

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.001

丙泊酚的非麻醉作用及作用机制

张颖, 李玉文, 张铁军[△]

(四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨丙泊酚的非麻醉作用及作用机制。方法 通过文献检索,对近10年丙泊酚的非麻醉作用及作用机制研究进展进行综述。结果 丙泊酚最常应用于静脉麻醉,此外还具有镇痛作用、神经保护作用,对其他重要脏器损伤有保护作用,其作用机制可能与其自由基清除作用、抗氧化作用、抑制钙离子通道和抗凋亡作用等相关;还具有免疫调节和抗炎作用,产生抗肿瘤免疫的效果,可抑制血小板聚集。结论 丙泊酚的非麻醉作用为进一步扩大其应用范围具有重要意义。

关键词:丙泊酚;非麻醉作用;镇痛;神经保护;免疫调节;作用机制

中图分类号:R965;R971⁺.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)19-0001-04

The Non-Anesthetic Effects and Mechanisms of Propofol

ZHANG Ying, LI Yuwen, ZHANG Tiejun

(West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To investigate the non-anesthetic effects and mechanisms of propofol. **Methods** Through literature search, the non-anesthetic effects and mechanism of propofol in the past 10 years were reviewed. **Results** Propofol was commonly used in intravenous anesthesia. It also had analgesic and neuroprotective effects, as well as a protective effect on other important organ damage. Its mechanism might be related to its free radical scavenging effect, antioxidant effect, and inhibition of calcium ion channels. It was related to anti-apoptotic effects; it also had immune regulation and anti-inflammatory effects, produces anti-tumor immune effects, and could inhibit platelet aggregation. **Conclusion** The non-anesthetic effects of propofol is of great significance for further expanding its application range.

Key words: propofol; non-anesthetic effects; analgesia; neuroprotection; immune-regulation; mechanism

丙泊酚(2,6-二异丙基苯酚)是一种静脉注射短效麻醉剂,通过作用于中枢 γ -氨基丁酸(GABA)受体和氯离子转导而发挥镇静催眠作用,具有麻醉程度可控、起效迅速、作用时间短、清醒快且完全、不良反应少等特点^[1-2],其不仅具有麻醉作用,还有非麻醉作用。为此,总结了丙泊酚的作用机制及其临床应用价值。现报道如下。

1 镇痛作用

近年来,多项基础研究阐述了丙泊酚在抗伤害性疼痛中的作用^[3-4]。丙泊酚临床已应用于静脉全身麻醉(简称全麻)行人工流产手术,以及硬膜外麻醉的辅助用药^[5-6],有一定镇痛效应。

丙泊酚镇痛作用机制可能与体内GABA受体有关,且脊髓的 δ 阿片受体也参与其镇痛作用的产生^[7]。丙泊酚可作用于GABA_A和甘氨酸受体,而这2种受体在脊髓水平伤害性信息传递,以及疼痛的产生和维持中发挥着重要作用^[8-9]。其通过作用于不同巴比妥类和苯二氮䓬类药物的作用位点,影响甘氨酸能递质的传递来抑制兴奋性谷氨酸能递质的传递。DONG等^[10]研究报道指出,在大鼠脊髓背角神经元中,丙泊酚可易化GABA和甘氨酸导致的Cl⁻电流,且对GABA_A受体和Gly受体

的激活有促进作用,这可阻止疼痛刺激的传导。

丙泊酚也可能通过脊髓水平来产生镇痛作用。JEWETT等^[11]的研究发现,将脊髓暴露于P物质中,丙泊酚通过释放一种神经多肽而发挥镇痛作用。QIU等^[12]的研究发现,丙泊酚通过调节脊髓背角N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的GluN2B亚单位和细胞外蛋白激酶(ERK1/2)抑制福尔马林诱导的炎性疼痛。

