

全麻复苏的功能神经网络研究进展

冯振鑫 赵亮 蔡伟华 邢飞 张卫

【摘要】 全麻复苏是全身麻醉的重要组成部分,随着神经科学在麻醉领域的深入研究,全麻复苏并非药物代谢的被动过程,其涉及脑内众多功能神经网络的主动活化和相继激活,最终促进意识恢复。然而,苏醒延迟、术后谵妄以及躁动的发生机制依旧不明,而解决此类问题的关键是充分理解全麻复苏的神经网络动态演变过程。本文结合新近研究,综述基底前脑、下丘脑、中脑腹侧被盖区、蓝斑核、乳头结节、臂旁核、中缝背核以及各核团所分泌的主要神经递质在复苏中的网络作用机制,为临床开展意识研究提供理论基础,同时为深入研究苏醒延迟、术后认知功能障碍等问题提供新思路。

【关键词】 全身麻醉;神经网络;麻醉复苏;苏醒延迟;意识

Resarch progress of functional neural networks in anesthetic emergence FENG Zhenxin, ZHAO Liang, CAI Weihua, XING Fei, ZHANG Wei. Department of Anesthesiology, Shenzhen Stomatology Hospital (Pingshan) of Southern Medical University, Shenzhen 518000, China
Corresponding author: FENG Zhenxin, Email: fengzhenxin9494@yeah.net

【Abstract】 General anesthesia resuscitation is an important part of general anesthesia. With the discovery of neuroscience in the field of anesthesia, studies have shown that emergence from general anesthesia is not a passive process of drug metabolism. It involves the sequential activation of many functional neural networks in the brain, and finally promotes the recovery of consciousness. However, the mechanisms of delayed emergence from anesthesia, postoperative delirium and agitation are still unclear, and the key to solving such problems is to fully understand the dynamic evolution of neural networks in general anesthesia and resuscitation. Combined with the recent research progress, this paper summarizes the mechanism of the basal forebrain, hypothalamus, ventral tegmental area, locus coeruleus, tuberomammillary nucleus, parabrachial nuclei, dorsal raphe nucleus, and the main neurotransmitters secreted by these nucleus in resuscitation. The mechanism of functional neural networks will deserve further study, which will support a theoretical basis for clinical consciousness research, and provide new ideas for dealing with problems such as delayed emergence and postoperative cognitive dysfunction.

【Key words】 General anesthesia; Neural networks; Anesthetic emergence; Delayed emergence; Consciousness

全身麻醉是药物诱导的可逆转的意识丧失状态,而全麻复苏则是药物消除伴随意识不断恢复的生理过程^[1]。以往认为,全麻复苏是药物代谢的被动过程。而 Kelz 等^[2]研究表明,机体意识恢复时的血药浓度远远低于意识丧失时的血药浓度,这种复苏的迟滞现象提示全麻复苏并非是麻醉诱导的反向过程。随着全麻神经网络环路深入研究,脑内多种功能神经网络系统在全麻复苏中起到重要作用^[3]。本文就基底前脑-乙酰胆碱系统、下丘脑-食欲素系统、中脑腹侧被盖区-多巴胺系统、蓝斑核-

去甲肾上腺素系统、乳头结节-组胺系统、臂旁核-谷氨酸系统、中缝背核-5羟色胺系统,以及以上恢复系统间的相互调节关系等研究进展作一综述,进一步理解全麻复苏的神经环路作用机制,为治疗苏醒延迟、术后认知障碍等提供依据。

基底前脑-乙酰胆碱系统

中枢神经系统乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)主要由基底前脑(basal forebrain, BF)、脑干被盖背外侧核(laterodorsal tegmentum, LDT)和脑桥被盖网状核(pedunculopontine tegmentum, PPT)的胆碱能神经元合成并分泌,其中 BF-Ach 投向大脑皮层,对维持皮层兴奋,调控意识起重要作用。生理状态下,大脑皮层 Ach 浓度清醒时较高,慢波睡眠时降低;

