

国家麻醉学专业继续医学教育教材

2015 麻醉学新进展

ADVANCES IN ANESTHESIOLOGY — 2015 —

主 编 邓小明 姚尚龙 曾因明
副主编 岳 云 李文志 古妙宁 米卫东



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

2015

麻醉学新进展

ADVANCES IN ANESTHESIOLOGY 2015

主 编 邓小明 姚尚龙 曾因明

副 主 编 岳 云 李文志 古妙宁 米卫东

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

邓小明 古妙宁 郭曲练 郭向阳 郭 政

黄宇光 李天佐 李文志 米卫东 田 鸣

王国林 王天龙 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

2015 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, 2015

ISBN 978-7-117-20344-9

I. ①2… II. ①邓…②姚…③曾… III. ①麻醉学-
进展-中国-2015 IV. ①R614

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 034354 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 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: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 43

字 数: 1651 千字

版 次: 2015 年 3 月第 1 版 2015 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-20344-9/R · 20345

定 价: 150.00 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)

曹 红	曹君利	柴小青	陈 宁	陈国忠	陈建庆	崔晓光	邓硕曾
邓小明	段宏伟	段满林	方向明	冯 艺	皋 源	高成杰	葛衡江
古妙宁	顾尔伟	顾华华	顾小萍	韩建阁	韩雪萍	杭燕南	何并文
胡兴国	黄建宏	黄绍强	贾慧群	姜 虹	姜丽华	蒋宗滨	金胜威
金孝炬	李 恒	李 民	李金宝	李文献	李文志	连庆泉	林 函
刘 宿	刘 毅	刘克玄	刘兴奎	鲁开智	鲁显福	陆建华	吕 欣
麻伟青	马武华	马正良	毛卫克	米卫东	闵 苏	缪长虹	欧阳文
钱 坤	钱燕宁	上官王宁	尚 游	史计月	苏殿三	谭冠先	陶 军
田国刚	万小健	王 镔	王 云	王东信	王国林	王海英	王祥瑞
王晓斌	王颖林	武庆平	肖建斌	谢玉波	熊源长	徐 辉	徐铭军
徐世元	薛富善	薛庆生	严 敏	杨拔贤	杨立群	姚 兰	姚尚龙
易 斌	尹 宁	于布为	于泳浩	余 海	余剑波	俞卫锋	喻 田
袁红斌	岳 云	曾因明	张 红	张 宏	张 伟	张富军	张励才
张林忠	张熙哲	赵培山	朱昭琼	左云霞			

参编人员

(以姓氏汉语拼音为序)

包萌萌	薄禄龙	曹建国	曹江北	陈 兵	陈 林	陈 森	陈 明
陈 玮	陈鸿飞	陈立建	陈满丽	陈世强	陈万坤	陈艺洋	程 静
程 怡	崔 萍	戴琼艳	董洪权	杜 立	段开明	费苗苗	冯 峰
傅 强	高 伟	龚 洁	顾娟娟	郝学超	洪晓雅	胡宝吉	胡晓炳
胡 越	黄 萍	黄元已	纪宏文	纪宇东	姜 好	姜柏林	姜友水
蒋 珏	蒋蓉蓉	金周晟	康元元	蓝 升	乐 园	雷洪伊	黎玉辉
李 超	李 辉	李 建	李 娜	李宏宾	李瑞萍	李双玲	李新新
李昱洁	梁 冰	梁宇渊	刘 博	刘 超	刘 飞	刘 乐	刘 力
刘德行	刘高谱	刘光跃	刘慧丽	刘丝濛	刘勇坚	卢纯华	陆肖坚
罗雀华	马 利	马传荣	聂 芳	皮治兵	平 易	钱 程	冉小利
申军梅	施文娅	宋 佳	宋 莉	宋立娟	孙 超	孙传峰	孙天宇
孙玉娥	覃 罡	汤黎黎	唐 靖	唐 霓	童建斌	汪吉明	王 迪
王 飞	王 丽	王 涛	王 意	王 勇	王 袁	王本福	王海云
王琳琳	王沛齐	王权光	王世玉	王思聪	王婷婷	王晓毅	王妍妍
王艳萍	魏大岫	魏晓永	温来友	吴 婧	吴 淋	吴 朋	吴黄辉
吴水晶	伍 源	夏海发	鲜汶静	谢 芳	谢 飞	辛乃幸	徐旭仲
闫 诺	杨 程	杨桂珍	杨秀环	杨志来	姚卫东	尹盼盼	游 露
淤章杰	于 水	于雄伟	余 凌	袁 杰	张 婧	张 璐	张 露
张 伟	张 祥	张 旭	张清荣	张素素	张亚丽	张永国	章 蔚
赵 琳	赵鸿雁	赵军博	赵雨意	钟 敏	周 莉	周铭钦	周仁龙
朱泓瑾	朱康生	朱蔚琳	朱韵甜				

怀着为我国麻醉工作者提供国内外麻醉学最前沿进展、弥补经典教科书知识滞后的初衷,我们于2005年编写了首辑《麻醉学新进展》。这是继《临床麻醉学》、《现代麻醉学》之后又一系统涵盖麻醉学临床、科研和教学工作的重要参考书。《麻醉学新进展》问世值得庆贺,成长更令人欣慰。在诸多麻醉学前辈的关怀与同行的支持下,《麻醉学新进展》每两年出版一次,经历6辑的编撰革新,终于迎来了它的十岁生日。

十年来,我们坚持汇集国内外麻醉学“新理论、新技术、新疗法和新观念”的目标,每一版的编写均侧重近两年麻醉领域制定的新指南、开展的新技术、探索的新理论和对以往观点的新解析,在临床应用、基础进展和学科建设等多方面均有涵盖,顺应了医学发展螺旋式上升的模式,使之成为麻醉学专著的有益补充,为广大一线麻醉工作者获取当前最前沿专业信息建立了“绿色通道”。随着本书影响力的提升,麻醉界同仁对本书的关注与支持力度也不断提高。本年度共收到近300篇稿件,经层层审核筛选,精选出140篇具有代表性的文章纳入《2015麻醉学新进展》,以期读者能够事半功倍地掌握相关问题的核心内容。

我们秉承着精益求精的作风,尽可能地为读者呈现本书自上一版以来麻醉领域知识更新的精华。然而,由于麻醉学发展日新月异,本书内容仍不能全面、系统地反映麻醉领域的全部进展,甚至可能当成书之日,其中的某些观点又发生了新的变化;其次,众多作者写作风格不同、内容编排、主次侧重等尚难尽如人意;再者,由于编写时间紧迫,审校人员众多,受知识水平和文字修养所限,难免书中会存在疏漏和不足之处,望广大读者不吝指正。

书成之余,感谢所有为本书赐稿的麻醉学界同仁,感谢百忙之中专程来上海对稿件进行选择 and 校阅的各位专家,感谢为本书的组织与校对付出大量辛勤工作的上海长征医院麻醉科包睿博士、邹文漪女士和倪文教授以及该科多名医护人员,还要感谢人民卫生出版社编辑们的辛苦而高效率的工作,使得本书在短时间内得以圆满完成编辑,如期而至。本书部分图片来源于其他著作或者网络,我们第一时间没有联系到著作权人,希望著作权人看到本书后与我们联系,表示感谢!

