·综　述·

麻醉药物调控睡眠-觉醒周期的机制研究进展

范玉龙，陈骏萍

【摘要】 睡眠-觉醒周期受复杂神经环路与分子机制调控，紊乱时会引发睡眠障碍，对健康产生严重影响。麻醉药物能改变睡眠时相和结构，影响睡眠-觉醒周期。本文对近年来麻醉药物在睡眠-觉醒神经环路及分子靶点方面的调控机制研究进展进行综述，分析睡眠-觉醒神经环路与分子靶点在麻醉药物调控中的作用，旨在为围术期睡眠障碍的防治提供理论依据。

【关键词】 睡眠-觉醒周期；麻醉药物；神经环路；分子靶点
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.06.028
【中图分类号】 R614　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)06-0697-04

麻醉药物在外科手术中广泛应用，能够诱导患者进入可逆的意识丧失状态。近年来研究发现，麻醉药物不仅可以实现手术所需的麻醉效果，还能够对睡眠-觉醒平衡产生显著影响，改变睡眠时相和睡眠结构[1]。睡眠是人体至关重要的生理过程，对于维持机体正常功能、促进神经系统发育和修复、巩固记忆等方面发挥着不可替代的作用。睡眠-觉醒平衡由复杂的神经环路和分子机制精细调控。麻醉药物通过外源性干预诱导可逆性意识丧失，其脑电图特征与自然睡眠存在部分重叠，但二者的神经机制是否同源一直是领域内争议的核心问题。近年来，随着光遗传学、单细胞钙成像、空间转录组等技术的发展，研究已从宏观行为描述深入至神经环路与分子靶点的精准解析。深入探究麻醉药物调控睡眠-觉醒平衡的机制，不仅有助于更好地理解麻醉与睡眠本质，还为围术期睡眠障碍的防治及开发新型睡眠调节药物提供了关键的理论基础。

1　神经环路在睡眠-觉醒调控中的作用

神经环路是睡眠-觉醒周期调控的核心机制，通过不同脑区神经元的协同激活与抑制，实现睡眠与觉醒状态的精准切换、稳定维持及节律同步。研究表明，果蝇中特定神经递质系统对睡眠-觉醒的调控存在差异，如持续热遗传激活胆碱能神经元可促进夜间觉醒，且其引发的睡眠剥夺能诱导后续的稳态恢复睡眠；而激活章鱼胺能神经元虽能促进觉醒，但会抑制稳态恢复睡眠，这表明不同神经环路对睡眠需求的影响不同，提示存在涉及不同促觉醒神经元群体的神经环路模型，其中部分神经元参与睡眠和认知的稳态控制[2]。在哺乳动物中，多个脑区的神经环路参与睡眠-觉醒调控，见表 1。此外，下丘脑的外侧（LH）、穹窿周（PEF）和背内侧（DMH）区域的食欲素神经元，通过广泛投射到整个神经轴，对睡眠-觉醒周期、神经内分泌调节、焦虑、进食行为和奖赏寻求等多种生理和行为反应发挥调节作用[3]。基底前脑（BF）的胆碱能系统在清醒和快速眼动（REM）睡眠期间放电最为活跃，是与清醒和REM睡眠相关的关键神经调节系统之一，其复杂的局部连接和对其他皮质及皮质下区域的多重投射，形成了协调不同脑区效应的概念框架，有助于理解麻醉与清醒/睡眠周期之间的关系[4]。此外，腹侧中脑/脑桥（VMP）的γ-氨基丁酸（GABA）能神经元对小鼠的睡眠-觉醒行为至关重要，非特异性细胞消融或选择性消融该区域的 GABA 能神经元会导致觉醒大幅增加，而化学遗传激活这些神经元则会强烈增加慢波睡眠并减少觉醒，表明它们通过抑制多巴胺能系统来调节睡眠-觉醒行为[5]。有研究表明，以腹外侧导水管周围灰质（vlPAG）GABA 能神经元为中心的皮质-中脑回路在

基金项目：浙江省卫生健康行业科技计划项目（2025HY1002）
作者单位：315000 宁波，宁波大学附属妇女儿童医院（范玉龙）；宁波市第二医院（陈骏萍）
通信作者：陈骏萍，Email：13858222873@163.com

