

· 综述 ·

丙泊酚的奖赏效应机制研究进展

唐其 吴愚 万琪 曾俊伟

【摘要】 丙泊酚是临床上广泛使用的短效静脉麻醉药,不仅用于麻醉诱导和维持,也用于重症监护室患者的镇静治疗。越来越多的研究表明丙泊酚可诱发奖赏效应的产生,这有可能导致丙泊酚的成瘾及滥用。全文从丙泊酚的动物模型、临床表现以及神经化学机制这几个方面对丙泊酚的奖赏效应进行论述,这有助于为将来临床使用丙泊酚出现成瘾及滥用提供防治策略或思路。

【关键词】 丙泊酚; 静脉麻醉药; 奖赏效应; 成瘾

Progress in the study of the mechanisms in propofol's rewarding effect TANG Qi, WU Yu, WAN

Qi, ZENG Junwei. Department of Physiology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Corresponding author: ZENG Junwei, Email: junweizeng@sohu.com

【Abstract】 Propofol is a widely used short-acting intravenous anesthetic agent in medical practice that is used for induction and maintenance of general anesthesia as well as commonly applied for sedation in intensive care unit. More recent studies have shown that propofol's rewarding effect and the potential for addiction and abuse. The review summarizes the relevant experimental animal data, clinical observations and the possible neurochemical mechanism for propofol's rewarding effect. It will be helpful to provide reference for prevention and treatment for propofol addiction and abuse.

【Key words】 Propofol; Intravenous anesthetic; Rewarding effect; Addiction

丙泊酚是一种静脉麻醉药,主要作用于 γ -氨基丁酸 A 型受体(γ -aminobutyric acid type A receptors, GABAAR)参与调控全身麻醉、催眠和遗忘效应^[1],具有起效快、苏醒快、血流动力学影响小等特点^[2]。近年研究^[3-5]报道,丙泊酚可以诱发试验动物出现奖赏效应。一些患者在使用丙泊酚之后出现愉悦和欣快感等主观感觉^[6-7]。这些动物试验以及临床报告均提示,丙泊酚存在成瘾及滥用的潜在风险。全文就近年有关丙泊酚的奖赏效应研究进展进行综述,探讨如何避免患者出现药物依赖性。

丙泊酚的奖赏效应表现及其危害

动物模型 药物依赖又称为药物成瘾,表现为个体出现渴求和强迫性觅药行为,在药物使用初期产生快感或痛苦的减轻。目前,关于药物依赖性行为的发生机制研究中,常用的动物实验模型有自身给药(self-administration, SA)实验、条件位置偏爱(conditioned place preference, CPP)实验以及药物辨别(drug discrimination, DD)实验。目前采用这三种方法判断动物在丙泊酚使用后是否出现奖赏效应。其中,SA 和 CPP 实验是最常见的评定药物精神依赖性的实验动物方法,可为临床提供初步的药物依赖倾向的信息;DD 实验侧重于

说明动物可以清楚辨别丙泊酚和相应溶剂,继而产生不同的行为反应。

(1) SA 实验。在 SA 实验中,动物主动触碰鼻触器后获得某种药物,导致动物产生渴望,这一效应又强化了动物的主动觅药行为。实验设备由行为操作箱(配备有鼻触器、信号灯、注射泵、声音发生器等)、信号转换装置和计算机系统组成。动物鼻触信息经过信号转换装置传入计算机,发送指令到注射泵,随后药物注入动物体内,同时灯光或声音作为一种信号,使动物建立条件反射。在大鼠输注丙泊酚奖赏效应实验中,多选颈外静脉作为给药途径。常用的实验程序有固定比率(fixed ratio schedule, FR)和渐进比率(progressive ratio schedule, PR)两种。FR 是指鼻触次数与给药次数的比率不变,可以反映药物摄取速度的变化。PR 是指增加鼻触次数以获得药物注射,鼻触比率逐步增加,可用于评估药物的强化效应。大鼠按照 FR1 程序进行药物训练,即触动一次有效鼻触开关时获得一次丙泊酚,每次颈静脉输注剂量为 1.7 mg/kg,触动无效开关则无药物输注。给药完成后,进入 30 s 不应期,期间仅记录有效鼻触次数不能获得给药。药物训练每日 1 次,以每次 30 min 或 30 min 内获得 50 次药物奖励为 1 个实验期。连续训练 14 d 后,观察到丙泊酚自身给药的有效鼻触次数显著增加,建立了稳定的丙泊酚 SA 行为,表明产生了奖赏效应,出现丙泊酚依赖行为^[3]。SA 实验较好地模拟了人类的成瘾行为,在评价药物精神依赖性方面有很好的可信度。

