄龙 卞金俊 邓小明	356
93. 局麻药在围手术期应用的新进展	郑彬 刘维 余守章	360
94. 局部麻醉辅助药物临床研究进展	张瑜 吕欣	364
95. 对局部麻醉药认识的进展	马宇	368
96. 麻醉药对术后肿瘤转移复发的影响	吴启超 缪长虹	373
97. 循证医学刍议	陈芳 李金宝	377
98. 建立广义神经外科麻醉康复质量新理念	王海云 王国林	380
99. 瘢痕子宫阴道试产行分娩镇痛的麻醉管理	吉嘉炜 徐铭军	384
100. 凶险性前置胎盘剖宫产术风险评估及围手术期管理	周飞 王月兰	387
101. 产科术中回收式自体输血技术的研究进展	包特博沁 李胜男 夏磊铭 姚尚龙	391

四、危重病医学

102. 2015—2016 国际心肺脑复苏研究进展	韩旭 张兵	395
103. 《欧洲创伤后大出血及凝血病管理指南: 第 4 版》解读	冯华 王天龙	400
104. 围手术期心搏骤停研究新进展	皮治兵 谭冠先	402
105. 冠状动脉非阻塞性心肌梗死患者的围手术期处理	王依慰 钱燕宁	406
106. 肺动脉高压与右心功能衰竭患者的围手术期管理	赵珍珍 朱科明	410
107. 围手术期低温与心肌损伤	张作晶 徐美英 吴镜湘 吴德华	415
108. 机械功在机械通气相关性肺损伤中的影响	于歆 欧阳文	418
109. 围手术期单肺通气和双肺通气的保护策略	王冰 陈辉	421
110. 胸科手术单肺通气相关性肺损伤的发病机制及保护性通气策略的研究进展	陈森 韩雪萍	425
111. 改善危重症患者气管插管安全的策略	刘高谱 刘亚洋 薛富善 李慧娴	429
112. 围手术期急性血栓性肺栓塞的诊治进展	静广建 王耀岐	436
113. 早期目标导向治疗在脓毒性休克中的研究进展	李亮 闵苏	442
114. 优化老年患者围手术期容量管理	徐世元 陈惠群	446
115. 神经外科患者的液体管理: 维持“干”还是“湿”?	邓瑜 万小健	449
116. 围手术期凝血和凝血病	薄禄龙 杨涛 邓小明	453
117. 创伤性脊髓损伤治疗进展	王心涛 孙大伟 刘鹏昊 贾晓枫 崔德荣	457
118. 穴位刺激在脓毒症脏器损伤中的保护作用及机制	张艳芳 余剑波	463
119. 贮存式自体输血的研究进展	章健萍 郭建荣	466
120. 肝硬化患者的急性肾损伤	孙凯 严敏	470

五、疼痛诊疗学

121. 中国分娩镇痛现状分析与实施策略·····	徐铭军 姚尚龙	477
122. 围手术期镇痛新理念:多模式多维度围手术期镇痛·····	徐军美	481
123. 疼痛与神经病理性疼痛定义的演变和最新定义的解读·····	张励才 宋思远	485
124. 开颅手术后镇痛新进展·····	张佩 杨静	488
125. 开胸手术后疼痛治疗新进展·····	陈丽琼 李军	493
126. 医用臭氧治疗脊柱疼痛的研究进展·····	麻树霖 傅志俭	499
127. MRI 在盘源性腰痛诊断中的应用进展·····	窦智 倪家骧	502
128. 瑞芬太尼静脉分娩镇痛的现状与研究进展·····	景宇森 徐铭军	506
129. 分娩镇痛技术的现状·····	代元强 侯炯	511
130. 下肢神经阻滞应用于全膝关节置换术后镇痛的研究进展·····	陆凤娇 石翊飒	515
131. 复杂性局部疼痛综合征·····	郭玉 刘佳	519
132. 盐酸纳布啡在日间手术多模式镇痛中的优势·····	邓超奕 朱倩梅 王晓	522
133. 新型非甾体抗炎药应用于术后镇痛的新进展·····	丁宁 张伟	525
134. Sigma-1 受体与穴位埋线镇痛·····	杜开蓉 李文志	529
135. MRI 结构象技术在慢性疼痛综合征中的应用进展·····	袁杰 喻田	536

六、麻醉学科建设

136. 浅析麻醉亚专科的建设与发展·····	刘学胜 方卫平 顾尔伟	539
137. 中国区域麻醉调查报告·····	张莹 朱斌 高欢 周祥勇 黄建宏	541
138. “互联网+麻醉”的实施·····	刘运来 蒋宗滨	547

1

改善麻醉药神经发育毒性的研究进展

哺乳动物发育中大脑与成熟大脑在结构和功能上有很大区别。在未成熟大脑中,因跨膜钾离子-氯离子协同转运体 2 (potassium-chloride ion cotransporter 2, KCC2) 低表达造成神经细胞内 Cl^- 增高,当 γ -氨基丁酸 A 型受体 (GABA_A 受体) 被激活后 Cl^- 外流,细胞膜去极化,产生兴奋性冲动传导。随着生长发育, GABA 逐渐转变为抑制性递质, GABA_A 受体被激活引起 Cl^- 内流,细胞膜超极化,抑制神经元兴奋性冲动传导。海马目前被认为与学习和记忆有密切关系,海马齿状回颗粒细胞下层是神经发生区域之一,因其存在神经干细胞,固可不断产生神经元,但神经再生水平会随着年龄增长有下降趋势。发育中大脑与成熟大脑这些结构和功能上的差异可能导致了发育中大脑易于受损且对麻醉药的反应不同。

