

麻醉药物减轻脑缺血再灌注损伤机制研究现状

Research status on the mechanism of anesthetics in alleviating cerebral ischemia – reperfusion injury

袁雨欣¹, 孙晨耀¹, 张兆开¹,
张英泽², 张胜男³

(1. 济宁医学院 临床医学院, 山东 济宁 272067;
2. 济宁医学院 口腔医学院, 山东 济宁 272067;
3. 济宁医学院 山东省出生缺陷研究与转化协同
创新中心, 山东 济宁 272067)

YUAN Yu – xin¹, SUN Chen – yao¹,
ZHANG Zhao – kai¹,
ZHANG Ying – ze²,
ZHANG Sheng – nan³

(1. School of Clinical Medicine, Jining Medical College, Jining 272067, Shandong Province, China; 2. School of Stomatology, Jining Medical University, Jining 272067, Shandong Province, China; 3. Collaborative Innovation Center for Birth Defect Research and Transformation of Shandong Province, Jining Medical University, Jining 272067, Shandong Province, China)

基金项目: 山东省大学生创新创业训练计划基金资助项目 (S202410443003); 济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金资助项目 (JYHL2021MS01)

作者简介: 袁雨欣(2002 –), 女, 本科生, 主要从事脑血管疾病方面的研究

通信作者: 张胜男, 讲师

Tel: (0537)3616391

E – mail: zhangsn8924@mail.jnmc.edu.cn

摘要: 脑缺血再灌注损伤(CIRI)是指缺血性卒中患者在血流恢复后出现的一种继发性神经损伤,其病理过程涉及炎症级联反应失衡、线粒体能量代谢障碍、钙离子超载及氧化应激等环节,显著影响术后神经功能恢复。近年来研究显示,多种常用麻醉药物如七氟烷、丙泊酚、右美托咪定等可以通过多靶点和通路特异性机制在围术期发挥神经保护作用,从而有效减轻 CIRI。本文总结了麻醉药物作用于神经炎症、能量代谢、细胞死亡等通路减轻 CIRI 的途径与临床应用证据,旨在为临床麻醉方案优化和神经保护方案的制定提供理论依据与研究思路。

关键词: 麻醉药物; 脑缺血再灌注损伤; 围术期脑保护; 分子机制

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.09.021

中图分类号: R971.2 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)09-1338-07

Abstract: Cerebral ischemia – reperfusion injury (CIRI) refers to a secondary neurological injury that occurs after blood flow is restored in patients with ischemic stroke, and its pathological process involves inflammatory cascade imbalance, mitochondrial energy metabolism disorders, calcium ion overload and oxidative stress, which significantly affects the recovery of postoperative neurological function. In recent years, studies have shown that a variety of commonly used anesthetic drugs such as sevoflurane, propofol and dexmedetomidine can exert neuroprotective effects in the perioperative period through multi – target and pathway – specific mechanisms, thereby effectively alleviating CIRI. This paper summarizes the pathway and clinical application evidence of anesthetic drugs on neuroinflammation, energy metabolism, cell death and other pathways to alleviate CIRI, aiming to provide theoretical basis and research ideas for the optimization of clinical anesthesia regimens and the formulation of neuroprotective regimens.

Key words: anesthetic drug; cerebral ischemia – reperfusion injury; perioperative brain protection; molecular mechanism

《中国脑卒中防治报告 2021》^[1]指出,卒中严重危害着中国国民的身心健康,是我国成人致死、致残的首位病因。目前,静脉注射纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rtPA)进行溶栓治疗使脑血流量恢复是早期治疗缺血性卒中常用临床手段,但脑血流量的恢复会导致缺血区的神经元结构和功能再次损伤,即脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia – reperfusion injury, CIRI)^[2],是造成术后神经功能障碍的重要原因。现阶段依达拉奉、丁苯酞等药物因

静脉输注依赖性 or 血脑屏障穿透效率不足等限制,应用场景多局限于术后,在围术期动态调控中难以实现即时干预。麻醉药物贯穿围术期诱导、维持、苏醒全程,可以通过预处理、术中干预、后处理实现全程干预,且麻醉药物可以在实现麻醉作用的基础上实现神经保护的附加效应,无需额外给药,临床兼容性强。七氟烷、丙泊酚、右美托咪定等为代表的围术期麻醉药物在 CIRI 相关炎症反应、能量代谢、细胞死亡等方面均具有潜在的治疗作用。本文通过介绍麻醉药物减轻 CIRI 的具体机制,以期为脑缺血的防治提供新视角。

