· 专家论坛 ·

促进全身麻醉觉醒的神经机制

杨求博，张诗雅，圣益龙，卢波，陈骏萍

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.02.002
【中图分类号】 R614　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)02-0115-04

全身麻醉是通过药物诱导并维持意识丧失[1]、镇痛、遗忘及肌肉松弛的可控主动过程。全身麻醉后的觉醒被视为一个依赖药物自然代谢清除的、不可控的被动过程，常伴随对患者的潜在危险，如心血管和呼吸系统并发症风险增加[2]、苏醒延迟、术后谵妄[3]和认知功能障碍等。近年研究表明，麻醉状态与内源性睡眠-觉醒环路在神经机制上存在交集[4]，这提示麻醉药物可能并非创造一种全新的脑状态，而是通过“劫持”或调控内源性睡眠-觉醒切换的神经环路来产生无意识状态，从而为通过主动调控觉醒通路改善苏醒质量提供了新思路。因此，解析关键促觉醒系统在全身麻醉苏醒中的作用机制至关重要。本文将围绕胆碱能[5]、食欲素能[6]、儿茶酚胺能[7]及谷氨酸能[8]这四大系统，阐述其促进全身麻醉觉醒的神经机制。

1　胆碱能系统

乙酰胆碱（acetyl choline，ACh）是一种主要的兴奋性神经递质，被认为参与全身麻醉所致意识丧失的过程[9]。研究显示，乙酰胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱可通过增加突触间隙 ACh 浓度，逆转丙泊酚所致的意识丧失；而毒蕈碱受体拮抗剂东莨菪碱可阻断该效应，提示丙泊酚的麻醉作用至少部分通过抑制中枢胆碱能传递实现[10]。

基底前脑[11]与脑桥被盖核胆碱能神经元[12]是皮层及皮层下 ACh 的主要来源。采用化学遗传学或光遗传学手段激活基底前脑胆碱能神经元，可显著加速异氟醚、丙泊酚[13]及七氟醚[14]麻醉后的行为觉醒，该促醒效应可被内侧前额叶皮质失活所阻断。进一步研究证实，光遗传学激活小鼠基底前脑胆碱能与谷氨酸能神经元，可缩短丙泊酚麻醉后翻正反射恢复时间，提示该区在逆转麻醉催眠成分中的作用[5]。以上结果表明，胆碱能系统可用于促进行为唤醒并逆转全身麻醉状态。然而，亦有研究表明通过向大鼠前额叶皮层递送胆碱能激动剂卡巴胆碱虽可促进运动行为恢复，但皮层脑电图模式未必同步恢复至清醒状态，提示其促醒作用可能主要针对行为唤醒，而对高级认知功能的恢复作用有限[15]。因此，未来研究需进一步厘清胆碱能系统对意识水平、认知功能及运动行为等不同麻醉终点的特异性调控机制。

2　食欲素能系统

食欲素，亦称为下丘脑分泌素，是一种由存在于外侧下丘脑、穹窿周区和下丘脑后部的神经元分泌的神经肽，包括食欲素 A 和食欲素 B 两种亚型[16]，对维持生理觉醒状态至关重要，其功能缺失可导致发作性睡病[17]。Kelz 等[6]于 2008 年首次表明下丘脑食欲素能神经元在吸入麻醉觉醒中发挥选择性调节作用，异氟醚与七氟醚可抑制其活动。后续研究广泛证实，激活食欲素神经元可缩短多种麻醉药的觉醒时间，如异氟醚[18-19]、七氟醚[20-21]、地氟醚[22]、戊巴比妥、硫喷妥钠、苯巴比妥[23]及丙泊酚[24-25]。

基金项目：宁波市医疗卫生品牌学科（PPXK2024-05）

作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（杨求博，张诗雅，陈骏萍）；绍兴文理学院医学部（圣益龙）；宁波市第二医院（卢波，陈骏萍）

通信作者：陈骏萍，主任医师，博士研究生导师。中国医师协会麻醉学医师分会委员，中国心胸血管麻醉学会胸科麻醉分会常务委员，中国心胸血管麻醉学会舒适化医疗分会副主任委员，中华医学会麻醉学分会学科建设与管理学组副组长，中国研究型医院学会麻醉学专业委员会委员，浙江省医学会疼痛学分会副主任委员，浙江省医师协会麻醉学医师分会副会长，浙江省医学会麻醉学分会常务委员，宁波市医学会疼痛学分会主任委员。Email：13858222873@163.com