大量基础研究表明,常用的全麻药均可对发育中大脑产生神经毒性,在组织病理学、神经生化及行为学方面变化已经较为明确,可造成神经细胞凋亡和神经发育(包括神经元产生、突触形成、胶质细胞发育)受损,机制可能涉及氧化应激和神经炎症反应。由于研究方法局限、行为学评估标准不统一等原因,临床流行病学研究还没有得到一致的结果,尽管如此,这一问题已经引起麻醉学界和社会的广泛关注。如何预防和改善全麻药对发育中大脑的神经毒性也因此成为近年来的研究热点,本文主要综述在动物实验中,各种干预措施对全麻药发育期神经毒性的保护作用。

一、麻醉或麻醉辅助药物

(一) 右美托咪定

右美托咪定 (dexmedetomidine, DEX) 是高选择性 α 肾上腺素能受体激动剂,具有剂量依赖性的镇静、催眠、无呼吸抑制、稳定血流动力学的作用。DEX 不仅在小儿非创伤性操作时的镇静有独特的优势,而且对预防和治疗小儿苏醒期躁动很有效。Liao 等发现用 0.75% 异氟烷麻醉 P7 大鼠 6h,在海马 CA1 区和 DG 区引起明显的神经细胞凋亡,而 DEX 可逆转这种损害,可能是通过激活 JNK (c-Jun 氨基末端激酶) 和 P38MAPK (促分裂原活化蛋白激酶) 通路。Li

等发现在异氟烷暴露前 20min 腹腔注射 DEX 可以剂量依赖性地抑制异氟烷导致的 P7 大鼠海马区神经细胞凋亡,异氟烷暴露期间给予 DEX 也能起到同样效果,而在 DEX 给药前脑室内注射 PI3K 抑制剂 LY294002,可以阻断 DEX 神经保护作用,由此推测 DEX 可能是通过 PI3K/Akt (磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B) 通路起到抗凋亡作用。在幼鼠动物模型中,神经保护作用机制可能就是通过这些通路产生抗凋亡作用。在成年大鼠模型中 DEX 同时具有抗氧化、抗神经炎症反应作用,在未成熟大脑的神经保护方面,是否涉及这些作用机制还不清楚。由于 DEX 在围手术期的应用逐渐增多,今后最有可能被利用来改善全麻药发育期神经毒性。

(二) 氙气 (xenon)

氙气是一种无色、无味、无嗅的惰性气体,血/气分配系数低的特点使其很容易通过血-脑屏障,可以非竞争性抑制 N-甲基-D-天冬氨酸受体产生麻醉作用,另外氙气通过上调抗凋亡基因 Bcl-xL 和下调促凋亡基因 Bax 的表达介导内源性线粒体抗凋亡机制。氙气还可以作用于 TREK-1 通道 (一种双孔钾离子通道),TREK-1 通道开放可以阻断钙离子内流,减少谷氨酸释放、转运,抑制兴奋毒性。Ma 等发现单独暴露于 75% 氙气 6h 不会增加幼鼠大脑皮质 caspase-3 蛋白的表达,而联合 30% 或 60% 氙气可以显著改善异氟烷所诱发的神经细胞凋亡,海马切片的体外实验同样证实这一现象,氙气改善异氟烷神经毒性机制可能是上调了促生存蛋白和脑源性神经营养因子。然而 Cattano 等认为,氙气具有两面性,单独暴露于 70% 氙气或 0.75% 异氟烷 4h 都会导致神经细胞凋亡增加,而两者联合,氙气不仅增加了麻醉深度还抑制了异氟烷所致的凋亡基因的活性。由于对氙气价格昂贵、制备和管理技术上不成熟,限制了其在临床的应用。

(三) 瑞芬太尼 (remifentanyl)

瑞芬太尼是目前较常用的阿片类药物,因为其起效和代谢都非常迅速,易于调控,因此在妊娠妇女非产科手术、合并心脑血管疾病的产妇剖宫产手术、分娩期 EXIT 手术以及小儿手术麻醉中的应用有逐渐增多的趋势。此外,近几

年该药也用于静脉分娩镇痛,尤其当产妇不适合进行椎管内阻滞镇痛时。Tourrel 等通过体外实验表明瑞芬太尼不会造成神经细胞坏死,反而有抗凋亡作用,降低 caspase-3 和 Bax 蛋白的表达水平,其主要通过抑制内源性凋亡途径产生抗凋亡作用。实验表明,瑞芬太尼保护了线粒体的完整性,并降低内源性凋亡途径中蛋白 caspase-9 的表达水平,而对外源性凋亡通路中蛋白 caspase-8 的表达没有影响。瑞芬太尼保护作用的靶点在大脑皮层浅层,这种保护作用可以被阿片类受体和 NMDA 受体所拮抗。NMDA 有抗凋亡和兴奋毒性双重作用,瑞芬太尼增强了 NMDA 的抗凋亡作用,却不增加它的兴奋毒性作用。瑞芬太尼的这种作用仍然需要在体实验来证实,并且,当瑞芬太尼与其他全麻药联合应用时,是否可以减轻全麻药物对于发育中大脑的神经毒性仍有待于进一步研究。

