

Advances in Studies on the Non-Anaesthetic Effects of Propofol

Xiao Zhu¹, Leijie Wu², Zhihong Chen³, Jun Long², Wei Zhu¹, Hui Luo^{3*}

¹Pathology Platform and Key Laboratory of Molecular Diagnosis, Guangdong Medical College, Dongguan

²Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou

³Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Guangdong Medical College, Zhanjiang

Email: huiluo2@sina.cn

Received: Apr. 18th, 2013; revised: Aug. 10th, 2013; accepted: Aug 21st, 2013

Copyright © 2013 Xiao Zhu et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: Propofol is a short-acting intravenous anaesthetic agent which has gained wide acceptance not only in operating rooms but also in other departments, due to its several advantages. Apart from its multiple anaesthetic advantages, it has been reported recently that propofol exerts a number of nonanaesthetic effects. Propofol is involved in NOS/NO pathway and has anxiolytic properties. Moreover, it has antioxidant, immunomodulatory, analgesic, antiemetic and neuroprotective effects. All these nonanaesthetic properties may expand the clinical use of propofol.

Keywords: Propofol; Nonanaesthetic Effects; Review

丙泊酚的非麻醉作用的研究进展

朱 箫¹, 武蕾洁², 陈志红³, 龙 军², 朱 伟¹, 罗 辉^{3*}

¹广东医学院分子诊断重点实验室分子病理平台, 东莞

²中山大学中山医学院, 广州

³广东医学院药学院药理教研室, 湛江

Email: huiluo2@sina.cn

收稿日期: 2013 年 4 月 18 日; 修回日期: 2013 年 8 月 10 日; 录用日期: 2013 年 8 月 21 日

摘 要: 丙泊酚作为一种短效的静脉麻醉剂不仅是在手术室, 而且也在其他科室得到广泛的应用。除了它的具有的多种麻醉优点外, 近来的研究发现丙泊酚也有一些非麻醉的效应。丙泊酚参与了 NOS/NO 通路; 具有抗焦虑的特性; 同时, 它具有抗氧化、免疫调节、止痛、止吐和神经保护作用。丙泊酚的这些非麻醉的特性可能扩大丙泊酚的临床应用。

关键词: 丙泊酚; 非麻醉效应; 综述

1. 引言

丙泊酚, 其化学名为 2,6-双异丙基苯酚, 是一种短效静脉麻醉药, 自从 80 年代后期开始应用以来, 被广泛应用于麻醉诱导、麻醉维持和镇静。它具有副作用少, 可控制麻醉状态、起效快、苏醒迅速等优点。

丙泊酚作为麻醉剂除了有多种麻醉优点外, 它还有许多非麻醉学的效应, 这其中包括: 抗焦虑、抗氧化、免疫调节、止痛、止吐和神经保护等作用。作者将对丙泊酚的实验和临床上非麻醉的效应及其机制进行综述, 其可能的临床应用也作了进一步地讨论。

2. 丙泊酚对一氧化氮通路的作用

一氧化氮(NO)需要一氧化氮合酶(NOS)的参与,目前主要有两种亚型:组成型(cNOS)和诱导型(iNOS),其中 iNOS 主要在炎性介质存在下表达。有报道称丙泊酚能刺激 NO 的活性,而 NOS 直接参与合成 NO,因此,这表明丙泊酚可能调节了 cNOS 或 iNOS 的活性^[1]。在对外科手术病人(丙泊酚 2.5 mg/kg 静脉诱导,继之 4 mg/mg/h 静脉输注维持)的体外实验表明:与基础 NO 的产生相比,中性粒细胞 NO 的产生呈浓度依赖性的增加^[1]。这表明,丙泊酚增加了人中性粒细胞基础 NO 的生成,这种非诱导的 NO 生成大约增加了 50%。Gonzalez-Correa 等也报道:在大剂量静脉注射丙泊酚后和静脉输注 45 分钟后非诱导的 NO 产生分别增加了 36%和 52%^[1]。丙泊酚的治疗剂量丙泊酚(30~50 μM)不引起对白细胞的细胞毒性,而在丙泊酚的浓度达到 280 μM 的浓度则会引起^[2]。

