

麻醉学专业研究生参考读物

2009

麻醉学新进展

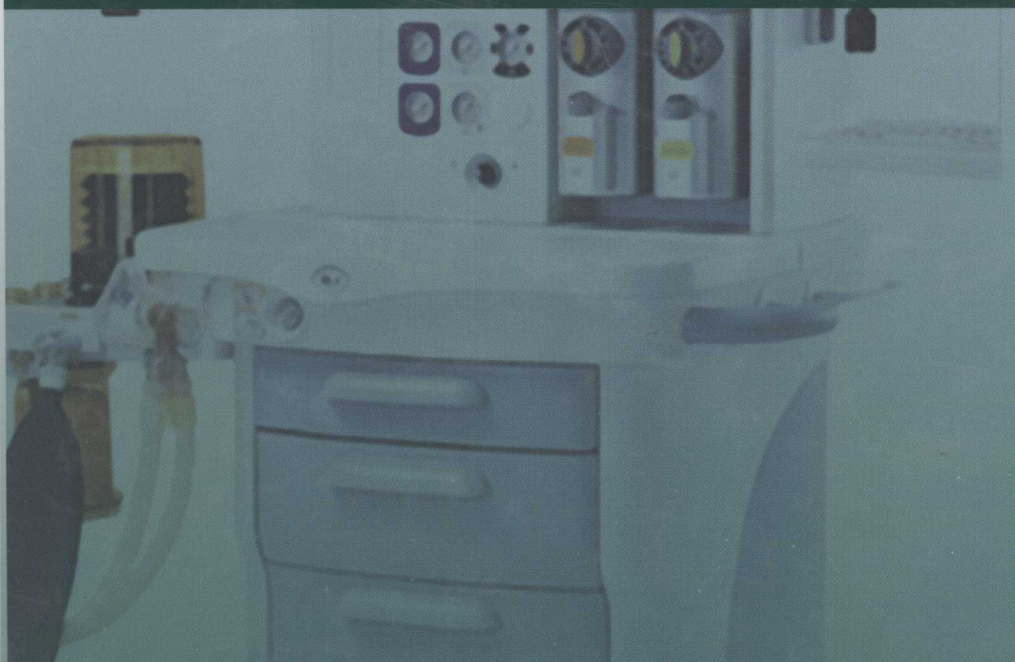
ADVANCES IN ANESTHESIOLOGY ——2009——

主 编 邓小明 曾因明

副主编 古妙宁 姚尚龙 刘 进 岳 云



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



麻醉学专业研究生参考读物

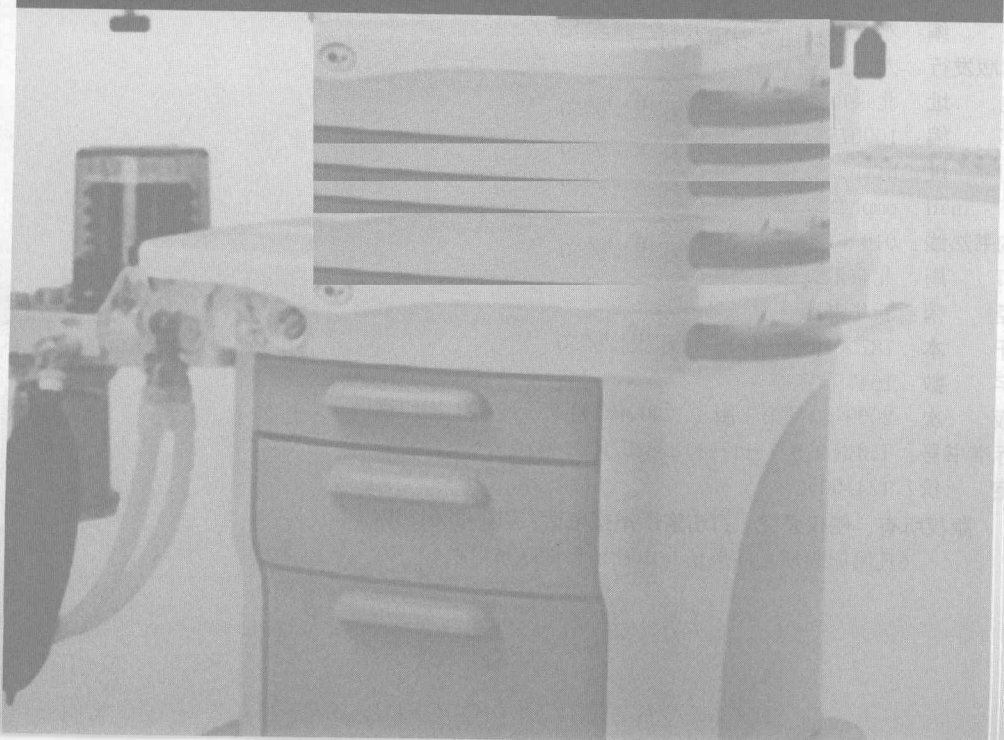
2009 麻醉学新进展

ADVANCES IN ANESTHESIOLOGY ——2009——

主 编 邓小明 曾因明
副主编 古妙宁 姚尚龙 刘 进 岳 云
主编秘书 邹文漪



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



图书在版编目 (CIP) 数据

2009麻醉学新进展 / 邓小明等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2009. 3

ISBN 978-7-117-11325-0

I. 2… II. 邓… III. 麻醉学—进展—中国—2009
IV. R614

中国版本图书馆CIP数据核字 (2009) 第027932号

2009麻醉学新进展

主 编: 邓小明 曾因明

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 65.5

字 数: 1647千字

版 次: 2009年3月第 1 版 2009年3月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11325-0/R · 11326