DOI: 10.12089/jca.2022.12.017

作者单位:518000 深圳市,南方医科大学深圳口腔医院(坪山)麻醉科(冯振鑫、赵亮、蔡伟华);郑州大学第一附属医院麻醉与围手术期医学部(邢飞、张卫)

通信作者:冯振鑫,Email: fengzhenxin9494@yeah.net

而丙泊酚、七氟醚麻醉状态下大脑皮层 Ach 浓度同样降低,苏醒时升高^[4]。若使用 192 IgG-皂钙素选择性毁损 BF 中胆碱能神经元,降低大脑皮层 Ach 浓度,则可延长异氟醚以及丙泊酚麻醉的苏醒时间^[5]。由此可见,大脑皮层 Ach 浓度在麻醉复苏中起到重要作用。然而,大脑皮层 Ach 浓度仅仅是 BF 胆碱能神经元活性的间接反映,BF-Ach 神经元在麻醉诱导和复苏时处于何种状态仍需进一步阐明。Luo 等^[6]利用钙成像技术发现,小鼠 BF-Ach 神经元在异氟醚和丙泊酚诱导时被抑制,复苏前逐渐兴奋,直至翻正反射时钙信号达到最强;若预先采用光遗传或药理遗传特异性激活 BF-Ach 神经元则可延长诱导时间,缩短复苏时间。尽管 BF-Ach 在诱导和复苏中起重要作用,但光遗传特异性激活 BF-Ach 仍无法诱发持续低浓度异氟醚麻醉下小鼠的翻正反射,以上结果表明 BF-Ach 系统是麻醉复苏的辅助因素而非决定因素。

为进一步探索 BF-Ach 系统的下游靶点,Pal 等^[7]向七氟醚麻醉下大鼠前额叶皮层给予 5 mM Ach 激动药卡巴胆碱发现,大鼠不仅表现出脑电觉醒,并且翻正后伴随连续体动;而在后顶叶及内侧顶叶给予同等剂量卡巴胆碱却无此表现。前额叶皮层是 BF-Ach 发挥复苏作用的主要靶点。而与 Luo 等^[6]研究结果不同,特异性激活 BF-Ach 神经元无法诱发异氟醚麻醉下小鼠的翻正反射,其原因一方面可能是实验动物种类不同,另一方面可能是光遗传无法激活整体 BF-Ach 系统,从而无法在短时间内释放足够诱发翻正的 Ach 量。值得一提的是,利用微透析色谱技术发现,单次给予亚麻醉剂量氯胺酮,可加快异氟醚麻醉后大鼠复苏,其机制可能是低剂量氯胺酮对 BF-Ach 系统有一定兴奋作用,一旦皮层脱离异氟醚麻醉的抑制,脑内积累的 Ach 便可兴奋皮层促进觉醒^[8],这或许可为预防全麻苏醒延迟,开发临床用药提供思路。

下丘脑-食欲素系统

食欲素(orexin, OX)是目前发现对觉醒启动和维持起重要作用的神经肽类物质,由下丘脑外侧区 OX 能神经元生成和分泌。其向上广泛投射至大脑皮层,向下投射至诸多觉醒调控核团诸如蓝斑核(locus coeruleus, LC)、中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)、中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、乳头结节核(tuberomammillary nucleus, TMN)、PPT、LDT 以及丘脑,同时接收来自杏仁核、

视前区、屏状核、DRN、BF 以及臂旁核(parabrachial nuclei, PB)的纤维投射^[9]。

研究证实,巴比妥类、丙泊酚、氯胺酮以及吸入麻醉药可直接抑制 OX 神经元 c-fos 表达,降低血浆 OX 浓度;相反,若脑室内给予 OX 可缩短以上药物麻醉时间;若特异性毁损 OX 神经元或药理阻断 OX 受体则明显延长复苏时间,对麻醉诱导却无影响^[2]。以上研究表明 OX 神经元可能不是全麻的唯一直接作用靶点,但却是复苏的关键核团。