复杂区域性疼痛综合征(CRPS)与组织缺氧和外周细胞因子过度分泌引起的微循环障碍有关,慢性缺血后疼痛(CPIP)被认为是该疾病的动物模型。HSIAO等^[13]在小鼠后爪构建了CPIP模型,尾静脉给予10 mg/kg丙泊酚,CPIP早期(再灌注2 h后)可产生明显的镇痛作用,这与抑制缺氧诱导因子(HIF-1 α)、炎症标志物(NALP1)和caspase-1表达有关,抑制前列腺素等炎症因子导致的炎性疼痛。

2 重要脏器保护作用

2.1 脑

多种脑缺血模型的研究结果显示,丙泊酚是一种有效的脑保护剂,可保护星形胶质细胞免受氧化应激,诱导星形胶质细胞介导的神经元保护作用。脑损伤患者给

第一作者:张颖,女,硕士研究生,药师,研究方向为脑血管疾病的诊治,(电子信箱)317389149@qq.com。

[△]通信作者:张铁军,男,博士研究生,副教授,研究方向为脑血管疾病的诊治,(电子信箱)zhtye@hotmail.com。

予丙泊酚镇静麻醉后,其通过增强星形胶质细胞功能,减轻脑损伤,可促进损伤后修复^[14]。同时,可通过蛋白激酶 C(PKC)途径,下调水通道蛋白 4(AQP4)表达,改善脑水肿,发挥对大鼠受损的星形胶质细胞的保护作用^[15]。在大脑皮质和海马神经元,丙泊酚能减轻谷氨酸及 NMDA 受体反应,减轻谷氨酸诱导神经毒性^[16]。还可通过抑制 T 型 Ca^{2+} 通道,减少 Ca^{2+} 内流,降低大鼠感觉神经元细胞内 Ca^{2+} 浓度,减少神经细胞内线粒体因 Ca^{2+} 超载而导致的肿胀,维持线粒体的稳态和功能,从而抑制神经细胞的死亡^[17]。在体外培养的海马细胞中加入丙泊酚,暴露于缺氧缺糖环境 3 h,丙泊酚可抑制线粒体细胞膜去极化,显著减少海马神经元细胞的死亡^[18]。

动物实验和临床研究表明,丙泊酚预处理能显著改善复苏后神经元功能的恢复,但丙泊酚增强 GABA 抑制作用的理论不能完全揭示其神经保护作用。最新研究指出,在复苏过程中,通过小胶质细胞活化和下调 $\text{K}^{+} - \text{Cl}^{-}$ 共转运通道 2, GABA 由抑制性递质转变为兴奋性递质,因此,丙泊酚抑制 GABA 能神经元由抑制向兴奋性的转变是其神经保护作用的机制之一^[19]。GHEZZI 等^[20]的研究发现,丙泊酚通过增强 GABA 能抑制,增强神经细胞对谷氨酸的摄取,减少细胞外谷氨酸水平,降低神经细胞的兴奋毒性;同时,丙泊酚还可抑制活性氧升高,抑制细胞内凋亡诱导因子(AIF)释放,阻止伴随的细胞凋亡,这为丙泊酚的神经保护作用提供了实验依据。陈煜等^[21]在室间隔缺损伴肺动脉高压婴幼儿的心内直视手术中,快速降温前(轮流降温至体温达 30°C)在体外循环机内加入丙泊酚 2 mg/kg ,发现丙泊酚组患儿在深低温(降至直肠温度为 20°C)停循环期间脑损害程度相对较轻。研究提示,在深低温停循环期间使用丙泊酚对脑缺血再灌注损伤有保护作用。

可见,多种临床试验与体内、体外脑缺血模型实验证明,丙泊酚是一种有效的神经保护剂。

2.2 心脏

丙泊酚连续给药可改善离体实验中大鼠心脏缺血后的功能恢复,以及保护大鼠心脏在急性冠状动脉阻塞期间不发生严重的室性心律失常^[22]。在缺血再灌注时期,电子传递链的损伤导致氧气引入,线粒体活性氧(ROS)的生成增加,三磷酸腺苷(ATP)供应不足,细胞内 Ca^{2+} 浓度的超载引起线粒体内 Ca^{2+} 蓄积,导致线粒体通透性转孔(mPTP)开放,胞内外离子平衡打破。低 ATP 和离子稳态的破坏导致细胞膜破裂和细胞死亡^[23]。