(2) CPP 实验。在 CPP 实验中,注射药物后将动物放在

DOI: 10.12089/jca.2021.11.021

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31860291);贵州省教育厅创新群体重大项目(黔教合 KY 字[2018]025)

作者单位:563000 遵义市,遵义医科大学生理学教研室

通信作者:曾俊伟,Email: junweizeng@sohu.com

一定的环境中,反复操作几天后,使奖赏刺激(药物)与某个特定的非奖赏中性刺激联系起来。在不给药条件下,动物更偏爱待在白色网格箱体中(非伴药箱)中。在正式训练前,大鼠放入实验箱中使其自由活动,记录各箱停留时间;在训练阶段,大鼠腹腔注射生理盐水后置于非伴药箱,腹腔注射丙泊酚 40 mg/kg 后置于黑色条状箱体中(伴药箱);在测试阶段,大鼠不经任何药物处理,动物在各箱中自由穿梭,此时观察到大鼠在伴药箱内停留时间较长,对该箱产生偏爱,表明丙泊酚诱发大鼠出现奖赏效应,大鼠对其具有精神依赖性^[4]。CPP 和 SA 实验适用于大部分精神依赖性药物,二者的实验结果往往是一致的。但相对于 SA 试验, CPP 实验检测实验动物对操作箱的偏好,动物则被动地接受强化,强化的主动权由操作人员掌握,所以实验数据存在一定的假阳性率。

(3) DD 实验。DD 跟精神依赖性相关,是一种行为药理学实验,包括食物训练、辨别训练和替代测试三个阶段^[8]。在食物训练阶段,压任意杆一次后即终止电击,并给予食物强化,依次重复几次后大鼠学会一受到电击即去压杆;在辨别训练阶段,大鼠腹腔注射丙泊酚 10 mg/kg 和 20% 脂肪乳剂,大鼠在给训练药物时压左侧(伴药杆),给溶剂时压右侧(无药杆),交替安排。当辨别训练成功的动物给予不同剂量的丙泊酚或溶剂进行替代,观察到大鼠有效辨别丙泊酚和溶剂,继而产生不同的行为反应,表明丙泊酚具有成瘾潜力^[5]。

临床表现 丙泊酚是一种亲脂性药物,患者静脉输注后随血液循环迅速通过血脑屏障作用于中枢神经系统,意识很快消失,进入外科麻醉状态。丙泊酚可以增强突触后膜 GABA_A R 功能,发挥抗癫痫和抗焦虑作用^[9]。目前还没有将丙泊酚归类为管制药物,但丙泊酚能产生奖赏效应,具有滥用和成瘾的潜力。Kim 等^[6]对 169 例患者输注丙泊酚(2 mg/kg)进行胃镜检查,采用成瘾研究中心调查表(addiction research center inventory, ARCI)、吗啡-苯丙胺组(morphine-benzedrine group, MBG)评分表和戊巴比妥-氯丙嗪-酒精组(pentobarbital-chlorpromazine-alcohol group, PCAG)评分表评估患者情绪变化,结果表明一半以上的患者输注丙泊酚后产生欣快感,镇静作用相对较弱,MBG 平均得分为 6.3 分,高于大麻药物;PCAG 平均评分为 8.1 分,低于大多数阿片类药物。Brechmann 等^[7]对 82 例行胃镜检查的患者用数字评定量表(1~10 分)评定用药前后的情绪状态,近一半的胃镜患者在使用丙泊酚镇静后出现快乐、放松、宁静等主观感觉,焦虑程度有所减轻,表明丙泊酚具有潜在的成瘾性。Koroğlu 等^[10]报道,土耳其第 1 例丙泊酚成瘾患者是一位急诊内科医师。因此,临床医师很有必要了解丙泊酚的滥用和药物成瘾性,建议适当限制该药物在临床手术中的使用^[11]。