二、内分泌激素类

(一) 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)

EPO 主要产生于胎儿肝脏和成人肾脏。另外,子宫和大脑也产生 EPO。在神经系统中,EPO 及其功能受体(EPOR)在神经细胞、胶质细胞和血管内皮细胞均有表达。人类的 EPO 及其功能受体随着生长发育表达部位及表达量不断变化。EPO 有抗炎、抗氧化、抗惊厥、神经营养、促血管生成及促神经元再生的功能。在大鼠脑皮质缺血模型中,EPO 治疗可引起大量与神经突触可塑性相关的基因上调,且只有在表达 EPOR 的大鼠成神经细胞瘤细胞 B104 中发现 Egr2/K20 基因明显上调,无 EPOR 的 B104 细胞中无任何基因上调,提示 EPO 是通过与 EPOR 结合而发挥神经保护作用。Ocmen 等将 P7 大鼠暴露于 1.5% 异氟烷 6h 中发现前额皮质大量神经元凋亡,神经元凋亡可被 EPO 剂量依赖性逆转。在新生大鼠皮层神经元体外培养实验中,暴露于 10 μ M 氯胺酮 24h 能显著降低神经元存活率,而联合 EPO 可以剂量依赖性地改善神经元活性,当用 PI3K 阻断剂 LY294002 预处理后,EPO 的保护作用消失了,推测 EPO 可能是通过 PI3K 通路起抗凋亡的神经保护作用。目前临床上 EPO 已广泛用于早产儿贫血、肾性贫血的治疗,其安全性和有效性已得到证实,对新生儿的脑保护作用也逐渐被人们认识,并成为近年研究热点。

(二) 雌二醇(17 β -estradiol)

雌二醇作为一种内源性神经活性甾体物质对大脑早期发育发挥着十分重要的作用,同时对多种神经损伤可产生保护效应。雌激素可促进脑内神经细胞轴突和树突生长,建立并维持突触的结构和功能。雌激素还能促进胚胎神经干细胞和非成年神经干细胞增生,诱导胚胎干细胞向神经元方向分化,但对成年神经干细胞无作用。Rirozan 等在 P4 小鼠腹腔注射酒精 6g/kg 之前 30min 皮下给予雌二醇 300~900 μ g/kg,增加了脑源性神经营养因子(BDNF) mRNA 和蛋白水平的表达,改善了小脑蚓部普肯耶细胞变

性及数量并减弱了肌肉运动障碍,可能是激活的雌激素受体与由神经营养因子激活的细胞内信号通路相互作用导致。雌激素和神经营养因子在中枢神经系统的很多区域发挥相互作用,雌激素调节神经营养因子及其受体的表达,同样神经营养因子调节雌激素及其受体的表达。李建立等研究证实[17-]雌二醇可对氯胺酮诱导的新生大鼠皮层神经细胞凋亡产生保护作用,其机制可能与增加 pAkt 蛋白的表达同时降低 pGSK-3 时蛋白表达有关。雌激素替代治疗目前临床应用于治疗帕金森、阿尔茨海默病等疾病,但由于其可能会增加脑卒中的发生率临床应用受到限制。

(三) 褪黑素(melatonin, MT)

褪黑素是由松果体主要合成与分泌的一种重要吲哚类神经内分泌激素,具有一定的镇静催眠、抗焦虑和镇痛等作用。MT 有高度脂溶性和水溶性,易穿过血-脑屏障与神经元细胞膜和细胞核上的受体结合,抑制细胞膜和核内 DNA 脂质过氧化物形成,减少线粒体内高浓度 ROS(活性氧)积聚从而减缓氧化应激诱导的细胞凋亡。内源性 MT 分泌会受到麻醉和手术的影响。Karkele 等研究表明,不论是椎管内麻醉还是全麻,简单整形外科手术后当晚患者的 MT 分泌都明显减少,并持续至术后第二天。动物实验显示,无手术和其他药物影响,单纯丙泊酚麻醉的大鼠苏醒后 3h 外周血 MT 浓度下降,而苏醒 20h 后 MT 分泌又显著升高。Yon 等用鸡尾酒法(咪达唑仑、异氟烷、氧化亚氮)麻醉 P7 大鼠,同时联合四种剂量(1、5、10、20mg/kg, s.c)的 MT,结果发现麻醉导致的大脑皮层和前丘脑的神经元凋亡可被 MT 剂量依赖性地改善,其机制可能是通过上调了抗凋亡蛋白 Bcl-xl、抑制了线粒体途径中 Cyt-c 释放入细胞质及减少了下游 Caspase-3 活化,进而减少发育神经元凋亡。褪黑素的毒性非常低,其严重的毒副作用尚未报道,安全剂量范围广,具有肯定的临床应用价值。

三、植物提取成分

(一) 姜黄素(curcumin)

姜黄素是从姜科姜黄属植物姜黄根茎中提取的一种多酚类物质,对中枢神经退行性疾病如 AD、PD 等有改善作用。姜黄素作为一种强抗氧化剂,通过调节体内氧化-还原平衡,减少氧化应激造成的损伤从而发挥其神经保护作用。在大脑中,趋化因子主要由星形胶质细胞及小胶质细胞分泌。RANTES(调节 T 细胞表达和分泌的趋化因子)和细胞因子在炎症过程中既有保护和修复的作用,也有增加慢性炎症及过度炎症反应的作用。Lin 等用 0~2d SD 大鼠取脑组织培养星形胶质细胞,姜黄素(0~10 μ m)预处理 24h 后,原代培养的星形胶质细胞中 RANTES mRNA 和蛋白表达增加,用 PI3K 和 MAPK 抑制剂处理后,这种表达显著下调,推测姜黄素通过 PI3K 和 MAPK 信号转导途径提高神经元活性和突触功能,增强神经元可塑性,减少凋亡,产生神经保

