

徐州医科大学学报

Journal of Xuzhou Medical University

ISSN 2096-3882, CN 32-1875/R

《徐州医科大学学报》网络首发论文

题目： 基于光遗传学和化学遗传学技术的全身麻醉药物的细胞与神经环路机制研究进展

作者： 杨鑫，张红星

收稿日期： 2024-03-06

网络首发日期： 2024-07-17

引用格式： 杨鑫，张红星. 基于光遗传学和化学遗传学技术的全身麻醉药物的细胞与神经环路机制研究进展[J/OL]. 徐州医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/32.1875.r.20240715.1210.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

基于光遗传学和化学遗传学技术的全身麻醉药物的细胞与神经环路机制研究进展

杨鑫^{1,2,3}, 张红星^{1,2,3*}

(1. 江苏省麻醉学重点实验室, 江苏 徐州 221004; 2. 江苏省麻醉与镇痛应用技术重点实验室, 江苏 徐州 221004; 3. 国家药品监督管理局麻醉精神药物研究与评价重点实验室, 江苏 徐州 221004)

摘要: 全身麻醉是保障患者安全度过临床手术和有创检查的重要医疗技术。根据给药途径的差异, 全身麻醉可分为吸入全身麻醉、静脉全身麻醉和静吸复合麻醉三类。随着高度特异性靶向标记、观察和干预手段的不断进步, 既往研究已经解析了全身麻醉药物在中枢神经系统中的部分作用机制。本文旨在全面回顾全身麻醉药物的发展历史, 并以吸入全麻药七氟烷、异氟烷和静脉麻醉药丙泊酚为主要讨论对象, 系统梳理基于光遗传学和化学遗传学技术研究发现的临床常用全身麻醉药物的脑内细胞与神经环路的作用靶点。此外, 本文还展望了全身麻醉药物脑机制研究的未来方向, 以期增进对全身麻醉药物作用脑机制的理解。

关键词: 全身麻醉药物; 七氟烷; 异氟烷; 丙泊酚; 光遗传学; 化学遗传学; 神经环路

中图分类号: R614

文献标识码: A

基金项目: 国家自然科学基金(31970937, 82271255); 江苏省科技计划专项资金-重点研发计划社会发展项目(BE2023690); 江苏省双创团队项目

*通信作者: hongxing.zhang@xzhmu.edu.cn

Research progress on the cellular and neural circuit mechanisms of general anesthetics based on optogenetic and chemogenetic techniques

YANG Xin^{1,2,3}, ZHANG Hongxing^{1,2,3}

(1. Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou, Jiangsu 221004; 2. Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesia and Analgesia Application Technology, Xuzhou, Jiangsu 221004; 3. NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Narcotic and Psychotropic Drugs, Xuzhou, Jiangsu 221004)

Abstract: General anaesthesia is an important medical technique to ensure the safety of patients during clinical surgeries and invasive examinations. According to the route of administration, general anaesthesia can be divided into three categories: inhalation general anaesthesia, intravenous general anaesthesia and combined intravenous-inhalation anaesthesia. With the continuous advancement of highly specific targeting markers, observation and intervention tools, previous studies have resolved some of the mechanisms of action of general anaesthetic drugs in the central nervous system. Taking inhalation anesthetics sevoflurane and isoflurane as well as the intravenous anesthetic propofol as examples, the aim of this paper is to comprehensively review the history of general anaesthetics, systematically investigate the targets of clinically used general anaesthetics in the brain cells and neural circuits based on optogenetic and chemical genetics techniques. In addition, the paper also looks forward to the future direction of brain mechanism research of general anaesthetics, in order to improve our understanding of the brain mechanism of general anaesthetics.

Keywords: anesthetic drugs; sevoflurane; isoflurane; propofol; optogenetics; chemogenetics; neural circuits

全身麻醉是指麻醉药物经过呼吸道、静脉或肌肉注射进入体内，并抑制中枢神经系统的医疗技术，主要表现为意识消失、全身痛觉消失、反射抑制和肌肉松弛^[1-3]。虽然麻醉药物的广泛应用极大地推动了麻醉技术的进步，但其作用机制至今尚不完全明确^[4-5]。2005年《科学》杂志将“全身麻醉药物作用机制”列为人类尚未解决的125个重要问题之一^[6]。近年来，随着神经科学领域的迅速发展，高度特异性的靶向标记、观察和干预手段不断涌现，极大地推动了该领域的进步。例如，细胞类型和投射特异性的标记/示踪技术可实时观察特定病理生理状态下的神经反应，而光遗传学和化学遗传学技术则可高度特异性地干预靶细胞和神经环路^[7-8]。在过去的20年里，这些技术在麻醉学领域的广泛应用，不仅促进了全身麻醉药物细胞和神经环路机制研究的发展，也加深了我们对全身麻醉药物脑机制的理解。

本文首先简述了全身麻醉药物的发展历史，随后系统梳理了基于光遗传学和

化学遗传学技术所发现的临床常用全身麻醉药物在脑内的细胞与神经环路靶点。本研究旨在进一步加深对全麻药物机制的理解，并为未来关于全身麻醉药物脑机制的研究提供新的方向和思路。

1. 全身麻醉药物发展概况

1778年，Davy教授发现一氧化二氮可缓解疼痛并产生欣快感，因此将其命名为“笑气”。1844年，美国牙科医生Wells首次将一氧化二氮用于临床麻醉，并发现氧气和一氧化二氮混合更为安全稳定，这一方法随后在1867年得到广泛应用。而在1818年，Long发现乙醚具有与一氧化二氮类似的镇痛作用。1846年，Morton在美国马萨诸塞州总医院成功进行了乙醚全身麻醉的演示，这标志着现代麻醉史的开端。1831年氯仿被成功研制并应用于临床麻醉。到了19世纪中期，静脉注射器的出现为静脉全身麻醉药物的应用奠定了基础。1872年，Pierre-Cyprien Oré采用注射器将氯仿（水合氯醛）注入静脉实施麻醉。1906年，Federow医生使用戊巴比妥类麻醉剂实施了300余例手术的麻醉，正式开创了静脉全身麻醉技术。随后，其他巴比妥类药物如苯巴比妥钠、异戊巴比妥钠和环乙炔巴比妥等相继问世。其中，环乙炔巴比妥因起效快、持续时间短、可控性好等优点，进一步推动了静脉麻醉药的发展。1932年，硫喷妥钠因其良好的麻醉和镇痛作用，以及缓解手术过程中应激反应的能力，成为现代主要的静脉麻醉药之一。进入20世纪50年代，随着吸入麻醉药和静脉麻醉药的进一步发展，氟代类强效吸入麻醉药（如氟烷、异氟烷、七氟烷、恩氟烷、地氟烷等）和苯二氮卓类药物（如甲氨二氮卓、地西洋、劳拉西洋和咪达唑仑等）陆续出现，并在临床上得到广泛应用。此外，氯胺酮和丙泊酚具有高效麻醉的特性，自出现以来一直被广泛使用至今^[9]。

目前，全身麻醉技术的相对成熟确保了患者的围术期安全，为患者提供了舒适良好的医疗环境。新的理论和技术的发展，如光遗传学和化学遗传学技术，正助力我们深入解析全身麻醉药物在中枢神经系统中的作用机制。这些研究成果将进一步推动麻醉学的现代化发展，使精准麻醉和加速康复外科成为可能。

2. 光遗传学技术和化学遗传学技术简介

光遗传学和化学遗传学技术是神经科学领域具有重要作用的两种技术。光遗传学是通过遗传工程插入光敏蛋白，利用光学技术实时精准操控细胞兴奋性；化学遗传学则是通过改造生物大分子，以此特异性结合外源化合物，达到操纵细胞活动的目的。

2.1 光遗传学技术工作原理 光遗传学技术主要利用基因修饰和病毒转染的方法，将外源性光敏感通道蛋白 ChR2、法老氏单胞菌盐视紫红质等导入活细胞质膜中，在特定波段光的激发下诱导其激活，促使细胞去极化或超极化，进而诱发或抑制动作电位的产生与传导。光遗传学技术具有高度的时空特异性，可以在毫秒级水平实时精确控制目标细胞的活动，但长时间照射易使细胞出现热损伤，影响细胞的正常形态及生理活动。

