

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.12.001

✦基础医学研究✦

丙泊酚对胫骨骨折切开复位大鼠术后认知功能及 cGAS/STING 信号通路的影响

底妍,王金保,焦姗姗,李晓聪,李红霞,郝书航

(联勤保障部队第九八〇医院麻醉科,河北 石家庄 050082)

【摘要】目的: 探讨丙泊酚对胫骨骨折切开复位大鼠术后认知功能及 cGAS/STING 信号通路的影响。**方法:** 将 90 只大鼠随机分为对照组、模型组、2'3'-cGAMP 组、丙泊酚组和丙泊酚+2'3'-cGAMP 组,每组各 18 只。除对照组外,其余各组麻醉期间均行胫骨骨折切开复位内固定手术。术后 7 d,采用 Y 迷宫和新物体识别系统检测大鼠认知和记忆能力;采用 Nissl 染色评估海马组织 CA1 区神经元损伤;采用 ELISA 法测定海马组织中 IL-18、TNF- α 和 IL-1 β 含量;采用 RT-qPCR 法测定海马组织中胆碱乙酰转移酶(ChAT)和 γ -氨基丁酸 A 型受体 α 1(GABAAR α 1)mRNA 相对表达量;采用 Western blot 测定海马组织中 cGAS(环鸟苷酸-腺苷酸合成酶)、STING(干扰素基因刺激因子)、干扰素调节因子 3(IRF3)、p-IRF3、NF- κ B(核因子 κ B)p65 和 p-NF- κ B p65 蛋白相对表达量。**结果:** 与对照组比较,模型组大鼠认知和记忆能力减弱($P < 0.05$),海马组织中 CA1 区神经元数量及 ChAT 和 GABAAR α 1 mRNA 相对表达量降低($P < 0.05$),IL-18、IL-1 β 、TNF- α 和 2'3'-cGAMP 水平、cGAS 和 STING 蛋白相对表达量及 p-IRF3/IRF3 和 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值升高($P < 0.05$);与模型组比较,2'3'-cGAMP 组大鼠认知和记忆能力减弱($P < 0.05$),海马组织中 CA1 区神经元数量及 ChAT 和 GABAAR α 1 mRNA 相对表达量降低($P < 0.05$),IL-18、IL-1 β 、TNF- α 和 2'3'-cGAMP 水平、cGAS 和 STING 蛋白相对表达量及 p-IRF3/IRF3 和 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值升高($P < 0.05$);丙泊酚组上述指标结果均有改善($P < 0.05$),而 2'3'-cGAMP 可部分逆转丙泊酚的改善作用。**结论:** 在胫骨骨折切开复位术后大鼠中,丙泊酚可通过抑制 cGAS/STING 信号通路活化,抗炎和保护神经,从而改善认知功能。

【关键词】 丙泊酚;胫骨骨折切开复位;术后认知功能;环鸟苷酸-腺苷酸合成酶;干扰素基因刺激因子

【中图分类号】 R614 **【文献标志码】** A

Effects of propofol on postoperative cognitive function and cGAS/STING signaling pathway in rats with tibial fractures undergoing open reduction

DI Yan, WANG Jin-bao, JIAO Shan-shan, LI Xiao-cong, LI Hong-xia, HAO Shu-hang

(Department of Anesthesiology, 980th Hospital of Joint Logistic Support Force, Shijiazhuang 050082, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of propofol on cognitive dysfunction and cGAS/STING signaling pathway in rats with tibial fractures undergoing open reduction. **Methods:** 90 rats were randomly divided into control group, model group, 2'3'-cGAMP group, propofol group, and propofol+2'3'-cGAMP group, with 18 rats in each group. Except for the control group, all other groups underwent open reduction and internal fixation surgery for tibial fractures during anaesthesia. At 7 d postoperatively, the recognition and memory function were evaluated through the Y Maze and new object recognition tests, the neuronal damage in CA1 region of hippocampus was evaluated through the Nissl staining, the IL-18, TNF- α and IL-1 β levels in the hippocampal tissue were detected through the ELISA method, the choline acetyltransferase (ChAT) and γ -aminobutyric acid receptor A α 1 (GABAAR α 1) mRNA level in hippocampal tissue were detected through the RT-qPCR method, the cGAS (cyclic GMP-AMP synthetase), IRF (interferon regulatory factor) 3, p-IRF3, STING (stimulator of interferon genes), nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65 and p-NF- κ B p65 protein level in hippocampal tissue were detected through the Western blot method. **Results:** Compared with the control group, the model group rats exhibited decreased cognitive and memory abilities, along with a marked reduction in the number of neurons in the CA1 region of the hippocampal tissue, as well as decreased relative expression levels of ChAT and GABAAR α 1 mRNA. Additionally, there were increased in the levels of IL-18, IL-1 β , TNF- α , and 2'3'-cGAMP, the relative expression levels of cGAS and STING proteins, and the ratios of p-IRF3/IRF3 and p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 ($P < 0.05$). Compared with the model group, the 2'3'-cGAMP group rats also displayed decreased cognitive and memory abilities, a marked reduction in the number of neurons in the CA1 region of the hippocampal tissue, and decreased relative expression levels

