

国家麻醉学专业继续医学教育教材

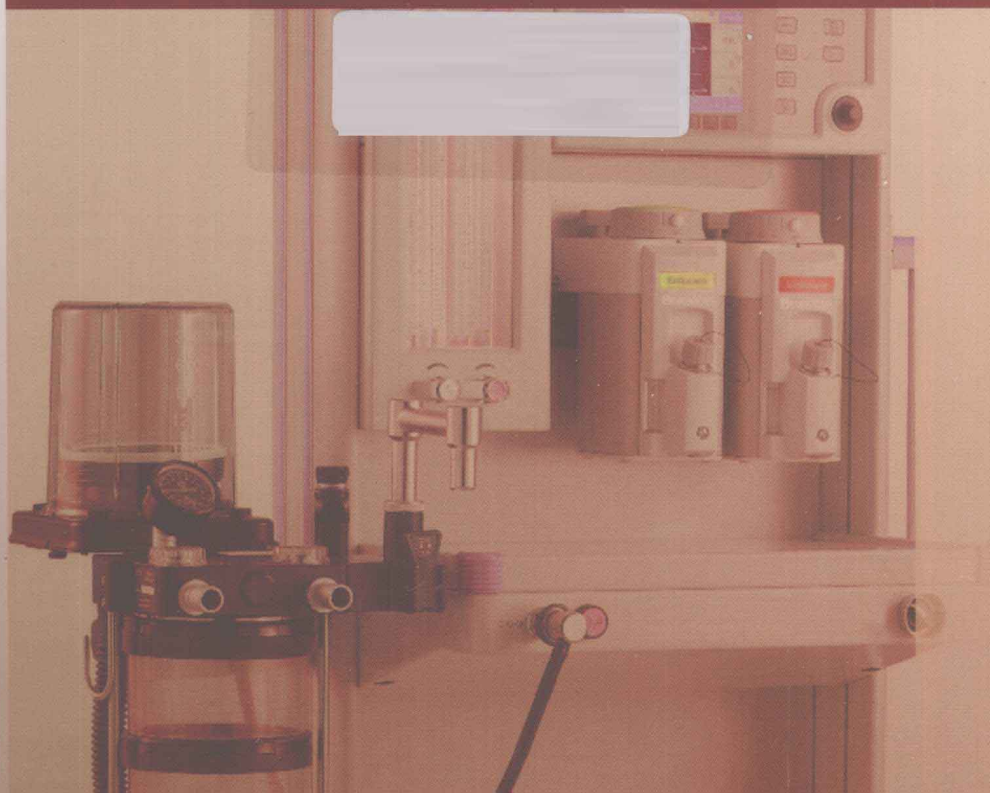
2013 麻醉学新进展

ADVANCES IN
ANESTHESIOLOGY
— 2013 —

主 编 邓小明 姚尚龙 曾因明
副主编 刘 进 岳 云 李文志 古妙宁 严 敏



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



2013 汉字新进展

《说文解字》是研究汉字的重要工具书，也是研究中国文字学的重要著作。本书以《说文解字》为基础，结合现代文字学研究成果，对汉字的起源、演变、结构、意义等方面进行了系统的梳理和总结。

本书共分八章，第一章为绪论，第二章至第八章分别介绍了汉字的起源、演变、结构、意义、使用等方面的内容。本书语言通俗易懂，图文并茂，是广大读者了解汉字、学习汉字的重要读物。

（作者姓名）



国家麻醉学专业继续医学教育教材

2013 麻醉学新进展

ADVANCES IN ANESTHESIOLOGY 2013

主 编 邓小明 姚尚龙 曾因明

副 主 编 刘 进 岳 云 李文志
古妙宁 严 敏

主编秘书 邹文漪 倪 文

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

2013 麻醉学新进展/邓小明等主编. —北京:人民
卫生出版社, 2013.3

ISBN 978-7-117-17002-4

I. ①2… II. ①邓… III. ①麻醉学-进展-中国-
2013 IV. ①R614

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 030654 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!

2013 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: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 38

字 数: 1460 千字

版 次: 2013 年 3 月第 1 版 2013 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17002-4/R·17003

定 价: 130.00 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销售中心联系退换)

主要作者

(以姓氏汉语拼音为序)

卞金俊 曹 红 曹君利 柴小青 陈昆洲 陈国忠 陈向东 陈新忠
程宝莉 邓小明 董海龙 董振明 段满林 方向明 冯智英 傅志俭
皋 源 葛衡江 古妙宁 顾健腾 郭曲练 郭向阳 韩如泉 杭燕南
何 锟 何并文 侯 炯 胡兴国 黄文起 嵇富海 姜 虹 蒋宗滨
金孝炬 景 亮 连庆泉 罗朝志 罗佛全 鲁开智 鲁显福 李 洪
李 军 李金宝 李双玲 李文献 李文志 林 函 林财珠 刘 进
刘 宿 刘红亮 刘怀琼 刘克玄 刘学胜 马武华 缪长虹 闵 苏
欧阳文 欧阳葆怡 欧阳铭文 郗文斌 孙建良 余守章 施 冲
陶 军 田国刚 屠伟峰 王 夔 王东信 王国林 王海云 王建光
王儒蓉 王秀丽 武庆平 项红兵 肖金仿 熊源长 徐国海 徐美英
徐铭军 徐世元 许 华 许学兵 薛富善 鄢建勤 严 敏 杨拔贤
杨天德 易 斌 于泳浩 岳 云 曾维安 曾因明 张励才 张良成
张蓬勃 张文胜 张宗旺 张 野 招伟贤 赵为禄 赵砚丽 钟河江
朱科明 祝胜美 左云霞

