

## 综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003943

## VTA 参与全身麻醉苏醒机制的研究进展

刘胜平<sup>1</sup>,王海英<sup>1</sup>,魏义勇<sup>2</sup>,张宇<sup>3</sup>

(1.遵义医科大学附属医院麻醉科,遵义 563000;2.深圳市龙岗区妇幼保健院麻醉科,深圳 518116;

3.遵义医科大学麻醉与器官保护教育部重点实验室,遵义 563000)

**【摘要】**全身麻醉的苏醒关系到患者的术后结局。然而,全身麻醉后的苏醒机制尚未完全阐明,这不利于降低麻醉并发症。研究表明,与睡眠觉醒相关的脑区参与了吸入麻醉的苏醒机制。腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)作为中脑的关键结构,在大脑多种重要生理功能中扮演着不可或缺的角色。近年来,研究表明 VTA 在吸入麻醉苏醒作用机制中扮演重要作用。然而,不同吸入麻醉药物对 VTA 神经元的影响差异尚不明确,VTA 与其他脑区在不同麻醉状态下神经环路的交互机制也有待进一步探究。因此,本综述主要对 VTA 的结构和功能,VTA 参与吸入麻醉或静脉麻醉药物苏醒的机制做一简要综述。

**【关键词】**腹侧被盖区;γ-氨基丁酸能神经元;异氟醚;觉醒;全身麻醉

**【中图分类号】**R338

**【文献标志码】**A

## Research progress on the role of the ventral tegmental area in emergence from general anesthesia

Liu Shengping<sup>1</sup>, Wang Haiying<sup>1</sup>, Wei Yiyong<sup>2</sup>, Zhang Yu<sup>3</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University;

2. Department of Anesthesiology, Longgang District Maternity &amp; Child Healthcare Hospital of Shenzhen City;

3. Key Laboratory of Anesthesia and Organ Protection of Ministry of Education, Zunyi Medical University)

**【Abstract】**Emergence from general anesthesia is critical to patients' postoperative outcomes. However, the mechanisms underlying the emergence process have not been fully elucidated, which is not conducive to reducing anesthesia-related complications. Studies have shown that brain regions associated with sleep and wakefulness are involved in the mechanisms of recovering from inhalational anesthesia. The ventral tegmental area (VTA), which is a key structure of the midbrain, plays an indispensable role in various important physiological functions of the brain. Recent research has indicated that the VTA is critically involved in the mechanisms of emergence from inhalational anesthesia. However, the differences in the effects of different inhalational anesthetics on VTA neurons remain unclear, and the interactive mechanisms of neural circuits between the VTA and other brain regions under different anesthetic states need to be further explored. Therefore, this review mainly focuses on the structure and function of the VTA as well as the mechanisms by which the VTA mediates emergence from inhalational or intravenous anesthetic drugs.

**【Key words】**ventral tegmental area; GABAergic neuron; isoflurane; wakefulness; general anesthesia

在现代医学中,吸入麻醉药物和静脉麻醉药物是全身麻醉的重要组成部分,广泛应用于临床各类手术中,确保患者在无痛、意识消失的状态下接受手术治疗<sup>[1]</sup>。对全身麻醉机制的探究有超过 170 年的历史,而全身麻醉苏醒机制研究则

是这场医疗研究的重要延伸。明确全身麻醉后的苏醒机制,直接关乎患者术后的康复进程与安全,同时也是麻醉机制研究重要组成部分,可进一步认识麻醉药物作用下中枢神经系统从意识消失到实验动物或人麻醉后觉醒这一完整过程。

腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)核团位于中脑,是中枢神经系统的关键组成部分,主要由多巴胺(dopamine, DA)能神经元构成,其占比 60%~70%,γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能和谷氨酸(glutamic acid, Glu)能神经元分别占比 20%~30%、5%~10%,VTA GABA 神经元激活促进全身麻醉,而 VTA Glu 和 VTA DA 神经元的激发促进觉醒<sup>[2-4]</sup>。其中,VTA 多巴胺能神经元通过投射到不同脑区,如前额叶皮质<sup>[5]</sup>、伏隔核<sup>[6]</sup>等,参与调控大脑多种重要的生理和心理活动,包括奖赏、动机、认知和睡眠-觉醒等<sup>[7-8]</sup>。近年来,VTA 对全身麻醉苏醒的作用逐渐受到关注。全身麻醉是一种可逆性意识消失状态,苏醒过程涉及多个脑区的复杂