白驹过隙,光阴如箭。十年的工作虽只是开创,却让我们看到了意义与责任,任重而道远。承载着麻醉学界前辈与同仁们的殷切希望,我们将继往开来,不懈努力,将新颖实用的麻醉学新进展及时准确地呈献给广大读者,回馈大家的厚爱。

邓小明 姚尚龙 曾因明

2015年1月26日

一、麻醉学基础

1. 全身麻醉机制与 VLPO 睡眠通路	袁杰 喻田	1
2. 全身麻醉与睡眠-觉醒环路的关系	钱坤 喻田 刘兴奎	5
3. $\alpha 5$ -GABA _A 受体参与全麻后学习和记忆改变的研究进展	宋佳 顾小萍 马正良	8
4. 谷氨酸转运体 3 的相关研究进展	王沛齐 曹江北 张宏	11
5. 麻醉与肿瘤免疫	陈万坤 缪长虹	15
6. 麻醉对恶性肿瘤患者术后免疫及肿瘤转移的影响探讨	朱韵甜	22
7. 吸入麻醉药对发育中脑的毒性作用和保护作用	王妍妍 于泳浩	26
8. 吸入性麻醉药的免疫调节作用	费苗苗 邓小明	30
9. 依托咪酯的中枢全麻机制研究进展	王袁 喻田	34
10. HPA 轴在药物成瘾中的作用和对丙泊酚成瘾的影响	王思聪 王本福 连庆泉	39
11. HMGB1-RAGE/TLR-NF- κ B 信号通路与糖尿病脑病关系的研究进展	孙传峰 曹红	43
12. 吗啡耐受的发生及其机制的研究进展	宋莉 左云霞	48
13. 远隔缺血后处理的基础研究和临床转化	王世玉 薛富善 刘高谱 李瑞萍 杨桂珍 孙超	51
14. 冷诱导 RNA 结合蛋白在脑缺血中的作用	吴淋 段满林	60
15. 线粒体融合、分裂与缺血-再灌注损伤	康元元 余剑波	64
16. 炎症消退障碍与脓毒症	刘勇坚 马武华 金胜威	67
17. 微泡:炎症反应中细胞交流的新方式	李建 袁红斌	71
18. 电压依赖性阴离子通道在细胞死亡中的研究进展	戴琼艳 张露 赵琳 段满林	74
19. 炎症消退机制的研究进展	龚洁 姚尚龙 尚游	77
20. 脂氧素与中枢神经系统疾病炎症消退	吴婧 鲜汶静 尚游	85
21. 促炎症消退脂质介质在纤维化疾病中的研究进展	纪宇东 姚尚龙 尚游	89
22. 死亡相关蛋白激酶 1 在炎症反应中的作用	夏海发 尚游 姚尚龙	96
23. 脂氧素受体及其配体在炎症反应中作用的研究进展	李新新 王艳萍 张伟	100
24. 血-脑屏障的改变在外周致中枢炎症中的作用及其与 POCD 的关系	张祥 董洪权 钱燕宁	103
25. EGFR 致炎症反应的机制研究进展	卢纯华 古妙宁 唐靖	107
26. 血管紧张素 II 受体与炎症免疫损伤	王迪 柴小青	111
27. 调控内皮细胞向间充质细胞分化的信号转导通路的研究进展	陈兵 易斌 鲁开智	116
28. NGAL 在炎症及围手术期创伤应激中的作用研究进展	郝学超 闵苏	119
29. 术后谵妄发病机制的临床研究进展	王颖林 田国刚	123
30. 丙泊酚成瘾性机制与糖皮质激素及其受体的联系	梁宇渊 林函 连庆泉	126
31. 氧化磷酸化与脓毒症时能量危机	万小健	129
32. 体外循环后患者认知功能障碍的机制和相应预警指标的研究展望	刘超 韩建阁	133
33. 心肌延迟钠电流的研究新进展	张亚丽 毛卫克	139
34. 自噬、自噬流与心肌缺血再灌注损伤	钟敏 肖建斌	143

35. 内质网应激在心肌缺血预处理中的作用研究进展	陈满丽 陈立建 顾尔伟	148
36. 外源性锌对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展	张永国 王海英	153
37. 糖原合成酶激酶 3 β 在心肌缺血再灌注损伤及其保护中的作用	程怡 薛富善 李瑞萍 刘高谱	157
38. HMGB1 相关分子机制在呼吸系统疾病中的作用及研究进展	王琳琳 陈世强 武庆平	163
39. 非 Toll 样受体信号通路在脓毒症致肺损伤中的研究进展	崔萍 吴水晶 方向明	169
40. 慢性缺氧性肺血管收缩与缝隙连接蛋白	尹宁	174
41. NF- κ B 及 ICAM-1 在体外循环肺损伤中的研究进展	游露 张红	177
42. 肺相关疾病铁代谢研究的新进展	黄元已 朱蔚琳 何并文	182
43. 促炎症消退脂质介质促进急性肺损伤炎症消退	李宏宾 姚尚龙 尚游	186
44. 特发性肺纤维化表观遗传学研究进展	陈林 姚尚龙 尚游	193
45. 麻醉药预处理减轻肝脏 IR 损伤的研究进展	杨立群 俞卫锋	198
46. 神经病理性疼痛的表观遗传学调节的研究进展	胡兴国 宋立娟	203
47. 前额叶皮层参与疼痛调节及相关机制的研究进展	施文娅 冯峰 洪晓雅 曹君利	210
48. 中央杏仁核参与疼痛调节作用的研究进展	王晓毅 曹君利	214
49. 促胃液素释放肽受体与瘙痒发生的相关研究进展	赵鸿雁 上官王宁	219
50. Toll 样受体 4 在神经病理性疼痛发病机制中的作用	钱程 薛庆生 张富军	223
51. Fyn 对 NMDA 受体的磷酸化调节及其在慢性疼痛中作用的研究进展	陆建华 杨秀环	227
52. 吸入麻醉药异氟烷、七氟烷、地氟烷对阿尔茨海默病神经病理的影响	蒋珏 梁冰 姜虹	231
53. 胰岛素抵抗在老年患者术后认知功能障碍中的作用	蒋蓉蓉 唐霓 王晓斌	235
54. 影响骨骼肌烟碱型乙酰胆碱受体异质化因素及其机制研究进展	谢飞 刘力 闵苏	238

二、临床监测

55. 微创及无创心排出量监测进展	余凌 杜立 程静 李娜 陈明 辛乃辛 Lisa Sangkum, Alan D. Kaye, Henry Liu(刘恒意)	243
56. 超声技术与呼吸管理	姚卫东 金孝岷	267
57. 肺动脉导管监测在非体外冠脉搭桥术中的应用价值	韩建阁 刘超	276
58. 床旁超声在测量胃容量与胃排空的应用	赵雨意 左云霞	280
59. 可视化麻醉与无创监测	吴朋 刘宿 冉小利	283
60. 围麻醉期氧监测进展	姜妤 古妙宁	288
61. 脊柱手术中神经电生理监测应用的进展	于水 严敏	291

