

全身麻醉药物对睡眠影响的研究进展

邓达玲 赵帅 陈向东

【摘要】 全身麻醉和睡眠状态均表现为意识的可逆性丧失,对外界刺激反应性下降,并在行为和脑电图等方面具有一定的相似性。全身麻醉过程和睡眠状态的产生可能共享部分分子靶点和神经环路。全身麻醉药物可通过改变睡眠结构、影响昼夜节律和调控睡眠-觉醒环路等机制对睡眠产生“双面性”和“多维度”的影响。全身麻醉和睡眠机制至今尚未阐明。全文将从全身麻醉作用机制、睡眠机制以及全身麻醉药物对睡眠的影响进行综述。

【关键词】 全身麻醉药物;全身麻醉;睡眠;麻醉机制;睡眠机制;睡眠-觉醒环路

Progress in mechanisms of effects on sleep by general anesthetics DENG Daling, ZHAO Shuai, CHEN Xiangdong. Department of Anesthesiology, Anesthesia and Critical Care Medicine Union Hospital of Tongji Medical College Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China
Corresponding author: CHEN Xiangdong, Email: xiangdongchen2013@163.com

【Abstract】 General anesthesia and natural sleep are manifest as a reversible loss of consciousness, a decrease in response to external stimuli, and had some similarities in behavior, electroencephalogram and so on. Along with the neuroscience is deeply investigated, there is growing evidence that the process of general anesthesia and natural sleep may share the same mechanisms of molecular targets and neural circuits. General anesthetics have “double-sided” and “multi-dimensional” effects on sleep through changing sleep structure, affecting circadian rhythm and regulating sleep wake loop, etc. The mechanism of general anesthesia and sleep remain not thoroughly elucidated to date. This article will summarizing the latest research progress from those three aspects, including general anesthesia mechanism, sleep mechanism and the mechanisms of effects on sleep by general anesthetics.

【Key words】 General anesthetics; General anesthesia; Sleep; Anesthesia mechanism; Sleep mechanism; Sleep-wake cycle

全身麻醉是一种麻醉药物诱导的、可逆的复合神经生理状态^[1]。睡眠是一种自然发生的觉醒减少的状态,对维持正常的生理活动有着重要作用,主要受内源性睡眠-觉醒通路调控。行为学上,全身麻醉与睡眠状态均表现为意识暂时丧失,对外界刺激反应性下降;脑电图中,慢波睡眠与全身麻醉维持期第 2 期都有纺锤波和 δ 波^[1]。Mashour 等^[2]研究表明,全身麻醉药物可作用于睡眠-觉醒环路引起意识消失,在短时间内对睡眠产生一定影响。

全身麻醉与睡眠

全身麻醉 全身麻醉是通过麻醉药物使人体达到遗忘、镇静、无意识和制动的状态,具有可逆

性,且不易受外界环境改变^[1]。全身麻醉机制尚未阐明,脂质学说认为,全身麻醉药物通过破坏通道周围的结晶脂质,改变脂质环境直接激活通道发挥作用^[3];蛋白质学说认为,全身麻醉药物主要作用于特殊神经递质受体引起意识消失,主要分子靶点包括:GABA_A受体、NMDA受体、双孔钾通道、HCN通道等^[4]。Franks 等^[5]研究表明,全身麻醉药物可破坏细胞膜脂质筏定位,间接激活双孔背景钾通道 TREK-1 产生麻醉作用,该研究结果提示,脂质学说和蛋白质学说并不是孤立存在的,可能共同参与全身麻醉机制。全身麻醉药物可作用于特定脑区的睡眠神经环路发挥作用,其中参与睡眠机制的下丘脑就是全身麻醉药物作用的重要脑区之一^[6]。5-羟色胺作为维持睡眠稳态和调节睡眠周期的重要神经元,也参与全身麻醉机制。Li 等^[4]研究表明,在全身麻醉期间大鼠中缝背核 5-羟色胺神经元的激活可以使麻醉深度变浅,促进异氟醚麻醉苏醒。因此,睡眠环路中特定神经元也可能是全身麻醉药

DOI: 10.12089/jca.2022.02.018

基金项目:国家自然科学基金(82071251);国家重点研发计划(2018YFC2001802);湖北省重点研发计划(2021BCA145)