作者简介:刘胜平,Email:903748547@qq.com,

研究方向:全麻机制。

通信作者:王海英,Email:wanghaiting-8901@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82060262);广东省基础与应用基础研究基金资助项目(编号:2024A1515012880);深圳市自然科学基金基础研究专项资助项目(编号:JCYJ20230807141906014);深圳市龙岗区妇幼保健院科研启动基金资助项目(编号:Y2024004);遵义市科技计划资助项目[编号:遵市科合 HZ 字(2022)293 号]。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250922.1350.004

(2025-09-23)

神经通路。VTA 中的多巴胺能神经元在这一过程中扮演重要角色。研究发现,麻醉药物可能通过影响 VTA 多巴胺能神经元的活动,改变多巴胺的释放,进而调控意识状态<sup>[9]</sup>。目前,关于全身麻醉药物对 VTA 神经元的直接作用以及 VTA 与其他脑区在全身麻醉状态下的神经环路交互机制,仍存在诸多未知。鉴于此,本文主要对 VTA 的结构和功能,VTA 参与吸入麻醉或静脉麻醉药物苏醒的机制做一简要综述。

## 1 VTA 的结构与功能概述

中脑腹侧被盖区位于中脑底部中线附近,主要分为以下部分:外侧臂旁色素核、旁黑质核、喙线状核、内侧束间核和尾部线性核。早在 1925 年,科研人员在大鼠体内首次发现了 VTA<sup>[10]</sup>。目前,针对 VTA 的区段划分方式以及命名规则尚未达成一致。通常情况下,VTA 可以划分为外侧亚区(lateral VTA)与内侧亚区(medial VTA)<sup>[11-12]</sup>。VTA 接收来自许多大脑区域的输入,例如内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)、中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)、外侧缰核(lateral habenular nucleus, LHb)、终纹床核(bed nucleus of the stria terminalis, BNST)、基底前脑(basal forebrain, BF)、导水管周围灰质(periaqueductal gray matter, PAG)、腹侧苍白球(ventral pallidum, VP),并将输出广泛发送到伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)、前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)、未确定带(zona incerta, ZI)等<sup>[13-17]</sup>。

VTA 中的大多数神经元是多巴胺能神经元,其中散布着少量的 GABA 能和谷氨酸能神经元。在 VTA 中,多巴胺能、GABA 能和谷氨酸能神经元接收来自不同大脑区域的神经元输入。多巴胺能神经元主要接收来自纹状体区域和苍白球的投射,而 GABA 能神经元主要接受外侧缰核和后脑核团的输入;谷氨酸能神经元则优先接收来自皮质区域的输入。一些 VTA 神经元可以共同释放多种神经递质,如 Faget L 等<sup>[18]</sup>利用单突触狂犬病追踪技术,发现 VTA 中同时表达囊泡谷氨酸转运体 2(vesicular glutamate transporter 2, Vglut2)和囊泡  $\gamma$ -氨基丁酸转运体(vesicular gamma-aminobutyric acid transporter, VGAT)的神经元(Vglut2+VGAT+)接收来自上丘、外侧下丘脑等脑区的输入,并通过共释放谷氨酸和 GABA 调控威胁相关行为(如逃跑或冻结)。除了神经递质外,VTA 神经元的活动还受到多种神经肽的调节,包括神经降压素、食欲素、强啡肽、促肾上腺皮质激素释放因子,这些神经递质、神经肽及其相应的受体调节 VTA 的功能<sup>[19-21]</sup>。作为大脑奖赏系统关键结构,VTA 通过释放多巴胺介导愉悦感和驱动行为。同时,VTA 参与学习与记忆过程,将特定刺激与奖赏建立联系<sup>[22]</sup>。在情感调节上也至关重要,其功能异常会引发抑郁、焦虑等情感障碍<sup>[3,23]</sup>。VTA 与运动控制相关脑区相连,调节运动的起始,还与药物成瘾、精神疾病等多种神经系统疾病的发生发展密切相关<sup>[24-25]</sup>。

VTA 还是大脑中关键的觉醒核团之一,其活性与睡眠-觉醒周期的调节密切相关<sup>[8,26]</sup>。越来越多的研究证实,VTA 通过调控神经递质释放(如多巴胺、谷氨酸)参与觉醒状态的维持,而 VTA-mPFC<sup>[14]</sup>、VTA-NAc<sup>[15]</sup>和 DRN-VTA<sup>[16]</sup>等神经回路进一步构成了睡眠-觉醒转换的核心调控网络。值得注意的是,全身麻醉与自然睡眠均以意识消失为特征,两者在

