

· 综述 ·

全身麻醉的重要核团——蓝斑核

冯振鑫 张卫

全身麻醉是由药物诱导的,可逆转的意识丧失状态。随着全麻药的研究从分子机制转型到神经网络,越来越多的研究发现内源性睡眠-觉醒系统及相关功能网络核团参与其中^[1]。研究麻醉诱导与复苏相关的神经网络核团,不仅有助于阐明意识丧失的神经网络机制,也有助于对麻醉复苏过程的深入理解。

前期研究发现,下丘脑腹外侧视前区(ventrolateral pre-optic nucleus, VLPO)与面旁核的 GABA 能神经元促进睡眠与麻醉诱导,结节乳头核组胺能神经元、基底前脑胆碱能神经元、腹外侧被盖区多巴胺能神经元、外侧下丘脑食欲素能神经元、臂旁核谷氨酸能神经元^[1]以及丘脑中央内侧核^[2]等都是促进觉醒,意识维持与麻醉复苏的关键核团。然而,这些核团大部分接收来自脑桥蓝斑核(locus coeruleus, LC)的去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)能神经元的纤维投射^[3],可见 LC 在全身麻醉中的重要作用。

本文就 LC 的解剖结构与神经元特性、纤维投射、生理特点及功能、对全身麻醉的调节作用等研究进展作一综述,以便更好地了解 LC-NA 系统在全身麻醉中的作用机制。

LC 的解剖结构与神经元特性

LC 位于脑干脑桥前背部,接近第四脑室下壁喙部末端,是脑中合成 NA 的主要部位。成年人单侧 LC 约由 20 000 个神经元组成,而啮齿类动物约由 1 600 个神经元组成,其胚胎起源相同且都含有多巴胺 β 羟化酶(dopamine β-hydroxylase, Dbh)合成 NA^[4]。形态学将 LC 神经元分为直径约为 35 μm 的多极神经元和 20 μm 的梭形神经元,前者主要位于腹侧,后者位于背侧。依据神经内分泌物质的不同,研究发现多于 80% 的 LC-NA 能神经元分泌甘丙肽,少于 20% 分泌神经肽 Y^[5]。LC 神经元上神经递质受体种类不一,对其激活或抑制的调节作用各不相同。其中,分布最为广泛的为 α₂ 肾上腺素能受体主要位于 LC 后部,接受自身分泌的 NA,通过负反馈机制抑制神经元活性;α₁ 肾上腺素能受体分布于 LC 的前端,通过正反馈提高 LC 兴奋性。尼古丁乙酰胆碱受体在 LC 高度表达,给予乙酰胆碱后可提高 LC 神经元放电频率。另外, GABA 受体、Orexin 受体、阿片受体在 LC 神经元亦有表达,通过与其他脑区的相互投射参与功能调节^[6]。

LC 的纤维投射

LC 与其他脑区的纤维投射是其发挥功能的重要途径。研究表明,从嗅球到脊髓除纹状体、苍白球、伏隔核、黑质这些富含多巴胺能神经轴突的核团外,其余脑区均有 LC-NA 能神经元的纤维投射。顺行性示踪技术研究发现,LC 不同部位、不同类型的 NA 能神经元向上可分别投射至基底前脑、丘脑、下丘脑、杏仁核等皮层下核团参与觉醒、认知、记忆的调节;向下则投射至脊髓背角、脑干网状结构参与警觉、应激等反应;亦可直接投射至大脑皮层,调控皮层兴奋性^[3]。此外,LC 向内可投射至背外侧被盖核(LTDg)参与非快动眼(NREM)睡眠的调节与觉醒期大脑皮层乙酰胆碱水平的维持^[7]。同时,LC 也接受脑内不同部位的广泛投射:旁巨细胞核(PGi)的谷氨酸能投射、舌下神经前核(PrH)的 GABA 能投射、中缝背核的 5-HT 能投射以及前额叶皮层(PFC)的混合性投射等^[8]。

不同脑区投射释放的神经肽对 LC 神经元活性的调节极为重要。杏仁中央核、终纹床核、下丘脑室旁核以及 Barrington 核向 LC 投射并释放神经肽促肾上腺激素释放因子可激活 LC^[8]。同时 LC 接收来自外侧下丘脑和下丘脑背内侧核的纤维投射,可经 ORX-A 受体被 Orexin 激活。在体实验研究发现,在 LC 显微注射 ORX 受体拮抗剂,可降低 LC 内参与维持觉醒神经元的放电频率,而向 LC 内注射 Orexin 可诱发觉醒^[9]。利用光遗传学技术抑制 LC 的同时激活 Orexin 神经元无法诱导睡眠向觉醒的转换,表明 Orexin 的促觉醒作用建立在与 LC 相互投射的基础上^[10]。