定 价: 124.00元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前言

牛年新春伊始，由国内外在临床和科研方面饶有建树的90余位麻醉专家亲自执笔的《2009麻醉学新进展》第三辑就和大家见面了。为了本辑的及时出版，参编专家们放弃休息，精心撰写，每章每页的字里行间，既有各位麻醉学家为我国麻醉事业发展而呕心沥血的一片丹心，也有服务读者、甘为人梯的款款深情。

通过连续三辑的编写，各位参编同道逐渐形成了一个共识，这也是大家的共同心愿：要将本书编撰成一本真正能及时反映国内外麻醉学新理论、新技术、新疗法和新观点的高级参考书，同时能兼顾博大与精深，通过阅读本书可达到通晓国内外麻醉学进展梗概的效果，这也正是编撰本书的目的。从连续三辑的编写过程看，大家的目的性越来越明确，也正因为本书能凸显这样的目的和功效，从2008年起本书已定为麻醉学研究生和高级医学人才的重要参考书。

麻醉学新进展的“新”字不仅应包括对麻醉学新理论、新技术、新疗法或新观念介绍与阐述，还涵盖对既往的理论、观点、方法的重新认识、重新评估。在信息科学技术日益发达的今天，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，如何去系统的归纳、总结、比较、辨析、评估乃至掌握这些“新”进展是有一定的难度的。所以在编撰本书过程中，我们邀请多方面专家根据不同的专题作知识更新讲座式的总结，在客观的展示“新”的同时，也能从行文中看出各位专家对相关问题的研究结果与思考，他们的真知灼见，同样对大家是裨益无穷的。

也和真理只能无限接近而不能终极一样，我们在努力编撰各辑麻醉学新进展的过程中，感觉一次比一次更接近编撰本书的目的，但很难完全达到，其原因也是客观的，首先由于出版周期的限制，很难及时动态反映所有最新的理论；其次，由于我们适逢一个知识爆炸的年代，虽然我们邀请了众多专家参与撰写，但仍有可能遗漏一些重要的新观念、新理论；最后，执笔专家较多，各章节文风笔调不尽相同，难免有缺点和不妥之处，敬祈诸位专家、读者批评指正。期望各位作者尽可能保持自己的研究方向或领域，不断地关心与追踪该方向或领域的发展并探索未来的趋势，深信只要坚持下去，二年一度，必将越编越好。

邓小明 曾因明
二〇〇九年二月

目 录

I 麻醉学基础

1. 挥发性全麻药物作用靶点 夏会敏 张诗海 姚尚龙 2
2. 静脉麻醉的进展 孟岩 倪文 9
3. 静脉麻醉药物的研究进展 戴体俊 17
4. 靶控输注静脉麻醉目前的问题及闭环反馈吸入麻醉 类维富 吴奇 24
5. 笑气的药物遗传学与用药安全 姜景盛 邓小明 30
6. 心血管药理新进展 许涛 朱文忠 33
7. 麻醉药对未成熟大脑的损伤作用 孙璐璐 邓小明 39
8. 全麻药物对发育期大脑认知功能的影响 马大青 顾健腾 48
9. 大脑易损期—幼年与老年 杨涛 邓小明 51
10. 全身麻醉药物对脑认知功能影响的机制研究 岳云 冯春生 张蕊 王晖 57
11. 炎性机制与POCD 徐静 65
12. 调节性T细胞 (Treg)、辅助T细胞17 (Th17) 及IL-17线性家族在中枢炎性损伤中的作用 汪晨 69
13. 水通道蛋白-4与缺血性脑水肿 郭培培 尚游 袁世英 73
14. 线粒体ATP敏感性钾通道开放剂脑保护作用的研究新进展 王士雷 78
15. 成年海马神经再生及阿片类药物调控其增殖过程的研究进展 陶涛 古妙宁 84
16. 基因修饰星形胶质细胞移植的研究进展 项红兵 90
17. 内质网应激与心血管疾病 邹晓静 姚尚龙 96
18. 活性氧和线粒体心磷脂在心肌缺血再灌注损伤中的作用 吴万军 庞庆丰 曾因明 110
19. 吸入麻醉药预处理的延迟性心肌保护作用 谢红 王琛 116
20. 阿片类物质对心肌缺血—再灌注损伤的保护 李晶 常业恬 123
21. ATP敏感性钾通道调节剂的研究进展 叶英 曾因明 129
22. Rho-Rho激酶信号通路对血管平滑肌钙敏感性的调控 胡弋 140
23. Caveolae介导的跨细胞转运与血管内皮通透性 王立军 胡国昌 148
24. 活性氧对血管内皮细胞通透性的影响 孙玉 胡国昌 152
25. 再谈“脓毒症的分子遗传学研究” 吴水晶 方向明 159
26. 内毒素所致内皮凋亡的信号机制研究进展 王延磊 胡国昌 164
27. 肺损伤与巨噬细胞的分型 徐文莉 庞庆丰 169
28. H₂S在LPS所致急性肺损伤中的作用的研究现状 余高峰 黑子清 174
29. 急性肺损伤—急性呼吸窘迫综合征的研究进展 姚尚龙 181