基金项目: 河北省医学科学研究课题(20240954)

作者简介: 底妍(1987-),女,硕士,主治医师。E-mail:khtv324@163.com

of ChAT and GABAAR α 1 mRNA. Furthermore, there were increased in the levels of IL-18, IL-1 β , TNF- α , and 2'3'-cGAMP, the relative expression levels of cGAS and STING proteins, and the ratios of p-IRF3/IRF3 and p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 ($P < 0.05$). The above-mentioned indicators showed improvement in the propofol group, while 2'3'-cGAMP partially reversed the ameliorative effects of propofol. **Conclusion:** In rats after tibial fracture open reduction, propofol can improve cognitive function by inhibiting the activation of cGAS/STING signaling pathway for anti-inflammatory and nerve protection.

【Key words】 Propofol; Tibial fractures undergoing open reduction; Postoperative cognitive function; Cyclic GMP-AMP synthetase; Stimulator of interferon genes

胫骨骨折是临床常见的创伤性骨折, 主要治疗方式为切开复位内固定术^[1-2]。然而, 手术创伤及麻醉药物的应用可能引起患者术后认知障碍, 表现为学习记忆能力下降、注意力减退等, 严重影响患者的生活质量^[3]。在骨科手术中, 胫骨骨折切开复位术因创伤大, 手术时间长, 术后认知功能障碍的发生风险较高。因此, 探索麻醉药物对术后认知功能的影响机制, 优化麻醉管理策略, 成为临床麻醉学的重要研究方向。神经炎症是引起术后认知障碍的主要原因^[4]。环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthetase, cGAS)/干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)信号通路涉及多种炎症过程, 其中 cGAS 催化三磷酸鸟苷(GTP)和三磷酸腺苷(ATP)生成环状 GMP-AMP(2'3'-cGAMP), 而 2'3'-cGAMP 作为内源性配体, 结合并激活 STING, 后者通过 NF- κ B 通路介导 TNF- α 、IL-6 等炎症因子产生, 加剧炎症与免疫失衡^[5]。Yang 等^[6] 研究表明, cGAS/STING 信号通路依赖炎症小体激活导致七氟烷诱导小鼠术后认知障碍。异氟烷因有效的镇痛和镇静特性, 通常用作长期外科手术的吸入麻醉剂。但有研究^[7] 发现, 异氟烷可能会促进神经炎症, 导致认知功能下降。丙泊酚是 γ -氨基丁酸 A 型受体(γ -aminobutyric acid receptor, GABAAR)的一种正变构调节剂, 因其起效快、苏醒迅速、副作用少等优势广泛应用于临床静脉麻醉^[8]。研究^[9] 表明, 在脑缺血再灌注损伤中, 丙泊酚通过降低脑耗氧量和脂质过氧化作用, 具有神经保护和抗氧化活性。也有报道^[10] 显示, 在老年非心脏手术患者中应用丙泊酚其术后认知功能得到改善。但丙泊酚是否能通过 cGAS/STING 信号通路改善异氟烷诱导的术后认知功能障碍尚不明确。本研究旨在探讨丙泊酚对胫骨骨折切开复位大鼠术后认知功能及 cGAS/STING 信号通路的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF 级 SD 大鼠 90 只购于河北医科大学(实验动物公共服务平台, SCXK(冀)2020-001)(雄性, 3 周龄, 体质量 55~65 g)。饲养于武汉

