

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.11.023

环泊酚对帕金森病模型自噬和神经炎症的影响^{*}陈晓燕¹, 王红妹², 周 蓉^{1△}, 张斌斌¹, 薛卫权³, 朱海飞⁴

江苏省如皋市中医院:1. 麻醉科;2. 消化内科;3. 神经内科;4. 检验科, 江苏南通 226500

摘要:目的 探讨环泊酚通过调节自噬和神经炎症对帕金森病(PD)模型的神经保护作用。方法 将 30 只大鼠随机分为 3 组:对照组(Control 组)、PD 模型组(PD 组)和环泊酚干预组(Ciprofol 组),每组 10 只。对大鼠进行行为学试验和神经功能缺损评分;采用 HE 染色检测大鼠脑黑质区病理学变化;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测脑黑质区氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)]、炎症因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平;采用免疫荧光染色检测大鼠脑黑质酪氨酸羟化酶(TH)、微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)相对荧光强度;采用蛋白质印迹法检测脑黑质区 TH、LC3、泛素结合蛋白 p62(p62)、Beclin-1 蛋白表达水平。**结果** HE 染色结果显示,与 PD 组比较,Ciprofol 组神经元排列趋于整齐,神经元数量明显增加,肿胀、空泡样变性神经元明显减少。与 Control 组比较,PD 组、Ciprofol 组大鼠跌落潜伏期缩短,悬挂评分降低,脑黑质区 SOD、GSH-Px 水平,TH、LC3 相对荧光强度,TH、Beclin-1 蛋白及 LC3 II /LC3 I 比值均明显降低,爬杆时间明显延长,神经功能缺损评分,脑黑质区 MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平及 p62 表达水平均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 PD 组相比,Ciprofol 组大鼠跌落潜伏期延长,悬挂评分增加,脑黑质区 SOD、GSH-Px 水平,TH、LC3 相对荧光强度,TH、Beclin-1 蛋白及 LC3 II /LC3 I 比值均明显升高,爬杆时间缩短,神经功能缺损评分,脑黑质区 MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平及 p62 表达水平均明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 环泊酚可能通过促进自噬,抑制神经炎症,增加 PD 大鼠神经元数量,从而发挥神经保护作用。

关键词:环泊酚; 自噬; 神经炎症; 帕金森病; 微管相关蛋白 1 轻链 3

中图法分类号:R446.1;R322.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)11-1560-06

Effects of ciprofol on autophagy and neuroinflammation in a Parkinson's disease model^{*}CHEN Xiaoyan¹, WANG Hongmei², ZHOU Rong^{1△}, ZHANG Binbin¹, XUE Weiquan³, ZHU Haifei⁴

1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Gastroenterology; 3. Department of Neurology;

4. Department of Laboratory Medicine, Rugao Municipal Hospital of Traditional

Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu 226500, China

Abstract: Objective To investigate the neuroprotective effects of ciprofol in a Parkinson's disease (PD) model by regulating autophagy and neuroinflammation. **Methods** Thirty rats were randomly divided into three groups (10 rats per group): the control group, PD model group (PD group) and ciprofol intervention group (ciprofol group). Behavioral tests and neurological deficit scores were conducted for all groups. Pathological changes in the substantia nigra were assessed using hematoxylin and eosin (HE) staining. Oxidative stress markers [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px)] and inflammatory cytokines [interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)] in the substantia nigra were quantified via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Immunofluorescence staining was employed to detect relative fluorescence intensity of tyrosine hydroxylase (TH) and microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3), while Western blot analysis was performed to measure protein levels of TH, LC3, ubiquitin-binding protein p62 (p62) and Beclin-1 in the substantia nigra. **Results** Neuronal arrangement was more orderly, neuronal count was significantly increased, and the number of swollen and vacuolated degenerative neurons was markedly reduced in the ciprofol group compared with the PD group, according to HE staining results. Compared with the control group, latency to fall was significantly shortened, hanging score was significantly reduced; SOD and GSH-Px levels in the substantia nigra, the relative fluorescence

