

DOI: 10.13376/j.cbls/2024020

文章编号: 1004-0374(2024)02-0168-09

## 丙泊酚对创伤后应激障碍治疗作用的研究进展

魏子巍<sup>1</sup>, 陈凯<sup>1</sup>, 张梦煜<sup>1</sup>, 张丹伟<sup>2</sup>, 赵君瑜<sup>1</sup>, 于新琦<sup>1</sup>, 刘思雨<sup>1</sup>, 王佳<sup>1</sup>, 张维宁<sup>1\*</sup>

(1 江苏大学医学院, 镇江 212013; 2 镇江市精神卫生中心, 镇江 212013)

**摘要:** 丙泊酚作为一种广泛用于临床的短效静脉麻醉药, 其复杂的作用机制和多样的效应促使人们不断探索其更广泛的临床用途。丙泊酚通过抑制中枢神经系统产生镇静催眠的作用, 其遗忘效应有望改善焦虑状态, 逆转快感缺乏, 缓解抑郁症状, 并在治疗创伤后应激障碍方面发挥作用。本文介绍了丙泊酚的临床应用现状和创伤后应激障碍的发病机制, 综述了丙泊酚在创伤后应激障碍中的影响及可能的作用机制, 并探讨了丙泊酚作为一种新的治疗手段应用于创伤后应激障碍及其他神经精神疾病的可能性。

**关键词:** 丙泊酚; 创伤后应激障碍; 恐惧记忆; 神经环路

中图分类号: Q42; R395 文献标志码: A

## Research progress on the therapeutic effect of propofol on post-traumatic stress disorder

WEI Zi-Wei<sup>1</sup>, CHEN Kai<sup>1</sup>, ZHANG Meng-Yu<sup>1</sup>, ZHANG Dan-Wei<sup>2</sup>, ZHAO Jun-Yu<sup>1</sup>, YU Xin-Qi<sup>1</sup>, LIU Si-Yu<sup>1</sup>, WANG Jia<sup>1</sup>, ZHANG Wei-Ning<sup>1\*</sup>

(1 School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China;

2 Zhenjiang Mental Health Center, Zhenjiang 212013, China)

**Abstract:** Propofol is a commonly used intravenous anesthetic in clinical settings due to its short-acting nature. Its intricate mechanism of action and diverse effects have prompted extensive exploration of its broader clinical applications. Propofol effectively induces sedation and hypnosis by suppressing the central nervous system. Furthermore, it exhibits amnestic properties that can alleviate anxiety, reverse anhedonia, alleviate depressive symptoms, and potentially treat posttraumatic stress disorder. This study aims to introduce the clinical application of propofol and the potential pathogenesis of posttraumatic stress disorder. The impact of propofol on posttraumatic stress disorder and its plausible underlying mechanism are thoroughly examined. Additionally, the potential utilization of propofol as a novel therapeutic approach in managing posttraumatic stress disorder and other neuropsychiatric conditions is discussed.

**Key words:** propofol; posttraumatic stress disorder; fear memory; neural circuit

纵观人类历史, 医务人员一直在寻找导致意识丧失的药物, 期望在手术和治疗战争后遗症中帮助患者缓解症状。丙泊酚在过去 30 年里被广泛用于全身麻醉, 是目前世界上最常用的全麻诱导剂<sup>[1-3]</sup>。每年平均有 3 千万至 5 千万患者使用丙泊酚。丙泊酚已经大约在 10 亿例人类手术中使用, 其研发者也因研发出丙泊酚获得了 2018 年 Lasker 临床医学研究奖<sup>[3]</sup>。

丙泊酚具有良好的耐受性, 相较于其他全身麻

醉药, 其麻醉后效应较轻, 恶心、呕吐等副作用发生概率低, 这些优势奠定了其在各种临床应用中的稳固地位<sup>[4]</sup>。作为一种诱导和维持麻醉的静脉麻醉药物, 丙泊酚作用过程平稳, 并以镇静后令人愉快且不会增加心肺并发症的效果而闻名<sup>[5-7]</sup>。

收稿日期: 2023-09-26; 修回日期: 2023-11-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(81671053)

\*通信作者: E-mail: wnzhang@ujs.edu.cn

随着精准医学和循证医学的发展, 医务人员发现丙泊酚不仅具有麻醉作用, 还具有抗炎、抗氧化、调节免疫和抗血小板聚集等多种效应<sup>[8-9]</sup>。此外, 丙泊酚还对脑缺血再灌注损伤具有保护作用, 表明丙泊酚在临床治疗中也具有重大意义<sup>[10-11]</sup>。基础神经科学的研究发现, 丙泊酚在神经精神疾病的治疗中也具有重要作用, 例如丙泊酚能引起遗忘并抑制焦虑<sup>[12-13]</sup>, 对创伤经历导致的焦虑症, 如特定恐惧症或创伤和压力相关疾病以及创伤后应激障碍(post traumatic stress disorder, PTSD) 的治疗产生深远影响<sup>[14]</sup>。

治疗精神疾病的核心是调整与情绪记忆相关的负面思想和行为<sup>[15]</sup>。大量关于厌恶性恐惧条件反射习得的行为学研究证明丙泊酚在 2.0~2.5 mg/kg 剂量下能够产生遗忘效应, 抑制恐惧学习, 促进恐惧记忆的消退<sup>[16-18]</sup>。综上所述, 丙泊酚可能成为一种治疗 PTSD 的神经精神药物。因此, 探讨丙泊酚对 PTSD 的影响及其作用机制意义重大, 对更有效地利用丙泊酚改善 PTSD 患者生活也具有指导作用。