丙泊酚的奖赏效应分子和细胞机制

近年来在临床研究和动物试验中,从神经通路、细胞和分子水平上探讨丙泊酚奖赏效应产生的机制,提出中脑腹侧

被盖区-伏隔核-前额叶皮层(ventral tegmental area-nucleus accumbens-prefrontal cortex, VTA-NAc-PFC)通路起着重要的作用;而且细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路、g0/g1 转换调节蛋白 3(finkel-biskis-jenkins murine osteosarcoma B, FosB)信号及多种神经递质-受体系统参与了丙泊酚的奖赏效应过程。

VTA-NAc-PFC 通路 VTA-NAc-PFC 是大脑内重要的奖赏通路^[12],参与药物刺激后的奖赏效应。尼古丁^[13]等药物可通过激活 VTA-NAc-PFC 通路,导致 NAc 多巴胺水平增加,增强 VTA-PFC 多巴胺能神经元突触传递,从而产生精神依赖,促进药物成瘾。

研究报道,丙泊酚 1 mol/L 作用于离体大鼠脑片,导致 VTA 区域多巴胺能神经元兴奋性增强,自发电频率增加,主要由谷氨酸 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酮酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)介导的兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic current, EPSC)振幅增大,表明突触前谷氨酸释放增加,而该效应可以被多巴胺受体-1(dopamine receptor-1, DRD1)拮抗剂 SKF83566 明显抑制,表明 DRD1 受体介导了丙泊酚增强谷氨酸能突触传递过程;而且,GBR12935(选择性多巴胺转运体拮抗剂)也可以增强 VTA 区域多巴胺能神经元的 EPSP 频率,可见细胞外液中多巴胺水平增加是丙泊酚导致多巴胺能神经元兴奋性增强的重要原因^[14]。Dong 等^[15]建立大鼠丙泊酚 SA 模型,观察到 NAc 微量注射 CGS21680(腺苷 A2AR 激动剂)和 eticlopride(DRD2 抑制剂)后大鼠有效鼻触次数减少,而注射 MSX-3(腺苷 A2AR 拮抗剂)增加有效鼻触次数,这表明腺苷 A2AR 的激活对于 NAc 脑区多巴胺信号调节具有重要作用,介导了丙泊酚奖赏效应的发生。同样,尼古丁和可卡因等同样导致 NAc 脑区多巴胺水平显著增加^[13],表明丙泊酚的药理学特征与这些药物成瘾机制之间存在相似之处。此外,Ellwood 等^[16]通过光纤信号观察到小鼠 VTA-mPFC 的多巴胺能投射活动的增强可影响奖赏作用。酒精可诱导大鼠 CPP,导致内侧 PFC 深层初级锥体神经元 EPSC 增强,NAc 和 PFC 奖赏回路中 ERK 磷酸化增强^[17]。可见,VTA-NAc-PFC 通路在丙泊酚奖赏效应的过程中具有重要作用。此外,由于突触功能和神经元可塑性参与了药物成瘾的形成^[18],探究丙泊酚对 VTA-NAc-PFC 神经元可触性变化的调节机制将有助于找到明确的分子靶点,阐明丙泊酚的奖赏效应过程。

ERK 信号通路 ERK 包括 ERK1 和 ERK2,广泛表达于中脑皮质边缘多巴胺系统,将刺激信号从表面受体传导至细胞核。ERK 信号通路激活与阿片类药物、酒精以及尼古丁等药物成瘾性密切相关^[19]。Wang 等^[3]大鼠静脉输注丙泊酚(单次剂量 1.7 mg/kg, 3 h/d, 连续 14 d)建立 SA, NAc 脑区 ERK 磷酸化显著增加,该现象可以被腹腔注射 SCH23390(DRD1 拮抗剂)反转,而且,腹腔注射 U0126(丝裂原激活蛋白激酶抑制剂)明显抑制大鼠丙泊酚自身给药的次数和丙泊酚输注量,表明 ERK 信号通路的激活促进了 NAc 中多巴