1 麻醉药物在脑缺血再灌注损伤中的作用

众多研究证实,麻醉药物可以通过抑制炎症介质的释放、调控细胞凋亡以及维持线粒体功能稳态等机制,靶向调控 CIRI 核心病理环节发挥神经保护效应,见表 1。

1.1 炎症反应

机体通过促炎-抗炎动态平衡系统维持神经微环境稳态, CIRI 过程伴随活性氧(reactive oxygen species, ROS)爆发,经核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路上调白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子表达。CIRI 病理条件下过度炎症反应会激活小胶质细胞(microglia, MG)和趋化白细胞,释放炎症因子,加剧神经损伤。丙泊酚的酚羟基结构赋予其直接清除 ROS 的能力,并通过调节抗氧化酶活性恢复氧化-抗氧化系统平衡,可以通过调控氧化应激,激活核因子 E2 相关因子 2/谷胱甘肽过氧化物酶 4(nuclear factor erythroid 2-related factor 2/glutathione peroxidase 4, Nrf2/Gpx4)通路,抑制神经元脂质过氧化物积累,逆转 CIRI 相关的铁死亡^[3];丙泊酚可以协同免疫调节,抑制 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 通路减少炎症因子释放,阻断小胶质细胞活化^[4],抑制促炎因子如白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、TNF- α 等的分泌,提升脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)生物合成水平^[5]。右美托咪定通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)通路,抑制 Beclin-1 表达并降低自噬关键蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)-II/LC3-I 比值,显著改善大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery

occlusion, MCAO)模型大鼠神经功能评分及脑梗死体积^[6]。

1.2 能量代谢

线粒体通过生成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)维持神经元的兴奋性,细胞生物能量利用受阻和线粒体功能障碍是 CIRI 核心病理机制。CIRI 缺血缺氧期线粒体功能受阻,导致 ATP 骤减引发能量危机。再灌注期 ROS 爆发,损伤脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)和蛋白质,破坏线粒体膜结构,引起线粒体损伤,导致能量代谢异常。CHEN^[7]等研究显示,瑞芬太尼可以通过抑制 CIRI 模型大鼠神经元 N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B 亚基/钙调蛋白依赖性激酶 II α 亚型(N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit/calmodulin-dependent protein kinase II alpha, NR2B/CaMK II α)信号通路,降低神经元 ROS 水平和丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量、神经元凋亡水平和脑梗死面积,提高线粒体膜电位,从而保护神经功能。

1.3 细胞死亡

细胞凋亡是维持内环境稳定、自主有序的细胞程序性死亡,主要发生于神经元、星形胶质细胞及小胶质细胞。再灌注期释放的炎症因子通过与细胞膜表面死亡受体 Fas(cluster of differentiation 95, CD95)、肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)结合,募集衔接蛋白 Fas 相关死亡结构域蛋白(fas-associated death domain, FADD)并激活 caspase-8,直接激活 caspase-3 或通过 BH3 结构域凋亡诱导蛋白(BH3 interacting-domain death agonist, Bid)剪切放大线粒体凋亡信号,引发 DNA 断裂和细胞结构瓦解^[8]。细胞自噬是通过溶酶体途径选择性降解异常蛋白聚集体及受损细胞器的适应性存活机制,在 CIRI 中呈现时间依赖性双向调控作用。生理状态下,自噬作为保守的细胞内降解途径涵盖巨自噬、微自噬及分子伴侣介导自噬^[9],通过清除异常蛋白质与细胞器维持稳态,本质属细胞生存机制^[10]。CIRI 通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),抑制 mTOR 复合物 1(mTOR complex 1, mTORC1),解除 UNC-51 样激酶 1(UNC-51-like kinase 1, ULK1)/自噬相关蛋白 13(autophagy-related protein 13, Atg13)磷酸化抑制,诱导自噬启动^[11]。再灌注早期即数小时内,自噬通过降解损伤组分、回收氨基酸与核苷酸发挥神经保护作用^[12]。然而,再灌注后期持续激活的自噬将过度降解正常细胞成分,导致自噬性细胞死亡^[13]。七氟烷激活 PI3K/

Akt^[14]、Akt/糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase - 3 β , GSK - 3 β) 等通路并促进微管相关蛋白 2 (microtubule - associated protein 2, MAP2) 表达^[15], 同时通过解除微小 RNA - 181a (microRNA - 181a, *miR* - 181a) 对 X 染色体连锁凋亡抑制蛋白 (X - linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 的抑制作用^[16], 以及调控 Janus 激酶/信号转导子和转录激活子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 通路^[17] 和缺氧诱导因子 1 (hypoxia - inducible factor 1, HIF - 1)/热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70)^[18] 来抵抗凋亡。丙泊酚可以干预细胞死亡程序, 经 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen - activated protein kinase, p38MAPK)/小核仁 RNA 宿主基因 14 (small nucleolar RNA host gene 14, SNHG14) 轴抑制 Atg5/上调自噬关键蛋白 Beclin1 介导的自噬^[19], 并通过肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis - associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)/*miR* - 182 - 5p 拮抗神经元凋亡^[4]。