30. 急性肺损伤与细胞凋亡 郭娇 郭曲练 186
31. 核因子- κ B与单肺通气肺损伤相关性的研究进展 游志坚 姚尚龙 192
32. 防御素与肺炎性炎症 桂平 武庆平 姚尚龙 198
33. 胆红素与肾脏 位静 黑子清 204
34. 缺血预处理抗肠缺血/再灌注损伤的研究进展 刘克玄 李云胜 黄文起 208
35. GSK3 β 在危重疾病中的研究进展 姜远旭 尚游 袁世茨 丁泽君 214
36. 丙泊酚抗炎相关分子机制的研究进展 孙艺娟 古妙宁 221
37. 大蒜含硫化合物对炎症介质调节作用的研究进展 侯攀 尚游 袁世茨 229
38. 基因多态性与疼痛 张卫 王中玉 常琰子 236
39. 疼痛的脊髓机制 许华 241
40. 术后疼痛: 基础研究的临床相关性 胡兴国 246
41. 脑-脑脊液途径痛信息传递的形态与分子基础研究 张励才 曾因明 258
42. DREAM在疼痛信号调控中的作用及其RNA干扰载体制备研究进展
..... 梁李丽 项红兵 264
43. 神经病理性疼痛概述及其免疫学机制研究进展 李晶 左云霞 274
44. 神经病理性疼痛的免疫机制 董良 郭曲练 278
45. 减轻神经病理性疼痛的分子和细胞策略 项红兵 招伟贤 285
46. 内脏伤害性疼痛传导通路调节的进展 王晓燕 郝建华 293
47. 蛋白酶活化受体2在胰腺疾病疼痛机制中的作用研究进展 陆智杰 俞卫锋 297
48. NF- κ B在慢性疼痛中的作用研究进展 孙涛 303
49. 慢病毒载体在慢性疼痛基因治疗中应用的可行性 于鹏 程智刚 郭曲练 307
50. 医学实验骨癌痛动物模型及其痛敏信号转导通路研究进展
..... 项红兵 董航 田玉科 315

II 临床监测

51. Narcotrend临床应用研究进展 李尚福 袁宝龙 326
52. 围术期血流动力学监测的进展 余守章 许学兵 335
53. 每搏量变异度—功能性血流动力学监测的重要指标 姚尚龙 341
54. 左心收缩功能评估检测新方法及其新指标 杜伯祥 史宏伟 345
55. 容量型肺动脉导管与心室压力-容量关系的研究进展 赵洪伟 岳云 351
56. 肺动脉导管临床应用争议的焦点 刘克玄 温仕宏 黄文起 357
57. PiCCO在心脏手术围术期容量监测中的应用进展 李凤仙 徐世元 363
58. 股静脉置管测量CVP在ICU患者中的应用 Gavin M Joynt, 戴玥 368
59. 麻醉工作站相关问题的探讨 娄景盛 邓小明 371

III 临床麻醉

60. 困难气道管理专家意见草案 吴新民 田鸣 邓小明等 380
61. 困难气道处理技术的新进展 马虹 387

62. 吸入麻醉药用于心血管手术的进展	杭燕南	395
63. 困难气管插管处理的进展	马武华 王勇	401
64. 瑞芬太尼用于心脏手术麻醉的进展	段满林 孟勇 张利东	418
65. 心脏手术的出凝血问题	黎娜 朱文忠	426
66. 麻醉药在心血管手术中的脑保护作用	李波 王珊娟 杭燕南	432
67. 颈动脉内膜切除术的麻醉选择与脑监测	项明琼 李文献	440
68. 血管手术的区域麻醉与全身麻醉	马宇 邓小明	446
69. 2007年ACC/AHA非心脏手术患者围术期心血管评估指南解读	刘金东	453
70. 糖尿病性心肌病和麻醉	钱燕宁	464
71. 胸科手术麻醉的新进展	王天舒 许涛	469
72. COPD患者的围术期观点	邱晓东 景亮	476
73. 肺移植手术麻醉的肺保护策略	胡春晓 胡毅平 曾因明	482
74. 围术期神经保护策略: 现状及前景	熊利泽	485
75. 笑气在神经外科麻醉应用的研究分析	娄景盛 邓小明	491
76. 神经外科麻醉的并发症	汪鼎鼎 马宇 邓小明	494
77. 麻醉与睡眠治疗	闫红 毛庆祥 葛衡江	500
78. 从临床研究中思考肝移植围术期管理策略	黑子清	505
79. 活体肝脏移植供体手术的麻醉处理	杜洪印	511
80. 肝移植围术期心肌损害心脏保护进展	刘德昭 黑子清	517
81. 肝移植术中凝血功能的管理	朱新运 李保安 杨吉武 何小华 邹柳华	525
82. 产科麻醉新进展	樊玉花 侯炯	529
83. 剖宫产全身麻醉	汪正平 黄佳佳	539
84. 剖宫产术全麻选择与并发症	徐世元	547
85. 先兆子痫患者围术期治疗新进展	刘毅 邓小明	550
86. 麻醉及麻醉药对胎儿和新生儿的影响	徐铭军	555
87. 新生儿神经保护策略	孙璐璐 邓小明	563
88. 老年患者麻醉新进展	范晓华 邓小明	571
89. 老年患者的麻醉	任永功	576
90. 病态肥胖患者围术期的处理	包睿 倪文	582
91. 重症肌无力患者胸腺切除术的围麻醉期处理	靳三庆 李宏	588
92. 电休克治疗的麻醉管理	卢安东 陈辉 邓小明	596
93. 麻醉过程中过敏性休克的诊断和治疗	项明方 李雅兰 胡冬华	603
94. 腹腔镜手术气栓发生的相关因素及防治	王美容 杨承祥	607
95. 腹腔镜手术围麻醉期并发症与防治	肖晓山	613
96. 围术期麻醉相关性横纹肌溶解症	郭向阳 崔旭蕾	617
97. 麻醉与围术期低体温	谢咏秋 郭曲练	623
98. 全麻恢复期的气道管理	王珊娟 丛露 杭燕南	632