丙泊酚保护心脏免受再灌注损伤的作用机制与清除活性氧自由基和抑制 Ca^{2+} 通道减少缺血再灌注过程中发生的钙超载,影响线粒体膜通透性相关^[24]。TAKEAKI 等^[25]的研究发现,丙泊酚能促进大鼠心肌细胞(H9c2)核内 Nrf2 的积累和下游酶的表达,从而保护心脏 H9c2 细胞免受氧化应激诱导的细胞死亡。氧化应激在心肌缺血再灌注损伤中发挥重要作用,是导致心肌细胞死亡和继发性心力衰竭的影响因素^[26]。

2.3 肝脏

丙泊酚通过减少肝细胞凋亡、降低促炎细胞因子的释放、抑制氧化应激等保护肝脏免受缺血再灌注损伤^[27],这可能与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路^[28]的调节, lncRNA - TUG1/Brg1 特异性通路的增强^[29], Sirt1 / NF - κ B 通路上调 Bcl - 2/Bax,减少肝细胞凋亡^[30]等相关。

2.4 肾脏

肾脏缺血再灌注损伤机制复杂,涉及因素众多,具体作用机制尚不明确。这可能与肾缺血再灌注损伤后的炎症反应、氧化应激、细胞内钙超载、肾素 - 血管紧张素系统激活和微循环障碍等相关^[31]。WEI 等^[32]的研究表明,丙泊酚可通过抑制促凋亡关键蛋白和炎症细胞因子的表达,对肾脏缺血再灌注损伤发挥保护作用,其可能与丙泊酚参与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的调节相关。

3 免疫调节及抗炎作用

3.1 免疫调节作用

丙泊酚是一种临床常用的肿瘤手术麻醉剂,多项研究表明其在体内具有抗肿瘤免疫作用。手术创伤可能使围术期血浆中细胞因子和激素应激性增加,这种应激反应也会诱导细胞免疫的短暂抑制。JAVADOV 等^[24]的研究显示,腹腔注射丙泊酚能上调小鼠的抗肿瘤免疫,可增强细胞毒性 T 细胞(CTLs)活性,肿瘤生长明显受到抑制。ZHOU 等^[33]的研究发现,丙泊酚能促进食管鳞癌患者外周血中自然杀伤(NK)细胞的活化。NK 细胞是固有免疫的重要组成部分,异丙酚通过调节受体的表达和细胞毒性作用分子来增加 NK 细胞的活性。与挥发性麻醉剂和阿片类药物进行全麻相比,局部麻醉和丙泊酚类麻醉似乎可降低围术期免疫抑制和血管生成,其机制与可能通过抑制 HPA - axis 和 SNS 而增强细胞免疫和促进儿茶酚胺,前列腺素 E_2 的释放,减少手术引起的神经内分泌反应相关,导致较少的免疫抑制和某些类型癌症的复发^[34]。LIM 等^[35]的研究发现,异丙酚对临床乳腺癌手术麻醉期间的癌细胞、NK 细胞和 CTL 功能的影响与七氟醚类麻醉在乳腺癌手术中的作用无差异。

3.2 抗炎作用

丙泊酚对众多细胞因子均有作用。WU 等^[36]的研究

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办

表明,治疗浓度的丙泊酚(50 μM)能通过 NF- κB 介导抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的合成,这种作用可能是通过抑制 NF- κB 调控一种受体基因(TLR4)的表达。LIU 等^[37]的研究证明,丙泊酚对抑制血清白细胞介素(IL)-8 分泌和增加 IL-10 分泌作用优于异氟醚和恩氟醚,是一种较好的抑制创伤性炎性反应的麻醉剂。丙泊酚还能抑制人类 M1 巨噬细胞极化过程中的炎性反应,通过调控 GABA_A 受体和 Nrf2 介导的信号通路减少 IL-6 和 IL-1 β 的表达^[38]。这些细胞因子的变化会导致抗肿瘤免疫细胞的相应变化。丙泊酚可能通过影响 NK 细胞、细胞毒性 T 细胞和单核细胞等影响免疫细胞的功能。