1.4 铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡^[20], 被证实与 CIRC 的病理进展密切相关^[21]。在 CIRC 的病理环境中, 缺血缺氧导致细胞内铁代谢紊乱, 过量的 Fe²⁺ 通过芬顿反应催化 ROS 爆发, 攻击细胞膜磷脂并启动脂质过氧化^[22]。与此同时, 再灌注带来的氧爆发进一步加剧了氧化应激,

内源性抗氧化剂谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 耗竭, 最终触发神经元铁死亡级联反应^[23]。舒芬太尼可以过度激活 Akt/GSK - 3 β 通路以促进 Nrf2 蛋白表达并增强其介导的抗氧化作用, 进而抑制氧化应激相关炎症和铁死亡, 改善 CIRC 进展^[24]。

2 麻醉药物对 CIRC 的临床保护作用

多种麻醉药物在特定手术如取栓术、颈动脉内膜剥脱术中通过优化给药方案 (如右美持续输注、氯胺酮术前静注), 显著改善患者神经营养状态、氧化应激水平和神经功能预后, 见表 2。

2.1 丙泊酚

丙泊酚 (propofol) 作为一种短效静脉麻醉药, 凭借其药代动力学优势及快速可控的麻醉深度、多靶点器官保护机制及广泛的临床适应性, 广泛应用于围术期麻醉管理。在接受血管内取栓术的患者中, 丙泊酚静脉麻醉较挥发性麻醉剂显著降低术后 3 个月全因死亡率, 且神经功能良好预后率显著提高^[25]。另有研究将 90 例神经外科治疗的 CIRC 患者随机分为对照组和试验组, 每组 45 例。对照组给予丙泊酚 8 mg · kg⁻¹ 静脉滴注; 试验组在对照组的基础上给予右美托咪定 4 μ g · mL⁻¹ 静脉注射, 2 组均连续治疗 14 d, 结果显示, 丙泊酚联合右美托咪定治疗方案可以降低 CIRC 患者 MDA 水平, 提升 BDNF 及超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平, 显现协同神经保护效应^[26]。

表 1 麻醉药物对脑缺血再灌注损伤 (CIRC) 的保护作用机制

Table 1 The protective mechanism of anesthetic drugs on cerebral ischemia - reperfusion injury (CIRC)

作用机制	核心靶点/通路	麻醉药物	效应
炎症反应	Nrf2/Gpx4 通路	丙泊酚	清除 ROS, 抑制脂质过氧化 ^[3]
	TLR4/NF - κ B 通路	丙泊酚	减少 IL - 6、TNF - α 释放, 抑制小胶质细胞活化 ^[4]
	PI3K/Akt/mTOR 通路	右美托咪定	抑制 Beclin - 1 和 LC3 - II/LC3 - I, 减轻自噬损伤 ^[6]
能量代谢	NR2B/CaMK II α 通路	瑞芬太尼	降低 ROS 和 MDA, 提高线粒体膜电位, 减少凋亡 ^[7]
细胞死亡	p38MAPK/SNHG14 轴	丙泊酚	下调 Atg5/Beclin1, 抑制自噬过度激活 ^[19]
	MALAT1/ <i>miR</i> - 182 - 5p 轴	丙泊酚	抑制神经元凋亡 ^[4]
	PI3K/Akt/Akt/GSK - 3 β 通路	七氟烷	促进 MAP2 表达, 抑制凋亡 ^[14 - 15]
	<i>miR</i> - 181a/XIAP、JAK/STAT、HIF - 1/HSP70	七氟烷	解除凋亡抑制, 提高细胞存活 ^[16 - 18]
铁死亡	Akt/GSK - 3 β /Nrf2 通路	舒芬太尼	增强 Nrf2 介导的抗氧化, 拮抗铁死亡 ^[24]

