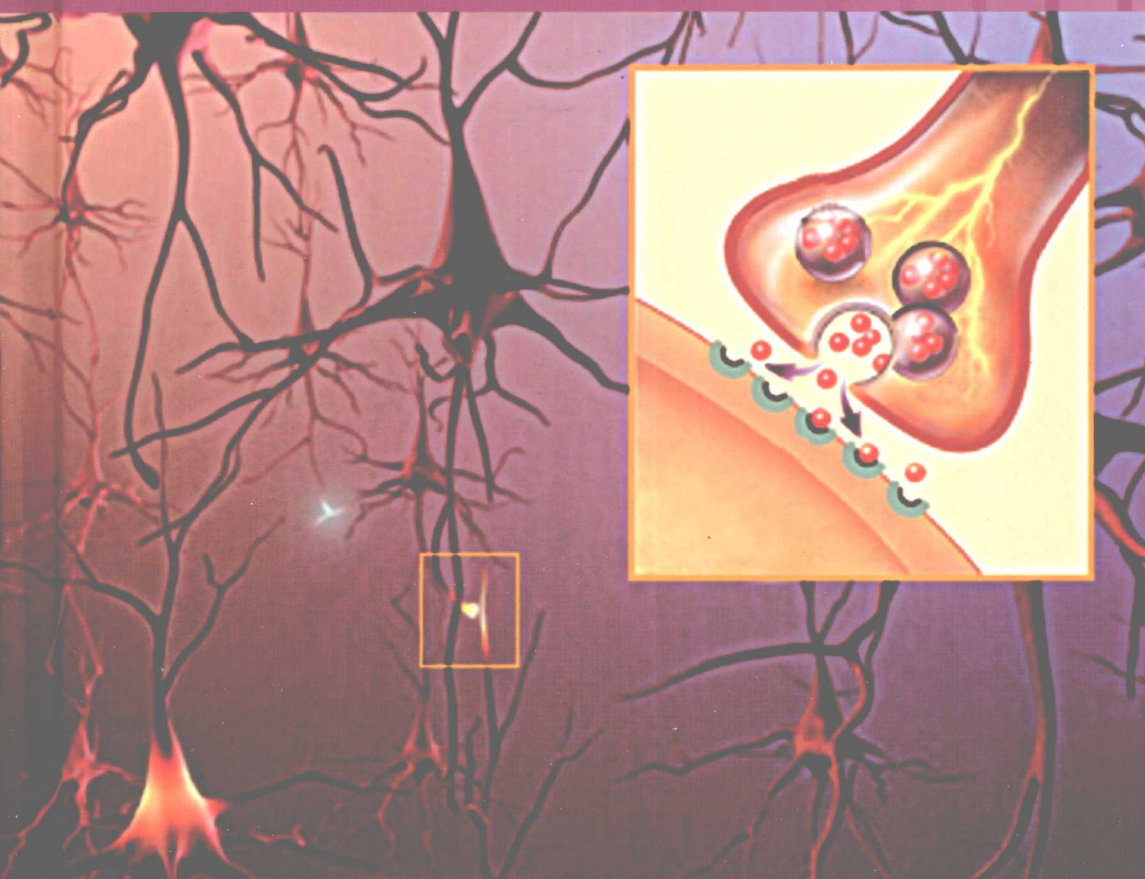


# 分子麻醉学

主编 方向明



科学出版社

# 分子麻醉学

主 编 方向明

科学出版社

北 京

## 内 容 简 介

本书系统介绍了麻醉学研究领域的科学问题如全麻机制、器官保护、脓毒症、急性肺损伤、疼痛发生机制及其干预等的现状和进展,并对若干基本问题和重点、热点问题进行了详细的阐述。全书共分二十七章:第一章介绍了分子麻醉学研究相关的理论和技术,简要概述了国内外麻醉学研究的几个前沿问题;第二到十七章讨论了全身麻醉的产生机制,阐述了围术期器官保护和麻醉相关并发症的分子机制;第十八到二十三章讨论了危重症医学领域的脓毒症、ALI/ARDS等的发病机制和防治问题,以及危重病相关的中枢神经系统功能障碍和细菌耐药性问题;第二十四到二十七章阐述了不同类型疼痛的发生机制及研究进展。

本书既可作为高等医学院校麻醉学专业研究生教材,也可供麻醉工作者及相关研究、教学人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

分子麻醉学 / 方向明主编. —北京:科学出版社,2012.5  
ISBN 978-7-03-034252-2

I. 分… II. 方… III. 麻醉学 IV. R614

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 090517 号

责任编辑:郑 红 / 责任校对:刘小梅 钟 洋  
责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2012 年 5 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2012 年 5 月第一次印刷 印张:43

字数:1 030 000

定价:295.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

# 序

自2000年回国至今已有十余年,很多人不解地问我:“为什么放弃国外优越的科研环境,选择回国发展?”在我看来,国家重视教育、教学和科研,在此方面的投入不断加大,国内研究环境明显改善,与国外同行的交流也没有障碍,文化认同上又有优势,科研工作者在国内拥有了良好的平台和氛围,他们若能够持之以恒地倾注于各自领域的研究,必将推动我国医学一流学科和高水平人才队伍建设的持续发展。

此书的主编方向明教授多年来一直从事脓毒症发病机制和防治的研究工作,并取得了相当不错的成果。《分子麻醉学》是方向明教授组织了国内青年麻醉科研工作者和在国外的华人麻醉学者共同编撰的、从分子水平来探讨麻醉学研究领域中重大科学问题的一部专著。它本着跨学科协同创新、基础和临床紧密结合的编写理念,也是一群麻醉学研究爱好者学术精华的凝聚。