2.2 化学遗传学技术工作原理 化学遗传学技术主要利用基因工程技术对不同受体蛋白进行改造，使其不再与原先的生物配体结合，而对人工合成药物具有高度的亲和力。例如由设计药物专一激活设计的受体 (designer receptors exclusively activated by designer drugs)，只能被叠氮平-N-氧化物激活或抑制，当两者结合时，会在细胞内触发一系列的信号传导过程，间接调控细胞膜上离子通道的活性，从而操纵神经细胞的兴奋与抑制。化学遗传学技术不需要植入光纤，只需注射或喂食相应药物，操作更为简单且对模式动物伤害更小，还能对神经细胞进行长时间、大范围的激活与抑制，但也存在受体脱敏，药物损伤等不良反应。

3. 吸入性全身麻醉药物的细胞和环路机制

吸入性全身麻醉药物是一类挥发性液体或气体。其中，气体状态的麻醉药较少（如一氧化二氮），而挥发性液态的麻醉药则占据主要地位，如乙醚、七氟烷和异氟烷等。目前，临床上广泛使用的吸入性全身麻醉药物有七氟烷、异氟烷和地氟烷。这些药物通过呼吸道吸入发挥麻醉作用，其代谢产物大部分也经由呼吸道排出，几乎不经过肝脏代谢。吸入性全身麻醉药物既可以单独使用，也可以与静脉麻醉药联合使用，以实现全身麻醉的诱导和维持。

3.1 七氟烷在全身麻醉中的细胞和神经环路机制 七氟烷是一种无色透明、芳香且无刺激性的液体，其最小肺泡浓度为 1.7%，血/气分配系数为 0.63。七氟烷对呼吸的抑制作用相对较轻，对心血管系统的影响也较小，有助于增强肌松作用。

此外，它引起的过敏反应通常较为轻微，但该药有可能导致术后躁动的发生。具体见表 1。

3.1.1 前脑

前额叶皮质是边缘系统的组成部分，参与处理高级认知功能、情绪以及调控躯体行动^[10]。基底前脑的胆碱能神经元能够投射到前额叶皮质^[11-12]。研究显示，使用七氟烷对大鼠进行麻醉后，通过化学遗传学技术特异性地激活基底前脑胆碱能神经元，可以增加前额叶皮质中的乙酰胆碱释放，显著缩短大鼠苏醒时间^[13]。这些结果提示，前额叶皮质在基底前脑调控七氟烷全身麻醉后的苏醒过程中发挥重要调控作用。

内侧隔核是前脑中参与觉醒行为和维持觉醒的关键脑区^[14-15]。内侧隔核中的谷氨酸能神经元在激活时具有促进唤醒的作用。利用化学遗传学与光遗传学技术激活这些神经元，可以延长七氟烷的麻醉诱导时间并加速麻醉后的苏醒。相反，通过化学遗传学技术抑制这些神经元则会产生相反的效果，即加速麻醉诱导并延迟苏醒^[16]。

伏隔核位于基底前脑区域，其中 95%的神经元是 γ -氨基丁酸（GABA）中型多棘神经元。这些神经元可以根据其表面的多巴胺（DA）受体分为 D1 受体神经元和 D2 受体神经元。伏隔核不仅是大脑奖赏回路、动机与运动的关键脑区之一^[17-19]，而且其神经元与许多已知的能促进全身麻醉苏醒的脑区有联系，例如腹侧被盖区和丘脑室旁核等。Huang 等^[20]采用化学遗传学技术特异性地激活伏隔核的 D1 受体神经元，可以延长七氟烷全身麻醉的诱导时间并缩短苏醒时间；而抑制这些神经元则会产生相反的效果。同时，通过光遗传学技术激活伏隔核的 D1 受体神经元可以降低七氟烷全身麻醉维持期的爆发抑制率，说明这些神经元也参与调控麻醉深度的维持过程。因此，伏隔核的 D1 受体神经元在调节七氟烷全身麻醉时的意识状态中发挥重要作用。

此外，伏隔核的 D1 受体神经元可以投射到下游的腹侧苍白球和外侧下丘脑等区域^[21]。通过光遗传学技术激活伏隔核腹侧苍白球多巴胺能神经元环路，可以降低维持期的爆发抑制率并缩短小鼠的苏醒时间；而光遗传学抑制则会产生相反的效果^[22-23]。同样地，光遗传学技术激活伏隔核-外侧下丘脑多巴胺能神经元环路也可以降低爆发抑制率，并促进麻醉的苏醒^[23]。综上，伏隔核-腹侧苍白球环

路和伏隔核-外侧下丘脑环路是伏隔核调控七氟烷全身麻醉过程中重要的下游环路。

3.1.2 丘脑

睡眠和全身麻醉之间存在很多相似之处，例如非快速动眼睡眠时的生理特征和脑电图表现与全身麻醉状态极为相似^[24]。下丘脑视前区参与睡眠调控^[25]，其中 Tac1 神经元与睡眠和觉醒的调节相关^[26]。通过化学遗传学技术激活下丘脑视前区中 Tac1 神经元，不仅能够减少非快速动眼睡眠和快速动眼睡眠的时长，降低睡眠与觉醒的转换次数，并显著增加觉醒的平均时长，有助于小鼠在七氟烷或异氟烷麻醉后迅速苏醒。然而，下丘脑视前区中的 GABA 能或谷氨酸能神经元对全身麻醉并无显著影响^[27]，这表明并非所有与睡眠-觉醒相关的神经元都参与全身麻醉的调控。

结节乳头体核能调控 GABA 能麻醉剂的镇静反应^[28]。采用化学遗传学和光遗传学技术激活结节乳头体核中的 GABA 能神经元，能降低七氟烷的麻醉效能，延长麻醉诱导时间，并促进麻醉后的苏醒。而化学遗传学技术抑制这些神经元则会产生相反的效果^[29]。

内侧下丘脑包括背内侧下丘脑和腹内侧下丘脑，参与睡眠和昼夜节律的调节^[30-31]。研究发现，在七氟烷麻醉小鼠后，通过化学遗传学与光遗传学技术激活内侧下丘脑或背内侧下丘脑中的 GABA 能神经元，能够延长麻醉诱导时间，降低爆发抑制率，并促进小鼠的苏醒；化学遗传学抑制可加深七氟烷的麻醉效果，而光遗传学技术激活腹内侧下丘脑中的 GABA 神经元对七氟烷麻醉的影响并不显著^[32]。这进一步强调了背内侧下丘脑的 GABA 能神经元在麻醉调控中的重要作用。

此外，未定带作为丘脑与豆状核之间的一个重要区域，也参与七氟烷麻醉的调节。Mi 等^[33]研究发现，通过化学遗传学和光遗传学技术激活未定带中的 GABA 能神经元，可缩短七氟烷麻醉的诱导时间，但对麻醉的维持与苏醒过程无显著影响。

外侧缰核主要是由兴奋性谷氨酸能组成，在异氟烷麻醉过程中，外侧缰核谷氨酸能神经元激活促进麻醉^[34]。外侧缰核也是食欲素能神经元的下游靶标之一。食欲素，又称下丘脑分泌素，与胃肠道激素分泌素同源^[35]，在睡眠-觉醒、摄食、

神经内分泌和体温调节等多个方面发挥作用^[36-37]。通过光遗传学和化学遗传学技术激活外侧下丘脑-外侧缰核食欲素能神经元环路，可以降低七氟烷的麻醉深度，延迟麻醉诱导，降低爆发抑制率，并促进苏醒^[38]。

丘脑室旁核作为是丘脑中线核的重要组成部分，在维持觉醒方面发挥关键作用^[39]。Mei 等^[40]研究发现，使用化学遗传学技术抑制丘脑室旁核中的谷氨酸能神经元，可提高对七氟烷麻醉的敏感性，缩短诱导时间并延迟苏醒。利用跨突触追踪技术进一步研究发现，丘脑室旁核-终纹床核环路也参与七氟烷麻醉的调节。化学遗传学抑制这一环路会缩短诱导时间并延迟苏醒，而光遗传学激活则延长诱导时间，降低爆发抑制率，并促进苏醒。这些发现表明，丘脑室旁核-终纹床核谷氨酸能神经元环路在调节七氟烷麻醉期间的意识状态中起着重要作用。

3.1.3 中脑

动眼神经副核中的生长激素促分泌素受体(GHSR)在尿皮质激素 1(UCN1+)/可卡因-苯丙胺调节转录肽(CART+)神经元细胞中表达丰富。通过化学遗传学技术抑制这些神经元，可使小鼠的麻醉诱导时间显著延长，而苏醒时间则明显缩短。此外，抑制七氟烷激活的神经元或阻断 GHSR 均可减弱七氟烷的麻醉效果。这为七氟烷麻醉提供了新的环路和分子靶点^[41]。