## 1 创伤后应激障碍

越来越多的社会挑战和压力也使 PTSD 成为人们关注的焦点。PTSD 是一种复杂的慢性精神障碍, 是指个体经历或目睹危及生命的事件, 如自然灾害、战争、强奸、家庭暴力、严重交通事故等后, 延迟出现并可能终身持续存在的身心障碍<sup>[19]</sup>。PTSD 具有病程长、发病率高、预后差等特点, PTSD 患者的临床症状不尽相同, 但都饱受折磨<sup>[20]</sup>。其临床特征包括创伤性再体验、回避和麻木、负面情绪与认知障碍、过度警觉等<sup>[14]</sup>, 部分患者表现为不自主情境闪回, 严重触景生情反应, 对情境记忆的夸张反应和恐惧消退受损, 学习缺陷和噩梦; 有些患者则会出现一些阴性症状, 如回避创伤有关事件、选择性遗忘、冷漠、麻木、注意力无法集中、情绪低落, 甚至出现抑郁症状<sup>[21]</sup>; 还有些患者则会对周边事物过度警惕, 易激惹、易焦虑<sup>[22-23]</sup>。

超过 90% 的人在一生中至少会经历一次严重创伤事件, 而经历一次极度创伤事件, 将极大增加患 PTSD 的风险<sup>[24]</sup>。全世界每年的 PTSD 患病率为 3%~4%, 在高暴露于创伤的人群中, 其患病率增加到 15% 以上<sup>[25]</sup>。值得注意的是, 目前尚无可以预测 PTSD 的临床指标, 且其干预手段特别是药物干预手段仍较为匮乏。与安慰剂相比, PTSD 药物治疗的效应量较低, 甚至不如心理治疗, 很少有药物

被证明对治疗 PTSD 有效, 导致这一结果的关键因素是对 PTSD 神经机制的理解过于片面<sup>[25]</sup>。在过去的 20 年里, 只有帕罗西汀和舍曲林被批准用于治疗 PTSD, 但这两种药物都显示出有限的疗效<sup>[26-27]</sup>。当针对那些有早期症状的人进行干预时, 简短的、以创伤为重点的认知行为干预可以减轻症状的严重程度。然而, 非针对性的干预措施(包括心理教育、心理汇报、个人和团体咨询)、基于认知行为治疗的方案和基于协作护理的方法在很大程度上都是无效的<sup>[28]</sup>。

PTSD 发病机制十分复杂, 涵盖以下几个方面: 一是 PTSD 患者神经系统的结构和组织具有易感性; 二是神经内分泌功能紊乱; 三是脑内的记忆系统紊乱; 四是中枢神经系统的突触可塑性<sup>[29]</sup>。

从神经解剖上看, 与哺乳动物“恐惧”和“威胁”相关的行为及其背后的神经环路, 如杏仁核-海马体-内侧前额皮质环路, 是行为神经科学中最广为人知的。基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA) 提供情感输入, 几十年来对多种物种(包括啮齿动物、非人类灵长类动物和人类)的杏仁核下游通路的研究结果表明, 杏仁核中央-内侧分支内神经元的轴突投射导致了许多“恐惧”和“恐慌”反射, 这些反射在创伤性线索诱导或触发诱导的恐慌反应中被观察到<sup>[30]</sup>。情绪及记忆的调节依赖于海马的整合, 腹侧海马(ventral hippocampus, vHPC)更是调控情境恐惧的关键部位。前额叶皮层在情境记忆中也发挥重要作用。与 PTSD 相关的脑区, 如海马体、杏仁核、前扣带皮层和岛叶皮质都与睡眠障碍有关, 这些大脑区域被认为是导致 PTSD 患者在现实或噩梦中复现创伤事件的原因, 也是维持高度警觉状态的原因<sup>[31]</sup>, 但这些脑区之间的环路机制仍有待进一步研究。

PTSD 患者的下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA) 轴存在异常调节。PTSD 患者的促肾上腺皮质激素和皮质醇的基线水平在某种程度上是可变的, 但多项研究已经确定了 PTSD 相关的垂体和肾上腺激素水平对 HPA 反馈的超敏反应<sup>[32]</sup>。炎症在慢性精神和身体疾病的病理生理学中发挥着重要的作用, 免疫信号有助于调节 HPA 轴和其他神经生物学过程。暴露于创伤和压力事件, 包括引发恐惧和焦虑的刺激会导致 HPA 轴的反应性、免疫系统的激活和促炎细胞因子的释放。随着时间的推移和持续暴露于压力源, HPA 和免疫功能都出现失调<sup>[33]</sup>。PTSD 患者的白细胞介素-1 $\beta$

(interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 水平升高，并与疾病持续时间呈正相关<sup>[34]</sup>。

PTSD 患者脑内的记忆系统紊乱主要是恐惧记忆的紊乱，恐惧记忆的过度加工或消退障碍是 PTSD 的重要病理基础。大脑恐惧记忆的过度重复或消退障碍导致过度应激以及情境恐惧记忆的泛化，从而导致 PTSD<sup>[24]</sup>。此外，海马区神经功能受损以及神经元突触可塑性的下调也可能是 PTSD 病理生理的主要机制之一。

## 2 丙泊酚及其调控创伤后应激障碍的可能机制

丙泊酚是由苏格兰兽医 John Baird Glen 于 20 世纪 70 年代研发的一种烷基酚类短效静脉麻醉药，其化学名为 2,6- 双异丙基苯酚，分子式为 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O，是  $\gamma$ - 氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 受体激动剂和 N- 甲基 -D- 天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 拮抗剂<sup>[35]</sup>。

丙泊酚化学结构简单，但其药理功能及作用广泛，在其他领域也有广泛的临床应用潜能。临幊上已证实丙泊酚能抑制氧自由基的产生或拮抗其氧化效应，并且对缺血再灌注损伤具有预防或治疗作用。丙泊酚可通过调节脊髓背角神经元含 NR2B (NMDA receptor subtype 2B) 的 NMDA 受体和细胞外信号调节激酶 1 和 2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 途径对炎性疼痛产生预防性镇痛作用<sup>[36]</sup>；通过上调锰超氧化物歧化酶的表达来保护热应激损伤的细胞<sup>[37]</sup>，有效减少氧化应激对细胞的直接或间接损害；通过上调 GABA 能神经元中氯化钾共转运蛋白 2 的表达，发挥神经保护功能<sup>[38]</sup>。