我粗略翻阅此书,了解到近十年来麻醉学研究领域内的新概念和新成果,其中部分已被应用于临床,改变了临床麻醉学的工作范畴:麻醉学科不仅仅停留在传统的“为外科手术保驾护航”,更重要的是为手术病人围术期心、脑、肺等重要脏器损伤提供预警和个体化防治。作为一个神经生物学研究爱好者,我还从书中读到了自己比较感兴趣的全麻机制相关内容:它对既往的研究进行了详尽的介绍,对研究现状作了全面的概括,并对研究趋势进行了简要的分析。当然,麻醉学领域还有许多困扰我们的问题,期待着有志投身于麻醉学研究的科研工作者能借此书的出版来提高我国的麻醉学基础与临床研究水平,促进我国麻醉学科的发展。

中国科学院院士  
浙江大学医学部主任  
段树民  
2012年春于杭州

# 前 言

分子生物学及生物技术的迅猛发展及其向医学的广泛渗透和应用,促使医学研究从细胞水平进入分子水平以至量子水平,并且正在从微观水平逐步阐明许多生命现象和疾病现象的本质。分子麻醉学借此契机迅速发展起来。在过去的几十年中,临床麻醉学、危重症医学和疼痛医学的机制得到了更为全面、深入的研究,涌现出大量新发现和新理论。

本书是由国内青年麻醉科研工作者和美国哈佛大学、美国弗吉尼亚大学、瑞士伯尔尼大学等地的华人麻醉学者共同编撰而成。各位编者选择自己擅长的领域,在参阅了国内外大量文献资料和研究成果的基础上,系统翔实地介绍了分子麻醉学研究的现状和进展。全书围绕全麻机制、器官保护、脓毒症、急性肺损伤、疼痛发生机制及其干预的研究等方面进行论述,并对若干基本问题和重点、热点问题进行了详细的阐述。全书共分二十七章:第一章介绍了分子麻醉学研究的相关理论和技术,简要概述了国内外麻醉学研究的几个前沿问题;第二至十七章讨论了全身麻醉的产生机制,阐述了围术期器官保护和麻醉相关并发症的分子机制;第十八至二十三章讨论了危重症医学领域的脓毒症、ALI/ARDS等的发病机制和防治问题,以及危重病相关的中枢神经系统功能障碍和细菌耐药性问题;第二十四至二十七章阐述了不同类型疼痛的发生机制及其研究进展。

在我国,麻醉学领域的研究人员逐渐增多,研究团队已经形成了各自的特色。但总体说来,与国际上的发展相比仍有一定的差距,尤其需要发挥多学科协作研究的优势,以加速我国在该领域研究的发展。为此,出版一本集中介绍分子麻醉学研究成果的专著,将能够使正在从事该领域研究的工作者,或正立志投身于这一极具挑战性研究领域的人们扩大视野、把握进展,为他们从分子-细胞-组织-个体的多层次、立体角度上探索麻醉学的科学问题提供基础。

本书力求触及麻醉学研究的前沿,系统介绍分子麻醉学研究的最新进展,既可作为高等医学院校麻醉学专业研究生的教学用书,也可供麻醉工作者及相关研究、教学人员参考。为了满足研究生科研的需要,便于其扩展阅读,各章节后附有大量的最新参考文献。

由于参加编写的人员较多,各章写作风格难求一致。更因内容多、时间紧,加之编者水平有限,虽经仔细校对和反复审阅、修改,本书仍难保完美。书中如有欠妥之处,恳望各位同道批评指正。

编 者

2012年2月于杭州

# 目 录

序

前言

第一章 分子麻醉学研究进展	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 分子麻醉学研究相关的理论与技术	(9)
第三节 分子麻醉学研究的前景与展望	(19)
第二章 睡眠、觉醒、意识与全麻机制研究	(21)
第一节 睡眠与觉醒的机制	(21)
第二节 意识的产生与维持及其机制	(29)
第三节 睡眠与全麻意识消失	(36)
第四节 全麻意识消失与病理性意识紊乱	(43)
第三章 全麻药作用的分子机制	(60)
第一节 概述	(60)
第二节 膜脂质学说	(63)
第三节 蛋白质学说	(69)
第四节 突触传递学说	(76)
第五节 全麻分子机制研究展望	(81)
第四章 配体门控离子通道与全麻机制研究	(84)
第一节 配体门控离子通道在中枢神经系统的分布	(84)
第二节 全麻药物蛋白分子靶位的研究工具	(95)
第三节 配体-受体作用的分子机制及对意识的影响	(102)
第四节 总结和展望	(115)
第五章 电压门控离子通道与全麻机制研究	(118)
第一节 与全麻药物作用相关的离子通道	(118)
第二节 与全麻药物作用相关的信号转导通路	(131)
第三节 常用实验模型	(135)
第六章 麻醉药对发育期神经系统的毒性作用研究	(138)
第一节 概述	(138)
第二节 麻醉药对发育期神经系统的毒性作用的证据	(141)
第三节 麻醉药对发育期神经系统的毒性作用的机制	(144)
第四节 总结与评价	(154)
第七章 术后认知功能障碍	(159)
第一节 概述	(159)