护作用。Ji 等研究发现,P6 小鼠暴露于 3% 七氟烷每天 2h 持续 3d,导致前额皮质与海马神经细胞凋亡、炎症及氧化应激反应,其后出现神经认知功能障碍,而麻醉前 30min 腹腔注射姜黄素 20mg/kg 可以逆转七氟烷所致的神经损害。姜黄素资源广泛,但水中溶解性差,不易透过血-脑屏障在一定程度上限制其应用。目前为增加姜黄素溶解度及生物利用度开发各种水溶性制剂,以使其发挥最大药理效应。

(二) 芦丁(rutin)

芦丁来源于芸香叶、烟叶、枣等植物中,因其有降低毛细血管通透性和脆性的作用,在临床上常用于防治高血压出血、糖尿病视网膜出血和出血性紫癜等,此外,芦丁还有抗炎、抗病毒、抗氧自由基的作用。体外实验硝普钠诱导的神经细胞损伤模型中,芦丁在 6.25 ~ 100 μ g/ml 之间有显著地对抗硝普钠并促进细胞存活的作用,这种作用呈浓度依赖性,ERK1/2 蛋白激酶可能发挥抗氧自由基及抗凋亡的神经保护作用。S100B 作为反映脑损伤程度的特异蛋白,对钙稳定的维持和学习记忆发挥一定作用,其可以从损伤部位渗出进入脑脊液中,再经血-脑屏障进入外周血液中,影响钙动态平衡。在 Man 等研究中,P7 小鼠暴露于 2.9% 七氟烷和(或)异丙酚(150mg/kg)均产生明显的神经元凋亡,表现为 caspase-3 表达增加及血浆 S100B 水平升高,出生后 P2 ~ 21d 小鼠持续口服芦丁 20 或 50mg/kg,可以减少麻醉药所致神经元凋亡数量、降低 S100B 表达水平及改善记忆和认知功能。

四、围生期药物

(一) 二十二碳六烯酸

OMEGA-3 不饱和脂肪酸又叫 n-3 多不饱和脂肪酸(n-3PUFAs),具有抗炎、调节血脂、舒张血管等作用,并且有益于神经系统结构和功能发育,是人类不可或缺的营养元素。二十二碳六烯酸(DHA),是中枢神经系统中最为丰富的 n-3PUFAs,约占脑灰质总脂肪酸含量的 10%,n-3 脂肪酸缺乏可以使脑内 DHA 含量显著下降。发育过程中 DHA 缺乏可导致学习和认知功能障碍,补充 DHA 可以增强幼鼠和老年鼠长时程记忆,表明 DHA 对中枢神经系统功能起到终身的重要作用。DHA 有促进神经突触生长、促进神经元再生、调节学习和记忆功能、改善行为及抗炎的作用。雌性 SD 大鼠从孕 2d 至出生后 14d 给予富含 n-3PUFAs(鱼油,1000mg/胶囊含有 120mgDHA 和 180mgEPA)饮食,对其新生的 P7 大鼠暴露于 3% 七氟烷 6h,与未服用者相比,孕期服用 n-3PUFAs 可减少新生大鼠皮层神经细胞凋亡、减轻海马 DG 区神经祖细胞增殖的抑制及改善了成年后行为学障碍。DHA“脑黄金”成分被联合国推荐为“儿童营养食品添加剂”。因此利用其来改善全麻药发育期神经毒性可能是一个安全的选择。

五、其他

(一) 锂(Li)

锂盐是治疗躁狂症的首选药物,还可用于治疗成人急性脑损伤及慢性神经退行性疾病(阿尔茨海默病、帕金森病、Tau 蛋白病变、亨廷顿病等)。NMDA 受体阻滞剂通过抑制 PI3K/AKT 和刺激 GSK-3 β 促进细胞凋亡,而 Li 为 GSK-3 β 抑制剂,可减轻麻醉对发育大脑神经毒性,其神经保护作用的靶点包括 ERK,PI3K/AKT 和磷脂酶 C。最新研究发现,P6 恒河猴暴露于异氟烷 6h 后,下丘脑和大脑皮层广泛神经细胞凋亡,星形胶质细胞的凋亡主要位于纹状体和放射冠,星形胶质细胞对神经元的再生和维持起重要作用,而用 Li 预处理可以显著减少神经细胞和星形胶质细胞凋亡,不过 Li 是否能改善异氟烷所致的远期认知功能障碍需进一步研究。

(二) 维生素 C

维生素 C 作为一种抗氧化剂,能减轻氧化应激和乙醇导致的神经毒性作用。维生素 D3 也能保护发育中大脑免受氯胺酮的神经损害。P7 的动物预先给予 20mg/kg 的维生素 D3 能明显减轻氯胺酮造成感觉皮层区的细胞凋亡,高达 50% 以上。烟碱是炎症因子前体阻断剂,能抑制异氟烷导致的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 α 增高,从而保护发育大脑。最近发现 1mg/kg 的烟碱能降低 Bax,抑制细胞色素 C 的释放和凋亡蛋白 caspase-3 的激活,从而抑制氯胺酮对新生大鼠大脑神经损害。维生素在临床上应用广泛,作为神经保护药可能具有比较好的前景。