黑色素浓集激素由外侧下丘脑分泌,在调控睡眠-觉醒中起到重要作用^[11]。其可直接作用于 LC 的黑色素浓集激素 1 型受体,或 GABA 受体抑制 LC 神经元活性。下丘脑室旁核背侧神经元投射至 LC,通过分泌生长抑素抑制 LC 神经元活性,调控觉醒向睡眠的转化并抑制 REM 睡眠的产生^[12]。下丘脑弓状核投射到 LC 经神经肽-Y 受体,可降低 LC 神经元的兴奋性,参与应激调节,减轻创伤后应激障碍^[13]。

LC 的生理特点及功能

觉醒启动与维持 LC 神经元主要存在两种不同形式的放电:紧张性和相位性。前者为规律高频(1~3 Hz)持续放电,既诱发觉醒起始又参与觉醒维持,在 NREM 睡眠期间放电减弱,直至 REM 睡眠放电完全停止;后者为短暂的爆发性高频放电(8~10 Hz),受外界刺激后产生,参与应激反

应^[14]。光遗传激活 LC 可诱发动物的睡眠转向觉醒,高频刺激下转变为类似捕食样的攻击行为,然而抑制 LC 却未能诱发稳定的睡眠^[15],这与早期利用化学毁损 LC 或 Dbh 基因敲除的研究结果一致,动物在失去 LC 或无法合成 NA 后睡眠觉醒节律仅受轻度影响^[16]。这说明,兴奋 LC 是觉醒的必要条件,而睡眠的发生则需要更多神经核团参与其中。麻醉诱导所致的意识丧失必然是在抑制 LC 的基础上广泛作用于大脑不同区域而起作用。

痛觉传导与调控 在痛觉调控上,LC 扮演着极为重要的角色。其向上将外界刺激传导至边缘系统与前额叶皮层,使机体对急性疼痛与慢性疼痛产生情绪反应和压力应激;向下传至多节段脊髓对痛觉传导进行适应性调节^[17]。LC 神经元胞体含有 μ 、 κ 、 δ 三种阿片受体,其中位于突触后的 μ 受体表达最为丰富,核团内注射阿片受体激动剂可降低 LC 神经元放电频率,减轻痛觉感受^[17]。Chaijale 等^[18]研究发现,当给长时间社交应激的大鼠脑内注射阿片受体拮抗剂后,LC 神经元阿片受体将会明显增多,有利于将 LC 神经元的紧张性放电控制在生理水平,由此降低应激对机体的损害。此外,Muto 等^[19]研究发现,向神经病理性疼痛模型大鼠的 LC 显微注射 P 物质(substance P, SP),可提高大鼠疼痛阈值,而 LC 上高度表达神经激肽 1 受体,接收 SP 后提高 LC 兴奋性,其机制可能是通过兴奋 LC 增加 NA 释放,激活脊髓 α_2 肾上腺素能受体反馈抑制的结果。

LC 对全身麻醉的作用

影响麻醉诱导 利用 α -甲基多巴降低中枢儿茶酚胺的合成或 6-羟多巴选择性毁损 LC 的 NA 能阳性(TH^+)神经元,可降低吸入麻醉浓度,缩短诱导潜伏期,延长麻醉时间^[20]。Frances 等^[21]研究发现,敲除基因 Dbh 的小鼠由于多巴胺 β 羟化酶的缺失,无法合成 NA,其对不同麻醉药的敏感性同样增加,麻醉苏醒时间是正常野生小鼠的 2~3 倍;而右美托咪定诱发的翻正反射消失时间缩短为正常小鼠的 67%,麻醉时间延长至 5 倍以上。Nelson 理论认为,LC 是右美托咪定镇静及麻醉的关键位点,通过抑制 LC 降低 NA 在 VLPO 的释放从而降低对 VLPO 处 GABA 能神经元的抑制作用,经内源性睡眠通路而发挥作用^[22]。麻醉诱导的镇静催眠与翻正反射消失实为不同状态,后者通常被定义临床麻醉所致的意识丧失。由此,Frank 等^[23]研究发现,低剂量右美托咪定诱导的镇静催眠与睡眠剥夺后的睡眠反弹极为相似,都增加了下丘脑视前区(POA)c-Fos 的表达;而利用特异性组装有 Adra2a 的 shRNA 腺病毒显微注射至 LC,特异性敲除 LC 神经元 α_2 肾上腺素能受体的表达却无法在大剂量下(400 μ g/kg)诱导 LORR,表明 LC 在右美托咪定麻醉所致的意识丧失中起到关键作用。此外,不同类型的麻醉药对 LC 神经元的抑制不同。右美托咪定作用于 LC 神经元 α_2 肾上腺素能受体,吸入麻醉主要作用于 TASK 通道^[24],而常用的静脉麻醉药丙泊酚则主要作用于 LC 的 GABA 受体^[25]。