神经机制上存在潜在关联。研究发现,觉醒反应并非特定于某类全身麻醉剂——无论是吸入麻醉药还是静脉麻醉药,均能诱发由多脑区协同参与的觉醒调控过程。而 VTA 在这一过程中扮演关键角色,已有证据表明,其通过整合上行觉醒信号,参与了全身麻醉后的苏醒机制,揭示了 VTA 作为“觉醒枢纽”在生理睡眠与麻醉诱导意识消失/恢复中的双重调控价值<sup>[5,27]</sup>。

## 2 VTA 参与苏醒的吸入麻醉药物

### 2.1 异氟醚麻醉

经典研究证实,VTA 是调控吸入麻醉后苏醒过程的关键脑区。2014 年,Solt K 等<sup>[28]</sup>首次发现 VTA 在吸入麻醉后具有促进苏醒的作用。将电极放置于 VTA(最大电流为 120  $\mu$ A),对 VTA 实施电刺激,能让处于异氟醚麻醉状态下的大鼠苏醒过来,同时脑电图(electroencephalogram, EEG)监测到皮质处于激活状态。当刺激中脑的另一个多巴胺核-黑质时,全身麻醉状态以及脑电图功率所表现的觉醒状态都未发生改变,这提示在促进吸入麻醉后的苏醒进程中,VTA 发挥重要作用。另外,对 VTA 进行刺激是否会对麻醉诱导环节产生影响,需要进一步深入研究。光遗传学和化学遗传学是用于精准操控神经元活动的前沿技术。其中,光遗传学技术利用基因工程手段,将光敏蛋白导入特定神经元,通过特定波长的光刺激激活或抑制这些蛋白,从而快速、精准地调控神经元的电活动<sup>[29]</sup>。而化学遗传技术则通过基因编辑使神经元表达人工改造的受体,这些受体仅能被特定的化学配体激活,进而调控神经元的兴奋性或神经递质释放<sup>[30]</sup>。基于这些技术,诸多关于 VTA 功能的研究得以深入开展。例如,Taylor NE 等<sup>[31]</sup>运用光遗传学技术激活 VTA,能在持续异氟醚麻醉状态下,诱导大脑皮层脑电活动激活,促进翻正反射恢复。而且这种效应可通过预先使用 D1 受体拮抗剂处理而减弱,这说明 VTA 在吸入麻醉的苏醒过程中发挥着关键作用。2019 年,Yin L 等<sup>[32]</sup>的研究发现,利用光遗传学或化学遗传学技术激活 VTA GABA 能神经元,会诱导脑电皮质抑制,在异氟醚麻醉维持阶段提升爆发抑制(burst-suppression ratio, BSR),缩短诱导时间,同时延长苏醒时间。与之相反,若采用光遗传学或化学遗传学技术抑制 VTA GABA 能神经元,产生的效果则截然相反。该课题组的研究还表明,外侧下丘脑(lateral hypothalamus, LH)在一定程度上介导了吸入麻醉对 VTA GABA 能神经元的作用。2021 年,Bian TY 等<sup>[33]</sup>开展的 1 项研究显示,采用无创超声刺激 VTA,能够有效促进小鼠从异氟醚麻醉状态中苏醒,同时还延长了翻正反射消失(loss of righting reflex, LORR)的时间,提高了异氟醚的半数有效浓度(50% effective concentration, EC<sub>50</sub>)。这一发现有望用于调节全身麻醉患者的意识状态,甚至为昏迷等无意识状况的干预提供新思路。

研究发现了越来越多的 VTA 上游和下游靶点参与吸入麻醉的苏醒。2021 年,Wang D 等<sup>[34]</sup>针对外侧隔核(lateral septum, LS)GABA 能神经元-VTA 回路在睡眠及全身麻醉中的作用研究发现,光遗传学激活 LS GABA 能神经元可增加觉醒时间、减少非快速眼动睡眠时间,并缩短异氟醚麻醉后的苏醒时长。机制上,LS GABA 能神经元主要投射至 VTA 的 GABA 能中间神经元,通过释放 GABA 激活 VTA 神经元上的 GABA 受体,引发氯离子内流并抑制 VTA 抑制性中间神