胺表达上调,与丙泊酚产生奖赏效应密切相关。

FosB 信号 FosB 是一种可以由成瘾性药物诱导产生的转录因子。 Δ FosB 是 FosB 基因的自然截短型,稳定性良好,成瘾药物可卡因可诱导 NAc 中 Δ FosB 和 GluR2 蛋白水平表达增加^[20]。强啡肽诱导 NAc 多棘神经元中 FosB 表达增加,这将导致药物敏感性增加,易出现戒断症状和复发^[21]。大鼠腹腔注射曲马多 10 mg/kg(每天 1 次,连续 14 d),随后 NAc 和 PFC 脑区 Δ FosB、 μ -阿片类受体和磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白上调^[22]。目前研究认为,丙泊酚导致 FosB 表达上调,随后 FosB 可以调节奖赏通路中的靶基因表达,包括 DRD1、多巴胺及环磷酸腺苷调控蛋白(dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein, DARPP-32)以及钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II- α (camodulin-dependent kinase II α , CaMK II α)等的表达^[23]。Pavkovic 等^[23]观察到,在丙泊酚麻醉后 24~48 h, PFC 和纹状体脑区 CaMK II α 表达增加,而且,丘脑室旁核中 FosB 和 pDARPP-32 阳性细胞数量增加,而 DARPP-32 的磷酸化也在尼古丁、乙醇、可卡因或安非他明药物的短期或长期效应中起关键作用,并受到多巴胺和环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平变化的调节。这些研究初步表明,丙泊酚作用下, FosB 可以调控下游药物成瘾相关的靶基因表达,进而导致奖赏通路的激活。然而,对于丙泊酚和其他药物的奖赏效应机制差别之处并不清楚,这方面的研究尚有待深入。

神经递质-受体机制 一些文献报道,神经递质-受体机制参与丙泊酚诱发的奖赏效应,特别是谷氨酸与 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体、GABA 受体、甘氨酸受体以及其他受体或离子通道在丙泊酚诱发奖赏效应的过程中发挥重要作用。

(1) 谷氨酸与 NMDA 受体。Chen 等^[24]观察到大鼠建立丙泊酚 SA 模型(静脉输注丙泊酚 1.7 mg/kg, 3 h/d, 连续 14 d),有效触鼻次数显著增加,表明丙泊酚可诱发大鼠奖赏效应,但腹腔注射非竞争性 NMDA 受体拮抗剂 MK-801(0.4 mg/kg)则大鼠主动触鼻次数显著减少,丙泊酚自身给药次数和总输注量减少;而且,膜片钳技术观察到,丙泊酚显著抑制小鼠海马神经元 NMDA 受体内向电流强度,对大鼠前脑神经元 NMDA 受体激活导致的钙离子浓度升高同样具有抑制作用,这表明 NMDA 受体可能与丙泊酚的奖赏效应过程密切相关。

(2) GABA 受体。 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是中枢神经系统中最重要的抑制性神经递质。GABA 与 GABAAR 结合导致 Cl^- 内流,产生抑制性突触后电位,随后神经元兴奋性降低。大鼠成功建立丙泊酚 SA 模型, VTA 脑区注射微量 GABABR 激动剂 baclofen 可以显著降低丙泊酚 SA 的次数和总输注量。相反, VTA 微量注射 GABAAR 抑制剂 bicuculline 显著增加 SA 次数和总输注量。这说明 VTA 脑区 GABAAR 可以影响大鼠丙泊酚 SA,与丙泊酚的奖赏效应密切相关^[25]。丙泊酚作用于培养的大鼠海马神经元,也可以诱导 GABAAR 介导 Cl^- 内流。但目前对于 GABAAR 的

不同亚单位在丙泊酚诱发奖赏效应的环节中所起到的作用还需要进一步探讨^[26]。

(3) 甘氨酸受体。甘氨酸是中枢神经系统的抑制性神经递质,作用于突触后甘氨酸受体发挥效应。微透析技术观察到,大鼠 NAc 脑区注射甘氨酸受体激动剂 glycine 后多巴胺释放显著增加,而注射甘氨酸受体拮抗剂 strychnine 后多巴胺释放显著减少,这也说明成瘾药物(乙醇、大麻和尼古丁等)与甘氨酸受体可以促进 NAc 脑区多巴胺释放^[27]。另外,皮下注射 strychnine 显著延长大鼠输注丙泊酚(10 mg/kg)翻正反射消失时间;而且,膜片钳技术观察到,strychnine 可以显著抑制丙泊酚和甘氨酸诱发的大鼠下丘脑神经元外向电流强度^[28],这表明,丙泊酚发挥麻醉镇静效应的靶点之一是甘氨酸受体。

