·专家论坛·

七氟烷麻醉与睡眠-觉醒调控的神经递质机制研究

曹秋霞，钟海星，董海龙

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.001
【中图分类号】 R614　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)02-0111-05

七氟烷是临床最常用的吸入性全身麻醉剂，虽然已广泛应用于成人和儿童手术的麻醉诱导与维持，但是其调节意识的神经机制仍尚待阐明。既往研究认为七氟烷的主要作用靶点为γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA）受体，然而具有良好脂溶性的七氟烷还可能透过细胞膜作用于更多的蛋白，并通过对神经递质网络精细、复杂的调控，实现神经网络功能的异常连接，诱导意识的可逆性消失与恢复。本文重点综述七氟烷对神经递质的影响，并通过与生理性睡眠状态下递质网络的对比，拟部分揭示七氟烷麻醉的分子机制，为术后睡眠障碍的机制研究和干预策略提供理论依据。

1　七氟烷麻醉与生理性睡眠的关系

七氟烷麻醉与生理性睡眠虽然都可产生意识的可逆性改变，但两者在意识水平和意识内容上存在巨大差异[1]。最新研究证实，视前区（preoptic area，POA）神经元在睡眠和麻醉状态表现为不同的电活动特征，化学遗传学调控仅改变睡眠觉醒，但不影响麻醉[2]。此外，生理性睡眠存在显著节律，其递质网络也呈现出类似的节律性波动[1,3]。那么，七氟烷麻醉很可能通过干扰了递质网络的波动，导致生理睡眠和觉醒的障碍，即术后睡眠障碍的发生[4]。

事实上，有研究表明七氟烷麻醉可打破觉醒-非快速眼动（non-rapid eye movement，NREM）-快速眼动（rapid eye movement，REM）睡眠中单胺类神经递质和乙酰胆碱的动态周期性变化，包括持续抑制谷氨酸释放，同时刺激乙酰胆碱和去甲肾上腺素分泌，产生一种非生理性的“稳态”递质调节[5]。此外，麻醉手术后褪黑素水平的波动和腺苷信号的持久性异常可能同样打破了其生理节律，诱导了睡眠障碍和认知功能受损[6]。下文将分别对兴奋性神经递质（如谷氨酸、乙酰胆碱、去甲肾上腺素、血清素等）和抑制性神经递质在七氟烷麻醉和生理性睡眠中的变化特征进行详细阐述。

2　睡眠及七氟烷麻醉状态下的神经递质改变

既往大量研究显示，在睡眠和麻醉状态下，脑网络均发生了显著改变，提示神经递质传递的化学信息发生了改变，见图 1。

2.1　氨基酸类神经递质：谷氨酸与 GABA　作为中枢神经系统中最主要的神经递质，谷氨酸可通过激活突触后膜上的 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体、α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑基丙酸（AMPA）受体和海人酸受体（KARs）调控几乎所有的神经功能，包括运动、感觉、情绪和认知等[7]。在自然睡眠中，谷氨酸释放呈现明显的周期性变化：小鼠清醒和 REM 睡眠期谷氨酸浓度较高，但 NREM 睡眠期较低[8]；人类睡眠周期中谷氨酸呈现类似趋势，且与认知水平密切相关，长时间觉醒会进一步升高谷氨酸水平，形成睡眠压力[9]。

GABA 在节律调节中同样发挥了重要作用，表现为睡眠期水平较高，而清醒期水平较低[10]。因此，以咪达唑仑为代表的 GABA 受体激动剂被广泛应用于失眠的治疗。值得注意的是，最新研究发现短

基金项目：国家自然科学基金（82430040）；广东省重点领域研发计划项目（2023B0303020003）

作者单位：310059 杭州，杭州医学院（曹秋霞）；空军军医大学第一附属医院（钟海星、董海龙）
通信作者：董海龙，医学博士、主任医师、教授、博士研究生导师。中华医学会麻醉学分会副主任委员，中国麻醉医师协会副会长。Email：hldong6@hotmail.com