腹外侧中脑导水管周围灰质是环绕大脑导水管的结构，涉及疼痛、抑郁和睡眠等多方面的调控^[42-43]。Tong 等^[44]利用在体光纤钙信号记录神经元活动，发现腹外侧中脑导水管周围灰质中的 GABA 能神经元在七氟烷麻醉期间活性降低，并在麻醉停止后恢复。光遗传学与化学遗传学技术激活腹外侧中脑导水管周围灰质中的 GABA 能神经元能加速麻醉苏醒，而抑制这些神经元则产生相反效果。此外，光遗传学激活内侧前额叶皮层-腹外侧中脑导水管周围灰质环路或腹外侧中脑导水管周围灰质-腹侧被盖区环路同样能促进苏醒。综上，以腹外侧中脑导水管周围灰质为核心的三级投射内侧前额叶皮-腹外侧中脑导水管周围灰质环路和腹外侧中脑导水管周围灰质-腹侧被盖区环路在七氟烷麻醉中发挥自上而下的重要作用。

腹侧被盖区除了参与奖赏和成瘾机制外，还参与睡眠-觉醒的调控^[45]。Hu 等^[46]利用焦虑小鼠模型发现，腹侧被盖区中的多巴胺能神经元与焦虑导致的全身麻醉延迟觉醒有关。通过光遗传学技术激活这些神经元，可以缩短焦虑小鼠的

麻醉苏醒时间。作为脑内多巴胺能神经元的主要富集区域，腹侧被盖区主要向伏隔核、前额叶皮质和前肢皮层等区域发出投射。腹侧被盖区-伏隔核多巴胺能神经元的活性在麻醉诱导期受到抑制，而在麻醉恢复期则被激活。光遗传学和化学遗传学激活腹侧被盖区多巴胺能神经元或腹侧被盖区-伏隔核多巴胺能神经元环路，能够延长麻醉诱导时间并促进苏醒^[47]。此外，向大鼠前肢皮层注射 D1 受体激动剂可促进七氟烷麻醉的苏醒，而 D1 受体拮抗剂则会加深麻醉。通过化学遗传学与光遗传学激活腹侧被盖区-前肢皮层多巴胺能神经元环路，可观察到诱导时间延长而苏醒时间缩短的效应，抑制这些神经元则产生相反的结果^[48]。以上研究结果表明，腹侧被盖区多巴胺能神经元通路在七氟烷全身麻醉过程中发挥至关重要的作用。

3.1.4 脑桥

位于脑桥被盖外侧网状结构的臂旁核是上行网状激活系统的重要节点，它参与调节呼吸、情绪、睡眠、疼痛和摄食等多种行为和生理活动^[49]。化学遗传学激活臂旁核的谷氨酸能神经元，延长了麻醉的诱导时间并促进苏醒；而化学遗传学抑制只能延迟苏醒^[50]。臂旁核谷氨酸能神经元的激活有助于加速全身麻醉向苏醒状态过渡，这可能为缩短七氟醚麻醉后的恢复时间提供新的策略。

表 1 经光遗传学与化学遗传学技术证实的七氟烷参与全身麻醉的细胞与神经环路

药物	脑区	麻醉环路	投射类型	参与过程	调控	结果
七氟烷	前脑	基底前脑	胆碱能	苏醒期	hM3Dq	促进苏醒
		前额叶皮质			hM4Di	缩短诱导、延迟苏醒
		内侧隔核	谷氨酸能	诱导期、维持期、苏醒期	hM3Dq	延长诱导、促进苏醒
					ChR2	降低-爆发抑制率、促进苏醒
		伏隔核	多巴胺	诱导期、维持期、苏醒期	hM3Dq	延长诱导、促进苏醒
					ChR2	降低爆发抑制率
		伏隔核	多巴胺	维持期、苏醒期	NpHR	升高爆发抑制率、延迟苏醒
		腹侧苍白球			ChR2	降低爆发抑制率、促进苏醒

	伏隔核-腹侧苍白球、 伏隔核-外侧下丘脑	多巴胺	维持期、苏醒期	ChR2	降低爆发抑制率、促进苏醒
丘脑	下丘脑视前区	Tac1	苏醒期	hM4Di	延迟苏醒
				hM3Dq	促进苏醒
	结节乳头体核	GABA 能	诱导期、苏醒期	hM4Di	缩短诱导、延迟苏醒
				hM3Dq	延长诱导、促进苏醒
	内侧下丘脑	GABA 能	诱导期、维持期、苏醒期	ChR2	延长诱导、促进苏醒
				hM4Di	缩短诱导、升高爆发抑制率、延迟苏醒
				hM3Dq	延长诱导、降低爆发抑制率、促进苏醒
				NpHR	缩短诱导、升高爆发抑制率、延迟苏醒
	未定带	GABA 能	诱导期、苏醒期	ChR2	延长诱导、降低爆发抑制率、促进苏醒
				hM3Dq	缩短诱导
外侧下丘脑-外侧缰核	食欲素能	诱导期、维持期、苏醒期	ChR2	缩短诱导	
			hM4Di	缩短诱导、升高爆发抑制率、延迟苏醒	
			hM3Dq	延长诱导、降低爆发抑制率、促进苏醒	
			NpHR	缩短诱导、升高爆发抑制率、延迟苏醒	
丘脑室旁核-终纹床核	谷氨酸能	诱导期、维持期、苏醒期	ChR2	延长诱导、降低爆发抑制率、促进苏醒	
			hM4Di	缩短诱导、延迟苏醒	
中脑	动眼神经副核	UCN1+/CART+	诱导期、苏醒期	hM4Di	延长诱导、促进苏醒
				hM4Di	延迟苏醒
	腹外侧导水管周围灰质	GABA 能	苏醒期	hM3Dq	促进苏醒
				NpHR	延迟苏醒
				ChR2	促进苏醒
	腹侧被盖区	多巴胺	苏醒期	ChR2	促进苏醒
				hM4Di	缩短诱导、延迟苏醒
				hM3Dq	延长诱导、促进苏醒
腹侧被盖区-伏隔核	多巴胺	诱导期、苏醒期	NpHR	缩短诱导、延迟苏醒	

				ChR2	延长诱导、促进苏醒	
		腹侧被盖区-前肢皮层	多巴胺	诱导期、苏醒期	hM3Dq	延长诱导、促进苏醒
				ChR2	延长诱导、促进苏醒	
	脑桥	臂旁核	谷氨酸能	诱导期、苏醒期	hM4Di	延迟苏醒
				hM3Dq	延长诱导、促进苏醒	

3.2 异氟烷在全身麻醉中的细胞和神经环路机制 异氟烷为无色透明的液体，是恩氟烷的异构体，其最小肺泡浓度为 1.15%。由于血/气分配系数较小，该药物在吸入后能迅速达到体内平衡状态，从而实现较短的诱导期和苏醒期，并且麻醉深度易于调节。具体见表 2。

3.2.1 前脑

外侧隔核位于胼胝体和内侧隔核之间，作为隔区的前外侧部分，参与探索、防御等动机相关的行为^[51]。在清醒状态下，外侧隔核 GABA 能神经元活性较高，然而，给予异氟烷麻醉后，其活性会显著下降。通过化学遗传学激活外侧隔核 GABA 能神经元，会导致觉醒期延长，而非快速动眼睡眠减少；相反，光遗传学激活外侧隔核 GABA 能神经元会降低爆发抑制率，并促进麻醉后的苏醒。然而，光遗传学抑制仅导致苏醒延迟，而不影响爆发抑制率^[52]，这表明外侧隔核 GABA 能神经元在全身麻醉的维持和苏醒阶段可能发挥不同的调控作用。

基底前脑胆碱能神经元在控制皮质活动和觉醒方面至关重要。当这些神经元受损时，会增强麻醉效果，缩短诱导时间并延长苏醒时间。通过光遗传学与化学遗传学激活这些神经元，可以延长异氟烷麻醉的诱导时间，并促进苏醒^[53]。此外，基底前脑胆碱能神经元还能通过影响邻近的非胆碱能神经元，特别是 GABA 能神经元，调控睡眠-觉醒过程^[54-56]。在异氟烷麻醉期间，通过在体光纤钙信号记录，可观察到基底前脑 GABA 能神经元活性受到抑制，而在麻醉苏醒过程中逐渐恢复。当使用光遗传学和化学遗传学激活基底前脑 GABA 能神经元或基底前脑-丘脑网状核环路，小鼠对异氟烷的敏感性降低，麻醉诱导时间延长，爆发抑制率降低，苏醒时间缩短^[57]。基底前脑中的 GABA 能神经元主要包括促睡眠表达生长抑素（GABA SOM）神经元和促觉醒表达小白蛋白（GABA PV）神经元两种亚型^[58]。化学遗传学激活基底前脑的 GABA SOM 神经元会缩短异氟烷麻醉