第二节	术后认知功能障碍的发生机制及研究进展	(160)
第三节	术后认知功能障碍的早期预警和防治的分子靶标	(164)
第四节	麻醉、阿尔茨海默病与术后认知功能障碍	(168)
<b>第八章</b>	<b>遗传学与全麻机制</b>	(180)
第一节	概述	(180)
第二节	全麻机制遗传学研究的常用方法	(182)
第三节	全麻敏感性相关基因研究的生物模型	(186)
第四节	总结与展望	(193)
<b>第九章</b>	<b>局麻药的作用机制及研究进展</b>	(196)
第一节	外周神经传递和局麻药的作用机制	(196)
第二节	局麻药毒性反应的分子机制	(205)
第三节	局麻药的新用途及其作用机制	(211)
第四节	常用的实验研究技术和模型	(217)
<b>第十章</b>	<b>脑和脊髓保护</b>	(224)
第一节	围术期脑和脊髓损伤的发生机制	(224)
第二节	预处理诱导脑和脊髓保护作用的机制	(232)
第三节	其他脑和脊髓保护措施及其机制	(243)
第四节	实验研究的意义和局限性	(251)
第五节	神经外科围术期脑保护策略	(255)
<b>第十一章</b>	<b>心脏保护</b>	(270)
第一节	心肌缺血-再灌注损伤/保护的神经源性机制	(270)
第二节	缺血性心脏病心肌损伤的常用实验模型	(274)
第三节	缺血预适应的分子机制	(277)
第四节	心肌缺血-再灌注损伤保护的机制和策略	(278)
<b>第十二章</b>	<b>肠缺血-再灌注损伤的研究进展</b>	(289)
第一节	自由基和肠缺血-再灌注损伤	(289)
第二节	免疫系统与肠缺血-再灌注损伤	(293)
第三节	凋亡与肠缺血-再灌注损伤	(296)
第四节	缺血预(后)处理与肠缺血-再灌注损伤	(299)
第五节	能量代谢与肠缺血-再灌注损伤	(303)
第六节	其他方面与肠缺血-再灌注损伤	(303)
<b>第十三章</b>	<b>围术期凝血功能紊乱</b>	(307)
第一节	概述	(307)
第二节	血浆成分改变所致凝血功能紊乱的作用机制	(311)
第三节	弥散性血管内凝血	(315)
<b>第十四章</b>	<b>血液保护与容量治疗</b>	(326)
第一节	概述	(326)
第二节	血液保护措施与免疫	(327)
第三节	血浆代用品对组织氧代谢和炎症反应的影响	(337)

第十五章	应激反应的调节与控制	(352)
第一节	应激的全身反应机制	(352)
第二节	应激的细胞反应机制	(357)
第三节	应激的遗传学基础	(365)
第十六章	围术期过敏反应	(370)
第一节	概述	(370)
第二节	围术期过敏反应的机制	(372)
第三节	围术期过敏反应诊治的新进展	(373)
第十七章	恶性高热	(381)
第一节	概述	(381)
第二节	恶性高热的诊断与治疗	(381)
第三节	恶性高热与基因突变	(384)
第四节	恶性高热与酶缺陷	(386)
第五节	恶性高热的遗传易感性	(389)
第六节	分子生物学技术在恶性高热诊断中应用的新进展	(394)
第十八章	脓毒症的发病机制	(399)
第一节	脓毒症的定义	(399)
第二节	脓毒症与炎症反应	(404)
第三节	脓毒症与免疫抑制	(411)
第四节	脓毒症的分子遗传学	(414)
第五节	脓毒症动物模型	(421)
第十九章	脓毒症的生物标志物	(432)
第一节	生物标志物的概述	(432)
第二节	脓毒症生物标志物的研究进展	(446)
第二十章	脓毒症的防治靶标及干细胞治疗	(457)
第一节	脓毒症治疗的现状	(457)
第二节	脓毒症防治的新靶标及新策略	(466)
第三节	脓毒症与干细胞治疗	(475)
第四节	展望	(481)
第二十一章	ALI/ARDS的发病机制与治疗	(487)
第一节	概述与分子机制	(487)
第二节	ALI/ARDS的遗传学研究	(490)
第三节	ALI/ARDS的动物模型	(495)
第四节	机械通气相关肺损伤的发生机制	(498)
第二十二章	危重病急性及慢性中枢神经系统功能障碍	(511)
第一节	危重病中枢神经系统功能障碍概述	(512)
第二节	危重病相关中枢神经系统功能的常用研究方法	(514)
第三节	危重病急性及慢性中枢神经系统功能障碍的分子机制	(522)
第四节	危重病相关的中枢神经系统功能障碍诊断及治疗的分子靶标	(527)



---

<b>第二十三章 细菌耐药性的分子机制及细菌耐药问题的对策</b> .....	(535)
第一节 概述.....	(535)
第二节 细菌耐药的分子机制.....	(540)
第三节 分子生物学技术在细菌耐药研究中的作用.....	(555)
第四节 遏制细菌耐药策略.....	(557)
<b>第二十四章 疼痛相关的基因、神经元和神经传递</b> .....	(560)
第一节 疼痛相关的神经元和神经传递.....	(560)
第二节 疼痛相关的基因和分子机制.....	(566)
第三节 疼痛基因.....	(581)
<b>第二十五章 急性疼痛</b> .....	(598)
第一节 概述.....	(598)
第二节 急性疼痛的传导通路.....	(599)
第三节 急性疼痛的调节机制.....	(602)
<b>第二十六章 慢性疼痛</b> .....	(612)
第一节 慢性疼痛的发生机制.....	(612)
第二节 精神心理因素对慢性疼痛影响的机制.....	(622)
第三节 脊髓损伤后幻肢痛发生的机制.....	(629)
第四节 术后慢性疼痛的发生机制及防治.....	(641)
<b>第二十七章 神经病理性疼痛</b> .....	(662)
第一节 离子通道与神经病理性疼痛.....	(662)
第二节 免疫细胞、神经胶质细胞与神经病理性疼痛 .....	(676)
第三节 神经系统各部分在神经病理性疼痛中的作用.....	(673)