ROS: Reactive oxygen species; Nrf2/Gpx4: Nuclear factor erythroid 2 - related factor 2/Glutathione peroxidase 4; TLR4: Toll - like receptor 4; NF - κ B: Nuclear factor kappa - B; IL - 6: Interleukin - 6; TNF - α : Tumor necrosis factor - α ; PI3K/Akt/mTOR: Phosphoinositide 3 - kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin; LC3: Microtubule - associated protein 1 light chain 3; NR2B/CaMK II α : N - methyl - D - aspartate receptor 2B subunit/calmodulin - dependent protein kinase II alpha; MDA: Malondialdehyde; p38MAPK: p38 mitogen - activated protein kinase; SNHG14: Small nucleolar RNA host gene 14; Atg5: Autophagy - related protein 5; MALAT1: Metastasis - associated lung adenocarcinoma transcript 1; *miR* - 182 - 5p/*miR* - 181a: microRNA - 182 - 5p/microRNA - 181a; GSK - 3 β : Glycogen synthase kinase - 3 β ; MAP2: Microtubule - associated protein 2; XIAP: X - linked inhibitor of apoptosis protein; JAK/STAT: Janus kinase/signal transducer and activator of transcription; HIF - 1: Hypoxia - inducible factor 1; HSP70: Heat shock protein 70.

2.2 右美托咪定

新型镇静催眠药右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)具有独特的 α_2 受体靶向性、器官保护多效性及安全性,兼具镇静、镇痛、交感神经溶解和潜在的抗心律失常的特性,尤其适用于心血管手术、神经外科及危重患者管理^[27]。介入手术中,Dex降低急性缺血性卒中机械取栓术后及颈动脉支架置入后脑过度灌注综合征发生率^[28-29]。对急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)介入再通患者联合常规治疗时,通过随机数表法将120例急性脑梗死取栓后发生CIRI的患者分为观察组(Dex治疗)与对照组(常规治疗)。对照组患者给予吸氧、脱水、抗血小板等常规治疗,观察组患者在此基础上,自入院开始泵入Dex $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$,并持续至术后72 h。结果显示,Dex显著降低血清MDA、TNF- α 、IL-6及神经损伤标志物神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、S-100 β 蛋白(S-100 β protein, S-100 β)水平,提升SOD水平,证实其对脑缺血再灌注损伤的保护效能^[30]。

2.3 氯胺酮

氯胺酮(ketamine, Ket)作为多靶点速效麻醉药,可以实现分离麻醉、镇痛抗抑郁及抗炎三重功效,其独特优势在于维持血流动力学稳定且不抑制中枢呼吸驱动,尤其适用于血流不稳定患者的麻醉管理,并延伸至儿童镇痛、难治性抑郁及创伤后应激障碍治疗领域。再灌注后注射Ket可以抑制促凋亡转录因子激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)关键组分c-Jun的表达,减轻神经元凋亡和应激反应,对CIRI产生保护作用。Ket的使用具有时机依赖性,其对急性期神经行为缺陷的改善作用有限,缺血即刻使用Ket可能因增加脑血流量而加重损伤,而再灌注阶段给药能避免此负面效应,显著降低梗死体积,强调治疗时间窗的重要性^[31]。亚麻醉剂量的Ket可以改善急性神经损伤患者、全身麻醉术后患者等疾病患者的认知功能障碍,发挥神经保护作用^[32],在血管内介入治疗(endovascular treatment, EVT)脑梗死患者的研究中,采用艾司氯胺酮(esketamine, Esk)辅助麻醉,在麻醉诱导前按 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 经静脉注射Esk,其余麻醉方案同常规组,结果显示,Esk不仅增强了大脑神经元可塑性,还在稳定脑梗死患者围手术期基础体征、不影响术后苏醒质量的同时有效降低了EVT后神经功能损伤及认知障碍风险^[33],在减轻脑损伤方面展现出独特的优势。

2.4 瑞芬太尼

超短效纯 μ 型阿片受体激动剂瑞芬太尼

(remifentanyl, Rem)凭借其超短效代谢特性、高选择性镇痛效应及卓越的血流动力学稳定性,通过血浆酯酶水解,半衰期仅3~10 min,实现术中精准调控且无蓄积风险,尤其适用于短时手术或日间手术,成为复杂手术、危重患者及快通道麻醉的理想选择。在颅内动脉瘤夹闭术中,Rem麻醉通过抑制手术应激反应和炎症介导显著降低住院病死率^[34];在颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)中,Rem与七氟烷联用可以使钳夹期局部脑氧饱和度(regional cerebral oxygen saturation, rSO₂)提高,术后S100- β 水平降低,显著提升脑保护效果,其中Rem维持血流动力学稳定,七氟烷增强脑血管舒张,协同改善脑氧供需平衡,从而减轻CIRI^[35]。