三、临床麻醉学

62. 国际麻醉领域临床指南及共识进展	薄禄龙 邓小明	295
63. 麻醉风险、质控与持续改进	谭冠先 马利	302
64. 困难气道的评估、预测进展	马武华 王勇	305
65. 肺复张策略在全麻中的应用	张熙哲 杨拔贤	311
66. 心搏骤停患者的气道管理	李瑞萍 薛富善 刘高谱 孙超 杨桂珍	316
67. 支气管哮喘患者的围手术期管理	吴黄辉 陈国忠	322
68. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停患者的围手术期的管理	汪吉明 刘飞 左云霞	330
69. 剖胸手术中肺功能保护的进展	高伟 崔晓光 李文志	335
70. 视频喉镜改善气道管理的安全吗?	薛富善 刘高谱 李瑞萍 孙超 杨桂珍	339
71. 光导管芯在气道管理中的应用进展	王勇 马武华	346
72. 超声技术在气道管理中的应用进展	周莉 余海	353
73. 超声引导下锁骨上臂丛神经阻滞的应用新进展	罗雀华 黎玉辉 马武华	357
74. 超声引导隐神经阻滞用于下肢手术的进展	刘慧丽 李氏	361
75. 超声引导下神经阻滞新进展	淤章杰 王祥瑞	365

76. 床边超声评估手术患者胃内容物的研究进展	陆肖坚 薛庆生 于布为	370
77. 是否应该常规在超声引导下动静脉穿刺置管?	淤章杰 黄萍 周仁龙 杭燕南	377
78. 哮喘儿童的麻醉和通气策略	张旭 李文献	384
79. 局麻药全身毒性的脂肪乳剂治疗研究进展	徐旭仲 刘乐 金周晟 王权光 陈鸿飞	390
80. 右美托咪定与围手术期脑保护	张旭 谢玉波	395
81. 右旋氯胺酮的药理学特点和临床应用进展	刘丝濛 岳云	400
82. 右美托咪定对术后谵妄的预防和治疗作用	聂芳 李昱洁 曹建国 皋源 杭燕南	405
83. 右美托咪定(Dex)在椎管内麻醉中的研究进展	张璐 张伟	408
84. 围手术期药物过敏检测方法的研究进展	王婷婷 黄绍强	412
85. 非心脏手术患者围手术期心血管风险的术前评估指标研究进展	胡越 张林忠	417
86. 基于以患者为中心医疗平台的止血复苏	史计月	423
87. 复杂颅内动脉瘤夹闭术的血流动力学管理新进展	平易 顾德华	429
88. 唤醒开颅手术的麻醉管理新进展	胡晓炳 顾德华	433
89. 颅内动脉瘤夹闭术围手术期麻醉处理新进展	王海云 王国林	437
90. 孕期麻醉与胎儿神经毒性	章蔚 柴小青	441
91. 小儿麻醉进展	姜柏林 姚兰 冯艺	445
92. 高危产科麻醉与喷他佐辛进展	孙天宇 徐铭军	453
93. 靶控输注在临床麻醉的新进展	杨程 陈宁 闫诺 李辉	457
94. 术中低血压和外科手术患者转归	马传荣 刘光跃 左云霞	464
95. 脓毒症相关性脑功能障碍新进展	胡宝吉 隋大鸣 王嘉锋 薄禄龙 段宏伟 李金宝 邓小明	468
96. 埃博拉病毒疾病:麻醉医师面临的新挑战	刘高谱 薛富善 李瑞萍 杨桂珍 孙超	473
97. 急诊手术红细胞输注我们何时扣动扳机?	刘德行 朱昭琼	479
98. 麻醉和镇痛治疗影响手术后癌症复发吗?	薛富善 王世玉 李瑞萍 孙超 刘高谱	486
99. 口腔治疗镇静技术进展	梁冰 徐辉	494

四、危重病医学

100. 重症疾病相关认知功能障碍病理生理学机制	胡兴国 张云翔	499
101. 认知功能障碍的发病机制	苏殿三	507
102. 术后认知功能改善的研究进展	张素素 钱燕宁	512
103. 术后认知功能障碍:炎症相关的条件性脑损伤	童建斌 王意 乐园 段开明 欧阳文	516
104. 术后认知功能障碍、阿尔茨海默病与麻醉研究进展	胡宝吉 段宏伟	520
105. 胸科单肺通气对患者术后神经认知功能障碍影响的研究进展	朱康生 李超 申军梅 贾慧群	524
106. 连续性血液净化在心脏停搏后综合征脑保护的新进展	魏大岫 吴黄辉 陈国忠	528
107. 危重病应激性代谢的研究进展	张清荣 薄禄龙 李金宝 邓小明	534
108. 心脏手术相关急性肾脏损伤的研究进展	刘高谱 薛富善 李瑞萍 杨桂珍 孙超	537
109. 中心静脉置管相关性血栓形成的研究进展	皮治兵 谭冠先	545
110. 重新评估全血在严重战创伤患者中的应用	刘宿 王丽 葛衡江	549
111. 患者血液管理是输血医学的发展方向	纪宏文 邓硕曾	553
112. 闭环控制液体输注系统在围手术期的应用	陶军	556
113. 缺血处理干预减轻缺血再灌注损伤的机制及临床应用现况	薛富善 杨桂珍 李瑞萍 孙超 刘高谱	559
114. 单肺通气相关性肺损伤的发病机制及其研究进展	韩雪萍 陈森	568
115. 全麻手术中肺保护性通气策略的研究进展	王飞 高成杰	573
116. 术后肺部并发症的研究进展	蓝升 刘毅	576
117. 小儿围手术期肺保护研究进展	姜丽华 赵军博 王涛 魏晓永 刘博	580
118. 围手术期肠缺血再灌注损伤研究进展	刘克玄	584
119. ICU 成年患者的镇静策略进展	李双玲 王东信 杨拔贤	588
120. 重症监护病房获得性肌无力的研究进展	于雄伟 薄禄龙 邓小明	593

121. 电针的脏器保护研究进展·····	陈艺洋 吕欣	597
-----------------------	--------	-----

五、疼痛诊疗学

122. 基因多态性在术后疼痛治疗中的作用·····	雷洪伊 徐世元	603
123. 疼痛遗传学研究进展·····	包萌萌 谢芳 岳云 王云	608
124. MrgC 受体在疼痛中的研究进展 ·····	孙玉娥 马正良 顾小萍	613
125. 中脑导水管周围神经胶质细胞-神经元之间信号传递在阿片类药物戒断中的关键性作用·····	傅强 顾娟娟 米卫东	617
126. IL-1 在疼痛研究中的新进展 ·····	姜友水 熊源长	621
127. 一氧化氮信号通路与心肌缺血预处理·····	章昱 王锴	625
128. 神经病理性疼痛的理想研究工具·····	鲁显福 张励才 曾因明	629
129. 光遗传学技术在疼痛研究中的应用·····	包萌萌 谢芳 岳云 王云	632
130. 多模式镇痛及其研究进展·····	温来友 陈建庆	636
131. 阿片类药物诱发痛觉过敏的研究进展·····	朱泓瑾 李恒	640
132. 化疗药致神经病理性疼痛的治疗研究进展及其相关机制·····	伍源 冯艺	644
133. 环氧合酶抑制剂在防治阿片类药物诱发的术后痛觉过敏中的作用·····	张婧 徐世元	648
134. 疼痛与瘙痒的发病机制研究进展·····	尹盼盼 鲁显福 杨志来 汤黎黎	651
135. 慢性疼痛与焦虑的研究进展·····	周铭钦 马正良	655
136. 术后镇痛管理:从传统模式到信息化管理的新逾越 ·····	陈玮 蒋宗滨	659
137. 小儿围手术期区域阻滞镇痛及安全评价·····	李娜 麻伟青	663
138. 剖宫产术后非麻醉病理性坐骨神经痛的早期识别·····	史计月	667