# 第一章 分子麻醉学研究进展

## 第一节 概 述

分子麻醉学与传统麻醉学的最大区别就在于,它是从分子水平去阐释麻醉学研究的科学问题。生命科学的发展由宏观到微观,分子麻醉学的发展紧随着相关医学基础学科的发展而出现并快速发展。16世纪创立人体解剖学,医学研究从整体水平进入器官水平;19世纪创立细胞学和微生物学,医学研究从器官水平进入细胞水平。在这一阶段,麻醉学研究的重点在于生理学和药理学的基础研究及其在临床方面的应用,这些研究成果使临床麻醉能为外科手术的安全、成功保驾护航。但是,麻醉学的大多数科学问题仍未能阐明,这与意识、记忆和疼痛等复杂行为反应的产生机制研究技术的缺乏密切相关。20世纪中叶以来,分子生物学及生物技术的迅猛发展及其向医学的广泛渗透和应用,促使医学从细胞水平进入分子水平以至量子水平,正在从微观水平逐步阐明许多生命现象和疾病现象的本质。这一时期,细胞生理学(如膜片钳技术)、分子生物学、遗传学、功能成像以及行为科学等方面的发展,使得深入研究这些复杂行为反应成为可能。因此,全身麻醉(简称全麻)机制,包括麻醉药物的催眠、遗忘及镇痛作用的分子机制等将可能得到诠释;围术期严重并发症如恶性高热(malignant hyperthermia, MH)的分子遗传学诊断成为可能。同样,这些研究手段被用于探索疼痛过敏和慢性疼痛的机制,从而为制定有效的防治措施奠定基础。由于炎症反应和免疫调控研究的进展,为阐明围术期器官损伤发生机制及寻找对脑、心脏、肾脏和其他器官的保护策略提供了新的机遇。总之,在知识和技术方面的进展为解决麻醉学研究的核心问题及临床难题创造了很大的机遇。本书将分子生物学等相关基础学科贯穿于麻醉学各研究领域,从分子层面阐述全麻机制、意识相关问题、器官功能保护及危重病发生机制、疼痛机制等研究的进展。

### 一、全麻机制研究

几乎在全身麻醉药物发现和应用的同时,人们就开始对其作用机制进行了一系列的研究。19世纪早期的研究关注于麻醉药作用的部位,并对其作用机制进行了大胆的猜测。医生和 researchers 观察到,采用乙醚全麻病人可表现出规则的、有顺序的临床表现,往往从意识障碍开始,继而出现反射活动的消失,最后呼吸和心血管活动麻痹,由此提出了全麻作用的渐进性抑制的观点。随后,来自莫斯科的 Nicolai Pirogoff 通过一系列的乙醚应用和实验研究证实了这一观点,并认为乙醚在体内主要作用的部位在中枢。Pirogoff 还提出了全麻作用的压力阻断观点,他大胆地猜测神经组织周围的乙醚气体可对神经和脑组织的纤维成分施加压力而阻断神经冲动的传导。尽管这一观点后来被证实是错误的,但是在当时就能将全麻药物的作用部位定位在中枢神经系统已经是一种重要的成就了。

来自 Claude Bernard 实验室的一系列蛙类实验研究证实了 Pirogoff 的全麻药物主要作

用于脑,而非外周神经系统。他们的研究还发现,全麻药物不仅能抑制高等哺乳动物的神经活动,还可抑制机体其他细胞的基本功能,推测全麻药物对神经组织细胞的作用机制可能与其对非神经细胞的生理影响相类似。1875年,他提出了“胶质学说”(colloid theory),认为全麻作用是由于全麻药物引起细胞成分的可逆性“半凝固”而实现的。但这一学说很快被推翻了,因为实验研究发现,产生这种“半凝固”状态所需的三氯甲烷(氯仿)和水合氯醛浓度要明显高于其临床应用浓度。

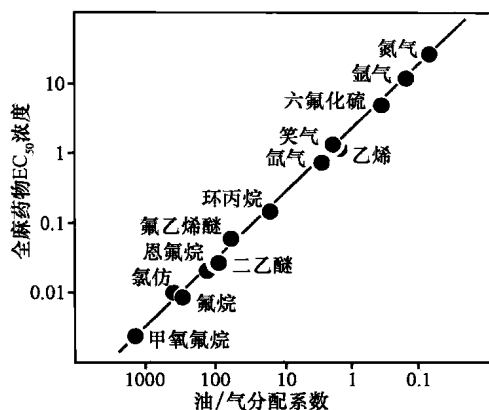


图 1-1 Meyer-Overton 法则

(引自 Antkowiak B. 2001. How do general anaesthetics work? *Naturwissenschaften*, 88:201-213.)

早期关于全麻原理的假说中最为流行的是“脂质学说”(lipid-solubility theory)。该学说由 Meyer HH 和 Overton CE 分别在 1899 年几乎同时提出,在随后的 60 年中,“脂溶性学说”在全麻机制研究中一直占主导地位。他们发现,全麻药物均具有较高的脂溶性,并且其麻醉效能与疏水性成正相关(即 Meyer-Overton 法则,图 1-1)。尽管各种吸入全麻药的油/气分配系数和麻醉强度(MAC 值)相距很大,可达 10 万倍,但二者的乘积却十分相近,趋于一常数。此种脂溶性与作用强度的显著相关关系提示:①中枢神经系统(centre nervous system, CNS)存在着全麻药分子作用的单一共同部位;②此一部位的理化特性应当是疏水性的;③当一定

数量的全麻药分子占据了 CNS 限定的疏水部位即产生麻醉。但是后来的一些研究发现,许多化合物的麻醉特性并不完全遵循 Meyer-Overton 法则,而且一些麻醉药物表现出来的立体选择特性和截止效应等用脂质学说无法解释。值得一提的是,尽管越来越多的研究证实全麻作用的最终分子靶位是蛋白质,但在全麻药物的作用机制中,脂质双分子层的影响依然不容忽视,因为对于全麻作用的蛋白靶位来说,其功能在一定程度上要依赖于周围的脂双层环境。

到了 20 世纪 60 年代,越来越多的研究证实,全麻药物的直接作用靶位是蛋白质。1978 年,Franks NP 和 Lieb WR 利用 X 射线和中子衍射技术进行研究,发现一般麻醉剂对脂质双层结构没有影响,并认为全麻药物作用的靶点可能是蛋白质。随后,他们提出了“蛋白质学说”(protein theory)。该学说的基本观点认为,全麻药物的分子作用靶位是蛋白质而不是脂质,而确切的靶位可能位于神经突触的离子通道或通道的调节系统,全麻药物主要通过作用于细胞膜上的受体和通道蛋白质而发挥麻醉效应。全麻药同分异构体麻醉作用的质或量的差异,或采取分子生物学方法改变受体通道蛋白质多肽链上的氨基酸组成,可使全麻药的作用受到明显影响等,均提示全麻药是直接与膜上的功能性蛋白作用的结果。同时采用 X 射线衍射结晶分析、受体的放射性配体结合分析法、亲和标记、膜片钳技术等新方法和新技术,对全麻药物在蛋白质上的结合位点以及全麻药物对蛋白质靶位结构、稳定性和动力学等的影响作用展开了广泛深入的研究,证实全麻药物与膜蛋白的结合具有多个结合位点,并推测其主要作用的位点可能发生在脂质头基下的蛋白质/脂双层界面(图 1-2)。

