

阿片类药物的镇静作用

李 军 章 钰

〔作者简介〕 李军,医学博士、教授、主任医师,目前担任温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院原麻醉学科(系)主任及麻醉与围术期医学科主任,中国药理学会麻醉药理学分会第三届副主任委员兼秘书长,中国心胸血管麻醉学会疼痛学分会副主任委员,中华医学会麻醉学分会全国委员兼小儿麻醉学组副组长及骨科麻醉学组学术秘书,中国医师协会麻醉医师分会委员,国家麻醉专业质控中心专家委员会成员,浙江省麻醉学分会副主任委员兼骨科麻醉学组组长等。主要从事骨科麻醉、老年麻醉、小儿麻醉、危重疑难患者麻醉;致力于围术期器官保护、术后认知功能障碍诊治和预防的基础及临床研究。主持国家自然科学基金资助项目 4 项、省部级课题 6 项,以第一作者、通讯作者身份发表学术论文 220 余篇。

摘 要 阿片类药物广泛应用于全身麻醉的诱导、维持及围术期镇痛治疗,其产生强效镇痛作用的同时也会产生一定程度的镇静效应,但其镇静的作用机制至今尚未完全阐明。本文对阿片类药物的镇静作用及机制做一述评,为阿片类药物在临床更合理地应用提供理论及实践基础。

关键词 阿片类药物 镇静 镇痛 睡眠-觉醒

中图分类号 R614

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.05.001

阿片类药物广泛用于围术期有效镇痛和抗应激治疗。研究发现,其抑制伤害性感受的传递具有降低唤醒的特点,且可明显降低维持无意识状态和遗忘所需的镇静药物剂量^[1]。近年来研究表明,阿片类药物产生镇痛效应的同时能够诱导镇静状态,并产生与麻醉或睡眠相似的大脑觉醒降低状态的一种皮质电特征^[2];其产生镇静效应的作用机制尚未完全阐明。本文从阿片类药物镇静作用的分子受体靶点、参与作用的功能核团、镇静时对脑电的影响及临床应用等方面做一述评。

一、阿片类药物镇静效应的分子靶点

阿片类药物的镇静效应可能与其受体在中枢神经系统的分布有关。阿片受体主要分为 μ 、 κ 、 δ 3 大类,通过放射自显影技术发现阿片受体在大鼠和人脑内主要分布在杏仁核、伏隔核、蓝斑、臂旁核、中脑导水管周围灰质和中缝背核等脑区,这些脑区对调控睡眠觉醒及全身麻醉药相关镇静效应均发挥重要作用,提示阿片受体也参与其中^[3,4]。研究提示,这些脑区中的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能、胆碱能、蓝斑-去甲肾上腺素能(locus ceruleus - nor-

epinephrine, LC - NE)和食欲素能神经元均参与调控阿片类药物介导的镇静作用。

1. GABA 能系统:GABA 是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质^[5]。中枢神经系统中存在 GABA_A 和 GABA_B 两种 GABA 受体,前者是大脑中主要的抑制性受体,在近 1/3 的突触中表达,参与大脑意识、学习记忆及睡眠觉醒;后者主要与疼痛与酒精引起的行为相关,而与麻醉和镇静作用无关。

研究发现,猫脊髓背角浅层内有约 1/3 的 μ 阿片受体阳性的树突和胞体与 GABA 阳性神经末梢形成突触连接,且全部为对称性突触,说明脊髓背角浅层内的 μ 阿片受体神经元可能接受 GABA 能神经末梢的抑制。Lee 等^[6]使用膜片钳技术发现,中脑导水管灰质神经元细胞(periaqueductal gray, PAG)GABA 引起的氯电流可被 DAMGO(μ 阿片受体特异性激动剂)增强。动物实验证实,舒芬太尼通过激活 μ 阿片受体使 GABA_A 受体活性增强,引起与之相偶联的氯通道开放,氯离子大量外流,使初级传入去极化增强,抑制神经元细胞兴奋性产生而抑制兴奋传递,从而达到镇静效果,由此推测阿片类药物的部分镇静机制可能与镇静催眠药物如丙泊酚等的 GABA 受体机制类似^[7]。此外,有研究发现,蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)能降低大多数细胞介导的 GABA_A 受体反应, μ 阿片受体激活后经百日咳毒素敏感 Gi 蛋白介导抑制腺苷酸环化酶(cyclic adenosine monophosphate,

基金项目:国家科技重大专项基金资助项目(2020ZX09201002)