六、麻醉学科建设

139. 抓住机遇 理清思路 通过质控促进学科建设与发展·····	曾因明	671
140. 中国应该从美国麻醉发展历史中吸取什么教训? ·····	赵培山 黄建宏	673

1

全身麻醉机制与VLPO睡眠通路

镇静催眠是全身麻醉的基本特征,绝大多数静脉和吸入全麻药物能使人或动物在瞬间进入镇静催眠状态。有研究指出,全身麻醉药物发挥镇静催眠等药理作用需要不同的神经通路共同参与^[1,2],而睡眠-觉醒通路是否参与全身麻醉以及具体的参与方式目前仍未被系统阐述。睡眠是生命体的高级生理活动,受内环境稳态和昼夜节律的影响,当大脑进入睡眠状态时意识活动逐渐减弱直至消失。目前的研究表明,全身麻醉和睡眠之间存在一定的相似性^[3],如全身麻醉状态下的大脑脑电图也会出现睡眠 γ 波、 δ 波和梭形波;参与全麻镇静催眠过程的大脑核团同样参与了自然睡眠过程。

下丘脑腹外侧视前核(ventrolateral preoptic nucleus, VLPO)是诱导和维持睡眠的主要功能核团,该核团对维持正常的睡眠结构体系有至关重要的作用。VLPO核团主要由 γ -氨基丁酸能(GABAergic)神经元构成,该核团发出抑制性的神经纤维负性调控网状上行激活系统中众多具有维持觉醒功能的神经核团和神经元^[4],如结节乳头核(tuberomammillary nucleus, TMN),蓝斑核(locus coeruleus, LC)和增食素能神经元(orexinergic neurons)^[5]。VLPO神经元在睡眠过程中一直维持较高的兴奋性^[6]。用药物或电击的方法损毁VLPO核团后,实验动物会出现失眠及睡眠债务(sleep debt)的持续积累。

新近的研究结果表明全麻药物有可能通过影响VLPO及其相关的功能核团发挥镇静催眠效应^[7,8],虽然具体的作用位点至今还未有定论,但睡眠通路仍为我们研究全身麻醉机制提供了新的思路。

一、睡眠通路概述

(一) 睡眠中枢的发现

早在20世纪初期,研究者就发现下丘脑前部(anterior hypothalamic)的神经核团与调控睡眠行为有关,而下丘脑后部(posterior hypothalamus)与调控觉醒行为有关。进入60年代,有研究发现电刺激猫下丘脑视前叶区可以增加睡眠时间,而电损毁基底前脑区则会减少睡眠时间。有实验

者用红藻氨酸(Kainic acid)损毁猫下丘脑视前叶区以及大部分基底前脑后会引发猫失眠;而给猫视前叶区微注射GABA受体(γ -amino butyric acid receptors)激动剂蝇蕈醇(Musimol)后也会诱发类似的失眠反应。神经元胞外记录实验结果显示,猫基底前脑区内约24%的神经元在动物睡眠期处于激活状态,而50%的神经元在清醒期处于激活状态,提示部分睡眠激活神经元位于腹侧基底前脑区。Sal-lanon^[9]研究组使用鹅膏蕈氨酸(Ibotenic acid)损毁猫下丘脑视前区腹外侧核(VLPO)可引起非快动眼睡眠(NREM)和快动眼睡眠(REM)时相的急剧减少,并且总睡眠时相的减少会维持很长一段时间。上述实验结果都表明VLPO是调控睡眠行为的神经中枢。

(二) VLPO睡眠促进神经元的鉴别

1996年, Sherin研究组利用c-Fos(一种神经元活性的标记蛋白)表达量的变化,证实下丘脑神经元投射神经纤维至TMN^[10]。其结果表明VLPO中的一部分神经元在动物入睡过程中c-Fos表达量增加,而在清醒状态下表达量减少,这一结果初步证实VLPO中睡眠促进神经元(sleep-active cells)的存在。相关的研究结果还显示,在全身麻醉镇静催眠的状态下VLPO核团中睡眠促进神经元c-Fos的表达量也会出现明显增加^[6]。

然而,VLPO核团中的神经元并非全是睡眠促进神经元。脑片膜片钳实验中发现VLPO核团内呈现多极形态或三角形的神经元能被去甲肾上腺素(Noradrenaline, NA;促觉醒神经递质之一)超级化,被称为去甲肾上腺素阴性神经元(NA^- 神经元)。灌流去甲肾上腺素后 NA^- 神经元电发放频率明显降低,推测该类神经元可能是睡眠促进神经元。而VLPO中另一类呈现双极形态或椭圆形,能被去甲肾上腺素去极化,被称为去甲肾上腺素阳性神经元(NA^+ 神经元),灌流去甲肾上腺素后这一类神经元电发放频率明显增加。在显微镜下,VLPO核团中约三分之二的神经元呈现多极形态或三角形,另外三分之一的神经元呈双极形态或椭圆形。此外,VLPO多极神经元在动作电位发放时往往会出现低阈值棘波(low-threshold spikes, LTSs),而双极神经元没有这一发放特征。故此,细胞形态的不同、对促觉醒神

经递质的反应差异以及是否出现特征性的 LTSs 是鉴别睡眠促进与非睡眠促进神经元 (non-sleep-active cells) 的主要实验方法^{[2][6]}。

(三) VLPO 通路中主要的神经递质

VLPO 神经元发射抑制性 GABA 能神经纤维投射至维持清醒的功能核团结节乳头核 (TMN) 和蓝斑核 (LC), 同时也接受 TMN 组胺能神经元和 LC 去甲肾上腺素能神经元的反向投射。TMN 和 LC 两个脑区的神经元发出神经纤维经过上行网状系统, 在皮层释放组胺和去甲肾上腺素, 起到维持皮层兴奋的作用。另一方面, TMN 和 LC 分泌的组胺和去甲肾上腺素又可抑制 VLPO 的活动^[11]。去甲肾上腺素是 VLPO 神经元最直接的抑制性递质, 它通过 VLPO 神经元突触后膜上的 α_2 受体激活内向整流钾离子流使神经元兴奋性降低^[12]。同时组胺也能通过 H_1 R 受体激活中间抑制性神经元, 从而抑制 VLPO 睡眠促进神经元活性, 其信号转导过程与 Gq/11 蛋白和磷脂酶 C 偶联。