iNOS 活性引起 NO 的浓度升高,在氧衍生的自由基存在下,其可以转变成过亚硝酸盐,特别是在脂多糖(LPS)诱导产生 iNOS 时,丙泊酚在 75 μM 的剂量下可起到直接抑制 iNOS 的作用。在 LPS 诱导的内毒素模型中,丙泊酚通过抑制诱导型 NOS 的上调,减少大动脉 NO 在内毒素血症后期的迅速产生,从而起到保护心脏的作用^[3],这其中的调控机制可能是增加了诱导型酶活性使得炎性调质的产生。另外的研究也揭示丙泊酚处理的外科病人促炎介质的减少,抗炎介质没有变化。丙泊酚对过(氧化)亚硝酸盐生成的作用与对 NO 生成的作用相反,可能与这些丙泊酚的活性有关。业已证明,NO 做为一种调质,在不同的情形下,丙泊酚可以作用于 NO 通路以实现其治疗的作用。

3. 丙泊酚和止痛

丙泊酚通过激活 γ -氨基丁酸(GABA)受体-氯离子复合物,发挥镇静催眠作用。临床剂量时,丙泊酚增加氯离子传导,大剂量时使 GABA 受体脱敏感,从而抑制中枢神经系统,产生镇静、催眠效应,临床麻醉通常需要配合使用止痛药。研究显示丙泊酚做为 GABA_A 和甘氨酸受体(存在于脊髓)的调质,在疼痛传递中具有重要的作用。丙泊酚作用于这些受体,可能促进甘氨酸的传递产生,抑制兴奋性谷氨酸的传递而发挥止痛效应。Dong 和 Xu 报道丙泊酚临床相关浓度,

促进 GABA 诱导的电流和甘氨酸诱导的电流,而较大的浓度下,对它们具有抑制作用^[4]。

一项对于健康志愿者参与的研究发现静脉应用丙泊酚 0.25 mg/kg,继之给予 25 $\mu\text{g/kg/min}$ 或更高剂量,显著减轻了疼痛强度。在对妇科手术后病人的研究中发现:静脉注射丙泊酚 0.25 mg/kg 和 0.5 mg/kg 可以减轻推压胫骨引起的疼痛,然而,另一项对人的研究显示,丙泊酚丙泊酚 0.5 mg/kg 并不改变热疼痛的检测阈值^[5]。

4. 丙泊酚和神经保护

在体内体外的脑缺血模型中已经证明,丙泊酚是一种有效的神经保护剂。虽然在最初的研究中显示丙泊酚有着相反的结果,这主要是因为实验采用的是非传统的体内脑缺血模型^[6]。但是,随后的一系列研究显示丙泊酚确有神经保护作用。

有研究发现大鼠大脑中动脉阻塞,给予丙泊酚预处理显著减少了大脑中动脉栓塞大鼠脑梗死面积,降低了神经障碍分数以及减少了凋亡^[7]。在一个体外缺血再灌模型的实验中发现:丙泊酚预处理大鼠海马神经元,减少了缺血再灌对其的损害,这与丙泊酚上调金属硫蛋白 3 有关^[8]。此外, Velly 等发现,丙泊酚在临床相关的浓度(0.05~10 μM)下,对混合培养的皮质细胞在去除氧-葡萄糖状态下具有保护作用^[9]。另一实验证明丙泊酚能够减少皮质和海马神经元谷氨酸和 NMDA 受体的反应,但只对齿状回的神经元有效,最近在对海马脑片的研究表明,丙泊酚在 10~100 μM 剂量下,通过阻止神经元线粒体的肿胀的增多而减少锥体细胞的死亡^[10]。

