主要作者

（以姓氏汉语拼音为序）

曹　红　　晁储璋　　陈绍洋　　池信锦　　戴体俊　　邓小明　　段满林
樊　睿　　方利群　　方向明　　冯泽国　　傅志俭　　皋　源　　古妙宁
顾尔伟　　顾小萍　　郭建荣　　郭曲练　　郭向阳　　黑子清　　胡春奎
胡兴国　　蒋宗滨　　金胜威　　景　亮　　李　军　　李恩有　　李宏宾
李金宝　　李利平　　李天佐　　李文志　　连庆泉　　廖　旭　　林　函
刘　进　　刘　宿　　刘保江　　刘兴奎　　鲁显福　　陆建华　　马正良
米卫东　　缪长虹　　欧阳葆怡　　潘宁玲　　钱燕宁　　施　冲　　石学银
孙　立　　孙建良　　谭冠先　　屠伟峰　　万燕杰　　王　强　　王东信
王景阳　　王天龙　　王英伟　　闻大翔　　武庆平　　肖　红　　徐建设
徐美英　　徐世元　　徐振东　　薛富善　　杨立群　　杨天德　　姚尚龙
余剑波　　俞卫锋　　喻　田　　袁世荧　　岳　云　　曾海波　　曾因明
张　野　　张炳熙　　张励才　　张迎宪　　赵砚丽　　郑利民　　朱科明
朱兰芳　　朱昭琼　　左云霞

参编人员

（以姓氏汉语拼音为序）

蔡慧明　　查　鹏　　陈　娜　　陈　旭　　陈蓓萍　　陈朝板　　陈巧玲
陈世云　　陈伟新　　陈晓东　　陈毓雯　　程慧娴　　仇　澜　　仇艳华
崔　旭　　崔昕龙　　丁卫卫　　窦　智　　傅　强　　龚　洁　　郭培培
韩　琪　　何　洹　　候延菊　　胡　江　　怀晓蓉　　皇　娜　　黄　晟
黄建廷　　黄雅莹　　黄章翔　　惠康丽　　贾东林　　金宝伟　　金约西
雷洪伊　　李　挺　　李凤仙　　李永旺　　梁　樱　　廖　娟　　廖丽君
刘　瑶　　刘成龙　　刘晓杰　　刘中杰　　娄景盛　　马霄雯　　苗晓蕾
彭良玉　　彭元志　　尚　游　　沈　蓓　　时文珠　　舒化青　　孙振朕
唐　靖　　唐　霓　　陶坤明　　万小健　　万珍珍　　汪振兴　　汪自欣
王　飞　　王　倩　　王　燕　　王本福　　王卫利　　王艳萍　　魏　蔚
吴　艳　　吴飞翔　　吴镜湘　　郄文斌　　熊　军　　徐　静　　徐龙河
徐苗苗　　许　强　　闫雨苗　　杨　静　　姚　芬　　叶　靖　　叶　赞
叶莉莎　　叶仙华　　易治国　　于英妮　　张　忱　　张　东　　张　琳
张　崧　　张　宇　　张成密　　张鸿飞　　张慧伟　　张维亮　　张文颉
张云翔　　赵　利　　赵贤元　　赵颖莹　　郑　康　　郑　雪　　郑晋伟
钟河江　　周　荻　　周　婷　　周　威　　周新雨　　周玉第　　朱宏伟
左友梅

www.bzfxw.com

前言

虎年已去春风暖，兔岁乍来喜气浓。兔年新春伊始，在大家的期盼中，我们再次邀请目前国内外在临床和科研方面饶有建树的百余位麻醉专家在百忙中执笔完成了《2011 麻醉学新进展》。诸多麻醉学前辈和同仁对该书的前三辑都给予了充分的肯定和支持，也提出了许多中肯的意见和建议。我们在不断地努力学习、改进和提高，大家共同的心愿就是将这本书编撰成一本能够真正及时地反映国内外麻醉学新理论、新技术、新疗法和新观点的优秀参考书，使它成为广大麻醉界同仁获取目前最前沿专业信息的“绿色通道”。

麻醉学的新进展不仅仅是指对新理论、新技术、新疗法或新观念的介绍和阐述，还有一个对既往理论和观点的再认识、再提高的过程。在信息爆炸的今天，利用互联网获得某些新知或新论并不难，但在面对浩如烟海的医学文献时，如何去系统地归纳、总结、比较、评估乃至于掌握运用这些“新”进展往往又成了新问题。因此，在编撰本书的过程中，我们邀请多方面专家就特定的专题作知识更新讲座式的总结，他们的远见卓识定会给学习者带来无穷裨益，起到事半功倍的效果。这也正是出版此书的不竭动力！由于医学科学技术的日新月异，本书问世后，可能其中的某些论点又有了更新或新的发展，谨希望同道们择其优者而从之。

由于编写内容庞大，执笔人员众多，所涉猎文献的深度和广度有异，本书在内容上难免有缺点和不妥之处，敬请诸位专家、读者在阅读过程中加以甄别，并欢迎大家提出批评和指正意见。

特别感谢很多专家教授在百忙之中对入编稿件进行了认真细致的校阅，在此谨向各位专家致以崇高的敬意。感谢邹文漪和袁培培女士的帮助和无私奉献。她们负责了与所有作者和出版社的联系、交流协调工作，并最大努力地保证所有章节的准确与完整。尤其要感谢人民卫生出版社窦天舒先生以及他们工作人员长期以来给予的大力支持与帮助，使该系列书籍每次都得以在短时间内圆满地完成编辑、出版。