参编人员 (以姓氏汉语拼音为序)

包睿 薄禄龙 蔡月娇 陈兵 陈博 陈辉 陈倩 陈勇
陈东泰 陈红光 陈红芽 陈万坤 陈兴东 程怡 程智刚 崔昕龙
杜雪芳 段家祥 段开明 邓希锦 杜晶 方卫平 封英 符强
高玮 高雅静 耿晓娟 顾强 韩焕芝 何慧娟 侯金超 胡蓉
胡艳 胡宝吉 华宁 黄焜 黄立宁 黄清华 黄文广 姜小敢
蒋婧妍 蒋永泼 雷珊 梁栋 刘鹤 刘劲 刘力 刘翔
刘宏伟 刘家欣 刘美军 刘卫峰 刘晓军 刘亚杰 黎娜 黎平
李晨 李洪 李晶 李玲 李梅 李偲 李茜 李毅
李芸 李兵达 李瑞平 李双双 李晓强 李星寰 李艳荣 李艳珍
李云胜 卢波 鲁卫华 吕娟 马千 马雷雷 米颖 磨凯
莫雪莹 倪诚 倪文文 甯交琳 潘鹏 裴东杰 钱敏 钱怡玲
秦承伟 余慧钰 宋胜文 孙梅 谭玲 谭义文 唐靖 陶天柱
田毅 万小健 王斌 王彤 王意 王芝 王春光 王惠清
王世玉 王素华 王文健 王喜梅 王云姣 魏桂花 温洪 温仕宏
吴川 吴朋 吴德华 吴黄辉 吴婷婷 谢克亮 谢婉丽 解群
解淑灿 熊波 熊军 徐旷 徐树华 闫婷 闫巍巍 杨丽娜
杨明媛 杨万超 姚溪 姚玉笙 叶靖 易婷婷 于水 余慧珏
余树春 袁碧英 张兵 张凯 张勤 张松 张旭 张国强
张茜茜 张熙哲 张兴彩 张秀丽 张旭彤 张旭宇 张云翔 周芳
周军 周俊 周林 周曼 周阳 周来影 曾凯 曾秋婷
曾睿峰 赵怡 赵贤元 钟寅波 邹望远

前言

自2006年4月《麻醉学新进展》首次与广大同道见面以来,至今已有7个年头了。7年里,我们共完成了5辑《麻醉学新进展》的编写,总字数约700万字。这其中得到了国内麻醉界诸多前辈、专家与同仁一直以来极大的关心、支持和帮助,在此我们表示真诚的感谢!

编写之初,我们对《麻醉学新进展》内容上的定位是反映国内外麻醉学的最前沿进展,满足广大麻醉学同道、特别是基层麻醉医师“求新和超越”的发展需求,成为麻醉学经典教科书之外的有益补充。7年来,我们坚持了本系列书籍反映麻醉学“新理论、新技术、新疗法和新观念”以及对以往理论和观点“再认识、再提高”的初始编写目的和内容定位;数百万文字里,从临床工作到科研进展,系统地阐述了近年麻醉学发展中所关注的热点、难点以及最新研究成果。每两年出版一次的《麻醉学新进展》已成为广大麻醉工作者的案头书、各级麻醉科带头人的参考书、麻醉相关专业研究生的必读书,得到了业内同行的广泛认同和热烈反响。这是对参与编写的麻醉学前辈、专家学者、工作人员最大的肯定和回报!

在最新一辑的《2013 麻醉学新进展》里,我们又邀请了目前国内外在临床和科研方面颇有建树的90余位专家亲自执笔,从麻醉学基础、临床监测、临床麻醉、危重病医学、疼痛诊疗学、麻醉学科建设等6个方面,以提高患者围术期安全性和舒适度、解除患者急慢性疼痛、掌握麻醉学基础研究动态、改进麻醉科管理为主线,组织了100余篇专题文章呈现给广大读者。这些文章中,有的专题延续了前几辑的内容,但又补充了较多进展;有的专题更换了撰写人,从新的角度予以阐述;有的专题是我们根据当前热点,专门约稿而成;不少作者的文中阐述了自己多年的研究结果及临床经验。全书仍保持一贯作风,既有对“新知”的介绍,又有对“旧念”的更新,相信本辑也会如前4辑一样,带给广大读者新的知识和新的思考。

在本书完成之际,我们要感谢为本书赐稿的每一位作者,感谢10多位专家教授在百忙中专程来上海对稿件进行了认真细致的选择与校阅,感谢为本书的组织、校对等工作付出大量辛勤劳动的上海长海医院麻醉科倪文教授以及邹文漪、范晓华、杨涛、孟岩等同志,最后要感谢人民卫生出版社的编辑们,他们在短时间内为高质量地完成该书编辑出版工作作出了巨大奉献。

由于本书内容庞杂、编写时间紧迫、审校人员众多,难免存在诸多不足、疏漏之处,敬请同道不吝赐教、批评指正!