丙泊酚广泛的临床应用潜能与其复杂的作用机制紧密相关，特别是其对 PTSD 治疗作用的机制广泛而复杂（图 1）。丙泊酚通过直接或间接激活 GABA 受体来促进长时程抑制 (long-term depression, LTD)；通过谷氨酸能系统抑制 NMDA 受体来损坏长时程增强 (long-term potentiation, LTP)<sup>[35]</sup>；通过损坏突触可塑性影响记忆<sup>[39]</sup>；通过去甲肾上腺素能系统影响情绪记忆再巩固<sup>[15]</sup>。这些都是丙泊酚对 PTSD 调控的潜在机制。

### 2.1 丙泊酚对 GABA 能的影响

GABA 是大脑中最重要的抑制性神经递质，GABA 能系统的调控被认为是丙泊酚产生作用的可能机制之一。在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中 GABA 受体分为 A、B、C 三种类型，GABA<sub>A</sub>

受体是最早表达和分布最广泛的，主要存在于海马体、前额叶皮层和纹状体<sup>[40-41]</sup>。GABA<sub>A</sub> 受体由嵌在神经元细胞膜上的 5 个亚基组成，在中心形成直径为 0.5 mm 的 GABA 门控 Cl<sup>-</sup> 通道。当 GABA 与 GABA<sub>A</sub> 受体结合时，突触后膜的 Cl<sup>-</sup> 通道打开，Cl<sup>-</sup> 通过浓度梯度进入细胞，电位增加产生超极化，进而引起神经元抑制<sup>[42-43]</sup>。含有  $\alpha$ 5 亚基的 GABA<sub>A</sub> 受体可能对丙泊酚的遗忘效应至关重要<sup>[44]</sup>，这种特殊的亚型占 GABA<sub>A</sub> 受体的 25%，且在海马 CA-1 区域高表达<sup>[45]</sup>。丙泊酚通过抑制海马 GABA<sub>A</sub> 受体  $\alpha$ 5 亚单位表达，实现抗 PTSD 作用<sup>[46]</sup>。

GABA 能系统在恐惧消退中的作用与前额叶皮层、杏仁核密切相关。在背侧丘脑核或内侧前额叶皮层抑制 GABA<sub>A</sub> 会加速恐惧消退<sup>[47]</sup>。丙泊酚是 GABA<sub>A</sub> 受体的关键激动剂，丘脑中背核或内侧前额叶皮层 GABA<sub>A</sub> 受体的激活是恐惧消退障碍的机制之一<sup>[2]</sup>。丙泊酚通过作用于杏仁核 GABA<sub>A</sub> 受体阻断 BLA 与海马之间的神经环路连接，导致海马区神经功能受到抑制，从而产生遗忘作用<sup>[48]</sup>。

### 2.2 丙泊酚对谷氨酸能的影响

谷氨酸是大脑中主要的兴奋性神经递质，具有不同亚基的离子型谷氨酸 NMDA 受体在调节学习和记忆中起着至关重要的作用<sup>[29]</sup>。PTSD 的发生与 NMDA 受体密切相关，激活 NMDA 受体可增加 PTSD 患病风险<sup>[49]</sup>。因此，丙泊酚发挥抗 PTSD 作用也可能是通过拮抗 NMDA 受体。NMDA 受体是一种谷氨酸门控离子通道，由 NR1 (NMDA receptor subtype 1)、NR2A-2D 和 NR3A-3B 亚基组成。NR1 亚基是 NMDA 受体的重要组成部分，而 NR2 亚基，尤其是 NR2A 和 NR2B，主要在成年大鼠海马中发挥调节受体的功能<sup>[35]</sup>。NR2B 亚基对大脑功能至关重要，包括对突触可塑性、基因转录、神经元存活和认知功能的影响<sup>[50]</sup>。丙泊酚选择性地诱导背侧海马中突触外 NR2B 表达的长期增加，并伴随着下游环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 信号通路的失活，诱导记忆缺陷，有助于促进 PTSD 患者负面记忆的消退，从而达到治疗 PTSD 的目的<sup>[8]</sup>。

大脑中学习和记忆正常功能的维持需要兴奋性神经递质谷氨酸和抑制性神经递质 GABA 之间的神经元传递平衡。谷氨酸能的减少或 GABA 能的增加都会导致学习和记忆障碍<sup>[51]</sup>。