经元的活动,进而解除对 VTA 多巴胺能神经元的抑制,促使多巴胺释放至前额叶皮质等觉醒相关脑区,增强中枢兴奋性以促进觉醒。该研究揭示了 LS GABA 能神经元通过“LS→VTA GABA 能中间神经元→VTA 多巴胺能神经元”的抑制性级联通路,实现对睡眠-觉醒周期及麻醉苏醒的精准调控,为解析中脑觉醒网络的协同机制提供了关键证据。Zhang SM 等<sup>[35]</sup>在研究中发现,VTA Glu 能神经元通过投射至 LS 的 GABA 能神经元形成 VTA Glu-LS 调控回路,在异氟醚麻醉进程中发挥双向调节作用:光遗传激活 VTA Glu 能神经元或直接刺激 VTA Glu-LS 通路时,既可通过谷氨酸兴奋 LS GABA 能神经元,使其释放 GABA 抑制中脑觉醒抑制性节点,延长麻醉诱导期所需的中枢抑制阈值;又能增强 LS GABA 能神经元对下游觉醒网络的激活效应,通过降低脑电爆发抑制(BSR)、促进皮层兴奋性,明显缩短麻醉苏醒时间。该机制的分子基础在于 VTA Glu 神经元通过释放谷氨酸激活 LS GABA 能神经元的  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体,使其以 GABA 为递质反向调控中脑-皮质觉醒环路的兴奋-抑制平衡,实现对吸入麻醉状态转换的精准调控。此外,研究人员运用光遗传技术激活 VTA-嗅结节多巴胺能(olfactory tubercle DAergic, OT DAergic)通路,结果显示,在小鼠异氟醚麻醉后,不仅加快了小鼠的苏醒,还促进了皮层觉醒。反之,采用化学遗传抑制 VTA-OT DAergic 通路,小鼠异氟醚麻醉后的复苏明显延缓,皮层觉醒也随之延迟。值得注意的是,无论是利用光遗传激活还是化学遗传抑制 VTA-OT DAergic 通路,都无法对小鼠异氟醚麻醉的诱导时间产生影响。由此可见,VTA-OT DAergic 通路在异氟醚麻醉后的复苏阶段发挥作用,却不参与异氟醚麻醉的诱导过程<sup>[36]</sup>。最近,1 篇研究睡眠和麻醉期间 BNST GABA 能神经元轴突末梢激活在 VTA 中的作用,该研究发现 VTA 中 BNST GABA 能轴突末端的光刺激可促进自然睡眠中的清醒和稳态麻醉中的苏醒<sup>[27]</sup>。

综上所述,VTA 作为异氟醚麻醉苏醒的关键脑区,其作用机制研究不断深入,从早期电刺激 VTA 促使麻醉大鼠苏醒的发现,到光遗传学技术证实激活 VTA 神经元可调控麻醉苏醒进程;从揭示 LS GABA 能神经元→VTA、VTA Glu→LS 等神经回路及 VTA-嗅结节多巴胺能通路参与苏醒调控,到无创超声刺激 VTA 及 BNST GABA 能轴突末梢激活 VTA 可促进苏醒的新发现,这些研究为麻醉精准调控及意识障碍干预提供了重要新思路。

## 2.2 七氟醚麻醉

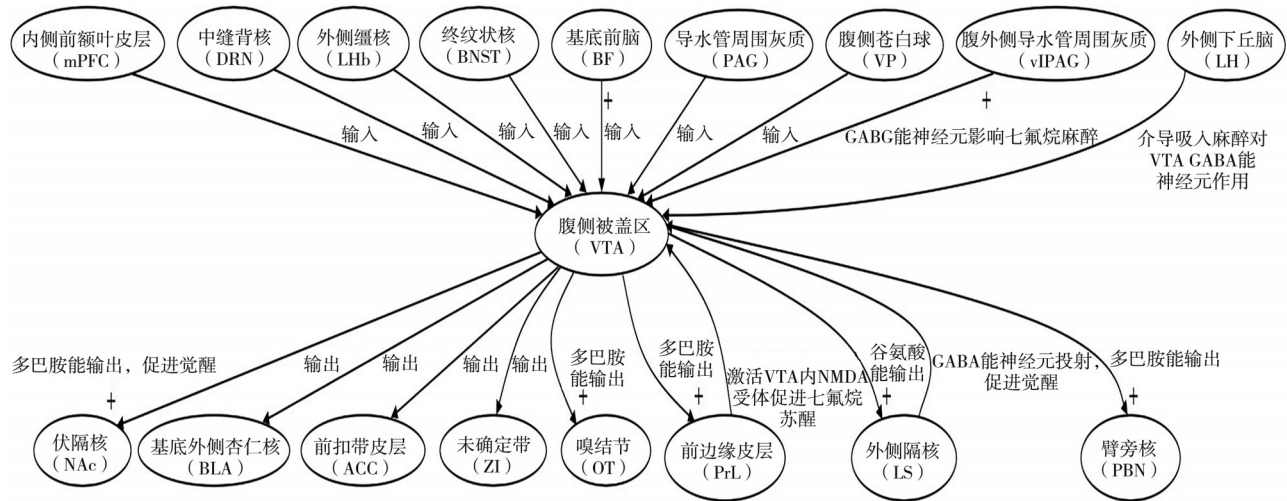
Wang H 等<sup>[37]</sup>发现,焦虑状态会降低 VTA DA 神经元的兴奋性,导致七氟醚麻醉后的苏醒过程延迟;而通过光遗传学技术刺激 VTA DA 神经元,能特异性恢复其兴奋性,进而加速麻醉苏醒。该机制可能与多巴胺系统对觉醒-睡眠周期的调控相关,即 VTA DA 神经元的激活可增强中脑边缘多巴胺能通路的活性,促进大脑从麻醉状态中觉醒,逆转因焦虑导致的苏醒延迟现象。除了七氟醚麻醉后的 VTA 调节外,与七氟醚麻醉后苏醒相关的 VTA 回路的研究也层出不穷。Gui H 等<sup>[6]</sup>研究了 VTA-NAc 投射在七氟醚麻醉中的作用,通过 c-Fos 染色和光纤钙信号技术发现 VTA DA 和 NAc 的活性在七氟醚诱导时下降,在七氟醚麻醉苏醒时恢复。光遗传学