促进麻醉复苏 麻醉复苏一直以来被认为是被动过程,与药物代谢耗尽相关,受个体差异、疾病因素、手术大小等影响。Vazey 等^[26]利用药理遗传技术在吸入麻醉下特异性激活 LC 的 NA 能神经元,不仅可以导致脑电由同步化转向非同步化活动,同时引起动物体动反应,并促进麻醉复苏。这与早期利用脑内微透析技术研究发现,在麻醉复苏过程中脑内 NA 的水平不断上升的结果一致^[27]。向大鼠丘脑中央内侧核(CMT)显微注射 NA 同样可加速丙泊酚全身麻醉复苏,而 CMT 接收从 LC 的纤维投射调控觉醒^[2]。

诱发麻醉诱导与苏醒期躁动 吸入麻醉药应用至今,在诱导和复苏过程中经常会出现一过性的兴奋作用。Yasui 等^[28]利用电生理研究发现,吸入麻醉药可通过影响 LC 神经元细胞膜的缝隙连接作用,增加内向电流诱发神经元兴奋性放电的同时释放 NA,导致皮层兴奋抑制失衡从而诱发躁动。POA 接收 LC 的投射,利用微透析在大鼠吸入麻醉过程中监测到 POA 的 NA 含量增多不仅与麻醉诱导躁动有关,亦是导致全身麻醉低体温的关键^[29]。因此,LC 在麻醉复苏过程中扮演着极为重要的角色。如何准确调控麻醉不同过程中脑内 NA 的水平,选好此类药品的应用时机对于全身麻醉的安全进行极为重要。有研究发现,术中应用右美托咪定可降低术后谵妄,利于术后睡眠质量提高以及术后恢复^[30]。

小 结

LC 作为中枢神经系统 NA 能的主要产生部位,不仅在调控睡眠觉醒、应激反应、痛觉传导、认知功能等生理水平上起到重要作用,在麻醉诱导与复苏的基础研究中也很有关键。进一步研究和了解 LC 对全身麻醉的作用与影响,不仅有助于阐明麻醉的神经网络机制,复苏过程脑内核团兴奋的动态变化,指导临床用药时机,而且有利于开发新型促觉醒药物或方法,为保证全身麻醉手术的舒适与安全提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Leung LS, Luo T, Ma J, et al. Brain areas that influence general anesthesia. *Prog Neurobiol*, 2014, 122: 24-44.
- [2] Fu B, Yu T, Yuan J, et al. Noradrenergic transmission in the central medial thalamic nucleus modulates the electroencephalographic activity and emergence from propofol anesthesia in rats. *J Neurochem*, 2017, 140(6): 862-873.
- [3] Aston-Jones G, Waterhouse B. Locus coeruleus: from global projection system to adaptive regulation of behavior. *Brain Res*, 2016, 1645: 75-78.
- [4] Robertson SD, Plummer NW, de Marchena J, et al. Developmental origins of central norepinephrine neuron diversity. *Nat Neurosci*, 2013, 16(8): 1016-1023.
- [5] Holets VR, Hokfelt T, Rokaeus A, et al. Locus coeruleus neurons in the rat containing neuropeptide-Y, tyrosine-hydroxylase or galanin and their efferent projections to the spinal-cord, cerebral-cortex and hypothalamus. *Neuroscience*, 1988, 24(3): 893-906.