的诱导时间，但延长苏醒时间。相比之下，基底前脑的 GABA_{PV} 神经元对麻醉的影响并不显著^[59]。

星型胶质细胞在睡眠调节过程中发挥重要作用。利用在体光纤钙信号记录，可观察到皮层星型胶质细胞的活性与睡眠-觉醒转换同步变化^[60]。在异氟烷麻醉时，通过化学遗传学技术激活基底前脑星型胶质细胞，结果显示麻醉诱导时间明显缩短，但苏醒时间延长^[61]。这些证据均表明基底前脑是参与全身麻醉的重要脑区。

3.2.2 丘脑

丘脑室旁核是丘脑中参与全身麻醉的一个关键核团。在异氟烷麻醉期间，小鼠丘脑室旁核的谷氨酸能神经元活动受到抑制，而在停止麻醉后，这些神经元的活动逐渐恢复。通过化学遗传学特异性调控丘脑室旁核谷氨酸能神经元，我们发现激活这些神经元时可以促进麻醉后的苏醒，并伴随脑电活动的降低；而抑制这些神经元则会导致苏醒的延迟^[62]。

下丘脑作为大脑皮层下的高级中枢，负责调节内脏活动和内分泌功能^[63]。研究发现，化学遗传学与光遗传学激活下丘脑中的麻醉激活神经元群可以延长慢波睡眠时间且延迟麻醉苏醒，而光遗传学抑制这些神经元群则会缩短麻醉维持时间，这进一步体现了下丘脑中麻醉激活神经元群在全身麻醉中的重要性^[64]。

下丘脑附近的核心神经元群，例如下丘脑室旁核和外侧下丘脑等，可被多种全身麻醉药物同时激活。在下丘脑室旁核中，谷氨酸能神经元是主要的细胞类型。通过化学遗传学激活下丘脑室旁核谷氨酸能神经元，可以延长麻醉的诱导时间，降低维持期的爆发抑制率，并促进苏醒；相反地，抑制这些神经元则会加深麻醉状态^[65]。此外，下丘脑室旁核中还包含促肾上腺皮质激素释放因子（CRF）神经元，这些神经元参与调控觉醒过程^[66]。经化学遗传学调控下丘脑室旁核的 CRF 神经元可双向影响异氟烷麻醉的苏醒过程^[67]。这些研究表明，下丘脑室旁核是调控全身麻醉的关键靶点。

外侧下丘脑中不仅包含 GABA 能神经元和谷氨酸能神经元，还有多种肽能神经元，例如食欲能神经元与黑色素能神经元等。外侧下丘脑谷氨酸能神经元参与睡眠-觉醒过程，微量注射谷氨酸可延长大鼠的清醒时间，同时减少 REM 和非快速动眼的睡眠时间^[68]。此外，外侧下丘脑谷氨酸能神经元也参与全身麻醉的调

控。在异氟烷麻醉中，化学遗传学抑制外侧下丘脑谷氨酸能神经元，可缩短诱导时间，延长苏醒时间；而光遗传学激活这些神经元则降低爆发抑制率^[69]。外侧下丘脑谷氨酸能神经元向外侧缰核发送密集投射，光遗传学激活外侧下丘脑-外侧缰核谷氨酸能神经元环路可延长麻醉诱导时间并促进苏醒^[69]。通过在体光纤钙信号记录，我们发现异氟烷麻醉可逆性地降低了外侧缰核谷氨酸能神经元的活性。化学遗传学抑制外侧缰核谷氨酸能神经元可延长诱导时间且缩短苏醒时间，而光遗传学激活这些神经元或外侧缰核-吻内侧被盖核谷氨酸能神经元环路则使诱导时间缩短，苏醒时间延长^[70]。此外，外侧下丘脑的肽能神经元也在全身麻醉过程中发挥作用。通过光遗传学特异性激活外侧下丘脑食欲素能神经元，可以缩短苏醒时间^[71]。Dong 等^[72]研究发现，光遗传学激活外侧下丘脑食欲素能神经元、外侧下丘脑-基底前脑环路或外侧下丘脑-蓝斑核环路可降低动物的爆发抑制率，缩短苏醒时间。这些证据表明，及其与外侧缰核等脑区形成的神经环路在全身麻醉调控中发挥重要作用。

3.2.3 中脑

腹侧被盖区是大脑中富含多巴胺能神经元的区域，同时包含 GABA 能神经元、谷氨酸能神经元以及少量肽能神经元。在异氟烷麻醉状态下，通过光遗传学刺激腹侧被盖区中多巴胺能神经元可以加速 DAT-Cre 小鼠的苏醒，而抑制则会延迟苏醒，这表明腹侧被盖区的多巴胺能神经元参与了麻醉苏醒的调控过程^[73]。此外，腹侧被盖区中 GABA 能神经元通过向外侧下丘脑的抑制性投射来调节睡眠和觉醒状态。通过化学遗传学与光遗传学激活这些神经元，可以缩短麻醉诱导时间，提高爆发抑制率，但同时也会延长苏醒时间。同样，光遗传学激活腹侧被盖区-外侧下丘脑 GABA 能神经元环路也会产生类似的结果^[74]。而光遗传学激活腹侧被盖区的谷氨酸能神经元或腹侧被盖区-外侧隔核环路则会延长诱导时间，降低爆发抑制率，并促进苏醒^[75]。进一步的研究发现，特异性激活腹侧被盖区中的食欲素能神经元可以降低爆发抑制率并促进麻醉苏醒，而抑制这些神经元则会延迟苏醒^[76]。这些研究共同揭示了腹侧被盖区中多种神经元在全身麻醉过程中的重要作用。

3.2.4 脑桥

臂旁核作为上行觉醒系统的关键脑区，在异氟烷麻醉期间其神经元活动受到抑制，而在麻醉结束后则逐渐恢复。利用化学遗传学激活臂旁核内的神经元群可以加速麻醉苏醒过程^[77]。臂旁核向大脑皮层、丘脑、基底前脑和外侧下丘脑等区域发出广泛的投射。通过光遗传学激活臂旁核-外侧下丘脑或臂旁核-基底前脑环路，可以降低爆发抑制率，促进麻醉苏醒；然而，光遗传学的抑制仅能延迟麻醉苏醒，而对麻醉的诱导和维持过程无显著影响^[78]。此外，臂旁核内的星型胶质细胞也参与调控全身麻醉。化学遗传学激活这些星型胶质细胞可以增加觉醒时间和快速动眼睡眠时间，降低异氟烷敏感性，减少爆发抑制率，并促进苏醒^[79]。这些发现进一步强调了臂旁核在调节麻醉过程中的关键作用。

中缝背核是大脑中产生 5-羟色胺（5-HT）的主要脑区。利用光遗传学和化学遗传学技术激活中缝背核中的 5-HT 神经元可以降低麻醉深度，促进异氟烷麻醉后的苏醒；相反，抑制这些神经元则会提高爆发抑制率并延长苏醒时间^[80]。

蓝斑核广泛投射至大脑的各个区域，包括端脑、间脑、脑桥等，参与调控睡眠和全身麻醉过程。化学遗传学激活蓝斑核中的酪氨酸羟化酶（TH）神经元可以缩短苏醒时间并促进皮层唤醒。而光遗传学激活蓝斑核-丘脑室旁核环路则会提高爆发抑制率并促进苏醒；相反，抑制蓝斑核-丘脑室旁核环路则仅会延迟苏醒，对爆发抑制率无显著影响^[81]。这些结果表明，蓝斑核-丘脑室旁核环路在调控全身麻醉苏醒过程中发挥关键作用。

表 2 经光遗传学与化学遗传学技术证实的异氟烷参与全身麻醉的细胞与神经环路

药物	脑区	麻醉环路	投射类型	物种	参与过程	调控	结果
异氟烷	前脑	外侧隔核	GABA 能	小鼠	维持期、苏醒期	hM3Dq	增加觉醒、减少非快速动眼睡眠
						NpHR	延迟苏醒
						ChR2	降低爆发抑制率、促进苏醒
		基底前脑、 基底前脑-丘脑网状核	GABA 能	小鼠	诱导期、维持期、苏醒期	hM3Dq	延长诱导、促进苏醒
						NpHR	缩短诱导、升高爆发抑制率、延迟苏醒
		基底前脑	GABA SOM 能	小鼠	诱导期、苏醒期	hM4Di	延长诱导、促进苏醒
						hM3Dq	促进诱导、延迟苏醒
基底前脑	胆碱能	大鼠	诱导期、苏醒期	hM3Dq	延长诱导、促进苏醒		