^{*} 基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(MS2023118)。

作者简介:陈晓燕,女,主任医师,主要从事老年患者围术期神经认知障碍方向的研究。△ 通信作者, E-mail:648417776@qq.com。

intensity of TH and LC3, the protein expression levels of TH and Beclin-1 and the LC3 II /LC3 I ratio were also significantly decreased; whereas time to climb the pole, neurological deficit scores, levels of MDA, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the substantia nigra, as well as p62 expression level, were significantly increased in the PD group and the ciprofol group. All differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the PD model group, latency to fall was prolonged and hanging score was increased; SOD and GSH-Px levels in the substantia nigra, the relative fluorescence intensity of TH and LC3, the protein expression levels of TH and Beclin-1, and the LC3 II /LC3 I ratio were significantly elevated; while time to climb the pole, neurological deficit scores, levels of MDA, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the substantia nigra, as well as p62 expression level, were significantly reduced in the ciprofol group. All differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Ciprofol may exert neuroprotective effects in Parkinson's disease rats by promoting autophagy, inhibiting neuroinflammation, and increasing the number of neurons.

Key words: ciprofol; autophagy; neuroinflammation; Parkinson's disease; microtubule-associated protein 1 light chain 3

帕金森病(PD)是临床常见的退行性疾病之一,其发生与多种因素有关,如年龄、环境、遗传等,以中脑黑质-纹状体系统内多巴胺能神经元退变为主要病理特征,患者常表现为运动障碍和非运动障碍。其中,运动障碍包括肌强直、姿势不稳、静止性震颤、行动迟缓等,非运动障碍包括神经功能异常^[1-3]。据统计,全球有 400 万~600 万 PD 患者,其中我国 PD 患者超 200 万例,该病严重影响患者的生活质量^[4]。目前学者们普遍认为,PD 的发生、发展和氧化应激、神经炎症等多种因素密切相关^[5]。自噬是细胞的一种重要降解和清除机制,通过溶酶体降解自身受损或衰老的细胞器和大分子物质。当细胞发生损伤或处于应激状态时,自噬启动,从而帮助维持神经元平衡并减少继发性损伤的发生,通过清除受损细胞器保护神经元,避免进一步损伤^[6]。研究发现,激活小鼠的自噬功能后,可通过抑制多巴胺神经元凋亡,保护神经功能^[7-8]。机体长期慢性的神经炎症反应会损伤神经细胞,通过促进神经系统的退变加重 PD 患者神经元损伤^[9]。因此,诱导自噬、抑制神经炎症可能是保护 PD 神经元的重要手段。目前临床常采用左旋多巴、多巴胺受体激动剂治疗 PD,但由于长时间服用会产生耐药性,还有部分患者出现异动症、妄想、焦虑等不良反应,因此限制了该类药物在临床的应用。研究发现,镇静药物可改善中重度 PD 患者肌肉痉挛,促进患者运动功能恢复^[10]。环泊酚是短效 γ -氨基丁酸 A 型(GABAA)受体激动剂之一,其可调节氯离子发挥麻醉、镇静作用,从而能有效改善患者认知障碍^[11],但对 PD 的神经保护作用尚未明确。因此,本研究探讨了环泊酚能否通过调节自噬和神经炎症保护 PD 大鼠神经功能,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 30 只 SPF 级雄性 SD 大鼠均购自北京赛特明强医药科技有限公司[动物许可证号:SCXK

(京)2021-0044],体质量 200~230 g。将大鼠饲养于 22~25 ℃ 的动物房内,室内相对湿度 55%~65%,光照 12 h/12 h 昼夜交替,自由摄食饮水。本研究已通过本院伦理委员会审批(RGSZYLL2025001)。

1.2 仪器与试剂 主要仪器包括倒置荧光显微镜(型号 IX-73,上海微仪光学仪器),RM2235 石蜡切片机(德国 Leica 公司),LSM900 激光共聚焦荧光显微镜(德国 Zeiss 公司)。主要试剂包括环泊酚注射液(规格 50 mL:500 mg,辽宁海思科制药有限公司,货号 H20193321),鱼藤酮(质量分数 $\geq 95\%$,美国 Sigma 公司)、葵花油(质量分数 $\geq 99\%$,美国 Sigma 公司)、酪氨酸羟化酶(TH)抗体、泛素结合蛋白 p62(p62)抗体、微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)抗体、Beclin-1 抗体、辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(货号 AB152、5114S、3868S、3495S、31470,北京博奥森生物技术有限公司),超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号 BC0715、A003-1-2、BC1195、RLB00、R6000B、MTA00B,武汉赛洛菲生物科技有限公司),增强化学发光液(ECL,货号 WBKLS0500,美国 Millipore 公司),RIPA 裂解液、BCA 蛋白定量试剂盒(货号 P0013B、P0012,中国碧云天生物技术有限公司)。