华联科生物有限公司 SPF 级动物房中(自由饮食、水, 温度 21~23 $^{\circ}$ C, 12 h/12 h 明暗交替, 湿度 50%~55%)。动物伦理委员会批准文号: IACUC20230089。

1.1.2 仪器及试剂 异氟烷购自美国 Sigma-Aldrich 公司; 丙泊酚、2'3'-cGAMP 购自美国 MCE 公司; 大鼠 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 和 2'3'-cGAMP 酶联免疫吸附实验(ELISA)试剂盒以及 SYBR Green One-Step RT-qPCR Kit 购自 Beyotime 公司; GAPDH 抗体、cGAS 抗体、STING 抗体、干扰素调节因子 3(Interferon regulatory factor 3, IRF3)抗体、p-IRF3 抗体、核因子 κ B(Nuclear factor- κ B, NF- κ B) p65 抗体和 p-NF- κ B p65 抗体购自英国 Abcam 公司; Y 迷宫(XR-XY1032)和新物体识别系统(XR-XX117)(上海欣软信息科技有限公司); RT-qPCR 仪(ABI7900HT, 美国 Thermo Fisher 公司); 酶标仪(Infinite F50, 瑞士 Tecan 公司); 荧光显微镜(E-CLIPSE C1, 日本 Nikon 公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及胫骨骨折切开复位内固定大鼠模型的构建 将 90 只大鼠随机分为对照组、模型组、2'3'-cGAMP 组、丙泊酚组和丙泊酚+2'3'-cGAMP 组, 每组各 18 只。各组处理如下: 对照组大鼠尾静脉滴注生理盐水 3 h, 结束 2 h 后吸入正常空气 3 h, 鼻内给予生理盐水; 模型组大鼠尾静脉滴注生理盐水 3 h, 结束 2 h 后吸入 1.9% 异氟烷麻醉 3 h, 鼻内给予生理盐水; 2'3'-cGAMP 组大鼠尾静脉滴注生理盐水 3 h, 结束 2 h 后吸入 1.9% 异氟烷麻醉 3 h, 鼻内给药 500 μ g/kg 2'3'-cGAMP^[11]; 丙泊酚组大鼠尾静脉滴注 40 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹ 丙泊酚麻醉 3 h, 结束 2 h 后吸入 1.9% 异氟烷麻醉 3 h, 鼻内给予生理盐水; 丙泊酚+2'3'-cGAMP 组大鼠尾静脉滴注 40 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹ 丙泊酚 3 h, 结束 2 h 后吸入 1.9% 异氟烷麻醉 3 h, 鼻内给药 500 μ g/kg 2'3'-cGAMP。除对照组外, 模型组、2'3'-cGAMP 组、丙泊酚组和丙泊酚+2'3'-cGAMP 组大鼠翻正反射及体动反应消失后行胫骨骨折切开复位内固定术: 左下肢备皮消毒后, 切开皮肤, 逐层分离肌肉暴露胫骨, 于骨髓腔内插入不锈钢针(直径 0.3 mm)并固

定,用手术钳断裂胫骨中段。模型成功率 100%,动物无死亡和出血。手术期间监测血压、温度、呼吸频率、心率和血氧饱和度等生命体征,术后给予镇痛、抗感染。

1.2.2 Y 迷宫和新物体识别实验 术后 7 d,各组大鼠进行 Y 迷宫和新物体识别实验。Y 迷宫实验操作如下,训练期:挡住新异臂且由起始臂末端进入,自由活动 10 min。测试期:训练期和测试期间隔 20 min,打开新异臂且由起始臂末端进入,自由活动 5 min,统计在各个臂中的停留时间、进臂总次数及依次进入各臂的一个总轮回次数。自发交替率 = 总轮回次数 / (进臂总次数 - 2) × 100%,新异臂停留率 = 新异臂停留时间 / 总时间 × 100%。新物体识别实验操作如下,训练期:将 A、B 物体(大小和形状完全一致)分别置于距箱壁 10 cm 处,随之将大鼠置于实验箱并面向箱壁,自由活动 10 min 后记录探索 A、B 物体的时间(当大鼠吻部距 A、B 物体 ≤ 1 cm 时)。测试期:距训练期 24 h 后,用 C 物体(仅体积与 B 物体一致,形状、颜色均不同)替换 B 物体,遵循训练期一样的操作将大鼠置于实验箱,自由活动 5 min 后记录探索 A、C 物体的时间。新物体识别指数 = C 物体探索时间 / (C 物体探索时间 + A 物体探索时间) × 100%。