### 2.3 丙泊酚对突触可塑性的影响

恐惧消退训练中突触可塑性的破坏可能是丙泊

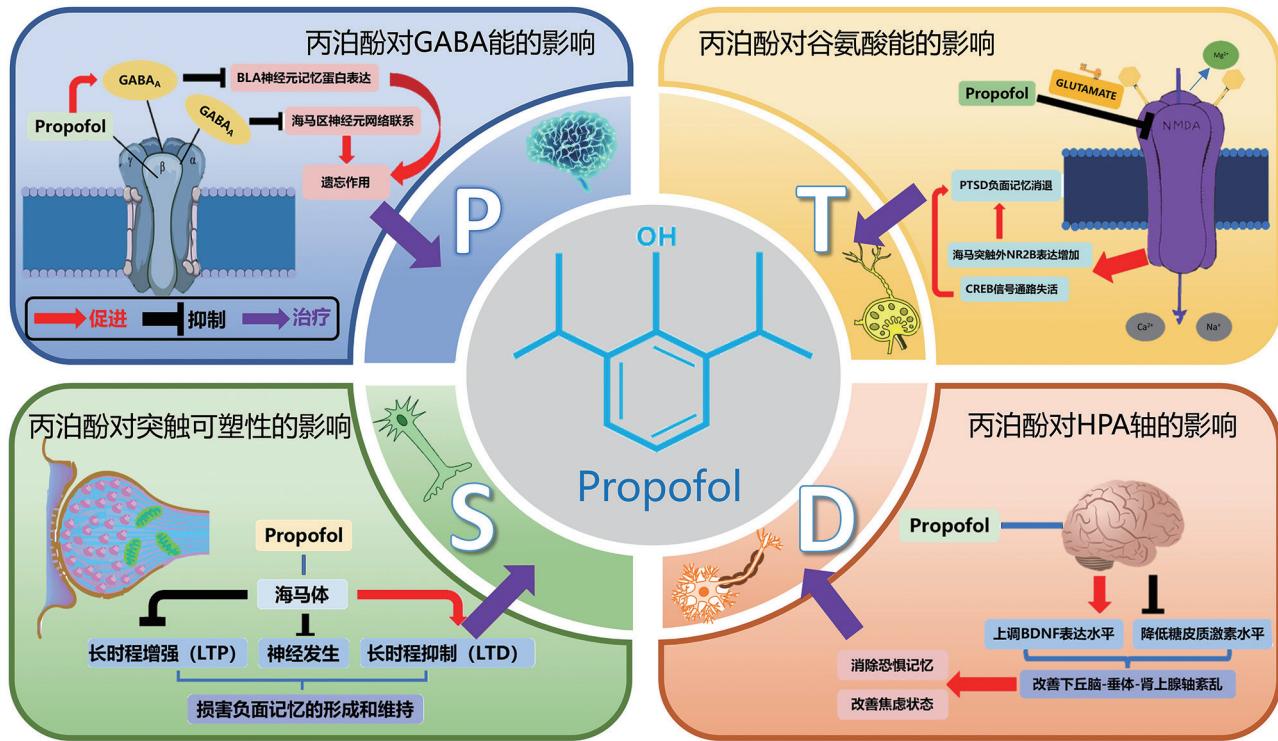


图1 丙泊酚对创伤后应激障碍治疗作用的机制

酚诱发恐惧消退的另一机制。突触可塑性受损包括 LTP 和 LTD, 被认为可能是学习记忆的重要机制<sup>[52]</sup>。PTSD 患者的海马区神经功能受损以及神经元突触可塑性的下调是 PTSD 病理生理的主要机制<sup>[53]</sup>。丙泊酚可通过 GABA<sub>A</sub> 受体介导抑制海马 CA-1 区 LTP<sup>[54]</sup>。一项人体正电子发射断层扫描研究发现, 在丙泊酚注射过程中海马糖代谢降低, 功能磁共振成像实验显示在连续注射亚麻醉剂量丙泊酚的情况下, 编码情绪图片时, 海马活动受到抑制<sup>[55]</sup>。

病理性恐惧记忆增强是 PTSD 的核心症状, 而条件性恐惧记忆在海马突触可塑性受损时则会被明显增强<sup>[41]</sup>。丙泊酚作用于杏仁核或海马这两个与恐惧记忆高度相关的脑区中不同的神经递质, 从而减弱恐惧等负面记忆的维持和巩固<sup>[56]</sup>。丙泊酚不仅能抑制 NMDA 受体介导的 ERK 磷酸化, 还能抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的活化, 影响 LTP 的形成和维持, 从而产生遗忘效应<sup>[57]</sup>。

#### 2.4 丙泊酚对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响

HPA 轴的失调被认为与早期逆境或成年期压力导致的精神疾病密切相关<sup>[32]</sup>。PTSD 患者 HPA 轴过度兴奋导致血清糖皮质激素水平 (鼠类为皮质酮) 升高。海马中糖皮质激素受体表达的增加与恐惧记

忆的保留直接相关。大多数 PTSD 患者的海马组织由于细胞营养不良而变小<sup>[25]</sup>, 这导致海马区神经元更脆弱且更容易受到相关损伤机制的破坏<sup>[58]</sup>, 导致海马组织神经元结构和功能受损, 从而导致恐惧、焦虑等 PTSD 症状<sup>[32]</sup>。海马体和杏仁核是 HPA 轴的调控中心, 在基础调节和 HPA 轴负反馈中起主要作用。海马体是大脑中与情绪相关的脑区, 其中含有高水平的糖皮质激素受体和谷氨酸, 它的激活主要引起 HPA 轴的负反馈, 从而减少皮质酮的释放<sup>[58]</sup>。海马组织中脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 表达水平降低, 加剧 PTSD 症状<sup>[59]</sup>。BDNF 是一种主要在神经元中合成的蛋白质, 在神经元细胞的存活、分化、生化和发育中起着重要作用<sup>[60]</sup>。丙泊酚可上调 PTSD 患者海马组织中 BDNF 及其特异性受体 TrkB (tyrosine kinase receptor B) 的水平, 调节 HPA 轴紊乱状况<sup>[61]</sup>。同时, 丙泊酚可显著降低 PTSD 大鼠的血清皮质酮水平, 促进大鼠恐惧等负面记忆的消退<sup>[62]</sup>。丙泊酚作用于恐惧记忆系统的另一种潜在机制可能是通过影响去甲肾上腺素能系统<sup>[63]</sup>。蓝斑 (locus coeruleus, LC) 释放去甲肾上腺素并参与条件性恐惧反射学习, 从而调节恐惧消退这一过程<sup>[16]</sup>。啮齿类动物的体内记录显示, 丙泊酚抑制 LC 的自发放电, 损害恐惧

条件记忆的再巩固<sup>[15]</sup>。

丙泊酚具有多样的效应及复杂的作用机制(表1),但其对PTSD恐惧记忆的影响的相关研究尚不完善,关于其作用机制的假设仍存在一些争议。因此,丙泊酚在神经精神领域的研究还有待进一步深入。我们期望丙泊酚能够在不久后的将来应用于PTSD及其他临床神经精神疾病的治疗。

