

· 专家述评 ·

全身麻醉药物对脑神经毒作用的研究现状

陶国才

(第三军医大学西南医院麻醉科, 重庆 400038)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.001

中图分类号:R971.2;R614.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)17-2241-03



陶国才

全身麻醉(简称全麻)药是一类能可逆性抑制中枢神经系统功能,从而使意识、感觉消失,肌肉松弛及内脏反射反应减弱的药物,全麻药分为吸入和静脉麻醉药。现代全麻药物的出现可以追溯到 1772 年

Pristley 首先发现氧化亚氮,临床应用开始于 1844 年 Wells 用氧化亚氮进行牙科手术。其后,随着科学技术的进步,全麻药物的种类越来越多,应用也越来越广泛,从外科手术到各种检查,从术后镇痛到重症监护病房等到处可见它的身影。全麻药物的应用,至今已有 160 多年的历史,它使非常复杂的外科手术得以安全实施,因此,人们在得到它好处的同时,不得不感叹全麻是医药史上最伟大的进步,在长期的观念当中,人们认为麻醉药是一个必不可少的安全、有效的临床工具也就不足为奇了。然而,自 1980 年有学者发现妊娠大鼠接触亚浓度的氟烷可影响新生大鼠大脑神经的突触发生以来,已从细胞和组织的培养、动物实验、甚至最近的流行病学调查得到越来越多的证据,显示全麻药物可以诱导广泛的神经细胞凋亡和神经功能后遗症,从而掀起了人们对全麻药物在临床应用安全性的关注。在此本文以全麻药物对脑神经毒作用为重要内容,就目前国内外在这方面的研究进展作一阐述。

1 全麻药物对脑神经毒作用的研究现状

全麻药物对神经结构影响的研究始于 20 多年前,1980 年有学者第一次报道,妊娠期大鼠慢性接触亚麻醉浓度的氟烷引起出生后小鼠突触发生的延迟改变。其后,在一系列的研究当中,富有代表性的是 1999 年 Ikonomidou 等的研究报道,给处于中枢神经系统发育高峰期 7 d 龄大鼠注射 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂(氯胺酮),发生广泛脑神经细胞凋亡的退行性改变,引起人们对全麻药在儿科患者中使用的关注,掀起了麻醉药物对中枢神经系统毒性作用的广泛研究。到目前为止,在这新兴的领域中,人们进行了广泛的动物实验。

究结果在体内外实验当中,无不得到相似的结果,那就是在麻醉后得到可复制的神经细胞凋亡,这种情况可发生于目前临床所应用的几乎所有的镇静和麻醉药物,包括咪达唑仑^[1]、地西泮^[2]、氯氨酮^[1,3]、丙泊酚^[3-4]、戊巴比妥^[2]、水化氯醛^[5]、氧化亚氮^[6]、氟烷^[1]、恩氟烷、异氟烷^[1,6-7]、七氟烷^[8]等。可发生于多种组织和细胞,包括淋巴细胞^[9-10]、神经胶质瘤细胞^[11-12]、肝细胞、神经分泌 p12 细胞及皮质和纹状体神经元细胞^[13-14]等。可发生于各年龄阶段的动物,包括妊娠期^[15]、新生儿期^[16]、成年期^[14,17]和老年期^[18-20]。在人类的临床研究方面,由于缺乏检测中枢神经系统损伤稳定的神经标志物以及进行临床研究活体组织的难获得性,只是通过神经心理学测试等间接手段来获得神经系统损伤的证据,但是又由于测试方法的难度和可变性等因素,所以在临床的研究当中存在很大的难度。然而,尽管研究结果仍存争议,主体的临床研究数据显示,全麻与术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的发生明显相关,而持久的 POCD 增加死亡率,特别是最近的两个流行病学回顾性调查再次掀起了对麻醉药神经毒性作用的大讨论^[21-22]。