1.3 分组和模型制备 将 30 只大鼠随机分为 3 组:对照组(Control 组)、PD 模型组(PD 组)和环泊酚干预组(Ciprofol 组),10 只/组。根据文献[12]中方法制备 PD 大鼠模型:3%戊巴比妥钠麻醉大鼠,除 Control 组外,其余 2 组大鼠均经颈背部皮下注射鱼藤酮溶液(鱼藤酮溶于葵花油乳化液中,调整终质量浓度为 1.5 mg/mL)2 mg/kg,每天注射 1 次,连续注射 4 周。Control 组大鼠经颈背部皮下注射等体积的葵花油乳化液。PD 模型制备成功标准:大鼠出现毛色变

硬、步态失稳、自主活动减少、四肢力量减弱且有震颤发生等典型的 PD 症状,所有大鼠全部造模成功。模型制备成功后,Ciprofol 组给予环泊酚溶液 2 mg/kg 灌胃,Control 组和 PD 组大鼠均灌胃 2 mg/kg 的生理盐水。各组大鼠灌胃 1 次/d,均干预 14 d。

1.4 行为学测试

1.4.1 转棒实验检测大鼠运动能力及协调能力 在疲劳转棒仪的转棒上放置大鼠,以 30 次/min 的转速进行测试。记录各组大鼠跌落潜伏期(从开始旋转到掉落的时间)。每只大鼠进行 3 次测试,取平均值作为最终跌落潜伏期。

1.4.2 爬杆实验检测大鼠运动障碍 将长 50 cm 的木杆呈 45°放置于桌面,在杆顶放置大鼠,记录从杆顶爬至杆底部的时间,取 3 次测量的均值作为最终爬杆时间。

1.4.3 悬挂实验检测大鼠肌张力 取长 60 cm 的铁丝悬挂于距离地面 30 cm 处,将大鼠 2 只前爪悬挂在铁丝上,记录各组大鼠悬挂时间,取 3 次悬挂时间(每次悬挂间隔 1 min)的均值为最终悬挂时间。评分标准:0~4 s 为 0 分,>4~9 s 为 1 分,>9~14 s 为 2 分,>14~19 s 为 3 分,>19~24 s 为 4 分,>24~29 s 为 5 分,>29 s 为 6 分。

1.5 神经功能缺损评分 末次给药结束后 24 h,采用文献[10]中的 5 分评定法对大鼠神经功能进行评分。0 分:无神经功能缺损;1 分:对侧前爪不能完全伸展;2 分:行走时向对侧旋转;3 分:行走时向对侧倾倒;4 分:不能独立行走,意识模糊。

1.6 标本采集 神经功能评分结束后,采用 3%戊巴比妥钠(50 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,于冰面上断头取脑,将脑黑质区(海马连接处切面的腹侧面开始出现黑质,直至桥横纤维处黑质消失)剥离,一部分快速置于液氮后,存于-80℃冰箱,一部分固定于 4%多聚甲醛溶液中,一部分存于-20℃冰箱。

1.7 HE 染色检测脑黑质区病理学变化 取出脑黑质,于包埋盒包埋,流水冲洗后固定,经不同浓度的乙醇梯度脱水处理、二甲苯透明处理,用切片机将组织切成厚度为 5 μm 的薄片,先置于苏木精中染色 5 min,后经伊红染色 1~2 min,脱水,用中性树脂封固,置于光学显微镜下观察。

1.8 ELISA 检测脑黑质中氧化应激、炎症因子水平 取出脑黑质,用 0.9%氯化钠溶液清洗血液,称质量,加入 0.9%氯化钠溶液将组织制备成匀浆,在 4℃环境中,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,收集上清液,根据 ELISA 试剂盒说明书,检测各组大鼠上清液中炎症因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 和氧化应激指标 SOD、MDA、GSH-Px 水平。