作者单位:430022 武汉市,华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科

通信作者:陈向东,Email: xiangdongchen2013@163.com

物发挥镇静、催眠,意识消失作用的潜在靶点。

睡眠 睡眠是在大脑特定脑区及相应神经元和神经纤维的调控下发生的,主要由内源性睡眠-觉醒环路及其相关的内源性物质调控。Franks 等^[5]将睡眠定义为“一种自然发生的,周期性的休息状态,在这种状态下,机体对周围环境的意识和对外界刺激的反应在很大程度上处于暂停状态”。根据脑电图变化可将睡眠分为两个阶段,包括非快速动眼期(non-rapid eye movement, NREM)和快速动眼期(rapid eye movement, REM)。其中根据睡眠深度又可以将 NREM 分为 N1、N2、N3、N4 期。不同脑区拥有不同功能的睡眠-觉醒核团。促觉醒核团具有唤醒功能,并在清醒时活跃,主要包括脑干蓝斑(locus coeruleus, LC)、结节性乳头状核(tuberomammillary nucleus, TMN)和基底前脑(basal forebrain, BF)等;促睡眠核团在睡眠期间活跃,包括腹外侧视前核(ventrolateral preoptic nucleus, VLPO)等^[7]。进入睡眠状态时,促睡眠核团 VLPO 神经元兴奋性明显增加并释放 GABA,同时抑制 TMN 和 LC 等促觉醒核团的活动,阻断其兴奋皮质的作用。

全身麻醉药物对睡眠影响的机制

全身麻醉药物对睡眠的影响存在“双面性”。全身麻醉药物对睡眠具有一定的促进作用。全身麻醉药物能有效恢复睡眠剥夺大鼠的睡眠行为^[8],并产生与自然睡眠相似的作用。Zhang 等^[9]研究表明,应用右美托咪定、丙泊酚和氯胺酮等镇静药物联合其他治疗方式的多模式催眠方法,对顽固性失眠具有明显的治疗作用。全身麻醉药物也可对睡眠产生不利的影 响。Su 等^[10]研究表明,七氟醚可能促使患者术后睡眠紊乱发生,导致术后睡眠节律破坏,睡眠总时间缩短和睡眠质量下降。部分全身麻醉药物可能是导致术后睡眠障碍发生的原因之一。

全身麻醉药物对睡眠的影响是“多维度”的。全身麻醉药物可通过抑制脑内促觉醒神经核团(LC、BF)或激活促睡眠神经核团(VLPO)发挥镇静催眠及意识消失作用^[2]。全身麻醉药物对睡眠影响的机制主要包括以下 3 个方面:(1)改变睡眠结构^[11];(2)影响昼夜节律^[12];(3)调控睡眠-觉醒环路^[7]。

改变睡眠结构 静脉麻醉药物可改变睡眠的结构,对睡眠产生不同程度的影响。Tung 等^[8]在大鼠行睡眠剥夺 24 h 后给予丙泊酚 5 mg/ml 麻醉 6

h,随后进行电生理睡眠-觉醒记录,结果表明,在丙泊酚麻醉后的一段时间内,REM 和 NREM 睡眠均未出现反弹增加,表明丙泊酚能满足睡眠的两个组成部分,弥补睡眠相关债务,并以类似于生理性睡眠的方式影响睡眠稳态。右美托咪定是一种强效 α_2 -肾上腺素受体激动药,主要作用于大脑蓝斑的 α_2 -肾上腺素受体。Akeju 等^[11]给健康志愿者静脉注射右美托咪定,利用多导睡眠记录仪监测,结果表明,注射右美托咪定者总睡眠时间无明显变化,NREM 时间较自然睡眠者增加了 33.2 min,其中 N1 和 N2 期睡眠时间无明显差异,而 N3 期睡眠时间较自然睡眠者增加了 35.8 min,这种增加被 REM 补偿,该结果提示,右美托咪定可促进 NREM 3 期睡眠时间延长。此外,口服右美托咪定可以缩短 REM 持续时间,延长 NREM 睡眠时间,缩短觉醒时间^[13-14]。综上所述,右美托咪定可能通过改变睡眠结构对睡眠具有稳定作用,并改善其睡眠质量。右美托咪定可能对术后睡眠紊乱具有改善作用,对于改善患者预后具有积极的作用。