### 3 丙泊酚调控创伤后应激障碍的研究现状

对PTSD发病机制的了解多依赖于在啮齿动物模型中进行的临床前研究<sup>[64]</sup>。巴浦洛夫条件恐惧反射实验可以模拟PTSD的回避症状和高度警觉性,常用于PTSD动物模型的构建<sup>[29]</sup>。单次延长应激(single prolonged stress, SPS)也是一种广泛应用于PTSD模型建立的范式。SPS诱导的大鼠模型模拟了PTSD样症状,如焦虑、抑郁、易怒、警觉、缺乏学习能力和记忆缺陷等<sup>[21]</sup>。在SPS范式的基础上联合足底电击建立大鼠PTSD模型能产生比单纯SPS应激更好的效果,更能模拟PTSD的核心症状<sup>[65]</sup>。

情境恐惧的泛化是PTSD的核心症状之一,医务人员试图通过控制和调节恐惧泛化,为PTSD患者提供预防或逆转情境恐惧泛化的新策略<sup>[66]</sup>。丙泊酚已被证明对记忆功能存在一定的阻断作用,因此,丙泊酚有望发挥其遗忘作用,促进恐惧记忆的消退,从而成为那些遭遇痛苦经历、在日常生活中过度应激的PTSD患者的新选择。丙泊酚有助于PTSD大鼠恐惧等负面记忆的消退,能够缓解PTSD大鼠的焦虑状态。丙泊酚对PTSD的调控可以损害海马依赖的恐惧记忆的巩固<sup>[67]</sup>。海马突触可塑性参与学习、记忆功能的形成与传递,是认知功能的基础神经结构。海马突触可塑性改变与病理性恐惧记忆的形成密切相关。丙泊酚能够增强海马CA3-CA1区突触可塑性,增强海马区成年神经发生<sup>[68]</sup>,改善大鼠的记忆状态,促进负面记忆的遗忘,缓解PTSD大鼠

的焦虑状态以及恐惧症状,从而起到治疗PTSD的效果。

丙泊酚通过海马体突触可塑性参与神经环路的调节,而海马体作为恐惧相关神经环路中的关键部位,在分子层面对下游脑区产生至关重要的影响并通过行为学表现出来。在行为学调控上,杏仁核是调节恐惧和压力的关键结构,BLA的活动负责啮齿类动物和人类强烈的情感刺激,杏仁核活动的功能障碍是各种焦虑症的共同特征,杏仁核的激活与PTSD的症状呈正相关<sup>[69]</sup>。抑郁、焦虑和PTSD等情感障碍的特征是对情感记忆的调节受损,而海马和BLA之间的神经环路连接受损则是导致情感记忆调节受损的主要原因<sup>[70]</sup>,这可能是导致PTSD的原因之一。

在神经科学领域,光遗传学和化学遗传学更多地应用于操纵神经环路,控制特定的神经元<sup>[71]</sup>。随着化学遗传学技术与光遗传学技术的发展和成熟,利用这些新技术有望对与PTSD相关的神经环路进行更深入的研究。利用化学遗传学技术和光遗传技术可以对前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)、BLA、vHPC以及背侧海马(dorsal hippocampus, dHPC)进行调控。ACC-vHPC的神经投射介导了情境恐惧的泛化,ACC-dHPC则参与恐惧记忆的表达<sup>[66]</sup>,而ACC-BLA的投射则在调控焦虑样行为中发挥重要作用。若能将化学遗传学技术与光遗传学技术在神经环路中的应用和丙泊酚治疗相结合可能会产生更好的治疗PTSD的效果。

使用丙泊酚可以产生良好的感觉和欣快状态,从一般的幸福感和压力缓解到兴高采烈。但不幸的是,丙泊酚的使用仍存在潜在弊端。也许正是因为丙泊酚这种令人愉悦的效果,使得其被越来越多地滥用。丙泊酚会引起依赖,尽管身体依赖很少见,但心理依赖却是一个重要的现象<sup>[5]</sup>。丙泊酚的滥用也可能导致神经精神障碍,长期注射丙泊酚反而可能会诱发抑郁、焦虑、情绪低落等<sup>[72-73]</sup>,这与期望

表1 丙泊酚的作用及潜在机制

作用	潜在机制
遗忘效应	作用于海马和杏仁核GABA <sub>A</sub> 受体,阻断杏仁核与海马之间的神经环路连接 <sup>[48]</sup> ;通过谷氨酸能系统拮抗NMDA受体,影响突触可塑性,促进LTD,损坏LTP <sup>[35]</sup> ;上调海马中BDNF水平,调节HPA轴紊乱情况 <sup>[61]</sup>
麻醉镇静催眠、抗癫痫	影响GABA <sub>A</sub> 受体α5亚单位功能 <sup>[46]</sup>
镇痛	通过调节脊髓背角神经元含NR2B的NMDA受体和ERK1/2途径对炎性疼痛产生预防性镇痛作用 <sup>[36]</sup>
抗炎	调节巨噬细胞 <sup>[33]</sup>
神经保护	上调GABA能神经元中氯化钾共转运蛋白2的表达来发挥神经保护功能 <sup>[38]</sup>

相反。除此之外, 长期使用丙泊酚可能会导致一些副作用, 包括注射时疼痛、丙泊酚输液综合征、低血压、过敏反应、呼吸和循环抑制和高脂血症等<sup>[74]</sup>。因此, 控制丙泊酚的滥用, 使其发挥最优的临床治疗作用, 需要跨学科和部门的合作和创新, 这需要上级管理部门和医疗单位共同应对。

#### 4 展望

根据作用原理的不同, 临幊上常用的麻醉药和镇静剂分为两种, 一种与 GABA 受体结合, 另一种与 NMDA 受体结合。GABA 结合剂包括丙泊酚、依托咪酯、水合氯醛和挥发性气体麻醉剂七氟烷等, NMDA 结合剂包括氧化亚氮和氯胺酮<sup>[75]</sup>。由于麻醉药类别及其作用机制的不同, 可能产生不同的效应。因此, 判断丙泊酚能否作为一种安全有效的治疗 PTSD 的手段还有待进一步研究。