邓小明 姚尚龙 曾因明

2013年1月

目 录

I 麻醉学基础

1. 神经科学世纪之问——全麻药物机制研究的否定之路 (董海龙) 3
2. 全身麻醉药对中枢神经系统的远期损害 (罗佛全 赵为禄 胡艳 李兵达) 7
3. 负调控因子在学习记忆中的意义 (赵为禄 张勤 罗佛全) 12
4. 缰核参与感觉及情感调控的研究进展 (张松 曹君利) 17
5. NMDA 对神经元毒性可调性机制的研究进展 (黄立宁 董振明) 20
6. 麻醉与肿瘤的研究进展 (陈东泰 曾维安) 25
7. 术期因素与肿瘤免疫 (陈万坤 缪长虹) 31
8. 急性脑缺血对机体免疫系统的影响 (李茜 陈兴东 段满林) 38
9. 可溶性晚期糖基化终产物受体与心脏术后急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (米颖 欧阳铭文) 42
10. 酸敏感离子通道研究进展 (高玮 段满林) 46
11. 脊髓背角 NMDA 受体和 GABA_B 受体相互作用的研究进展 (吴川 王秀丽) 50
12. 远端缺血处理脑保护的发展史及研究机制 (李玲 莫雪莹 王云蛟 程智刚 郭曲练) 54
13. 瘙痒机制:麻醉学又一研究新热点 (项红兵) 59
14. 疼痛的表观遗传机制与转化医学研究 (鲁显福) 64
15. 负性共刺激分子与脓毒症免疫抑制 (薄禄龙 李金宝 邓小明) 68
16. 脓毒症发病机制和分子靶向治疗的新视野:SphK1/S1P/S1PR 途径 (程宝莉 侯金超 顾强 方向明) 74
17. 阳离子抗菌肽在脓毒症中作用的研究进展 (宋胜文 张凯 方向明) 78
18. 预处理及后处理抗肠缺血/再灌注损伤的研究
进展 (刘克玄 黄文起 李云胜 温仕宏 李毅 刘卫峰 张旭宇 李偲 周军 姚溪 刘家欣) 82
19. LPS 信号通路与 EGFR 信号通路相互关联的研究进展 (唐靖 古妙宁) 86
20. TLR4 在继发性急性肺损伤发病机制中的作用 (胡蓉 姜虹) 91
21. 氢气对组织器官保护作用的最新进展 (黄清华 罗朝志) 96
22. 医用臭氧神经毒性分子机制的初步探讨 (李芸 傅志俭) 100
23. 氢气对肺损伤的保护效应及其机制研究进展 (陈红光 谢克亮 韩焱芝 于泳浩) 104
24. 富氢液对缺血再灌注损伤的保护作用及研究进展 (曾秋婷 段满林) 108
25. 活性氧自由基的信号转导作用及其对神经发生的调节 (雷珊 张蓬勃) 111
26. IRE1-XBP1 信号转导通路与自然免疫功能调控的研究进展 (钟河江 杨天德) 114
27. 程序性坏死的分子调控机制 (谢婉丽 王惠清 武庆平) 118
28. 病理状态对麻醉药物预/后处理心肌保护作用的影响 (王斌 张野) 122
29. 阿片受体激动剂与心肌保护作用的研究进展 (谭义文 田毅 田国刚) 126
30. Nr2f 在肺部疾病中作用的研究进展 (段家祥 甯交琳 鲁开智) 130

31. 锌在缺血和药物预处理心肌保护中作用的研究进展 (易婷婷 李洪 杨天德) 134
32. 细胞接触性增殖抑制的信号通路在血管重塑性疾病中的调控作用机制的研究进展 (袁碧英 易斌 鲁开智) 138
33. 右美托咪啶对脑内炎症的影响及可能机制 (嵇富海 蔡月娇) 142
34. 右美托咪啶对中枢神经系统作用的研究进展 (熊波 缪长虹) 145
35. 右美托咪啶对机体各器官的作用与影响 (陈倩 顾健腾 鲁开智) 149
36. 丙泊酚对神经干细胞发育的调控作用 (高雅静 林函 连庆泉) 152
37. 紧密连接影响血管通透性信号通路的研究 (张兴彩 武庆平) 156
38. 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) 160
39. 术后认知功能障碍与炎症反应关系的研究现状 (何慧娟 王彤 王意 段开明 欧阳文) 163
40. 多聚 ADP 核糖聚合酶-1 在神经系统疾病中的研究进展 (刘宏伟 华宁 于泳浩) 168
41. 高迁移率族蛋白 B1 调节自噬在神经退行性疾病的作用研究进展 (周俊 马千 曹红 李军) 171
42. 线粒体转录因子 A 研究进展 (何锐) 175
43. HPS 分子机制的研究进展 (王芝 易斌 鲁开智) 178
44. 信号转导与转录活化蛋白 STAT3 在神经干细胞发育中的影响 (刘劲 林函) 181
45. 疼痛相关的基因多态性研究进展 (张良成) 185
46. 自噬,神经退行性疾病与术后认知功能障碍 (黎平 闵苏) 189
47. 氯胺酮抗抑郁作用进展 (李晶 陈向东) 193
48. 施万细胞在神经病理性疼痛中的作用 (魏桂花 左云霞 刘进) 196
49. HCN 离子通道与疼痛的研究进展 (赵怡 陈向东) 200
50. TRPV1 受体和疼痛的研究 (张茜茜 张文胜) 203
51. K_{ATP} 通道参与痛觉调控的研究进展 (张秀丽 张励才) 206
52. 中脑腹侧被盖区多巴胺系统参与慢性疼痛的研究进展 (李晨 曹君利) 209
53. HCN 通道特征及其在疼痛中的研究进展 (刘美军 曹君利) 212
54. 电压门控型钠通道 1.7 和 1.3 与疼痛 (闫巍巍 张励才) 216
55. 神经病理性疼痛持续化与慢化的解剖学基础及其分子
机制 (张励才 鲁显福 周芳 刘鹤 张宗旺 秦承伟 梁栋 杜晶 耿晓娟 王素华 吴婷婷 王春光) 221
56. 神经病理性疼痛蛋白质组学研究进展 (邹望远 郭曲练) 226
57. PI3K-Akt-mTOR 信号转导通路与病理性疼痛的研究进展 (李双双 许华) 233
58. 神经病理性疼痛中脊髓小胶质细胞活化的分子机制 (卢波 孙建良) 237
59. JAKs-STATs 信号通路与神经病理性疼痛 (周林 李军 曹红) 241
60. 胆碱受体异质化对危重病患者肌松药药效学影响的机制研究 (刘力 闵苏) 245