作者单位:325024 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院麻醉与围术期医学科

通信作者:李军,教授,主任医师,电子信箱:lijun0068@163.com

cAMP)生成,导致 cAMP 依赖性 PKA 活性降低,因此阿片类药物的镇静效应可能是通过与 μ 阿片受体结合激活 Gi 蛋白抑制 cAMP - PKA 信号通路这一途径,抑制 PKA 的生成,增强 GABA_A 受体激活的氯电流发挥镇静作用^[6~8]。

2. 胆碱能系统:中枢胆碱能系统对于维持行为觉醒和正常认知至关重要^[9,10]。乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 与快速动眼睡眠 (rapid eye movement, REM) 的产生有关,脑桥网状结构中的 ACh 可以直接诱导 REM 睡眠的产生。脑桥网状结构的胆碱能与 GABA 能系统也存在相互关系,在这些脑干区域抑制胆碱能神经元或增强 GABA 能神经元可以抑制 REM 睡眠^[10]。

阿片类药物可减少促进皮质和行为唤醒的大脑区域中 ACh 的释放。Brown 等^[1]研究发现,阿片类药物通过激活 μ 阿片受体可以阻断脑干背外侧被盖核、脑桥脚被盖核、脑桥网状结构和丘脑水平的胆碱能觉醒投射,减少胆碱能信号传递,降低中枢 ACh 水平,从而诱导觉醒减少而产生镇静作用。Osman 等^[11]采用微透析法测定基底前脑 ACh 水平,发现静脉注射吗啡显著降低该区域 ACh 的释放,增加 0.5 ~ 5.0Hz 范围内的低频脑电波,并消除清醒状态,这与阿片类药物抑制唤醒和损害认知的临床效果一致。尤其值得关注的是,近年来人工合成的超短效阿片受体激动剂瑞芬太尼则对中枢神经元释放 ACh 的水平没有明显影响。

3. LC - NE 能系统:近年来研究发现,阿片受体还存在于脑干蓝斑核 (locus coeruleus, LC) 神经元中,LC 对调控睡眠觉醒、全身麻醉药产生的意识消失或苏醒均发挥重要作用^[12,13]。每个 LC 神经元内均含 NE,NE 是调节睡眠重要的神经递质之一。Du 等^[13]建立斑马鱼模型探讨丙泊酚和依托咪酯两种静脉麻醉药引起意识消失的机制,发现两药通过调控 LC - NE 系统、抑制 LC 的神经活动和 NE 的释放参与降低脑内觉醒水平,产生镇静催眠作用。

阿片类药物还可通过作用于 LC 神经元细胞膜上 μ 阿片受体,抑制 LC - NE 释放产生镇静作用,并使全身麻醉药用量减少^[14]。Sadeghi 等^[15]使用膜片钳全细胞记录法和细胞外记录法发现,阿片类药物与 LC 上的 μ 阿片受体结合后,LC 神经元自发性电生理活动显著减弱。Kaeidi 等^[16]研究发现,吗啡可显著抑制 LC 静息膜电压和自发放电频率,且这一抑制作用可被纳洛酮拮抗,由此推测阿片类药物可以通过与

μ 阿片受体结合调控 LC - NE 系统,从而发挥镇静及产生意识消失作用。

4. 食欲素能神经元:下丘脑食欲素系统在维持觉醒状态和调节睡眠 - 觉醒周期中发挥重要作用。既往研究表明,下丘脑食欲素系统能介导昼夜节律,并表现出与睡眠 - 觉醒周期相似的昼夜波动。由下丘脑食欲素能神经元产生的促觉醒作用可与 GABA 能神经元产生的镇静催眠作用相互制约与调节。动物实验发现,阿片类药物对下丘脑食欲素能神经元突触前膜有直接的抑制作用,导致突触超极化而抑制食欲素分泌,从而抑制上行觉醒系统产生镇静作用^[17]。

二、阿片类药物对脑电生理的作用

睡眠周期包括清醒、非快速动眼睡眠 (non - rapid eye movement sleep, NREM)、REM,各自时程不同。清醒状态时脑电波活动以低幅高频 (α 波, 8 ~ 13 Hz; β 波, 14 ~ 30Hz) 为主;NREM 时脑电波活动以 δ 慢波为特征 (0.5 ~ 4.5Hz),该时期内骨骼肌反射活动、肌张力、血压、心率及呼吸频率降低;REM 期间大脑皮质表现活跃,脑电波活动接近于清醒状态,但骨骼肌反射活动、肌张力进一步降低。