4 抗血小板聚集作用

MENDEZ 等^[39]检测了异丙酚在外科患者体内的抗血小板作用,分别以全血、富血小板血浆(PRP)、红细胞 PRP 和白细胞 PRP 为研究对象,检测二磷酸腺苷、胶原和花生四烯酸诱导的血小板聚集,测定血小板血栓素 B₂(TXB₂)和血浆中亚硝酸盐+硝酸盐(一氧化氮生成指标)的水平。结果显示,在接受异丙酚注射的患者中,全血和 PRP+白细胞的血小板聚集显著降低, TXB₂ 减少 35%。

CHUNG 等^[40]在体外研究丙泊酚影响血小板聚集的时间和浓度时发现,丙泊酚在镇静和全麻所需浓度下对孵育 3 h 以内的血小板聚集有抑制作用,血小板活化因子(PAF)、溶血磷脂酸(LPA)和血栓素 A₂(TXA₂)具有激活血小板膜上受体的能力,可使血小板内 Ca²⁺ 浓度升高,促使血小板聚集。

丙泊酚对血小板聚集的抑制作用机制可能与其作用于血小板受体、磷脂酶 C、磷酸肌醇 3 等相关^[41]。此外,刘强等^[42]的研究指出,丙泊酚抗血小板聚集作用仅在 ADP 作为致聚剂存在的情况下才有,且其作用强弱与白细胞或红细胞的数量呈正相关。

5 结语

丙泊酚除药品说明书已知的全麻诱导、麻醉维持和重症监护患者辅助通气治疗时的镇静作用外,还具有镇痛、重要脏器保护、免疫调节、抗炎、抗血小板聚集等作用。丙泊酚对心脏、肝脏、肾脏等多种脏器的缺血再灌注损伤具有保护作用,作用机制可能与丙泊酚的自由基清除作用、抗氧化作用和抗凋亡作用等相关。这提示丙泊酚在多个领域应用的潜力,但目前已有研究还不够充分和全面,很多疑点和争论尚未解决,需更多的临床和临床前研究证据来证实丙泊酚的非麻醉效应的有效性和安全性,是否可以转化为临床应用。

参考文献:

[1] PEREIRA JV, SANJANWALA RM, MOHAMMED MK, et al.