我们有理由相信，在大家的共同努力下，《麻醉学新进展》定将越编越好！

邓小明　曾因明

二〇一一年一月

目录

Ⅰ 麻醉学基础

1. 海马蛋白与学习记忆的研究进展 …… 樊 睿 朱昭琼 3
2. 全麻原理研究进展 …… 戴体俊 7
3. 静脉麻醉药影响学习记忆功能的分子机制 …… 崔 旭 张炳熙 11
4. 大脑皮层对痛觉信号的整合作用 …… 彭元志 王英伟 14
5. 炎症消退的研究进展 …… 王艳萍 尚 游 姚尚龙 17
6. 脂氧素与中性粒细胞 …… 龚 洁 尚 游 姚尚龙 20
7. 膜联蛋白 A1 的促炎症消退作用 …… 汪振兴 尚 游 姚尚龙 23
8. 蛋白依赖性激酶抑制剂与炎症的研究 …… 万珍珍 尚 游 姚尚龙 26
9. 促炎症消退调质：消退素和保护素 …… 王 燕 舒化青 30
10. Caspase 家族与内质网应激介导的细胞凋亡 …… 叶莉莎 曹 红 李 军 33
11. 内质网应激与免疫炎症反应 …… 钟河江 杨天德 38
12. 免疫细胞负性调节受体 PD-1 及其配体在感染性疾病中的研究进展 …… 娄景盛 邓小明 43
13. TLR4 与单核细胞的凋亡 …… 朱兰芳 缪长虹 47
14. 丙泊酚与炎症反应的研究进展 …… 唐 靖 古妙宁 50
15. DEHP 对类固醇代谢影响的研究进展 …… 黄雅莹 连庆泉 林 函 55
16. 糖皮质激素类药物的快速非基因组机制研究进展 …… 顾小萍 彭良玉 59
17. 氦氧混合气体的医学研究进展 …… 王 飞 李金宝 邓小明 63
18. NMDA 受体在药物成瘾中的作用 …… 陈蓓萍 林 函 连庆泉 66
19. 肌肉型烟碱乙酰胆碱受体的改变对非去极化肌松药效能的影响 …… 张成密 俞卫锋 70
20. 丙泊酚诱导的全麻效应和中枢相应门控离子通道的关系 …… 何炯策 刘兴奎 喻 田 76
21. 依托咪酯全麻机制研究的新进展 …… 张 宇 喻 田 82
22. H_2S 在中枢神经系统中作用的研究进展 …… 徐苗苗 苗晓蕾 段满林 89
23. Toll 样受体与感染性休克关系研究进展 …… 郭建荣 廖丽君 94
24. 肾上腺素受体及其信号转导机制在感染性休克发生发展中的作用 …… 郭建荣 廖丽君 98
25. 血红素氧合酶 -1/ 一氧化碳体系的脏器保护作用 …… 余剑波 闫雨苗 102
26. 缺血后处理与线粒体通透性转换孔 …… 张维亮 赵砚丽 106
27. 缺血预处理的器官保护作用及机制的研究进展 …… 周 婷 武庆平 109
28. 氢气及其对缺血再灌注损伤的保护作用 …… 惠康丽 段满林 114
29. 心肌钙敏感受体的研究进展 …… 张 琳 喻 田 117
30. O- 糖苷键连接的 N- 乙酰葡萄糖胺修饰及其心血管保护作用的研究进展 …… 郑 康 景 亮 120
31. 炎症反应在心肌缺血 - 再灌注损伤中作用的研究进展 …… 熊 军 薛富善 廖 旭 123
32. 亲环素在心肌缺血再灌注损伤中的作用研究进展 …… 王卫利 薛富善 廖 旭 熊 军 王 强 127
33. 缺血后处理对心肌缺血再灌注损伤的保护作用 …… 周 威 曹 红 李 军 132
34. 药物后处理对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究与展望 …… 黄建廷 喻 田 136

35. 吲哚胺 2，3- 双加氧酶在术后认知功能障碍中的作用 …… 张慧伟 杨 静 王 晓 140
36. 术后认知功能障碍相关基因研究进展 …… 马正良 143
37. 酸敏感离子通道介导的脑缺血性损伤的研究进展 …… 程慧娴 段满林 146
38. 基质金属蛋白酶与中枢神经系统疾病的研究进展 …… 郭培培 尚 游 袁世荧 姚尚龙 150
39. 阿司匹林对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制 …… 廖 娟 郭曲练 153
40. 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶在肺损伤中的研究进展 …… 李宏宾 尚 游 姚尚龙 156
41. 一氧化氮合酶在肺缺血再灌注损伤期间对肺血管功能的影响 …… 朱宏伟 吴镜湘 徐美英 159
42. 调控肺部炎症消退的内源性介质 …… 王 倩 金胜威 连庆泉 162
43. 在肝缺血再灌注损伤中药物治疗的目标 …… 陈伟新 杨立群 俞卫锋 167
44. 活化库普弗细胞介导的肝脏炎症损伤及探讨吸入麻醉药的肝脏保护机制 …… 张成密 陶坤明 俞卫锋 172
45. 肠缺血再灌注损伤预处理的研究进展 …… 陈朝板 屠伟峰 175
46. 麻醉对 NK 细胞、T 辅助细胞的影响以及与肿瘤术后转移复发的关系 …… 周 荻 缪长虹 179
47. 代谢组学在器官移植中的应用 …… 李恩有 184
48. PSD-95 与疼痛关系的研究进展 …… 崔昕龙 顾小萍 187
49. 钙 / 钙调节蛋白依赖性蛋白激酶（CaMKⅡ）介导疼痛的研究进展 …… 刘成龙 马正良 190
50. 5- 羟色胺 1A 受体与疼痛关系的研究进展 …… 张 崧 郭建荣 196
51. 阿片类药物引起痛觉过敏的脊髓机制 …… 雷洪伊 徐世元 199
52. JNK 和慢性疼痛 …… 吴 艳 曹 红 203
53. NMDA 受体 NR2B 亚基信号通路在慢性疼痛形成中的作用研究进展 …… 梁 樱 马正良 206
54. 以 NMDA 受体 2B 亚基为靶点治疗慢性疼痛的研究进展 …… 陆建华 于英妮 胡春奎 施 冲 211
55. 脊髓小胶质细胞活化与神经病理性疼痛 …… 黄 晟 曹 红 李 军 214

Ⅱ 临床监测

56. FloTrac/Vigileo 系统在心排出量监测中的临床应用进展 …… 陈 旭 徐美英 221
57. 经食管脉搏氧饱和度监测进展 …… 魏 蔚 刘 进 224
58. HbA1c 作为糖尿病新的诊断标准在围术期的意义 …… 钱燕宁 229

Ⅲ 临床麻醉

59. 近日节律与麻醉 …… 曾海波 尚 游 袁世荧 姚尚龙 235
60. 入睡 - 清醒 - 再入睡模式的全麻术中唤醒技术 …… 施 冲 何 洹 239
61. 麻醉管理对远期生存率的影响 …… 郑利民 244
62. 喉罩在耳鼻咽喉科手术中的应用 …… 李天佐 248
63. 困难气道患者的单肺通气措施 …… 刘 瑶 李利平 郭曲练 鄢建勤 251
64. 视频喉镜在气道管理中应用的进展 …… 薛富善 王 强 廖 旭 熊 军 袁玉静 254
65. 支气管阻塞器及临床应用评估 …… 欧阳葆怡 263
66. 小儿喉罩的临床应用进展 …… 易治国 李 军 267
67. 逆行性自体血预充体外循环技术的临床应用近况 …… 杨天德 270
68. 胸科麻醉肺隔离技术的新进展——选择性肺叶隔离技术 …… 叶 靖 古妙宁 272
69. 胎儿手术麻醉的研究进展 …… 李永旺 杨天德 277
70. 小儿静脉麻醉研究进展 …… 方 才 胡立国 马 骏 280
71. 右美托咪定在小儿心脏手术中的应用进展 …… 左友梅 张 野 285
72. 超声引导下的小儿上肢神经阻滞 …… 叶仙华 李 挺 连庆泉 288
73. 小儿麻醉舒适化技术研究进展 …… 许 强 武庆平 297
74. 预防剖宫产术腰麻后血压 - 液体预负荷 / 同步负荷联合血管收缩药的研究进展 …… 谭冠先 300