当大脑进入睡眠状态时, VLPO 神经元兴奋性明显增强并释放 GABA, 抑制 TMN 和 LC 活动, 阻断它们兴奋皮层的作用^[2]。活体实验发现, VLPO 核团内注射 GABA 后大鼠自发活动时间明显减少, 而注射去甲肾上腺素后大鼠自发活动时间明显增加, 提示外源性的 GABA 和去甲肾上腺素亦能直接激活或者抑制 VLPO 神经元^[13]。此外, 有文献报道 VLPO 神经元还可释放少量的抑制性神经肽——甘丙肽^[14]。

二、全麻药物与 VLPO 睡眠通路

目前的研究结果显示对 VLPO 睡眠通路有影响的全麻药物主要是能够增强 GABA_A 活性的全麻药。为了研究 GABA_A 受体激动剂对内源性睡眠-觉醒系统的影响, Nelson^[15] 和同事监测了在不同麻醉药物作用下中枢神经系统 c-Fos 表达量的情况。他们的研究发现在亚麻醉剂量下, 加波沙朵、丙泊酚、水合氯醛、乌拉坦、蝇蕈醇和唑吡坦可以诱发脑电图出现慢波 (非快动眼睡眠起始), 增加 VLPO 神经元 c-Fos 表达, 同时抑制大脑皮层、TMN 和 LC 核团 c-Fos 表达。在麻醉剂量下, GABA_A 激动剂呈剂量依赖性的抑制 TMN 和 LC 的 c-Fos 表达。这一结果提示这几种麻醉药激活睡眠通路的同时对觉醒回路也起到一定抑制作用。行为学实验发现, 在 TMN 核团和附近脑区微注射 GABA_A 受体拮抗剂 gabazine 可以拮抗戊巴比妥、蝇蕈醇、丙泊酚诱导的催眠效应^[15], 提示这些麻醉药有可能主要通过抑制 TMN 而发挥镇静催眠作用。加波沙朵是一种具有镇静、催眠以及镇痛作用的突触外 GABA_A 受体激动剂, 该药物可以缩短大脑从清醒状态进入非快动眼睡眠的时间, 但不同于其他大部分 GABA_A 药物, 加波沙朵不会抑制快动眼睡眠, 但会改变脑电图慢波的形态^[16], 提示加波沙朵有可能通过直接激活 VLPO 而产生镇静效应。

(一) 静脉麻醉药与 VLPO

丙泊酚是临床常用的强效静脉麻醉药, 在亚微摩尔浓

度下依然具有药理作用^[14]。Liu^[17,18] 等认为, VLPO 核团中非睡眠促进神经元 (NA+) 也参与了丙泊酚激活睡眠促进神经元 (NA-) 导致意识消失的过程。VLPO 核团中睡眠促进神经元 (NA-) 与非睡眠促进神经元 (NA+) 都表达 GABA 受体, 但可能是因为非睡眠促进神经元中 GABA 受体具有不同的亚型、受体密度和分布情况, 对丙泊酚表现出更高的敏感性。据此, Liu 等推测丙泊酚主要作用于非睡眠促进神经元 (NA+) 上 GABA 受体, 减少非睡眠促进神经元投射至睡眠促进神经元的神经纤维释放 GABA, 通过去抑制作用兴奋睡眠促进神经元, 睡眠促进神经元则进一步释放更多的 GABA 至 TMN、LC 等促觉醒核团抑制其兴奋性, 从而产生催眠镇静效应。

(二) 吸入麻醉药与 VLPO

最近 Moore^[7] 等人在实验中发现, 临床常用吸入麻醉药异氟烷、氟烷只有在麻醉剂量下可以增加 VLPO 核团中睡眠促进神经元 c-Fos 表达, 在亚麻醉剂量下无此效应。在脑片膜片钳实验中, 持续灌流异氟烷 (密封溶解于人工脑脊液) 明显增加睡眠促进神经元电发放频率、改变其膜电位, 而异氟烷对非睡眠促进神经元电活动没有影响。并且, 他们在运用膜片钳电压钳技术时发现, 把睡眠活化神经元钳制在钾离子翻转电位时, 异氟烷诱发的内向电流出现了明显减少, 提示异氟烷是通过减少钾离子电导而直接使得睡眠促进神经元去极化。该实验结果首次演示了吸入麻醉药异氟烷对 VLPO 睡眠活化神经元的兴奋方式。目前, 其他吸入麻醉药对 VLPO 神经元活性的影响还鲜见报道。

三、GABA_A 受体及其亚型与 VLPO 睡眠通路

γ -氨基丁酸 (gamma-amino butyric acid, GABA) 是大脑中主要的抑制性神经递质, 对协调中枢神经系统的兴奋性和抑制性具有关键作用。GABA 药物通过作用于 GABA 受体发挥抑制效应, GABA 受体主要有三类, GABA_A 受体、GABA_B 受体、GABA_C 受体, 其中 A 和 C 受体是离子型受体, 偶联氯离子通道, 被激活后可以使得氯离子内流, 从而导致细胞超极化; 而 B 受体是代谢型受体, 偶联 G 蛋白偶联受体, 抑制腺苷酸环化酶, 导致钾离子外流, 也使得细胞超极化。并且, GABA_A 受体还有 19 种亚型 ($\alpha 1 \sim 6$, $\beta 1 \sim 3$, $\gamma 1 \sim 3$, δ , ϵ , π , ψ , $\rho 1 \sim 3$)^[19,20]。截至目前, 多数电生理研究证实, 大多数临床常用的全身麻醉药可以直接激活 GABA_A 受体, 使得氯离子内流, 从而抑制神经元放电, 降低其兴奋性, 产生突触后抑制效应。

在 GABA 受体 α 亚单位基因定点突变大鼠的研究中发现, 苯二氮草类药物发挥镇静效应主要是通过 $\alpha 1$ 亚单位起作用, 而抗焦虑作用主要是通过 $\alpha 2$ 亚单位^[21]。与大部分苯二氮草类药物和 GABA_A 激动剂不同, 加波沙朵对 GABA_A 受体 $\alpha 1$, $\alpha 4$, δ 亚单位亲和力较低, 对 GABA_A 受体有部分激动作用。多数研究表明, 丙泊酚发挥其麻醉效应主要是通

过增加 GABA_A 偶联的氯离子电流^[22], 作用于 GABA_A 受体 β 亚单位, 其麻醉作用主要由 β 亚单位上 TM₂ 和 TM₃ 氨基酸序列调控。改变 GABA_A 受体 β_2 亚单位后, 可以使丙泊酚激活受体的量效曲线右移。在 GABA_A 受体 β_3 亚单位氨基酸点突变大鼠的研究中发现, 丙泊酚对大鼠有害刺激的抑制消失, 还有实验发现 β_2 、 β_3 点突变大鼠对丙泊酚麻醉作用降低。目前的研究结果显示虽然 α 亚单位对丙泊酚麻醉没有直接影响, 但是可改变丙泊酚对 GABA 的调节效能。TMN 核团神经元 GABA_A 受体也表达 α_1 亚型^[23], 提示主要作用于 GABA 受体的全麻药物也可能会通过作用于 α_1 亚单位直接抑制 TMN 神经元兴奋性, 从而发挥镇静催眠效应。