- [6] Schwarz LA, Luo L. Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Curr Biol*, 2015, 25(21): R1051-R1056.
- [7] Hou YP, Manns ID, Jones BE. Immunostaining of cholinergic pontomesencephalic neurons for $\alpha 1$ versus $\alpha 2$ adrenergic receptors suggests different sleep—wake state activities and roles. *Neuroscience*, 2002, 114(3): 517-521.
- [8] Zitnik GA. Control of arousal through neuropeptide afferents of the locus coeruleus. *Brain Res*, 2016, 1641 (Pt B): 338-350.
- [9] Gompf HS, Aston-Jones G. Role of orexin input in the diurnal rhythm of locus coeruleus impulse activity. *Brain Res*, 2008, 1224: 43-52.
- [10] Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, et al. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*, 2007, 450(7168): 420-424.
- [11] Monti JM, Tortorolo P, Lagos P. Melanin-concentrating hormone control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev*, 2013, 17(4): 293-298.
- [12] Toppila J, Niittymäki P, Porkka-Heiskanen T, et al. Intracerebroventricular and locus coeruleus microinjections of somatostatin antagonist decrease REM sleep in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000, 66(4): 721-727.
- [13] Saunier CF, Akaoka H, de La Chapelle B, et al. Activation of brain noradrenergic neurons during recovery from halothane anesthesia. Persistence of phasic activation after clonidine. *Anesthesiology*, 1993, 79(5): 1072-1082.
- [14] Takahashi K, Kayama Y, Lin JS, et al. Locus coeruleus neuronal activity during the sleep-waking cycle in mice. *Neuroscience*, 2010, 169(3): 1115-1126.
- [15] Carter ME, Yizhar O, Chikahisa S, et al. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nat Neurosci*, 2010, 13(12): 1526-1533.
- [16] Blanco-Centurion C, Gerashchenko D, Shiromani PJ. Effects of saporin-induced lesions of three arousal populations on daily levels of sleep and wake. *J Neurosci*, 2007, 27(51): 14041-14048.
- [17] Llorca-Torralba M, Borges G, Neto F, et al. Noradrenergic Locus Coeruleus pathways in pain modulation. *Neuroscience*, 2016, 338: 93-113.
- [18] Chaijale NN, Curtis AL, Wood SK, et al. Social stress engages opioid regulation of locus coeruleus norepinephrine neurons and induces a state of cellular and physical opiate dependence. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38 (10): 1833-1843.
- [19] Muto Y, Sakai A, Sakamoto A, et al. Activation of NK(1) receptors in the locus coeruleus induces analgesia through noradrenergic-mediated descending inhibition in a rat model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(3): 1047-1057.
- [20] Mason ST, King RA, Banks P, et al. Brain noradrenaline and anaesthesia; behavioural and electrophysiological evidence. *Neuroscience*, 1983, 10(1): 177-185.
- [21] Hu FY, Hanna GM, Han W, et al. Hypnotic hypersensitivity to volatile anesthetics and dexmedetomidine in dopamine beta-hydroxylase knockout mice. *Anesthesiology*, 2012, 117(5): 1006-1017.
- [22] Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology*, 2003, 98(2): 428-436.
- [23] Zhang Z, Ferretti V, Guntan I, et al. Neuronal ensembles sufficient for recovery sleep and the sedative actions of $\alpha 2$ adrenergic agonists. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 553-561.
- [24] 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(17): 6347-6354.
- [25] Chen CL, Yang YR, Chiu TH. Activation of rat locus coeruleus neuron GABA(A) receptors by propofol and its potentiation by pentobarbital or alphaxalone. *Eur J Pharmacol*, 1999, 386(2-3): 201-210.
- [26] Vazey EM, Aston-Jones G. Designer receptor manipulations reveal a role of the locus coeruleus noradrenergic system in isoflurane general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(10): 3859-3864.
- [27] Chave S, Kushikata T, Ohkawa H, et al. Effects of two volatile anesthetics (sevoflurane and halothane) on the hypothalamic noradrenaline release in rat brain. *Brain Res*, 1996, 706(2): 293-296.
- [28] Yasui Y, Masaki E, Kato F. Sevoflurane directly excites locus coeruleus neurons of rats. *Anesthesiology*, 2007, 107(6): 992-1002.
- [29] Kushikata T, Hirota K, Kotani N, et al. Isoflurane increases norepinephrine release in the rat preoptic area and the posterior hypothalamus in vivo and in vitro; relevance to thermoregulation during anesthesia. *Neuroscience*, 2005, 131(1): 79-86.
- [30] Deiner S, Luo X, Lin HM, et al. Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 2017, 152(8): e171505.

(收稿日期:2018-01-26)