2 全麻药物对脑神经毒作用的病理生理研究

目前对全麻药物导致神经元凋亡的确切机制还不十分清楚,现在一般认为,发育期神经系统对神经毒作用易感性很高,此时血脑屏障尚未发育完全、神经和突触发生处于高速发展阶段、神经递质与成熟大脑相比具有不同的效应和功能,如 γ -氨基丁酸(GABA)受体激动剂在成熟大脑具有抑制作用而对发育期神经系统具有兴奋作用。在这时期所进行的麻醉, NMDA 受体拮抗剂和(或)GABA 受体激动剂干扰了神经和突触发育的环境,启动了神经毒性作用,导致大脑神经结构的损伤、神经认知功能的减退^[23]。而对于成年动物脑神经毒性作用的解释,认为与发育期大脑相似,成年大脑也产生新的神经元,这些新产生的神经元通过快速的、高动力性的过程不断激活重塑以及形成突触,这一过程被称为突触可塑性,这是学习和记忆的基础,同时也是健康大脑功能的基础^[24]。这也就构成了成年大脑对全麻药物神经毒性作用的易感性。以此理论来解释脑神经毒作用的机制,对丧失可塑性和神经发生能力的老年大脑就应该较不敏感,如何解释以往实验及临床实践中老年大脑的易感性,大多数学者认为,老龄大脑在自然的过程中经受衰

陶国才,第三军医大学西南医院麻醉科主任、教授、主任医师、博士生导师。现任中华医学会麻醉学会第十届委员会委员;全军麻醉学与复苏专业委员会常务委员;重庆市麻醉学专业委员会副主任委员;中国医师协会麻醉学学科医师协会常务委员。主要从事围术期麻醉药物代谢特点和主要器官的功能保护;围术期认知功能障碍与发病机制。主编专业书籍 3 部,参编 11 部,发表专业学术论文 50 篇以上,其中 SCI 文章 6 篇,截止 2009 年培养硕士生 27 名。曾获军队医疗成果二等奖、总后勤部育才银奖等。

老的“摧残”,包括神经元减少、各种神经递质和受体丢失、神经和突触生长速度明显减缓,以及潜在的毒性副产物,导致老龄大脑储备能力下降。由于老龄大脑的代偿能力有限,年轻时期不会引起明显打击的变化可能会对老龄大脑造成明显的功能损害(如认知能力下降)。从这种意义上讲,老龄大脑对于神经毒性也具有易感性。

3 目前研究中存在的问题

目前从细胞和组织培养、动物实验得到越来越多的全麻药物对脑神经毒作用的证据,并且已引起众多麻醉学专家的重视,然而,评估从这些动物模型上所获得的数据应用于临床的意义仍未知,其主要原因在于在当初细胞和组织、动物模型实验的研究过程中,存在与临床麻醉太多的不同点。(1)在麻醉管理方面,动物模型与临床实践存在不同。相关的因素包括气道的管理、持续生理学指标的监测、麻醉的时间和麻醉的剂量等。临床麻醉过程中通常进行气管插管、机械通气和重要生命体征的持续监测,而在动物实验当中几乎未进行气道管理和生命体征的监测,即使一些试图接近临床的动物实验中进行生命体征的监测甚或进行口腔气管插管和机械通气,仍然受到很大的限制,如酸/碱平衡、糖的失衡等^[25-26],这样必然导致更多的死亡率^[7]。(2)与临床麻醉实践不同^[27],大多数动物实验麻醉模型中缺乏伤害性刺激。对于伤害性刺激的影响可能产生的结果,最近的一项研究认为,疼痛刺激相对于氯氨酮麻醉来说具有更高的神经凋亡率,更为奇特的是,氯氨酮麻醉甚至可改善疼痛刺激所导致的神经元凋亡^[28]。(3)剂量和作用时间不同。在许多细胞、组织培养和动物实验当中得出细胞凋亡的结论依赖于高剂量的麻醉药物和(或)复合麻醉药物,延迟的麻醉作用时间^[29-30]。虽然相对于人来说,可能小动物要求的麻醉剂量要多,但由此得到的结果外推至临床实践就值得考虑,更何况在一些实验当中,接近于临床麻醉的低剂量麻醉剂并不增加神经细胞的凋亡。因此从动物实验当中得到麻醉药可以损伤神经细胞的结论应用于临床就可能是有缺陷的,当然,是否通过同样的机制起作用就更值得怀疑。(4)从目前的动物实验的结果来看,神经细胞的易损期发生于出生后 2 周内,但是,对于人类来说却存在不同的看法。根据简单的估算即髓鞘形成的数量和程度来确定大脑的快速发育时期或突触发生的时期,小啮齿类动物出生后 2 周内时间相当于人类的妊娠后 3 个月致出生后 3 年。而使用当代神经科学、进化科学、统计模型、计算机科学来比较不同生物的发育期,发现出生后 7 d 的大鼠更接近于人类胎儿期 17~22 周^[31]。