丙泊酚通过作用于大脑中最重要的抑制性神经递质 GABA 抑制 CNS 从而产生全身麻醉和镇静催眠的作用, 其效果好、副作用低, 因此在临幊上得到了广泛的应用。医务人员也逐渐发现丙泊酚除具有镇痛作用外, 还具有抗炎、脑保护等多种效应。但丙泊酚发挥遗忘效应, 改善焦虑状态, 缓解抑郁症状的作用应用于治疗神经精神疾病, 如 PTSD 和抑郁症少见报道。这或许是因为丙泊酚的给药时间和给药剂量的研究尚未取得突破性的成果, 又或者是因为到目前为止尚没有合适的 PTSD 动物模型可以完全符合核心症状的所有要求, 这些模型不能准确地反映焦虑和抑郁的复杂性。实验设计和方法的不一致可能导致冲突或不确定的结果, 从而导致缺乏对 PTSD 的有效治疗。

在围手术期临幊经验中, 丙泊酚可以在不危及生命的情况下实现焦虑消退<sup>[16]</sup>。在麻醉剂量即 2.0~2.5 mg/kg 下, 丙泊酚也会引起遗忘并抑制焦虑、损害记忆的巩固, 导致记忆的形成受损<sup>[12]</sup>。然而, 有研究认为丙泊酚能够加强记忆形成, 如增强恐惧学习<sup>[76]</sup>。一项研究表明, 丙泊酚在 PTSD 大鼠模型中诱导了持久的创伤记忆增强和焦虑效应<sup>[77]</sup>。这种矛盾结果的出现可能与丙泊酚给药剂量和时间、使用的模型以及行为学测试方法和测试时间点的差异有关<sup>[77]</sup>。因此, 探寻丙泊酚合适的给药时间以及合适的给药剂量, 将为其抑制负面情绪的过度记忆以及缓解 PTSD 产生深远影响。

这些不确定的因素都是丙泊酚能否作为一种新的手段治疗 PTSD 将要面对的挑战。为了应对复杂

的挑战, 探索丙泊酚在 PTSD 临幊应用中的新手段, 包括使用患者来源的细胞, 以及整合遗传和环境因素显得尤为重要。先进的技术, 如光遗传学、化学遗传学和神经影像学, 也可能以革命性方式提高临幊前模型的适用性<sup>[78]</sup>。此外, 研究人员发现右美托咪定是一种有效的  $\alpha_2$ -肾上腺素能受体激动剂, 具有高选择性。右美托咪定也具有抗氧化和抗凋亡活性, 可通过上调星形胶质细胞 BDNF 表达产生神经保护作用。右美托咪定和丙泊酚联合使用比单独使用丙泊酚具有更高的抗氧化和抗炎作用<sup>[79]</sup>。因此, 未来可以考虑丙泊酚与右美托咪定等其他药物联合使用治疗 PTSD。

意识的神经基础是神经科学研究的最大挑战之一。丙泊酚被广泛用于基础神经科学研究, 将帮助我们更好地理解意识、记忆和学习。在丙泊酚作为神经精神疾病治疗药物应用到临幊之前, 还有一系列问题有待解决, 特别是给药剂量仍有争议, 给药剂量不同可能导致阻断或增强记忆两种不同的结果。希望随着药理学、麻醉学以及神经精神学的发展, 这些问题都能被逐一攻克, 使丙泊酚能为治疗 PTSD 和抑郁症提供更先进的手段和技术, 利用技术的力量推动发展和变革, 促进整个神经精神领域的发展, 造福更多的患者。

#### [参 考 文 献]

- [1] Zhu XN, Li J, Qiu GL, et al. Propofol exerts anti-anhedonia effects via inhibiting the dopamine transporter. *Neuron*, 2023, 111: 1626-36.e6
- [2] Qing X, Xu YL, Liu H, et al. The influence of anesthesia and surgery on fear extinction. *Neurosci Lett*, 2022, 766: 136347
- [3] Walsh CT. Propofol: milk of amnesia. *Cell*, 2018, 175: 10-3
- [4] Nyssen P, Franck T, Serteyn D, et al. Propofol metabolites and derivatives inhibit the oxidant activities of neutrophils and myeloperoxidase. *Free Radic Biol Med*, 2022, 191: 164-75
- [5] Matus H, Kvolik S, Rakipovic A, et al. Bispectral index monitoring and observer rating scale correlate with dreaming during propofol anesthesia for gastrointestinal endoscopies. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 58: 62
- [6] Wang D, Chen C, Chen J, et al. The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *PLoS One*, 2013, 8: e53311
- [7] Becker EJ, Faiz A, van den Berge M, et al. Bronchial gene expression signature associated with rate of subsequent FEV1 decline in individuals with and at risk of COPD. *Thorax*, 2022, 77: 31-9
- [8] Liu H, Chen B, Guo B, et al. Postconditioning with