					ChR2	延长诱导、促进苏醒
	基底前脑	星形胶质细胞	小鼠	诱导期、苏醒期	hM3Dq	缩短诱导、延迟苏醒
丘脑	丘脑室旁核	谷氨酸能	小鼠	苏醒期	hM4Di	延迟苏醒
					hM3Dq	促进苏醒
	下丘脑	AANs	小鼠	维持期、苏醒期	hM3Dq	增加慢波睡眠
					NpHR	缩短维持
	下丘脑室旁核	CRF	小鼠	苏醒期	ChR2	延迟苏醒
					hM4Di	促进苏醒
	下丘脑室旁核	谷氨酸能	小鼠	诱导期、维持期、苏醒期	hM3Dq	延迟苏醒
					hM4Di	缩短诱导、升高爆发抑制率、延迟苏醒
	下丘脑视前区	Tac1	小鼠	苏醒期	hM3Dq	延长诱导、降低爆发抑制率、促进苏醒
					hM4Di	延迟苏醒
	外侧下丘脑	食欲素能	小鼠	苏醒期	NpHR	延迟苏醒
					ChR2	促进苏醒
外侧下丘脑、 外侧下丘脑-外侧缰核	谷氨酸能	小鼠	诱导期、维持期、苏醒期	hM4Di	缩短诱导、延迟苏醒	
				hM3Dq	延长诱导、促进苏醒	
				NpHR	缩短诱导、延迟苏醒	
				ChR2	延长诱导、降低爆发抑制率、促进苏醒	
外侧下丘脑-基底前脑、 外侧下丘脑-蓝斑核	食欲素能	大鼠	维持期、苏醒期	ChR2	降低爆发抑制率、促进苏醒	
外侧缰核、 外侧缰核-吻内侧被盖核	谷氨酸能	小鼠	诱导期、苏醒期	hM4Di	延长诱导、促进苏醒	
				hM3Dq	缩短诱导、延迟苏醒	
				NpHR	延长诱导、促进苏醒	
				ChR2	缩短诱导、延迟苏醒	
中脑	腹侧被盖区	多巴胺	小鼠	苏醒期	NpHR	延迟苏醒
					ChR2	促进苏醒
	腹侧被盖区	食欲素能	大鼠	维持期、苏醒期	NpHR	延迟苏醒

					ChR2	降低爆发抑制率、促进苏醒
					hM4Di	延长诱导、促进苏醒
					hM3Dq	缩短诱导、延迟苏醒
	腹侧被盖区-外侧下丘脑	GABA 能	小鼠	诱导期、维持期、苏醒期	NpHR	延长诱导、降低爆发抑制率、促进苏醒
					ChR2	缩短诱导、升高爆发抑制率、延迟苏醒
	腹侧被盖区-外侧隔核	谷氨酸能	小鼠	诱导期、维持期、苏醒期	NpHR	缩短诱导、升高爆发抑制率、延迟苏醒
					ChR2	延长诱导、降低爆发抑制率、促进苏醒
脑桥	臂旁核	---	大鼠	苏醒期	hM3Dq	促进苏醒
	臂旁核	星形胶质细胞	小鼠	维持期、苏醒期	hM4Di	升高爆发抑制率、延迟苏醒
					hM3Dq	降低爆发抑制率、促进苏醒
	臂旁核-外侧下丘脑、	---	小鼠	维持期、苏醒期	NpHR	延迟苏醒
	臂旁核-基底前脑				ChR2	降低爆发抑制率、促进苏醒
					hM4Di	延迟苏醒
	中缝背核	5-HT	小鼠	维持期、苏醒期	hM3Dq	促进苏醒
					NpHR	升高爆发抑制率、延迟苏醒
					ChR2	降低爆发抑制率、促进苏醒
		蓝斑核-丘脑室旁核	TH	小鼠	苏醒期	hM4Di
				hM3Dq	促进苏醒	
				NpHR	延迟苏醒	
				ChR2	降低爆发抑制率、促进苏醒	

七氟烷和异氟烷作为目前临床上广泛应用的吸入性麻醉药物，适用于多种手术麻醉需求。尽管二者均属于吸入麻醉剂，但它们的作用机制却存在显著的差异。为了更深入地理解这两种在细胞和神经环路层面的作用机理，未来的研究仍需进一步探索其间的差异。

4. 静脉全身麻醉药的细胞和分子机制

丙泊酚是一种不溶于水的白色乳状液体，通过血液循环作用于中枢神经系统，

产生麻醉作用，是目前临床上最常用的静脉全身麻醉药。它具有起效迅速、作用时间短、消除迅速、副作用小等特点，注射后能快速分布至全身，并在 40 s 内使患者进入睡眠状态。具体见表 3。

4.1 前脑

伏隔核不仅参与调节睡眠节律^[82]，还在全身麻醉过程中发挥重要作用^[20]。在丙泊酚麻醉期间，伏隔核中的 c-Fos 表达显著降低。化学遗传学研究表明，特异性激活伏隔核的 GABA 能神经元可降低小鼠对丙泊酚的敏感性，延长诱导时间并缩短苏醒时间；而抑制这些神经元则产生相反的效果。此外，光遗传学的研究也显示，在麻醉诱导期间光激活伏隔核的 GABA 能神经元可延长诱导时间，而在麻醉恢复期内则促进苏醒^[83]。

屏状核是位于岛叶皮质旁的灰质结构，与全身麻醉的调节有关^[84]。化学遗传学激活屏状核的 GABA-A 受体可降低对丙泊酚麻醉的敏感性，缩短麻醉的诱导及维持时间；而抑制屏状核的 GABA-A 受体则提高麻醉敏感性，并增加脑电图慢波频率^[85]。

乙酰胆碱是一种低分子量的神经递质，与觉醒、睡眠周期和认知功能密切相关^[86]。胆碱能神经元负责合成乙酰胆碱，并分布于纹状体、杏仁核和基底前脑等区域^[87-88]。特别是基底前脑的胆碱能神经元，被认为是调控皮层和行为觉醒的关键神经元^[89]。它们投射至内侧前额叶皮，发挥促觉醒作用^[90]。化学遗传学与光遗传学激活 ChAT-Cre 小鼠的基底前脑胆碱能神经元，可缩短丙泊酚麻醉的维持时间^[91-92]。此外，光遗传学激活基底前脑-内侧前额叶皮胆碱能神经元环路能延长诱导时间并促进苏醒，而激活基底前脑-内侧前额叶皮谷氨酸能神经元环路则仅延长诱导时间，对苏醒时间无显著影响^[92]。基底前脑的 GABA SOM 阳性神经元也参与丙泊酚麻醉过程，其化学遗传学调控可双向影响麻醉的维持过程^[59]。这些研究结果表明基底前脑以及其下游环路都在丙泊酚全身麻醉过程中发挥重要作用。

4.2 丘脑

丘脑外髓板间的细胞带构成的丘脑网状核在感觉加工、觉醒和认知中起关键作用^[93-96]，同时也是全身麻醉药物的作用靶点之一^[97-98]。Li 等^[99]使用化学遗传学和光遗传学技术发现，激活丘脑网状核中的 GABA 能神经元能促进苏醒，而

抑制这些神经元则会延迟苏醒,这一发现进一步证明丘脑网状核是调控麻醉苏醒的关键脑区。此外,研究者们还通过化学遗传学与光遗传学发现,激活丘脑室旁核的谷氨酸能神经元可以延长丙泊酚麻醉的诱导时间并促进苏醒,而抑制这些神经元则会产生相反的效果^[100]。类似地,化学遗传学与光遗传学激活结节乳头体核的 GABA 能神经元也能够延长丙泊酚的麻醉诱导时间并促进苏醒,但化学遗传学抑制对麻醉的影响并不显著^[29]。除了上述发现,化学遗传学与光遗传学激活未定带的 GABA 能神经元可以缩短丙泊酚麻醉的诱导时间,然而对麻醉的维持与苏醒时间并没有显著影响^[33]。这些研究结果共同表明,丘脑核团在调控丙泊酚全身麻醉的过程中可能具有阶段依赖性,即在不同的麻醉阶段(如诱导、维持或苏醒)发挥不同的作用。