表 1　睡眠-觉醒相关的神经环路

核心脑区	关键神经元/神经递质	主要功能
脑干蓝斑核	去甲肾上腺素神经元	激活大脑皮层，提升警觉性；抑制睡眠促进脑区（如下丘脑视前区）；应激时增强觉醒（如焦虑、疼痛时保持清醒）。脑干蓝斑核去甲肾上腺素能神经元在清醒时表现出高活性，而抑制这些神经元的活动会导致清醒度降低
脑干中缝核	5 - 羟色胺神经元	促进觉醒，尤其维持“主动清醒”；调节睡眠阶段转换（抑制快速眼动睡眠 ）
脑干脚桥被盖核	乙酰胆碱神经元	激活丘脑神经元，增强丘脑-皮层信息传递（维持“意识清醒”）；调控快速眼动睡眠的觉醒期抑制（避免快速眼动睡眠期清醒）
下丘脑外侧区	食欲素神经元	觉醒的“稳定器”：广泛投射至各觉醒脑区（脑干蓝斑核、下丘脑外侧区、皮层），增强兴奋性；防止觉醒状态突然中断（食欲素神经元的放电刺激觉醒，对于持续觉醒至关重要，食欲素细胞的丢失会导致严重的嗜睡/紧张症）
丘脑网状核	γ-氨基丁酸能神经元	觉醒时抑制丘脑“慢波活动”，促进丘脑-皮层快速信息传递，维持大脑皮层的兴奋性
下丘脑视前区、脑干腹、外侧导水管周围灰质	神经递质（γ-氨基丁酸、甘氨酸）或腺苷	抑制觉醒促进环路的活性，从而诱导睡眠启动，并维持不同睡眠阶段（非快速眼动睡眠、快速眼动睡眠）的稳定

七氟烷麻醉期间发挥促进觉醒的作用[6]。去甲肾上腺素能蓝斑-腹外侧视前区（VLPO）神经回路是控制清醒的关键途径，并且通过α2 受体抑制 VLPO 中的睡眠活跃神经元和激活 VLPO 中的唤醒活跃神经元产生协同效应[7]。

2　不同麻醉药物对睡眠-觉醒平衡的影响

不同麻醉药物对睡眠-觉醒平衡的影响存在差异。研究发现，丙泊酚和瑞芬太尼静脉麻醉在手术中及术后短期内会诱导神经炎症反应，但对阿尔茨海默病病理或神经元损伤的生物标志物无明显影响[8]。在儿童手术中，全身麻醉未导致睡眠或相关负面行为改变[9]。机制层面，丙泊酚主要通过激活 GABA 能受体，降低小鼠基底前脑胆碱能神经元兴奋性，抑制中枢觉醒信号传导，进而打破正常睡眠-觉醒稳态，产生麻醉镇静效果[10]。与之相比，口服右美托咪定的调控模式更贴合生理性睡眠，可精准兴奋中枢睡眠促进核团、抑制觉醒相关区域，有效减少机体自发运动，特异性提升非快速眼动睡眠占比，维持睡眠结构的稳定性，是临床保护性镇静的优选药物[11]。此外，苯二氮卓类药物作为 GABA 能受体变构调节剂，通过增强 GABA 能抑制缩短入睡潜伏期、减少觉醒后清醒时间[12]。解离性麻醉药与新型靶向麻醉药物的调控机制更具特异性。氯胺酮作为经典解离性麻醉剂，核心作用机制为阻断中枢兴奋性 N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）型谷氨酸受体，抑制过度激活的中枢神经传导，以此发挥睡眠调控与镇静麻醉效应[13]。而中枢激动剂哌醋甲酯可通过抑制多巴胺、去甲肾上腺素再摄取，激活中枢觉醒系统，显著加速异氟醚全身麻醉后的苏醒过程。大鼠实验中，1.5%异氟醚麻醉下实验组苏醒时长显著短于对照组，明确了儿茶酚胺通路在麻醉觉醒调控中的关键作用[14-15]。新型双食欲素 1 受体（OX1R）拮抗剂莱博雷生（Lemborexant）具备独特的睡眠调控优势，可通过阻断食欲素通路、抑制促肾上腺皮质激素释放，均衡促进快速眼动与非快速眼动睡眠，规避了传统唑吡坦药物抑制快速眼动睡眠、破坏睡眠结构的弊端[16]。此外，麻醉药物的神经调控效应存在明显个体与疾病差异性。七氟醚麻醉的相关研究发现，合并中高风险阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（OSAS）的患者，术后认知测试表现反而优于低风险患者，提示基础睡眠疾病可介导麻醉药物对认知功能的差异化影响[17]。