- sevoflurane or propofol alleviates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation but exerts dissimilar effects on the NR2B subunit and cognition. *Mol Neurobiol*, 2021, 58: 4251-67
- [9] Qiu Q, Choi SW, Wong SS, et al. Effects of intra-operative maintenance of general anaesthesia with propofol on postoperative pain outcomes - a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*, 2016, 71: 1222-33
- [10] Zhao A, Jin H, Fan G, et al. Inhibition of the expression of *rgs-3* alleviates propofol-induced decline in learning and memory in *Caenorhabditis elegans*. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29: 306-16
- [11] Nagata I, Sasaki M, Miyazaki T, et al. Subanesthetic dose of propofol activates the reward system in rats. *Anesth Analg*, 2022, 135: 414-26
- [12] Xu ZL, Chen G, Liu X, et al. Effects of ginsenosides on memory impairment in propofol-anesthetized rats. *Bioengineered*, 2022, 13: 617-23
- [13] Jia LJ, Tang P, Brandon NR, et al. Effects of propofol general anesthesia on olfactory relearning. *Sci Rep*, 2016, 6: 33538
- [14] Stubley J. Complex post-traumatic stress disorder[M]// Gibbons R, O'Reilly J. Seminars in the psychotherapies. Cambridge: Cambridge University Press, 2021: 207-20
- [15] Galarza Vallejo A, Kroes MCW, Rey E, et al. Propofol-induced deep sedation reduces emotional episodic memory reconsolidation in humans. *Sci Adv*, 2019, 5: eaav3801
- [16] Vogt KM, Pryor KO. Anesthesia and the neurobiology of fear and posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2022, 35: 593-9
- [17] Pain L, Angst MJ, LeGourrier L, et al. Effect of a nonsedative dose of propofol on memory for aversively loaded information in rats. *Anesthesiology*, 2002, 97: 447-53
- [18] Petrik D, Lagace DC, Eisch AJ. The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: are we mistaking the scaffolding for the building? *Neuropharmacology*, 2012, 62: 21-34
- [19] Wang J, Gao F, Cui S, et al. Utility of 7,8-dihydroxyflavone in preventing astrocytic and synaptic deficits in the hippocampus elicited by PTSD. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106079
- [20] Bremner JD, Hoffman M, Afzal N, et al. The environment contributes more than genetics to smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder (PTSD). *J Psychiatr Res*, 2021, 137: 579-88
- [21] Xi K, Huang X, Liu T, et al. Translational relevance of behavioral, neural, and electroencephalographic profiles in a mouse model of post-traumatic stress disorder. *Neurobiol Stress*, 2021, 15: 100391
- [22] Waltman SH, Shearer D, Moore BA. Management of post-traumatic nightmares: a review of pharmacologic and nonpharmacologic treatments since 2013. *Curr Psychiatry Rep*, 2018, 20: 108
- [23] Ressler KJ, Berretta S, Bolshakov VY, et al. Post-traumatic stress disorder: clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18: 273-88
- [24] Yabuki Y, Fukunaga K. Clinical therapeutic strategy and neuronal mechanism underlying post-traumatic stress disorder (PTSD). *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3614
- [25] Richter-Levin G, Stork O, Schmidt MV. Animal models of PTSD: a challenge to be met. *Mol Psychiatry*, 2018, 24: 1135-56
- [26] Vermetten E, Passie T, van Schagen A, et al. Reviewing the potential of psychedelics for the treatment of PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 23: 385-400
- [27] Cano GH, Dean J, Abreu SP, et al. Key characteristics and development of psychoceuticals: a review. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 15777
- [28] Bisson JI, Cosgrove S, Lewis C, et al. Post-traumatic stress disorder. *BMJ*, 2015, 351: h6161
- [29] Zhou YG, Shang ZL, Zhang F, et al. PTSD: past, present and future implications for China. *Chin J Traumatol*, 2021, 24: 187-208
- [30] Rogan MT, Stäubli UV, LeDoux JE. Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature*, 1997, 390: 604-7
- [31] Fenster RJ, Lebois LAM, Ressler KJ, et al. Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19: 535-51
- [32] Fan Z, Chen J, Li L, et al. Environmental enrichment modulates HPA axis reprogramming in adult male rats exposed to early adolescent stress. *Neurosci Res*, 2021, 172: 63-72
- [33] Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, et al. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 42: 254-70
- [34] Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*, 2015, 2: 1002-12
- [35] Song Z, Shen F, Zhang Z, et al. Calpain inhibition ameliorates depression-like behaviors by reducing inflammation and promoting synaptic protein expression in the hippocampus. *Neuropharmacology*, 2020, 174: 108175
- [36] Qiu Q, Sun L, Wang XM, et al. Propofol produces preventive analgesia via GluN2B-containing NMDA receptor/ERK1/2 signaling pathway in a rat model of inflammatory pain. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806917737462
- [37] Wu F, Dong XJ, Zhang HQ, et al. Role of MnSOD in propofol protection of human umbilical vein endothelial cells injured by heat stress. *J Anesth*, 2016, 30: 410-9
- [38] Kochiyama T, Li X, Nakayama H, et al. Effect of propofol on the production of inflammatory cytokines by human polarized macrophages. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 1919538
- [39] Yang X, Chen C, Qu D, et al. Aberrant expression of FBXO22 is associated with propofol-induced synaptic plasticity and cognitive dysfunction in adult mice. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1028148
- [40] Pitman RK, Rasmussen AM, Koenen KC, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*,