II 临床监测

61. 脑电双频谱指数监测:进展与争议 (陈勇 余守章 许学兵) 251
62. 光电容积脉搏波用于全麻镇痛监测的研究进展 (封英 陈新忠) 255
63. 连续性无创血红蛋白监测的临床应用及进展 (李艳荣 曾睿峰 连庆泉) 259
64. 术中神经电生理监测在脊柱手术中的应用 (于水 严敏) 262

III 临床麻醉

65. 褪黑素对麻醉手术后神经保护作用的研究进展 (刘亚杰 倪诚 周阳 钱敏 郭向阳) 269
66. 困难气道处理 ABS 安全快捷流程 (马武华) 274
67. 气管插管深度的判断 (王文健 王儒蓉) 278
68. 视频喉镜应当替代直接喉镜吗? 正反两方面的辩论 (薛富善 程怡) 281
69. 成年患者紧急经皮气道的设备与策略 (薛富善 崔昕龙 程怡 李瑞平 熊军) 286

70. 全麻期间机械通气的策略	(杨拔贤)	300
71. 单肺通气的通气策略进展	(张熙哲 杨拔贤)	303
72. 损伤控制:创伤救治与麻醉处理的重要原则	(葛衡江)	306
73. 新型气体信号分子——氢气:最新进展及医学应用前景	(谢克亮 王国林 于泳浩)	315
74. 手术和麻醉对患者远期预后的影响	(卞金俊 万小健 邓小明)	321
75. 局麻药神经毒性的研究进展	(吴黄辉 陈国忠)	327
76. 小儿困难气管插管的处理	(程怡 薛富善 李瑞平 崔昕龙 王世玉)	332
77. 儿童快速顺序诱导插管临床进展	(李星寰 李晓强 左云霞)	341
78. 小儿肺隔离技术的应用进展	(叶靖 张国强 欧阳葆怡 古妙宁)	347
79. 小儿气道异物麻醉:现状与挑战	(张旭 李文献)	353
80. 超声引导下腹横肌平面神经阻滞在小儿麻醉中的应用	(王雯 谭玲 姚玉莹)	356
81. 瑞芬太尼在小儿的临床应用	(黄文广 曾睿峰 连庆泉)	360
82. 右美托咪啶与小儿癫痫外科	(孙梅 施冲)	366
83. 病理状态与麻醉剂介导的心脏保护作用的研究进展	(马雷雷 严敏)	370
84. 严重脓毒症和脓毒性休克患者的麻醉处理	(胡兴国 张云翔)	374
85. 围手术期液体治疗制剂研究进展	(胡宝吉 许华)	384
86. 围手术期液体治疗策略进展	(鲁显福 曾因明)	388
87. 围手术期目标导向液体治疗研究新进展	(曾凯 李艳珍 林财珠)	392
88. 围手术期高血糖研究进展	(潘鹏 邓希锦 李文志)	397
89. 从如何合理用血到患者血液管理	(徐国海 余树春)	404
90. 神经外科唤醒麻醉新进展	(王海云 王国林 于泳浩)	408
91. 高碳酸血症对中枢神经系统的作用	(刘翔 杨万超 周曼 张兵 李文志)	412
92. 肥胖患者静脉麻醉药剂量应用进展	(磨凯 徐世元)	416
93. 急性创伤性休克凝血病的研究进展	(刘宿 刘怀琼)	420
94. 肝移植术中乳酸代谢及电解质变化的研究进展	(肖金仿 刘晓军)	425
95. 内镜手术灌注液吸收与麻醉管理	(蒋婧妍 李军)	429
96. 脊麻-硬膜外联合麻醉剖宫产低血压原因分析	(徐世元)	432
97. 血小板减少产妇剖宫产的麻醉选择和处	(徐铭军)	435
98. 瘢痕子宫剖宫产麻醉的几个问题	(柴小青 陈昆洲)	438
99. 超声引导下血管穿刺国际循证建议解读	(胡宝吉 薄禄龙 李金宝 邓小明)	442
100. 腹主动脉球囊阻断技术的应用范围及效果评价	(钟寅波 严敏)	448
101. 麻醉与眼内压的研究进展	(杜雪芳 徐树华 赵砚丽)	451
102. 全身麻醉或硬膜外麻醉对萘环类药物化疗患者心肌影响的研究进展	(余慧珏 何并文)	454
103. 右美托咪啶在清醒开颅手术中的应用	(倪文文 李金宝)	460
104. 拔管后喘鸣的预防和治疗策略	(陈辉 解群 朱科明)	464
105. 术后尿潴留的临床研究进展	(陶天柱 薄禄龙 李金宝 邓小明)	467
106. 阿片类药物诱发5-羟色胺综合征——麻醉医师不可忽视的问题	(姜小敢 鲁卫华 金孝炬)	473
107. 术后认知功能障碍研究相关的神经心理学概念	(黎娜 侯炯)	478