2.5 舒芬太尼

舒芬太尼(sufentanil, Suf)镇痛强度为芬太尼的5~10倍,作用持续2~4 h,兼具选择性 μ 受体激动与交感神经抑制特性,适用于心血管手术、中长时操作及术后多模式镇痛。在老年颈动脉内膜剥脱术CEA中,麻醉前均给予阿托品0.3 mg+咪唑安定2 mg。观察组麻醉诱导给予 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 依托咪酯+ $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 舒芬太尼+ $0.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 罗库溴铵缓慢推注,术中依托咪酯麻醉维持量 $5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。对照组给予相同剂量舒芬太尼+罗库溴铵,丙泊酚 $1.5 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 进行麻醉诱导,术中丙泊酚维持量 $4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,结果显示,舒芬太尼与罗库溴铵合用能稳定术中rSO₂,减少脑氧合不足风险,提示Suf在特定麻醉方案下可能间接贡献于脑保护^[36]。

3 临床转化困境

尽管大量动物研究证实了麻醉药物的神经保护作用,然而其潜在的神经毒性作用仍存在争议。研究显示,小鼠新生期重复暴露于七氟烷可以破坏肺-脑轴的稳态平衡,进而驱动小胶质细胞介导的神经炎症反应。该病理过程表现为小胶质细胞过度激活、促炎细胞因子释放增加及突触功能受损,最终导致成年期认知功能障碍的发生^[37]。丙泊酚暴露显著下调海马区5-羟色胺1A受体(5-hydroxytryptamine receptor 1A, 5-HT1A)、谷氨酸离子型受体AMPA型亚基2(glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 2, GRIA2)及磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚基1(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1, PIK3R1)的表达水平,从而抑制5-HT1A/GRIA2/PIK3R1信号轴的传导功能。该通路受抑导致突触可塑性受损,表现为长时程增强(long-term potentiation, LTP)减弱及突触相关蛋白表达异常;同时伴随

表2 麻醉药物对 CIRI 的临床应用

Table 2 The clinical application of anesthetic drugs for CIRI

麻醉药物	手术场景	麻醉方案	神经保护效应
丙泊酚	血管内取栓术	单用静脉麻醉	降低术后3个月全因死亡率,提高神经功能恢复率 ^[25]
丙泊酚+右美托咪定	神经外科 CIRI 治疗	丙泊酚(8 mg · kg ⁻¹) + 右美托咪定(4 μg · mL ⁻¹)静注 × 14 d	降低 MDA,提升 BDNF、SOD 水平 ^[26]
右美托咪定	急性脑梗死介入再通	入院至术后72 h,右美托咪定 0.4 μg · kg ⁻¹ 持续输注	降低 TNF-α、IL-6、NSE、S-100β 及 MDA,提升 SOD ^[30]
氯胺酮	血管内介入治疗	诱导前静注,0.2 mg · kg ⁻¹	增强神经元可塑性,降低神经功能损害及认知功能障碍 ^[33]
瑞芬太尼	颈动脉内膜剥脱术	瑞芬太尼联合七氟烷麻醉	提高钳夹期的 rSO ₂ ,降低术后 S100-β,利于脑氧平衡维持 ^[35]
舒芬太尼	老年颈动脉内膜剥脱术	依托咪酯(0.3 mg · kg ⁻¹) + 舒芬太尼(0.3 μg · kg ⁻¹) + 罗库溴铵(0.6 mg · kg ⁻¹)	稳定术中 rSO ₂ ,减低脑氧合不足风险 ^[36]

SOD; Superoxide dismutase; rSO₂; Regional cerebral oxygen saturation; BDNF; Brain-derived neurotrophic factor; NSE; Neuron-specific enolase.

神经炎症反应激活,包括促炎细胞因子释放增加及胶质细胞活化^[38]。

目前,仍缺乏麻醉药物用于急性缺血性卒中再灌注治疗患者的明确临床疗效证据。动物实验模型多为年轻健康个体、急性缺血、无合并症,而临床患者多伴高龄、高血压、糖尿病等多重基础疾病;实验中多为缺血前或再灌注即刻干预,临床实际中再灌注前常已发生较长时间缺血。动物实验以梗死体积、神经元计数为主要终点;临床试验需以90天功能结局改良兰金量表(modified rankin scale, mRS)为金标准^[39],限制了麻醉药物作为神经保护剂应用于 CIRI 的临床治疗。