- 2012, 13: 769-87
- [41] Abdulzahir A, Klein S, Lor C, et al. Changes in memory, sedation, and receptor kinetics imparted by the  $\beta 2$ -N265M and  $\beta 3$ -N265M GABA<sub>A</sub> receptor point mutations. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 5637
- [42] Ghosh B, Satyshur KA, Czajkowski C. Propofol binding to the resting state of the gloeobacter violaceus ligand-gated ion channel (GLIC) induces structural changes in the inter- and intrasubunit transmembrane domain (TMD) cavities. *J Biol Chem*, 2013, 288: 17420-31
- [43] Liu C, Shi F, Fu B, et al. GABA<sub>A</sub> receptors in the basal forebrain mediates emergence from propofol anaesthesia in rats. *Int J Neurosci*, 2022, 132: 802-14
- [44] Engin E, Sigal M, Benke D, et al. Bidirectional regulation of distinct memory domains by  $\alpha 5$ -subunit-containing GABA<sub>A</sub> receptors in CA1 pyramidal neurons. *Learn Mem*, 2020, 27: 423-8
- [45] Sperk G, Kirchmair E, Bakker J, et al. Immunohistochemical distribution of 10 GABA<sub>A</sub> receptor subunits in the forebrain of the rhesus monkey *Macaca mulatta*. *J Comp Neurol*, 2020, 528: 2551-68
- [46] Kim JJ, Gharpure A, Teng J, et al. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature*, 2020, 585: 303-8
- [47] Marek R, Jin J, Goode TD, et al. Hippocampus-driven feed-forward inhibition of the prefrontal cortex mediates relapse of extinguished fear. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 384-92
- [48] Shrestha P, Shan Z, Mamcarz M, et al. Amygdala inhibitory neurons as loci for translation in emotional memories. *Nature*, 2020, 586: 407-11
- [49] Ma LH, Wan J, Yan J, et al. Hippocampal SIRT1-mediated synaptic plasticity and glutamatergic neuronal excitability are involved in prolonged cognitive dysfunction of neonatal rats exposed to propofol. *Mol Neurobiol*, 2022, 59: 1938-53
- [50] Zhang Y, Ye F, Zhang T, et al. Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors. *Nature*, 2021, 596: 301-5
- [51] Broussot L, Contesse T, Costa-Campos R, et al. A non-canonical GABAergic pathway to the VTA promotes unconditioned freezing. *Mol Psychiatry*, 2022, 27: 4905-17
- [52] 牛婉秋. 丙泊酚对恐惧记忆消退的机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2020
- [53] Fan LZ, Kim DK, Jennings JH, et al. All-optical physiology resolves a synaptic basis for behavioral timescale plasticity. *Cell*, 2023, 186: 543-59.e19
- [54] Fan M, Liu Y, Shang Y, et al. JADE2 is essential for hippocampal synaptic plasticity and cognitive functions in mice. *Biol Psychiatry*, 2022, 92: 800-14
- [55] Pryor KO, Root JC, Mehta M, et al. Effect of propofol on the medial temporal lobe emotional memory system: a functional magnetic resonance imaging study in human subjects. *Br J Anaesth*, 2015, 115 Suppl 1: i104-13
- [56] Dai QD, Wu KS, Xu LP, et al. Toll-like receptor 4 deficiency ameliorates propofol-induced impairments of cognitive function and synaptic plasticity in young mice. *Mol Neurobiol*, 2024, 61: 519-32
- [57] Sim KH, Lee YJ. Perfluorohexane sulfonate induces memory impairment and downregulation of neuroproteins via NMDA receptor-mediated PKC-ERK/AMPK signaling pathway. *Chemosphere*, 2022, 288: 132503
- [58] Chen J, Ye W, Li L, et al. Paeoniflorin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis negative feedback in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23: 439-48
- [59] Yang SJ, Song ZJ, Wang XC, et al. Curculigoside facilitates fear extinction and prevents depression-like behaviors in a mouse learned helplessness model through increasing hippocampal BDNF. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40: 1269-78
- [60] Yang Y, Yi J, Pan M, et al. Edaravone alleviated propofol-induced neural injury in developing rats by BDNF/TrkB pathway. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 4974-87
- [61] Zhang L, Li XX, Hu XZ. Post-traumatic stress disorder risk and brain-derived neurotrophic factor Val66Met. *World J Psychiatry*, 2016, 6: 1-6
- [62] Perroud N, Rutembesa E, Paoloni-Giacobino A, et al. The Tutsi genocide and transgenerational transmission of maternal stress: epigenetics and biology of the HPA axis. *World J Biol Psychiatry*, 2014, 15: 334-45
- [63] Soya S, Sakurai T. Orexin as a modulator of fear-related behavior: Hypothalamic control of noradrenaline circuit. *Brain Res*, 2020, 1731: 146037
- [64] Allgire E, McAlees JW, Lewkowich IP, et al. Asthma and posttraumatic stress disorder (PTSD): emerging links, potential models and mechanisms. *Brain Behav Immun*, 2021, 97: 275-85
- [65] Wang W, Liu Y, Zheng H, et al. A modified single-prolonged stress model for post-traumatic stress disorder. *Neurosci Lett*, 2008, 441: 237-41
- [66] Bian XL, Qin C, Cai CY, et al. Anterior cingulate cortex to ventral hippocampus circuit mediates contextual fear generalization. *J Neurosci*, 2019, 39: 5728-39
- [67] Iggena D, Maier PM, Haussler SM, et al. Post-encoding modulation of spatial memory consolidation by propofol. *Cortex*, 2022, 156: 1-12
- [68] Yan Y, Logan S, Liu X, et al. Integrated excitatory/inhibitory imbalance and transcriptomic analysis reveals the association between dysregulated synaptic genes and anesthetic-induced cognitive dysfunction. *Cells*, 2022, 11: 2497
- [69] Henigsberg N, Kalembra P, Petrović ZK, et al. Neuroimaging research in posttraumatic stress disorder -- Focus on amygdala, hippocampus and prefrontal cortex. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 90: 37-42
- [70] Belleau EL, Ehret LE, Hanson JL, et al. Amygdala functional connectivity in the acute aftermath of trauma prospectively predicts severity of posttraumatic stress symptoms. *Neurobiol Stress*, 2020, 12: 100217
- [71] 张梦煜, 刘梦琪, 薛程, 等. 光遗传学在精神分裂症研究中的应用. *生命科学*, 2022, 34: 332-8

- [72] Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs*, 2015, 29: 543-63
- [73] Stoker TB, Barker RA. Cell therapies for Parkinson's disease: how far have we come? *Regen Med*, 2016, 11: 777-86
- [74] Sneyd JR, Absalom AR, Barends CRM, et al. Hypotension during propofol sedation for colonoscopy: a retrospective exploratory analysis and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2022, 128: 610-22
- [75] Zhang Y, Shan GJ, Zhang YX, et al. Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults. *Br J Anaesth*, 2018, 121: 595-604
- [76] Zhang J, Li Y. Propofol-induced developmental neurotoxicity: from mechanisms to therapeutic strategies. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14: 1017-32
- [77] Niu W, Duan Y, Kang Y, et al. Propofol improves learning and memory in post-traumatic stress disorder (PTSD) mice via recovering hippocampus synaptic plasticity. *Life Sci*, 2022, 293: 120349
- [78] Tanaka M, Szabó Á, Vécsei L. Preclinical modeling in depression and anxiety: current challenges and future research directions. *Adv Clin Exp Med*, 2023, 32: 505-9
- [79] Yin X, Jiang P, Li J. Dexmedetomidine combined with low-dose propofol declines learning and memory impairment and neural cell injury in developing rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9543459