IV 危重病医学

108. 国际拯救严重脓毒症运动10年回顾:停止还是前行?	(景亮)	485
109. ARDS的新定义与机械通气策略	(李双玲)	488
110. 严重感染和感染性休克患者液体复苏的胶体液选择	(闫婷 王东信)	493
111. 急性肺损伤临床监测及预测的研究进展	(陶军)	496
112. 后抑肽酶时代抗纤溶的困惑与展望	(招伟贤)	501
113. 肺切除术患者围手术期房颤的研究进展	(赵贤元 皋源 杭燕南)	508

114. 脓毒症相关高胆红素血症的研究进展 (吴德华 徐美英) 513

V 疼痛诊疗学

115. 布托啡诺与其他阿片类药物的联合应用 (蒋永波 张旭彤 李军) 519
116. 吸烟与疼痛:从基础到临床研究进展 (张宗旺 傅志俭) 522
117. 雌激素及其受体参与疼痛调控的研究进展 (钱怡玲 曹君利) 527
118. 镇痛/伤害性刺激平衡指数:应用心率变异性分析评价镇痛程度 (杨丽娜 温洪 岳云) 531
119. 术后镇痛对肿瘤患者围手术期免疫功能的影响 (陈博 刘红亮) 534
120. 腹横肌平面阻滞在腹部手术后镇痛中的应用 (陈红芽 徐铭军) 538
121. 围手术期镇痛方式选择与开胸术后慢性疼痛 (徐旷 李梅 祝胜美) 545
122. 新生儿手术后镇痛临床进展 (黄焜 李晓强 左云霞) 549
123. 神经病理性疼痛诊断与治疗进展 (吕娟 熊源长) 553
124. 带状疱疹后遗神经痛的病理生理及治疗策略 (裴东杰 周来影 王喜梅 程智刚 王云姣 郝建勤 郭曲练) 557
125. 超声引导下的神经阻滞技术在颈腰痛疾病中的应用进展 (解淑灿 王建光) 561
126. 痛性糖尿病神经病变的诊治进展 (包睿 熊源长) 564
127. 鞘内药物输注系统用于癌痛治疗时患者和药物的选择 (冯智英) 569
128. 骨质疏松症疼痛的治疗新进展 (符强 蒋宗滨) 573
129. 加巴喷丁和普瑞巴林用于治疗外科手术后疼痛的研究进展 (杨明媛 韩如泉) 577

VI 麻醉学科建设

130. 我国医院麻醉科开展疼痛诊疗工作的思考 (曾因明) 583
131. 加强麻醉科住院医师规范化培训中的自身安全教育 (刘翔 杨万超 周曼 张兵 李文志) 585
132. 麻醉专业住院医师专业素质培训及课程设想 (刘学胜 鲁显福 方卫平) 588
133. 麻醉科在加速患者术后康复过程中的作用与地位 (郝文斌 屠伟峰) 591
134. 模拟临床危机事件的情景模式在麻醉科住院医师教学中的研究进展 (吴朋 刘宿) 597

I

麻醉学基础

1. 神经科学世纪之间

——全麻药物机制研究的否定之路

1846年乙醚被成功应用于手术麻醉后,才真正诞生了现代意义上的手术外科学。在其后的100多年间,各类新型吸入麻醉药物相继诞生。时至今日,全球每年有近2亿人接受不同类型的手术治疗,其中的绝大多数都需要使用全麻药物。然而,全麻药物,尤其是吸入麻醉剂如何发挥麻醉效应,如何实现可逆性意识消失(loss of consciousness, LOC)却一直未得到合理解释。这一问题不仅在麻醉学界,同时也已成为神经科学界一个备受关注的研究课题。2005年Science杂志更是将“全麻药的作用原理?”列入了125个当今科学界亟待解决的重要科学问题之一,并指出解决这个问题的艰巨性:“科学家正在研究麻醉药物对单个神经元的作用,但是探索麻醉药物如何引起意识的消失将会十分困难”。同时,由于全麻及其觉醒机制又与睡眠、意识形成、生物节律周期等多种神经功能密切相关,因此揭示其机制将对神经科学领域的其他功能研究起到深远影响。正如Nature杂志综述中所说:理解全麻药物作用的分子机制是神经科学领域的关键科学问题。160余年来,科学家对全麻机制的探索与发现,是在不断否定前人论断与理论基础之上,不懈求索之路。

一、非特异性学说——“一元论”世纪

在1942年之前,医学界所实施的外科操作必然伴随着剧烈的疼痛,因此无法成为一种主流的医学模式。在19世纪当乙醚、氯仿等吸入性麻醉剂的麻醉作用相继发现之后,有关全麻药物作用机制的探索就一直是麻醉学和神经科学工作者关注的重点。先后曾有近百种学说被提出,这些学说基本倾向于将全麻药物的作用机制归因于单一因素,其中以“脂质学说”为代表的“非特异性学说”最为经典,也称为Meyer-Overton一元学说。这一学说自提出后,一直是全麻药物作用机制理论的主流观点。