或化学遗传学激活 VTA DA 或 VTA DA-NAc 可延长七氟醚诱导时间,加速苏醒,脑电图显示伴随皮层觉醒。此外,Song YP 等<sup>[38]</sup>研究表明,激活 VTA DA 前边缘皮层通路会延迟大鼠七氟醚诱导时间,并加快苏醒。前边缘皮层(prelimbic cortex, PrL)也向 VTA 投射,光遗传学或化学遗传学激活 PrL 锥体神经元 VTA 投射会延迟七氟醚诱导时间并促进苏醒,而在 VTA 中应用 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)拮抗剂可减弱这种作用。因此,PrL 与 VTA 之间的神经回路在调节七氟醚麻醉中发挥着作用。最近,Cao FY 等<sup>[5]</sup>也通过光遗传学激活和化学遗传学抑制后发现 PrL 神经元及其对 VTA 的投射促进七氟醚麻醉后苏醒,其中前边缘皮层锥体神经元 VTA 通路,通过激活 VTA 内的 NMDA 受体发挥作用。Guo YX 等<sup>[39]</sup>通过病毒示踪技术明确了腹外侧中脑导水管周围灰质(ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG)区 GABA 能神经元的下游核团为 VTA。随后,将光遗传病毒注射至 vlPAG,并在 VTA 植入激光装置,发现光遗传学激活 vlPAG-GABA→VTA 通路可明显缩短翻正反射恢复(righting reflex recovery, RORR)时间。

综上,VTA 神经元的活动及其相关的神经通路,包括多巴胺能的投射,在吸入麻醉药对意识消失和苏醒的影响中起着至关重要的作用。需要进一步地研究来阐明这些作用的具体机制,并探索麻醉期间调节 VTA 活性的潜在靶点见图 1。

## 3 VTA 参与苏醒的静脉麻醉药物

研究发现,电极位于非 VTA(内侧前脑束)的大鼠,在异丙酚麻醉下,刺激强度达到 110  $\mu$ A 时恢复了翻正反射,而植入 VTA 电极的大鼠也能通过电刺激恢复翻正反射,但所需刺激强度为(48  $\pm$  15)  $\mu$ A,这进一步提示 VTA 可能是觉醒相关神经回路的“关键枢纽”,其神经元对电刺激的反应阈值更低,从而以更能量输入实现麻醉苏醒<sup>[28]</sup>。有学者使用 6-羟基多巴胺(6-OHDA)选择性消融多巴胺能神经元,发现双侧 VTA 病变仅仅延长了异丙酚的恢复时间,却对其半数有效剂量(ED50 值)和异丙酚的起效时间没有影响,这提示 VTA 多巴胺能神经元参与了异丙酚麻醉后的苏醒过程<sup>[40]</sup>。2022 年,有研究人员将 VTA 选作靶标,构建了带有多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)敲减的腺相关病毒(rAAV-DAT-RNAi),探究了 DAT 在异丙酚全身麻醉下大鼠苏醒中的作用。结果证实,敲减 VTA 区域的 DAT,能够促进大鼠从丙泊酚麻醉中苏醒。该研究认为 VTA 区的 DAT 是通过调节细胞外多巴胺浓度来刺激 PFC 神经元,最终促使大鼠从异丙酚麻醉中苏醒<sup>[41]</sup>。此外,有研究表明,VTA 的深部脑刺激可以在右美托咪定和芬太尼诱导的无意识状态后,让机体恢复翻正反射,但在氯胺酮诱导的无意识状态下却无此效果。而且,多巴胺 D1 受体的拮抗作用会降低七氟醚和芬太尼作用后 VTA 刺激的效果,然而对右美托咪定作用后的刺激效果却没有影响<sup>[42]</sup>。研究人员运用化学遗传学和光遗传学方法,激活 VTA DA-臂旁核(parabrachial nucleus, PBN)通路,结果缩短了异丙酚麻醉的苏醒时间,而抑制该通路,则延长了苏醒时间。这表明 VTA DA-PBN 通路的激活能够促进异丙酚麻醉后的苏醒<sup>[43]</sup>。