1.2.3 标本采集 Y 迷宫和新物体识别实验检测结束后,麻醉大鼠后断头取脑,每组随机选择 8 份脑组织,于 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h 以用于 Nissl 染色,其余 10 份脑组织剥取海马后冻存于 -80 °C 用于 ELISA、RT-qPCR 和 Western blot 检测。

1.2.4 Nissl 染色 取经固定处理后的脑组织,常规制作石蜡切片(厚 5 μm),脱蜡至水后 Nissl 染液染色 5 min,而后浸入盐酸乙醇分化液中 5 s,经脱水、二甲苯透明 10 min 后中性树胶封片,于显微镜下拍照分析。

1.2.5 ELISA 检测 取冻存的 10 只大鼠的海马组织,将其混匀均分成 3 份,取其中一份制成组织匀浆,取上清液,按照试剂盒说明书于 450 nm 处检测各组大鼠海马组织中炎症因子白细胞介素 18(IL-18)、IL-1β、肿瘤坏死因子 α(TNF-α) 和 2'3'-cGAMP 水平。

1.2.6 RT-qPCR 检测 从剩余两份中取一份海马组织,提取总 RNA,PCR 条件:50 °C 15~30 min,反转录;95 °C 2 min,预变性;95 °C 15 s 变性,60 °C 15~30 s 退火/延伸,共循环 40 次。溶解曲线分析为 95 °C 15 s,60 °C 15 s,95 °C 15 s。引物序列(5'-3'):胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT):TCTGCCTGGTATGCCTGGATGG (F),CCAGCGAT

TGGCTCCGTTTCAG(R);GABAARα1:AGTGCGAC-CATAGAACCGAAAG (F),TCCAAATAGCAGCG-GAAAGG (R);GAPDH:GACATGCCGCCTG-GAGAAAC (F),AGCCCAGGATGCCCTTTAGT (R)。以 2^{-ΔΔCt} 法计算基因相对表达量。

1.2.7 Western blot 检测 取剩余一份海马组织,提取总蛋白,测定浓度后进行定量,经凝胶电泳使蛋白分离,而后经转膜、5% 脱脂奶粉封闭,于 4 °C 孵育一抗 GAPDH、cGAS、STING、cGAMP、IRF3、p-IRF3、NF-κB p65 和 p-NF-κB p65(均 1:1 000 稀释)过夜,继之于 37 °C 孵育二抗(1:10 000 稀释)1 h,发光显色后于凝胶成像仪中拍照,借助软件 Image J 分析。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较行单因素方差分析,组间两两比较行 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠术后认知功能比较

与对照组比较,模型组大鼠新异臂停留率、自发交替率及新物体识别指数降低($P < 0.05$);与模型组比较,2'3'-cGAMP 组大鼠新异臂停留率、自发交替率和新物体识别指数降低($P < 0.05$),丙泊酚组大鼠新异臂停留率、自发交替率和新物体识别指数升高($P < 0.05$);与丙泊酚组比较,丙泊酚 + 2'3'-cGAMP 组大鼠新异臂停留率、自发交替率和新物体识别指数降低($P < 0.05$)。见表 1。