睡眠与全身麻醉产生意识消失的共有脑电波表现为存在高幅 δ 慢波睡眠。 μ 和 δ 阿片受体参与了阿片类药物诱导的慢波睡眠改变,引起 NREM 增多,从而产生催眠镇静作用,而 κ 阿片受体主要发挥调节睡眠的辅助作用。近年来研究发现,阿片类药物与睡眠引起的脑电波变化不同,其导致意识消失的脑电波变化是高频 β 波活动减少和低频 θ 活动增加,随着药物剂量的增加而出现 δ 慢波,呈大脑唤醒减少状态^[18]。Montandon 等^[2]采用行为/运动评估方法并结合皮质电记录来量化阿片类药物的镇静作用强度,结果显示,阿片类药物能减少行为活动的时间及大脑皮质电唤醒次数,缩短觉醒时间,诱导持续的镇静状态。另外,Cutrufello 等^[19]研究发现,对于存在疼痛的围术期患者而言,阿片类药物的镇痛作用可减少睡眠过程中的觉醒次数、提高睡眠效率。因此,阿片类药物可能通过改变睡眠结构及脑电活动发挥其镇静效应特点。

三、阿片类药物对全身麻醉镇静深度的影响

脑电双频指数 (bispectral index, BIS) 与麻醉镇静深度具有良好相关性,用于反映大脑皮质的抑制状态,美国食品药品监督管理局认证其有助于判断全身麻醉深度与镇静水平^[20]。

阿片类药物对 BIS 的影响一直备受争议。Scott 等^[21]采用 BIS 监测阿片类药物镇静效果,证实阿片

类药物具有一定程度的镇静作用,但在镇痛浓度下其不会影响到脑电活动和 BIS 值,研究认为原因在于 BIS 主要反映的是大脑皮质的代谢活动,而阿片类药物主要作用于大脑皮质下中枢,特别是中脑和丘脑; BIS 电极片通过附着在受试者额部和颞部来记录大脑前部的脑电代谢活动,此处并非阿片类药物镇静效应的主要部位,可部分解释脑电图和 BIS 的差异性现象。临床研究发现,小剂量阿片类药物不影响脑电活动,但大剂量会抑制皮质脑电活动而影响 BIS,如发现单独给予大剂量芬太尼 ($10\mu\text{g}/\text{kg}$) 即可使部分患者的 BIS 值降至 60 以下,或芬太尼的血浆浓度高于 $4\text{ng}/\text{ml}$ 才能对 95% 边缘频谱指数产生抑制作用。患者在接受大剂量阿片类药物时,虽对切皮无明显体动反应,但仍可能会显示出麻醉较浅。Weber 等^[22]研究发现,行全身麻醉时,阿片类药物可通过与其他镇静催眠药物的协同效应而影响 BIS 值。但临床实践发现,合用芬太尼等阿片类药物时,丙泊酚常在较低的效应室浓度和较高的 BIS 值就引发意识消失。Neckebroek 等^[23]研究发现,持续输注瑞芬太尼并不影响丙泊酚闭环给药系统的 BIS 值变化,进一步论证阿片类药物增强丙泊酚的镇静作用不能通过 BIS 值反映,使得脑电图或 BIS 值来评价药物麻醉或镇静深度准确性的难度增大。各种研究路线及方法的不同而产生难以理解的研究结果,因此阿片类药物对镇静深度 BIS 的影响机制还有待于进一步探索。

四、阿片类药物镇静作用的临床应用

1. 吗啡:是阿片类镇痛药的经典代表,属 μ 阿片受体激动剂。在一项行耳鼻喉手术的年轻患者使用吗啡前后行脑电活动和多导睡眠图检查,发现吗啡 ($3\sim 10\text{mg}$) 能够降低脑电图 β_1 和 β_2 频段功率,提示吗啡可降低高频脑电活动相关的高度觉醒状态,从而诱导了镇静作用^[18]。腹腔注射 $10\text{mg}/\text{kg}$ 吗啡能显著降低小鼠转棒停留时间、降低小鼠运动距离,但未引起小鼠翻正反射消失,提示其镇静效应较低。

2. 芬太尼家族:该类物质是高选择性 μ 阿片受体激动剂,起效快,镇静镇痛效价高,呼吸抑制轻微,循环干扰小而安全性更高。因此,临床上芬太尼家族药物已逐渐取代吗啡。芬太尼镇痛的达峰时间 $3\sim 5\text{min}$,持续 $45\sim 60\text{min}$,而其镇静作用时程明显长于镇痛时程^[24,25]。Dahmani 等^[26]研究发现,芬太尼预防小儿苏醒期躁动(emergence agitation, EA) 与其镇痛效应无关,认为与阿片类药物自身的镇静作用或强化了镇静药的催眠效应等机制有关。以芬太尼为先