“非特异性学说”主要认为,全麻药物(特别是吸入性全麻药物)的麻醉效能与药物的脂溶性成正相关,也就是

说油气分配系数越高,吸入麻醉剂的MAC值就越低。这一学说在很长一段时间内一直被人们视若真理,因为每一种新发现的药物都不能脱离这一规律(图1-1)。

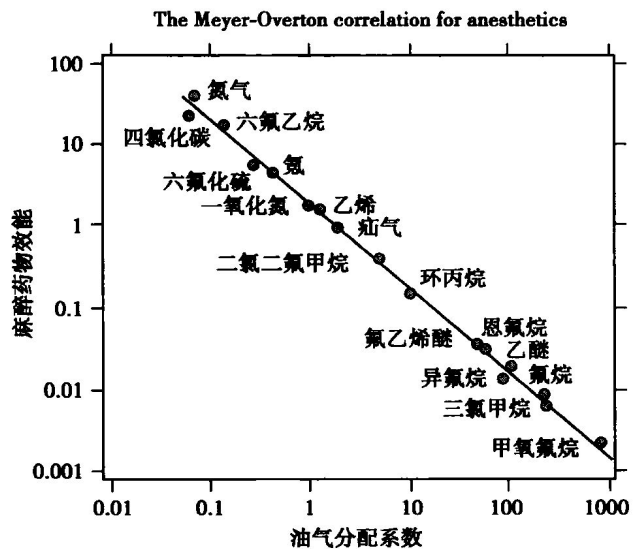


图1-1 麻醉药物效能与油气分配系数的相关性

然而,一元论学说无法解释一些特殊的现象,如全麻药物空间构象变化,膜密度和流动性变化对药物效能的影响。尤其是一些氟醚类吸入麻醉药、丙泊酚、依托咪酯等新的麻醉药物出现后,这些问题越来越需要找到答案。研究者发现,这些药物的空间构象发生变化后,虽然脂溶性等理化特性变化不大,但其麻醉效能发生了显著的变化,有时旋光性的变化会导致麻醉效能相差超过10倍。那么,用何种机制来解释这一现象呢?

二、特异性学说的提出——“蛋白质特异”学说

很长一段时间,研究者对“非特异性”作用学说进行了

验证和探索,但直到20世纪80年代初才获得突破。Franks等的研究小组首先发现,全麻药物可能是直接作用于离子通道和受体蛋白而产生作用的,从而提出全麻药物可能有其特异性作用位点。Franks等利用一个简单的实验,证明全麻药物具有特异性作用位点。荧光素和萤火虫荧光素酶结合后,会产生荧光,而当在这一实验体系中加入吸入性麻醉剂氟烷后,由于氟烷可以特异性结合到荧光素酶的结合位点,因此荧光消失。用这一例证,Franks教授等确立了全麻药物作用机制的“蛋白质学说”,从而结束了“非特异性学说”长达一个世纪的统治。其后,一些与全麻药物作用相关的特异性分子或通路相继被证实,一些与麻醉相关的脑功能区域也逐渐被发现,这些递质及其通路被证实参与全麻药物的作用机制调控。大量的研究证据说明,全麻药物在中枢无论从核团、递质及分子水平,均具有特异性的作用靶点。这些新发现从而在理论上结束了“非特异性”学说时代。然而,“特异性学说”的提出,距离完全揭开扑朔迷离的全麻药物作用机制的面纱还任重道远。截至目前,已有约30种可能与全麻机制相关的离子通道被发现,提示麻醉效应的调控涉及多个神经活性物质和通路。由于单一的离子通道学说无法对全麻药物的复杂作用,尤其是吸入性麻醉药作用的多样性机制作出合理解释,因而越来越多的学者倾向于使用网络调控学说对全麻机制进行阐述。网络调控学说认为,一些兴奋性递质如谷氨酸、乙酰胆碱(ACh)等的释放抑制, γ -氨基丁酸(GABA)等抑制性递质释放增加主要参与麻醉效应的产生和维持。我们研究小组在研究中进一步却发现全麻药物引起的麻醉-觉醒调节中不同功能脑区的谷氨酸与GABA水平可呈现完全相反的变化,并以此在国际上提出全麻药物对神经递质及神经元的调节可能具有“双重性”作用特点,即某一核团递质水平变化取决于该核团在整个调控神经网络中的作用。这一发现引起了学术界的广泛关注,对传统认为特定递质水平的整体变化决定麻醉-觉醒状态切换的理念提出严重挑战,也从另一个侧面佐证了全麻药物的作用调控更多依赖于决定其麻醉-觉醒转化的神经信号通路及其组成核团在不同脑区的异质性作用。

三、全麻作用于睡眠作用之间的相似性——睡眠-觉醒网络调控的作用

在全麻药物的作用过程中,安全可逆的意识消失与恢复是其最重要的药效部分,而这一现象与人的正常生理功能——睡眠与觉醒有着相似的特征,因而睡眠-觉醒机制的知识积累,对于全麻机制的研究具有借鉴作用。应用PET技术在人体进行的研究显示,与睡眠状态下相似,麻醉药物诱导的意识消失时,脑血流呈现下降趋势,且这种脑血流下降的水平在脑不同区域存在差异。研究结果显示,全