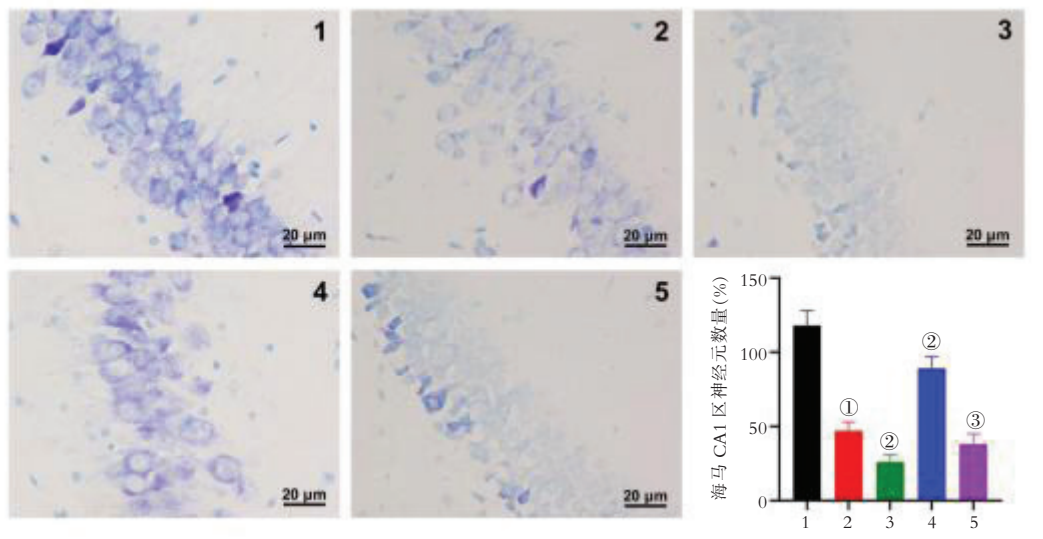
表 1 各组大鼠术后认知功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	新异臂停留率(%)	自发交替率	新物体识别指数
对照组($n=18$)	40.26±10.09	0.66±0.15	0.61±0.08
模型组($n=18$)	16.34±5.67 ^①	0.41±0.21 ^①	0.32±0.11 ^①
2'3'-cGAMP 组($n=18$)	7.75±3.09 ^②	0.19±0.13 ^②	0.20±0.13 ^②
丙泊酚组($n=18$)	33.78±8.15 ^②	0.57±0.16 ^②	0.61±0.17 ^②
丙泊酚+2'3'-cGAMP 组($n=18$)	14.49±5.23 ^③	0.34±0.18 ^③	0.36±0.15 ^③

① $P < 0.05$,与对照组比较;② $P < 0.05$,与模型组比较;③ $P < 0.05$,与丙泊酚组比较。

2.2 各组大鼠术后海马神经元损伤情况比较

与对照组比较,模型组大鼠海马组织 CA1 区神经元数量减少($P < 0.05$);与模型组比较,2'3'-cGAMP 组大鼠海马组织 CA1 区神经元数量减少($P < 0.05$),丙泊酚组 CA1 区神经元数量增加($P < 0.05$);与丙泊酚组比较,丙泊酚 + 2'3'-cGAMP 组大鼠海马组织 CA1 区神经元数量减少($P < 0.05$)。见图 1。

图 1 各组大鼠术后海马神经元损伤情况比较($n=8$)

1. 对照组; 2. 模型组; 3. 2'3'-cGAMP 组; 4. 丙泊酚组; 5. 丙泊酚+2'3'-cGAMP 组。① $P<0.05$, 与对照组比较; ② $P<0.05$, 与模型组比较; ③ $P<0.05$, 与丙泊酚组比较。

2.3 各组大鼠术后神经炎症比较

与对照组比较, 模型组大鼠海马组织中 IL-18、IL-1 β 和 TNF- α 水平升高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 2'3'-cGAMP 组大鼠海马组织中 IL-18、IL-1 β 和 TNF- α 水平升高 ($P<0.05$), 丙泊酚组大鼠 IL-18、IL-1 β 和 TNF- α 水平降低 ($P<0.05$); 与丙泊酚组比较, 丙泊酚+2'3'-cGAMP 组大鼠海马组织中 IL-18、IL-1 β 和 TNF- α 水平升高 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠术后神经炎症比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	IL-18	IL-1 β	TNF- α
对照组($n=10$)	93.46 \pm 11.05	49.85 \pm 7.16	31.94 \pm 4.33
模型组($n=10$)	298.55 \pm 40.18 ^①	160.11 \pm 13.42 ^①	89.89 \pm 6.62 ^①
2'3'-cGAMP 组($n=10$)	371.68 \pm 43.09 ^②	218.35 \pm 15.17 ^②	103.85 \pm 9.01 ^②
丙泊酚组($n=10$)	124.62 \pm 18.91 ^③	83.29 \pm 9.44 ^③	50.40 \pm 4.75 ^③
丙泊酚+2'3'-cGAMP 组($n=10$)	303.71 \pm 23.64 ^③	178.53 \pm 14.25 ^③	86.27 \pm 5.09 ^③

