

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00334

桥脑内侧网状结构,值得重视的麻醉靶位

王嘉锋^{1,2},李文献²,王雪琦^{1*}

1. 第二军医大学基础部神经生物学教研室,上海 200433
2. 第二军医大学长海医院麻醉科,上海 200433

[摘要] 桥脑内侧网状结构是脑干网状结构的重要组成部分之一,近年来受到麻醉医师的广泛关注,因为该部位不仅与意识状态密切相关,与镇痛、肌松及自主神经反射抑制也有一定关联,而这些正是麻醉医师所关注的麻醉效应。有关桥脑内侧网状结构的深入研究,可能对全身麻醉作用机制的探索提供有力依据,同时可能使其成为有效的麻醉靶位,从而在提供充分的麻醉效应的同时减少麻醉并发症的发生。

[关键词] 桥脑内侧网状结构;胆碱能神经元;全身麻醉

[中图分类号] R 614.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)03-0334-03

Medial pontine reticular formation: a potential anesthetic target

WANG Jia-feng^{1,2}, LI Wen-xian², WANG Xue-qi^{1*}

1. Department of Neurobiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] Medial pontine reticular formation (mPRF), an important part of brainstem reticular formation, has drawn great attention from anesthesiologists due to its close relation with not only consciousness, but also analgesia, muscle relaxation and autonomic reflex. Progress in related research may provide evidence for understanding the mechanism of general anesthesia; meanwhile, it may serve as an effective anesthesia target site, which may contribute to improvement in anesthetic effect and reduction of complications.

[KEY WORDS] medial pontine reticular formation; cholinergic neuron; general anesthesia

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(3): 334-336]

脑干网状结构是重要的脑部非特异性功能区域,具有许多重要而复杂的功能,例如参与睡眠的调节,中枢上、下行冲动的整合,躯体和内脏功能的调节以及学习和记忆等。多项研究表明,桥脑内侧网状结构(medial pontine reticular formation, mPRF)和麻醉有复杂的联系,如全身麻醉可引起mPRF神经递质的改变^[1],而这一改变又可引起意识状态的变化^[2],此发现不仅可以为全身麻醉原理作出进一步的解释,同时又可能为未来麻醉发展的方向提供新的思考。本文就桥脑内侧网状结构与全身麻醉的重要关联做一综述。

1 脑干网状结构的解剖学基础

脑干网状结构是指脑干近中轴部分内除边界明显的神经核团和神经传导通路以外,由广泛分布而又网状交织的神经纤维束和其间形状不一、大小不等的神经元胞体和核团共同组成的呈疏散状态的集合体,其介于灰质与白质之间。

脑干网状结构内主要核团有向小脑投射的核群(包括外侧网状核、旁正中网状核和桥脑被盖网状核)、中缝核群、内

侧核群和外侧核群。外侧核群相当于“感受区”,传入信息经外侧核群中继,又传递给内侧核群;内侧核群相当于脑干网状结构的“效应区”,发出大量长的上、下行传出投射纤维。内侧核群靠近中线,在延髓有腹侧网状核和巨细胞网状核,在桥脑有桥脑尾侧和桥脑嘴侧网状核,不仅接收来自外侧核群的传入纤维,同时还接收来自脊髓和所有脑神经感觉核的传入纤维。

脑干网状结构主要的传入纤维来自脊髓,经脊髓网状束和二级感觉纤维的侧支到达网状结构。脑神经也有传入纤维到达脑干网状结构,此外还有来自小脑、下丘脑、苍白球及新皮质区的神经纤维。例如中缝核群和蓝斑可接收来自结节乳头核(tuberomammillary nucleus, TMN)轴索侧支的单胺能神经传入冲动,与上行激动系统密切相关^[3];而桥脑内侧网状结构则接收来自桥脑侧背面和桥脑脚被盖核(laterodorsal and pedunclopontine tegmental nuclei, LDT/PPT)的胆碱能投射。LDT/PPT是控制上行激动系统与下行传出运动纤维的重要核群,而桥脑内侧网状结构与睡眠周期调节密切相关^[4]。

[收稿日期] 2007-07-25 **[接受日期]** 2007-10-22

[作者简介] 王嘉锋,第二军医大学临床医学七年制学员, E-mail: feng_smmu@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-25070328-8706, E-mail: xueqiniu@hotmail.com

脑干网状结构的传出纤维主要分为上行性、下行性及向小脑的投射神经纤维。上行路与丘脑下部、丘脑、边缘系统、大脑皮质的功能调节有关。从延髓、桥脑网状结构来的上行路通过中央盖束止于丘脑非特异核,由此继续向大脑皮质投射,维持大脑皮质的兴奋。其中中缝背核和蓝斑发出下行路的主体是内侧核群发出的网状脊髓束(网状结构-脊髓路),具有兴奋促进和易化或抑制双重作用,是锥体外系的一部分。兴奋性冲动起源于网状结构的外侧部分,主要位于桥脑和中脑,抑制性冲动起源于延髓腹内侧部的网状核,多突触地传导至脊髓运动神经元。