75. 糖尿病认知功能损害——临床麻醉中不可忽视的危险因素 …… 陈世云　金约西　李　军　304
76. 定量吸入麻醉的理论与实践 …… 俞卫锋　308
77. 不同给药方式和剂量计算方法对肌松效应的影响 …… 怀晓蓉　闻大翔　杭燕南　316
78. 肌松药残余作用的研究进展 …… 陈毓雯　闻大翔　杭燕南　319
79. 国人癫痫患者专属非去极化肌松药量效模型的建立 …… 徐世元　刘中杰　322
80. 右美托咪定作为麻醉辅助用药的应用进展 …… 蔡慧明　戴体俊　325
81. 术中知晓研究进展 …… 张　忱　岳　云　329
82. 局麻药的研究进展 …… 傅　强　米卫东　332
83. 区域麻醉或镇痛联合全麻的临床应用与争议 …… 徐建设　339
84. 术前患者并存疾病对外周神经阻滞术后神经并发症的影响 …… 查　鹏　王天龙　342
85. 硬膜外麻醉对手术应激引起免疫反应的影响 …… 丁卫卫　王英伟　347
86. 术中磁共振成像的应用及围术期麻醉处理进展 …… 时文珠　孙　立　349
87. 国内消化内镜麻醉现状 …… 徐龙河　米卫东　352

Ⅳ　危重病医学

88. 目标指导下的围术期容量治疗 …… 石学银　359
89. 目标导向性液体治疗的研究方法及其思路 …… 徐世元　李凤仙　363
90. 以复方电解质为溶剂的羟乙基淀粉溶液研究进展 …… 马　丽　张生锁　潘宁玲　367
91. 输血与血液保护新进展 …… 招伟贤　371
92. 红细胞代用品的研究现状 …… 郭建荣　金宝伟　378
93. 回收式自体输血的应用及研究进展 …… 张　东　赵砚丽　382
94. 创伤性凝血病的病理生理及防治进展 …… 刘　宿　周新雨　刘怀琼　385
95. 不同种类液体复苏对脓毒血症患者凝血功能的影响 …… 赵　利　孙建良　389
96. 明胶与脓毒症的液体治疗 …… 姚　芬　段满林　392
97. 血小板和中性粒细胞在脓毒症中作用机制的研究进展 …… 孙振朕　朱科明　396
98. NICE-SUGAR——危重患者血糖调控存在的争议 …… 鲁显福　曾因明　张励才　401
99. 机械通气所致肺损伤研究进展 …… 姚尚龙　武庆平　桂　平　406
100. 乌司他丁与脓毒性肺功能保护的研究现状 …… 邵文斌　韩　琪　屠伟峰　413
101. 心肾综合征——应关注的疾病 …… 胡兴国　张云翔　416
102. 血管加压素在感染性休克中应用对重要脏器的影响 …… 赵颖莹　皋　源　杭燕南　425
103. BNP 与 NT-proBNP 在危重患者中的意义 …… 万小健　朱科明　427
104. 糖尿病对心肌保护作用影响的研究进展 …… 陈巧玲　顾尔伟　431
105. 脓毒症的研究进展 …… 方向明　435
106. 脓毒症相关急性肾损伤的预防与治疗 …… 万小健　邓小明　李文志　442
107. 术后认知功能障碍的研究进展 …… 唐　霓　左云霞　447
108. 麻醉与阿尔茨海默病发病关联的研究进展 …… 汪自欣　曹　红　李　军　451
109. 术后认知功能障碍发病机制研究进展 …… 胡　江　闻大翔　杭燕南　455
110. 炎性机制与 POCD …… 徐　静　万燕杰　458
111. 老年患者术后认知功能障碍的研究进展 …… 郑　雪　朱昭琼　461
112. 炎症反应在脑卒中发生发展中的作用 …… 姚　菊　缪长虹　466
113. 围术期脑卒中 …… 池信锦　黑子清　473
114. 肌松药在 ICU 中应用的新进展 …… 赵贤元　皋　源　杭燕南　476
115. 脂肪乳用于脂溶性药物急性毒性反应的救治 …… 张鸿飞　徐世元　479
116. 2010 年国际心肺复苏指南解读 …… 刘保江　张文颉　483
117. 2010 年婴儿和儿童心肺复苏新进展 …… 方利群　左云霞　487

需要全本请访问 www.ertongbook.com

118. 胸壁外心脏按压技术的演变及机制研究进展 ……马霄雯 闻大翔 杭燕南 491
119. 心肺脑复苏后如何进行早期氧疗 ……贾 济 朱萧玲 陈绍洋 494

V 疼痛诊疗学

120. Cdk5 在疼痛中的研究进展 ……刘晓杰 499
121. Akt-IκK 信号通路在疼痛中的研究进展 ……薄靳华 顾小萍 502
122. 全膝关节置换术后镇痛策略 ……贾东林 郭向阳 506
123. 创伤救治有关麻醉镇痛研究进展 ……王景阳 510
124. 分娩镇痛对母亲和儿童的影响 ……叶 赞 王东信 514
125. 瑞芬太尼诱发痛觉过敏的研究进展 ……仇 澜 戴体俊 521
126. 急性神经病理性疼痛 ……胡兴国 525
127. 神经病理性疼痛研究进展 ……黄章翔 吴飞翔 俞卫锋 531
128. 趋化因子与神经病理性疼痛 ……郑晋伟 曹 红 539
129. 钙离子通道作为神经病理性疼痛治疗靶点的研究进展 ……陈晓东 段满林 543
130. N 型钙通道 C 末端选择性剪接研究进展 ……冯泽国 陈 娜 546
131. 慢性术后疼痛综合征的相关因素及预防 ……沈 蓓 段满林 549
132. 带状疱疹后神经痛的治疗进展 ……仇艳华 左云霞 552
133. 脑功能磁共振成像在幻肢痛研究中的应用 ……肖 红 刘 进 557
134. 肺癌痛的病理生理和治疗进展 ……吴镜湘 徐美英 560
135. 盘源性脊神经根炎的发病机制和治疗方法 ……傅志俭 565
136. HIV 感染者及 AIDS 患者疼痛治疗的研究进展 ……窦 智 蒋宗滨 569

VI 麻醉学科建设

137. 抓住机遇努力推进我国麻醉学科法规化建设 ……曾因明 575
138. 我国麻醉专科护理教育的现状与展望 ……晁储璋 候延菊 577
139. 新加坡国立大学医院人才管理机制启示 ……张迎宪 580

I

麻醉学基础

海马蛋白与学习记忆的研究进展 1

学习记忆作为一个有机整体，是人类认知活动的前提和主要内容。是指人或者动物通过神经系统接受外界环境信息，并将所获取的信息在脑内储存再现的神经活动过程，这一过程的实现离不开中枢神经系统及一些神经递质参与。在中枢神经系统，脑海马结构是与情绪和认知关系密切的重要脑区。人口逐渐老年化，衰老的主要表现之一是学习、记忆功能减退。而海马组织直接参与信息的储存和回忆，是学习记忆的主要脑区之一，海马的学习记忆功能已成为社会密切关注的问题。

一、海马

（一）海马在学习中的作用

海马在辨别空间信息、新异刺激抑制性调节和短时记忆向长时记忆的过渡中起重要作用。更多资料表明，海马在空间辨别学习和新异刺激中的作用并不是唯一的，它的这些作用可能是与其他注意机制共同参与学习过程的结果，对学习的调节作用更可能是由于它属于边缘系统的结构，参与情绪反映的调节机制，对学习行为发生的间接效果。