麻药物如丙泊酚、七氟烷和氙气诱导的意识消失状态下,网状上行激活系统相关的丘脑和中脑一些结构区,以及相应的皮层区(楔前叶、后扣带回、楔状叶等)活动被抑制。同时,影像学研究结果显示丘脑区域的葡萄糖代谢水平在全麻药物诱导的意识消失状态下明显降低。功能影像学研究的结果比较分析显示,虽然略有不同,但麻醉状态下与非快速动眼睡眠[Non rapid-eye-movement (NREM) sleep]状态下大脑一些核团的功能影像学变化趋势相似,两种状态下丘脑、前脑基底、额叶及顶叶皮层等区域均呈现活动抑制。进一步研究证实,在麻醉及深睡眠状态下,多模相关皮质(polymodal association cortices)区的抑制要比单模相关皮质(unimodal association cortices)显著。观察发现,在麻醉及睡眠所引起的意识消失状态下,机会对一些外部刺激(如高分贝噪音)产生初级反应,但由于其高级整合中枢功能区域活动被抑制,因此无法对外界刺激作出有意义的回应。这些高级信息整合区域(如大脑中负责对周围环境进行监视的楔前叶区皮层)的活性在全麻药物或深睡眠所引起的意识消失状态下被严重抑制。除了生理表现及功能影像学研究显示睡眠和全麻药物引起的意识消失间具有相似性之外,两种状态下脑电图(EEG)特征的相似性也更为支持其机制具有共同点。

在中枢神经系统,尤其是在大脑中,已有研究证实存在多个与睡眠-觉醒调节相关的神经递质系统,其中包括GABA能系统(GABA system)、胆碱能上行觉醒系统(cholinergic ascending arousal system)、组胺能系统(histamine system)、去甲肾上腺素能系统(noradrenergic system)、多巴胺能系统(dopamine system)等。这些神经信号通路均被证实对睡眠-觉醒具有重要的调节作用。在同一神经系统中,相互关联的几个核团间通过投射联系,共同构成一个发挥相同作用的神经通路(neuronal pathway)。目前已知的较为重要的有以VLPO为核心的GABA能系统、以结节性乳头体核(TMN)为核心的组胺能系统,及orexin能神经系统等。这些神经通路间又通过相互交汇的核团或相互调节的相邻核团发生多重联系,共同构成睡眠与觉醒调控网络。在这些神经递质系统中,GABA和组胺能系统被认为最为重要。对其在不同麻醉药如静脉麻醉药丙泊酚和吸入性麻醉药异氟烷的意识消失效应中的作用和机制的研究已经获得了大量的资料(图1-2)。

Nelson等发现,如果将GABA受体抑制剂Gabazine注射到TMN核团周围(histamine神经元所在部位),可以阻止静脉麻醉药丙泊酚所诱导的翻正反射消失(LORR)出现,也即阻止了丙泊酚麻醉作用的产生。对GABA受体 $\beta 3$ 亚型进行特异性突变敲入($\beta 3N265M$)后,小鼠脑内Pef区和TMN区GABAergic抑制性突触后电流(IPSCs)对于丙泊酚的敏感性明显下降。大量新的研究也证实,吸入麻醉剂如异氟烷的麻醉作用同样是通过GABA能神经系统作用,抑制兴奋性信号的上传而发挥作用的。研究显示,GABA- α 受体 $\alpha 4$ 亚型敲除的小鼠对异氟烷麻醉作用出现明显抵