99. 术后残余肌松作用的研究进展 周加倩 陈锡明 637
100. 七氟烷对非去极化肌松药作用影响的研究进展 闻大翔 胡潇 杭燕南 643
101. 脊髓鞘内用药 翟蓉 熊源长 648
102. 椎管内麻醉后低血压的预防 谭冠先 黄格 654
103. 周围神经阻滞技术的研究进展 刘毅 邓小明 659
104. 胸膜腔阻滞的临床应用现状 屠伟峰 余杰 664
105. 门诊诊疗麻醉的安全与管理 杨承祥 679
106. 镇静/镇痛在消化道内镜检查中的应用 王艳萍 姚尚龙 682
107. 睡眠呼吸暂停综合征患者门诊手术的麻醉 薄禄龙 李金宝 邓小明 687
108. 手术室外儿童诊断与治疗性操作的麻醉/镇静 倪丽亚 邓小明 693

IV 危重病医学

109. 平衡液的过去、现在与未来 鲁显福 曾因明 张励才 702
110. 围术期目标导向液体治疗 徐建设 古妙宁 710
111. 酸碱平衡基本概念的进展 李文硕 王国林 周芳 717
112. 围术期低钾血症与静脉快速补钾 王凤学 周锦 721
113. 神经外科患者的液体与代谢管理 邹毅清 侯炯 726
114. 高血糖症, 围术期医学知识的必修课
——从美国麻醉学杂志栏目改变和转载AHA 2008“高血糖症与急性冠脉
综合征科学声明”谈起 景亮 732
115. 围术期凝血功能调控和量化处理策略 黄文起 738
116. 免输血医学的发展和启示 曹云飞 吴新文 743
117. 围术期免疫反应的调控策略 王国年 747
118. 围术期气体交换和酸碱管理 万小健 朱科明 752
119. ALI/ARDS的临床治疗进展 李文志 759
120. 糖皮质激素治疗ALI/ARDS的疗效进展 何俊 庞庆丰 曾因明 766
121. 机械通气相关性肺损伤 靳三庆 蒋海 776
122. 高氧液辅助供氧新途径在预防和减轻缺氧损伤中的作用 徐礼鲜 782
123. 慢性心功能不全患者围术期处理的进展 陈杰 潘方立 800
124. 严重感染与感染性休克的治疗进展 王东信 805
125. 精氨酸加压素在血管舒张性休克治疗中的进展 张转 段满林 杨建军 811
126. 高渗晶胶液小容量复苏在感染性休克中的应用及研究现状 陈景晖 黑子清 818
127. 围术期过敏反应 裴丽坚 黄宇光 824
128. 围术期脑卒中发生的高危因素及管理进展 缪长虹 陈君君 829
129. ICU 谵妄 胡兴国 张云翔 836
130. 术后认知功能障碍研究的新进展 杭燕南 李兴 闻大翔 850
131. 术后认知功能障碍的评判 苏殿三 856

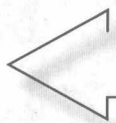
132. 老年人手术后认知功能障碍的研究进展	黄焕森 郑进	865
133. 肝移植术后认知功能障碍的研究进展	闻大翔 李兴 杭燕南	870
134. 急性肾损伤防治进展	刘毅 邓小明	875
135. 腹腔间隔室综合征的研究进展	王嘉锋 朱科明 邓小明	879
136. 胃黏膜细胞保护机制的研究新进展	屠伟峰 李成龙	890
137. 危重患者肾上腺功能不全的诊断与治疗	王东信	896
138. 与骨水泥相关的肺栓塞防治进展	李雅兰	903
139. 剖宫产患者围术期静脉血栓栓塞症预防新进展	白虹 莫利求	907
140. 他汀类药在围术期的应用	唐胜平 李强 郑斯聚	913
141. 前瞻国际心肺复苏指南	史宏伟	917
142. 心肺复苏最新进展	吕建农	924

V 疼痛诊疗学

143. 术后多模式镇痛	王庆 崔灿 赵国栋	940
144. 术后镇痛方法的研究进展	蒋宗滨 王永	948
145. 心血管手术后的疼痛与镇痛	皋源 张艳 杭燕南	955
146. 瑞芬太尼在ICU术后镇痛中的应用	谭丹 杜智勇 杨天德	960
147. 小儿急性疼痛治疗 ——神经生物学与药理学的某些进展	潘道波 朱兰芳	964
148. 阿片类药物诱导的疼痛过敏	段满林 邵芹	969
149. 瑞芬太尼引起痛觉过敏的研究进展	雷洪伊 徐世元	977
150. 氟哌利多临床应用再评价	范晓华 邓小明	981
151. 术后慢性疼痛研究新进展	冯艺	985
152. 浅谈神经病理性疼痛	安珂 黄文起	990
153. 神经性疼痛药物治疗的原则与策略	高崇荣	998
154. 疼痛的药物治疗新进展	孟海兵 许华	1002
155. 围术期免疫抑制和疼痛治疗	曹建国 杭燕南	1010
156. 臭氧在疼痛临床应用中安全性的研究进展	王珺楠 傅志俭	1017
157. 作用于局部和外周受体的中药外敷镇痛机制研究进展	项红兵	1022

VI 麻醉学科建设

158. 对我国医院麻醉科进一步发展的认识	曾因明	1028
-----------------------------	-----	------



1. 挥发性全麻药物作用靶点

150年前，全麻药物的发现引发医学革命。患者意识消失没有痛感使得现代外科成为可能，而且全麻药物已经成为必不可少且运用最为广泛的一类药物。从简单的化学惰性气体到复杂的巴比妥类，它们非同寻常的化学多样性阻碍了药理学家们的研究，关于全麻药物如何作用的观点也是不一而同。只到相对较近一段时间，全麻药物通过非特异性作用弥散到神经元细胞膜的脂质双分子层部位的概念占据主导地位。虽然这种简单的想法可以解释全麻药物的化学多样性，但已被证明是错误的，现在广泛接受的观点是麻醉药通过直接作用于敏感的蛋白靶点来发挥作用。一些静脉麻醉药物，如丙泊酚和依托咪酯，已证实它们的作用位点为GABA_A受体，GABA_A受体中的亚单位发挥关键作用。尽管已证实数目相对要小的一些位点有可能是吸入麻醉剂的作用靶点，但其作用机制还不清晰。