（二）海马记忆功能

海马是端脑内的一个特殊古皮层结构，位于侧脑室下角的底壁，因其外形酷似动物海马而得名。它不仅与学习记忆有关，还参与注意、感知觉信息处理、情绪和运动等多种生理心理过程的脑调节机制。海马在短时记忆过渡到长时记忆中起着重要作用。损毁双侧海马对记忆的影响依赖于记忆巩固水平，海马在记忆形成的早期阶段更为重要。

海马→穹隆→乳头体→乳头丘脑束→丘脑前核→扣带回→海马，这条环路是 20 世纪 30 年代就认识到的边缘系统的主要回路，称为帕帕兹环。海马结构与情绪体验有关，内侧嗅回与海马结构之间存在着三突触回路，它与记忆功能有关。三突触回路是海马齿状回内嗅区与海马之间的联系，具有特殊的功能特性，成为支持长时记忆机制的证据。

记忆痕迹理论：①短时记忆：神经回路中生物电反响振荡；长时记忆：神经生物学基础是生物化学与突触结构形态的变化；②1 小时的时间是短时记忆痕迹转变为长时记忆痕迹的必需时间；③长时记忆痕迹是突触或细胞的变化，有三方面含义：突触前的变化：神经递质的合成、储存、释放等环节；突触后变化：受体密度、受体活性、离子通道蛋白和细胞内信使的变化；形态结构变化：突触的增多或增大。

长时程增强（longterm potentiation，LTP）现象，即电刺激内嗅区皮层向海马结构发出的穿通回路时，在海马齿状回可记录出细胞外的诱发反应。LTP 是学习记忆的重要机制。而神经可塑性是学习记忆的结构基础，长时记忆形成伴随新突触的建立。

二、S100β 蛋白

它是一种具有促神经生长效应的钙结合蛋白，由活化胶质细胞分泌，作为一种神经系统损伤的生化标志物，它是迄今最能反映脑损伤程度和预后的特异性蛋白。在生理情况下，S100β 蛋白在学习记忆中发挥重要作用，对认知功能有重要影响。同时，S100β 是 S100 家族中在脑内主要的和最具有活性的成员，调节 Ca 信号转导、约 96% 存在于脑内，由 2 个 β 亚基通过半胱氨酸残基形成二硫键，以二聚体活性形式存在于神经元，通过旁分泌和自分泌到达胞外作用于神经元和神经胶质细胞，其生物半衰期为 2 小时，在体内代谢后由肾脏排出。S100β 主要分布于中枢神经系统的神经胶质细胞和外周神经系统的 Schwann 细胞内，某些神经元细胞以及黑色素细胞、脂肪细胞中。其基因表达水平与细胞增殖和分化状态有关，S100β 由脑内活化的胶质细胞分泌，是星形胶质细胞激活的标志之一。S100β 生理状态下是一种神经营养因子，具有促有丝分裂作用，影响神经胶质细胞的生长、增殖、分化，维持钙稳态，并对学习记忆等发挥一定作用，可促进脑的发育；脑损伤时 S100β 蛋白通过急性胶质反应，增加其合成和分泌，参与神经损伤的修复；神经胶质细胞表达 S100β 蛋白过量时，产生神经毒性，加速神经系统炎症的恶化，并导致神经系统功能紊乱。

生理情况下，S100β 是学习记忆不可缺少的分子基础。一方面，它与主要的突触蛋白结合并抑制它们磷酸化，影响神经生长和神经可塑性，尤其通过调节蛋白 C 对生长相关蛋白 GAP-43 的磷酸化作用，促进轴突生长和突触再塑。另一方面，S100β 结合微管相关蛋白如 tau 和 MAP-2，对微管起稳定作用。S100β 尚通过调节信使分子如 Ca^{2+}、NO 等的分布，参与信号传递和 LTP 形成。为了证实 S100β 参与学习记忆，Lewis 等曾用 S100β 抗血清对大鼠进行脑室注射，结果海马 LTP 现象受抑制，动物学习记忆能力下降。神经元不表达 S100β，在海马中观察到的 S100β 阳性细胞均为星形胶质细胞，神经毡中亦有弱阳性反应，提示神经元是分泌型 S100β 的作用靶细胞之一。

近年来研究发现，血清 S100β 蛋白水平与反应能力、记

忆力、注意力等神经精神行为的损害密切相关。S100β 蛋白具有钙离子结合区，可通过钙离子信号转导途径在细胞增殖、分化、基因表达及细胞调节中发挥广泛的生物学活性。Sheng 等也指出，S100β 的 mRNA 及其表达产物随年龄增长有上升趋势，长期超阈值表达可造成递质系统紊乱和突触病理改变，导致学习记忆能力下降。Winocur 等已证实，多拷贝 S100β 转基因鼠出现类似海马功能障碍的学习和记忆能力损害。海马区 S100β 蛋白表达增加，星形胶质细胞增生，学习记忆能力下降，推测大鼠学习记忆能力的减退可能与 S100β 的高表达以及胶质细胞功能改变有关。其机制可能为：一方面，活化的胶质细胞对神经元具有双向调节的作用，其功能的发挥可能超出了对神经元的营养支持和清除变性坏死组织的作用范围，干扰了神经元与神经元之间、神经元与胶质细胞间的正常联系，致神经元损害、神经元变性、细胞凋亡，从而使大鼠出现学习记忆能力降低及行为障碍；另一方面，小胶质细胞作为神经免疫细胞被激活，可产生释放多种细胞因子，这些内环境的变化连续刺激星形胶质细胞，继而影响大鼠的学习记忆能力。

三、β 淀粉样蛋白（Aβ）

β 淀粉样蛋白（Aβ）是由 β 淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）经分泌酶剪切而成，APP 首先经 13 分泌酶途径裂解为 sAPPβ 及 C99 肽段，后者在 γ 分泌酶的作用下产生 Aβ 和 APP 胞内结构域即 AICD。Aβ 是一种神经毒性物质，可引起细胞内钙超载，导致细胞内环境失衡，促进氧自由基（ROS）的产生，引起神经元的损伤、死亡。Aβ 有两种主要的 c 端变异体，即含 40（Aβ40）和 42（Aβ42）两个氨基酸的多肽，Aβ42 最先沉积于脑中且毒性更大。正常生理条件下 Aβ 的产生、降解和清除是一个动态平衡的过程。异常时 APP 在脑部的代谢产生神经毒性的 Aβ 沉积于脑内，导致神经元、突触的变性及功能障碍。Aβ 假说认为脑部 APP 异常代谢所产生的神经毒性物质 Aβ 主要集中在大脑皮层和海马结构，可造成神经突触结构的损伤以及神经细胞的死亡，是造成患者学习记忆功能障碍的罪魁祸首。Aβ 可促进氧自由基产生，启动脂质过氧化，破坏钙离子稳态，引起线粒体功能障碍，ATP 耗竭，产生“氧化应激”，导致神经细胞死亡，最后影响学习记忆功能。脑内发挥毒性作用的 Aβ 主要是 Aβ1-40 和 Aβ1-42。1973 年 Bliss 等首先报道了 LTP 现象后，海马 LTP 被认为是突触可塑性的功能性指标之一。近年来，尽管包括本研究室在内的有关报道已经表明，Aβ 及其活性片段可以抑制大鼠在体海马或离体海马脑片 LTP 的诱导。Wang 等发现自然分泌和人工合成的可溶性低聚 Aβ1-42 可以强烈抑制海马齿状回强直刺激诱导的 LTP。Chen 等也发现亚神经毒性浓度的 Aβ 片段就可以强烈抑制海马长时程突触可塑性。以上实验均提示可溶性 Aβ 在海马学习记忆中发挥了重要的作用。Aβ 明显增多，海马 LTP 的诱导明显受损，同时，学习能力也明显下降。主要的机制可能有：Aβ 能引起氧化应激、Ca^{2+} 内流，进而损伤线粒体，导致神经细胞能量代谢异常，激活凋亡因子，启动细胞的凋亡。另外，Aβ 还可以通过引起脑内炎症反应和神经纤维缠结间接导致神经细胞的凋亡。