3　睡眠-觉醒平衡的分子靶点

睡眠-觉醒神经环路的稳态运行高度依赖突触水平分子信号的精准传递与神经元集群活动的有序协同，麻醉药物对意识状态的可逆性调控，本质上是通过靶向中枢不同分子靶点，在受体功能、突触传递与核团输出等多个层级，选择性调制睡眠-觉醒相关神经元的电活动，最终实现全脑环路功能的状态转换。谷氨酸能神经元在各个大脑区域的参与，包括脑干、基底前脑、丘脑、下丘脑和皮层，强调了它们对生理性睡眠-觉醒和麻醉调节的贡献[18]。研究发现，抗抑郁药氟西汀可抑制大鼠脑神经元中天然的 Ca^{2+}-通透和 Ca^{2+}-非通透的α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶

唑丙酸（AMPA）受体，其对 Ca^{2+}-通透的 AMPA 受体的抑制具有电压依赖性，且作用机制与经典的 AMPA 受体开放通道阻滞剂不同，可能通过疏水通道到达结合位点[19]。局部麻醉药物的中枢作用同样呈现多靶点调控特征。布比卡因的经典作用机制为阻断电压门控钠通道以抑制外周神经传导，而进一步的分子生物学研究证实其可直接调控中枢 NMDA 受体的通道功能。在 HEK293 细胞异源表达重组 NMDA 受体的实验体系中，布比卡因可显著降低通道开放概率，其抑制效应通过双重机制协同实现：一是电压依赖性的“foot-in-the-door”孔道阻滞作用，二是受体的变构门控调节效应。与多数使用依赖性 NMDA 拮抗剂不同，布比卡因的抑制作用不依赖受体的激活状态，可分别通过胞外亲水途径与胞内疏水途径作用于对应的抑制位点，这种双途径、非状态依赖的调控模式，为解释局麻药物的中枢镇静效应与潜在神经毒性机制提供了明确的分子依据[20]。此外，不同麻醉药物对神经递质的影响存在差异。如异氟烷对果蝇的麻醉作用与突触释放机制相关，特定的 Syntaxin1A 突变可导致对异氟烷的抗性或超敏性，表明挥发性全身麻醉药可能通过减少神经传递的功效来发挥作用[21]。腹外侧视前区（VLPO）是生理性睡眠启动的关键中枢，丙泊酚可通过激活 GABA 能受体，显著增加 VLPO 内睡眠促进性 NA^{-} 神经元的放电频率，增强内源性睡眠通路的输出，直接印证了麻醉诱导与生理性睡眠共享核心神经核团。与此同时，多巴胺能信号可通过 D_1 受体反向拮抗丙泊酚对 VLPO 睡眠神经元的激活效应，提示中枢觉醒系统可通过多巴胺通路对抗麻醉药物的催眠作用，为临床麻醉苏醒调控提供了潜在干预靶点[22]。现有研究已证实，下丘脑视前区作为睡眠-觉醒调控的核心整合枢纽，同时参与生理性自发觉醒与麻醉诱导的意识状态转换，是各类分子靶点信号汇聚并输出环路效应的关键节点[23-24]。