2 桥脑内侧网状结构与全身麻醉的关联

早在20世纪50年代就有学者提出麻醉药物的起效可能与脑干网状结构有关,这主要是通过破坏该区域或记录该部位在清醒刺激和麻醉下刺激时的神经电位推测的^[5]。随着实验技术的进步,人们对该区域的显微结构和神经递质变化有了更深入的了解。

无知晓、遗忘、镇痛、肌松及不良反射抑制是全身麻醉的关键要素,理想的麻醉状态应该是麻醉药物同时发挥这些效应,而很多麻醉并发症实质上是上述作用消退不协调引起的,如苏醒延迟、拔管后呼吸道梗阻等。苯二氮类类药物有明显的逆行性遗忘作用,通过与脑内苯二氮受体起效,而与桥脑内侧网状结构关系不明确,其他多种麻醉药物的作用和桥脑内侧网状结构都有或多或少的关联,下面分而述之。

2.1 无知晓作用 给健康、非麻醉状态的动物桥脑内侧网状结构处微注射乙酰胆碱或其他胆碱能激动药物或胆碱酯酶抑制剂,老鼠可产生类似快动眼(rapid eye movement, REM)状睡眠状态的意识丧失^[2]。该状态与REM睡眠有很多生理和行为上的共同特征,如肌张力下降、阵发性肌震颤、眼球快速转动及脑电图表现相同等。而且这种睡眠状态呈胆碱能药物剂量依赖性,还明显依赖于桥脑微注射的部位,同时该催眠作用能被胆碱能拮抗剂如阿托品拮抗,提示桥脑内侧网状结构内胆碱能神经元激活可引起意识丧失而进入睡眠状态。但是有趣的是,这种机制似乎与麻醉产生的意识丧失无关,因为研究显示吸入性麻醉药并不引起桥脑内侧网状结构内乙酰胆碱释放的增加。Lydic等^[6]对其做了详细报道,桥脑内侧网状结构的乙酰胆碱由LDT/PPT合成并投射而来,其突触前膜乙酰胆碱的释放由NO调控。突触前膜发生动作电位后 Ca^{2+} 内流,激活NO合酶从而产生NO,NO可激活可溶性鸟苷酸环化酶使cGMP增加,再引起乙酰胆碱释放。而吸入性麻醉药物可拮抗NO激活鸟苷酸环化酶的作用,从而抑制乙酰胆碱的释放。因此吸入性麻醉药物在使患者丧失意识的同时还抑制REM睡眠,只有6%的患者在全麻过程中会做梦,可能也与此有关^[7]。

2.2 镇痛作用 伤害性疼痛刺激的传入,可能是脊髓网状束传入纤维的结果。有人在桥脑内侧网状结构微注射卡巴胆碱、新斯的明、吗啡和生理盐水等^[8],研究这些药物对大鼠热辐射刺激后甩尾反应潜伏期(tail flick latency, TFL)的影响,探讨桥脑内侧网状结构胆碱能神经元对伤害性传入的调控作用。结果显示,注射卡巴胆碱和新斯的明后,大鼠TFL

呈现时间和剂量依赖性的显著延长,而注射吗啡和盐水后基本无影响,提示桥脑内侧网状结构的胆碱能刺激可引起伤害性刺激传入的抑制。

应用吗啡后也会影响REM睡眠质量^[9],即有一定的睡眠剥夺作用,可能的机制有:基底前脑为皮质提供胆碱能投射以维持正常脑电波的激活和行为觉醒,而吗啡可作用于基底前脑从而降低前额皮质乙酰胆碱的释放^[10];REM睡眠也是大脑激活状态之一,乙酰胆碱是REM睡眠产生的重要因素,阿片类药物降低桥脑乙酰胆碱的释放从而抑制REM睡眠^[11];在桥脑相应区域,阿片类药物通过 μ 阿片受体抑制REM睡眠^[12]。因此明确桥脑网状结构胆碱能神经元的抗伤害性刺激作用可能提供一个减轻疼痛的辅助治疗,同时没有干扰睡眠的不良反应。