四、tau 蛋白

tau 蛋白是脑内神经元细胞支架蛋白之一，促进微管的形成并维持其稳定性，而微管参与维持细胞形态、信息传递以及轴突形成。tau 蛋白的过度磷酸化促使 tau 蛋白聚集形成成对的螺旋状纤维丝结构，并使 tau 蛋白及其他微管相关蛋白从微管释放，从而导致细胞骨架异常，轴浆运输障碍，这种改变与认知障碍和记忆缺失有着密切联系。tau 蛋白至少有 5～6 种异构体，相对分子量在 56 000～66 000 之间。这些异构体来源于同一单基因，tau mRNA 外显子 2、3、10 被选择性剪切而形成不同结构，其正常功能是促进管蛋白组成微管，并维持其稳定性。微管参与维持细胞形态、信息传递、细胞分裂等重要生物学过程，是轴突生长发育和神经元极性形成过程不可缺少的物质，在合成、稳定微管和维持神经功能方面起着重要作用。过度磷酸化的 tau 蛋白在脑内形成各种沉积物，沉积在神经元细胞内，引起神经元损害、变性，tau 蛋白被释放入脑脊液中。研究证实，tau 蛋白的表达增多和其异常磷酸化导致 tau 成为毒性分子而聚积成双螺旋纤丝（paired helical filaments，PHFs）和束状细丝（straight filaments，SF），形成神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles，NFT），从而发生神经元纤维变性。最近研究表明 tau 的基因突变也可促进 tau 蛋白的异常磷酸化、加速 tau 的聚积甚至 NFT 的形成。Tau 蛋白共有 21 个 tau-ser 和 tau-thr 磷酸化位点，目前多数研究仅选取 ser199、ser202、ser396、thr231 等特定位点，异常磷酸化 tau 蛋白可与管蛋白竞争结合正常 tau 蛋白，抑制微管聚积，导致微管系统解体，继而轴浆转运衰退，轴突退化丢失，可能导致脑萎缩和痴呆。突触的缺失神经元胞体在功能上已经死亡，这种状态可维持几年直到最终胞体消失。蛋白质的磷酸化状态，取决于蛋白磷酸激酶和磷酸酯酶的相对活性。根据蛋白激酶催化磷酸化反应序列的特点，可将丝氨酰 / 苏氨酰蛋白激酶分为两大类型：①脯氨酸指导的蛋白激酶（proline directed protein kinase，PDPK）；②非脯氨酸指导的蛋白激酶（non-proline directed protein kinase，non-PDPK）。研究证明成年脑的 tau 蛋白的磷酸化和去磷酸化也这样进行。越来越多的研究结果显示，Aβ 可通过诱导细胞凋亡，诱导产生活性氧，从而触发氧化应激反应，影响胆碱能神经系统，诱导 tau 蛋白过度磷酸化以及通过炎症或胶质等激活机制导致学习记忆功能下降。tau 蛋白过度磷酸化和淀粉样 β 蛋白过度沉积是各种原因诱发认知障碍的共同通路。tau 蛋白在 Aβ 诱导神经退行性病变过程中起着重要作用，Rapoport 等研究发现，tau 蛋白在 Aβ 纤维沉淀引起突触变形的机制中可能起关键性的作用，在 tau 蛋白缺失神经元重组表达人类 tau 蛋白，可使神经元对 Aβ 的毒性恢复敏感性。进一步说明，Aβ 和过度磷酸化的 tau 蛋白都是学习记忆中重要的标记性蛋白，二者相互关联。tau 蛋白聚积可能是神经细胞退变的前提，如果不能及时阻止 tau 蛋白的过度磷酸化，神经细胞就会出现 tau 蛋白的聚积，轴突运输障碍，从而影响学习记忆功能。Guillozet 等认为海马 tau 蛋白过度磷酸化与认知功能减退有关，tau 蛋白异常磷酸化增多，海马神经元损伤加重，学习记忆功能下降。