导药物,设计、合成、筛选出舒芬太尼、瑞芬太尼、阿芬太尼等系列镇痛作用更强的衍生物;闫琦等^[27]使用警觉/镇静评分(OAA/S 评分)来比较等效镇痛剂量芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼的镇静效应,结果显示,3 种药物镇静强度比约为 $1:1.2:1.35$,即镇静效应舒芬太尼 > 瑞芬太尼 > 芬太尼。

3. 阿片受体激动-拮抗药:布托啡诺主要作用于 κ 受体而在脊髓上水平产生镇静作用,对 μ 受体有激动-拮抗双重效应。4. 8mg 布托啡诺的镇静效应与 12mg 地西洋相当,肌肉注射 2mg 布托啡诺可使受试者的中度至深度镇静状态持续 90min 。Sinha 等^[28]对布托啡诺和咪达唑仑在儿科手术中的镇静效果进行分析,发现麻醉诱导前 30min 口服 $0.2\text{mg}/\text{kg}$ 布托啡诺的镇静效果优于口服咪达唑仑 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 。此外,在比较不同药物治疗全身麻醉后 EA 效应的研究中发现,静脉注射布托啡诺 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ 因镇静镇痛作用强,且可有效地缓解导尿管刺激诱发的 EA(缓解率高达 91.7%),认为其是治疗 EA 较为安全有效的药物^[29]。一项纳入了 150 例胃癌根治术患者的临床随机对照试验发现,麻醉诱导前静注布托啡诺 1mg 的有效镇静可改善诱导期质量,缩短患者在 PACU 的恢复时间,降低术后 EA 的发生率^[30]。以上均提示布托啡诺由于其良好的镇静作用,可有效缓解术前焦虑情绪及预防 EA。

4. 阿片类药物与镇静催眠药物的相互作用:阿片类药物与镇静催眠药联合应用可增强后者的镇静作用,使患者达到意识消失的镇静药用量减少。Scott 等^[21]靶控输注效应室瑞芬太尼与丙泊酚联合应用时,与单纯使用丙泊酚比较,患者疼痛和意识消失时的丙泊酚效应室浓度较低,较低的丙泊酚效应室浓度有利于患者血流动力学稳定。近年来的一项随机对照研究发现,与单纯使用右美托咪定比较,布托啡诺和右美托咪定联合应用产生的双重镇静作用可缩短患者达到充分镇静的时间,即加速了镇静的开始^[31]。这些研究表明,在围术期镇静方案中加入阿片类药物可显著减少维持意识消失所需的催眠镇静剂量,并提供了多模式镇痛。但当阿片类药物达到一定浓度后,再增加其浓度也不能进一步降低使患者达到意识消失的镇静催眠药的浓度,即出现封顶效应,这可能与 μ 阿片受体具有饱和性有关^[32]。