(三) 环境多样化(enriched-environment,EE)

环境多样化最早源于 Hebb 的研究,他将大鼠暴露于多样化的环境中,发现大鼠的水迷宫试验成绩提高。多样化环境目前还没有明确的定义,其总原则是增加感官刺激、自愿物理运动、社会性刺激及交往的机会。七氟烷暴露 P6-P8 小鼠可致认知功能损伤伴随前额皮层和海马微清蛋白(parvalbumin,PV)表达降低,PV 是中间神经元,可通过 GABA 释放控制锥体神经元的放电活动,调节长时程增强,进而影响学习和记忆,麻醉后 P8 ~ P90 接受 EE 暴露可逆转 PV 神经元表型缺失及神经认知损伤。Shen 等将 P6 小鼠暴露于 3% 七氟烷每天 2h 持续 3d,麻醉暴露结束后第 8 天至第 30 天处于多样化环境中,在第 30 ~ 36 天进行水迷宫实验,结果显示 EE 能改善七氟烷所致的认知障碍,同时,用 IBA1 阳性细胞作为小胶质细胞激活的标志,结果未见到海马区小胶质细胞数量的改变,这提示 EE 改善七氟烷所致认知障碍的机制可能与神经炎症反应无关,而是其他原因比如促进神经发生和突触功能。不仅麻醉后早期暴露于多样化环境中能改善神经损害,Shih 等研究发现,延迟的多样化环境也可以逆转七氟烷所致新生大鼠的短期记忆障碍,在他们的研究中,P7 大鼠暴露于 1MAC 七氟烷 4h,然后在 P28 才开始接触多样化环境,P63 开始的行为学实验仍然得

到令人鼓舞的结果,可以说亡羊补牢为时未晚。丰富的生存环境可刺激海马齿状神经干细胞再生,为改善全麻药发育期神经毒性提供新思路。

六、展望

大量基础研究表明,常用全麻药都可能对发育中大脑产生神经毒性,尽管目前还没有临床流行病学资料证实这一观点,但这一问题已经成为产科和儿科麻醉医师关注的重点。预防性应用特定的药物或措施进行干预以减小麻醉药造成的神经毒性并改擅长期认知功能对于发育中大脑显得尤为重要。上述各种对发育大脑神经保护措施都还处于动物实验阶段,距离临床应用还有很长的路要走,包括干预时机、药物剂量、用法等都还需要进一步深入研究来明确。只有那些本身不良反应小、神经保护作用效果确切、获得和使用方便的药物和方法才能真正用于临床。生物技术与物理因素及化学药物相结合可能比单一一种神经保护措施效果好。与在幼年期接受短时间全麻药暴露的儿童相比,一些在新生儿重症监护病房接受长期治疗的新生儿,因接受麻醉药和镇静药治疗的时间更长,对神经发育的影响表现更突出,更值得关注。

(郭莹 黄绍强)

参考文献

1. Johnston A, McBain CJ, Fisahn A. 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptor-activation hyperpolarizes pyramidal cells and suppresses hippocampal gamma oscillations via Kir3 channel activation. *The Journal of physiology*, 2014, 592(19):4187-99.
2. Masson J, Emerit MB, Hamon M, Darmon M. Serotonergic signaling: multiple effectors and pleiotropic effects. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, 2012, 1(6):685-713.
3. Nguyen H, Wang H, le T, Ho W, Sharkey KA, Swain MG. Downregulated hypothalamic 5-HT₃ receptor expression and enhanced 5-HT₃ receptor antagonist-mediated improvement in fatigue-like behaviour in cholestatic rats. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 2008, 20(3):228-35.
4. Lee S, Hjerling-Leffler J, Zagha E, Fishell G, Rudy B. The largest group of superficial neocortical GABAergic interneurons expresses ionotropic serotonin receptors. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuro-*

science, 2010, 30(50):16796-808.

5. Quiedeville A, Boulouard M, Hamidouche K, Da Silva Costa-Aze V, Nee G, Rochais C, et al. Chronic activation of 5-HT₄ receptors or blockade of 5-HT₆ receptors improve memory performances. *Behavioural brain research*, 2015, 293:10-7.
6. Gellynck E, Heyninck K, Andressen KW, Haegeman G, Levy FO, Vanhoenacker P, et al. The serotonin 5-HT₇ receptors: two decades of research. *Experimental brain research*, 2013, 230(4):555-68.
7. Maire JJ, Close LN, Heinricher MM, Selden NR. Distinct pathways for norepinephrine-and opioid-triggered antinociception from the amygdala. *European journal of pain*, 2016, 20(2):206-14.
8. Lorenzo LE, Godin AG, Wang F, St-Louis M, Carbonetto S, Wiseman PW, et al. Gephyrin clusters are absent from small diameter primary afferent terminals despite the presence of GABA(A) receptors. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2014, 34(24):8300-17.
9. Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain*, 2014, 155(2):210-6.
10. Diniz DA, Petrocchi JA, Navarro LC, Souza TC, Castor MG, Perez AC, et al. Serotonin induces peripheral mechanical antihyperalgesic effects in mice. *European journal of pharmacology*, 2015, 767:94-7.
11. Granados-Soto V, Arguelles CF, Rocha-Gonzalez HI, Godinez-Chaparro B, Flores-Murrieta FJ, Villalon CM. The role of peripheral 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} and 5-HT_{1F} serotonergic receptors in the reduction of nociception in rats. *Neuroscience*, 2010, 165(2):561-8.
12. Fu J, Jiao YL, Li ZW, Ji YH. Spinal 5-HT_{3A}R contributes to BmK I-induced inflammatory pain in rats. *Sheng li xue bao: [Acta physiologica Sinica]*, 2015, 67(3):283-94.
13. Nasirinezhad F, Hosseini M, Karami Z, Yousefifard M, Janzadeh A. Spinal 5-HT₃ receptor mediates nociceptive effect on central neuropathic pain; possible therapeutic role for tropisetron. *The journal of spinal cord medicine*, 2016, 39(2):212-9.
14. Huang WY, Dai SP, Chang YC, Sun WH. Acidosis Mediates the Switching of Gs-PKA and Gi-PKCepsilon Dependence in Prolonged Hyperalgesia Induced by Inflammation. *PloS one*, 2015, 10(5):e0125022.