五、展望

海马组织直接参与信息的储存和回忆，是认知功能障碍研究领域中涉及最多的脑区之一。研究不同条件下海马蛋白水平的变化，可能对进一步了解海马与认知功能的关系有重要意义。

（樊　睿　朱昭琼）

参 考 文 献

1. Rapoport M, Dawson HN, Binder LI, et al. Tau is essential to beta-amyloid-induced neuro-toxicity. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(9): 6364-6369
2. Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, et al. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. Arch Neurol, 2003, 60: 729-736
3. 易立，许世彤，区英琦. 大鼠海马 CA-3 区的习得性长时程突触增强. 生理学报，1989(03): 223-230
4. Woolf NJ. A structural basis for memory storage in mammals. Prog Neurobiol, 1998(55): 59-71
5. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, et al. Release of glial tissue-specific protein after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S100β and glial fibrillary acidic protein. Stroke, 2000, 31(11): 2670-2677
6. 林煜. S100β 与 Alzheimer 病. 国外医学：神经病学神经外科学分册，2000, 27(2): 77-79
7. 王丽珍. S100β 蛋白与中枢神经系统疾病. 中国儿童保健，2008, 6(16): 688-689
8. 黄平，王振原，托娅. 神经生化标志 S100β 蛋白研究进展. 法医学杂志，2005, 21(2): 149-151
9. Van Eldik LJ, Wainwright Ms. The Janus face of glial-derived S100β: beneficial and detri-mental functions in the brian. Restor Neurol Neurosci, 2003, 21(4): 97-108
10. Benowitz LI, Routtenberg A. A membrane phosphoprotein associated with neural development, axonal regeneration, phospholipid metabolism and synaptic plasticity. Trends Neurosci, 1987, 10: 527-529
11. 林煜，陈俊抛，刘辉，等. 学习记忆过程中海马 S100B 和 NOS 表达的变化及其相关性. 中国行为医学科学，2000, 9(2): 97-99
12. Lewis D, Teyler TJ. Anti-S-100 serum blocks long-term potentiation in the hippocampal slice. J Brain Res, 1986, 383: 159-166
13. Roman GC. Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. J Neurol Sci, 2002, 20(3): 7-10
14. Schafer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF - hand calcium- binding proteins: functions and pathology. J Trends Biochem Sci, 1996, 21(4): 134
15. Sheng WQ, Rachel MD, Akama KT, et al. Biomarkers or neuroimaging in central nervous system injury: will the real "gold standard" please stand up. Neurol Sci, 2003, 4(3): 391-392
16. Winocur G, Roder J, Lobaugh N. Learning and memory in S100-β transgenic mice: an analysis of impaired and preserved function. Neurobiol Learn Mem, 2001, 75: 230-243
17. 王艳，刘继文，连玉龙. 慢性温和应激对大鼠海马区胶质细胞蛋白影响. 中国公共卫生，2008, 24(10): 1214-1216
18. 高欣，高芳堃. 轻度认知障碍的生物学标志. 中国老年学杂志，2009, 29(21): 2834-2836
19. 付剑亮，邵福源. 阿尔茨海默病发病机制研究进展. 医药专论，2010, 31(7): 390-394
20. 王锋，韩柏，郭建红，等. 脑内 Aβ 沉积与 AD 模型大鼠学习记忆能力关系的研究. 中国病理生理杂志，2010, 26(3): 584-586
21. 薛卫国，张忠，白丽敏. 电针对 β- 淀粉样前体蛋白转基因小鼠行为学及其淀粉样前体蛋白、β 淀粉样蛋白及胆碱乙酰转移酶水平的影响. 针刺研究，2009, 34(3): 152-158
22. Lee HG, Zhu X, Castellani RJ, et al. Amyloid-beta in Alzheimer disease: the null versus the alternate hypotheses. J Pharm acol Exp Ther, 2007, 321(3): 823-829
23. 张俊芳，侯磊，祁金顺. β- 淀粉样蛋白 25-35 和 31-35 片段对大鼠在体海马长持续长时程增强抑制作用的研究. 中国老年学杂志，2009, 29(7): 777-780
24. Bliss TV, Gardner-Medwin AR. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaestetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol, 1973, 232(2): 357-374
25. Ye L, Qiao JT. Suppressive action produced by beta-amyloid peptide fragment 31-35 on long-term potentiation in rat hippocampus is N-methyl-D-aspartate receptor-independent: it's offset by(-)huperzine A. Neurosci Lett, 1999, 275(3): 187-190
26. Zhang JM, Wu MN, Qi JS, et al. Amyloid beta-protein fragment 31-35 suppresses long-term potentiation in hippocampal CA1 region of rats in vivo. Synapse, 2006, 60(4): 307-313
27. Wang Q, Walsh DM, Rowan MJ, et al. Block of long-term potentiation by naturally secreted and synthetic amyloid beta-peptide in hippocampal slices is mediated via activation of the kinases c-Jun N-terminal kinase, cyclin-dependent kinase 5, and p38 mitogen-activated protein kinase aswell as metabotropic glutamate receptor type 5. J Neurosci, 2004, 24(13): 3370-3378
28. Chen QS, Kagan BL, Hirakura Y, et al. Impairment of hippocampal Long-term potentiation by Alzheimer amyloid beta-peptides. J Neurosci Res, 2000, 60(1): 65-72
29. Postina R, Schroeder A, Dewachter I, et al. A disintegrin-metalloproteinase prevents amyloid plaque formation and hippocampal defects in an Alzheimer disease mouse model. J Clin Invest, 2004, 113(10): 1456-1464

需要全本请访问 www.ertongbook.com

30. 魏文青，刘晶，张艳，等. α- 硫辛酸对 β- 淀粉样蛋白诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用. 中国新药杂志，2009，18(21)：2065-2067
31. 曾晖，潘希锋. 雌激素、Tau 蛋白及海马体积与阿尔茨海默病的相关性研究进展. 神经损伤与功能重建，2008，3(1)：59-60
32. 万章，王春梅. tau 蛋白过度磷酸化在阿尔茨海默病发病机制中的作用. 医学研究生学报，2010，23(5)：539-542
33. 王晓亮，单可人，官志忠. 阿尔茨海默病中 Tau 蛋白与胆碱能受体的关系. 中国老年学杂志，2010，30(4)：560-562
34. 周国军. Tau 蛋白与中枢神经系统疾病的关系. 中风与神经疾病杂志，2002，19(3)：191-192
35. 王建枝. Tau 蛋白在阿尔茨海默病神经细胞退行性变性中的作用. 生命的化学，2004，24(5)：426-428
36. Gong CX，Liu F，Grundke-Iqbali，et al. Post-translational Modifications of Tau Protein in Alzheimer's Disease. J Neural Transm，2005，112(6)：813-838
37. 段立晖，周国庆，孙芳，等. β- 淀粉样蛋白对大鼠学习记忆、病理及 tau 蛋白磷酸化的影响. 东南国防医药，2009，11(5)：389-393
38. 吴敏霞，谢捷明，俞昌喜. Tau 蛋白异常磷酸化与阿尔茨海默病的关系. 海峡药学，2004，16(2)：17-20
39. Alvarez AR，Godoy JA，Mullendorff K，et al. Wnt-3a overcomes beta-amyloid toxicity in rat hippocampal neurons. Exp Cell Res，2004，297(1)：186-196
40. Huang X，Atwood CS，Hartshorn MA，et al. The A beta pep tide of Alzheimer's disease directly produces hydrogen peroxide through metalion reduction. Biochemistry，1999，38(24)：7609-7616
41. Reyes AE，Chacon MA，Dinamarea MC，et al. Acetylcholinester-Ase-Abeta comp lexes are more toxic than Abeta fibrils in rat hippocampus：effect on rat beta-amyloid aggregation，laminin expression，reactive astrocytosis，and neuronal cell loss. Am J Pathol，2004，164(6)：2163-2174
42. Takashima A，Honda T，Yasutake K，et al. Activation of tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3beta by amyloid beta peptide. Neurosci Res，1998，31(4)：317-323
43. Li M. β-Amyloid protein-dependent nitric oxide production from microglia cells and neur-otoxicity. Brain Res，1996，720(1-2)：93-100

2 全麻原理研究进展

一、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、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中枢作用机制，即全麻药在中枢神经系统（central nervous system，CNS）的作用部位和分子机制。当然，全身麻醉药对呼吸、循环、消化、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。

二、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（尤其在疼痛程度监测方面）；其他临床各科用药成百上千，而常用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 世纪最后十年称为“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。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。

三、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，主要有以下几点：

1. 公认“麻醉”包括诸多方面　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方面。各方面的机制可不相同，混在一起研究比较困难，分别进行研究可能较好。当然，将各种作用分别进行研究后，还要进行整合研究，即把“还原论”和“整合论”有机地结合在起来。

2. 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，脊髓也是吸入麻醉药的重要作用部位，而且是全麻药镇痛作用的主要部位。所以，从大脑皮层直到脊髓的整个 CNS 都是全麻药的作用部位。