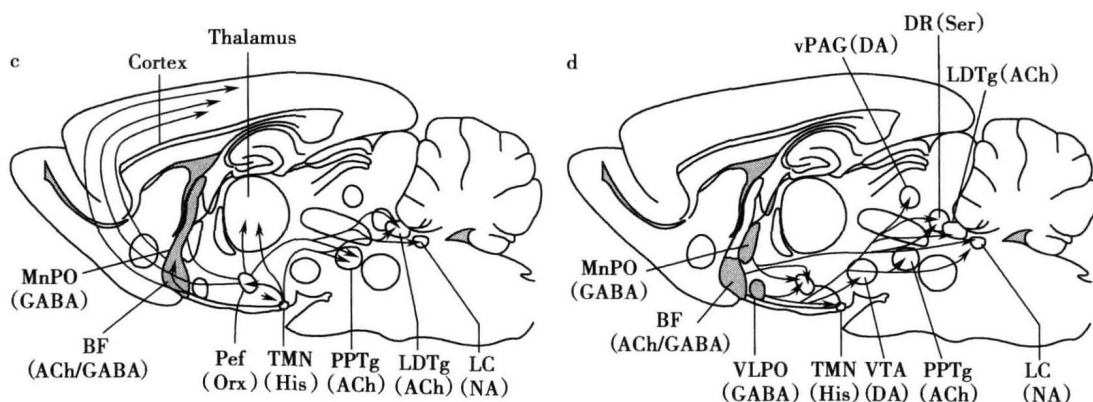


图 1-2 参与睡眠-觉醒调控的神经信号通路示意图

抗,表现为出现意识消失的药物浓度明显增加。

下丘脑外侧区的 orexin 能神经元在觉醒调控中的作用受到重视。Orexin 能神经元仅主要分布于下丘脑后外侧区的穹隆周围,向后延伸到乳头体区。Orexin 神经元虽然数目不多(仅数千个),但其神经投射可到达多个脑功能区,包括皮层、前脑、丘脑等与觉醒调节密切相关的区域。研究显示,orexin 的功能除了对饮食的调节外,还与睡眠和觉醒的调节密切相关。敲除 orexin 基因可在小鼠成功模拟出发作性睡眠模型,更进一步证实了 orexin 的睡眠觉醒调节作用。España 等利用自由活动大鼠模型和遥控微量注射技术研究发现,双侧前脑基底部分注射 orexin 可明显增加动物生理周期中的觉醒时间。一系列相关研究也证实 orexin 系统不仅自身参与觉醒的调控,同时与其他参与觉醒调控神经递质系统(组胺、去甲肾上腺素等)之间也具有相互调节作用。我们研究团队对 orexin 在全麻药物中的作用机制进行了开创性的研究。在构建的 free-moving 大鼠模型上,利用定位核团微量注射及微透析结合 HPLC 技术,发现在前脑基底部分注射 orexin 可以部分逆转异氟烷的麻醉作用。进一步研究发现,orexin 前脑基底部分注射同样可以部分逆转七氟烷麻醉下的脑电波形变化,同时应用激动剂(orexin A 及 orexin B)或拮抗剂(SB334867-A)激活或抑制 orexin 受体可以缩短或延长七氟烷麻醉后的觉醒时间。这一发现,为 orexin 参与吸入性麻醉药的麻醉作用提供了有力的证据,引起了学术界的广泛关注。Keltz 等利用基因敲除小鼠研究进一步证实了我们的发现,该小组研究显示,敲除 orexin 基因的 orexin/ataxin3 小鼠异氟烷及七氟烷麻醉后觉醒时间明显延长。

四、小 结

全麻机制的探索,对于麻醉管理、麻醉安全和麻醉新药的开发至关重要。然而,人们对全麻药物作用机制的认识还很不足,解开这一世纪神经科学之谜的道路任重而道远。

值得我们深入思考和阐明的问题有很多,如何理解全麻药物作用具有多样性特征这一现象,在网络调控中谁是主导麻醉与觉醒间相互转换的核心,同一递质或通道是否在不同条件下可能发挥不同作用,这些问题都没有确切答案。因此,未来需要引入新的手段阐释其机制,为阐明参与全麻药物作用机制的中枢神经网络功能组成(functional organization)和找到相互联系的关键神经信号通路提供思路。

(董海龙)

参 考 文 献

1. Kennedy D, Norman C. What don't we know? *Science*, 2005, 309(5731):78-102
2. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(9):709-720
3. Franks NP, Lieb WR. "Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors?" *Nature*, 1984, 310:599-601
4. Franks NP, Lieb WR. Seeing the light: protein theories of general anesthesia. *Anesthesiology*, 2004, 101(1):235-237
5. Franks NP. "Molecular targets underlying general anaesthesia." *British Journal of Pharmacology*, 2006, 147:72-81
6. Dong HL, Fukuda S, Murata E, et al. Excitatory and inhibitory actions of isoflurane on the cholinergic ascending arousal system of the rat. *Anesthesiology*, 2006, 104(1):122-133
7. Fiset P. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci*, 1999, 19:5506-5513
8. Laitio RM. Effects of xenon anesthesia on cerebral blood flow in humans: a positron emission tomography study. *Anesthesiology*, 2007, 106:1128-1133
9. White NS, Alkire MT. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general anesthetic induced unconsciousness. *Neuroimage*, 2003, 19:402-411

10. Jones BE: Arousal systems. *Front Biosci*, 2003, 8: s438-451
11. Nelson LE, Guo TZ, Lu J, et al. The sedative component of anesthesia is mediated by GABAA receptors in an endogenous sleep pathway. *Nature Neuroscience*, 2002, 5: 979-984
12. Zecharia AY, Nelson LE, Gent TC, et al. The involvement of hypothalamic sleep pathways in general anesthesia: testing the hypothesis using the GABAA receptor beta3N265M knock-in mouse. *J Neurosci*, 2009, 29 (7): 2177-2187
13. Ogawa SK, Tanaka E, Shin MC, et al. Volatile anesthetic effects on isolated GABA synapses and extrasynaptic receptors. *Neuropharmacology*, 2011, 60(4): 701-710
14. Rau V, Iyer SV, Oh I, et al. Gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha 4 subunit knockout mice are resistant to the amnestic effect of isoflurane. *Anesth Analg*, 2009, 109(6): 1816-1822
15. Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(3): 171-181
16. Sakurai T, Mieda M, Tsujino N. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1200: 149-161
17. Espana RA, Baldo BA, Kelley AE, et al. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): Basal forebrain sites of action. *Neuroscience*, 2001, 106: 699-715
18. Anaclet C, Parmentier R, Ouk K, et al. Orexin/hypocretin and histamine: distinct roles in the control of wakefulness demonstrated using knock-out mouse models. *J Neurosci*, 2009, 29(46): 14423-14438
19. Dong H, Fukuda S, Murata E, et al. Orexins increase cortical acetylcholine release and electroencephalographic activation through orexin-1 receptor in the rat basal forebrain during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 2006, 104(5): 1023-1032
20. Dong H, Niu J, Su B, et al. Activation of orexin signal in basal forebrain facilitates the emergence from sevoflurane anesthesia in rat. *Neuropeptides*, 2009, 43(3): 179-185
21. Kelz MB, Sun Y, Chen J, et al. An essential role for orexins in emergence from general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(4): 1309-1314