4 总结与展望

围术期神经保护策略正从单纯的药物干预发展为构建多靶点、多层次的综合性防治体系,未来可以探索多模态联合治疗方法,如环泊酚联合亚低温疗法^[40]、氯胺酮联合雷帕霉素^[41]、经颅直流电刺激联合异氟烷预处理^[42]、氯胺酮联合肢体远端缺血后适应^[43]、纳米载体与基因编辑或免疫疗法的协同应用等,通过协同效应全面调控 CIRI 病理网络。靶向递送策略及多组学解析手段的不断迭代,麻醉药物有望于卒中绿色通道中完成由围术期支持向主动病理修饰的功能跨越,进而为神经重症患者提供自急性再灌注至远期康复的全程化脑保护方案。

围术期 CIRI 是术后神经功能障碍的关键因素,麻醉药物已从辅助用药发展为具多靶点神经保护活性的精准干预工具,但其效应存在严格时效依赖性。研究显示,最佳干预窗为缺血前预处理或再

灌注即刻,而临床给药常滞后于该窗口。实现从经验性用药向精准神经麻醉学的范式转换是临床转化核心目标。为此,可以整合单细胞多组学与时空分辨技术,构建神经元-胶质-血管单元内药物时序调控网络图谱,定量界定神经保护与毒性的剂量阈值窗;设计 ROS/pH 双重响应型水凝胶系统,动态调控再灌注期药物释放以规避镇静相关循环抑制;跨学科协同,探索麻醉药与铁死亡抑制剂/胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂的协同策略,通过代谢-免疫-神经轴延长神经保护治疗时窗,并抑制再灌注后继发出血转化,最终构建基于病理分型的脑保护精准麻醉体系。

参考文献:

- [1] 《中国脑卒中防治报告 2021》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2023,20(11):783—793.
- [2] LIU J, MA W, ZANG C H, et al. Salidroside inhibits NLRP3 inflammasome activation and apoptosis in microglia induced by cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting the TLR4/NF-κB signaling pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2021,9(22):1694.
- [3] ZHANG T, WANG Y, XIA Q, et al. Propofol mediated protection of the brain from ischemia/reperfusion injury through the regulation of microglial connexin 43 [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:637233. 2021-06-08 [2026-01-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/341690/>.
- [4] HU Y, YE C, CHENG S, et al. Propofol downregulates lncRNA MALAT1 to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Inflammation*, 2021,44(6):2580—2591.
- [5] TAO W, ZHANG X, DING J, et al. The effect of propofol on hypoxia- and TNF-α-mediated BDNF/TrkB pathway dysregulation in primary rat hippocampal neurons [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022,28(5):761—774.