3. 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。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和受体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。这就使得全麻药的中枢作用机制极其复杂。

4. 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，否则至少需数十分钟才能起效。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。

5. 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，全麻原理研究占很大比重。

6. 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》，是我国第一本研究全麻原理的专著。

7. 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，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；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。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。

8. 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。

四、存在的问题

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：

（一）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。徐礼鲜和我们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。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。

（二）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 γ- 氨基丁酸 A（γ-aminobutyric acid A，$GABA_A$）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。

（三）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 受体、肾上腺素能 α_2 受体、乙酰胆碱受体、钾离子通道等均有很多不支持的证据。而有些研究表明 N- 甲基 -D- 门冬氨酸（N-methyl-D-aspartate，NMDA）受体和甘氨酸受体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-Overton 法则。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。

（四）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。

（五）实验手段不足

由于全麻作用是快速效应，现有实验手段不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）和功能性磁共振（functional neuclear 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。

五、努力的方向

（一）协同攻关

全麻原理如此复杂，绝非哪一个人、哪一个单位所能独立完成，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。

（二）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等。

（三）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，还包括：

1. 脑电图研究　特别是定量药物脑电图（quantitative pharmaco-EEG，QPEEG）研究。它是 20 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，可以迅速、定量、连续、无创地反映药物对脑功能的影响。QPEEG 是药物分类、预测疗效及寻找新药等的有效手段，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，观察了全麻药、伤害

性刺激对兔 QPEEG 的影响，初步进行了临床试验，发现丙泊酚对兔顶叶、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。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。

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，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。

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 2 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。

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，提示这可能是丙泊酚的作用机制，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，结合不同种类的自旋标志物，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。

综上所述，吸入麻醉药中枢作用是多部位的、多机制的，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！

（戴体俊）

参 考 文 献

1. 戴体俊，叶妙，傅英. 注射挥发性麻醉药对动物的效应. 临床麻醉学杂志，1997，13（5）：262-263
2. Yan S，Dai TJ，Zeng YM. Nicotinic acetylcholine receptors mediate the hypnotic and analgesic effects of emulsified inhalation anesthetics. Fundamental Clinical Pharmacology，2009，23：235-241
3. Hang L，Shao D，Dai T，et al. α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors participate in the analgesic but not hypnotic effects of emulsified halogenated anaesthetics. Basic Clinical Pharmacology Toxicology，2008，103：31-35
4. 葛源，戴体俊，曾因明，等. 侧脑室注射烟碱对小鼠异氟烷、七氟烷亚麻醉下遗忘作用的影响. 中国药理学通报，2008，24（4）：482-485
5. 王立伟，戴体俊，王建华，等. 阿片受体在吸入麻醉药对小鼠全麻效应中的作用. 中华麻醉学杂志，2008，28（9）：847-848
6. Seutin VM. Mechanism of action of inhaled anesthetic. N Engl J Med，2003，349：909-910
7. 徐礼鲜，孙辉，李军，等. 氟烷和氟醚类麻醉剂诱导 c-fos 基因在间脑部分核团的表达. 中国药理学和毒理学杂志，1998，12：173-176
8. 卢静，戴体俊，曾因明，等. 短时吸入安氟醚、异氟醚对大鼠边缘系统 c-fos 基因表达的影响. 中国药理学通报，2004，20：259-262
9. 陈伯銮，曾因明，庄心良，等. 现代麻醉学. 第 3 版. 北京：人民卫生出版社，2003：390-418
10. Loscar M，Conzen P. Volatile anesthetic. Anesthesist，2004，53：183-189
11. Xi J，Liu R，Asbury GR，et al. Inhalational anesthetic-binding protein in rat neuronal membranes. J Biol Chem，2004，279：628-633
12. 颜梅，戴体俊. 吸入麻醉药抗药物性惊厥的实验研究. 徐州医学院学报，2003，23：377-379
13. 颜梅，戴体俊. 吸入麻醉药镇痛、催眠作用与 $GABA_A$ 受体的关系. 中国药理学通报，2004，20：521-523
14. 孟晶，原颖新，戴体俊. 一叶秋碱和荷包牡丹碱催醒作用的实验研究. 徐州医学院学报，2001，21：345-347
15. 靳艳卿，段世明，王钧，等. 侧脑室注射河豚毒素和藜芦

定对大鼠异氟醚 MAC 的影响. 中华麻醉学杂志, 2000, 20: 305
16. Zhang X. Gamma-aminobutyric acid receptors do not mediate the immobility produced by isoflurane. Anesth Analg, 2001, 99: 85-90
17. Eger EI, Xing Y, Laster MJ, et al. Alpha-2 adrenoreceptors probably do not mediate the immobility produced by inhaled anesthetics. Anesth Analg, 2003, 96: 1661-1664
18. Eger EI, Zhang Y, Laster M, et al. Acetylcholine receptors do not mediate the immobilization produced by inhaled anesthetic. Anesth Analg, 2003, 94: 1500-1504
19. Xing Y, Zhang Y, Stabernack CR, et al. The use of the potassium channel activator riluzole to test whether potassium channels mediate the capacity of isoflurane to produce immobility. Anesth Analg, 2003, 97: 1020-1024
20. Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, et al. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar concentration. Anesth Analg, 2003, 97: 718-740
21. Zhang Y, Laster MJ, Hara K, et al. Glycine receptors mediate part of the immobility produced by inhaled anesthetics. Anesth Analg, 2003, 96: 97-101
22. Alkire MT, Corsni LA. Relative amnesic potency of five inhalational anesthetics follows the Meyer-Overton rule. Anesthesiology, 2004, 101: 417-429
23. Herrman WM, Irrgang U. An absolute must in clinico-pharmacological research: Pharmaco-electroencephalography, its possibilities and limitations. Pharmacopsychiatry, 1983, 16: 134-142
24. Peter I. Spectral difference index: a single EEG measure of drug effect. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1982, 54: 342-346
25. Schwartzova K. Ling-term follow-up of Na-VPA effects on EEG in epilepsy: an electro-clinical correlation. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1983, 55: 229-233
26. 张小雷, 侯希. 定量药物脑电图预测氟哌啶醇对精神分裂症的疗效. 中华神经精神科杂志, 1992, 25: 300-302
27. Itie TM. The discovery of psychotropic drugs by computer-analyzed cerebral bioelectric potentials. Drug Dev Res, 1981, 1: 373-407
28. 孔莉, 刘玲玲, 戴体俊, 等. 用于定量药物脑电图疼痛程度监测的肌松兔模型. 中国临床康复, 2006, 9(10): 119-122
29. 孟晶, 翟云鹏, 段世明, 等. 氯胺酮抗惊厥的作用机制. 中国药理学通报, 2009, 25(9): 1185-1188
30. 苏珍, 戴体俊, 蔡伟, 等. 不同程度刺激对兔定量药物脑电图的影响. 中国疼痛医学杂志, 2008, 14(3): 151-154
31. 刘玲玲, 王立伟, 吴克俭, 等. 依托咪酯对人定量药物脑电图 δ 频段功率百分比的影响. 徐州医学院学报, 2009, 29(10): 654-656
32. 刘玲玲, 王立伟, 戴体俊, 等. 丙泊酚对人定量药物脑电图 δ 频段功率百分比的影响. 徐州医学院学报, 2010, 30(1): 8-10
33. 戴体俊, 吴克俭, 郭忠民, 等. Dose-effect and time-effect of propofol on δ-band of quantitative pharmaco-EEG. 中国临床康复, 2003, 7: 1894-1896
34. 戴体俊, 郭忠民, 孟晶, 等. 异丙酚对兔定量药物脑电图 δ 频段的影响. 中国药物与临床, 2003, 3: 307-309
35. 王锦琰, 罗非, 韩济生. 中枢神经元放电的在体多通道同步记录技术. 生理科学进展, 2003, 34: 356-358
36. 戴体俊. 麻醉药理学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 59
37. 张晋蓉, 林财珠, 戴体俊, 等. 异丙酚对 PC12 细胞和脂质体膜流动性的影响. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8: 129-132
38. 吴泽志, 赵保路, 忻文娟, 等. 用马来酰亚胺自旋标记研究库存血红细胞膜蛋白质构象. 生物物理学报, 1992, 8: 731-734
39. 石红联, 王建潮, 赵保路, 等. 肾性贫血病人红细胞膜脂 - 膜蛋白相互作用的 ESR 研究. 生物化学与生物物理学报, 1995, 27: 323-326
40. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. N Engl J Med, 2003, 348: 211-224