(4) 其他受体或离子通道。最近的一些研究表明,糖皮质激素受体与丙泊酚依赖性相关^[29]。大鼠建立丙泊酚 SA 模型(1.7 mg/kg, 3 h/d, 连续 14 d),腹腔注射糖皮质激素受体拮抗剂 RU486 可以显著减少大鼠丙泊酚主动触鼻次数, NAc 脑区 DRD1 表达减少,而腹腔注射地塞米松则抑制该现象;而且, NAc 微量注射地塞米松触鼻次数显著增加, NAc 脑区 DRD1 和 c-Fos 表达显著升高,可见,糖皮质激素受体参与丙泊酚的奖赏效应回路^[28],其机制可能是诱导 NAc 脑区 DRD1 表达上调^[30]。

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种具有生物活性的气体分子。有研究报道,NO 参与调节丙泊酚麻醉,可诱导大鼠 CPP,该行为在腹腔注射 NO 抑制剂(L-NAME)之后显著减少;腹腔注射丙泊酚 5 min 显著增加大鼠运动能力,而腹腔注射 L-NAME 显著抑制其活动,但注射 DR 拮抗剂 haloperidol 却不影响大鼠运动,说明 NO 在丙泊酚导致的奖赏效应及运动兴奋效应中发挥作用^[31]。大鼠腹腔注射丙泊酚 20 mg/kg 诱发行敏化,腹腔注射 L-NAME 可显著减少该行为^[32]。

小 结

丙泊酚与酒精、阿片类药物以及尼古丁等成瘾药物一样,可以影响主观精神情绪和奖赏效应,具有成瘾和滥用的风险。因此,探索使用丙泊酚的奖赏效应,引起成瘾现象的可能性,并分析其可能的神经机制,对于研究未来临床工作中丙泊酚的使用与监管并避免患者出现成瘾现象具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 林博浩, 罗天元, 喻田, 等. 以 GABAA 受体为靶点的麻醉和镇静药的应用进展. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(3): 304-307.
- [2] 李宏琴, 汤依畅, 徐军美, 等. 不同剂量丙泊酚在抑郁患者改良电休克治疗中的应用. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(7): 657-661.
- [3] Wang B, Yang X, Sun A, et al. Extracellular signal-regulated ki-