吸入麻醉药物也可影响睡眠结构。Zhang 等^[15]研究表明,在小鼠脑内的 G 蛋白信号蛋白和 Galphai2 的参与下,七氟醚和异氟醚破坏了睡眠结构,导致清醒时间缩短,NREM 和 REM 睡眠时间延长。Lunardi 等^[16]在新生大鼠腹腔注射咪达唑仑 9 mg/kg,随后在 0.75% 异氟醚和 70% 一氧化氮麻醉中暴露 2 h,结果表明,大鼠在麻醉暴露后第 3 周(即青春期),表现出睡眠结构破坏,尤其是 REM 的改变。这可能是由于麻醉药物对睡眠结构改变的持续影响所造成,即在大脑的可塑性阶段使用麻醉药物可能会永久性地影响 REM 的神经系统装配和功能。Jia 等^[17]研究表明,老年小鼠在经历 2 h 的七氟醚暴露后,REM 睡眠持续时间延长、REM 睡眠发作次数增加,该研究结果进一步表明,吸入麻醉药物可能破坏睡眠结构,导致睡眠紊乱发生。因此,吸入麻醉药物对睡眠结构的破坏可能是全身麻醉后出现睡眠障碍的原因之一。

因此,全身麻醉药物对睡眠结构既有稳定作用,也有破坏作用。利用全身麻醉药物对睡眠结构的有利影响可以稳定睡眠,改善睡眠节律,缓解失眠症状,提高睡眠质量,有效治疗睡眠障碍。根据全身麻醉药物对睡眠结构的破坏作用可以指导临床用药,减少相应麻醉药的用量,对手术患者实施个体化方案,降低术后睡眠紊乱以及术后睡眠障碍的发生率,改善患者预后。

影响昼夜节律 昼夜节律是指以 24 h 为一周期的生命活动变化,具有一定的规律性。中枢生物钟和外周生物钟组成了昼夜节律系统,主要由位于下丘脑视交叉上核的主时钟所调控。在分子水平上,生物钟的主要组成部分包括 BMAL1 基因 (brain and muscle ARNT-like 1, BMAL1), 时钟基因 (circadian locomotor output kaput, CLOCK), 周期蛋白 (PERIOD, PER, 包括 PER1, PER2 和 PER3) 和隐色素 (CRYPTOCHROME, CRY, 包括 CRY1 和 CRY2)^[18]。睡眠节律是由昼夜节律所调控,昼夜节律的紊乱会不同程度地导致睡眠紊乱,甚至睡眠障碍。

全身麻醉可能导致昼夜节律紊乱,全身麻醉药物可通过影响相关生物钟基因的表达,以及与其相关的调节因子来扰乱生物钟和改变昼夜节律^[12]。Dunlap 等^[18]研究表明,全身麻醉可直接影响下丘脑视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 中核心生物钟分子基因的表达,引起相位延迟,改变昼夜节律,导致睡眠紊乱。PER2 昼夜节律生物钟基因反馈调节通路的一种负性调控蛋白。Yoshida 等^[19]研究表明,右美托咪定和丙泊酚可抑制 PER2 的表达,导致昼夜相位延迟和昼夜节律紊乱。Bellet 等^[20]研究表明,氯胺酮可导致 mPer1 启动子的共表达 CLOCK; BMAL1 驱动激活因子的剂量依赖性降低,氯胺酮改变了生物钟基因 (BMAL1, PER1, CRY1 等) 的表达,该研究结果提示,氯胺酮可能抑制共表达 CLOCK, BMAL1 间接抑制 PER1 时钟基因的表达,影响昼夜节律。此外, Matsuo 等^[21]研究表明,七氟醚也可抑制下丘脑视交叉上核中 PER2 的表达。因此,全身麻醉药物可能直接或间接改变 SCN 中的核心生物钟分子基因的表达,诱导昼夜节律发生位相移动,导致睡眠节律紊乱。