1.9 免疫荧光法检测大鼠脑黑质 TH、LC3 相对荧

光强度 取各组大鼠脑黑质组织切片,将切片进行抗原热修复,待切片冷却后用磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗,后将山羊血清滴加至切片中封闭,将组织切片在 37℃环境中温育 30 min;切片中滴加一抗 TH(1:200)、LC3(1:200),4℃温育过夜,再次加入 PBS 洗涤切片 3 次,5 min/次;加入荧光二抗后温育 60 min。加入 DAPI 抗淬灭剂封固,于激光共聚焦荧光显微镜下观察,内参为 β-actin。

1.10 蛋白质印迹法检测脑黑质区 TH、LC3、p62、Beclin-1 蛋白表达水平 将 100 μL 的裂解液加入脑黑质组织中,裂解组织,在 4℃环境下,以 15 000 r/min 的速度离心 15 min,收集上清液于 EP 管中,采用二喹啉甲酸法(BCA)测定总蛋白水平。在 100℃沸水中煮沸 5 min 使其变形,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,转移蛋白于聚偏二氟乙烯膜,加入 5%奶粉封闭膜 1 h,后按照 1:500 比例稀释一抗,并在 4℃环境中过夜温育;随后,按照 1:1 000 比例加入 HRP 标记的二抗,温育 2 h。接下来,在标本中滴加 ECL,并进行显影。后使用相机拍摄图像,采用 Image Lab 软件分析各蛋白条带,比较 3 组大鼠脑黑质区 TH、p62、Beclin-1 蛋白表达水平,计算 LC3-II/LC3-I 比值。

1.11 统计学处理 采用 GraphPad Priam8.0 软件进行统计处理和分析。采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性检验,计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组大鼠行为学测试结果和神经功能缺损评分比较 3 组大鼠跌落潜伏期、爬杆时间、悬挂评分、神经功能缺损评分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 Control 组比较,PD 组、Ciprofol 组大鼠跌落潜伏期明显缩短,悬挂评分明显降低,爬杆时间明显延长,神经功能缺损评分明显增加,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与 PD 组相比,Ciprofol 组大鼠跌落潜伏期明显延长,悬挂评分明显增加,爬杆时间明显缩短,神经功能缺损评分明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组大鼠脑黑质区病理学变化 Control 组脑黑质区多巴胺能神经元排列紧密、整齐,细胞形态无明显变化;PD 组神经元排列紊乱,数量减少,细胞质肿胀,且有部分神经元呈空泡变性;Ciprofol 组神经元排列趋于整齐,神经元数量明显多于 PD 组,肿胀、空泡样变性神经元明显少于 PD 组。见图 1。

2.3 3 组大鼠脑黑质区氧化应激和炎症因子水平比较 3 组大鼠 SOD、GSH-Px、MDA、IL-1β、IL-6、

TNF- α 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 Control 组比较,PD 组、Ciprofol 组大鼠脑黑质区 SOD、GSH-Px 水平明显降低,MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<$

0.05)。与 PD 组比较,Ciprofol 组脑黑质区 SOD、GSH-Px 水平明显升高,MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、3。

表 1 各组大鼠跌落潜伏期、爬杆时间、悬挂评分和神经功能缺损评分比较($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	<i>n</i>	跌落潜伏期(s)	爬杆时间(s)	悬挂评分(分)	神经功能缺损评分(分)
Control 组	10	172.31 $\pm$ 19.26	4.06 $\pm$ 0.52	5.21 $\pm$ 0.60	0.00 $\pm$ 0.00
PD 组	10	53.64 $\pm$ 6.08 [*]	36.41 $\pm$ 4.12 [*]	1.23 $\pm$ 0.14 [*]	3.34 $\pm$ 0.41 [*]
Ciprofol 组	10	148.90 $\pm$ 16.31 ^{*#}	10.64 $\pm$ 1.24 ^{*#}	3.87 $\pm$ 0.42 ^{*#}	1.16 $\pm$ 0.13 ^{*#}
<i>F</i>		175.9	466.9	221.3	466.3
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Control 组相比,^{*} $P<0.05$;与 PD 组相比,[#] $P<0.05$ 。