综上所述,目前研究提示阿片类药物与产生镇静作用的功能核团存在部份共享分子靶点和神经环路机制,同时阿片类药物还可能涉及参与调控睡眠觉

醒、影响睡眠结构等多个方面,但其中的神经生物学机制仍需进一步探索。阐明阿片类药物的镇静效应将有助于指导临床用药,减少术前焦虑及 EA 等,改善患者预后。

参考文献

- Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: theory and practice[J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(5): 1246 – 1258
- Montandon G, Horner RL. Electrocortical changes associating sedation and respiratory depression by the opioid analgesic fentanyl[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14122
- Retzlaff CL, Rothwell PE. Characterization and mu opioid receptor sensitivity of neuropeptide Y interneurons in the mouse nucleus accumbens[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 218: 109212
- Wang D, Tawfik VL, Corder G, *et al.* Functional divergence of delta and mu opioid receptor organization in CNS pain circuits[J]. *Neuron*, 2018, 98(1): 90 – 108, e5
- 林博浩, 罗天元, 喻田, 等. 以 GABA_A 受体为靶点的麻醉和镇静药的应用进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(3): 304 – 307
- Lee JJ, Hahm ET, Min BI, *et al.* Roles of protein kinase A and C in the opioid potentiation of the GABA_A response in rat periaqueductal gray neuron[J]. *Neuropharmacology*, 2003, 44(5): 573 – 583
- 舒洛娃, 张学政, 潘楚雄. 舒芬太尼对大鼠 DRG 神经元 GABA_A 激活电流的增强作用[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(9): 1391 – 1394
- Levitt ES, Purington LC, Traynor JR. Gi/o – coupled receptors compete for signaling to adenylyl cyclase in SH – SY5Y cells and reduce opioid – mediated cAMP overshoot[J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 79(3): 461 – 471
- Nikonova EV, Gilliland JD, Tanis KQ, *et al.* Transcriptional profiling of cholinergic neurons from basal forebrain identifies changes in expression of genes between sleep and wake[J]. *Sleep*, 2017, 40(6): zsx059
- Jones Barbara E. Arousal and sleep circuits[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45: 6 – 20
- Osman NI, Baghdoyan HA, Lydic R. Morphine inhibits acetylcholine release in rat prefrontal cortex when delivered systemically or by microdialysis to basal forebrain[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(4): 779 – 787
- Schwarz LA, Luo L. Organization of the locus coeruleus – norepinephrine system[J]. *Curr Biol*, 2015, 25(21): R1051 – R1056
- Du WJ, Zhang RW, Li J, *et al.* The locus coeruleus modulates intravenous general anesthesia of zebrafish via a cooperative mechanism[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(12): 3146 – 3155, e3
- Reyes BA, Zitnik G, Foster C, *et al.* Social stress engages neurochemically – distinct afferents to the rat locus coeruleus depending on coping strategy[J]. *eNeuro*, 2015, 2(6): ENEURO. 0042 – 15. 2015
- Sadeghi M, Tzschentke TM, Christie MJ. μ – Opioid receptor activation and noradrenaline transport inhibition by tapentadol in rat single locus coeruleus neurons[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(2): 460 – 468
- Kaeidi A, Azizi H, Javan M, *et al.* Direct facilitatory role of paragigantocellularis neurons in opiate withdrawal – induced hyperactivity of rat locus coeruleus neurons: an in vitro study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134873
- Li Y, van den Pol AN. Mu – opioid receptor – mediated depression of the hypothalamic hypocretin/orexin arousal system[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(11): 2814 – 2819
- Montandon G, Cushing SL, Campbell F, *et al.* Distinct cortical signatures associated with sedation and respiratory rate depression by morphine in a pediatric population[J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(5): 889 – 903
- Cutrufello NJ, Ianus VD, Rowley JA. Opioids and sleep[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2020, 26(6): 634 – 641
- Connor CW. Open reimplementations of the BIS algorithms for depth of anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 2022, 135(4): 855 – 864
- Scott HB, Choi SW, Wong GTC, *et al.* The effect of remifentanyl on propofol requirements to achieve loss of response to command vs. loss of response to pain[J]. *Anaesthesia*, 2017, 72(4): 479 – 487
- Weber F, Prasser C. Investigating propofol – sufentanil interaction using clinical endpoints and processed electroencephalography: a prospective randomized controlled trial[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2019, 85(3): 271 – 278
- Neckebroek M, Boldingh JHL, De Smet T, *et al.* Influence of remifentanyl on the control performance of the bispectral index controlled Bayesian – based closed – loop system for propofol administration[J]. *Anesth Analg*, 2020, 130(6): 1661 – 1669
- Kim N, Park JH, Lee JS, *et al.* Effects of intravenous fentanyl around the end of surgery on emergence agitation in children: systematic review and Meta – analysis[J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(9): 885 – 892
- Jiao H, Wang H, Jiang Z, *et al.* Comparative efficacy of ancillary drugs in sevoflurane – related emergence agitation after paediatric adenotonsillectomy: a Bayesian network Meta – analysis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(5): 1039 – 1049
- Dahmani S, Stany I, Brasher C, *et al.* Pharmacological prevention of sevoflurane – and desflurane – related emergence agitation in children: a Meta – analysis of published studies[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104: 216 – 223
- 闫琦, 冯艺. 等效镇痛剂量瑞芬太尼、舒芬太尼和芬太尼的镇静效应和不良反应的比较[J]. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32(7): 853 – 856
- Sinha C, Kaur M, Kumar A, *et al.* Comparative evaluation of midazolam and butorphanol as oral premedication in pediatric patients[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2012, 28(1): 32 – 35
- 佟鑫, 满羽飞, 杨雨霖, 等. 酒石酸布托啡诺在临床麻醉中的应用进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2020, 41(12): 1177 – 1181
- Lin L, Liu S, Chen Z, *et al.* Effect of ketamine combined with butorphanol on emergence agitation of postoperative patients with gastric cancer[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 713 – 717
- Zhang XH, Liu S, Liao WM. Combination of dexmedetomidine and butorphanol optimized sedation in drug – induced sleep endoscopy: a randomized, double – blind trial[J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(6): 1247 – 1251
- Guo Y, Wang D, Yang X, *et al.* Effects of different sufentanil target concentrations on the MAC_{BAR} of sevoflurane in patients with carbon dioxide pneumoperitoneum stimulus[J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 239

(收稿日期: 2023 – 01 – 19)

(修回日期: 2023 – 01 – 23)