褪黑激素是睡眠-觉醒周期的神经内分泌调节因子,对昼夜节律具有调节作用^[22]。褪黑素可以改善睡眠障碍,恢复生理性睡眠。褪黑素分泌紊乱会对昼夜节律产生影响。Dispersyn 等^[23]研究表明,大鼠腹腔注射丙泊酚 10 mg/ml 可导致褪黑素分泌节律紊乱,表现为麻醉后 3 h 褪黑素分泌明显下降,麻醉后 20 h 褪黑素分泌明显上升。大鼠在经过 4% 异氟醚暴露后,其血液中褪黑素浓度明显降低,昼夜节律被明显破坏^[24]。

因此,全身麻醉药物可能通过不同的机制在不同的水平对昼夜节律产生影响,导致睡眠紊乱。环境变化(如光照)会改变全身麻醉药物对昼夜节律

的影响,所以尽量减少全身麻醉药物对昼夜节律的影响,可能可以减少睡眠紊乱的发生率。此外,通过从分子和整体水平研究全身麻醉药物影响昼夜节律的机制可进一步深入研究睡眠相关机制。

参与调控睡眠-觉醒环路 睡眠-觉醒环路是调控睡眠觉醒周期的重要机制。在不同脑区存在着睡眠-觉醒环路的重要核团,如 VLPO、LC, 中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA)、穹隆周围区 (perifornical hypothalamus, Pef) 等,这些核团对于正常的睡眠觉醒功能有着重要作用,全身麻醉药可以通过作用于睡眠觉醒相关脑区发挥意识消失作用^[7]。

VTA 多巴胺能神经元是体内重要的促觉醒神经元。多巴胺分泌增加会抑制睡眠。钱坤等^[25]通过对毁损组 (双侧 VTA 给予特异性多巴胺神经元毁损药 6-羟多巴胺) 和对照组 (双侧 VTA 给予等体积的生理盐水) 两组大鼠在丙泊酚和异氟醚麻醉状态下的翻正反射消失、翻正反射恢复及睡眠持续时间进行比较,结果表明,与对照组比较,毁损组大鼠在丙泊酚和异氟醚麻醉后睡眠持续时间均明显延长,持续泵注丙泊酚 10 mg/ml (速度 $6 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 麻醉后睡眠持续时间从 12.33 min 延长至 28.46 min, 1.5% 异氟醚麻醉后睡眠持续时间从 11.97 min 延长至 25.76 min, 可能与 VTA 多巴胺能神经元减少有关,该研究结果提示,麻醉药物可能通过抑制中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元对睡眠产生影响。

Pef 中的食欲素能神经元对生理性睡眠至关重要,该系统的破坏被认为是导致睡眠障碍和嗜睡症的主要原因^[26]。Zecharia 等^[27]应用 GABA_A 受体 $\beta 3$ -N265M 敲入小鼠,利用电生理膜片钳技术研究,结果表明,丙泊酚对 Pef 区食欲素能神经元有不同程度的抑制作用,丙泊酚可能通过抑制 Pef 区的食欲素能神经元,抑制食欲素分泌,对睡眠产生影响,该研究结果提示,丙泊酚可通过调节下丘脑睡眠途径发挥抑制作用。

小 结

全身麻醉与睡眠状态既存在相似之处,又有较大差异。尽管目前研究提示全身麻醉与睡眠共享部分分子靶点和神经环路机制,但全身麻醉与睡眠的神经生物学机制仍需进一步研究。全身麻醉药物可能通过影响睡眠结构,调控睡眠节律和睡眠-觉醒环路等多个方面影响睡眠,提示全身麻醉药物是研究睡眠的有力工具,研究睡眠是探究全身麻醉