① $P<0.05$, 与对照组比较; ② $P<0.05$, 与模型组比较; ③ $P<0.05$, 与丙泊酚组比较。

2.4 各组大鼠术后神经递质表达情况比较

与对照组比较, 模型组大鼠海马组织中 ChAT 和 GABAAR α 1 mRNA 相对表达水平降低 ($P<0.05$); 与模型组比较, 2'3'-cGAMP 组大鼠海马组织中 ChAT 和 GABAAR α 1 mRNA 相对表达水平降低 ($P<0.05$), 丙泊酚组大鼠 ChAT 和 GABAAR α 1 mRNA 相对表达水平升高 ($P<0.05$); 与丙泊酚组比较, 丙泊酚+2'3'-cGAMP 组大鼠 ChAT 和 GABAAR α 1 mRNA 相对表达水平

降低 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组大鼠术后神经递质表达情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	ChAT mRNA	GABAAR α 1 mRNA
对照组($n=10$)	1.09 \pm 0.07	1.06 \pm 0.09
模型组($n=10$)	0.37 \pm 0.07 ^①	0.39 \pm 0.06 ^①
2'3'-cGAMP 组($n=10$)	0.24 \pm 0.06 ^②	0.28 \pm 0.08 ^②
丙泊酚($n=10$)	0.90 \pm 0.11 ^③	0.97 \pm 0.08 ^③
丙泊酚+2'3'-cGAMP 组($n=10$)	0.42 \pm 0.10 ^③	0.46 \pm 0.09 ^③

① $P<0.05$, 与对照组比较; ② $P<0.05$, 与模型组比较; ③ $P<0.05$, 与丙泊酚组比较。

2.5 各组大鼠术后对 cGAS/STING 信号通路的抑制作用比较

与对照组比较, 模型组大鼠海马组织中 cGAS、STING 蛋白相对表达量及 p-IRF3/IRF3、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值、2'3'-cGAMP 含量均升高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 2'3'-cGAMP 组大鼠海马组织中 STING 蛋白相对表达量及 p-IRF3/IRF3、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值、2'3'-cGAMP 含量均升高 ($P<0.05$), 丙泊酚组大鼠 cGAS、STING 蛋白相对表达量及 p-IRF3/IRF3、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值、2'3'-cGAMP 含量均降低 ($P<0.05$); 与丙泊酚组比较, 丙泊酚+2'3'-cGAMP 组大鼠海马组织中 STING 蛋白相对表达量及 p-IRF3/IRF3、p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值、2'3'-cGAMP 含量均升高 ($P<0.05$)。见图 2。

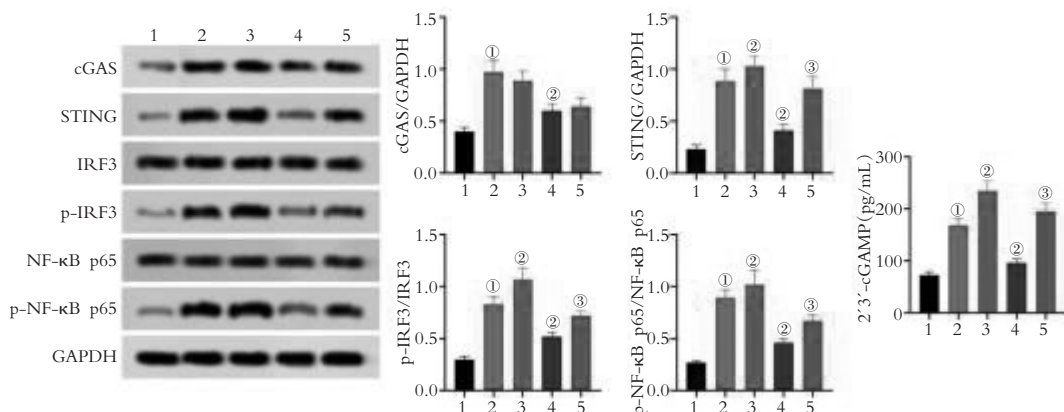


图2 各组大鼠术后对 cGAS/STING 信号通路的抑制作用($n=10$)