一、全麻作用机制的早期观点

在全麻药物用于临床实践后不久，关于全麻药物如何工作的观点随即产生。最早的假设是在公共演示的同一年内产生的，认为麻醉剂实际上可能是大脑脂肪提取物。虽然如此，发挥主要影响的第一个理论同样涉及脂质。这一理论由Meyer和Overton提出，他们独立观察到麻醉剂的效能增加与它的油/水分配系数成正比。一旦脂质在膜结构中发挥的作用得到了了解，这种惊人的相互关系说明全麻药物的作用位点是神经元细胞膜的脂质双分子层部分。事实上这种相互关系使简单的分子解释成为可能——在全身麻醉时，所有麻醉剂在双分子层中的浓度都是一样的；因此他们必须简单地通过干扰双分子层的正常状态来发挥作用，所有的麻醉剂在此位点具有一致的效能。随后数年里围绕此种干扰以何种形式发生产生了大量的推测。

二、脂质假说的精华和缺陷

在1982年，脂质理论占据主导地位。该理论可概括为四个不同的部分。麻醉剂据说可以增加脂质流动性，触发脂质的相位转变，改变脂质双分子的尺寸或改变双分子层的通透性。所有这些观点都存在严重的问题，有些是量性的问题，有些是质性的问题。主要的量性问题很简单——任何药理学相关浓度的药品所引起的双分子层改变几乎可以忽略；例如，温度少许升高即可引起同样的改变。如此多的理论在此基础上受到非难是由于忽视了麻醉剂浓度是药理学相关这一基本点。

除了量的问题之外，多数的脂质假说还存在着明显的质的问题。比如，他们普遍认为麻醉剂的效能随着温度的升高而增加，因为温度可模拟麻醉剂产生的作用；而且都是可逆的。同样他们几乎全都忽视已明确阐明的“截断现象”，即在一组同系的麻醉剂中，在一特定点时，麻醉剂的麻醉作用突然消失。最后，尽管这一争论在数年后出现，脂质理论仍

不能解释麻醉剂对映异构体对动物通常产生不同的麻醉效能。

也许所有脂质理论最大的问题就是它很少解释脂质双分子层的干扰如何导致膜蛋白的功能紊乱,这几乎是所有理论所认可的必须达到的最终结果。这条链中的关键步骤总是沿着“之后奇迹发生了”这条线索走下去。公平地说,通透性理论主张脂质本身是一个介质,通透性的改变导致中间神经递质的摄取。然而,和其他脂质理论一样,这一观点没有经受住时间的验证。

为什么脂质理论如此流行?当然,主要的原因是它们能解释Meyer和Overton观察到的现象,却将以上提及的例外放在了一边。它们还具有近乎欺骗的简单性。但是它们同样允许对一种溶液进行以下观察——压力逆转(pressure reversal),这一观察贯穿这一领域很多年,现在已逐渐退出历史的舞台。接下来将讨论该有趣现象。

这一基础观察就是高压(依次至100atm)可逆转全身麻醉。这项工作起源于20世纪40年代压力对发光细菌的作用观察,之后延伸到对水生动物的观察,最后到哺乳动物。事实是麻醉后的小鼠在置于100atm的氦气时将恢复运动,这一现象听起来确实很惊人。然而,当人们赞同地认为全麻药物的浓度-反应曲线很陡时,麻醉效能一个相对要小的改变即可影响这种戏剧性的“逆转”。例如,在小鼠一系列简单的麻醉气体在100atm时其麻醉效能的改变仅仅只有大约30%。问题是压力是否真的通过逆转麻醉剂的分子作用导致药理学拮抗作用,抑或这种作用是否为生理性,即由于压力导致动物偶然的改变如兴奋性水平的增加,从而导致麻醉剂效能的降低。

三、蛋白模型的研究

早在20世纪80年代,就有充分的理由怀疑脂质理论作为全麻机制的可靠性,但要证实麻醉剂是通过直接与蛋白靶点结合发挥作用缺乏证据。然而,在一系列蛋白模型的研究中取得一些振奋人心的发现,有一类蛋白-荧光素酶对麻醉剂特别敏感。

大量的工作围绕发光细菌展开,但是以蛋白或脂质靶点的方式来解释简单分子的作用要比在整体动物上探讨这一作用来得困难。在无细胞系统中的研究十分有限,但是其中发现提示荧光素酶系统的敏感性可能在分子水平具有单一的诠释。之后使用萤火虫荧光素酶的研究显示,各种简单的全身麻醉剂都可通过直接结合这种酶来抑制酶的活性,而且抑制酶活性所需的药物浓度与麻醉动物所需的浓度十分吻合。自然界的抑制是竞争性的,而且所有麻醉药物结合的共同的位点的体积是一样的,大概为250ml/mol。结合口袋的尺寸局限性意味着该酶显示截断作用,这一作用为在动物上观察到的截断现象提供了简单的分子机制。抑制的竞争特性随后通过结晶学分析得到证实,使这一项数据得以推广到其他蛋白的研究。

对其他蛋白的结晶学研究强化了这一概念,即麻醉剂结合在靶点蛋白的特殊口袋或裂隙,引起局部结构的适度改变从而发挥作用。但是麻醉剂结合于离子通道的结晶学资料还不完整,需要进一步研究来证明该假说。