食欲素通过两个 G 蛋白偶联受体（Ox1R 和 Ox2R）发挥作用，其纤维广泛投射至多个觉醒相关脑区，包括丘脑室旁核（PVT）[20,22]、基底前脑（BF）、蓝斑核（LC）[18]、腹侧被盖区（VTA）[26]、中缝背核（DRN）[19]及外侧缰核（LHb）[20]等。近年来研究更多聚焦于其下游环路。伏隔核（NAc）作为动机、奖赏及运动行为的关键枢纽，与觉醒状态高度相关[27]且与食欲素神经元存在解剖联系。研究显示，NAc 多巴胺 D1 受体（D1R）阳性神经元对行为唤醒至关重要，光遗传学激活可立即从非快速眼动睡眠转为清醒，化学遗传学抑制则延长觉醒时间[28]。上调 D1R 表达可促进七氟醚与丙泊酚麻醉后觉醒[29]。Huo 等[30]于 2025 年发现，NAc 内 D1R 阳性神经元高度表达 Ox1R。食欲素可通过激活 NAc 内 Ox1R，增强 D1 神经元活性，进而恢复 NAc 与前额叶皮层之间被麻醉抑制的功能连接，从而有效促进觉醒。该发现揭示了食欲素能系统通过“边缘系统-皮质”环路调控觉醒的新机制，为其作为高选择性促醒靶点提供了精细的环路基础。

3　儿茶酚胺能系统

儿茶酚胺能系统通过释放去甲肾上腺素（NE）和多巴胺（DA），在维持觉醒与注意力中起核心作用。哌醋甲酯，一种用于治疗注意缺陷多动障碍（ADHD）的药物，可通过抑制再摄取等机制提升脑内 DA 与 NE 水平。临床观察显示，长期使用哌醋甲酯的患者麻醉诱导时常需更高剂量[31]，提示儿茶酚胺能系统影响麻醉敏感性。在动物实验中，哌醋甲酯可通过激活腹侧被盖区-伏隔核多巴胺通路与蓝斑核-前额叶皮层（PFC）去甲肾上腺素通路，主动逆转丙泊酚麻醉状态[32]，因此被视作“主动促醒剂”的原型药物。

NE 作为一种促醒神经递质，在注意力调节和内源性觉醒状态中发挥重要作用。NE 能神经元主要分布于脑桥和延髓，其中最大的来源是 LC。研究显示，向七氟醚麻醉大鼠的基底核（NBM）微量灌注 NE 可以诱发短暂的“微觉醒”（类比于自然睡眠期间的短暂觉醒），提示 NE 信号的缓慢波动是驱动生理性微觉醒的关键，并为麻醉状态与生理睡眠之间的神经共性提供了直接证据[33]。升高丘脑 NE 水平可加速丙泊酚[34]和七氟醚[35]麻醉小鼠的苏醒，该过程涉及激活丘脑室旁核谷氨酸能神经元，体现了儿茶酚胺能与谷氨酸能系统的跨系统协作。

DA 是一种单胺类神经递质和神经调质，其合成和释放主要依赖于腹侧被盖区和黑质致密部（SNc）的神经元。在外周和中枢侧脑室注射 D1R 选择性激动剂可直接诱导从异氟烷麻醉中觉醒，表明促醒作用直接源于中枢神经系统，而非外周效应[36]。同样，电刺激腹侧被盖区 DA 能神经元可促进 DA 向下游脑区大量释放，快速、可靠地逆转丙泊酚或异氟醚导致的全身麻醉[37]，进一步确立了 DA 系统在促醒中的必要地位。

4　谷氨酸能系统

谷氨酸是中枢主要的兴奋性神经递质。在全身麻醉期间，多个脑区的谷氨酸能活性受到抑制。大量啮齿类动物研究表明，激活多个谷氨酸能区域可在全身麻醉后恢复觉醒，其中脑桥中的谷氨酸能核团及其神经元在促进从七氟烷麻醉觉醒中起关键作用[8]。此外，丘脑、下丘脑[38]和皮质[39]来源的谷氨酸也被证明可促进苏醒。因此，涉及谷氨酸能的通路被认为是迄今为止所有神经递质系统中作用最为广泛的促醒途径。值得注意的是，即使作为麻醉药物的艾司氯胺酮，也能通过选择性激活 PVT 谷氨酸能神经元，调控伏隔核多巴胺能活动，加速异氟醚麻醉觉醒[40]，这提示精准地增强特定环路的谷氨酸能兴奋，而非全局性增强，可能是促醒的关键。一项 2025 年的研究进一步发现，中脑导水管周围灰质背内侧部（dmPAG）谷氨酸能神经元可通过激活蓝斑核去甲肾上腺素能系统，驱动全脑广泛觉醒，从而揭示了一条“dmPAG（谷氨酸）→LC（NE）→皮层”的紧急唤醒通路[41]，为全身麻醉促醒提供了新的节点靶点。