注:输入,其他区域向 VTA 的投射(如前边缘皮层 PrL 向 VTA 的投射);输出, VTA 脑区向其他域的投射(如 VTA 向伏隔核 NAc 的投射);+,该神经回路促进全身麻醉后的苏醒时间

图 1 VTA 在吸入麻醉下的神经投射通路图

#### 4 结 语

VTA 是位于中脑的一个神经核团,主要由多巴胺能神经元组成,并与前脑多个区域相连。其功能主要涉及奖赏、动机、学习记忆和睡眠-觉醒等,近年来,随着对全身麻醉机制研究的不断深入,VTA 在全身麻醉尤其是苏醒过程中的关键作用逐渐凸显。在异氟醚麻醉中,VTA 对促进苏醒的作用明显。电刺激、光遗传学以及化学遗传学等多种技术手段的应用,证实了 VTA 中不同类型神经元和相关神经回路在这一过程中发挥作用。激活 VTA 促进异氟醚麻醉下的大鼠苏醒,且 VTA GABA 能神经元的激活或抑制分别会延长或缩短苏醒时间。同时,VTA 与其他脑区如外侧隔核 GABA 能神经元、谷氨酸能神经元之间的回路,也在异氟醚麻醉意识调控中发挥关键作用。VTA-NAc、VTA-PrL 等投射通路在七氟醚麻醉诱导和苏醒中起到重要作用,激活这些通路可延长诱导时间、加速实验动物麻醉后苏醒。在异丙酚麻醉下,植入 VTA 电极的大鼠能通过电刺激恢复翻正反射,使用 VTA 电极的大鼠因电极位置不同,恢复所需刺激电流有差异。且双侧 VTA 病变会延长异丙酚恢复时间,提示 VTA 多巴胺能神经元参与苏醒过程。敲减 VTA 区域 DAT 能促进大鼠苏醒,是通过调节细胞外多巴胺浓度刺激前额叶皮层神经元实现。此外,激活 VTADA-PBN 通路可促进异丙酚麻醉后苏醒,抑制则延长苏醒时间。

基于 VTA 作为觉醒神经环路核心节点的低刺激阈值特性,可通过深部脑刺激等微创技术靶向调控其多巴胺能神经元,实现麻醉后快速苏醒。该策略能缩短全麻患者苏醒时间,降低术后认知功能障碍、谵妄等并发症风险,特别适用于高龄、危重患者。结合光遗传或化学遗传技术,还可为个性化麻醉管理提供精准路径,对提升围术期安全性与医疗效率意义重大。

在不同药物作用下,VTA 多巴胺能、GABA 能和谷氨酸能神经元的电生理特性如何改变,神经递质的释放模式又有何差异,这些问题都亟待解答。同时,VTA 与其他脑区在不

同麻醉时长下神经环路的交互机制也远未明晰。长时间麻醉过程中,VTA 相关神经环路的动态变化规律,以及不同脑区对 VTA 反馈调节的时程变化等,都需要进一步的研究来揭示。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 刘胜平:独立完成数据库文献检索,撰写综述主题内容,绘制神经投射通路图;王海英:作为通信作者,指导综述写作思路,审阅全文并提出关键修改意见,批准最终投稿版本;魏义勇:提出综述主题及框架;张宇:协助校准专业术语表述