4.3 脑桥

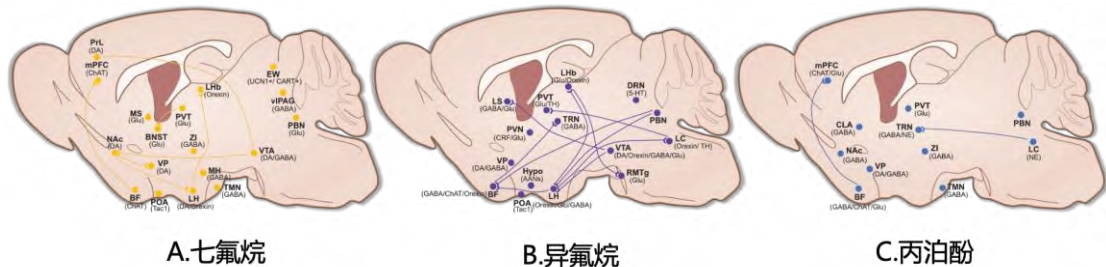
位于脑桥背外侧的臂旁核在吸入麻醉和静脉全身麻醉的意识调节中均扮演重要角色。特别是在丙泊酚麻醉期间,臂旁核神经元的活性会受到抑制。通过化学遗传学方法激活臂旁核能够促进大鼠从丙泊酚麻醉中苏醒^[77]。此外,蓝斑核的去甲肾上腺素能(NE)神经元投射到丘脑网状核,化学遗传学激活蓝斑核-丘脑网状核环路的 NE 神经元末梢后,苏醒时间会延长^[101]。这一发现进一步提示蓝斑核的 NE 神经元可能是丙泊酚全身麻醉的一个新靶点。

表 3 经光遗传学与化学遗传学技术证实的丙泊酚参与全身麻醉的细胞与神经环路

药物	脑区	麻醉环路	投射类型	物种	参与过程	调控	结果
丙泊酚	前脑	伏隔核	GABA 能	小鼠	诱导期、苏醒期	hM4Di	缩短诱导、延迟苏醒
						hM3Dq	延长诱导、促进苏醒
						NpHR	缩短诱导、延迟苏醒
						Chr2	延长诱导, 促进苏醒
		屏状核	GABA-A 能	小鼠	诱导期、维持期	hM3Dq	缩短诱导、缩短维持
		基底前脑	GABA SOM 能	小鼠	维持期	hM4Di	缩短维持
						hM3Dq	延长维持
		基底前脑	胆碱能	小鼠	维持期	hM3Dq	缩短维持
Chr2	缩短维持						

丘脑	基底前脑-前额叶皮层	胆碱能	小鼠	诱导期、苏醒期	ChR2	延长诱导、促进苏醒
		谷氨酸能		诱导期	ChR2	延长诱导
	丘脑网状核	GABA 能	小鼠	苏醒期	hM4Di	延迟苏醒
					hM3Dq	促进苏醒
					NpHR	延迟苏醒
					ChR2	促进苏醒
	丘脑室旁核	谷氨酸能	小鼠	诱导期、苏醒期	hM4Di	缩短诱导、延迟苏醒
					hM3Dq	延长诱导、促进苏醒
					NpHR	缩短诱导、延迟苏醒
					ChR2	延长诱导、促进苏醒
结节乳头体核	GABA 能	小鼠	诱导期、苏醒期	hM4Di	—	
				hM3Dq	延长诱导、促进苏醒	
				ChR2	延长诱导、促进苏醒	
未定带	GABA 能	小鼠	诱导期	hM3Dq	缩短诱导	
				ChR2	缩短诱导	
脑桥	臂旁核	—	大鼠	苏醒期	hM3Dq	促进苏醒
	蓝斑核-丘脑网状核	NE	小鼠	苏醒期	hM3Dq	延迟苏醒

不同的全身麻醉药既共享一些细胞和分子靶点，也各自具有其特异性的靶点。这些分子靶点广泛分布于大脑的多个脑区，表明全身麻醉药物可能通过广泛分布的多靶点来发挥作用（见图 1）。



A.七氟烷参与全身麻醉的脑区和神经环路 BF（基底前脑）、BNST（终纹床核）、EW（动眼神经副核）、LH（外侧下丘脑）、LHb（外侧缰核）、MS（内侧隔核）、MH（内侧下丘脑）、

内侧前额叶皮层 (mPFC)、伏隔核 (NAc)、PBN (臂旁核)、PrL (前肢皮层)、PVT (丘脑室旁核)、POA (下丘脑视前区)、TMN (下丘脑结节乳头核)、腹侧苍白球 (VP)、vlPAG (腹侧导水管周围灰质)、腹侧被盖区 (VTA)、ZI (未定带); B. 异氟烷参全身麻醉的脑区和神经环路 BF (基底前脑)、DRN (中缝背核)、Hypo (下丘脑)、LC (蓝斑核)、LH (外侧下丘脑)、LHb (外侧缰核)、LS (外侧隔核)、PBN (臂旁核)、PVN (下丘脑室旁核)、丘脑室旁核 (PVT)、POA (下丘脑视前区)、RMTg (吻内侧被盖核)、TRN (丘脑网状核)、腹侧苍白球 (VP)、腹侧被盖区 (VTA); C. 丙泊酚参与全身麻醉的脑区和神经环路 BF (基底前脑)、CLA (屏状核)、LC (蓝斑核)、内侧前额叶皮层 (mPFC)、伏隔核 (NAc)、PBN (臂旁核)、丘脑室旁核 (PVT)、TMN (下丘脑结节乳头核)、TRN (丘脑网状核)、VP (腹侧苍白球)、ZI (未定带)

图 1. 临床常用全身麻醉药物相关的脑区和神经环路示意图

5 总结与展望

目前, 确定与全身麻醉药物相关的脑区主要依赖于神经元对药物的反应性, 例如通过离体实验中 c-Fos 蛋白的表达和在体实验中神经元钙信号的检测等方法。尽管这些技术已经揭示了大量参与全身麻醉的脑区, 但这些脑区在全身麻醉中的具体细胞与分子机制, 以及这些核团之间的相互联系仍然不完全明确。同时, 一些离子通道、分子和受体也被发现参与多种全身麻醉过程, 但它们对全身麻醉时的定位特异性仍不清晰。深入研究这些靶点在脑内的分布特征, 有助于我们发现新的参与全身麻醉相关的脑区和细胞靶点。在其他病理生理现象的神经生物学机制研究中, 特异性干预某一脑区、细胞类型或分子通常能模拟出相应的行为学表现。例如, 光遗传学激活丘脑室旁核的谷氨酸能神经元可以在正常动物诱发疼痛样行为。然而, 在全身麻醉领域, 目前尚未发现通过调控单一脑区、细胞类型或分子能够诱导出典型的全身麻醉样效应。这进一步揭示了全身麻醉的复杂性和未来研究的重要性。

参考文献

- [1] Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(27): 2638-2650.
- [2] Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: A systems neuroscience analysis [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34(1): 601-628.
- [3] Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(5): 370-386.
- [4] Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(9): 709-720.
- [5] Koch C, Massimini M, Boly M, et al. Neural correlates of consciousness: progress and problems [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(5): 307-321.
- [6] Kennedy D, Norman C. What don't we know? [J]. *Science*, 2005, 309(5731): 75.
- [7] Emiliani V, Entcheva E, Hedrich R, et al. Optogenetics for light control of biological systems [J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2022, 2(1): 55.
- [8] Ares JMB, Durán-Peña MJ, Hernández-Galán R, et al. Chemical genetics strategies for identification of molecular targets [J]. *Phytochem Rev*, 2013, 12(4): 895-914.
- [9] Robinson DH, Toledo AH. Historical development of modern anesthesia [J]. *J Invest Surg*, 2012, 25(3): 141-149.
- [10] Klune CB, Jin B, DeNardo LA. Linking mPFC circuit maturation to the developmental regulation of emotional memory and cognitive flexibility [J/OL]. *eLife*, 2021, 10: e64567.
- [11] Henny P, Jones BE. Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons [J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(3): 654-670.
- [12] Lee MG, Hassani OK, Alonso A, et al. Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(17): 4365-4369.
- [13] Dean JG, Fields CW, Brito MA, et al. Inactivation of prefrontal cortex attenuates behavioral arousal induced by stimulation of basal forebrain during sevoflurane anesthesia [J]. *Anesth Analg*, 2022, 134(6): 1140-1152.
- [14] An S, Sun H, Wu M, et al. Medial septum glutamatergic neurons control wakefulness through a septo-hypothalamic circuit [J]. *Curr Biol*, 2021, 31(7): 1379-1392.