研究表明年龄会影响睡眠相关的转录变化，在老年小鼠的内侧前额叶皮层中，睡眠引起的转录变化减弱，许多睡眠激活的通路在老年小鼠中受到抑制，而免疫反应基因表达升高，同时少突胶质细胞和小胶质细胞基因也出现上调[25]。大麻二酚（CBD）被发现是 OX1R 的选择性配体，在体外功能实验中表现为该受体的拮抗剂。通过分子对接和分子动力学模拟推断了 CBD 的假定结合模式，并从分子层面解释了其对 OX1R 亚型的选择性，这为 CBD 在成瘾性疾病和体重调节中的潜在应用提供了依据[26]。近期关于麻醉调控睡眠-觉醒的神经环路研究也取得了重要进展，进一步明确了特定环路在意识转换中的功能定位。如中脑腹侧被盖区谷氨酸能神经元可通过兴奋外侧隔区 GABA 能神经元，显著促进小鼠从异氟烷麻醉中苏醒，揭示了该神经环路在麻醉苏醒过程中的关键调控作用，补充了上行觉醒系统的环路图谱，为临床加速麻醉苏醒、防治苏醒延迟提供了新的干预靶点[27]。此外，基础研究证实部分炎症细胞因子与神经性疼痛存在因果关联，为开发针对神经性疼痛的新型麻醉药物或辅助治疗药物提供了潜在靶点，推动麻醉药理研究向精准镇痛方向拓展[28]。值得注意的是，当前全身麻醉领域的研究共识显示，尚无证据表明调控单一脑区、单一细胞类型或单一分子靶点即可诱导出典型的全身麻醉样效应[29]，这一结论充分说明，麻醉药物对睡眠-觉醒状态的调控是多脑区、多细胞、多分子协同作用的结果，其完整的意识转换机制仍存在大量未知，有待未来整合多组学、环路示踪与在体成像技术开展系统研究，逐步阐明麻醉调控睡眠-觉醒的核心机制。

4　结论

麻醉药物对睡眠-觉醒周期的调控是一个从神经环路到分子靶点的多层面过程，通过选择性抑制觉醒网络、激活睡眠核团，同时作用于 GABA 能受体、NMDA 受体等分子靶点，实现意识状态的转换。尽管麻醉与自然睡眠的调控机制存在本质差异，但其核心均依赖于神经环路的动态平衡与分子信号的精准传递。未来研究需进一步整合多组学技术与精准干预手段，解析麻醉药物调控睡眠-觉醒周期的核心规律，为临床麻醉优化与睡眠障碍治疗提供理论支撑。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 赵士杰,叶皓天,纪木火,等.全身麻醉药物对睡眠时相影响的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2025,41(3):305-309.

[2] Seidner G, Robinson J E, Wu M L, et al. Identification of neurons with a privileged role in sleep homeostasis in Drosophila melanogaster[J]. Curr Biol, 2015, 25(22): 2928-2938.

[3] Walker L C, Lawrence A J. The role of orexins/hypocretins in alcohol use and abuse[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2017, 33: 221-246.

[4] Wu Y, Wang L J, Yang F, et al. Neural circuits for sleep-wake regulation[M]//Neural Circuits of Innate Behaviors. Singapore: Springer, 2020: 91-112.

[5] Takata Y, Oishi Y, Zhou X Z, et al. Sleep and wakefulness are controlled by ventral medial midbrain/Pons GABAergic neurons in mice [J]. J Neurosci, 2018, 38(47): 10080-10092.

[6] Guo Y X, Song Y P, Cao F Y, et al. Ventrolateral periaqueductal gray GABAergic neurons promote arousal of sevoflurane anesthesia through cortico-midbrain circuit[J]. IScience, 2023, 26(9): 107486.

[7] Liang Y, Shi W, Xiang A F, et al. The NAergic locus coeruleus-ventrolateral preoptic area neural circuit mediates rapid arousal from sleep[J]. Curr Biol, 2021, 31(17): 3729-3742.e5.

[8] Pikwer A, Castegren M, Namdar S, et al. Effects of surgery and propofol-remifentanil total intravenous anesthesia on cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation, Alzheimer's disease, and neuronal injury in humans: A cohort study[J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 193.

[9] Selvadurai S, Maynes J T, McDonnell C, et al. Evaluating the effects of general anesthesia on sleep in children undergoing elective surgery: An observational case-control study[J]. Sleep, 2018, 41(8):10.1093/sleep/zsy094.