所以,尽管麻醉引起神经细胞凋亡的模型在动物身上可以复制,但应用于临床仍存在许多的挑战。不能从以往的实验动物研究就得出全麻药物必定损伤中枢神经系统,从而引起不必要的恐慌。正如美国食品与药物管理局(FDA)在对以往研究通过科学分析得到的结论所说的一样,从目前所得到的数据看来,还不能得出麻醉药必定损伤神经认知功能的结论。

4 目前仍未知的领域和急需解决的问题

尽管以上各实验发现常用全麻药物可以引起神经元细胞的凋亡,损伤中枢神经系统,然而,真正要搞清临床应用中麻醉药物的风险,从远期来看,还有一些重要问题有待阐明:(1)怎样科学地总结动物模型中所得到的数据及对临床麻醉的指导;(2)如何有效地确定与人类临床麻醉中相适应的动物麻醉剂量和时间;(3)麻醉药物引起神经细胞凋亡是其典型特征还是要

单独考虑每种麻醉药物的作用;(4)局部麻醉(简称局麻)是否产生同样神经凋亡效应;(5)什么是人类的易感期;(6)能否在临床麻醉中探测到神经损伤的生物标志物;(7)行为学改变是永久性的,或是通过代偿、适应能够恢复的。

以上种种问题的提出,对临床和科研医务工作者来说,任重而道远。目前急需解决的问题:(1)应提高研究的科学性,必须对所进行的动物模型做更进一步的优化,如麻醉药物的剂量和(或)浓度、持续的时间(应该对照人类),选择的生长发育阶段,以及选用有效的实验方法来评估实验的结果等。(2)需要进行更多的动物实验来确定其危险因素、分子机制和潜在的治疗方案,还不只是针对麻醉药的特性卷入 γ -氨基丁酸和 NMDA 受体的研究,甚至或进行一些特殊的机制研究。(3)加强局麻对大脑神经元损伤的研究,尽管目前还不知道局麻对神经认知功能的影响,但随着局麻的增多,可能有影响也是合理的。(4)要加强临床麻醉实践的研究,单个的研究不可能有足够的“健康”人经历手术后识别轻微的神经认知功能的受损,要健全麻醉手术后的登记,至少全国几家著名大医院应联合建立麻醉手术登记制度和访视制度,有利于在接受麻醉手术后的长期追踪结果。(5)着手应用蛋白质组学和基因组学的方法,于血液和(或)尿液中去寻找人类麻醉术后与神经认知功能损伤敏感性和特异性的生物标志物,来服务于以后所进行的遗传学、药理学、治疗学的研究。

5 总 结

来自于细胞和组织、动物实验和最近的回顾性调查研究结果发现,常用全麻药物有着潜在的神经凋亡和毒性作用。事实上讨论全麻药物介导神经毒性的目的是在于给应用全麻的医生提出一个警示,但也不应该因此而恐惧,应该清楚地认识到已得到的数据,各种属之间的药效学和药动学的不同,麻醉浓度和时间的不同,实验所设条件和临床不同,由动物实验外推至人类是值得怀疑和争论的。另外,由于临床实验条件和取材的局限,这种已知的神经元损伤是否跟人类麻醉后的认知功能减退有关,以及如何寻找有效的方法去评估麻醉药引起神经毒作用的实验数据等,都有待深入研究。

参考文献:

- [1] Young C, Jevtovic-Todorovic V, Qin YQ, et al. Potential of ketamine and midazolam, individually or in combination, to induce apoptotic neurodegeneration in the infant mouse brain[J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 146(2): 189.
- [2] Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 15089.
- [3] Fredriksson A, Ponten E, Gordh T, et al. Neonatal exposure to a combination of n-methyl-d-aspartate and gamma-aminobutyric acid type a receptor anesthetic agents potentiates apoptotic neurodegeneration and persistent behavioral deficits[J]. *Anesthesiology*, 2007, 107: 427.
- [4] Kahraman S, Zup SL, McCarthy MM, et al. Gabaergic mechanism of propofol toxicity in immature neurons[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2008, 20: 233.
- [5] Cattano D, Straiiko MM, Olney JW. Chloral hydrate induces and lithium prevents neuroapoptosis in the infant