- [15] Srividya R, Mallick HN, Kumar VM. Sleep changes produced by destruction of medial septal neurons in rats [J]. *Neuroreport*, 2004, 15(11): 1831-1835.
- [16] Xia JM, Fan BQ, Yi XW, et al. Medial septal glutamatergic neurons modulate states of consciousness during sevoflurane anesthesia in mice [J]. *Anesthesiology*, 2024, 140(1): 102-115.
- [17] Castro DC, Bruchas MR. A motivational and neuropeptidergic hub: Anatomical and functional diversity within the nucleus accumbens shell [J]. *Neuron*, 2019, 102(3): 529-552.
- [18] Yang H, de Jong JW, Tak Y, et al. Nucleus accumbens subnuclei regulate motivated behavior via direct inhibition and disinhibition of VTA dopamine subpopulations [J]. *Neuron*, 2018, 97(2): 434-449.
- [19] Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(9): 609-625.
- [20] Bao WW, Xu W, Pan GJ, et al. Nucleus accumbens neurons expressing dopamine D1 receptors modulate states of consciousness in sevoflurane anesthesia [J]. *Curr Biol*, 2021, 31(9): 1893-1902.
- [21] Pardo-Garcia TR, Garcia-Keller C, Penaloza T, et al. Ventral pallidum is the primary target for accumbens D1 projections driving cocaine seeking [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(11): 2041-2051.
- [22] Zhang J, Peng Y, Liu C, et al. Dopamine D1-receptor-expressing pathway from the nucleus accumbens to ventral pallidum-mediated sevoflurane anesthesia in mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(11): 3364-3377.
- [23] Bao W, Ding J, Jiang S, et al. Selective activation of NAc D1R-VP/LH circuits promotes reanimation from sevoflurane anesthesia in mice [J]. *Anesth Analg*, 2023, 137(1): 87-97.
- [24] Akeju O, Brown EN. Neural oscillations demonstrate that general anesthesia and sedative states are neurophysiologically distinct from sleep [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2017, 44: 178-185.
- [25] Chuang S, Weber F, Zhong P, et al. Identification of preoptic sleep neurons using retrograde labeling and gene profiling [J]. *Nature*, 2017, 545(7655): 477-481.
- [26] Takahashi K, Lin JS, Sakai K. Characterization and mapping of sleep-waking specific neurons in the basal forebrain and preoptic hypothalamus in mice [J]. *Neuroscience*, 2009, 161(1): 269-292.
- [27] Reitz SL, Wasilczuk AZ, Beh GH, et al. Activation of preoptic tachykinin 1 neurons promotes wakefulness over sleep and volatile anesthetic-induced unconsciousness [J]. *Curr Biol*, 2021, 31(2): 394-405.

- [28] Nelson LE, Guo TZ, Lu J, et al. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA_A receptors in an endogenous sleep pathway [J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5(10): 979-984.
- [29] Liu J, Liu X, Zhou WY, et al. The activation of GABAergic neurons in the hypothalamic tuberomammillary nucleus attenuates sevoflurane and propofol-induced anesthesia in mice [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1153735.
- [30] Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms [J]. *Nature*, 2005, 437(7063): 1257-1263.
- [31] Ono D, Yamanaka A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle [J]. *Neurosci Res*, 2017, 118: 74-81.
- [32] Wang Y, Song Y, Tong L, et al. GABAergic neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate states of consciousness in sevoflurane anesthesia [J/OL]. *iScience*, 2023, 26(1): 105913.
- [33] 曹福羊, 郭永馨, 郭舒婷, 等. 激活小鼠 ZI 区 GABA 能神经元可促进七氟醚和丙泊酚的麻醉诱导而对麻醉维持及觉醒无影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(5): 718-726.
- [34] Liu J, Liu X, Zhou WY, et al. The activation of GABAergic neurons in the hypothalamic tuberomammillary nucleus attenuates sevoflurane and propofol-induced anesthesia in mice [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1153735.
- [35] Date Y, Ueta Y, Yamashita H, et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(2): 748-753.
- [36] Zhang W, Fukuda Y, Kuwaki T. Respiratory and cardiovascular actions of orexin-A in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 385(2): 131-136.
- [37] Belanger-Willoughby N, Linehan V, Hirasawa M. Thermosensing mechanisms and their impairment by high-fat diet in orexin neurons [J]. *Neuroscience*, 2016, 324: 82-91.
- [38] Zhou F, Wang D, Li H, et al. Orexinergic innervations at GABAergic neurons of the lateral habenula mediates the anesthetic potency of sevoflurane [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(5): 1332-1344.
- [39] REN S, WANG Y, YUE F, et al. The paraventricular thalamus is a critical thalamic area for wakefulness[J/OL]. *Science*, 2018, 362(6413): 429-434.
- [40] Li JY, Gao SJ, Li RR, et al. A neural circuit from the paraventricular thalamus to the bed

nucleus of the stria terminalis for the regulation of states of consciousness during sevoflurane anesthesia in mice [J/OL]. *Anesthesiology*, 2022, 136(5): 709-731.

[41] Yi T, Wang N, Huang J, et al. A sleep-specific midbrain target for sevoflurane anesthesia a[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(15): e2300189.

[42] Zhong P, Zhang Z, Barger Z, et al. Control of non-REM sleep by midbrain neurotensinergic neurons [J]. *Neuron*, 2019, 104(4): 795-809.

[43] Weber F, Hoang Do JP, Chung S, et al. Regulation of REM and non-REM sleep by periaqueductal GABAergic neurons [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 354.

[44] Guo Y, Song Y, Cao F, et al. Ventrolateral periaqueductal gray GABAergic neurons promote arousal of sevoflurane anesthesia through cortico-midbrain circuit [J/OL]. *iScience*, 2023, 26(9): 107486.

[45] Taylor NE, Van Dort CJ, Kenny JD, et al. Optogenetic activation of dopamine neurons in the ventral tegmental area induces reanimation from general anesthesia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(45): 12826-12831.

[46] Wang H, Yu L, Qin Y J, et al. Restoring VTA DA neurons excitability accelerates emergence from sevoflurane general anesthesia of anxiety state [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 565: 21-28.

[47] GUI H, LIU C, HE H, et al. Dopaminergic projections from the ventral tegmental area to the nucleus accumbens modulate sevoflurane anesthesia in mice [J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 671473.

[48] Song Y, Chu R, Cao F, et al. Dopaminergic neurons in the ventral tegmental-prelimbic pathway promote the emergence of rats from sevoflurane anesthesia [J]. *Neurosci Bulln*, 2022, 38(4): 417-428.

[49] Fuller PM, Sherman D, Pedersen NP, et al. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system [J/OL]. *J Comp Neurol*, 2011, 519(18): 3817.

[50] Wang T X, Xiong B, Xu W, et al. Activation of parabrachial nucleus glutamatergic neurons accelerates reanimation from sevoflurane anesthesia in mice [J/OL]. *Anesthesiology*, 2019, 130(1): 106-118.

[51] Trent NL, Menard JL. The ventral hippocampus and the lateral septum work in tandem to

regulate rats' open-arm exploration in the elevated plus-maze [J]. *Physiol Behav*, 2010, 101(1): 141-152.

[52] Wang D, Guo Q, Zhou Y, et al. GABAergic neurons in the dorsal-intermediate lateral septum regulate sleep-wakefulness and anesthesia in mice [J/OL]. *Anesthesiology*, 2021, 135(3): 463-481.

[53] Luo TY, Cai S, Qin ZX, et al. Basal forebrain cholinergic activity modulates isoflurane and propofol anesthesia [J/OL]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 559077.

[54] Xu M, Chung S, Zhang S, et al. Basal forebrain circuit for sleep-wake control [J/OL]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(11): 1641-1647.

[55] Anacleit C, Pedersen NP, Ferrari LL, et al. Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms [J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 8744.

[56] Zant JC, Kim T, Prokai L, et al. Cholinergic neurons in the basal forebrain promote wakefulness by actions on neighboring non-cholinergic neurons: An opto-dialysis study [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(6): 2057-2067.

[57] Cai P, Su WK, Zhang JS, et al. Facilitation of behavioral and cortical emergence from isoflurane anesthesia by GABAergic neurons in nasal forebrain [J/OL]. *J Neurosci*, 2023, 43(16): 2907-2920.

[58] Anacleit C, De Luca R, Venner A, et al. Genetic activation, inactivation, and deletion reveal a limited and nuanced role for somatostatin-containing basal forebrain neurons in behavioral state control [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(22): 5168-5181.

[59] Cai S, Tang AC, Luo TY, et al. Effect of basal forebrain somatostatin and parvalbumin neurons in propofol and isoflurane anesthesia [J]. *CNS neurosci Ther*, 2021, 27(7): 792-804.

[60] Ingiosi AM, Hayworth CR, Harvey DO, et al. A Role for astroglial calcium in mammalian sleep and sleep regulation [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(22): 4373-4383.

