

中央丘脑 GABA_A 受体在全身麻醉意识消失中作用的研究

张 益 田文婷 丁 波 杨茂娟 罗竺欣

摘 要 **目的** 探讨中央丘脑内 GABA_A 受体在全身麻醉药导致意识消失中的作用。**方法** 采用脑区微注射技术分别在丙泊酚麻醉前和麻醉中于中央丘脑给予 GABA_A 受体拮抗剂 GABAzine 和相等容量的生理盐水,观察翻正反射消失时间和恢复时间,以及翻正反射消失率和微注射给药后体动反应的发生率。**结果** 中央丘脑内注射 GABAzine 可显著延长大鼠翻正反射消失时间($P < 0.05$),并缩短翻正反射恢复时间($P < 0.05$);丙泊酚麻醉中于中央丘脑给予 GABAzine 可发生明显的体动反应($P < 0.05$)。**结论** 于中央丘脑内微注射 GABA_A 受体拮抗剂可逆转丙泊酚所导致的意识消失作用,说明中央丘脑内的 GABA_A 受体是全身麻醉导致意识消失的重要靶点。

关键词 全身麻醉 中央丘脑 GABA_A 受体 意识消失 脑区微注射

中图分类号 R614.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.017

Research on the Role of GABA_A Receptor in Central Thalamus in Unconsciousness Induced by General Anesthesia. Zhang Yi, Tian Wenting, Ding Bo, et al. Department of Anesthesiology, Guizhou Key Laboratory of Anesthesia and Organ Protection, Zunyi Medical University, Guizhou 563000, China

Abstract **Objective** To probe the role of GABA_A receptor in central thalamus in the unconsciousness induced by general anesthesia. **Methods** By means of intracranial microinjection, GABAzine and normal saline with equal volume were microinfused into central thalamus before and during propofol anesthesia respectively. Time to loss of right reflex (LORR), incidence of LORR, time to emergence and incidence of body movement after microinfusion were observed. **Results** Microinfusion of GABAzine into central thalamus prolonged the time to LORR($P < 0.05$) and decreased the time to emergence($P < 0.05$). Microinfusing GABAzine into central thalamus during propofol anesthesia induced significant body movements($P < 0.05$). **Conclusion** Microinfusion of GABA_A receptor antagonist into central thalamus reversed the unconsciousness induced by propofol, indicating that GABA_A receptor in central thalamus is an important target by which general anesthetics induce unconsciousness.

Key words General anesthesia; Central thalamus; GABA_A receptor; Loss of consciousness; Intracranial microinjection

中央丘脑(central thalamus, CT)是维持觉醒状态的重要核团,同时也是全身麻醉药的重要作用位点^[1]。近年的研究显示,全身麻醉药对中央丘脑的作用可能是其导致意识消失重要机制之一^[2]。GABA_A受体是中枢神经系统主要的抑制性神经递质受体,现被认为是与全身麻醉作用关系最为密切的受体靶点^[3]。然而,对于中央丘脑内的 GABA_A受体是否参与了全身麻醉药致意识消失的作用,目前尚未见报道。因此,本研究通过观察于中央丘脑内微注射

GABA_A受体拮抗剂 GABAzine 对静脉麻醉药丙泊酚全身麻醉作用的影响,探讨中央丘脑内 GABA_A受体在全身麻醉药导致意识消失中的作用。

材料与方法

1. 实验动物:健康成年雄性 SD 大鼠 48 只,体质量 250 ~ 350g,由第三军医大学实验动物中心提供,动物许可证号:SCXK(渝)2007-0005。常规饲养 1 周后开始实验,24h 人工光照,自由饮水、进食。

2. 实验药物:1% 丙泊酚(阿斯利康公司,国药准字 H20030427)。

3. 动物模型的建立:戊巴比妥 50mg/kg 腹腔注射麻醉后,将大鼠固定于脑立体定位仪上,1%利多卡因皮下注射后切开头皮,分离组织暴露颅骨,按脑立体定位图谱确定中央丘脑的位置,坐标为:bregmma 后 3.0mm,中线旁开 1.7mm 并倾斜 13°,深度 4.5mm。用颅骨钻钻开头骨,按坐标放置微注射套管至距中央丘脑 0.2mm 处,并用牙科水泥固定。术后恢复 1

基金项目:贵州省教育厅基金资助项目(201313653005)

作者单位:563000 遵义医学院附属医院麻醉科(张益);563000

贵州省遵义医学院麻醉学系,贵州省麻醉与器官保护基础研究重点实验室(张益、田文婷、丁波、杨茂娟、罗竺欣)

通讯作者:张益,电子信箱:cherisher1998@126.com

周开始正式实验。

4. 实验方法:实验分为麻醉前注射和麻醉中注射两部分。(1)麻醉前注射:24 只动物模型随机分为 GABA_A 组与生理盐水对照组(C 组),每组 12 只。将大鼠均放入透明实验箱内,以 2% 异氟醚麻醉,翻正反射消失后用 24 号静脉留置针置入大鼠尾静脉,以延长管连接微量注射泵(RWD202,深圳瑞沃德公司)。取出大鼠头部套管管芯,将一根比套管长 0.2mm 的注射针插入套管。此后停止异氟醚麻醉,吸入空气。待大鼠自主活动恢复后 20min,开始脑区微注射。GABA_A 组泵入 0.5μl 浓度为 20μg/μl 的 GABA_A,C 组泵入相同容积的生理盐水,泵注时间 1min。脑区微注射完成后 2min 于尾静脉给予丙泊酚 10mg/kg,记录从给药至翻正反射完全消失的时间和翻正反射消失的发生率。(2)麻醉中注射:24 只动物模型随机分为 GABA_A 组和 C 组,每组 12 只。2% 异氟醚麻醉后尾静脉置管,并于脑部套管内放置微量注射管。异氟醚麻醉恢复后 20min 于尾静脉单次注射 10mg/kg 丙泊酚,待翻正反射消失后 2min 开始脑区微注射。两组注射方法同上。记录脑区微注射后体动反应的发生率和翻正反射完全恢复的时间。