- Dexmedetomidine versus propofol sedation in reducing delirium among older adults in the ICU: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37(2): 121-131.
- [2] VASILEIOU I, XANTHOS T, KOUDOUNA E, et al. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 605: 1-8.
- [3] FERGUSON L, BELL A, TRESTON G, et al. Propofol or Ketofol for Procedural Sedation and Analgesia in Emergency Medicine - The POKER Study: A Randomized Double-Blind Clinical Trial[J]. *Ann Emerg Med*, 2016, 68(5): 574-582.
- [4] TAMS C, JOHNSON K, SEUBERT C. Acceptance of a propofol and remifentanyl infusion dosing algorithm to optimize postoperative emergence and analgesia[J]. *J Clin Monit Comput*, 2019, 33(6): 953-957.
- [5] 方向东, 谢雷. 丙泊酚中/长链脂肪乳与丙泊酚在无痛人流术中静脉注射镇痛临床观察[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(10): 1024-1025.
- [6] 王秀珍, 郭琳, 于永铎, 等. 骶管麻醉下应用丙泊酚对防治 TST 术内脏牵拉反应的临床观察[J]. *中国医学工程*, 2015, 23(7): 18-19.
- [7] TAKECHI K, CARSTENS MI, CARSTENS E. The antinociceptive and antihyperalgesic effects of topical propofol on dorsal horn neurons in the rat[J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(4): 932-938.
- [8] LYNAGH T, CROMER BA, DUFOUR V, et al. Comparative pharmacology of flatworm and roundworm glutamate-gated chloride channels: Implications for potential anthelmintics[J]. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*, 2014, 4(3): 244-255.
- [9] MORAGA-CID G, YEVEENCES GE, SCHMALZING G, et al. A single phenylalanine residue in the main intracellular loop of α_1 γ -aminobutyric acid type A and glycine receptors influences their sensitivity to propofol[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(3): 464-473.
- [10] DONG XP, XU TL. The actions of propofol on gamma-aminobutyric acid-A and glycine receptors in acutely dissociated spinal dorsal horn neurons of the rat[J]. *Anaesth Analg*, 2002, 95(4): 907-914.
- [11] JEWETT BA, GIBBS LM, TARASIUK A, et al. Propofol and barbiturate depression of spinal nociceptive neurotransmission[J]. *Anesthesiology*, 1992, 77(6): 1148-1154.
- [12] 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[J]. *Mol Pain*, 2017, 13: 1-13.
- [13] HSIAO HT, LIU YY, WANG JC, et al. The analgesic effect of propofol associated with the inhibition of hypoxia inducible factor and inflammasome in complex regional pain syndrome[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 74.
- [14] HAUSBURG MA, BANTON KL, ROMAN PE, et al. Effects of propofol on ischemia-reperfusion and traumatic brain injury[J].