此外 OX 神经元与 BF-Ach 神经元相互投射,OX 通过与 BF-Ach 神经元 OX 受体结合,进而兴奋 BF-Ach 系统,通过提升大脑皮层 Ach 水平促进麻醉复苏;而活化的胆碱能神经元又可反向激活 OX 神经元,维持这一通路的持续兴奋,从而维持觉醒^[10]。Shirasaka 等^[11]研究表明,脑室注射 OX 不仅增加大脑皮层 Ach 水平,同时兴奋性递质 NE 和 DA 含量同样增加,从而起到大脑皮层兴奋的协同作用,这也是 OX 促醒作用较强的主要原因。为进一步探索 OX 神经元的下游作用机制,研究^[12-13]表明,无论激活 OX 神经元胞体还是其投向 LC、BF、VTA 的轴突末梢均可促进异氟醚麻醉的复苏,但不影响麻醉诱导。与异氟醚不同,在地氟醚麻醉下,激活 OX 神经元不仅促进大鼠复苏,还可延长麻醉诱导时间^[14]。这可能说明,OX 能神经系统在不同麻醉药物中有着不同的作用机制,但在促进麻醉复苏上有着普遍共性,开发 OX 相关药物,可为临床治疗苏醒延迟提供有效手段。

中脑腹侧被盖区-多巴胺系统

中枢神经系统多巴胺(dopamine, DA),主要由 VTA 和黑质致密部(substantia nigra zona compact, SNc)的 DA 能神经元合成和释放,通过脑内 D1 和 D2 受体对睡眠觉醒等多种生物行为进行调控。其中 VTA-DA 神经元向上投射至前额叶,最远可抵达嗅皮层,向中脑投射至杏仁核、伏隔核等中脑边缘系统,而 SNc-DA 神经元则密集投向纹状体^[15]。

动物研究^[16]表明,向七氟醚持续麻醉下的大鼠脑内注射 D1 受体激动剂可呈剂量依赖性地促进脑电觉醒和体动反应,而 D2 受体激动剂无此作用,提示 DA 的促复苏作用可能通过脑内 D1 受体介导。为进一步了解 VTA 和 SNc 在麻醉复苏中的作用,Solt 等^[17]研究表明,仅 VTA 区域给予微量电流刺激可诱发大鼠从异氟醚、丙泊酚麻醉中复苏,而刺激 SNc 无反应;光遗传特异性激活 VTA-DA 神经元同

样诱发异氟醚持续麻醉下小鼠的复苏^[18]。这些结果表明,相对于 SNe-DA, VTA-DA 系统在麻醉复苏中起主要作用。

然而 VTA-DA 系统下游核团众多,其发挥复苏作用是否通过影响靶核团得以实现仍需深入研究。伏隔核作为基底神经节的重要组成部分,接收大量来自 VTA-DA 的纤维投射。Zhang 等^[19]通过向伏隔核微量注射 D1 受体激动剂,激活伏隔核,可诱发丙泊酚麻醉下大鼠的脑电兴奋,促进复苏,而 D2 受体激动剂却无此作用。考虑伏隔核由大量 D1 受体阳性神经元组成, Bao 等^[20]通过药理遗传、光遗传技术特异性激活伏隔核 D1 受体阳性神经元,同样可诱发七氟醚麻醉下小鼠的脑电兴奋,促进麻醉复苏。由此可见,伏隔核作为 VTA 下游核团在 VTA-DA 系统促进复苏中有着重要作用。与伏隔核不同,接收 VTA-DA 神经元投射的嗅球 (olfactory tubercle, OT) 表达大量的 D1 和 D2 受体,向 OT 微量注射 D1 或 D2 受体激动剂均可诱导异氟醚麻醉下小鼠脑电兴奋和行为觉醒;光遗传学激活 OT 处 VTA-DA 神经元轴突末梢,可起到同样作用^[21]。以上结果表明, VTA-DA 系统通过激活下游核团而发挥全麻复苏作用,但对下游核团的激活机制不尽相同。此外,动物实验证实, DA 和 NA 再摄取抑制剂哌甲酯和右旋安非他命可促进吸入麻醉和丙泊酚麻醉下大鼠复苏^[22-23],其正是通过增加脑内 DA 水平促进麻醉觉醒,且已有静脉制剂的哌甲酯正在进行临床全麻复苏的研究。Bian 等^[24]通过采用非侵入式超声仪器,将声波能量从颅外定向传导至小鼠 VTA 区域,达到激活 VTA-DA 系统的功效,同样促进小鼠从异氟醚麻醉中复苏,这为将来研发无侵入性复苏设备治疗苏醒延迟提供新思路。