静脉麻醉药影响学习记忆功能的分子机制 3

全麻药在产生麻醉作用的同时，也导致遗忘或记忆缺失，但其机制仍不十分清楚。静脉麻醉药具有无需气道给药和无污染等独特优点，近 20 年来在临床中得到广泛应用，而其影响学习记忆功能的机制也逐步成为研究的热点。随着研究手段的改进，人们对全麻机制的认识正在向亚细胞和分子水平不断地具体与深化。本文概要阐述近年来静脉麻醉药导致学习记忆功能障碍的分子机制研究以及作者的相关工作。

一、麻醉药的作用位点

1846 年乙醚吸入麻醉的成功演示标志着现代麻醉的开端。直到 1872 年 Ore 用改良的注射器将水合氯醛静脉注射才产生了静脉全身麻醉。以后陆续有硫喷妥钠（1933）、丙泮尼地（1956）、羟丁酸钠（1962）、氯胺酮（1965）、乙醚酯（1972）、丙泊酚（1977）等静脉麻醉药应用于临床。全身麻醉问世一百多年来，人们一直在不停地探索全麻药物的作用机制。1875 年，Claude Bernard 提出了“一元学说”，认为所有结构和药理学不同的药物有共同的作用机制。20 世纪初，Meyer 和 Overton 提出挥发性麻醉药的麻醉强度与其脂溶性有关，由此产生了“脂质学说”。1984 年 Franks 提出“蛋白质学说”，认为麻醉药对蛋白底物的特异性作用是全麻作用的机制。麻醉药活性的焦点从脂质转向蛋白质，使人们对麻醉药机制的理解从单一转向多样性。麻醉药可能通过与调节中枢神经系统关键部位的突触传递和膜蛋白的离子通道的相互作用而起作用，静脉麻醉药的结构特异性提示它们可作用于不同的受体或离子通道。离子通道实质上是镶嵌在细胞膜脂质双层结构中的跨膜蛋白，由 4～5 个亚基围绕而成，中间是一贯穿细胞内外的孔道，当通道开放时可允许某些离子通过而产生电兴奋。一般根据门控不同将离子通道分为两大类，配体门控通道（化学门控通道或递质依赖性通道）以相应的递质受体命名，如 N- 甲基 -D- 门冬氨酸（N-methyl-D-aspartate，NMDA）受体、乙酰胆碱受体、甘氨酸受体、γ- 氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）受体、5- 羟色胺受体通道等；电压门控通道又称电压依赖性通道，主要包括 Na^+、K^+、Ca^{2+} 及 Cl^- 通道等。

二、学习记忆的分子生物学基础——LTP 及其信号转导通路

全身麻醉药对神经递质的增强或抑制作用，并没有描述全身麻醉是怎么产生的，所以这种抑制或增强更确切地说是一种作用，而不是机制。全身麻醉的机制必须描述麻醉药物的作用怎样产生功能性的终点，如记忆缺失。全麻药物产生遗忘，其实质是药物对学习和记忆过程的干预。记忆是一个时间依赖性的过程，主要分三个阶段：①即时记忆（几秒钟）；②短时程记忆（从几秒到 60～90 分钟）；③长时程记忆（大于 90 分钟）。长时程记忆被认为涉及突触水平的脑结构和功能的改变，这种改变叫做突触可塑性。而突触长时程增强（long-term potentiation，LTP）是突触可塑性的重要模式，可直接反映突触水平信息储存过程。

海马是边缘系统的一部分，是脑内与学习记忆功能关系最为密切的部位之一。海马 LTP 是海马对信息进行编码记忆的神经生物学基础，是在突触水平上研究学习和记忆功能的重要实验模型。海马 Schaffer 侧支通路与 CA1 区锥体细胞构成的兴奋性通路是 LTP 的主要通路之一。当 Schaffer 侧支接受某种高频条件阈上刺激时，NMDA 受体激活，突触后神经元内 Ca^{2+} 升高，Ca^{2+} 作为第二信使又激活三类信号：①活化一氧化氮合成酶（nitric oxide synthase，NOS），生成的 NO 从突触后扩散到突触前激活鸟苷酸环化酶或二磷酸腺苷 - 核糖转移酶，然后通过多种途径使突触前神经递质增加，从而增强突触传递；②激活蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC），激活的 PKC 可增加钙依赖性谷氨酸的释放，并增强 Ca^{2+} 经电压依赖性通道进一步流入细胞；③激活钙 / 钙调素依赖性蛋白激酶Ⅱ（calcium/calmodulin-dependent protein kinase Ⅱ，CaMKⅡ）的自动磷酸化，激活的 CaMKⅡ进一步磷酸化 α- 氨基 -3- 羟基 -5- 甲基 -4- 异戊唑丙酸（alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid，AMPA）受体，使其离子转运功能增强，同时也调节 AMPA 受体在突触后膜补充和（或）重新聚集而形成功能性突触。

突触结构和功能的改变使神经元之间的交流更容易，把学习经历从兴奋性神经膜受体信号转化成到达细胞核的分子信号，作为主要的突触 - 核通路，细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）传递 NMDA 受体信号到突触可塑性和记忆形成所必需的转录事件。细胞内 Ca^{2+} 浓度增加激活 Ras/Raf/MEK/ERK 途径，激活的 ERK1/2 蛋白移位至细胞核激活转录靶因子 cAMP 反应元件结合蛋白（cAMP response element binding protein，CREB）和 Elk-1，导致 LTP 维持中所需的基因表达的易化。即早基因（immediate-early genes）是一类可被第二信使激活的原癌基因，具有将短时程信号与长时程改变耦联起来的作用，即早

需要全本请访问 www.ertongbook.com