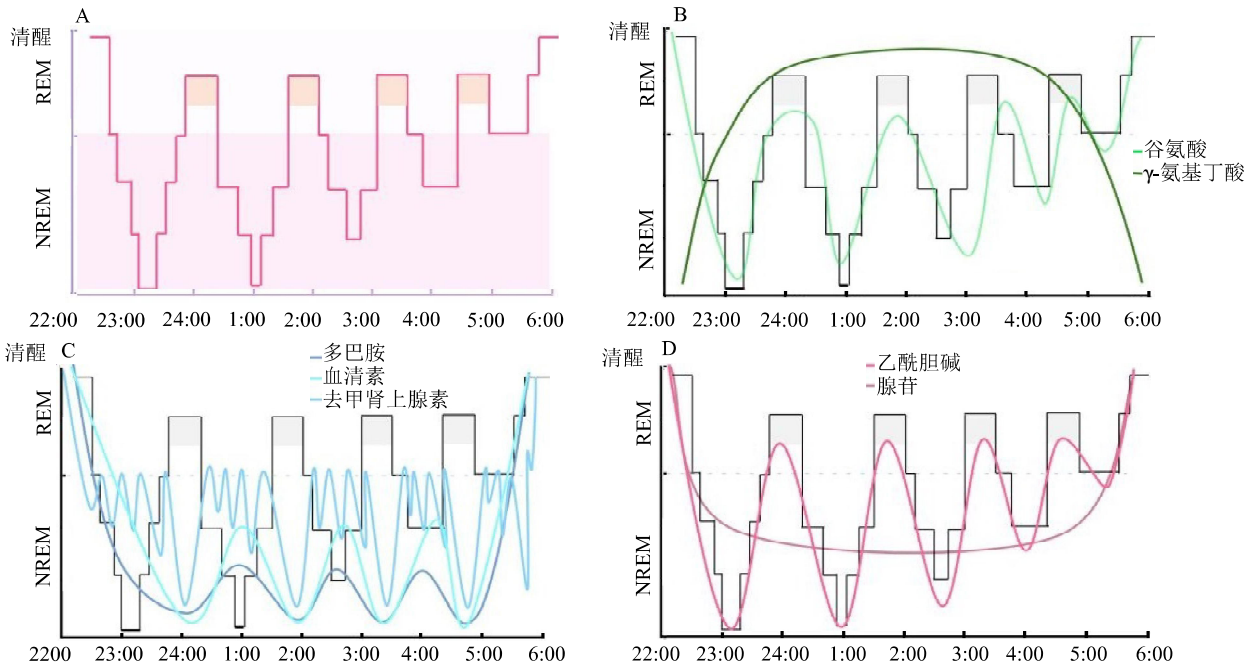
期 GABA 受体拮抗剂同样可改善唐氏综合征小鼠的长期睡眠、认知和决策能力[11]，这提示GABA在睡眠中发挥着更为复杂的功能。

相较于睡眠，七氟烷麻醉会导致包括前额叶皮层在内的谷氨酸和 GABA 递质的广泛减少[1, 7]。虽然其具体的研究较少，但在异氟醚研究中发现，导水管周围灰质、海马体和杏仁核等区域 GABA 受体介导的神经传递增强[12]；初级皮质内谷氨酸浓度的增加，前额皮质内谷氨酸浓度不变[13]。笔者团队前期研究也发现，麻醉显著抑制初级视觉皮层中抑制性中间神经元的谷氨酸传入，但不影响锥体神经元的谷氨酸输入，伴有GABA释放的整体减少，其中VIP神经元活动延迟，PV神经元活动受到显著抑制且与意识消失高度同步[14]。研究显示，七氟烷还可增加皮层生长抑素类抑制性神经元(SST)，并通过钾离子通道，增加背根神经节神经元的兴奋性[15]，提示七氟烷对谷氨酸和 GABA 同样存在核团特异性的复杂作用。

2.2 单胺类神经递质 单胺类神经递质既在睡眠-觉醒调节中占据重要地位，也在七氟烷麻醉过程中表现出复杂的变化特征。

2.2.1 多巴胺(dopamine，DA) DA 系统是调节睡眠-觉醒最重要的系统之一，主要由腹侧被盖区(ventral tegmental area，VTA)，中缝背核(dorsal raphe nucleus，DRN)介导。虽然二者都在觉醒时被激活，参与觉醒的启动和维持，但 DRN 的 DA 在 REM 期被抑制，而 VTA 的 DA 被激活[16]。事实上，VTA 的 DA 信号可通过基底外侧杏仁核(basolateral nucleus of amygdale，BLA)的2型多巴胺受体(D2R)启动NREM向REM睡眠的转化，参与发作性睡病的发生[17]；而伏隔核(NAC)DA信号的频率和幅度会在NREM-REM的过渡期显著增加，感受REM睡眠压力，从而影响REM睡眠的进入和频率[18]。此外，笔者团队前期研究也发现 VTA 区 GABA 能神经元可能通过抑制促进觉醒的 VTA 谷氨酸能和/或 DA 能神经元，并通过投射到下丘脑外侧来限制清醒状态[19]。