在过去的 40 年中,离子通道被认为是哺乳动物中枢神经系统最重要的全麻药物作用靶

点,关于这方面的研究大量涌现。大部分的全麻药通过作用于大量不同的离子通道而发挥作用,如  $\gamma$ -氨基丁酸 A ( $\gamma$ -aminobutyric acid type A,  $GABA_A$ )受体、双孔背景钾通道、超极化激活环核苷酸门控(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated, HCN)等。除了以上一些离子通道外,还有一些配体门控和电压门控的离子通道被认为可能为麻醉药的作用靶位,如 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA)受体、甘氨酸受体,甚至一些钠通道的亚型。最引起研究者注意的是

$GABA_A$ 受体。 $GABA_A$ 受体是中枢神经内最重要的抑制性受体,苯二氮草类和巴比妥类均作用于  $GABA_A$ 受体而发挥其镇静、催眠、抗惊厥等药理作用。 $GABA_A$ 受体分子由 5 个亚单位组成,已发现的亚单位有 6 类 19 种,这些亚单位构成脑内  $GABA_A$ 受体众多亚型的复杂分布,不同受体亚型的生理功能亦存在很大差异。目前发现除氙气和氯胺酮外,临床浓度的全麻药物多可通过各种机制作用于  $GABA_A$ 受体,从而增强 GABA 能的突触抑制作用,在  $GABA_A$ 受体的不同亚单位上亦已发现存在多种全麻药物的特异性作用靶位。尽管研究发现麻醉药物可以对不同的离子通道或受体蛋白产生影响,但它们不可能都是麻醉药物的作用靶点。只有那些对于神经元电活动或神经信号的传递非常重要的蛋白质才有可能参与麻醉药物的作用。另外,通过对不同麻醉药物分子作用谱的比较发现,不同的药物对不同水平的神经活动具有特异性的影响,这可以用来解释为什么至今仍然找不到全麻药物的有效拮抗剂。

## 二、意识相关问题的研究

每年都有成千上万个病人接受全身麻醉,麻醉医师可在安全范围内使用全麻药物让病人暂时失去意识,以满足手术的需要。麻醉与睡眠的关系是近年来全麻机制研究的另外一个热点所在。麻醉引起的意识消失与双孔钾离子通道、 $GABA_A$ 受体、NMDA 受体等有关,麻醉药物还可作用于突触前膜来调节神经递质的释放。已经证实挥发性麻醉药物和丙泊酚可以抑制乙酰胆碱和谷氨酸的释放。影像学研究显示,麻醉作用与睡眠有很多脑血流、脑电图变化和行为学特性上的共性。两者均产生对感觉的传入、运动的传出和疼痛的抑制;同时,全麻药对大脑血流的影响与睡眠过程中大脑血流的变化也有相似之处;此外,麻醉过程伴随着脑电图的频率减慢和幅度增加,这些改变也与慢波睡眠相似。虽然麻醉和睡眠有着非常明显的行为学上的不同,这些结果还是使研究者关注麻醉与睡眠,特别是与睡眠的诱发之间的关系。

人们在临床实践中很早就认识到,全麻药物会对病人的学习记忆功能产生影响,对婴幼儿及老年病人影响更大。突触可塑性机制是学习记忆的神经细胞学基础,已有研究发现,咪达唑仑、丙泊酚、异氟烷等全麻药物均能通过该机制起作用。全麻药物通过对不同受体的作

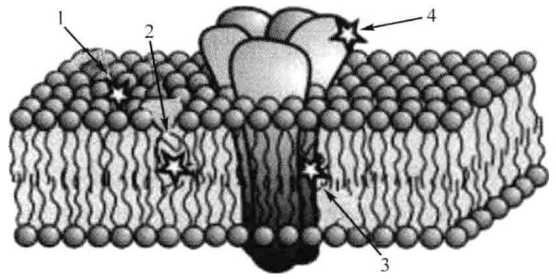


图 1-2 全麻药物在配体门控通道上可能的作用靶点  
1. 脂双层/水相界面;2. 脂双层核心;3. 蛋白质/脂双层界面;  
4. 蛋白上的结合位点

[引自 Antkowiak B. 2001. How do general anaesthetics work? *Naturwissenschaften*, 88(5): 201-213.]

用来改变突触前和(或)突触后神经细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,从而进一步产生其他效应。同时,这些受体和神经细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的变化均不同程度参与了学习记忆功能的获得、形成和维持。部分全麻药物(丙泊酚、异氟烷、七氟烷等)对神经细胞 PKC 活性具有影响,这提示全麻药物与学习记忆之间关系的复杂和多面性。婴幼儿阶段是神经系统发育的关键时期,动物实验发现,部分全麻药物促使中枢部分神经细胞凋亡,从而损坏成年后的学习记忆功能。由于临床研究的复杂性,目前还没有关于全麻药物对婴幼儿学习记忆能力和认知功能发育变化影响的研究报道。但是,这些基础研究提示临床医生在遇到婴幼儿麻醉时必须慎重选择全麻药物,避免影响患儿神经系统的发育。老年痴呆的发病率随着人口老龄化的程度而日益增加,接受麻醉手术的老年痴呆病人也相应增多。目前关于全麻药物与老年痴呆关系的研究较少,虽然部分回顾性调查没有发现全麻药物对老年痴呆具有不利的影响,但是在临床方面,老年痴呆病人和接受全麻后病人均可以表现为工作记忆能力的降低。全麻药物对学习记忆功能的影响涉及全麻机制和认知科学原理等领域诸多复杂课题,这方面的科学研究目前还不丰富,多停留在动物实验阶段。随着对全麻机制的深入探索和认知科学理论的全方面发展,全麻药物对学习记忆功能产生影响的机制也将更加清晰,并将会指导临床更加科学、合理地使用全麻药物。