四、展望

自 20 世纪初睡眠通路的发现至今, 相关研究不断深入, 全身麻醉与睡眠之间的关系也越来越引起研究者的关注。现有证据表明, 不同的全麻药物可通过激活睡眠通路中关键的促睡眠核团或者抑制主要的促觉醒核团而发挥镇静催眠作用, 但具体的激活或抑制方式尚不明确。随着睡眠机制的逐步阐明, 细胞和分子生物学技术、神经电生理技术的不断完善, 相信全身麻醉与睡眠之间的关系将会进一步被阐明, 从而使全身麻醉机制的研究更为深入。

(袁杰 喻田)

参考文献

1. Tu Y, Yu T, Fu X Y, et al. Altered thalamocortical functional connectivity by propofol anesthesia in rats. *Pharmacology*, 2011, 88(5-6): 322-326.
2. Xie P, Yu T, Fu X, et al. Altered Functional Connectivity in an Aged Rat Model of Postoperative Cognitive Dysfunction: A Study Using Resting-State Functional MRI. *PloS one*, 2013, 8(5): e64820.
3. Voss, Logan, Jamie Sleight. "Monitoring consciousness: the current status of EEG-based depth of anaesthesia monitors." *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2007, 21(3): 313-325.
4. Sherin J E, Shiromani P J, McCarley R W, et al. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*, 1996, 271(5246): 216-219.
5. Saper C B, Fuller P M, Pedersen N P, et al. Sleep state switching. *Neuron*, 2010, 68(6): 1023-1042.
6. Hsieh K C, Gvilia I, Kumar S, et al. c-Fos expression in neurons projecting from the preoptic and lateral hypothalamic areas to the ventrolateral periaqueductal gray in relation to sleep states. *Neuroscience*, 2011, 188: 55-67.
7. Moore J T, Chen J, Han B, et al. Direct activation of sleep-promoting VLPO neurons by volatile anesthetics contributes

- to anesthetic hypnosis. *Current Biology*, 2012, 22(21): 2008-2016.
8. 吴畏, 王志华, 咎志等. 全身麻醉和睡眠的调节机制和功能间的联系与区别. *临床麻醉学杂志*, 2014, (1): 100-102.
9. Sallanon M, Denoyer M, Kitahama K, et al. Long-lasting insomnia induced by preoptic neuron lesions and its transient reversal by muscimol injection into the posterior hypothalamus in the cat. *Neuroscience*, 1989, 32(3): 669-683.
10. Lin J S, Hou Y, Sakai K, et al. Histaminergic descending inputs to the mesopontine tegmentum and their role in the control of cortical activation and wakefulness in the cat. *The Journal of neuroscience*, 1996, 16(4): 1523-1537.
11. Yanovsky Y, Schubring S R, Yao Q, et al. Waking action of ursodeoxycholic acid (UDCA) involves histamine and GABAA Receptor Block. *PloS one*, 2012, 7(8): e42512.
12. Mallick B N, Singh A. REM sleep loss increases brain excitability: Role of noradrenalin and its mechanism of action. *Sleep medicine reviews*, 2011, 15(3): 165-178.
13. Xiong M, Li J, Wang D, et al. Intra-ventrolateral preoptic nucleus injection of γ -aminobutyric acid induces sedation in rats. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 2012, 4(2): 94.
14. Franks N P. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nature Reviews Neuroscience*, 2008, 9(5): 370-386.
15. Nelson L E, Guo T Z, Lu J, et al. The sedative component of anesthesia is mediated by GABAA receptors in an endogenous sleep pathway. *Nature neuroscience*, 2002, 5(10): 979-984.
16. Vyazovskiy V V, Kopp C, Bösch G, et al. The GABAA receptor agonist THIP alters the EEG in waking and sleep of mice. *Neuropharmacology*, 2005, 48(5): 617-626.
17. Liu Y W, Li J, Ye J H. Histamine regulates activities of neurons in the ventrolateral preoptic nucleus. *The Journal of physiology*, 2010, 588(21): 4103-4116.
18. Liu Y W, Zuo W, Ye J H. Propofol stimulates noradrenalin-inhibited neurons in the ventrolateral preoptic nucleus by reducing GABAergic inhibition. *Anesthesia & Analgesia*, 2013, 117(2): 358-363.
19. Olsen R W, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ -aminobutyric acid (A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. *Pharmacological Reviews*, 2008, 60(3): 243-260.
20. 李肇端, 刘兴奎, 喻田. 全麻药物机制研究的几点新进展. *国际麻醉学与复苏杂志 ISTIC*, 2013, 34(3): 277-280.
21. Löw K, Crestani F, Keist R, et al. Molecular and neuronal

- substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science*, 2000,290(5489):131-134.
22. 张亚军,喻田. 谷氨酸受体与全身麻醉机制研究进展. *现代医药卫生*,2013,(11):1663-1665.
23. Sergeeva O A,Eriksson K S,Sharonova I N, et al. GABAA receptor heterogeneity in histaminergic neurons. *European Journal of Neuroscience*,2002,16(8):1472-1482.

全身麻醉主要包括四大要素:意识消失、反射抑制、镇痛以及肌肉松弛,其中意识消失是最具特征性的表现之一,而意识消失可改变觉醒和认知状态,通过探讨全身麻醉与睡眠-觉醒环路的关系能深入地揭示全麻机制^[1]。睡眠是一种觉醒降低的状态,而觉醒是由位于下丘脑、脑干以及基底前脑的核团被激活引起的。脑功能成像和脑电图(electroencephalogram, EEG)研究发现,全身麻醉意识消失与深睡眠之间有一定的相似性^[2]。毁损觉醒系统的局部区域,如蓝斑(locus caeruleus, LC)、结节乳头状核(tuberomammillary, TMN)以及基底前脑(basal forebrain, BF),可增强全身麻醉的效能^[3]。麻醉药是怎样介导和维持全身麻醉,这在药理学和神经科学领域都是一个很重大的难题,通过进一步探讨全身麻醉与睡眠-觉醒环路之间的关系能更加全面地解答此难题。此篇综述主要讨论全身麻醉与睡眠-觉醒环路的关系,并着重探讨五大类静脉麻醉药的神经机制和分子作用靶点。

一、全身麻醉意识消失的 EEG 模式以及与自然睡眠 EEG 的关系

全身麻醉维持期的 EEG 在不同阶段主要表现为四种模式。一期,即浅麻醉状态,EEG 以 β 波(13~30Hz)减少以及 α 波(8~12Hz)、 δ 波(0~4Hz)增多为特征性表现^[4]。二期,即中间状态,EEG 表现为 β 波减少以及 α 波、 δ 波增加,增加的 α 波和 δ 波类似于一期,且与三期出现的 EEG 模式有关^[4]。二期的 EEG 模式类似于三期,即 non-REM 睡眠(慢波睡眠)。三期处于麻醉程度较深的状态,EEG 以在 α 波和 δ 波之间散在分布平台期为特征性表现,即爆发性抑制模式。随着麻醉进一步加深,相继出现 α 波所需的时间延长,且 α 波和 β 波的振幅降低。外科手术时麻醉深度通常维持在二期或三期。四期是全身麻醉最重要的状态,EEG 出现等电位(完全平坦)。在神经外科手术期间,丙泊酚麻醉时出现等电位 EEG,这可起到大脑保护的作用。吸入麻醉药(乙醚、异氟烷)和静脉麻醉药(戊巴比妥、丙泊酚)介导的深麻醉期间,海马和额皮层的高频率(70~