早期药理学研究显示，DA受体拮抗剂氟哌利多增强了α和δ-θ双相干性，同时降低了α双相干性峰值，并通过 GABA 介导的网络震荡加强了七氟烷的麻醉效果[20]，提示 DA 参与七氟烷麻醉过程。进一步研究显示，七氟烷抑制 VTA 的 DA 释放，通过投射至 NAC 的 D1R 神经元，进而投射至腹侧苍白球(ventral pallidum，VP)和下丘脑外侧脑(LH)，延迟七氟烷诱导，促进觉醒，并引起显著的皮层激活[21]；同时DA也通过NAC的D2R神经元促进七氟烷诱导，延迟觉醒[22]。因此，DA 系统可能通过不同的下游投射和受体，调节着麻醉期间的神经稳态，这些不仅影响着麻醉后睡眠，也可能和术后认知功能障碍等密



注：A 为正常的睡眠时相图；B ～ D 为睡眠周期中神经递质、激素水平的变化；REM 为快速眼动睡眠期；NREM 为非快速眼动睡眠期

图 1 生理性睡眠周期中内源性神经递质及激素水平的变化趋势图

切相关，因为DA系统参与帕金森、抑郁症等疾病进程[23]。

2.2.2 去甲肾上腺素（norepinephrine，NE） NE是由蓝斑核（locus coeruleus，LC）释放的兴奋性神经递质，在觉醒时达到高峰，在NREM期间间断释放，而在REM睡眠中静默。近年来，大量研究证实NE的上升可导致微觉醒的发生，而下降则可通过丘脑皮层和丘脑网状通路影响纺锤波的形成，因此在塑造睡眠微结构和记忆巩固中发挥关键作用[24]。此外，NE在REM发生中起到了“门卫”作用，NE水平升高可以阻断NREM向REM的转换，NREM期间NE神经元的自主放电频率也与REM发生的最小间隔密切相关；在外界刺激状态下，NE升高不仅有助于促进觉醒，还可激活自主神经系统，产生镇痛效应[23]。

虽然新近研究发现皮层的NE水平受到七氟烷的显著抑制[25]，但也有报道脑桥、丘脑和POA的NE水平在诱导和觉醒期显著增加[26]。小脑5Cb的NE水平还会和谷氨酸、GABA等随脑电γ波同步振荡[1]。值得注意的是，七氟烷觉醒的昼夜差异也可能与NE信号密切相关[27]。上述结果与睡眠期间的现象一致，不同投射的LC区NE神经元可能在睡眠和麻醉中具有不同的响应方式，这可能也与复杂递质网络的功能状态相关。

2.2.3 血清素（5-hydroxytryptamine，5-HT） 5-HT主要由DRN释放，其在睡眠中的作用存在争议，早期认为其促进睡眠，最终认为促进觉醒。近年来的研究证实，虽然5-HT活动在清醒时最高，但DRN的5-HT对于睡眠的启动和维持至关重要，短暂光遗传激活可能通过VTA诱导觉醒[28]。5-HT的差异性作用与其广泛下游投射和受体功能密切相关；其投射包括大脑皮层、杏仁核、基底前脑、丘脑、POA蓝斑、脑桥网状结构和下丘脑区域等；其7类受体的作用各不相同：5-HT1A和5-HT1B受体会引起膜超极化；而5-HT2A、5-HT2B、5-HT2C、5-HT3、5-HT6和5-HT7受体导致细胞去极化。新近还有研究发现5-HT1A激动剂可能抑制REM睡眠[29]。

既往研究发现，不同于异氟醚，七氟烷可以通过5-HT3受体抑制5-HT诱导电流[30]。同时，DRN分泌的5-HT不仅通过BLA的5-HT1A受体；也通过局部的5-HT1A和5-HT2A/C自身受体促进觉醒。值得注意的是，早期七氟烷暴露会导致5-HT水平升高，伴受体表达减少，从而影响术后睡眠-觉醒模式和皮质DA释放[31]。