1. 对照组;2. 模型组;3. 2'3'-cGAMP 组;4. 丙泊酚组;5. 丙泊酚+2'3'-cGAMP 组。① $P<0.05$,与对照组比较;② $P<0.05$,与模型组比较;③ $P<0.05$,与丙泊酚组比较。

3 讨论

现代交通的发展提高了人们出行的便利性和机动性,但创伤事故也随之增加。创伤相关的损伤通常会对膝关节造成严重影响,特别是造成胫骨平台骨折。根据流行病学调查,胫骨平台骨折约占骨折发病率的 1.66%^[12]。治疗胫骨平台骨折的常规术式是切开复位内固定术,虽然该术式十分有效,但术后患者易出现认知功能障碍,延长住院时间,严重影响生活质量。Ramos 等^[13] 研究表明,海马对于炎症反应极为敏感,手术创伤可激活内源性免疫系统,导致外周炎症反应和炎症因子表达,如 IL-1 β 、IL-6、IL-18 和 TNF- α 等。炎症因子可激活 NF- κ B,从而促进细胞因子和炎症酶的产生,释放的炎症介质和有害物质可破坏血脑屏障和神经元^[14],继而引起脑组织水肿、神经细胞损伤和中枢神经系统功能障碍。本研究结果也显示,胫骨骨折切开复位大鼠术后认知和记忆能力明显减弱,海马组织中炎症因子水平升高,神经元数量和神经递质减少,表明胫骨骨折切开复位内固定术会引起神经炎症。

丙泊酚是常用静脉麻醉剂,因其起效快,不良反应少,连续输注无明显累积,在临床实践中应用广泛。目前,大量研究显示了丙泊酚对认知障碍的改善作用,且主要与调节炎症、神经递质、自噬和神经突触等有关。Sahinovic 等^[15] 研究显示,丙泊酚可调节乙酰胆碱和谷氨酸,从而产生镇静和催眠作用。Mahajan 等^[16] 研究发现,丙泊酚可触发 GABAAR α 1,并抑制氧化应激、内质网应激和炎症,稳定钙超负荷,改善线粒体代谢,从而改善手术创伤及缺血再灌注引发的认知功能障碍。本研究结果也显示,经丙泊酚干预的胫骨骨折切开复位大鼠术后认知和记忆能力改善,海马组织中 IL-18、IL-1 β 和 TNF- α 水

平降低,乙酰胆碱的敏感指标 ChAT 和 GABAAR α 1 表达增加,神经元细胞明显增多。乙酰胆碱是参与学习和记忆调节的主要神经递质,而 GABAAR α 1 广泛分布于哺乳动物的大脑中,调节中枢神经系统的抑制性神经递质。当认知障碍发生时,ChAT 和 GABAAR α 1 表达下调^[17-18]。提示丙泊酚参与神经炎症和神经递质的调节,从而减少海马神经元丢失,改善认知能力。

cGAS/STING 信号通路是一种进化上保守的防御机制。在与双链 DNA 结合后,cGAS 会产生 2'3'-cGAMP 的二级信使,以激活其下游靶标 STING,STING 募集 TANK 结合激酶 1 结合 IRF3,促进 IRF3 和 NF- κ B 结合以释放促炎细胞因子^[19]。Elzinga 等^[20] 研究报道,抑制 cGAS 表达可减少高脂肪饮食小鼠小胶质细胞活化,降低炎症,阻止认知能力下降。为探究丙泊酚对胫骨骨折切开复位大鼠术后认知功能的改善作用是否与调控 cGAS/STING 信号通路有关,本研究检测了该通路相关蛋白表达变化。结果显示,丙泊酚处理后,大鼠海马组织中 cGAS 和 STING 蛋白相对表达量及 p-IRF3/IRF3 和 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值明显降低,提示下调 cGAS/STING 信号通路可能是丙泊酚的作用机制。本研究在丙泊酚干预的基础上给予 cGAS/STING 信号通路激活剂,结果发现,丙泊酚对胫骨骨折切开复位大鼠术后认知功能的改善作用在一定程度上被逆转,进一步证实下调 cGAS/STING 信号通路可能是丙泊酚的作用机制。