尽管谷氨酸能通路在全身麻醉觉醒中的效果明确，但其信号在中枢分布广泛、功能多样，非选择性增强谷氨酸能传递易引发显著的风险，如兴奋性毒性和癫痫发作[42]。因此，如何实现促醒效应在谷氨酸能环路中的特异性激活，是将其推向临床转化的核心挑战。

5　展望

本综述系统阐述了胆碱能、食欲素能、儿茶酚胺能及谷氨酸能神经系统在主动促进全身麻醉觉醒中的核心作用。现有研究一致表明，全身麻醉可抑制这些内源性促觉醒通路，而通过药理学或神经调控手段选择性激活其关键节点，能够显著加速行为与神经生理指标的恢复。这强有力地证实了“全身麻醉觉醒可被主动调控”的核心概念，并揭示了其神经环路基础。

尽管基础研究取得了显著进展，但该领域迈向临床转化仍面临诸多挑战：干预的精准性亟待提高，神经环路的复杂性尚待厘清，从动物模型到临床应用的转化鸿沟仍存，麻醉觉醒质量评估体系也需进一步完善。展望未来，全身麻醉觉醒的主动调控研究应朝着精准化、系统化与临床化方向深入发展。通过多学科交叉与临床转化协作，最终有望实现全身麻醉觉醒过程的个体化、可预测与平稳化，这不仅是改善围术期安全与患者体验的迫切需求，也将为深入理解“意识”这一科学难题提供独特窗口。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Brown E N, Lydic R, Schiff N D. General anesthesia, sleep, and Coma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(27): 2638-2650.

[2] Miyazaki M, Kadoi Y, Saito S. Effects of landiolol, a short-acting beta-1 blocker, on hemodynamic variables during emergence from anesthesia and tracheal extubation in elderly patients with and without hypertension[J]. J Anesth, 2009, 23(4): 483-488.

[3] Cascella M, Bimonte S, di Napoli R. Delayed emergence from anesthesia: What we know and how we act[J]. Local Reg Anesth, 2020, 13: 195-206.

[4] Yue X F, Wang A Z, Hou Y P, et al. Effects of propofol on sleep architecture and sleep-wake systems in rats[J]. Behav Brain Res, 2021, 411: 113380.

[5] Wang L J, Zhang W J, Wu Y, et al. Cholinergic-induced specific oscillations in the medial prefrontal cortex to reverse propofol anesthesia[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 664410.

[6] Kelz M B, Sun Y, Chen J Q, et al. An essential role for orexins in emergence from general anesthesia[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(4): 1309-1314.

[7] Kenny J D, Chemali J J, Cotten J F, et al. Physostigmine and methylphenidate induce distinct arousal states during isoflurane general anesthesia in rats[J]. Anesth Analg, 2016, 123(5): 1210-1219.

[8] Li J Y, Hu R, Tan W L, et al. Activation of glutamatergic neurones in the pedunculopontine tegmental nucleus promotes cortical activation and behavioural emergence from sevoflurane-induced unconsciousness in mice[J]. Br J Anaesth, 2024, 132(2): 320-333.

[9] Keifer J C, Baghdoyan H A, Lydic R. Pontine cholinergic mechanisms modulate the cortical electroencephalographic spindles of halothane anesthesia[J]. Anesthesiology, 1996, 84(4): 945-954.

[10] Meuret P, Backman S B, Bonhomme V, et al. Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers[J]. Anesthesiology, 2000, 93(3): 708-717.

[11] Mesulam M M. Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease[J]. J Comp Neurol, 2013, 521 (18): 4124-4144.

[12] Rye D B, Lee H J, Saper C B, et al. Medullary and spinal efferents of the pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent mesopontine tegmentum in the rat[J]. J Comp Neurol, 1988, 269(3): 315-341.

[13] Luo T Y, Cai S, Qin Z X, et al. Basal forebrain cholinergic activity modulates isoflurane and propofol anesthesia[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 559077.

[14] Dean J G, Fields C W, Brito M A, 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.

[15] Pal D, Li D, Dean J G, et al. Level of consciousness is dissociable from electroencephalographic measures of cortical connectivity, slow oscillations, and complexity[J]. J Neurosci, 2020, 40(3): 605-618.

[16] de Lecea L, Kilduff T S, Peyron C, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(1): 322-327.

[17] Chemelli R M, Willie J T, Sinton C M, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation[J]. Cell, 1999, 98(4): 437-451.

[18] Wang D, Guo Y X, Li H M, et al. Selective optogenetic activation of orexinergic terminals in the basal forebrain and locus coeruleus promotes emergence from isoflurane anaesthesia in rats[J]. Br J Anaesth, 2021, 126(1): 279-292.

[19] Yang C, Zhang L N, Hao H Z, et al. Serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus mediate the arousal-promoting effect of orexin during isoflurane anesthesia in male rats[J]. Neuropeptides, 2019, 75: 25-33.