蓝斑核-去甲肾上腺素系统

中枢神经去甲肾上腺素 (noradrenaline, NA) 主要由位于脑干脑桥前背部的 LC-NA 神经元合成和分泌,其投射广泛,不仅是构成上行网状激活系统的重要组成部分,还参与大脑皮层意识水平的调节^[25]。常用的全麻药物丙泊酚、异氟醚、右美托咪定以及巴比妥类药物均可直接降低 LC-NA 神经元活性;而化学毁损、多巴胺 β -羟化酶 DBH 基因敲除不仅增加小鼠对麻醉药物的敏感性,更使复苏时间明显延长 3~5 倍^[26];相反,诸如咖啡因、苯丙胺、单胺氧化酶抑制剂等药物通过增加脑内 NA 浓度促进复苏^[2]。由此可见,脑内 NA 浓度对麻醉诱导和复

苏起着重要调节作用。此外,药理遗传学选择性激活 LC-NA 神经元发现,异氟醚麻醉下的小鼠不仅表现出脑电觉醒同时伴有体动反应;若脑内预先给予 α 、 β 肾上腺素能受体拮抗剂,则复苏作用消失^[27]。以上研究表明, LC-NA 系统通过脑内肾上腺素能受体进行麻醉复苏的介导。由于 LC 在脑内投射范围较广,研究其下游靶核团在阐明 LC-NA 系统的复苏机制中尤为重要。

丘脑中央内侧核 (central medial thalamic nucleus, CMT) 作为 LC 的下游核团,接收来自 LC 的纤维投射,若向大鼠 CMT 显微注射 NA 可加速丙泊酚麻醉的复苏,表明 LC 发挥复苏作用可通过 CMT 进行介导^[28]。此外,丘脑室旁核 (paraventricular thalamus, PVT) 接收来自 LC 酪氨酸羟化酶阳性 (TH⁺) 神经元的轴突投射,利用药理遗传激活 LC-TH⁺ 神经元,不仅促进异氟醚麻醉下小鼠的复苏,同时其下游的 PVT 亦大量表达 c-fos 蛋白;若利用光遗传直接激活 LC-TH⁺ 神经元在 PVT 的轴突末梢,同样促进小鼠复苏^[29]。由此可见, PVT 作为 LC-NA 的靶核团在复苏中起重要作用。

乳头结节-组胺系统

中枢神经系统组胺是继 OX 后另一促进和维持觉醒的重要物质,其主要由位于下丘脑后部的 TMN 组胺能 (histaminergic) 神经元合成和释放。其神经纤维广泛投射至几乎所有脑区,通过作用于中枢不同类型的组胺受体发挥作用,其中 H1 和 H2 受体主要介导突触后膜兴奋, H3 受体则反馈调节突触前膜抑制组胺释放^[30]。

Xia 等^[31]通过实时钙信号研究表明,在丙泊酚麻醉后的大鼠自然复苏过程中, TMN 钙信号逐渐增强,但 TMN 的激活是复苏的结果还是复苏的条件仍需进一步研究。通过脑室显微注射发现,组胺可呈剂量依赖性地促进丙泊酚麻醉下大鼠的复苏,同时伴有前额叶皮层钙信号的增强。TMN 组胺能神经元的自主激活,伴随组胺释放或是其促进麻醉复苏的作用机制仍需深入研究。此外,在接收 TMN 纤维投射的 BF 区基底大细胞核 (nucleus basalis magnocellularis, NBM) 显微注射组胺同样可促进异氟醚麻醉下大鼠的脑电兴奋,且加快复苏;若预先给予 H1 受体拮抗剂则无此作用,而给予 H2 受体拮抗剂不受影响^[32]。TMN 组胺能神经元可通过 H1 受体激活下游 NBM,而 NBM 作为 BF 的重要组成部分,通过向皮层释放 Ach,促进皮层兴奋,进而加快复苏。由