综上,在胫骨骨折切开复位术后大鼠中,丙泊酚可通过抑制 cGAS/STING 信号通路活化以抗炎和保护神经,从而改善其认知功能。

参考文献

[1] Kwok T, Khoo CC, Leung J, et al. Predictive values of calcane-

- al quantitative ultrasound and dual energy X ray absorptiometry for non-vertebral fracture in older men: results from the MrOS study (Hong Kong) [J]. *Osteoporosis International*, 2012, 23(3):1001–1006.
- [2] Pattyn R, Loder R, Mullis BH. Iatrogenic peroneal nerve palsy rates secondary to open reduction internal fixation for tibial plateau fractures using an intraoperative distractor[J]. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2020, 34(7):359–362.
- [3] Xie W, Sun J, Zheng J, *et al.* Energy intake restriction significantly improves POCD after internal fixation of tibial fractures in mice[J]. *American Journal of Translational Research*, 2023, 15(3):1667–1679.
- [4] Chen L, Dong R, Lu Y, *et al.* MicroRNA-146a protects against cognitive decline induced by surgical trauma by suppressing hippocampal neuroinflammation in mice[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2019, 78:188–201.
- [5] Zhang X, Bai XC, Chen ZJ. Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway[J]. *Immunity*, 2020, 53(1):43–53.
- [6] Yang NS, Zhong WJ, Sha HX, *et al.* mtDNA-cGAS-STING axis-dependent NLRP3 inflammasome activation contributes to postoperative cognitive dysfunction induced by sevoflurane in mice[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2024, 20(5):1927–1946.
- [7] Liu B, Zhu X, Zhou Q, *et al.* Activating ryanodine receptor improves isoflurane-induced cognitive dysfunction[J]. *Brain Research Bulletin*, 2023, 204:110790.
- [8] Wright S, Vincent A. Progress in autoimmune epileptic encephalitis[J]. *Current Opinion in Neurology*, 2016, 29(2):151–157.
- [9] Cunliffe VT, Baines RA, Giachello CNG, *et al.* Epilepsy research methods update: Understanding the causes of epileptic seizures and identifying new treatments using non-mammalian model organisms[J]. *Seizure*, 2015, 24:44–51.
- [10] Pang QY, Duan LP, Jiang Y, *et al.* Effects of inhalation and propofol anaesthesia on postoperative cognitive dysfunction in elderly noncardiac surgical patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2021, 100(43):e27668.
- [11] 张婵, 祝颖, 李爱丽. 甲基莲心碱调控 cGAS-STING 信号通路对哮喘幼年大鼠气道炎症的影响[J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(10):879–885.
- [12] Sun S, Yang G, Zhang Y, *et al.* Risk factors for surgical site infections following open reduction and internal fixation in patients with tibial plateau fractures[J]. *International Wound Journal*, 2024, 21(3):e14496.
- [13] Ramos-Martínez IE, Rodríguez MC, Cerbón M, *et al.* Role of the cholinergic anti-inflammatory reflex in central nervous system diseases[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(24):13427.
- [14] Xia X, Ni J, Yin S, *et al.* Elevated systemic and intestinal inflammatory response are associated with gut microbiome disorder after cardiovascular surgery[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12:686648.
- [15] Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol [J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2018, 57(12):1539–1558.
- [16] Mahajan C, Chouhan RS, Rath GP, *et al.* Effect of intraoperative brain protection with propofol on postoperative cognition in patients undergoing temporary clipping during intracranial aneurysm surgery [J]. *Neurology India*, 2014, 62(3):262–268.
- [17] Yang XX, Wu ZY, Yang Y, *et al.* Sevoflurane inhalation has a cognitive impairing effect of aging rats involving the regulation of AChE and ChAT[J]. *Ibrain*, 2021, 7(3):192–199.
- [18] Wang J, Yang C, Wang H, *et al.* A new rat model of chronic cerebral hypoperfusion resulting in early-stage vascular cognitive impairment[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2020, 12:86.
- [19] Decout A, Katz JD, Venkatraman S, *et al.* The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2021, 21(9):548–569.
- [20] Elzinga SE, Koubek EJ, Hayes JM, *et al.* Modeling the innate inflammatory cGAS/STING pathway: sexually dimorphic effects on microglia and cognition in obesity and prediabetes [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2023, 17:1167688.

(收稿日期: 2025-05-20

修回日期: 2025-07-11)