### 三、器官功能保护及危重病发病机制的研究

基于炎症反应和免疫反应研究的进展,为阐明围术期器官损伤机制及确定脑、心、肾和其他器官的保护策略提供了新的机遇。此外,有关全身炎症反应综合征(systemic inflammation response syndrome, SIRS)等重症状态的分子病理学以及基因治疗的研究,为提高临床危重病病人的治愈率提供了理论基础和新的探索途径。

#### (一) 缺血-再灌注损伤及其机制的研究

机体组织、器官正常代谢功能的维持有赖于良好的血液循环。各种原因造成的局部组织、器官的缺血常常使组织细胞发生缺血性损伤。近年来,随着临床上溶栓疗法、导管技术、动脉旁路移植术、心肺复苏、心脏外科体外循环、断肢再植和器官移植等方法的建立和推广应用,使许多组织、器官缺血后得到血液再灌注,减轻了组织细胞损伤。但是再灌注具有两重性,多数情况下,缺血后再灌注使组织、器官功能得到恢复,损伤的组织得到修复,病人的病情得到控制。但在动物实验和临床观察中也发现,在一定条件下恢复血液再灌注后,部分动物或病人的细胞功能代谢障碍及结构破坏不仅未减轻反而加重,因而将这种血液再灌注后缺血性损伤进一步加重的现象称为缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, I-R injury)。由于麻醉医生在病人围术期管理中的重要作用,近年来,麻醉的基础和临床研究均对围术期缺血-再灌注损伤给予了很大的关注。

人们对缺血-再灌注损伤的认识最早始于对心脏的研究。1955年, Sewell 首次报道再灌注损伤现象——结扎犬冠状动脉后,如果突然解除结扎恢复血流,部分动物立即发生心室纤维颤动而死亡。临床上心脏外科手术重新恢复血流也有类似的现象。1960年, Jennings 第一次提出心肌再灌注损伤的概念,证实再灌注会引起心肌超微结构不可逆坏死,包括暴发性水肿、组织结构崩解、收缩带形成和线粒体内磷酸钙颗粒形成。在机体内,许多组

织、器官如肝、肾、肺、胃肠、脑等均可以发生缺血-再灌注损伤也已经被证实。

自 Murry 等于 1986 年首次提出心肌在经受了多次短暂的缺血再灌注后能在随后的长时间缺血中延迟并减轻心肌损伤,即缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC),这一现象在活体动物和离体细胞模型上都得到了证实,且 IPC 具有普遍性,它存在于不同种属生物的不同组织、器官中。人们逐渐认识到了内源性保护机制在心肌缺血-再灌注损伤中的重要作用。许多研究已证实 IPC 可减少心肌细胞凋亡,延迟性保护作用可通过模拟诱导其保护作用,因此具有更广泛的临床意义。但由于 IPC 机制及操作均复杂、不合伦理,临床应用受到限制。缺血后适应即心肌缺血后在长时间的再灌注之前,进行 1 次或数次短暂重复的心肌缺血-再灌注,能提高心肌对之前发生的较长时间缺血的耐受性。作为另一种内源性心脏保护机制,缺血后适应比预适应在实施上有更好的可预测性及临床可控性,因此呈现出较好的临床应用前景。虽然后适应研究结果甚好,但在临床应用缺血后适应技术尚有许多具体问题需要解决。有的学者认为“药理学后适应”可能会是后适应临床应用的一个方向,即通过使用模拟内源性机制的药物来发挥后适应的保护作用。目前,大量的西药由于其在清除氧自由基、抗氧化、减轻钙超载、保护血管内皮细胞及抑制炎症介质方面的作用而用于围术期心肌功能的保护,一些中药如刺五加叶皂苷、三七总皂苷、葛根素等均显示出一定的心肌保护作用。此外,针灸治疗亦显示出一定的疗效。关于在心肌梗死(myocardial infarction, MI)末梢注射人脐带血细胞(human umbilical cord blood cells, hUCBC)的研究证实, hUCBC 具有自身免疫识别特性,异体移植的 hUCBC 能在宿主心肌中存活而不需要使用免疫抑制剂,而且移植的 hUCBC 能显著改善心室重塑,提高梗死后心脏的功能,并加速梗死区血管的再生。许多实验性心肌损伤,如在鼠、兔持续冠状动脉闭塞模型和猪再灌注损伤模型中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)如 MMP-9 表达或活性增加。新近研究显示, MMP-9 缺失可减轻持续性冠状动脉结扎诱导左心室扩张和胶原聚集,表明 MMP-9 可能在缺血损伤的慢性重构中起主要作用。在缺血-再灌注(ischemia-reperfusion, I-R)心肌,中性粒细胞是 MMP-9 的主要来源,同时它又有助于中性粒细胞迁移、组织破坏等。

脑及肠的缺血-再灌注损伤机制与心肌缺血-再灌注损伤一样,涉及氧化应激、细胞内钙超载、线粒体功能紊乱、细胞炎症、自噬、凋亡等诸多细胞与分子生物学事件。与缺血-再灌注损伤的复杂机制相对应,防治脑、肠等的缺血-再灌注损伤策略从单一的针对某一机制的药物治疗,发展到了缺血预处理、远距预处理、缺血后处理、联合用药干预及常压高氧联合溶栓治疗等针对多个损伤机制的综合防治手段。

## (二) 脓毒症发病机制及防治的研究

脓毒症(sepsis)是创伤、烧伤、休克、感染等临床急危重病人的严重并发症之一,它来势凶猛、病情进展迅速、病死率高,一直是临床和基础研究的热点所在。“sepsis”的提法可归功于希波克拉底,他用这个词来描述组织降解。“sepsis”被用于描述与组织分解有关的局限性感染等临床改变。有趣的是,即使在 19 世纪,“sepsis”一词的内涵也绝非仅仅局限于简单的感染。例如,Green 的《病理学概述》(*Introductory Pathology*, 1873 年)中将伴有远处转移脓肿的感染称之为“pyemic”,而“septicemic”专指不伴有远处脓肿形成的播散性感染。Flint 在《医学原理》(*Principles of Medicine*, 1880 年)中指出,“septicemic”病例中未必能发现细菌,而将含有所谓“脓毒素(sepsin)”的腐败液体注入动物体内,即可引起脓毒症的临床症状。