[10] Chen L, Yang Z L, Cheng J, et al. Propofol decreases the excitability of cholinergic neurons in mouse basal forebrain *via* GABAA receptors[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(6): 755-761.

[11] Feng Z X, Dong H, Qu W M, et al. Oral delivered dexmedetomidine promotes and consolidates non-rapid eye movement sleep *via* sleep-wake regulation systems in mice[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1196.

[12] Morin C M, Buysse D J. Management of insomnia[J]. N Engl J Med, 2024, 391(3): 247-258.

[13] Song B J, Zhu J C. A novel application of ketamine for im proving perioperative sleep disturbances[J]. Nat Sci Sleep, 2021, 13: 2251-2266.

[14] Song B J, Zhu J C. A novel application of ketamine for improving perioperative sleep disturbances[J]. Nat Sci Sleep, 2021, 13: 2251-2266.

[15] Solt K, Cotten JF, Cimenser A, et al. Methylphenicate actively induces emergence from general anesthesia [J]. Anesthesiology, 2011, 115(4): 791-803.

[16] Benveniste H, Volkow ND. Dopamine-enhancing medications to accelerate emergence from general anesthesia[J]. Anesthesiology, 2013, 118(1): 5-6.

[17] Beuckmann C T, Ueno T, Nakagawa M, et al. Preclinical *in vivo* characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist for sleep/wake regulation[J]. Sleep, 2019, 42(6): zsz076.

[18] Wagner S, Sutter L, Wagenblast F, et al. Short term cognitive function after sevoflurane anesthesia in patients suspect to obstructive sleep apnea syndrome: An observational study[J]. BMC Anesthesiol, 2021, 21(1): 150.

[19] Luo W, Duan M Y, Liang E P, et al. The regulation of glutamatergic nervous system in sleep-wake states and general anesthesia[J]. Bra in Res Bull, 2025, 221: 111220.

[20] Barygin O I, Komarova M S, Tikhonova T B, et al. Non-classical mechanism of α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor channel block by fluoxetine[J]. Eur J Neurosci, 2015, 41(7): 869-877.

[21] Paganelli M A, Popescu G K. Actions of bupivacaine, a widely used local anesthetic, on NMDA receptor responses[J]. J Neurosci, 2015, 35(2): 831-842.

[22] Zalucki O H, Menon H, Kottler B, et al. Syntaxin1A-mediated resistance and hypersensitivity to isoflurane in Drosophila melanogaster [J]. Anesthesiology, 2015, 122(5): 1060-1074.

[23] Qian K, Zhang Y, Liu Y, et al. Dopaminergic modulation of propofol-induced activation in VLPO neurons: The role of D1 receptors in sleep-promoting neural circuits[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1485873.

[24] Reitz S L, Wasilczuk A Z, Beh G H, et al. Activation of preoptic tachykinin 1 neurons promotes wakefulness over sleep and volatile an esthetic-induced unconsciousness[J]. Curr Biol, 2021, 31(2): 394-405.e4.

[25] Guo X F, Keenan B T, Sarantopoulou D, et al. Age attenuates the transcriptional changes that occur with sleep in the medial prefrontal cortex [J]. Aging Cell, 2019, 18(6): e13021.

[26] Vitale R M, Iannotti F A, Schiano Moriello A, et al. Identification and characterization of cannabidiol as an OX1R antagonist by computational and in vitro functional validation[J]. Biomolecules, 2021, 11(8): 1134.

[27] Zhang S M, Zhang X X, Li H M, et al. Ventral tegmental area glutamatergic neurons facilitated emergence from isoflurane anesthesia involves excitation of lateral septum GABA-ergic neurons in mice [J]. Anesth Analg, 2024, 139(2): 397-410.

[28] Zheng Y H, Wang H M, Zhang H L, et al. Associations between cir culating inflammatory cytokines and neuropathic pain: A two-sample Mendelian randomization study[J]. JPR, 2025, 18: 1525-1544.

[29] 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和神经环路机制研究进展[J].徐州医科大学学报,2025,45(1):1-14.

收稿日期:2025-10-13

(本文编辑:吴迪汉)