[61] Lin J, Cheng X, Wang H, et al. Activation of astrocytes in the basal forebrain in mice facilitates isoflurane-induced loss of consciousness and prolongs recovery [J/OL]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1): 213.

[62] BU X, CHEN Y, LV P, et al. Glutamatergic neurons in paraventricular nucleus of the thalamus regulate the recovery from isoflurane anesthesia[J/OL]. *BMC anesthesiology*, 2022, 22(1): 256.

[63] CLARKE I J. Hypothalamus as an Endocrine Organ[M/OL]//TERJUNG R. *Comprehensive*

Physiology. 1 . Wiley, 2014: 217-253[2024-03-03].

[64] JIANG-XIE L F, YIN L, ZHAO S, et al. A Common Neuroendocrine Substrate for Diverse General Anesthetics and Sleep[J/OL]. *Neuron*, 2019, 102(5): 1053-1065.e4.

[65] YIN J, QIN J, LIN Z, et al. Glutamatergic neurons in the paraventricular hypothalamic nucleus regulate isoflurane anesthesia in mice[J/OL]. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2023, 37(3): e22762.

[66] ONO D, MUKAI Y, HUNG C J, et al. The mammalian circadian pacemaker regulates wakefulness via CRF neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus[J/OL]. *Science Advances*, 2020, 6(45): eabd0384.

[67] XU Z, HU S W, ZHOU Y, et al. Corticotropin-releasing factor neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus modulate isoflurane anaesthesia and its responses to acute stress in mice[J/OL]. *British Journal of Anaesthesia*, 2023, 130(4): 446-458.

[68] FU O, IWAI Y, NARUKAWA M, et al. Hypothalamic neuronal circuits regulating hunger-induced taste modification[J/OL]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 4560.

[69] ZHAO S, LI R, LI H, et al. Lateral Hypothalamic Area Glutamatergic Neurons and Their Projections to the Lateral Habenula Modulate the Anesthetic Potency of Isoflurane in Mice[J/OL]. *Neuroscience Bulletin*, 2021, 37(7): 934-946.

[70] LIU C, LIU J, ZHOU L, et al. Lateral Habenula Glutamatergic Neurons Modulate Isoflurane Anesthesia in Mice[J/OL]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2021, 14: 628996.

[71] XIANG X, CHEN Y, LI K X, et al. Neuroanatomical Basis for the Orexinergic Modulation of Anesthesia Arousal and Pain Control[J/OL]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2022, 16: 891631.

[72] 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[J/OL]. *British Journal of Anaesthesia*, 2021, 126(1): 279-292.

[73] TAYLOR N E, VAN DORT C J, KENNY J D, et al. Optogenetic activation of dopamine neurons in the ventral tegmental area induces reanimation from general anesthesia[J/OL]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(45): 12826-12831.

[74] YIN L, LI L, DENG J, et al. Optogenetic/Chemogenetic Activation of GABAergic Neurons in

the Ventral Tegmental Area Facilitates General Anesthesia via Projections to the Lateral Hypothalamus in Mice[J/OL]. *Frontiers in Neural Circuits*, 2019, 13: 73.

[75] ZHANG S, ZHANG X, LI H, et al. Ventral Tegmental Area Glutamatergic Neurons Facilitated Emergence From Isoflurane Anesthesia Involves Excitation of Lateral Septum γ -Aminobutyric Acid-ergic Neurons in Mice[J/OL]. *Anesthesia & Analgesia*, 2023[2024-01-17].

[76] LI J, LI H, WANG D, et al. Orexin activated emergence from isoflurane anaesthesia involves excitation of ventral tegmental area dopaminergic neurones in rats[J/OL]. *British Journal of Anaesthesia*, 2019, 123(4): 497-505.

[77] LUO T, YU S, CAI S, et al. Parabrachial Neurons Promote Behavior and Electroencephalographic Arousal From General Anesthesia[J/OL]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2018, 11: 420.

[78] LU K, WANG Z, BAI N, et al. Selective optogenetic modulation of the PBN terminals in the lateral hypothalamic area and basal forebrain regulates emergence from isoflurane anesthesia in mice[J/OL]. *BMC Anesthesiology*, 2023, 23(1): 328.

[79] LIU P C, YAO W, CHEN X Y, et al. Parabrachial nucleus astrocytes regulate wakefulness and isoflurane anesthesia in mice[J/OL]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 13: 991238.

[80] LI A, LI R, OUYANG P, et al. Dorsal raphe serotonergic neurons promote arousal from isoflurane anesthesia[J/OL]. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2021, 27(8): 941-950.

[81] AO Y, YANG B, ZHANG C, et al. Locus Coeruleus to Paraventricular Thalamus Projections Facilitate Emergence From Isoflurane Anesthesia in Mice[J/OL]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 643172.

[82] MCCULLOUGH K M, MISSIG G, ROBBLE M A, et al. Nucleus Accumbens Medium Spiny Neuron Subtypes Differentially Regulate Stress-Associated Alterations in Sleep Architecture[J/OL]. *Biological Psychiatry*, 2021, 89(12): 1138-1149.

[83] YAN J, HANG B N, MA L H, et al. GABAergic Neurons in the Nucleus Accumbens are Involved in the General Anesthesia Effect of Propofol[J/OL]. *Molecular Neurobiology*, 2023, 60(10): 5789-5804.

[84] SMITH J B, LEE A K, JACKSON J. The claustrum[J/OL]. *Current Biology*, 2020, 30(23): R1401-R1406.

- [85] LUO T Y, LI L Y, LI J, et al. Claustrum modulates behavioral sensitivity and EEG activity of propofol anesthesia[J/OL]. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2023, 29(1): 378-389.
- [86] LEUNG L W S, LUO T. Cholinergic Modulation of General Anesthesia[J/OL]. *Current Neuropharmacology*, 2021, 19(11): 1925-1936.
- [87] SEMBA K. Multiple output pathways of the basal forebrain: organization, chemical heterogeneity, and roles in vigilance[J/OL]. *Behavioural Brain Research*, 2000, 115(2): 117-141.
- [88] WOOLF N J, BUTCHER L L. Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness[J/OL]. *Behavioural Brain Research*, 2011, 221(2): 488-498.
- [89] POULET J F A, CROCHET S. The Cortical States of Wakefulness[J/OL]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2019, 12: 64.
- [90] LEUNG L S, PETROPOULOS S, SHEN B, 等. Lesion of cholinergic neurons in nucleus basalis enhances response to general anesthetics[J/OL]. *Experimental Neurology*, 2011, 228(2): 259-269.
- [91] LUO T Y, CAI S, QIN Z X, et al. Basal Forebrain Cholinergic Activity Modulates Isoflurane and Propofol Anesthesia[J/OL]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 559077.
- [92] Wang L, Zhang W, Wu Y, et al. Cholinergic-induced specific oscillations in the medial prefrontal cortex to reverse propofol anesthesia [J/OL]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 664410.
- [93] Dong P, Wang H, Shen XF. A novel cortico-intrathalamic circuit for flight behavior [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(6): 941-949.
- [94] Pinault D. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept [J]. *Brain Res Rev*, 2004, 46(1): 1-31.
- [95] Halassa MM, Chen Z, Wimmer RD, et al. State-dependent architecture of thalamic reticular subnetworks [J]. *Cell*, 2014, 158(4): 808-821.
- [96] McAlonan K, Cavanaugh J, Wurtz RH. Attentional modulation of thalamic reticular neurons [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(16): 4444-4450.
- [97] Ying SW, Goldstein PA. Propofol-block of SK channels in reticular thalamic neurons enhances GABAergic inhibition in relay neurons [J]. *J Neurophysiol*, 2005, 93(4): 1935-1948.
- [98] Gottschalk A, Miotke SA. Volatile anesthetic action in a computational model of the thalamic reticular nucleus [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(5): 996-1010.

[99] Liu Y, Chen B, Cai Y, et al. Activation of anterior thalamic reticular nucleus GABAergic neurons promotes arousal from propofol anesthesia in mice [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2021, 53(7): 883-892.

[100] Wang YL, Wang L, Xu W, et al. Paraventricular thalamus controls consciousness transitions during propofol anaesthesia in mice [J]. Br J Anaesth, 2023, 130(6): 698-708.

[101] Zhang Y, Fu B, Liu C, et al. Activation of noradrenergic terminals in the reticular thalamus delays arousal from propofol anesthesia in mice [J/OL]. FASEB J, 2019, 33(6): 7252-7260.

收稿时间：2024-03-06；返稿时间：2024-04-06

本稿编辑：郭昊