- mouse brain[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109: A315.
- [6] Ma D, Williamson P, Januszewski A, et al. Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106: 746.
- [7] Loepeke AW, Istaphanous GK, McAuliffe JJ 3rd, et al. The effects of neonatal isoflurane exposure in mice on brain cell viability, adult behavior, learning, and memory [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108: 90.
- [8] Zhang X, Xue Z, Sun A. Subclinical concentration of sevoflurane potentiates neuronal apoptosis in the developing C57BL/6 mouse brain[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 447: 109.
- [9] Wei HF, Liang G, Yang H, et al. The common inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108: 251.
- [10] Yang H, Liang G, Hawkins BJ, et al. Inhalational anesthetics induce cell damage by disruption of intracellular calcium homeostasis with different potencies [J]. *Anesthesiol*, 2008, 109: 243.
- [11] Xie ZC, Dong YL, Maeda U, et al. The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta-protein accumulation [J]. *J Neurosci*, 2007, 27: 1247.
- [12] Zhang GH, Dong YL, Zhang B, et al. Isoflurane-induced caspase-3 activation is dependent on cytosolic calcium and can be attenuated by memantine [J]. *J Neurosci*, 2008, 28: 4551.
- [13] Wei H, Kang B, Wei W, et al. Isoflurane and sevoflurane affect cell survival and BCL-2/BAX ratio differently [J]. *Brain Res*, 2005, 1037: 139.
- [14] Liang G, Wang QJ, Li Y, et al. A presenilin-1 mutation renders neurons vulnerable to isoflurane toxicity [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106: 492.
- [15] Slikker W Jr, Zou X, Hotchkiss CE, et al. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 98(1): 145.
- [16] Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits [J]. *J Neurosci*, 2003, 23: 876.
- [17] Majewski-Tiedeken CR, Rabin CR, Siegel SJ. Ketamine exposure in adult mice leads to increased cell death in C3H, DBA2 and FVB inbred mouse strains [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2008, 92(1-3): 217.
- [18] Bianchi SL, Tran T, Liu C, et al. Brain and behavior changes in 12-monthold Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics [J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29: 1002.
- [19] Jevtovic-Todorovic V, Carter LB. The anesthetics nitrous oxide and ketamine are more neurotoxic to old than to young rat brain [J]. *Neurobiol Aging*, 2005, 26: 947.
- [20] Crosby C, Culley DJ, Baxter MG, et al. Spatial memory performance 2 weeks after general anesthesia in adult rats [J]. *Anesth Analg*, 2005, 101: 1389.
- [21] DiMaggio CJ, Sun L, Kakavouli A, et al. Exposure to anesthesia and the risk of developmental and behavioral disorders in young children [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109: A1415.
- [22] Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. Relationship between exposure to anesthesia and subsequent learning disabilities in children [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109: A1416.
- [23] de Lima AD, Opitz T, Voigt T. Irreversible loss of a subpopulation of cortical interneurons in the absence of glutamatergic network activity [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19: 2931.
- [24] Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2005, 28: 223.
- [25] Jevtovic-Todorovic V. General anesthetics and the developing brain: friends or foes? [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2005, 17: 204.
- [26] Soriano SG, Loepeke AW. Let's not throw the baby out with the bath water: potential neurotoxicity of anesthetic drugs in infants and children [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2005, 17: 207.
- [27] Loepeke AW, McCann JC, Kurth CD, et al. The physiologic effects of isoflurane anesthesia in neonatal mice [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102: 75.
- [28] Anand KJ, Garg S, Rovnaghi CR, et al. Ketamine reduces the cell death following inflammatory pain in newborn rat brain [J]. *Pediatr Res*, 2007, 62: 283.
- [29] El Beheiry H, Kavanagh B. Is propofol neurotoxic to the developing brain? [J]. *Can J Anaesth*, 2006, 53: 1069.
- [30] Wang C, Sadovova N, Hotchkiss C, et al. Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors by ketamine produces loss of postnatal day 3 monkey frontal cortical neurons in culture [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 91: 192.
- [31] Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, et al. Extrapolating brain development from experimental species to humans [J]. *Neurotoxicology*, 2007, 28: 931.