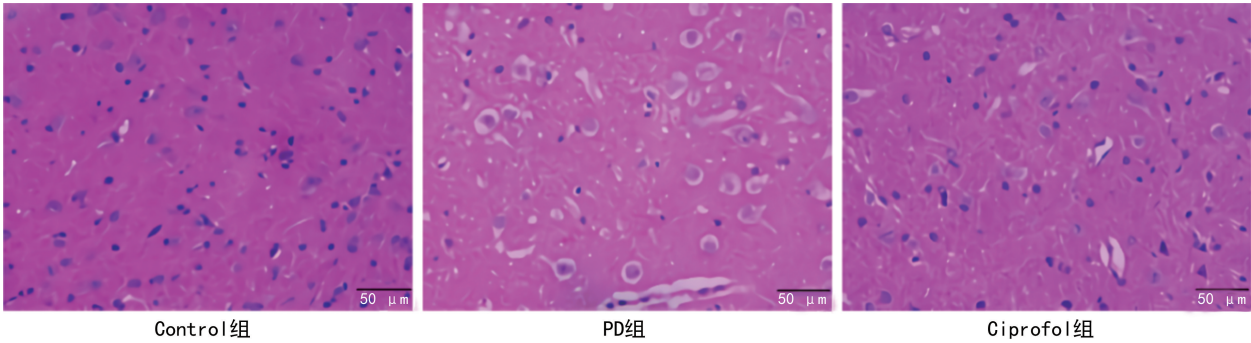


图 1 3 组脑黑质区 HE 染色结果(200 $\times$)

表 2 3 组大鼠脑黑质区氧化应激指标 SOD、MDA、GSH-Px 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SOD(U/mg)	MDA(nmol/mg)	GSH-Px(U/mg)
Control 组	10	169.32 $\pm$ 17.61	3.04 $\pm$ 0.36	25.63 $\pm$ 2.61
PD 组	10	65.47 $\pm$ 7.12 [*]	13.18 $\pm$ 1.42 [*]	6.89 $\pm$ 0.73 [*]
Ciprofol 组	10	143.09 $\pm$ 15.34 ^{*#}	5.17 $\pm$ 0.54 ^{*#}	22.04 $\pm$ 2.35 ^{*#}
<i>F</i>		146.8	351.8	230.7
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Control 组相比,^{*} $P<0.05$;与 PD 组相比,[#] $P<0.05$ 。

表 3 3 组大鼠脑黑质区炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1 β (ng/g)	IL-6(pg/g)	TNF- α (ng/g)
Control 组	10	15.36 $\pm$ 1.62	7.39 $\pm$ 0.82	17.32 $\pm$ 1.85
PD 组	10	55.27 $\pm$ 6.39 [*]	26.45 $\pm$ 3.11 [*]	126.43 $\pm$ 13.27 [*]
Ciprofol 组	10	21.54 $\pm$ 2.37 ^{*#}	13.21 $\pm$ 1.43 ^{*#}	41.56 $\pm$ 4.62 ^{*#}
<i>F</i>		282.1	231.0	490.3
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Control 组相比,^{*} $P<0.05$;与 PD 组相比,[#] $P<0.05$ 。

2.4 3 组大鼠脑黑质 TH、LC3 相对荧光强度比较 3 组大鼠脑黑质中 TH、LC3 相对荧光强度比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 Control 组比较,PD 组、Ciprofol 组大鼠脑黑质中 TH、LC3 相对荧