#### 参 考 文 献

- [1] Wu H, Wang S, Dai FB, et al. Research progress in the clinical application of inhaled anesthetic sevoflurane[J]. Med Gas Res, 2025, 15 (1):85-92.
- [2] Rivera Quiles C, Simmons SC, Dodson O, et al. Identification of a novel population of neuromedin S expressing neurons in the ventral tegmental area that promote morphine-elicited behavior[J]. J Neurosci, 2025, 45(13):e1662242025.
- [3] Pérez-Garci E, Pysanenko K, Rizzi G, et al. Binding of HCN channels to GABA<sub>B</sub> receptors in dopamine neurons of the VTA limits synaptic inhibition and prevents the development of anxiety[J]. Neurobiol Dis, 2025, 206:106831.
- [4] Barbano MF, Qi J, Chen E, et al. VTA glutamatergic projections to the nucleus accumbens suppress psychostimulant-seeking behavior[J]. Neuropsychopharmacology, 2024, 49(12):1905-1915.
- [5] Cao FY, Guo YX, Guo ST, et al. Pre- and limbic cortical pyramidal neurons to ventral tegmental area projections promotes arousal from sevoflurane anesthesia[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(3):e14675.
- [6] Gui H, Liu CX, He HF, et al. Dopaminergic projections from the ventral tegmental area to the nucleus accumbens modulate sevoflurane anesthesia in mice[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15:671473.
- [7] Hou G, Hao M, Duan J, et al. The formation and function of the VTA dopamine system[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7):3875.
- [8] Yu X, Li W, Ma Y, et al. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(1):106-119.