- nase in nucleus accumbens mediates propofol self-administration in rats. *Neurosci Bull*, 2016, 32(6) : 531-537.
- [4] Shahzadi A, Uskur T, Akkan AG, et al. Effects of propofol on conditioned place preference in male rats: involvement of nitrenergic system. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2018, 44(2) : 167-174.
 - [5] Wang B, Lv K, Liu H, et al. Contribution of the $\alpha 5$ GABAA receptor to the discriminative stimulus effects of propofol in rat. *Neuroreport*, 2018, 29(5) : 347-352.
 - [6] Kim JH, Byun H, Kim JH. Abuse potential of propofol used for sedation in gastric endoscopy and its correlation with subject characteristics. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 65(5) : 403-409.
 - [7] Brechmann T, Maier C, Kaisler M, et al. Propofol sedation during gastrointestinal endoscopy arouses euphoria in a large subset of patients. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(4) : 536-546.
 - [8] 李贝贝, 张欢, 谢行舟, 等. 固定比率为 10 的大鼠吗啡静脉注射自身给药模型建立. *中国新药杂志*, 2020, 29(3) : 33-38.
 - [9] Solomon VR, Tallapragada VJ, Chebib M, et al. GABA allosteric modulators: an overview of recent developments in non-benzodiazepine modulators. *Eur J Med Chem*, 2019, 171: 434-461.
 - [10] K roglu G, Tezcan AH. A case report of the first propofol addiction in Turkey. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2015, 43(6) : 434-436.
 - [11] 陈琪, 李军. 丙泊酚的滥用与药物依赖性及其可能机制. *中国药物依赖性杂志*, 2019, 28(2) : 96-99.
 - [12] L pez-Gamero AJ, Rodr guez de Fonseca F, Su rez J. Energy sensors in drug addiction: a potential therapeutic target. *Addict Biol*, 2021, 26(2) : e12936.
 - [13] Budygin EA, Bass CE, Grinevich VP, et al. Opposite consequences of tonic and phasic increases in accumbal dopamine on alcohol-seeking behavior. *iScience*, 2020, 23(3) : 100877.
 - [14] Li KY, Xiao C, Xiong M, et al. Nanomolar propofol stimulates glutamate transmission to dopamine neurons: a possible mechanism of abuse potential. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(1) : 165-174.
 - [15] Dong Z, Huang B, Jiang C, et al. The adenosineA2A receptor activation in nucleus accumbens suppress cue-induced reinstatement of propofol self-administration in rats. *Neurochem Res*, 2021, 46(5) : 1081-1091.
 - [16] Ellwood IT, Patel T, Wadia V, et al. Tonic or phasic stimulation of dopaminergic projections to prefrontal cortex causes mice to maintain or deviate from previously learned behavioral strategies. *J Neurosci*, 2017, 37(35) : 8315-8329.
 - [17] Joffe ME, Winder DG, Conn PJ. Increased synaptic strength and mglu2/3 receptor plasticity on mouse prefrontal cortex intratelencephalic pyramidal cells following intermittent access to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*, 2021, 45(3) : 518-529.
 - [18] Wang J, Holt LM, Huang HH, et al. Astrocytes in cocaine addiction and beyond. *Mol Psychiatry*, 2021, 10: 1038.
 - [19] 张盼盼, 徐文锦, 刘惠芬. 中枢神经系统 ERK 信号通路在药物成瘾中的作用机制研究进展. *中国药理学通报*, 2017, 33(1) : 1-9.
 - [20] Nguyen A, Quach T, Kotha P, et al. Electroacupuncture prevents cocaine-induced conditioned place preference reinstatement and attenuates Δ FosB and GluR2 expression. *Sci Rep*, 2021, 11(1) : 13694.
 - [21] Garc a-P rez D, Laorden ML, Milan s MV, et al. Glucocorticoids regulation of FosB/ Δ FosB expression induced by chronic opiate exposure in the brain stress system. *PLoS One*, 2012, 7(11) : e50264.
 - [22] Sadat-Shirazi MS, Babhadi-Ashar N, Khalifeh S, et al. Tramadol induces changes in Δ -FosB, μ -opioid receptor, and p-CREB level in the nucleus accumbens and prefrontal cortex of male Wistar rat. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2019, 45(1) : 84-89.
 - [23] Pavkovi  Z, Smiljani  K, Kanazir S, et al. Brain molecular changes and behavioral alterations induced by propofol anesthesia exposure in peripubertal rats. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(9) : 962-972.
 - [24] Chen BP, Huang XX, Dong DM, et al. The role of NMDA receptors in rat propofol self-administration. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1) : 149.
 - [25] Yang B, Wang BF, Lai MJ, et al. Differential involvement of GABAA and GABAB receptors in propofol self-administration in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(12) : 1460-1465.
 - [26] Kang Y, Saito M, Toyoda H. Molecular and regulatory mechanisms of desensitization and resensitization of GABAA receptors with a special reference to propofol/barbiturate. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2) : 563.
 - [27] Nguyen HT, Li KY, daGraca RL, et al. Behavior and cellular evidence for propofol-induced hypnosis involving brain glycine receptors. *Anesthesiology*, 2009, 110(2) : 326-332.
 - [28] 董张雷, 梁宇渊, 苏颖, 等. 糖皮质激素受体对大鼠丙泊酚依赖行为的影响及其机制. *温州医科大学学报*, 2020, 50(12) : 966-969.
 - [29] Wu B, Lin W, Wang H, et al. Glucocorticoid receptor in rat nucleus accumbens: Its roles in propofol addictions. *Neurosci Lett*, 2018, 662: 115-121.
 - [30] Wu B, Liang Y, Dong Z, et al. Glucocorticoid receptor mediated the propofol self-administration by dopamine D1 receptor in nucleus accumbens. *Neuroscience*, 2016, 328: 184-193.
 - [31] Shahzadi A, Uskur T, Akkan AG, et al. Effects of propofol on conditioned place preference in male rats: involvement of nitrenergic system. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2018, 44(2) : 167-174.
 - [32] Uskur T,  en z A ,  evreli B, et al. Propofol but not dexmedetomidine produce locomotor sensitization via nitric oxide in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(2) : 569-577.

(收稿日期: 2021-03-01)