- J Crit Care, 2019, 56: 281 – 287.
- [15] ZHU SM, XIONG XX, ZHENG YY, et al. Propofol inhibits aquaporin 4 expression through a protein kinase C – dependent pathway in an astrocyte model of cerebral ischemia/reoxygenation[J]. Anesth Analg, 2009, 109(5): 1493 – 1499.
- [16] FEINER JR, BICKLER PE, ESTRADA S, et al. Mild hypothermia, but not propofol, is neuroprotective in organotypic hippocampal cultures[J]. Anesth Analg, 2005, 100(1): 215 – 225.
- [17] ADEMBRI C, VENTURI L, TANI A, et al. Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia: inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism[J]. Anesthesiology, 2006, 104(1): 80 – 89.
- [18] IJIMA T, MISHIMA T, AKAGAWA K, et al. Neuroprotective effect of propofol on necrosis and apoptosis following oxygen – glucose deprivation – relationship between mitochondria membrane potential and mode of death[J]. Brain Res, 2006, 1099(1): 25 – 32.
- [19] ZHANG H, MENG X, WANG W, et al. Blocking conversion of GABAergic inhibition as a potential mechanism of propofol – mediated brain protection following resuscitation[J]. Drug News Perspect, 2009, 22(9): 525 – 529.
- [20] GHEZZI F, MONNI L, CORSINI S, et al. Propofol Protects Rat Hypoglossal Motoneurons in an *In Vitro* Model of Excitotoxicity by Boosting GABAergic Inhibition and Reducing Oxidative Stress[J]. Neuroscience, 2017, 367: 15 – 33.
- [21] 陈煜, 朱明, 王顺民. 硫喷妥钠与异丙酚在小儿心脏手术深低温停循环期间对脑缺血再灌注损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2002, 22(10): 603 – 605.
- [22] HIRATA N, KANAYA N, KAMADA N, et al. Differential Effects of Propofol and Sevoflurane on Ischemia – induced Ventricular Arrhythmias and Phosphorylated Connexin 43 Protein in Rats[J]. Anesthesiology, 2009, 110(1): 50 – 57.
- [23] MURPHY E, STEENBERGEN C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac I ischemia – reperfusion injury[J]. Physiol Rev, 2008, 88(2): 581 – 609.
- [24] JAVADOV SA, LIM Kh, KERR PM, et al. Protection of hearts from reperfusion injury by propofol is associated with inhibition of the mitochondrial permeability transition[J]. Cardiovasc Res, 2000, 45(2): 360 – 369.
- [25] TAKEAKI S, TATSUhide T, HIROAKI O, et al. Propofol induces nuclear localization of Nrf2 under conditions of oxidative stress in cardiac H9c2 cells[J]. PLoS One, 2018, 13(4): 191 – 196.
- [26] LIEBERT A, KRAUSE A, GOONETILLEKE N, et al. A Role for photobiomodulation in the prevention of myocardial ischemic reperfusion injury: A Systematic Review and Potential Molecular Mechanisms[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42386.
- [27] XU Z, YU J, WU J, et al. The Effects of Two Anesthetics, Propofol and Sevoflurane, on Liver Ischemia/Reperfusion Injury[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(4): 1631 – 1642.
- [28] WEI L, CHEN WY, HU T, et al. Effect and mechanism of propofol in hepatic ischemia/reperfusion injury of rat[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(15): 3516 – 3522.
- [29] MING N, NAHST, HE JL, et al. Propofol alleviates oxidative stress via upregulating lncRNA – TUG1/Brg1 pathway in hypoxia/reoxygenation hepatic cells[J]. J Biochem, 2019, 166(5): 415 – 421.
- [30] LIU Y, DU X, ZHANG S, et al. Propofol alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury via the activation of the Sirt1 pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(11): 10959 – 10968.
- [31] STAFFORD – SMITH M, SHAW A, SWAMINATHAN M. Cardiac surgery and acute kidney injury: emerging concepts[J]. Curr Opin Crit Care, 2009, 15(6): 498 – 502.
- [32] WEI Q, ZHAO J, ZHOU X, et al. Propofol can suppress renal ischemia – reperfusion injury through the activation of PI3K/AKT/mTOR signal pathway[J]. Gene, 2019, 708: 14 – 20.
- [33] ZHOU M, DAI J, ZHOU Y, et al. Propofol improves the function of natural killer cells from the peripheral blood of patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(1): 83 – 92.
- [34] KIM R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence[J]. J Transl Med, 2018, 16: 8.
- [35] LIM JA, OH CS, YOON TG, et al. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an *in vitro* analysis[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 159.
- [36] WU GJ, CHEN TI, CHANG CC, et al. Propofol suppresses tumor necrosis factor – alpha biosynthesis in lipopolysaccharide – stimulated macrophages possibly through downregulation of nuclear factor kappaB mediated toll like receptor 4 gene expression[J]. Chem Biol Interact, 2009, 180(3): 465 – 471.
- [37] LIU TC. Influence of propofol, isoflurane and enflurane on levels of serum interleukin – 8 and interleukin – 10 in cancer patients[J]. Asian Pacific J Cancer Prev, 2014, 15: 6703 – 6707.
- [38] KOCHIYAMA T, LI X, NAKAYAMA H, et al. Effect of Propofol on the Production of Inflammatory Cytokines by Human Polarized Macrophages[J]. Mediators Inflamm, 2019, 17: 1919538.
- [39] MENDEZ D, DE LA CRUZ JP, ARREBOLA MM, et al. The effect of propofol on the interaction of platelets with leukocytes and erythrocytes in surgical patients[J]. Anesth Analg, 2003, 96(3): 713 – 719.
- [40] CHUNG HG, MYUNG SA, SON HS, et al. *In vitro* effect of clinical propofol concentrations on platelet aggregation[J]. Artif Organs, 2013, 37(1): E51 – E55.
- [41] FOURCADE O, SIMON MF, LITT L, et al. Propofol inhibits human platelet aggregation induced by proinflammatory lipid mediators[J]. Anesth Analg, 2004, 99(2): 393 – 398.
- [42] 刘强, 洪江, 李晓宇. 丙泊酚的作用机制及临床新应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(7): 836 – 840.

(收稿日期: 2020 – 04 – 02)