于脑室注射组胺同样引起皮层兴奋, TMN 组胺系统的激活是皮层兴奋的直接因素还是通过 BF-Ach 间接兴奋仍需探索。

臂旁核-谷氨酸系统

臂旁核(parabrachial nuclei, PB)位于脑桥结合臂周围灰质,由谷氨酸、GABA 和脑啡肽神经元组成,其在觉醒、意识以及痛觉调控中起重要作用^[33]。Muindi 等^[34]研究表明,异氟醚麻醉可减少 PB 处 c-fos 的表达,而局部电流刺激 PB 可引起异氟醚持续麻醉下大鼠复苏。Luo 等^[35]通过实时钙信号同样发现,丙泊酚和异氟醚诱导时大鼠 PB 神经元活性被抑制,复苏时再度激活;药理遗传直接激活 PB 不仅促进麻醉复苏,同时接收 PB 投射的前额叶皮层、BF、LH、丘脑以及乳头体上核均高度表达 c-fos 蛋白,而这些下游核团均与调控觉醒相关。以上结果表明,PB 自身的活化以及对下游觉醒核团的激活是其促使麻醉复苏的关键。然而,PB 的促复苏作用由哪种类型神经元介导仍需进一步研究。

Wang 等^[36]对转基因小鼠的研究表明,PB 谷氨酸能神经元在七氟醚麻醉复苏中起主要作用,当光遗传直接激活 PB 谷氨酸能神经元时,仍可诱发 2% 七氟醚麻醉下小鼠的脑电觉醒。Melonakos 等^[37]研究表明,与丙泊酚和吸入麻醉药物不同,右美托咪定或氯胺酮麻醉下激活大鼠 PB 谷氨酸能神经元并无促进复苏的作用。考虑全麻药物分子机制的多样性和复杂性,其复苏过程的神经环路机制亦不相同。

中缝背核-5羟色胺系统

中枢 5 羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)主要由位于中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)的 5-HT 神经元生成和释放。其向上投射至前脑和中脑,进行睡眠觉醒、情感、焦虑等行为调节;此外接受来自大脑皮层、BF、边缘系统、下丘脑等区域的纤维投射参与情绪处理^[38]。

早期微透析研究^[39]表明,异氟醚可降低大鼠前额叶皮层 5-HT 浓度,若预先给予选择性 5-HT 再摄取抑制药氟西汀则降低大鼠对异氟醚的敏感性,可见脑内 5-HT 浓度在麻醉诱导中起重要作用。为进一步探索 DRN-5-HT 在麻醉过程中的动态变化,Li 等^[40]通过免疫组化和钙信号证实 DRN-5-HT 神经元活性在异氟醚麻醉诱导时降低,复苏时增强;若选择性激活 DRN-5-HT 神经元,可促进麻醉复苏。

可见,DRN-5-HT 系统在麻醉复苏中扮演重要作用。由于 DRN 接受来自 LH-OX 神经元的纤维投射,Yang 等^[41]通过向大鼠 DRN 显微注射 OX 表明,异氟醚诱导时间延长,复苏时间缩短。因此,DRN-5-HT 系统或是 LH-OX 系统的下游作用核团,通过 OX 对 DRN-5-HT 进行激活,从而起到促进麻醉复苏的协同作用。

小 结

麻醉复苏不仅是围术期管理的重要组成部分,亦是研究苏醒延迟的前提条件。然而,全麻复苏功能神经网络与不同脑区的多边联系,复苏时激活的先后顺序尚未明确。此外,动物实验与临床研究的麻醉复苏有着本质不同,如何利用脑电监测、功能磁共振、体感或听觉诱发电位结合观测量表等手段进行临床研究,探讨意识的本质问题,将成为未来的研究热点。