阿片类药物的镇痛镇静作用还与腺苷释放有关^[13],脑干网状结构内注射腺苷 A_1 受体激动剂也能延长大鼠TFL时间,该作用可被G蛋白抑制剂百日咳毒素、腺苷 A_1 受体阻滞剂DPCPX完全拮抗及ATP敏感型钾通道阻滞剂格列本脲和电压依赖型钾通道阻滞剂4-AP部分拮抗,提示腺苷 A_1 受体的作用与G蛋白活化有关,从而抑制腺苷酸环化酶的活性,减少环磷酸腺苷的生成,进而激活 K^+ 通道,导致 K^+ 外流增加,使神经细胞膜产生超极化,间接抑制了 Ca^{2+} 内流,抑制神经元电兴奋传导,从而产生镇痛作用。因此桥脑内侧网状结构内可能有多项机制与伤害性传导及镇痛密切相关。

2.3 肌松作用 临床上全麻过程中一般会给予肌松剂以减弱患者的肌张力,即使外科医师对肌松要求并不高的手术,如骨科四肢手术,也可能由于控制呼吸需要而定时给予肌松剂。吸入麻醉药物也有部分肌松作用,可减少肌松剂用量,但有时并不足以阻断自主呼吸,其机制并不明确。虽然吸入麻醉药有烟碱受体抑制作用^[14],但是应用毒蕈碱或烟碱受体拮抗剂并不能拮抗异氟烷的肌松作用,因此全麻药物可能通过中枢神经系统而发挥减弱肌张力的作用^[15]。

睡眠和麻醉一样也需要减弱肌张力,如抗重力肌与维持姿态的肌肉。肌电图可以证实,正常睡眠开始后肌张力逐渐减弱,醒后意识状态逐渐恢复,肌张力也会恢复。通过持续细胞内记录可以发现,REM睡眠时脊髓运动神经元出现突触后抑制电位(IPSPs),且该电位起源于所记录的节段以上,即为脊髓以上的脑组织产生,这是REM睡眠肌张力减低的原因之一。桥脑注射胆碱能激动剂也可引起骨骼肌张力减低^[2]和脊髓运动神经元的IPSPs,这种IPSPs与自发REM睡眠时产生的IPSPs基本相同,无法区分,提示桥脑胆碱能神经递质与REM睡眠的肌张力降低相关^[16]。桥脑网状结构显微注射卡巴胆碱可增强REM睡眠,同时可引起延髓和脊髓的甘氨酸和GABA等抑制性神经递质水平升高^[17]。

改变桥脑胆碱能神经递质同样可以引起上呼吸道肌无力,而且此效应引起的呼吸抑制作用甚至比膈神经麻痹的后果还要严重^[18]。桥脑内侧网状结构卡巴胆碱微注射可增加舌下神经核抑制性神经递质GABA和甘氨酸的释放,从而引起舌肌无力及舌后坠阻塞气道^[19]。舌下神经核有合成乙酰胆碱的神经元,舌下神经运动神经元可受烟碱激活且受含NO的神经纤维支配。桥脑内微注射卡巴胆碱引起的这些改

变都与全麻状态下的改变相似。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)患者睡眠时呼吸停止很多源于舌后坠引起的呼吸道梗阻,而人体静注胆碱能拮抗剂毒扁豆碱可增强一些 OSAS 患者睡眠时的呼吸运动^[20],提示舌肌肌力降低正是与桥脑内侧网状结构的胆碱能神经元有关。

2.4 自主神经反射抑制作用 在30年前已经有人发现,刺激觉醒和非REM状态猫的动眼神经内侧核可激活下颌反射,但不能激活REM状态的反射,表明REM睡眠有抑制单突触反射的作用,也为中断自主神经控制提供基础^[16]。Lydic等^[21]比较了清醒状态、非REM睡眠、REM睡眠、桥脑内侧网状结构微注射卡巴胆碱引发的REM睡眠状态等四种状态下分钟通气量及对高碳酸血症的反应能力差别,结果显示后三种状态分钟通气量及对高碳酸血症的反应能力均较清醒状态降低,提示了桥脑内侧网状结构胆碱能神经元对呼吸系统自主反射有一定调控作用。但是桥脑内侧网状结构对自主神经反射究竟是有直接抑制作用还是通过产生REM睡眠而产生间接抑制作用并没有详细报道,尚需进一步研究证实。

3 展望

虽然现代麻醉学研究已经开展了150余年,但是全麻的作用机制还很不明确。多项研究结果表明,桥脑内侧网状结构胆碱能神经元的激活可产生同全麻效果相似的病理生理变化。虽然目前认为全身麻醉的机制无法用单一理论进行解释,但对桥脑内侧网状结构的研究有可能为这一命题提供有力依据。吸入性麻醉药物可以减少桥脑内侧网状结构内乙酰胆碱的释放,但是全麻过程中增加此处的乙酰胆碱含量是否可以增强全麻效果,国内外已有很多学者开始此方向的研究。可以预测,桥脑内侧网状结构胆碱能神经元可能成为有效的麻醉靶位,对其机制的理解与调控有望在获得更好麻醉效果的同时减少麻醉并发症的发生。

[参考文献]

[1] Lydic R, Baghdoyan H A. Ketamine and MK-801 decrease acetylcholine release in the pontine reticular formation, slow breathing, and disrupt sleep[J]. *Sleep*, 2002, 25: 617-622.