100Hz)的 γ 波被抑制^[5]。

全身麻醉意识消失与慢波睡眠有一定的相似性。全身麻醉意识消失呈现特异的 EEG 模式,最常见的是随着麻醉程度的加深,低频率高振幅的波逐渐增多^[1]。睡眠周期可分为两种状态:快动眼(rapid-eye-movement, REM)睡眠和非快动眼(non-rapid-eye-movement, non-REM)睡眠,其中 REM 睡眠 EEG 表现为活跃的高频率低振幅节律,而 Non-REM 睡眠 EEG 表现为较高振幅较低频率的节律^[1]。觉醒状态时,新皮层 EEG 呈现同步破坏的波形,称之为低压快波活动(low-voltage fast activity, LVFA),包括高振幅的 γ 波(30~60Hz)。运动或活跃觉醒状态的实验动物,其海马 EEG 呈现出高振幅的 θ 波(4~10Hz)和 γ 波(30~100Hz)。

二、全身麻醉与睡眠之间的关系

(一) 全身麻醉意识消失与睡眠通路的关系

下丘脑视前区腹外侧核(ventrolateral preoptic, VLPO)是关键的促睡眠核团,VLPO 的绝大部分是 γ -氨基丁酸能(γ -amino butyric acid, GABA)神经元,其中去甲肾上腺素抑制型[(noradrenaline-inhibited type, NA(-))神经元]是主要的促睡眠神经元^[6]。在慢波睡眠期间,VLPO 内的 GABA 能神经元高表达 c-Fos,且毁损双侧 VLPO 后导致慢波睡眠减少且觉醒增加^[7]。VLPO 核团主要是抑制上行的觉醒环路引起 non-REM 睡眠,功能性毁损 VLPO 后觉醒时间延长,全身麻醉意识消失的能力降低^[7]。电生理研究提示,丙泊酚和异氟烷麻醉后 VLPO 的 c-Fos 活性增强,毁损 VLPO 后致丙泊酚和异氟烷致意识消失的效能降低,说明 VLPO 参与全身麻醉致意识消失过程^[7,8]。丙泊酚麻醉时,促睡眠的 NA(-)神经元激活,NA(-)神经元释放至促觉醒核团 TMN 的 GABA 增多,使得 TMN 释放至皮层的谷氨酸减少,最终导致意识消失^[6]。

(二) 全身麻醉复苏与觉醒通路的关系

大脑内主要的促觉醒通路包括:乙酰胆碱能觉醒通路、组胺能觉醒通路、去甲肾上腺素能觉醒通路、多巴胺能觉醒通路和阿立新能觉醒通路,且促觉醒通路为麻醉复苏提供

了理论依据。

离体电生理研究提示,丙泊酚致意识消失过程中,乙酰胆碱能 M1 受体参与其中^[9]。TMN 和 LC 是关键的促觉醒核团,其中 TMN 内主要是组胺能神经元,LC 内主要是去甲肾上腺素能神经元^[7]。丙泊酚降低 TMN 神经元内 c-Fos 的表达,说明 TMN 神经元的活性被 GABA 能麻醉药降低^[7]。另外,GABA_A受体阻滞剂 gabazine 注入 TMN 后,减少了丙泊酚致意识消失的持续时间^[3];毁损 TMN 的组胺能神经元后,异氟烷麻醉导致的意识消失效应增强^[3]。光遗传学研究提示,激活 LC 的去甲肾上腺素能神经元后,异氟烷麻醉的 EEG 被激活^[10]。右美托咪啶抑制 LC 后,作用于内源性 non-REM 促睡眠通路发挥镇静作用^[11]。文献报道,激活胆碱能觉醒通路和多巴胺觉醒通路后能使全麻动物从意识消失过程中苏醒^[12]。相反,发作性嗜睡患者(缺乏阿立新能促觉醒神经元导致睡眠紊乱)相对于正常组而言,从全身麻醉复苏的过程异常的缓慢,且缺乏阿立新能神经元的大鼠研究也得到相类似的结论^[13]。

三、改变觉醒的静脉麻醉药物的神经机制以及分子作用靶点

改变觉醒的五大类静脉麻醉药:γ-氨基丁酸 A 型(gamma-amino butyric acid type A, GABA_A)受体激动剂,N-甲基天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂,阿片受体激动剂,α2 受体激动剂以及多巴胺(dopamine, DA)受体拮抗剂^[14]。

(一) GABA_A受体激动剂

GABA_A受体激动剂类麻醉药(丙泊酚、硫喷妥钠和依托咪酯)有镇静和意识消失的作用,小剂量导致镇静,大剂量导致意识消失。从分子水平而言,GABA_A受体广泛分布于中枢神经系统,是 GABA 能麻醉药主要的分子作用靶点。全身麻醉导致 GABA 抑制性增强,使大片脑区失活,从而导致意识消失;丙泊酚可增强皮层 GABA 能的传递,增强觉醒中心的抑制性投射,从而导致意识消失^[1]。位于皮层的椎体神经元接受胆碱能,单胺能以及阿立新能觉醒通路的兴奋性传入,以及局部中间神经元的抑制性信号传入^[14]。另外,电生理研究和功能磁共振成像研究为全身麻醉致意识消失的机制也提供了支持证据^[15-17]。

全麻诱导时,全麻药物快速作用于呼吸中枢(脑桥、脊髓)和觉醒中枢(脑桥、中脑、下脑、基底前脑)的 GABA 能神经元。GABA 能麻醉药作用于腹侧延髓控制呼吸的网络的 GABA_A型中间神经元后,可能导致窒息。丙泊酚导致肌肉松弛可能是由于丙泊酚作用于位于脊髓、脑桥网状核和脊髓网状核的 GABA 能环路,这些区域控制着抗重力肌^[1]。

(二) NMDA 受体拮抗剂

NMDA 受体是突触后兴奋性神经递质谷氨酸离子型受体,氯胺酮优先与 NMDA 受体结合,产生激活的 EEG 模式^[1]。氯胺酮改变觉醒也是通过与抑制性 GABA 能中间神

经元上的 NMDA 受体结合引起的。通过选择性地下调 GABA 能的抑制性,氯胺酮去抑制椎体神经元,导致包含有众多脑区异常的兴奋从而改变觉醒状态。在氯胺酮麻醉下,椎体神经元的活性增加也能解释活跃的 EEG 模式、增加的大脑代谢率以及大脑血流量^[1]。