2.2.4 组胺 组胺通过激活H3受体在神经调控中发挥作用。睡眠中的组胺水平与睡眠类型的不一致性提示其可能在睡眠调控中具多种作用。尽管关于七氟烷对组胺的直接影响仍需更深入的研究，相关文献表明，在术后睡眠障碍患者中，高频组胺信号可能与术后觉醒迅速或睡眠维持困难相关联[32]。

3 其他重要神经递质及激素

3.1 乙酰胆碱（acetylcholine，ACh） ACh也是调控睡眠-觉醒的重要兴奋性递质，主要由脑干和基底前脑（BF）的胆碱能神经元释放，并通过毒蕈碱型（mAChR）和烟碱型（nAChR）受体维持皮层激活，在调节海马振荡、突触可塑性和记忆发挥重要作用。其中，BF的胆碱能神经元可抑制觉醒期间的皮层同步化和慢波震荡，对于维持皮层觉醒和NREM向觉醒的转换至关重要。在整体水平上，ACh水平在清醒和REM睡眠期间较高，而在NREM睡眠期间较低；而在丘脑中继核团和网状核，ACh仅于睡眠期间出现，调控其burst放电[33]。在短暂睡眠剥夺后，ACh升高，可能与睡眠压力，尤其是REM睡眠障碍密切相关[34]。

既往研究表明，ACh参与几乎所有麻醉药物相关觉醒过程[35]。七氟烷麻醉增加大脑皮层脑片的ACh水平，但抑制PFC的ACh释放，这种变化可能通过mAChR受体抑制长时间突触后电流而维持低频振荡的麻醉深度。鉴于ACh对于认知维持非常重要，七氟烷麻醉抑制的ACh可能与其麻醉后睡眠和认知功能障碍的高发病率相关。

3.2 黑色素浓缩激素（melanin-concentrating hormone，MCH） MCH是由下丘脑中的MCH神经元分泌的一种神经肽，其作用与REM睡眠的活动高度相关。在REM睡眠期间，MCH能神经元活跃，通过释放GABA等抑制性神经递质，促进REM睡眠稳定性。在NREM睡眠期间，MCH神经元处于相对静息状态，而在觉醒期则表现出完全沉默。

早期研究发现，七氟烷抑制LH的orexin能神经元，而非MCH神经元[36]。但是，睡眠障碍的患者中血清中MCH水平低的患者通常需要更高剂量的麻醉[37]，提示MCH也可能是交互睡眠与麻醉的重要节点。

3.3 腺苷 腺苷作为重要的稳态睡眠因子，广泛作用于 A1 和 A2A 受体，对睡眠驱动力的调控具有关键作用。睡眠启动过程中，腺苷水平随清醒时间累积而升高，而在睡眠期间下降[38]。具体说来，腺苷可通过下丘脑食欲素神经元和结节乳头体核组胺能神经元的 A1 受体，NAC 的 A2A 受体，以及下丘脑室旁核谷氨酸能神经元[39]促进睡眠。

七氟烷麻醉虽然未直接依赖腺苷水平的波动实现麻醉，但动物模型实验表明七氟烷可通过增强腺苷驱动抗炎和镇静作用，间接促进术后的恢复[40]。更为重要的是，笔者及其他团队的工作发现，腺苷可能通过 P2Y12 受体调节小胶质细胞功能，增强其对抑制性突触的遮蔽，进而调节麻醉后意识恢复[41]。此外，术中使用腺苷还可以减少阿片药物耐受[42]，但由于腺苷受体与七氟烷麻醉作用靶点（如 GABA 受体）的交互关系尚不清晰，这一领域仍需进一步探索。初步研究显示，细胞外腺苷水平升高可导致嗜睡，而七氟烷麻醉患者术后嗜睡现象很可能与腺苷水平波动相关[43]。

4 总结

七氟烷麻醉与自然睡眠虽然都可以诱导意识消失，但在机制上存在巨大差异。借鉴睡眠研究中的发现与技术体系，可能对全身麻醉机制研究产生巨大的推进作用，尤其是对临床最常用的麻醉药物-七氟烷的机制探索，对理解全身麻醉机制、减少麻醉相关的中枢系统并发症具有重大的意义。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] ZHU J, CHEN C, LIU X, et al. Cerebellar Purkinje cell firing promotes conscious recovery from anesthesia state through coordinating neuronal communications with motor cortex[J]. Theranostics, 2024, 14(2): 480-495.