四、麻醉剂浓度

在继续讨论中枢神经系统中最有可能的靶点之前,首先明确在体外实验中使用的恰当麻

醉剂浓度,这比起其他任何一个单一因素都要复杂。因为相对较低的治疗学指数,麻醉剂通常不被重视。对于吸入麻醉剂来说,治疗指数低至2~4。换句话说,使用比临床浓度高得多的麻醉剂浓度肯定可以作用于麻醉剂靶点,包括一些副作用和其他对麻醉本身来说不重要的靶点。静脉麻醉剂与血浆蛋白的结合将大大降低药物的游离浓度;以丙泊酚为例,与血浆蛋白结合使其有效浓度几乎降低了50%。同样明显的是不能在体实验中一次推注药物后达到的峰值血药浓度认为是“相关”浓度,因为药代动力学因素大大地降低了到达脑部的药物浓度。但是,至少对少数静脉药品来说,已明确不同终点所需要的近乎稳定状态的药物浓度。

挥发性或气态麻醉剂对动物的作用常常显示出很大的温度依赖性,当温度降低时作用效能增加。随着麻醉药物分子由气相转移到它们的(凝集相)靶点时,这是一个无法避免的结果,动物效能的改变很大程度可解释为物理作用。在温度足够低时,低体温本身也可影响麻醉剂的作用终点,但是这是由温度引起的额外的亲和力升高。解决这一问题的简单方法就是使用液体浓度来表示所有麻醉剂的浓度,这种方法对温度的依赖性比气相浓度对温度的依赖性要小得多。

数百篇已发表的论著中都使用了不恰当的高浓度。在最近20年里,该问题已经得到了显著改进,尽管并不全面。在药理学研究领域已广泛认识到浓度是很重要的。

五、吸入性全麻药物

在接下来的讨论中,将着重选取最有可能的分子靶点进行探讨。

(一) GABA_A受体

GABA作用于含有 β_2 和 β_3 亚单位的GABA_A受体在某种程度可以产生一定的麻醉作用,而且许多挥发性麻醉剂,如恩氟烷、异氟烷和七氟烷确实作用于相同的受体,这些受体在这些药物引起的麻醉中发挥作用。但是,这些受体对氙气和一氧化二氮不适用,它们对GABA_A受体的活化作用很小或几乎没有。然而,有两个局限性。一是挥发性麻醉剂对该受体的作用强度只及依托咪酯和丙泊酚的一半(在相同麻醉浓度时),因此含有 β_2 和 β_3 亚单位的GABA_A受体不是唯一的作用靶点。二是激活其他靶点可以拮抗这些作用(如GABA能中间神经元K⁺通道的活化)。

也许挥发性麻醉剂立体选择性的靶点意义不大。虽然如此,在动物试验组中使用异氟烷已经观察到立体选择性。

Mihic等发现挥发性麻醉剂活化GABA_A受体需要特异性氨基酸的参与,该发现是一项重大的突破。最先发现的两个关键氨基酸分别是 α 亚基上的Ser270和Ala291,但之后发现其他氨基酸发生突变时可改变受体对挥发性麻醉剂的敏感性。一个似乎合理的假设:在这些氨基酸中存在着麻醉剂的结合口袋。尽管明确使用了位点导向突变法(在假设的麻醉剂位点特异性地导入半胱氨酸)和硫醇试剂可逆性地与这些氨基酸结合的研究对以上假设提供了一些支持,但是缺乏有关其结构的直接证据。多数用来鉴别麻醉剂在这些受体门控离子通道上的结合位点的实验都是使用嵌合体、基因突变或化学调节法,这些实验设计存在的最主要困难在于它们都是变构性调节。首先,即使在最有利的环境下也很难分清是通道的作用还是结合产生的作用;其次,当麻醉剂增强其活性时,任何结合位点都将有一定程度地转变,因为结合必定导致门控通道的改变。特异性突变对某些麻醉剂的影响广泛支持麻

醉剂结合位点受到干扰这一观点,但是这些受体通道的复杂性提示该结论还只是推测。

挥发性麻醉剂对GABA_A受体亚单位没有任何的特殊要求,它们对GABA_A受体的活化作用对亚单位的依赖性很小。这就意味着成功应用于依托咪酯的基因介入技术对这些药物来说没有效果。但是,在对疼痛刺激的反应实验中, β_3 (N265M)小鼠对氟烷、恩氟烷、异氟烷的敏感性显著降低,尽管LORR没有改变。这些资料支持麻醉剂可能通过不同分子靶点发挥不同麻醉终点这一理论,但是也支持GABA_A受体在挥发性麻醉剂的作用中发挥的作用。

(二) 甘氨酸受体

甘氨酸受体常常与GABA_A受体位于相同区域,在大脑低级中枢和脊髓中发挥重要功能,甘氨酸很有可能是吸入麻醉剂的作用靶点。与GABA_A受体相比,甘氨酸受体具有更多的同源性种群,因为甘氨酸受体只有四个 α 亚基和一个 β 亚基。成年人以 α_1 亚基和 β 亚基为主。甘氨酸受体存在 α/β 杂合体或 α 纯合体。它们作为靶点的合理性在于甘氨酸受体与疼痛反应消失关系密切,这一作用主要发生在脊髓水平。与神经元一样,在两套表达系统中所有浓度的挥发性麻醉剂都可增强甘氨酸受体的作用,尽管没有立体选择性方面的证据。