[2] Baghdoyan HA, Lydic R. M2 muscarinic receptor subtype in the feline medial pontine reticular formation modulates the amount of rapid eye movement sleep[J]. *Sleep*, 1999, 22: 835-847.

[3] Lee H S, Lee B Y, Waterhouse B D. Retrograde study of projections from the tuberomammillary nucleus to the dorsal raphe and the locus coeruleus in the rat[J]. *Brain Res*, 2005, 1043: 65-75.

[4] Reinoso-Suarez F, de Andres I, Rodrigo-Angulo M L, Garza n M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep[J]. *Sleep Med Rev*, 2001, 5: 63-77.

[5] Hopkin D. Some recent views on the mechanisms of consciousness and differences between the central actions of anaesthetics and some of the newer sedative agents[J]. *Proc R Soc Med*, 1963, 56: 981-983.

[6] Lydic R, Garza-Grande R, Struthers R, Baghdoyan H A. Nitric oxide in B6 mouse and nitric oxide-sensitive soluble guanylate cyclase in cat modulate acetylcholine release in pontine reticular

formation[J]. *J Appl Physiol*, 2006, 100: 1666-1673.

[7] Sebel P S, Bowdle T A, Ghoneim M M, Rampil I J, Padilla R E, Gan T J, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study[J]. *Anesth Analg*, 2004, 99: 833-839.

[8] Kshatri A M, Baghdoyan H A, Lydic R. Cholinomimetics, but not morphine, increase antinociceptive behavior from pontine reticular regions regulating rapid eye movement sleep [J]. *Sleep*, 1998, 21: 677-685.

[9] Wu A, Drummond G B. Sleep arousal after lower abdominal surgery and relation to recovery from respiratory obstruction [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99: 1295-1302.

[10] Osman N I, Baghdoyan H A, Lydic R. Morphine inhibits acetylcholine release in rat prefrontal cortex when delivered systemically or by microdialysis to basal forebrain[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103: 779-787.

[11] Mortazavi S, Thompson J, Baghdoyan H A, Lydic R. Fentanyl and morphine, but not remifentanyl, inhibit acetylcholine release in pontine regions modulating arousal [J]. *Anesthesiology*, 1999, 90: 1070-1077.

[12] Cronin A, Keifer J C, Baghdoyan H A, Lydic R. Opioid inhibition of rapid eye movement sleep by a specific mu receptor agonist[J]. *Br J Anaesth*, 1995, 74: 188-192.

[13] 冯春生, 岳云, 麻海春, 王云, 张永谦. 脑干网状结构内注射腺苷A₁受体激动剂对大鼠的镇痛作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2006, 7: 624-627.

[14] Jinks S L, Martin J T, Carstens E, Jung S W, Antognini J F. Peri-MAC depression of a nociceptive withdrawal reflex is accompanied by reduced dorsal horn activity with halothane but not isoflurane[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98: 1128-1138.

[15] Eger E I 2nd, Zhang Y, Laster M, Flood P, Kendig J J, Sonner J M. Acetylcholine receptors do not mediate the immobilization produced by inhaled anesthetics[J]. *Anesth Analg*, 2002, 94: 1500-1504.

[16] Lydic R, Baghdoyan H A. Sleep, anesthesia, and the neurobiology of arousal state control[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103: 1268-1295.

[17] Kodama T, Lai Y Y, Siegel J M. Changes in inhibitory amino acid release linked to pontine induced atonia: an *in vivo* microdialysis study[J]. *J Neurosci*, 2003, 23: 1548-1554.

[18] Hillman D R, Platt P R, Eastwood P R. The upper airway during anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2003, 91: 31-39.

[19] Morrison J L, Sood S, Liu H, Park E, Liu X, Nolan P, et al. Role of inhibitory amino acids in control of hypoglossal motor outflow to genioglossus muscle in naturally sleeping rats [J]. *J Physiol*, 2003, 552(Pt 3): 975-991.

[20] Hedner J, Kraiczi H, Peker Y, Murphy P. Reduction of sleep-disordered breathing after physostigmine[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168: 1246-1251.

[21] Lydic R, Baghdoyan H A, Wertz R, White D P. Cholinergic reticular mechanisms influence state-dependent ventilatory response to hypercapnia[J]. *Am J Physiol*, 1991, 261(3 Pt 2): R738-R746.