2

接触脑脊液神经核的发现及其研究进展

脑-脑脊液之间存在脑-脑脊液屏障是普遍公认的事实。尽管有学者对该屏障的完整性存在争议,但脑实质细胞外液与脑脊液在成分上的不同足以说明脑-脑脊液是彼此隔开的。那么,脑-脑脊液之间是否存在物质运转、功能调控或信息传递的特殊结构呢?这始终是一个悬而未决的科学问题。

早在1871年, Landolt 利用银染技术观察到两栖动物视网膜中一些双极神经元的突起可伸到视叶脑室内的脑脊液中,这是最早关于接触脑脊液类型神经元的记载。20世纪初, Agduhr 等发现有神经元突起伸入第三脑室和脊髓中央管。1969年,在观察到室旁器官有类似神经元的突起伸入到脑脊液后, Vigh-B 等将它们称为“接触脑脊液神经元”(cerebrospinal fluid contacting-neuron, CSF-CN),简称触液神经元。随后,又陆续有学者在不同种属动物的侧脑室,室周器官等脑室系统中发现有接触脑脊液神经元, Vigh-B 等将以上发现的各类接触脑脊液神经元统称为脑内接触脑脊液神经元系统(CSF-contacting neuronal system of the brain)。不难看出,既往人们观察到的这些神经结构多为胞体位于室管膜上或室管膜内(下)的“近位触液神经元”。由于它们紧邻脑室壁,易于观察,因此已有较为深入的研究。

但在远离脑室系统的脑实质内是否存在“远位接触脑脊液神经元”?由于方法学的限制,缺乏特异性标记物,无法将其与脑内其他非触液神经元区别开来,一直没有确切的结论。虽然有学者用神经追踪剂 HRP 或放射自显影的方法试图标记脑实质内的触液神经元,但由于这些标记物多可自由通过脑脊液-脑屏障而弥散入脑实质,非触液结构也同时被标记,其结果难以获得认可。

一、接触脑脊液神经元特异性标记方法的突破

1992年,我们课题组将用于外周的神经追踪剂 CB-HRP 注入脑室内,结果发现:CB-HRP 只能在脑室系统内运行,不会自行通过脑脊液-脑屏障渗入到脑实质中,这就意味着脑内的非接触脑脊液神经结构不会被其标记。然而我

们在脑实质的特定部位却恒定发现有大量被 CB-HRP 清晰标记的神经元存在。尽管这些神经元的胞体位于脑实质,不难确定只有它们的突起伸入脑脊液中才能被标记。显而易见,这些神经元无疑是胞体远离脑室壁而突起伸入脑脊液的远位触液神经元。这一特异性标记方法学的突破为揭示接触脑脊液神经元系统在脑内的定位分布及在体研究触液神经元的生物学特性奠定了科学可靠的技术基础。

二、接触脑脊液神经核的发现与命名

20多年来,我们课题组运用上述方法一再证实,脑实质内的接触脑脊液神经元恒定存在于特定的脑段,始终聚集成簇,占据一定的空间体积,与周围其他神经元有明显的分界,神经元的形态、大小显著区别于与其毗邻的非触液结构。完全符合“在中枢神经系统内功能相同的神经元胞体聚集在一起形成的细胞体集团,称为神经核”的命名条件。因此我们在国际上首次将其命名为“接触脑脊液神经核(cerebrospinal fluid contacting-nucleus)”,简称“触液核(CSF-contacting nucleus)”。与此同时,我们将 CB-HRP 追踪与光、电镜技术相结合,不仅明确了脑内远位触液神经元的分布规律,也对近位触液神经元的分布特点提供了更为确定的结论。

三、触液核神经元参与神经-体液双向调节的形态学证据

脑内存在接触脑脊液神经核这一结论已经明确。但该核内的触液神经元是否具备在脑-脑脊液、脑-脑血管之间即神经-体液之间进行物质运转、功能调控或信息传导的结构基础仍需要证实。为此,我们运用 CB-HRP 特异性标记触液核神经元与光电镜相结合的观察方法,对触液核内的触液神经元与脑实质内非触液结构以及脑脊液的联系进行了研究,结果表明:触液核神经元不仅有突起直接伸入到脑脊液,而且与脑实质的非触液结构(其他神经元、胶质细胞、脑血管)具有广泛的突触与非突触联系(与脑血管)。既有