到目前为止遗传学技术还没有发挥其特殊价值,甘氨酸受体在全麻中发挥重要作用有待证实。

六、双孔区K⁺通道

最近发现一种新的吸入全麻药物的作用靶点,即著名的双孔区K⁺通道。20世纪80年代Franks等首次在淡水蜗牛Lymnaea stagnalis的神经元中发现麻醉剂活化的钾离子通道,它们在哺乳动物中的类似物组成多样的通道家族,这些通道家族在它们的起始序列都具有双孔形成区,而在这些区域之外只具有轻微的序列同源性。在已经鉴定的15个亚单位中有两个亚单位,TREK和TASK,具有挥发性麻醉剂和气态麻醉剂活化位点,尽管这种活化是动因特异性。在这方面围绕氟烷展开的工作最多,因为氟烷的作用最明显。这些麻醉剂活化的钾离子通道可能是作用靶点,因为该通道是膜兴奋性的调节器,而且在所有离子通道中,它们是受调节最广泛的通道之一。它们在中枢神经系统中具有复杂的分布,而且同时占据突触前和突触后位点。尽管临床相关浓度的麻醉剂引起的活化作用不强,但有证据表明其足以导致神经元兴奋性底物的改变。例如,Doug Bayliss等的研究发现氟烷在麻醉相关位点如蓝斑和舌下神经,可活化TASK样电流,导致神经元超极化从而降低兴奋活性。

也许TREK-1发挥作用最有力的证据是Heurteaux等使用基因小鼠实验得出的资料。他们的研究发现TREK-1对广泛的吸入麻醉剂具有敏感性,并且证实C末端区域是其调节麻醉作用的重要位点(同样也是调节其他作用的重要位点)。基因敲除的动物对疼痛刺激反应的敏感性大大降低,但是在测量正确反应消失(LORR)时只表现出轻微的敏感性。对照显示动物对戊巴比妥(对TREK-1无活化作用)同样敏感,但这只是通过LORR测定得出的结果。在处理所有与基因敲除相关的资料时,必须考虑到会发生许多代偿变化。该作者针对这些改变进行了一系列的试验,最后总结这些表型改变是由于TREK-1通道缺失引起的。通过TREK-1基因敲除动物实验确定TREK-1通道在全麻中发挥作用之前,需要基因介入方面的数据,或者基因敲除时只是某一解剖位点的TREK-1表达消失的资料。

七、吸入麻醉剂可能存在的其他靶点

多年来认为是吸入麻醉药作用靶点的受体很多, 尽管有一些可以排除掉。有一些则是可能的靶点, 但还没有得到证实, 包括NMDA受体(可能是一氧化二氮和氙气的作用靶点)、HCN通道和一些钠离子通道亚型。

八、挥发性麻醉剂的解剖位点

只有结合神经解剖学背景, 这些麻醉剂的分子作用才能用来解释麻醉机制。基因介入实验的观察结果提示与分散在不同解剖位点的不同受体亚单位可产生催眠、制动和遗忘作用。因此, 麻醉作用的解剖定位具有两点特性。第一, 因为不同的功能, 例如运动、记忆和睡眠同样都有可能通过神经系统中不同的区域产生, 麻醉剂对这些功能的调节也可能是分开作用的。为支持这一观点, 在一特定的解剖区域使用麻醉剂就能产生与全身系统使用麻醉剂不同的行为终点。麻醉剂诱导的制动作用就是一个明确的例子。一些证据证实挥发麻醉剂通过作用于脊髓来消除疼痛刺激导致的运动反应。尽管单独向大脑输送挥发性麻醉剂能够降低伤害性刺激反应, 但所需的麻醉剂浓度是3倍的MAC。不同的是, 遗忘是通过脊髓以上中枢调节的。麻醉作用解剖定位的第二个特性是不同的麻醉剂可以在相同的解剖区域通过不同的作用机制产生相同的终点作用。例如, 氟烷和丙泊酚优先作用于脊髓背角神经元, 但是异氟烷作用于腹侧角神经元产生制动作用。另外, 有些麻醉剂在这些区域的分子靶点也不相同。丙泊酚通过GABA_A受体产生制动作用, 而七氟烷同时作用于GABA_A受体和甘氨酸受体产生制动作用。麻醉作用在脑部的解剖学定位同样重要。比如, 异氟烷轻微催眠浓度降低一些皮质区任务诱导的大脑活动, 然而, 视皮质、运动皮质和皮质下区的活性无改变。计算机DSA体层摄影数字减影血管造影(术)评估深麻醉自愿者葡萄糖的局部摄取显示丘脑和中脑网状结构抑制程度较其他区域要大。挥发性麻醉剂深麻醉下, 诱发电位从末梢传导至感觉皮层的潜伏期延长显著降低。在丘脑和深皮质区的一些中转位点, 这些信号出现不连续衰减。虽然麻醉作用存在明显的功能与解剖分离现象, 但是不同CNS区域间的相互作用可能促成这一特有的行为效应。全麻药物减少伤害性信息从脊髓向大脑的传递, 从而降低脊髓以上的中枢激活。将全麻药物选择性的输入山羊脊髓可降低皮质脑电图(EEG)信号。因此, 来自脊髓的上行性信号在大脑中影响麻醉剂的催眠作用, 相反, 下行性信号在脊髓中调节麻醉剂的制动作用。最后, 麻醉剂作用于其他解剖部位的作用程度通过某种吸入麻醉剂在发生大面积缺血前的短暂性心脏缺血期发挥的保护作用得以证实。一些临床应用挥发性麻醉剂“缺血预处理”的特性归功于麻醉剂对肌细胞线粒体中特殊钾离子通道的作用。更惊人的是麻醉剂表现出剂量依赖性, 而且七氟烷的变量效应关系是最为有力的证据。麻醉剂预处理的特性令人惊讶, 更好地理解该特性有助于更全面地掌握麻醉剂其他效应特性。