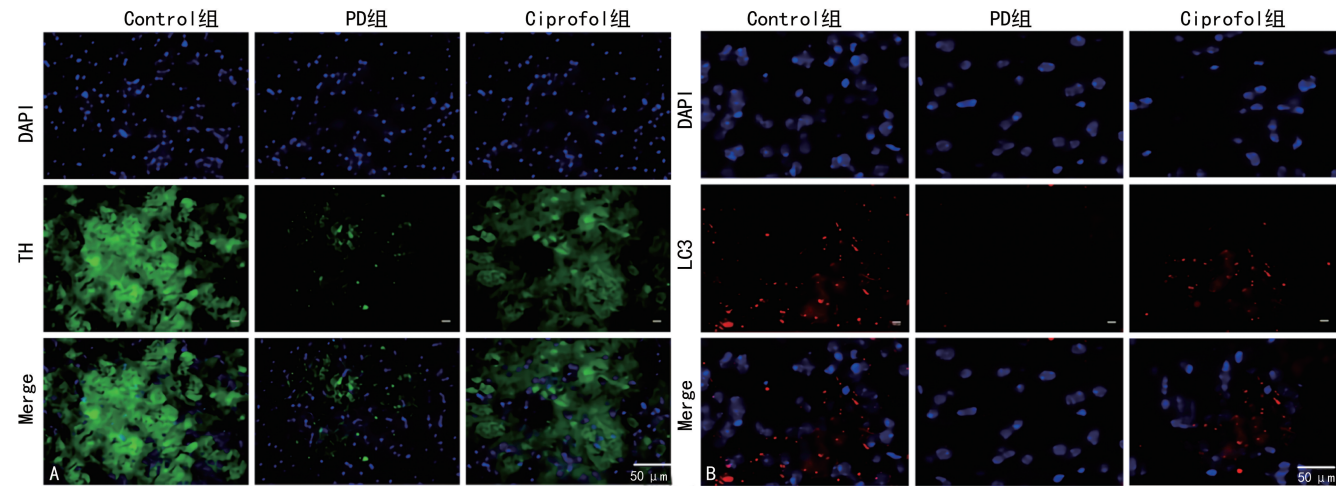
光强度明显降低($P<0.05$);与 PD 组比较,Ciprofol 组大鼠脑黑质中 TH、LC3 相对荧光强度明显增加($P<0.05$)。见表 4、图 2。

2.5 3 组大鼠脑黑质区 LC3 II/LC3 I 比值、TH、p62、Beclin-1 蛋白表达水平比较 3 组大鼠脑黑质区 LC3 II/LC3 I 比值、TH、p62、Beclin-1 蛋白表达水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 Control 组比较,PD 组、Ciprofol 组大鼠脑黑质区 TH、Beclin-1 蛋白表达水平及 LC3 II/LC3 I 比值明显降低,p62 表达水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与 PD 组相比,Ciprofol 组大鼠脑黑质区 TH、Beclin-1 蛋白表达水平及 LC3 II/LC3 I 比值均明显升高,p62 表达水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5、图 3。

表 4 3 组大鼠脑黑质 TH、LC3 相对荧光强度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TH 相对荧光强度	LC3 相对荧光强度
Control 组	10	22.19 $\pm$ 2.34	18.32 $\pm$ 2.14
PD 组	10	7.28 $\pm$ 0.83 [*]	5.26 $\pm$ 0.61 [*]
Ciprofol 组	10	18.32 $\pm$ 1.95 ^{*#}	15.07 $\pm$ 1.68 ^{*#}
<i>F</i>		180.2	178.4
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 Control 组相比,^{*} $P<0.05$;与 PD 组相比,[#] $P<0.05$ 。



注: A 为免疫荧光染色检测大鼠脑黑质 TH 表达; B 为免疫荧光染色检测大鼠脑黑质 LC3 表达。

图 2 3 组大鼠脑黑质 TH、LC3 免疫荧光染色结果

表 5 3 组大鼠脑黑质区 LC3 II / LC3 I 比值、TH、LC3、p62、Beclin-1 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TH	LC3 II / LC3 I 比值	p62	Beclin-1 蛋白
Control 组	10	0.89±0.11	1.21±0.14	0.35±0.05	1.04±0.12
PD 组	10	0.23±0.04 [*]	0.42±0.06 [*]	1.14±0.13 [*]	0.37±0.05 [*]
Ciprofol 组	10	0.76±0.09 ^{*#}	0.98±0.12 ^{*#}	0.57±0.07 ^{*#}	0.86±0.10 ^{*#}
F		168.2	131.7	205.2	134.1
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 Control 组相比, ^{*} $P<0.05$; 与 PD 组相比, [#] $P<0.05$ 。