参 考 文 献

- [1] Moody OA, Zhang ER, Vincent KF, et al. The neural circuits underlying general anesthesia and sleep. *Anesth Analg*, 2021, 132(5): 1254-1264.
- [2] Kelz MB, García PS, Mashour GA, et al. Escape from oblivion: neural mechanisms of emergence from general anesthesia. *Anesth Analg*, 2019, 128(4): 726-736.
- [3] Tarnal V, Vlisides PE, Mashour GA. The neurobiology of anesthetic emergence. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2016, 28(3): 250-255.
- [4] Pal D, Mashour GA. Consciousness, anesthesia, and acetylcholine. *Anesthesiology*, 2021, 134(4): 515-517.
- [5] Leung LS, Petropoulos S, Shen B, et al. Lesion of cholinergic neurons in nucleus basalis enhances response to general anesthetics. *Exp Neurol*, 2011, 228(2): 259-269.
- [6] Luo TY, Cai S, Qin ZX, et al. Basal forebrain cholinergic activity modulates isoflurane and propofol anesthesia. *Front Neurosci*, 2020, 14: 559077.
- [7] Pal D, Dean JG, Liu T, et al. Differential role of prefrontal and parietal cortices in controlling level of consciousness. *Curr Biol*, 2018, 28(13): 2145-2152.
- [8] Hambrecht-Wiedbusch VS, Li D, Mashour GA. Paradoxical emergence: administration of subanesthetic ketamine during isoflurane anesthesia induces burst suppression but accelerates recovery. *Anesthesiology*, 2017, 126(3): 482-494.
- [9] Yoshida K, McCormack S, España RA, et al. Afferents to the orexin neurons of the rat brain. *J Comp Neurol*, 2006, 494(5): 845-861.
- [10] Fadel J, Frederick-Duus D. Orexin/hypocretin modulation of the basal forebrain cholinergic system: insights from in vivo microdialysis studies. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, 90(2):