1991年,美国胸科医师学会和危重病医学学会(ACCP/SCCM)联席会议委员会经共同商讨,对脓毒症及其相关的术语作出明确定义,明确脓毒症是由感染诱发的全身炎症反应综合征,可由机体的过度炎症反应或炎症反应失控而导致多器官功能障碍综合征和死亡。尽管当今抗生素及感染检测手段得到有效应用,但并不能改善脓毒症,这说明微生物在脓毒症的发展中并不是十分重要。此外,在这一时期,人们采取各种措施以阻断炎症级联反应,如阻断内毒素、阻断不同的细胞因子等,但均以失败而告终。

2001年12月,美国危重病医学会、欧洲重症监护学会、美国胸科医师协会、美国胸科学会及外科感染学会在美国华盛顿召开联席会议,有29位来自北美和欧洲的专家参加,共同讨论与重新评价1991年ACCP/SCCM提出的脓毒症及其相关术语的定义和诊断标准等问题。通过反复讨论,认为1991年的诊断标准过于敏感和缺乏特异性,会议依据素因(predisposition)、感染/损伤(infection/insult)、机体反应(response)、器官功能障碍(organ dysfunction)程度等,推荐了一个PIRO作为脓毒症的“分阶段诊断系统”。在疾病的筛查、诊断、风险评估、治疗以及预后5个交错重叠的过程中,生物标记物起着非常重要的作用。目前认为,有超过100种不同的分子可作为有用的脓毒症生物学标记物,但并不清楚哪一个真正有用,也不知道其有效性如何确定。目前,在脓毒症生物标记物中有两个被关注的重点:新的、高度敏感的生物内毒素活性测定法和降钙素原。

1999年,Hotchkiss等对20例死于脓毒症和多器官功能障碍病人的尸检结果显示,脓毒症病人大量的淋巴细胞和胃肠道上皮细胞因为凋亡而丢失。以往的研究也发现,脓毒症病人外周血淋巴细胞的减少程度与疾病的严重性和不良预后具有相关性。B细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、树突细胞的丢失分别导致机体抗体的产生、巨噬细胞的激活以及抗原提呈能力的减弱,从而导致了脓毒症病人的免疫抑制。于是,Hotchkiss提出,脓毒症的免疫炎症反应随着病程的进展而改变,主要表现为早期的过度炎症反应和随后的免疫抑制,或者称为“免疫麻痹”。这种免疫抑制以迟发型超敏反应的缺失、不能有效地清除原发感染以及容易罹患医院内感染为主要表现。于是,一些新的免疫调节治疗和抗凋亡治疗策略对改善脓毒症的预后显示出潜在的临床应用前景。此外,最近的研究表明,干细胞在促进组织再生及减轻伤害和炎症反应两方面有巨大的潜力。已有的证据表明,在动物脓毒症模型中,干细胞甚至可以减轻急性肺损伤,增加生存率。

### (三) 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的研究

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是以急性肺水肿为重要特征的一种临床综合征,其基本病理生理改变是肺泡上皮和肺毛细血管内皮通透性增加所致的非心源性肺水肿。由于肺泡水肿、肺泡塌陷导致严重通气/血流比例失调,特别是肺内分流明显增加,从而产生严重的低氧血症。肺血管痉挛和肺微小血栓形成引发肺动脉高压。现在普遍认为急性肺损伤时发生肺水肿,一方面是由于肺微血管内皮细胞活化、损伤,局部毛细血管通透性增加,促进富含蛋白质的血浆渗出,导致组织“水肿”;另一方面,水通道蛋白的数量和功能的异常也是急性肺损伤时肺水肿形成的一个重要因素。目前针对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, ALI/ARDS)发病机制的研究主要是围绕其病理特征,即肺水肿的形成和肺组织炎症的发生和调控。炎症细胞和炎症介质构成了ALI/ARDS炎症反应和免疫调节“细胞网络”和“细胞因子网络”,它们通过不同的信号转

导途径调控着机体的炎症反应。

机械通气相关肺损伤是指在呼吸机使用过程中由于机械通气等诸多因素(如通气时间过长或者潮气量过大)以及肺部原有疾病共同作用导致的肺损伤。生物伤主要指由于肺泡炎症细胞募集、活化并释放炎症介质和细胞因子引起的肺损伤。既往认为,机械性损伤如气压伤、容量伤等是导致机械通气相关肺损伤的主要原因。近年来的研究表明,生物伤是各种机制导致肺损伤的共同最后途径,并逐渐成为研究的热点和难点。

#### (四) 危重病病人谵妄的研究

随着危重症疾病诊疗手段和生命支持技术的不断进步,越来越多的危重病病人在危重病病房内得到了救治。监测危重病病人的脏器功能、支持和逆转衰竭脏器是危重病病房医务人员的主要工作之一。在机体几大脏器系统中,脑功能的监测和干预一直是比较薄弱的环节,直到近十年左右,危重病相关的中枢神经系统功能障碍才逐渐被广大危重病医疗工作者所关注。

在全身感染或伤害性刺激下(如低氧、低脑灌注),大脑也会发生免疫炎症反应,表现为炎症因子的产生释放、炎症细胞浸润和组织损伤等,从而影响神经元的活动,并可能导致危重病相关的中枢神经系统功能障碍的发生。危重病相关的中枢神经系统功能障碍发生的具体神经生理学机制目前尚未明确,但被认为与多巴胺系统、GABA系统和乙酰胆碱系统等参与认知、行为、情绪等功能调控的神经递质的失衡密切相关。此外,5-羟色胺、内啡肽以及中枢去甲肾上腺素能系统的失衡也参与了谵妄发生、发展的病理生理过程。除神经递质改变外,影像学研究发现,危重病相关的中枢神经系统功能障碍病人的脑部结构亦有改变。目前的研究表明,危重病相关的中枢神经系统功能障碍具有一定的遗传特异性。目前,研究者从危重症脑病的分子机制入手研究,希望有关键性的分子靶标能有助于诊断和治疗。