[2] VANINI G, BASSANA M, MAST M, et al. Activation of preoptic GABAergic or glutamatergic neurons modulates sleep-wake architecture, but not anesthetic state transitions[J]. Curr Biol, 2020, 30(5): 779-787,e4.

[3] ERDEN V, ABITAGAOGLU S, GULER C, et al. Insomnia may increase anesthetic requirement[J]. J Clin Anesth, 2016, 34: 367-372.

[4] LI N X, HUANG L S, ZHANG B, et al. The mechanism of different orexin/hypocretin neuronal projections in wakefulness and sleep[J]. Brain Res, 2025, 1850: 149408.

[5] SILVA J H, GOMEZ R S, PINHEIRO A C, et al. Acetylcholine release induced by the volatile anesthetic sevoflurane in rat brain cortical slices[J]. Cell Mol Neurobiol, 2005, 25(5): 807-818.

[6] MORI K, KOMATSU T, FUJIWARA Y, et al. Comparison of the effects of desflurane and sevoflurane on variations in salivary melatonin and sleep disturbance after total knee arthroplasty: A single-center, prospective, randomized, controlled, open-label study[J]. J PeriAnesthesia Nurs, 2024, 39(1): 101-108.

[7] MAGDALENO ROMAN J Y, CHAPA GONZALEZ C. Glutamate and excitotoxicity in central nervous system disorders: Ionotropic glutamate receptors as a target for neuroprotection[J]. Neuroprotection, 2024, 2(2): 137-150.

[8] HOLST S C, LANDOLT H P. Sleep-wake neurochemistry[J]. Sleep Med Clin, 2022, 17(2): 151-160.

[9] YOON S, LEE S J, JOO Y, et al. Variations in brain glutamate and glutamine levels throughout the sleep-wake cycle[J]. Biol Psychiatry. [2024-12-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39643103/

[10] MASSAH A, NEUPERT S, BRODESSER S, et al. Distribution and daily oscillation of GABA in the circadian system of the cockroach Rhyparobia maderae[J]. J Comp Neurol, 2022, 530(5): 770-791.

[11] PITTARAS E C, ARTAL J M, AJIBOLA G, et al. Short term GABA antagonist treatment improves long term sleep quality, memory, and decision-making in a Down syndrome mouse model[J]. Sleep, 2024: zsae300.

[12] CARAISCOS V B, NEWELL J G, YOU-TEN K E, et al. Selective enhancement of tonic GABAergic inhibition in murine hippocampal neurons by low concentrations of the volatile anesthetic isoflurane[J]. J Neurosci, 2004, 24(39): 8454-8458.

[13] DONG H L, FUKUDA S, MURATA E, et al. Excitatory and inhibitory actions of isoflurane on the cholinergic ascending arousal system of the rat[J]. Anesthesiology, 2006, 104(1): 122-133.

[14] GUO J, RAN M Z, GAO Z L, et al. Cell-type-specific imaging of neurotransmission reveals a disrupted excitatory-inhibitory cortical network in isoflurane anaesthesia[J]. EBio Medicine, 2021, 65: 103272.

[15] LEE W T, NAKAMURA M, CHO J H, et al. Sevoflurane excites nociceptive sensory neurons by inhibiting K^+ conductances in rats[J]. Neurosci Lett, 2021, 756: 135951.

[16] PALMITER R D. Dopamine signaling as a neural correlate of consciousness[J]. Neuroscience, 2011, 198: 213-220.

[17] HASEGAWA E, MIYASAKA A, SAKURAI K, et al. Rapid eye movement sleep is initiated by basolateral amygdala dopamine signaling in mice[J]. Science, 2022, 375(6584): 994-1000.

[18] TOTH B A, BURGESS C R. Phasic dopamine release in the nucleus accumbens influences REM sleep timing[J]. J Neurosci, 2025: e1374242024.

[19] YU X, LI W, MA Y, et al. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness[J]. Nat Neurosci, 2019, 22: 106-119.

[20] ARAKI R, HAYASHI K, SAWA T. Dopamine D2-receptor antagonist droperidol deepens sevoflurane anesthesia[J]. Anesthesiology, 2018, 128(4): 754-763.

[21] 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]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 671473.

[22] NIU L, HAO M, WANG Y, et al. Dopamine D2-receptor neurons in nucleus accumbens regulate sevoflurane anesthesia in mice[J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1287160.