- 156-162.
- [11] Shirasaka T, Yonaha T, Onizuka S, et al. Effects of orexin-A on propofol anesthesia in rats. *J Anesth*, 2011, 25(1): 65-71.
- [12] Li J, Li H, Wang D, et al. Orexin activated emergence from isoflurane anaesthesia involves excitation of ventral tegmental area dopaminergic neurones in rats. *Br J Anaesth*, 2019, 123(4): 497-505.
- [13] Wang D, Guo Y, Li H, et al. Selective optogenetic activation of orexinergic terminals in the basal forebrain and locus coeruleus promotes emergence from isoflurane anaesthesia in rats. *Br J Anaesth*, 2021, 126(1): 279-292.
- [14] Zhao S, Wang S, Li H, et al. Activation of orexinergic neurons inhibits the anesthetic effect of desflurane on consciousness state via paraventricular thalamic nucleus in rats. *Anesth Analg*, 2021, 133(3): 781-793.
- [15] Eban-Rothschild A, Rothschild G, Giardino WJ, et al. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors. *Nat Neurosci*, 2016, 19(10): 1356-1366.
- [16] Taylor NE, Chemali JJ, Brown EN, et al. Activation of D1 dopamine receptors induces emergence from isoflurane general anesthesia. *Anesthesiology*, 2013, 118(1): 30-39.
- [17] Solt K, Van Dort CJ, Chemali JJ, et al. Electrical stimulation of the ventral tegmental area induces reanimation from general anesthesia. *Anesthesiology*, 2014, 121(2): 311-319.
- [18] Taylor NE, Van Dort CJ, Kenny JD, et al. Optogenetic activation of dopamine neurons in the ventral tegmental area induces reanimation from general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(45): 12826-12831.
- [19] Zhang Y, Gui H, Duan Z, et al. Dopamine D1 receptor in the nucleus accumbens modulates the emergence from propofol anesthesia in rat. *Neurochem Res*, 2021, 46(6): 1435-1446.
- [20] Bao WW, Xu W, Pan GJ, et al. Nucleus accumbens neurons expressing dopamine D1 receptors modulate states of consciousness in sevoflurane anesthesia. *Curr Biol*, 2021, 31(9): 1893-1902.
- [21] Yang B, Ao Y, Liu Y, et al. Activation of dopamine signals in the olfactory tubercle facilitates emergence from isoflurane anesthesia in mice. *Neurochem Res*, 2021, 46(6): 1487-1501.
- [22] Kenny JD, Taylor NE, Brown EN, et al. Dextroamphetamine (but not atomoxetine) induces reanimation from general anesthesia; implications for the roles of dopamine and norepinephrine in active emergence. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131914.
- [23] Chemali JJ, Van Dort CJ, Brown EN, et al. Active emergence from propofol general anesthesia is induced by methylphenidate. *Anesthesiology*, 2012, 116(5): 998-1005.
- [24] Bian T, Meng W, Qiu M, et al. Noninvasive ultrasound stimulation of ventral tegmental area induces reanimation from general anaesthesia in mice. *Research (Wash D C)*, 2021, 2021: 2674692.
- [25] 冯振鑫, 张卫. 全身麻醉的重要核团——蓝斑核. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(12): 1231-1233.
- [26] Hu FY, Hanna GM, Han W, et al. Hypnotic hypersensitivity to volatile anesthetics and dexmedetomidine in dopamine β -hydroxylase knockout mice. *Anesthesiology*, 2012, 117(5): 1006-1017.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Ao Y, Yang B, Zhang C, et al. Locus coeruleus to paraventricular thalamus projections facilitate emergence from isoflurane anesthesia in mice. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 643172.
- [30] Yoshikawa T, Nakamura T, Yanai K. Histaminergic neurons in the tuberomammillary nucleus as a control centre for wakefulness. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(4): 750-769.
- [31] Xia C, Zhao Z, Yu L, et al. The role of the central histaminergic system in emergence from propofol anesthesia in rats model. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(6): 6067-6078.
- [32] Luo T, Leung LS. Basal forebrain histaminergic transmission modulates electroencephalographic activity and emergence from isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 2009, 111(4): 725-733.
- [33] Xu Q, Wang DR, Dong H, et al. Medial parabrachial nucleus is essential in controlling wakefulness in rats. *Front Neurosci*, 2021, 15: 645877.
- [34] Muindi F, Kenny JD, Taylor NE, et al. Electrical stimulation of the parabrachial nucleus induces reanimation from isoflurane general anesthesia. *Behav Brain Res*, 2016, 306: 20-25.
- [35] Luo T, Yu S, Cai S, et al. Parabrachial neurons promote behavior and electroencephalographic arousal from general anesthesia. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 420.
- [36] Wang TX, Xiong B, Xu W, et al. Activation of parabrachial nucleus glutamatergic neurons accelerates reanimation from sevoflurane anesthesia in mice. *Anesthesiology*, 2019, 130(1): 106-118.
- [37] Melonakos ED, Siegmann MJ, Rey C, et al. Excitation of putative glutamatergic neurons in the rat parabrachial nucleus region reduces delta power during dexmedetomidine but not ketamine anesthesia. *Anesthesiology*, 2021, 135(4): 633-648.
- [38] Ren J, Friedmann D, Xiong J, et al. Anatomically defined and functionally distinct dorsal raphe serotonin sub-systems. *Cell*, 2018, 175(2): 472-487.
- [39] Mukaida K, Shichino T, Koyanagi S, et al. Activity of the serotonergic system during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 2007, 104(4): 836-839.
- [40] 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.
- [41] Yang C, Zhang L, Hao H, et al. Serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus mediate the arousal-promoting effect of orexin during isoflurane anesthesia in male rats. *Neuropeptides*, 2019, 75: 25-33.

(收稿日期:2021-11-29)