如上所述, 对麻醉剂作用于这些分子生物靶点产生的效应的理解必须与神经解剖联系在一起, 而且神经学成像的发展将有利于此方面的研究。同时全麻药物对器官如心脏和肾脏的保护作用是一个新的切入点。最后在分子水平和解剖结构上的麻醉作用必须以更广阔的视野理解更高的有序的认知功能, 此认知功能以时间顺序巧妙的组织在一起。全身麻醉最根本的神秘之处总逃不过意识的奥妙。

(夏会敏 张诗海 姚尚龙)

参考文献

1. Franks NP, Lieb WR. Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 1982, 300: 487-493
2. Franks NP, Lieb WR. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature*, 1984, 310: 599-601
3. Bhattacharya A A, Curry S, Franks NP. Binding of the general anesthetics propofol and halothane to human serum albumin. High resolution crystal structures. *J Biol Chem*, 2000, 275: 38731-38738
4. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature*, 1994, 367: 607-614
5. Nishikawa K, Jenkins A, Paraskevakis I, et al. Volatile anesthetic actions on the GABA_A receptors: contrasting effects of alpha1 (S270) and beta2 (N265) point mutations. *Neuropharmacology*, 2002, 42: 337-345
6. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, et al. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA_A and glycine receptors. *Nature*, 1997, 389: 385-389
7. Jenkins A, Greenblatt EP, Faulkner HJ, et al. Evidence for a common binding cavity for three general anesthetics within the GABA_A receptor. *J Neurosci*, 2001, 21: RC136
8. Mascia MP, Trudell JR, Harris RA. Specific binding sites for alcohols and anesthetics on liganded ion channels. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, 97: 9305-9310
9. Lambert S, Arras M, Vogt KE, et al. Isoflurane-induced surgical tolerance mediated only in part by beta3-containing GABA_A receptors. *Eur J Pharmacol*, 2005, 516: 23-27
10. Harrison NL, Kugler JL, Jones MV, et al. Positive modulation of human GABA_A and glycine receptors by the inhalation anesthetic isoflurane. *Mol Pharmacol*, 1993, 44: 628-632
11. Downie DL, Hall AC, Lieb WR, et al. Effects of inhalational general anaesthetics on native glycine receptors in rat medullary neurones and recombinant glycine receptors in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol*, 1996, 118: 493-502
12. Mascia MP, Machu TK, Harris RA. Enhancement of homomeric glycine receptor function by long-chain alcohols and anaesthetics. *Br J Pharmacol*, 1996, 119: 1331-1336
13. Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, et al. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg*, 2003, 97: 718-740
14. Franks NP, Lieb WR. Volatile general anaesthetics activate a novel neuronal K⁺ current. *Nature*, 1988, 333: 662-664
15. Patel AJ, Honore E. Anesthetic-sensitive 2P domain K⁺ channels. *Anesthesiology*, 2001, 95: 1013-1021
16. Sirois JE, Lei Q, Talley EM, et al. The TASK-1 two-pore domain K⁺ channel is a molecular substrate for neuronal effects of inhalation anesthetics. *J Neurosci*, 2000, 20: 6347-6354
17. Heurteaux C, Guy N, Laigle C, et al. TREK-1, a K⁺ channel involved in neuroprotection and general anesthesia. *EMBO J*, 2004, 23: 2684-2695
18. Chen X, Sirois JE, Lei Q, et al. HCN subunit-specific and cAMP-modulated effects of anesthetics on neuronal pacemaker currents. *J Neurosci*, 2005, 25: 5803-5814
19. Wu XS, Sun JY, Evers AS, et al. Isoflurane inhibits transmitter release and the presynaptic action potential. *Anesthesiology*, 2004, 100: 663-670
20. Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The alpha₂-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*, 2003, 98 (2): 428-436

21. Antognini JF, Carstens E. In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth*, 2002, 89: 156-166
22. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology*, 1993, 79: 1244-1249
23. Antognini JF, Wang XW, Piercy M, et al. Propofol directly depresses lumbar dorsal horn neuronal responses to noxious stimulation in goats. *Can J Anaesth*, 2000, 47: 273-279
24. Antognini JF, Carstens E, Buzin V. Isoflurane depresses motoneuron excitability by a direct spinal action: an F-wave study. *Anesth Analg*, 1999, 88: 681-685
25. Grasshoff C, Antkowiak B. Propofol and sevoflurane depress spinal neurons in vitro via different molecular targets. *Anesthesiology*, 2004, 101: 1167-1176
26. Heinke W, Schwarzbauer C. Subanesthetic isoflurane affects task-induced brain activation in a highly specific manner: a functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology*, 2001, 94: 973-981
27. Heinke W, Schwarzbauer C. In vivo imaging of anaesthetic action in humans: approaches with positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Br J Anaesth*, 2002, 89: 112-122
28. Argel A. Central neuronal pathways and the process of anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1993, 71: 148-163
29. Collins JG, Kendig JJ, Mason P. Anesthetic actions within the spinal cord: contributions to the state of general anesthesia. *Trends Neurosci*, 1995, 18: 549-553
30. Antognini JF, Wang XW, Carstens E. Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology*, 2000, 92: 559-566
31. Riess ML, Stowe DF, Warltier DC. Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286: 603-607
32. Kohro S, Hogan QH, Nakae Y, et al. Anesthetic effects on mitochondrial ATP-sensitive K^+ channel. *Anesthesiology*, 2001, 95 (6): 1435-1440
33. Roscoe AK, Christensen JD, Lynch III C. Isoflurane, but not halothane, induces protection of human myocardium via adenosine A1 receptors and adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology*, 2000, 92: 1692-1701
34. Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, et al. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology*, 1999, 91: 1437-1446