[23] SULAMAN B A, ZHANG Y, MATOSEVICH N, et al. Emerging functions of neuromodulation during sleep[J]. J Neurosci, 2024, 44 (40): e1277242024.

[24] OSORIO-FORERO A, CARDIS R, VANTOMME G, et al. Noradrenergic circuit control of non-REM sleep substates[J]. Curr Biol, 2021, 31 (22): 5009-5023,e7.

[25] QIU G L, PENG L J, WANG P, et al. In vivo imaging reveals a synchronized correlation among neurotransmitter dynamics during propofol and sevoflurane anesthesia[J]. Zool Res, 2024, 45(3): 679-690.

[26] OGASAWARA H. Effects of sevoflurane anesthesia on norepinephrine metabolism in rat brain[J]. Masui, 1992, 41(1): 78-85.

[27] WANG D, HUANG Y J, WANG X X, et al. Circadian differences in emergence from volatile anaesthesia in mice: Involvement of the locus coeruleus noradrenergic system[J]. Br J Anaesth, 2020, 125 (4): 548-559.

[28] OIKONOMOU G, ALTERMATT M, ZHANG R W, et al. The serotonergic raphe promote sleep in zebrafish and mice[J]. Neuron, 2019, 103(4): 686-701,e8.

[29] HOPKINS S C, DEDIC N, KOBLAN K S. Effect of TAAR1/5-HT1A agonist SEP-363856 on REM sleep in humans[J]. Transl Psychiatry, 2021, 11: 228.

[30] SUZUKI T, KOYAMA H, SUGIMOTO M, et al. The diverse actions of volatile and gaseous anesthetics on human-cloned 5-hydroxytryptamine3 receptors expressed in Xenopus oocytes[J]. Anesthesiology, 2002, 96(3): 699-704.

[31] ZHOU X, XU X X, LU D H, et al. Repeated early-life exposure to anaesthesia and surgery causes subsequent anxiety-like behaviour and gut microbiota dysbiosis in juvenile rats[J]. Br J Anaesth, 2023, 130(2): 191-201.

[32] ARRIGONI E, FULLER P M. The role of the central histaminergic system in behavioral state control[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2022, 59: 447-468.

[33] OVERWIENING J, TESLER F, GUARINO D, et al. A multi-scale study of thalamic state-dependent responsiveness[J]. PLoS Comput Biol, 2024, 20(12): e1012262.

[34] GE F F, MU P, GUO R, et al. Chronic sleep fragmentation enhances habenula cholinergic neural activity[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26: 941-954.

[35] LEUNG L S, LUO T. Cholinergic modulation of general anesthesia[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(11): 1925-1936.

[36] KELZ M B, SUN Y, CHEN J, et al. An essential role for orexins in emergence from general anesthesia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(4): 1309-1314.

[37] WANG L, YANG S, NIU Z, et al. Effects of mild cognitive impairment and sleep disorders on the minimum alveolar concentration value of sevoflurane[J]. BMC Anesthesiol, 2024, 24(1): 476.

[38] PORKKA-HEISKANEN T, STRECKER R E, MCCARLEY R W. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: An in vivo microdialysis study[J]. Neuroscience, 2000, 99(3): 507-517.

[39] CHEN C, LIN Y, CAI F, et al. Adenosine downregulates the activities of glutamatergic neurons in the paraventricular hypothalamic nucleus required for sleep[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 907155.

[40] VINCENZI F, PASQUINI S, CONTRI C, et al. Pharmacology of adenosine receptors: Recent advancements[J]. Biomolecules, 2023, 13(9): 1387.

[41] HARUWAKA K, YING Y L, LIANG Y, et al. Microglia enhance post-anesthesia neuronal activity by shielding inhibitory synapses[J]. Nat Neurosci, 2024, 27: 449-461.

[42] LEE C, SONG Y K, LEE J H, et al. The effects of intraoperative adenosine infusion on acute opioid tolerance and opioid induced hyperalgesia induced by remifentanil in adult patients undergoing tonsillectomy[J]. Korean J Pain, 2011, 24(1): 7-12.

[43] ATLURI N, DULKO E, JEDRUSIAK M, et al. Anatomical substrates of rapid eye movement sleep rebound in a rodent model of post-sevoflurane sleep disruption[J]. Anesthesiology, 2024, 140(4): 729-741.

收稿日期：2025-01-21

（本文编辑：吴迪汉）