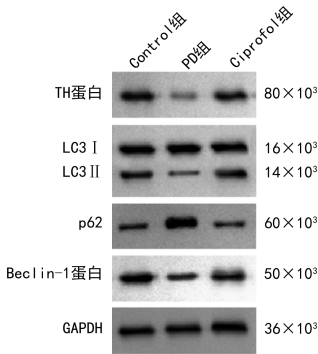


图 3 蛋白质印迹法检测大鼠脑黑质区 TH、LC3 I、LC3 II、p62、Beclin-1 蛋白条带

3 讨 论

据统计,60 岁以上人群 PD 发生率为 4%~7%, PD 严重影响患者的生活质量,且目前尚未发现根治的药物。有研究发现,适量的麻醉药物可有效改善 PD 患者多种临床症状,包括肌肉强直性痉挛、震颤、不良情绪等^[13]。临床研究证实,对中重度 PD 患者及左旋多巴反复治疗效果不理想的患者,适量的环泊酚可通过调节患者外周血多巴胺和乙酰胆碱的水平,改善患者不自主运动症状,对临床治疗 PD 有一定的参考价值^[14]。本研究结果显示,与 PD 组比较,Ciprofol 组大鼠跌落潜伏期明显延长,悬挂评分明显增加,爬杆时间明显缩短和神经功能缺损评分明显降低,且脑

黑质区病理学指标明显改善,提示环泊酚可减轻 PD 大鼠行为学障碍,和上述研究结果一致。

研究发现,PD 发生时可伴随炎症和免疫反应失调,激活脑部免疫细胞、小胶质细胞,促进神经炎症的发生^[15]。小胶质细胞可分泌大量的促炎性细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等,可通过促进神经细胞程序性死亡和神经元损伤,加速神经退变性疾病的发展^[16]。本研究结果显示,与 PD 组比较,Ciprofol 组炎症因子水平明显降低,提示环泊酚可通过抑制 PD 大鼠炎症反应,减轻行为障碍。研究发现,氧化应激可作为神经退行性疾病发生、发展的重要机制之一。TH 是多巴胺合成过程的限速酶,其活性可间接反映组织内多巴胺水平,其失活可通过产生自由基,促进 PD 发生、发展^[17]。SOD、GSH-Px 均为抗氧化剂,能清除氧自由基,从而通过阻止羟自由基阻断自由基链式反应,抑制氧化应激的发生、发展。本研究结果显示,与 PD 组比较,Ciprofol 组脑黑质区 TH、SOD、GSH-Px 水平明显升高,MDA 水平明显降低,提示环泊酚可抑制氧化应激,从而保护 PD 大鼠神经功能。

自噬是一种防御和调控应激的机制,激活自噬可清除受损的细胞器和错误折叠蛋白,防止细胞继续损伤,在细胞的生长发育及调节细胞内环境稳态中发挥重要作用^[18]。研究发现,包括 PD 在内的多种退行性

疾病发生过程中均存在自噬缺陷,自噬减弱可能是进行性疾病神经元凋亡的主要因素之一^[19]。LC3 I 和 LC3 II 是 LC3 的 2 种形式,LC3 I 为未活化形式,经过脱脂酶作用后转变为 LC3 II,即磷脂化的活性形式;LC3 II 在自噬过程中与自噬体膜结合,参与自噬小体的形成和损坏细胞器的降解^[18]。Beclin-1 蛋白是自噬相关基因 1 的编码蛋白,它是调节自噬过程的关键因子,可通过结合 Vps34 复合物形成复合体,从而参与启动自噬小体的形成^[20]。p62 是调控细胞自噬活性的负性因子,其活性和自噬体数量呈负相关。本研究结果显示,与 PD 组比较,Ciprofol 组大鼠脑黑质区 TH、Beclin-1 蛋白表达水平及 LC3 II/LC3 I 比值均明显升高,p62 表达水平明显降低,提示环泊酚可能通过促进自噬对 PD 大鼠发挥神经保护作用。

综上所述,环泊酚可能通过激活自噬通路、抑制神经炎症,进而增加 PD 大鼠黑质区多巴胺能神经元数量,发挥神经保护作用。

参考文献

[1] KIRKEBYA K, NELANDERJ N, HOBANDB H, et al. Preclinical quality, safety, and efficacy of a human embryonic stem cell-derived product for the treatment of Parkinson's disease, STEM-PD[J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(10):1299-1314.