- [6] LI J, WANG K, LIU M, *et al.* Dexmedetomidine alleviates cerebral ischemia – reperfusion injury *via* inhibiting autophagy through PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Mol Histol*, 2023, 54 (3) : 173—181.
- [7] CHEN C R, BI H L, LI X, *et al.* Remifentanyl protects neurological function of rats with cerebral ischemia – reperfusion injury *via* NR2B/CaMK II α signaling pathway [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34 (5) : 1647—1656.
- [8] LI J Y, SUN X A, WANG X, *et al.* PGAM5 exacerbates acute renal injury by initiating mitochondria – dependent apoptosis by facilitating mitochondrial cytochrome c release [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45 (1) : 125—136.
- [9] LEVINE B, KROEMER G *et al.* Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*, 2008, 132 (1) : 27—42.
- [10] WANG P, SHAO B Z, DENG Z, *et al.* Autophagy in ischemic stroke [J/OL]. *Prog Neurobiol*, 2018, 163 – 164 : 98—117. 2018 – 04 – 01 [2026 – 01 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331396/>.
- [11] YANG H, LI L, ZHOU K, *et al.* Shengmai injection attenuates the cerebral ischemia/reperfusion induced autophagy *via* modulation of the AMPK, mTOR and JNK pathways [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54 (10) : 2288—2297.
- [12] FAN Y Y, HU W W, NAN F, *et al.* Postconditioning – induced neuroprotection, mechanisms and applications in cerebral ischemia [J/OL]. *Neurochem Int*, 2017, 107 : 43—56. 2017 – 01 – 11 [2026 – 01 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087295/>.
- [13] CHEN W, SUN Y, LIU K, *et al.* Autophagy: A double – edged sword for neuronal survival after cerebral ischemia [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9 (12) : 1210—1216.
- [14] ZHANG Y, TIAN S, LI Y, *et al.* Sevoflurane preconditioning improving cerebral focal ischemia – reperfusion damage in a rat model *via* PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Gene*, 2015, 569 (1) : 60—65.
- [15] ZHANG L, YANG M, WANG Z, *et al.* Sevoflurane postconditioning ameliorates cerebral hypoxia/reoxygenation injury in zebrafish involving the Akt/GSK – 3 β pathway activation and the microtubule – associated protein 2 promotion [J/OL]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2024, 175 : 116693. 2024 – 05 – 02 [2026 – 01 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38701566/>.
- [16] ZHANG Y, SHAN Z, ZHAO Y, *et al.* Sevoflurane prevents miR – 181a – induced cerebral ischemia/reperfusion injury [J/OL]. *Chemico – biological interactions* 2019 – 06 – 04 [2026 – 01 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31170386/>.
- [17] WEN X, FU Y, LIU H, *et al.* Neuroprotection of sevoflurane against ischemia/reperfusion – induced brain injury through inhibiting JNK3/Caspase – 3 by enhancing Akt signaling pathway [J]. *Molecular neurobiology*, 2016, 53 (3) : 1661—1671.
- [18] YU F, TONG L, CAI D, *et al.* Sevoflurane inhibits neuronal apoptosis and expressions of HIF – 1 and HSP70 in brain tissues of rats with cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *European review for medical and pharmacological sciences*, 2020, 24 (9) : 5082—5090.
- [19] SUN B, OU H, REN F, *et al.* Propofol protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by down – regulating long noncoding RNA SNHG14 [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12 (16) : 3002—3014.
- [20] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, *et al.* Ferroptosis: An iron – dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149 (5) : 1060—1072.
- [21] REICHERT C O, DE FREITAS F A, SAMPAIO – SILVA J, *et al.* Ferroptosis mechanisms involved in neurodegenerative diseases [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (22) : 8765. 2020 – 11 – 20 [2026 – 01 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33233496/>.
- [22] XIE K, MO Y, YUE E, *et al.* Exosomes derived from M2 – type microglia ameliorate oxygen – glucose deprivation/reoxygenation – induced HT22 cell injury by regulating miR – 124 – 3p/NCOA4 – mediated ferroptosis [J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9 (7) : e17592. 2023 – 06 – 28 [2026 – 01 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37424595/>.
- [23] SHU Y, BAI L, YU S, *et al.* Deciphering sevoflurane – induced neurotoxicity: From isolated targets to intricate regulatory networks [J/OL]. *Frontiers in neuroscience*, 2025, 19 : 1646246. 2025 – 08 – 15 [2026 – 01 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40896344/>.
- [24] ZHU X, HAN X, WANG J, *et al.* Sufentanil – induced Nrf2 protein ameliorates cerebral ischemia – reperfusion injury through suppressing neural ferroptosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 279 (Pt 1) : 135109.
- [25] DIPROSE W K, WANG M, CAMPBELL D, *et al.* Intravenous propofol versus volatile anesthetics for stroke endovascular thrombectomy [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2021, 33 (1) : 39—43.
- [26] 康慨, 黄昌仁, 陈礼刚, 等. 丙泊酚联合右美托咪定治疗脑缺血再灌注损伤患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36 (10) : 1205—1207.
- [27] CHIMA A M, MAHMOUD M A, NARAYANASAMY S, *et al.* What is the role of dexmedetomidine in modern anesthesia and critical care? [J]. *Adv Anesth*, 2022, 40 (1) : 111—130.
- [28] GAO Z, ZHOU R, SANG B, *et al.* Dexmedetomidine decreases cerebral hyperperfusion syndrome incidence following mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: A double – blind, randomized controlled trial [J/OL]. *Frontiers in neurology*, 2025, 16 : 1680268. 2025 – 09 – 17 [2026 – 01 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41041673/>.
- [29] CHANG E, WU L, LI X, *et al.* Dexmedetomidine decreases cerebral hyperperfusion incidence following carotid stenting: A double – blind, randomized controlled trial [J]. *Med (New York, N. Y.)*, 2025, 6 (3) : 100523.
- [30] 武娟, 姜晓瑞. 右美托咪定应用于脑梗死介入取栓术中对脑缺血 – 再灌注损伤的保护作用及其机制 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2021, 27 (5) : 506—510.
- [31] XIAO F, XIONG L, WANG Q, *et al.* Ketamine inhibits c – Jun protein expression in mouse hippocampus following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7 (11) : 833—836.
- [32] 崔萌, 张娟丽, 朱丽娜, 等. 氯胺酮及艾司氯胺酮对围手术期神经认知功能影响的研究进展 [J]. *临床医学进展*, 2022,