[20] Zhou F, Wang D, Li H M, 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.

[21] Dong H L, Niu J Y, Su B X, et al. Activation of orexin signal in basal forebrain facilitates the emergence from sevoflurane anesthesia in rat[J]. Neuropeptides, 2009, 43(3): 179-185.

[22] Zhao S Y, Wang S, Li H M, et al. Activation of orexinergic neurons inhibits the anesthetic effect of desflurane on consciousness state *via* paraventricular thalamic nucleus in rats[J]. Anesth Analg, 2021, 133(3): 781-793.

[23] Kushikata T, Hirota K, Yoshida H, et al. Orexinergic neurons and barbiturate anesthesia[J]. Neuroscience, 2003, 121(4): 855-863.

[24] Zhang L N, Li Z J, Tong L, et al. Orexin-a facilitates emergence

from propofol anesthesia in the rat[J]. Anesth Analg, 2012, 115(4): 789-796.
[25] Shirasaka T, Yonaha T, Onizuka S, et al. Effects of orexin-A on propofol anesthesia in rats[J]. J Anesth, 2011, 25(1): 65-71.
[26] 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]. Br J Anaesth, 2019, 123(4): 497-505.
[27] Russo S J, Nestler E J. The brain reward circuitry in mood disorders[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(9): 609-625.
[28] Luo Y J, Li Y D, Wang L, et al. Nucleus accumbens controls wakefulness by a subpopulation of neurons expressing dopamine D1 receptors[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1576.
[29] Zhang Y, Gui H, Duan Z K, et al. Dopamine D1 receptor in the nucleus accumbens modulates the emergence from propofol anesthesia in rat[J]. Neurochem Res, 2021, 46(6): 1435-1446.
[30] Huo J, Li H M, Wang D, et al. Orexin signalling in the nucleus accumbens promotes arousal from isoflurane anaesthesia and restores communication between the nucleus accumbens and frontal cortex[J]. Br J Anaesth, 2025, 135(4): 941-952.
[31] Kasuga T, Meno A, Honda M, et al. General anesthesia for two patients taking methylphenidate (Ritalin)[J]. Masui,2008,57(6):748-751.
[32] Chemali J J, van Dort C J, Brown E N, et al. Active emergence from propofol general anesthesia is induced by methylphenidate[J]. Anesthesiology, 2012, 116(5): 998-1005.
[33] Pillay S, Vizuete J A, McCallum J B, et al. Norepinephrine infusion into nucleus basalis elicits microarousal in desflurane-anesthetized rats[J]. Anesthesiology, 2011, 115(4): 733-742.
[34] 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]. J Neurochem, 2017, 140(6): 862-873.
[35] Ao Y W, Yang B, Zhang C J, et al. Locus coeruleus to paraventricular thalamus projections facilitate emergence from isoflurane anesthesia in mice[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 643172.
[36] Taylor N E, Chemali J J, Brown E N, et al. Activation of D1 dopamine receptors induces emergence from isoflurane general anesthesia[J]. Anesthesiology, 2013, 118(1): 30-39.
[37] Solt K, van Dort C J, Chemali J J, et al. Electrical stimulation of the ventral tegmental area induces reanimation from general anesthesia[J]. Anesthesiology, 2014, 121(2): 311-319.
[38] Bu X L, Chen Y Q, Lv P, et al. Glutamatergic neurons in paraventricular nucleus of the thalamus regulate the recovery from isoflurane anesthesia[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 256.
[39] Zhu J P, Chen C, Liu X D, 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.
[40] Duan W Y, Peng K, Qin H M, et al. Esketamine accelerates emergence from isoflurane general anaesthesia by activating the paraventricular thalamus glutamatergic neurones in mice[J]. Br J Anaesth, 2024, 132(2): 334-342.
[41] Tong L, Guo Y X, Cao F Y, et al. The role of the dorsomedial periaqueductal gray glutamatergic neurons in promoting arousal under multiple general anesthetics in mice[J/OL]. Anesthesiology, 2025.[2026-02-03]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41396731/.
[42] Green J L, dos Santos W F, Fontana A C K. Role of glutamate excitotoxicity and glutamate transporter EAAT2 in epilepsy: Opportunities for novel therapeutics development[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 193: 114786.

收稿日期：2026-01-22
（本文编辑：吴迪汉）

· 编读往来 ·

医学伦理问题及知情同意

须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时，作者应说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会（单位性的、地区性的或国家性的）所制订的伦理学标准，并提供该委员会的批准文件（批准文号著录于论文中）及受试对象或其亲属的知情同意书；当论文主体以动物为研究对象时，需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定，如获得审查批准，应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

（本刊编辑部）