树突-树突,树突-轴突以及树突-轴突-轴突(交互型突触)的方式与脑内非触液神经元形成突触联系,也有根据 Gray (1959)区分的 Gray I 型兴奋型突触(突触间隙较宽)和 Gray II 型(突触间隙较窄)抑制型突触。这些结果强烈提示触液核神经元在脑与脑脊液之间发挥着双向信息传递作用的结构基础。除此以外,我们还发现,触液核神经元不仅具有一般神经元的形态及其全部亚细胞器结构,更为重要的是,在高尔基复合体的 trans 面和溶酶体存在狭窄的管状结构。在形态上非常类似于 Novikoff 提出的神经元的 GERL 结构。60 年代初,Novikoff 发现在高尔基复合体的 trans 面富含酸性磷酸酶,形成一个独立的区域,称这种结构为 GERL (Golgiapparatusendoplasmicreticulum—lysosomes),并且提出 GERL 在细胞分泌过程中发挥重要作用,与分泌颗粒的形成密切相关。在许多分泌细胞,分泌的物质通过 GERL 包裹形成颗粒。我们认为触液核神经元高尔基复合体的 trans 面有可能是触液核神经元摄取脑脊液中物质的直接接受器,并且很可能是其内吞物质进入分泌通路的位点,同时也说明触液核神经元不仅具有强大的摄取、转运功能,还可能具有分泌功能,这一发现无疑也丰富了触液核在脑与脑脊液之间发挥双向信息传递的论述,即触液核可以摄取脑脊液内物质,将感受到的脑脊液内信息变化传递到脑内,同时接受脑实质内的信号输入,将其传入脑脊液,介导脑脊液内微环境的改变。我们在脑内毛细血管周围也见到了 CB-HRP 标记的触液核神经元的神经末梢,并且在部分脑血管内发现了 CB-HRP 沉淀物,所以,触液核神经元与脑血管也可能存在结构联系,它甚至还有可能摄取脑脊液内的物质向脑血管释放或摄取脑血管内的物质向脑脊液内释放,从而建立起脑室系统与脑血管之间的物质交换关系。

四、接触脑脊液神经核的物质分布

尽管触液核神经元具备在脑-脑脊液、脑-脑血管之间即神经-体液之间进行物质运转、功能调控或信息传导的结构基础已经获得了明确的答案,但它们在神经-体液之间进行何种物质运转、参与何种功能调控乃至传递何种生物信息仍缺乏明确的科学证据。根据任何功能必然有其相应物质基础基本科学原理,我们运用 CB-HRP 或 CB 追踪定位触液核神经元与免疫组织化学、免疫荧光相结合的双重标记技术,对其在生理状况下触液核内的物质分布进行了研究。迄今我们已经确认了 5-HT、GABA、SP、ADM 等神经递质和调质,Na⁺、BKCa- α 、TRPM8、TRPV1、TRPC6、ASIC3、5-HT_{1A}R、CRLR 等离子通道和受体,ERK1/2、ERK5、p38MAPK、MKP-1、mTOR、Wnt5a、CREB 等胞内外信号转导蛋白以及 nNOS、drebrin 等物质在触液核神经元的分布。了解这些物质(递质、受体、离子通道等)在触液核的分布,对进一步探讨触液核的生物学功能无疑具有重要的提示作用。

五、接触脑脊液神经核功能的初步探索

我们通过制作各种疼痛、吗啡戒断与依赖、噪声应激、抑郁、慢性束缚应激、瘙痒等经典的动物模型,观察了在上述生命活动中触液核内各种物质表达的变化及其与相应行为学的关系。结果发现在吗啡依赖与戒断状态下,触液核上的 nNOS、SP、TRPC6、ERK5、CREB 等物质发生了显著的改变。在坐骨神经结扎(CCI)所诱导的神经病理性疼痛条件下,触液核以及脑脊液中的 5-HT_{1A}R、TRPV1、HCN2、Drebrin、ERK5、Wnt5a 等物质也发生了规律性的量变,并与动物痛行为的改变呈现明显的相关性。当经侧脑室注入上述物质相应的拮抗剂,不仅减少触液核上该物质的表达,而且减轻了动物的痛行为。这些研究初步提示触液核可能通过神经-体液两个途径参与上述生命活动的调控。

六、结语与展望

临床上通过检测脑脊液样本的物质变化来诊断许多疾病,而向蛛网膜下隙的脑脊液中注射相应的药物可以用来实施麻醉或治疗各种全身性的疾病。接触脑脊液神经核的发现不仅为解释特殊生理或病理状态下脑脊液物质为什么会变化提供以往不为所知的物质基础,而且为通过脑脊液途径施加特定因素能发挥全身性的作用提供了更加明确的形态学依据。

触液核神经元的胞体位于脑实质,而突起伸入脑脊液内,是脑内迄今仅见的既与脑内非触液结构存在突触和非突触联系,又与脑脊液直接接触的神经核团。基于触液核的特殊位置关系及其双向信息传递的结构基础,我们有理由推测该神经核在神经及体液两大调节中均发挥着重要的作用,甚至是沟通神经与体液调节的枢纽型结构,在整个生命活动中都扮演极其重要的角色。由此可见,要真正揭开触液核的功能奥秘还有很长的路要走。