- 12(7):6563—6568.
- [33] 鲁思遥,徐国亭.艾司氯胺酮辅助 EVT 对脑梗死患者的疗效及对神经可塑性的影响[J].中国卫生工程学,2025,24(4):550—553.
- [34] UCHIDA K, YASUNAGA H, SUMITANI M, *et al.* Effects of remifentanyl on in-hospital mortality and length of stay following clipping of intracranial aneurysm: A propensity score-matched analysis[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2014,26(4):291—298.
- [35] NUERMAIMAITI A, LI S S, LI Y Q, *et al.* Effects of anesthesia on cerebral oxygen saturation and prevention of brain injury during carotid endarterectomy [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2025, 20(1):131.
- [36] 姚玲玲.依托咪酯+舒芬太尼+罗库溴铵对老年颈动脉内膜剥脱术全身麻醉诱导的应用效果及对血压脑电双频指数脑氧饱和度的影响分析[J].山西医药杂志,2022,51(1):65—67.
- [37] LIANG L, CAO S, ZHAO Y, *et al.* Neonatal sevoflurane exposure disrupts the lung-brain axis and drives microglial neuroinflammation and cognitive deficits [J/OL]. *Journal of neuroinflammation*, 2026.2026-04-14 [2026-04-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41981595/>.
- [38] ZHOU X, DONG S, XU Y, *et al.* Molecular mechanisms of propofol-induced cognitive impairment: Suppression of critical hippocampal pathways[J/OL]. *Journal of neurochemistry*, 2025, 169(4):e70070.2025-04-23 [2026-01-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41981595/>.
- [39] SAVER J L, *et al.* Novel end point analytic techniques and interpreting shifts across the entire range of outcome scales in acute stroke trials[J]. *Stroke*, 2007,38(11):3055—3062.
- [40] WANG Y C, WU M J, ZHOU S L, *et al.* Protective effects of combined treatment with ciprofol and mild therapeutic hypothermia during cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *World J Clin Cases*, 2023,11(3):487—492.
- [41] GAO Y, LI L, ZHAO F, *et al.* Esketamine at a clinical dose attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting Akt signaling pathway to facilitate microglia M2 polarization and autophagy[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2025,19:369—387.2025-01-20 [2026-01-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39867864/>.
- [42] KONG X, LYU W, LIN X, *et al.* Transcranial direct current stimulation enhances the protective effect of isoflurane preconditioning on cerebral ischemia/reperfusion injury: A new mechanism associated with the nuclear protein Akirin2 [J/OL]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(9):e70033.2024-09-12 [2026-01-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39267282/>.
- [43] CHEN G, KAMAT P K, AHMAD A S, *et al.* Distinctive effect of anesthetics on the effect of limb remote ischemic preconditioning following ischemic stroke [J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(1):e227624.2020-01-16 [2026-01-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31945776/>.

(本文编辑:王珊 收稿日期 2026-02-03)

· 科学文摘 ·

心房颤动导管消融成功后的抗血栓治疗研究

引自:VERMA A, BIRNIE D H, JIANG C, *et al.* Antithrombotic therapy after successful catheter ablation for atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(4):323—332.

本研究为一项国际性、开放标签、随机、盲法结果评估临床试验,共纳入 1 284 例患者,这些患者至少在 1 年前成功接受了房颤导管消融术,CHA₂DS₂-VASc 评分为 1 或更高。患者被随机分配接受阿司匹林(每天 70~120 mg)或利伐沙班(15 mg),并随访 3 年。在入组后和 3 年时,对头部进行磁共振成像(MRI)。主要结局是 3 年时卒中、全身性栓塞或新的隐性栓塞性卒中(定义为 MRI 上测量 ≥ 15 mm 的 ≥ 1 例新梗死)的复合结果。共 641 例患者被分配到利伐沙班组,643 例被分配到阿司匹林组。利伐沙班组有 5 例患者(每 100 患者年 0.31 例事件)发生了主要结局事件,阿司匹林组有 9 例患者(每 100 患者年 0.66 例事件)[相对风险 0.56;95% 置信区间(CI),0.19~1.65;3 年绝对风险差,-0.6 个百分点;95% CI,-1.8 至 0.5; $P=0.28$]。利伐沙班组 568 例患者中有 22 例(3.9%)发生了小于 15 mm 的新脑梗死,阿司匹林组 590 例患者中有 26 例(4.4%)发生了新脑梗死(相对风险 0.89;95% CI,0.51~1.55)。3 年时,10 例利伐沙班患者(1.6%)和 4 例阿司匹林患者(0.6%)发生了致命或严重出血(复合主要安全性结局)(风险比 2.51;95% CI,0.79~7.95)。在至少 1 年前成功进行房颤导管消融术并有卒中危险因素的患者中,利伐沙班治疗并未使卒中、全身性栓塞或新的隐性栓塞性卒中的复合发生率显著低于阿司匹林治疗。