机制的切入点,这为进一步探究全身麻醉与睡眠机制提供了新的线索。此外,研究全身麻醉药物对睡眠的影响将有助于指导临床用药,减少睡眠紊乱发生率,改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med*, 2010, 363(27): 2638-2650.
- [2] Mashour GA, Hudetz AG. Bottom-up and top-down mechanisms of general anesthetics modulate different dimensions of consciousness. *Front Neural Circuits*, 2017, 11: 44.
- [3] Lerner RA. A hypothesis about the endogenous analogue of general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(25): 13375-13377.
- [4] Li A, Li R, Ouyang P, et al. Dorsal raphe serotonergic neurons promote arousal from isoflurane anesthesia. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(8): 941-950.
- [5] Franks NP, Zecharia AY. Sleep and general anesthesia. *Can J Anaesth*, 2011, 58(2): 139-148.
- [6] Fukuda S, Yasuda A, Lu Z, et al. Effect sites of anesthetics in the central nervous system network—looking into the mechanisms for natural sleep and anesthesia. *Masui*, 2011, 60(5): 544-558.
- [7] 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, 30(1): 100-102.
- [8] Tung A, Bergmann BM, Herrera S, et al. Recovery from sleep deprivation occurs during propofol anesthesia. *Anesthesiology*, 2004, 100(6): 1419-1426.
- [9] Zhang JF, Williams JP, Zhao QN, et al. Multimodal sleep, an innovation for treating chronic insomnia: case report and literature review. *J Clin Sleep Med*, 2021.
- [10] Su X, Wang DX. Improve postoperative sleep; what can we do. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(1): 83-88.
- [11] Akeju O, Hobbs LE, Gao L, et al. Dexmedetomidine promotes biomimetic non-rapid eye movement stage 3 sleep in humans: a pilot study. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(1): 69-78.
- [12] 李莉, 王文欣, 金莲锦. 全麻对昼夜节律影响的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(10): 1033-1035.
- [13] 冯振鑫. 经口给予右美托咪定对小鼠睡眠觉醒调节作用及机制研究; 郑州大学, 2018.
- [14] Chamadia S, Hobbs L, Marota S, et al. Oral dexmedetomidine promotes non-rapid eye movement stage 2 sleep in humans. *Anesthesiology*, 2020, 133(6): 1234-1243.
- [15] Zhang H, Wheat H, Wang P, et al. RGS proteins and G α i2 modulate sleep, wakefulness, and disruption of sleep/wake states after isoflurane and sevoflurane anesthesia. *Sleep*, 2016, 39(2): 393-404.
- [16] Lunardi N, Sica R, Atluri N, et al. Disruption of rapid eye movement sleep homeostasis in adolescent rats after neonatal anesthesia. *Anesthesiology*, 2019, 130(6): 981-994.
- [17] Jia X, Zhang L, Zhang W, et al. Melatonin ameliorates the sleep disorder induced by surgery under sevoflurane anaesthesia in aged mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128(2): 256-267.
- [18] Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell*, 1999, 96(2): 271-290.
- [19] Yoshida Y, Nakazato K, Takemori K, et al. The influences of propofol and dexmedetomidine on circadian gene expression in rat brain. *Brain Res Bull*, 2009, 79(6): 441-444.
- [20] Bellet MM, Vawter MP, Bunney BG, et al. Ketamine influences CLOCK; BMAL1 function leading to altered circadian gene expression. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23982.
- [21] Matsuo I, Iijima N, Takumi K, et al. Characterization of sevoflurane effects on Per2 expression using ex vivo bioluminescence imaging of the suprachiasmatic nucleus in transgenic rats. *Neurosci Res*, 2016, 107: 30-37.
- [22] Gandhi AV, Mosser EA, Oikonomou G, et al. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron*, 2015, 85(6): 1193-1199.
- [23] Dispersyn G, Pain L, Touitou Y. Propofol anesthesia significantly alters plasma blood levels of melatonin in rats. *Anesthesiology*, 2010, 112(2): 333-337.
- [24] Wren-Dail MA, Dauchy RT, Blask DE, et al. Effect of isoflurane anesthesia on circadian metabolism and physiology in rats. *Comp Med*, 2017, 67(2): 138-146.
- [25] 钱坤, 马玉兰, 曲倩倩. 中脑腹侧被盖区多巴胺神经元在全身麻醉中的作用及对睡眠持续时间的影响. *世界睡眠医学杂志*, 2018, 5(2): 192-194.
- [26] Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(3): 171-181.
- [27] Zecharia AY, Nelson LE, Gent TC, et al. The involvement of hypothalamic sleep pathways in general anesthesia: testing the hypothesis using the GABA $_A$ receptor beta3N265M knock-in mouse. *J Neurosci*, 2009, 29(7): 2177-2187.

(收稿日期:2021-02-18)