(丁豪 宋思源 张晴晴 周芳 刘鹤 张励才)

参考文献

1. Xian-Fu Lu, Yuan-Yuan Li, Chun-Guang Wang, Jin-Qiu Wei, Ying Ye, Li-Cai Zhang, Jun-Li Cao. Substance P in the cerebrospinal fluid-contacting nucleus contributes to morphine physical dependence in rats. *Neuroscience Letters*, 2011, 488:188-192.
2. Chun-Xu, Zi-jun Zhao, Ting-ting Wu and Li-cai Zhang. Distribution of TRPV1 in CSF Contacting Nucleus of Rat Brain Parenchyma and its expression in Neuropathic Pain. *J NeurolNeurophysiol*, 2011, 2(3):114-120.
3. Fang Zhou, Jiayou Wang, Hongxing Zhang, He Liu, Guangping Zhao, CuihuaZu, Xiaoxing Lu, Licai Zhang. Evaluation of three tracers for labeling distal cerebrospinal fluid-con-

- tacting Neurons. *Neurosci Bull*, 2013, 29(5):576-580.
4. Yan Fei, Xin Wang, Songsong Chen, Qiangqiang Zhou, Chao Zhang, Ying Li, Lihong Sun, Licai Zhang. Role of the RVM in Descending Pain Regulation Originating from the Cerebrospinal Fluid-Contacting Nucleus. *Neurochem Res* 2016, 41:1651-1661.
 5. Xian-Fu Lu, Yuan-Yuan Li, Chun-Guang Wang, Jin-Qiu Wei, Ying Ye, Li-Cai Zhang, Jun-Li Cao. Substance P in the cerebrospinal fluid-contacting nucleus contributes to morphine physical dependence in rats. *Neuroscience Letters*, 2011, 488:188-192.
 6. Yue-Hong Wu, Si-Yuan Song, He Liu, Dan Xing, Xin Wang, Yan Fei, Guang-Ling Li, Chao Zhang, Ying Li, Li-Cai Zhang. Role of adrenomedullin in the cerebrospinal fluid-contacting nucleus in the modulation of immobilization stress. *Neuropeptides*, 2015, 51:43-54.
 7. Dan Xing, Yuehong Wu, Guangling Li, Siyuan Song, Yuepeng Liu, He Liu, Xing Wang, Yan Fei, Chao Zhang, Ying Li, Licai Zhang. Role of cerebrospinal fluid-contacting nucleus in sodium sensing and sodium appetite. *Physiology & Behavior*, 2015, 147:291-299.
 8. Chun-Xu, Zi-jun Zhao, Ting-ting Wu and Li-cai Zhang. Distribution of TRPV1 in CSF Contacting Nucleus of Rat Brain Parenchyma and its expression in Neuropathic Pain. *J NeurolNeurophysiol*, 2011, 2(3):114-120.
 9. Wu TT, Zhao ZJ, Xu C, Zhang LC. Distribution of TRPC6 in the cerebrospinal fluid-contacting nucleus of rat brain parenchyma and its expression in morphine dependence and withdrawal. *Neurochem Res*, 2011, 36(12):2316-2321.
 10. X. Y. Wang, W. W. Yan, X. L. Zhang, H. Liu, L. C. Zhang. ASIC3 in the cerebrospinal fluid-contacting nucleus of brain parenchyma contributes to inflammatory pain in rats. *Neurological Research*, 2014, 36(3):270-275.
 11. 张崧, 朱品, 郭建荣, 张励才. 远位触液神经元 5-HT1A 受体在大鼠神经病理性痛中的作用. *中华麻醉学杂志*. 2011, 31(5):569-572.
 12. Chun-Guang Wang, Yan-Ling Ding, Tian-Fang Zheng, Jing-Qiu Wei, He Liu, Yu-Feng Chen, Jia-You Wang, Li-Cai Zhang. Extracellular Signal-Regulated Kinase 5 in the Cerebrospinal Fluid-Contacting Nucleus Contributes to Morphine Physical Dependence in Rats. *J MolNeurosci*, 2013, 50(1):215-20.
 13. Guangling Li, Xianfu Lu, Suming Zhang, Qiangqiang Zhou, Licai Zhang. mTOR and Erk1/2 Signaling in the Cerebrospinal Fluid-Contacting Nucleus is Involved in Neuropathic Pain. *Neurochem Res*, 2015, 40:1053-1062.
 14. Jinfeng Wang, Suming Zhang, Li Liand Licai Zhang. Involvement of Wnt5a within the cerebrospinal fluid-contacting nucleus in nerve injury-induced neuropathic pain. *Int J Neurosci*, 2015, 125(2):147-53.
 15. Lin Zhang, Qiu-Ping Chen, Jun-Ke Wang, Li-Cai Zhang, Yin-Ming Zeng. Effects of morphine-dependent and withdrawal on activation of the distal cerebrospinal fluid contacting neurons' phosphorylation CREB in rat brain. *Neurological Research*, 2009, 31:738-742.
 16. Chun-Guang Wang, Si-Yuan Song, Yan-Ling Ding, Shu-Qin Guo, Xin Liu, Shi Hao, Xin Li, Na Chen, Yu Zhang, Li-Cai Zhang. Extracellular Signal-Regulated Kinase 5 in the Cerebrospinal Fluid-Contacting Nucleus Contributes to Neuropathic Pain in Rats. *Pain Physician*, 2015, 18:1073-1081.