5. 统计学方法:统计学分析采用 SPSS 19.0 软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较行 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 麻醉前注射:GABA_A 组翻正反射消失时间与 C 组相比显著延长(*P* < 0.05);C 组中翻正反射消失率为 100%,GABA_A 组中有 1 例在注射丙泊酚后翻正反射未完全消失,但两组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),详见表 1。

2. 麻醉中注射:GABA_A 组翻正反射恢复时间较 C 组明显缩短(*P* < 0.05);GABA_A 组微注射后体动反应的发生率为 33.3%,明显高于 C 组(*P* < 0.05),详见表 2。

表 1 麻醉前脑区微注射对翻正反射消失时间和翻正反射发生率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	翻正反射消失 时间(s)	翻正反射恢复 时间(s)	翻正反射发 生率[<i>n</i> (%)]
GABA _A 组	12	36.55 ± 8.87 *	660.27 ± 121.55 *	11(91)
C 组	12	23.67 ± 7.89	861.33 ± 151.11	12(100)

与 C 组比较, * *P* < 0.05

表 2 麻醉中脑区微注射对全身麻醉恢复时相的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	翻正反射消失 时间(s)	翻正反射恢复 时间(s)	微注射后体动反 应发生率[<i>n</i> (%)]
GABA _A 组	12	20.92 ± 7.10	610.70 ± 116.19 *	4(33.3) *
C 组	12	21.17 ± 6.66	891.58 ± 107.23	0(0)

与 C 组比较, * *P* < 0.05

讨 论

中央丘脑包括前后板内核,以及髓板周围的其他相关核团如正中核,腹外侧核,腹前核等,是丘脑非特异性投射系统的重要组成部分,接受来自于皮质及皮质下的广泛投射。其中的多种受体在全身麻醉导致意识消失的过程中发挥着重要的作用,如 N 型乙酰胆碱受体和 Kv1 家族钾通道等^[4,5]。而对于其中的 GABA_A 受体是否也同样参与了全身麻醉导致意识消失,目前尚无报道。本研究通过微注射技术,观察阻断中央丘脑中 GABA_A 受体对丙泊酚全身麻醉的影响,发现给予阻断剂后丙泊酚麻醉的诱导时间显著延长,而恢复时间明显缩短,同时还可减浅麻醉至发生自主体动。其可能的具体分子机制为中央丘脑接受来自于丘脑网状核 GABA 能神经元的抑制性投射,而丙泊酚可增加 GABA 递质与中央丘脑内的 GABA_A 受体结合所产生的抑制性突触后电流,使丘脑神经元膜电位超极化^[6]。因此,来自于中脑网状结构等其他脑区的兴奋性传导信号在中央丘脑神经元上不能诱发出动作电位,使得觉醒系统功能发生障碍。而在中央丘脑内微注射 GABA_A 受体拮抗剂后可在局部消除丙泊酚所导致的这种抑制效应。这种局部的逆转作用在实验中表现为:尽管在丙泊酚麻醉过程中,大鼠仍然在行为学上表现出趋于觉醒的反应。这一结果充分说明了 CMT 中 GABA_A 受体在全身麻醉意识消失过程中的独立性和特异性。

综上所述,中央丘脑内的 GABA_A 受体在丙泊酚所导致的意识消失过程中发挥了重要的作用。但由于全身麻醉作用的复杂性,其具体的机制还有待于进一步深入的研究。

参考文献

1 Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2008, 1129:105 - 118

2 Baker R, Gent TC, Yang Q, *et al.* Altered activity in the central medial thalamus precedes changes in the neocortex during transitions into both sleep and propofol anesthesia[J]. The Journal of Neuroscience, 2014, 34(40):13326 - 13335

3 Garcia PS, Kolesky SE, Jenkins A. General anesthetic actions on GABA(A) receptors[J]. Current Neuropharmacology, 2010, 8(1):2 - 9

4 Alkire MT, McReynolds JR, Hahn EL, *et al.* Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane - induced loss of righting reflex in the rat[J]. Anesthesiology, 2007, 107(2):264 - 272

5 Lioudyno MI, Birch AM, Tanaka BS, *et al.* Shaker - related potassium channels in the central medial nucleus of the thalamus are important molecular targets for arousal suppression by volatile general anesthetics [J]. J Neurosci, 2013, 33(41):16310 - 16322

6 Halassa MM, Chen Z, Wimmer RD, *et al.* State - dependent architecture of thalamic reticular subnetworks[J]. Cell, 2014, 158(4):808 - 821

(收稿日期:2014 - 11 - 03)
(修回日期:2014 - 11 - 14)