- [9] Eban-Rothschild A, Borniger JC, Rothschild G, et al. Arousal state-dependent alterations in VTA-GABAergic neuronal activity[J]. *eNeuro*, 2020, 7(2):ENEURO. 0356-19.2020.
- [10] Trutti AC, Mulder MJ, Hommel B, et al. Functional neuroanatomical review of the ventral tegmental area[J]. *Neuroimage*, 2019, 191: 258-268.
- [11] Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(2): 73-85.
- [12] Barker DJ, Root DH, Zhang SL, et al. Multiplexed neurochemical signaling by neurons of the ventral tegmental area[J]. *J Chem Neuroanat*, 2016, 73:33-42.
- [13] Cai J, Jiang YY, Xu YZ, et al. An excitatory projection from the basal forebrain to the ventral tegmental area that underlies anorexia-like phenotypes[J]. *Neuron*, 2024, 112(3):458-472.
- [14] Cai J, Tong QC. Anatomy and function of ventral tegmental area glutamate neurons[J]. *Front Neural Circuits*, 2022, 16:867053.
- [15] Chen DY, Shen L, Zhang YZ, et al. Chronic nicotine exposure elicits pain hypersensitivity through activation of dopaminergic projections to anterior cingulate cortex[J]. *Br J Anaesth*, 2024, 132(4):735-745.
- [16] Sias AC, Jafar Y, Goodpaster CM, et al. Dopamine projections to the basolateral amygdala drive the encoding of identity-specific reward memories[J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(4):728-736.
- [17] Wang XY, Zhang HQ, Tong K, et al. Glutamatergic projection from the ventral tegmental area to the zona incerta regulates fear response[J]. *Neuroscience*, 2024, 541:14-22.
- [18] Faget L, Osakada F, Duan JY, et al. Afferent inputs to neurotransmitter-defined cell types in the ventral tegmental area[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(12):2796-2808.
- [19] Yang QZ, Zhou F, Li A, et al. Neural substrates for the regulation of sleep and general anesthesia[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(1): 72-84.
- [20] Soden ME, Yee JX, Cuevas B, et al. Distinct encoding of reward and aversion by peptidergic BNST inputs to the VTA[J]. *Front Neural Circuits*, 2022, 16:918839.
- [21] Mohammadkhani A, Qiao M, Borgland SL. Distinct neuromodulatory effects of endogenous orexin and dynorphin corelease on projection-defined ventral tegmental dopamine neurons[J]. *J Neurosci*, 2024, 44(39):e0682242024.
- [22] Cox J, Witten IB. Striatal circuits for reward learning and decision-making[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(8):482-494.
- [23] Morris LS, Beltrán JM, Murrrough JW, et al. Cross-species dissection of the modular role of the ventral tegmental area in depressive disorders[J]. *Neuroscience*, 2025, 569:248-266.
- [24] Varela RB, Boschen SL, Yates N, et al. Anti-manic effect of deep brain stimulation of the ventral tegmental area in an animal model of *Mania* induced by methamphetamine[J]. *Bipolar Disord*, 2024, 26(4): 376-387.
- [25] Mahler SV, Brodnik ZD, Cox BM, et al. Chemogenetic manipulations of ventral tegmental area dopamine neurons reveal multifaceted roles in cocaine abuse[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(3):503-518.
- [26] Chowdhury S, Matsubara T, Miyazaki T, et al. GABA neurons in the ventral tegmental area regulate non-rapid eye movement sleep in mice[J]. *Elife*, 2019, 8:e44928.
- [27] Li MY, Li W, Liang SS, et al. BNST GABAergic neurons modulate wakefulness over sleep and anesthesia[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1):339.
- [28] Solt K, Van Dort CJ, Chemali JJ, et al. Electrical stimulation of the ventral tegmental area induces reanimation from general anesthesia[J]. *Anesthesiology*, 2014, 121(2):311-319.
- [29] Yang YY, Wu MZ, Wegener AJ, et al. Preparation and use of wireless reprogrammable multilateral optogenetic devices for behavioral neuroscience[J]. *Nat Protoc*, 2022, 17(4):1073-1096.
- [30] Ozawa A, Arakawa H. Chemogenetics drives paradigm change in the investigation of behavioral circuits and neural mechanisms underlying drug action[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 406:113234.
- [31] Taylor NE, Van Dort CJ, Kenny JD, et al. Optogenetic activation of dopamine neurons in the ventral tegmental area induces reanimation from general anesthesia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(45): 12826-12831.
- [32] Yin L, Li L, Deng J, et al. Optogenetic/chemogenetic activation of GABAergic neurons in the ventral tegmental area facilitates general anesthesia *via* projections to the lateral hypothalamus in mice[J]. *Front Neural Circuits*, 2019, 13:73.
- [33] Bian TY, Meng W, Qiu MH, et al. Noninvasive ultrasound stimulation of ventral tegmental area induces reanimation from general anesthesia in mice[J]. *Research(Wash D C)*, 2021, 2021:2674692.
- [34] Wang D, Guo QC, Zhou Y, et al. GABAergic neurons in the dorsal-intermediate lateral septum regulate sleep-wakefulness and anesthesia in mice[J]. *Anesthesiology*, 2021, 135(3):463-481.
- [35] Zhang SM, Zhang XX, Li HM, 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.
- [36] 杨波. 腹侧被盖区-嗅结节多巴胺能通路在麻醉-觉醒意识转换中的调控作用及机制研究[D]. 武汉:武汉大学, 2021.
- Yang B. Study on the regulatory role and mechanism of dopaminergic pathway from ventral tegmental area to olfactory tubercle in anesthesia-awakening consciousness transition[D]. Wuhan: Wuhan University, 2021.
- [37] Wang H, Yu L, Qin YJ, et al. Restoring VTA DA neurons excitability accelerates emergence from sevoflurane general anesthesia of anxiety state[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 565:21-28.
- [38] Song YP, Chu RT, Cao FY, et al. Dopaminergic neurons in the ventral tegmental-prelimbic pathway promote the emergence of rats from sevoflurane anesthesia[J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38(4):417-428.
- [39] Guo YX, Song YP, Cao FY, et al. Ventrolateral periaqueductal gray GABAergic neurons promote arousal of sevoflurane anesthesia through cortico-midbrain circuit[J]. *iScience*, 2023, 26(9):107486.
- [40] Zhou XL, Wang Y, Zhang CJ, et al. The role of dopaminergic VTA neurons in general anesthesia[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138187.
- [41] Zhang H, Yin JT, Jia L, et al. Effects of dopamine transporter in the ventral tegmental area on sleep recovery after propofol anesthesia in sleep-deprived rats[J]. *Sleep Med*, 2022, 100:269-279.
- [42] Vincent KF, Zhang ER, Cho AJ, et al. Electrical stimulation of the ventral tegmental area restores consciousness from sevoflurane-, dexmedetomidine-, and fentanyl-induced unconsciousness in rats[J]. *Brain Stimul*, 2024, 17(3):687-697.
- [43] Jia L, Yin JT, Liu TL, et al. Activation of ventral tegmental area dopaminergic neurons projecting to the parabrachial nucleus promotes emergence from propofol anesthesia in male rats[J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(8):2060-2074.

(收稿:2025-06-06;修回:2025-08-29;录用:2025-09-04)

(责任编辑:李青颖)

本文引用格式:

刘胜平,王海英,魏义勇,等. VTA参与全身麻醉苏醒机制的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(3):408-412.