## 四、疼痛机制研究

疼痛伴随着人类的诞生而出现。人们对疼痛的定义在不同历史时期也有所不同,一定时期人们关于疼痛病因和机制的理论反映了该阶段的认识水平。历史上,人们对疼痛的认识和反映在不同程度上受到神学、哲学以及生活经验的影响,并且对其关注程度也在不断变化。

1995年,美国疼痛学会提出“将疼痛列为第五大生命体征”。在2000年和2001年,欧洲及亚太地区疼痛论坛上提出“消除疼痛是病人的基本权利”。2001年,国际疼痛研究协会对疼痛进行了新的定义:疼痛是与实际或潜在的组织损伤相关联的不愉快的感觉和情绪体验,或用这类组织损伤的词汇来描述的自觉症状;对于无交流能力的个体,决不能否认其存在疼痛体验、需要进行适当缓解疼痛治疗的可能性。

关于疼痛的原理、诊断和治疗的基础研究和临床实践,在最近的半个世纪得到了大规模发展。1965年,Wall和Melzack提出了疼痛的闸门控制学说,自此疼痛研究进入细胞及分子水平。20世纪70年代中期,人们发现脊髓中存在脑啡肽,大脑中存在内啡肽。伤害性刺激通过引起组织内一些化学物质如组胺、缓激肽、前列腺素等的释放而导致内源性阿片肽的释放。在脊髓背角,疼痛信号的传递是由P物质介导的。P物质为含有11个氨基酸的肽,



储存于初级传入神经元中枢端末梢的致密核心颗粒中,它主要作为介导感觉的神经递质将疼痛信号传递给脊髓丘脑束系统。脑啡肽是一种内源性阿片肽,主要存在于脊髓背角以及脑干三叉神经核的 lamina II 的神经元之中。电镜研究证实,含有 P 物质的神经元与含脑啡肽的神经元存在突触联系。脑啡肽和  $\beta$  内啡肽能抑制 P 物质的释放,因而能在脊髓和脑干水平阻断痛觉信息的传递。在脑干的导水管周围灰质和内侧丘脑、杏仁核、尾核、额颞皮质都发现有阿片受体的存在。这种分布特征可能与阿片肽具有影响情绪和抗伤害反应的功能相一致。1995 年以后, $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$  等各型阿片受体被成功克隆以及孤啡肽、强啡肽的发现,进一步阐明了内源性阿片肽在疼痛机制和吗啡依赖的成瘾机制中的重要作用。

电刺激导水管周围区域能够通过上行和下行两条通路抑制痛觉信息的传递。从脑干网状结构的大神经元发出的下行纤维还能够调节对脊髓的伤害性传入,下行通路的递质包括主要终止于脊髓背角的脑啡肽、5-羟色胺和多巴胺。血管紧张素 II、生长抑素以及抑制性神经递质 GABA 和甘氨酸等肽类递质均分布于背根神经节的感觉神经元及背角胶状质。

上述的神经递质很多亦同时参与了情绪的调节。既往的研究发现,在抑郁、焦虑和精神异常状态下,这些递质的含量都偏低。大量的临床资料显示,疼痛和组织损伤之间的关系是可变的。精神-心理因素是疼痛治疗时必须考虑的一个方面。一些心理治疗方法被运用到疼痛治疗上并取得了一定的效果。另外,近年来的动物实验和临床观察研究都已证明疼痛很大程度上受遗传因素的影响,一些疼痛相关基因在疼痛的发生、发展过程中起着重要的作用。研究证明,离子通道、转运蛋白、作用受体、代谢酶以及炎症细胞因子等不同层面上的遗传基因都会影响机体对疼痛的反应和临床对疼痛治疗的效果。目前,大量研究关注儿茶酚邻位甲基转移酶、 $\mu$  阿片受体、细胞色素 P450、P2D6、GTP 环化水解酶 1 等疼痛相关基因与疼痛的相关性。

过去数年中,关于慢性疼痛最重要的进展是对其发生、发展机制认识的根本转变。它并非简单的急性疼痛在时间上的延续,而是伤害性刺激在传入过程中持续传入电活动对外周及中枢神经系统轰击,引起痛觉中枢发生可塑性变化的结果。各种分子在不同的时间和空间通过激活细胞表面的受体调控脊髓对疼痛的处理过程。神经病理性疼痛是神经系统损伤引起的一种难以治疗的慢性状态,近年来对其进行了大量的研究,本书专门列出一章进行论述。

对于疼痛尤其是慢性疼痛的治疗包括保守治疗,如药物治疗或局部麻醉封闭;而介入技术,如脊髓刺激和鞘内药物输注系统,并没有使顽固、剧烈的疼痛得到有效的控制。新出现的技术手段包括分子或基因治疗,随着技术的发展和成熟,分子或基因治疗技术可能得到越来越广泛的应用。选择合适的基因转导载体及作用明确的基因,在基因治疗的安全性得到大幅提高的明天,这一新型治疗方式确实能在慢性疼痛的治疗中发挥作用,病毒载体也将在慢性疼痛的基因治疗中发挥优势。

电子显微技术的提高及现代影像技术的发展给疼痛研究的进步提供了有力的技术支持。疼痛理论的发展经历了从序贯模型如闸门控制理论发展为同步模型,该转变与神经递质、交互投射通路以及影像学的研究密不可分。Wall 在 1999 年再次修改了闸门控制理论,即大脑依据可能发生的行为反应来分析和评价传入信息,事实上不一定真的有行为反应发生。

总之,疼痛的形成和传导涉及许多复杂的因素及多种类型的受体,而疼痛介质及受体的