(三) 阿片受体激动剂

阿片类药物(芬太尼、瑞芬太尼)的主要作用是镇痛以及在全麻过程中用于维持意识消失的辅助用药,其主要分子靶点是 μ、κ 和 δ 受体。因为抑制疼痛过程会导致觉醒降低,而阿片类药物有镇痛以及抗伤害性感受的作用。阿片类药物还可通过抗胆碱能作用改变觉醒状态。觉醒期间,背外侧被盖核(lateral dorsal tegmental nucleus, LDT)和脑桥脚被盖核(pedunculopontine tegmental nucleus, PPT)的乙酰胆碱能神经元激活脑桥旁正中网状结构(medial pontine reticular formation, mPRF)和丘脑^[18]。mPRF 释放兴奋性神经递质谷氨酸输入到丘脑后,丘脑传递兴奋性信号至皮层;与此同时,BF 释放兴奋性胆碱能信号至皮层^[19]。芬太尼通过降低 mPRF 的乙酰胆碱从而降低觉醒,而吗啡通过抑制 LDT、mPRF 和 BF 神经元的活性从而降低觉醒^[18]。

(四) α2 受体激动剂

右美托咪定是 α2 肾上腺素受体激动剂,有镇静催眠作用,但与 GABA_A激动剂导致的镇静效应有所差异,应用右美托咪定的患者易唤醒且几乎没有呼吸抑制现象。行为学研究提示,右美托咪定主要作用于 LC 神经元上的 α2 受体改变觉醒状态。研究提示,在觉醒期间,LC 释放去甲肾上腺素抑制性调节下丘脑的视前区(preoptic area, POA)^[19];LC 还释放肾上腺素兴奋性调节 BF,丘脑的板内核和皮层^[19]。POA 神经元释放 GABA 和加兰肽抑制性调节上行的中脑觉醒中心、脑桥上部和下丘脑,因此抑制 POA 区域会导致觉醒^[19]。睡眠启动后,LC 被抑制,其释放去甲肾上腺素抑制性调节 POA 末端,POA 激活后,POA 内 GABA 能神经元和加兰肽神经元抑制上行觉醒中心^[20],这可能是启动 non-REM 睡眠的机制。右美托咪定导致 LC 释放的去甲肾上腺素降低对 POA 去抑制。因此,去抑制的 POA 抑制上行觉醒通路,阻断兴奋性信号输入至 BF、丘脑的板内核和皮层,从而导致镇静^[13]。

(五) DA 受体拮抗剂

DA 拮抗剂(氟哌啶醇)可用于麻醉辅助药,但单独使用此类药物来作为麻醉镇静效果是不够的。DA 受体主要可以分为两大类:D1 类(D1、D5),D2 类(D2、D3、D4)。这五类 DA 受体都是 7 次跨膜的 G-蛋白偶联受体,D1 受体通过激活 G-蛋白后刺激了环状腺苷酸复合物;相反,D2 受体通过激活 G 蛋白抑制性调节导致抑制了环状腺苷酸复合物形成,抑制钙电流,激活受体门控性钾通道。研究提示,激活 DA 觉醒通路会使动物从全麻过程中苏醒,而抑制 DA 觉醒通路会延长全麻动物的苏醒时间^[12]。因此,DA 拮抗剂产生镇静效应与此相关。

四、总结和展望

本综述主要概括了全身麻醉与睡眠-觉醒环路的关系,主要包括以下几方面:全身麻醉意识消失与自然睡眠的 EEG 模式具有一定的相似性;全身麻醉意识消失时,促睡眠的 VLPO 神经元活性增加,而促觉醒的 TMN 和 LC 神经元活性降低;大脑内主要的促觉醒通路参与了全身麻醉复苏过程。通过分析五类改变觉醒状态的静脉麻醉药,总结了药物的特异性神经环路和分子作用靶点。总而言之,通过探讨全身麻醉意识消失与睡眠-觉醒环路之间的关系,能更深入地揭示全麻机制,为开发临床新药提供新思路。

(钱坤 喻田 刘兴奎)

参考文献

- Brown E N, Lydic R, Schiff N D. General anesthesia, sleep, and coma. *The New England journal of medicine*, 2010, 363 (27): 2638-2650.
- Mashour G A. Cognitive unbinding: a neuroscientific paradigm of general anesthesia and related states of unconsciousness. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2013, 37 (10 Pt 2): 2751-2759.
- Leung L S, Luo T, Ma J, et al. Brain areas that influence general anesthesia. *Progress in neurobiology*, 2014, 122: 24-44.
- Feshchenko V A, Veselis R A, Reinsel R A. Propofol-induced alpha rhythm. *Neuropsychobiology*, 2004, 50 (3): 257-266.
- Tai Sk M J, Leung Ls. Medial Septal Cholinergic Neurons Modulate Isoflurane Anesthesia. *Anesthesiology*, 2014, 120 (2): 392-402.
- Liu Y W, Zuo W, Ye J H. Propofol stimulates noradrenalin-inhibited neurons in the ventrolateral preoptic nucleus by reducing GABAergic inhibition. *Anesthesia and analgesia*, 2013, 117 (2): 358-363.
- Nelson L E, Guo T Z, Lu J, et al. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. *Nature neuroscience*, 2002, 5 (10): 979-84.
- Moore J T, Chen J, Han B, et al. Direct activation of sleep-promoting VLPO neurons by volatile anesthetics contributes to anesthetic hypnosis. *Current biology: CB*, 2012, 22 (21): 2008-2016.
- Zhang Y, Y T, Qian K. Muscarinic M1 Receptors Regulate Propofol Modulation of GABAergic Transmission in Rat Ventrolateral Preoptic Neurons. *J Mol Neurosci*, 2014, Oct 8. [Epub ahead of print].
- Kim K H. Safe Sedation and Hypnosis using Dexmedetomidine for Minimally Invasive Spine Surgery in a Prone Position. *The Korean journal of pain*, 2014, 27 (4): 313-320.
- Vizuete J A, Pillay S, Ropella K M, et al. Graded defragmentation of cortical neuronal firing during recovery of consciousness in rats. *Neuroscience*, 2014, 275: 340-351.
- Alkire Mt M J, Hahn El, Trivedi An. Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat. *Anesthesiology*, 2007, 107 (2): 264-272.
- Kelz M B, Sun Y, Chen J, et al. An essential role for orexins in emergence from general anesthesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105 (4): 1309-14.
- Brown E N, Purdon P L, Van Dort C J. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annual review of neuroscience*, 2011, 34: 601-628.
- Xie P, Yu T, Fu X, et al. Altered functional connectivity in an aged rat model of postoperative cognitive dysfunction: a study using resting-state functional MRI. *PloS one*, 2013, 8 (5): e64820.
- Zhang Y, He J C, Liu X K, et al. Assessment of the effect of etomidate on voltage-gated sodium channels and action potentials in rat primary sensory cortex pyramidal neurons. *European journal of pharmacology*, 2014, 736: 55-62.
- Zhang Y, Wang C, Zhang Y, et al. GABAA receptor in the thalamic specific relay system contributes to the propofol-induced somatosensory cortical suppression in rat. *PloS one*, 2013, 8 (12): e82377.
- Lydic R B H. Sleep, anesthesia, and the neurobiology of arousal state control. *Anesthesiology*, 2005, 103 (6): 1268-1295.
- Franks N P. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nature reviews Neuroscience*, 2008, 9 (5): 370-386.
- Saper C B, Fuller P M, Pedersen N P, et al. Sleep state switching. *Neuron*, 2010, 68 (6): 1023-1042.