[2] MARINO M, CAMPANELLI C, NATALE N, et al. Intensive exercise ameliorates motor and cognitive symptoms in experimental Parkinson's disease restoring striatal synaptic plasticity[J]. Sci Adv, 2023, 9(28):15.

[3] YUJ Y, MENGJ M, QINZ Q, et al. Dysbiosis of gut microbiota inhibits NMNAT2 to promote neurobehavioral deficits and oxidative stress response in the 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1):117.

[4] LI J L, YU J Y, GUOJ G, et al. Nardostachys jatamansi and levodopa combination alleviates Parkinson's disease symptoms in rats through activation of Nrf2 and inhibition of NLRP3 signaling pathways[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1):1175-1185.

[5] EL-LATIF A M A, RABIE M A, SAYED R H, et al. Inosine attenuates rotenone-induced Parkinson's disease in rats by alleviating the imbalance between autophagy and apoptosis[J]. Drug Dev Res, 2023, 84(6):1159-1174.

[6] NIXON R A. Autophagy-lysosomal-associated neuronal death in neurodegenerative disease [J]. Acta Neuropathol, 2024, 148(1):42.

[7] NING B, WANG Z, WU Q, et al. Acupuncture inhibits autophagy and repairs synapses by activating the mTOR pathway in Parkinson's disease depression model rats [J]. Brain Res, 2023, 1808:148320.

[8] WANGANG L, BAI B, TAO T, et al. Bear bile powder al-

leviates Parkinson's disease-like behavior in mice by inhibiting astrocyte-mediated neuroinflammation[J]. Chin J Nat Med, 2023, 21(9):710-720.

[9] ISHOLA I O, AWOGBINDIN I O, OLUBODUN-OBADUN T G, et al. Vinpocetine prevents rotenone-induced Parkinson disease motor and non-motor symptoms through attenuation of oxidative stress, neuroinflammation and α -synuclein expressions in rats[J]. Neurotoxicology, 2023, 96:37-52.

[10] 陈瑞雪, 易丽贞, 黄麟苻, 等. 电针对脑卒中肢体痉挛大鼠皮质神经细胞铁死亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(4):1005-1008.

[11] 彭晓晗, 王飞. 不同剂量环泊酚复合七氟烷在全麻手术患者麻醉维持中的效果分析[J]. 系统医学, 2023, 8(17):49-52.

[12] 胡梦妮, 张小蕾, 汪瑶, 等. 电针对鱼藤酮诱导帕金森模型大鼠 p53 通路机制研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1):211-214.

[13] KOSTRZEWA R M. Neonatal 6-hydroxydopamine lesioning of rats and dopaminergic neurotoxicity: proposed animal model of Parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2022, 129(5/6):445-461.

[14] 曾琼, 金晶星, 李锦汶, 等. 环泊酚用于帕金森患者全麻脑深部刺激器植入术的临床观察[J]. 临床神经外科杂志, 2023, 20(1):62-66.

[15] KRYL' SKII E D, RAZUVAEV GA, POPOVA TN, et al. 6-Hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline alleviates oxidative stress and NF- κ B-mediated inflammation in rats with experimental Parkinson's disease [J]. Curr Issues Mol Biol, 2023, 45(9):7653-7667.

[16] YUAN Y, LI L, SREERAM K, et al. Single molecule array measures of LRRK2 kinase activity in serum Link Parkinson's disease severity to peripheral inflammation [J]. Mol Neurodegener, 2024, 19(1):47.

[17] BEALMF B, CHILUWALJ C, CALINGASANNY C, et al. Isotope-reinforced polyunsaturated fatty acids improve Parkinson's disease-like phenotype in rats overexpressing α -synuclein[J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8(1):220.

[18] NECHUSHTAI N, FRENKEL F, PINKASPINKAS-KRAMARSKI K. Autophagy in Parkinson's disease[J]. Biomolecules, 2023, 13(10):1435.

[19] LV Q K, TAO K X, WANG X B, et al. Role of α -synuclein in microglia: autophagy and phagocytosis balance neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. Inflammation Research, 2023, 72(3):443-462.

[20] THEMISTOKLEOUS C, BAGNOLI E, PARULEKAR R, et al. Role of autophagy pathway in Parkinson's disease and related genetic neurological disorders[J]. J Mol Biol, 2023, 435(12):168144.