水通道蛋白 4(AQP4)是一种选择性水通透的内在膜蛋白,能显著增加细胞膜水通透性,参与水的分泌、吸收及细胞内外水的平衡,其与脑水肿有密切关系。有研究发现异丙酚可下调 AQP4 的表达,显著减轻大鼠创伤性脑水肿,起到神经保护的作用^[11]。

总体而言,丙泊酚麻醉相比清醒状态具有一定的神经保护作用,因此,可以推测丙泊酚可能通过多种途径起到重要的神经保护作用。

5. 丙泊酚的止吐作用

许多研究证明:丙泊酚具有直接的止吐的效应,麻醉诱导和维持使用丙泊酚后,降低了术后恶心和呕

吐的发生率^[12]。Borgeat 和 Stirnemann 证实丙泊酚的止吐的作用确实存在,此外,他们证实全凭丙泊酚麻醉的术后发生恶心呕吐比其它类型的麻醉要低^[13],这种止吐作用的机制不是十分清楚。其可能与多巴胺能,边缘系统和 5-羟色胺(5-HT)系统相互作用有关。在催吐化学感受区众多的受体中,丙泊酚主要作用于多巴胺能(D₂)受体,这种作用能被麻醉诱导期张力障碍性运动的出现所证明^[14]。先前的研究表明,丙泊酚的止吐作用可能由于它与这些受体作用有关。丙泊酚在 35 μM 的血液浓度下占据大约 15%的 D₂ 受体^[15];然而,这个阻断浓度似乎不足以说明丙泊酚的抗吐特性。此外,催乳素的水平是一个 D₂ 受体被阻断的可靠指标。但是, Borgeat 报道,连续输注丙泊酚(1 mg/kg/h)4 小时并没有改变人的催乳素的水平,有研究证明丙泊酚只是对边缘系统具有间接地,调节性抑制作用。

5-HT 系统中,5-羟基色胺 3 型(5-HT₃)受体是兴奋性的配体门控离子通道,它们位于外周和中枢神经系统内,与恶心和呕吐的调控有关,与此一致的是 5-HT₃ 受体抑制剂通常被做为抗吐剂。丙泊酚具有非竞争性的和剂量依赖性作用于 5-HT₃ 受体的效应,近来研究表明丙泊酚抑制小鼠 5-HT₃ 受体,这种作用与减少峰电流的幅度和脱敏过程有关。丙泊酚也抑制人 5-HT_{3A} 受体,与在鼠类的抑制作用相似。临床上可应用丙泊酚与 5-HT₃ 受体的相互作用,联合应用 5-HT₃ 受体抑制剂,做为预防药物,应用于术后容易恶心和呕吐的病人。

6. 丙泊酚和免疫

研究发现,丙泊酚对细胞因子的产生起作用。在危重病人,丙泊酚增加血清 IL-1 β , IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF- α)的水平。此外,丙泊酚引起 IL-2 水平降低,引起干扰素 γ (INF γ)的增加(体内和体外)^[16]。INF γ 介导辅助 T 细胞向 Th1 淋巴细胞的分化,进而激活细胞毒 T 淋巴细胞。既然细胞毒 T 淋巴细胞被认为是最重要的抗肿瘤免疫的形式,因此可以假定丙泊酚能够增强辅助 T 细胞向 Th1 淋巴细胞的分化,从而具有抗肿瘤的活性。

目前所用的丙泊酚为乳剂,含有长链甘油三酯 10%的大豆油—其主要脂肪酸有提高抗肿瘤免疫力的作用。因此,这种丙泊酚诱导的细胞毒 T 淋巴细胞活

性可能与这种镇静剂溶媒载体—静脉内用脂肪乳剂有关。然而,一项动物实验表明,在向腹膜内应用丙泊酚(50 mg/kg)的研究证明抑制肿瘤生长不依赖于类脂化合物^[17],在动物实验中的结果是否能应用人类需要进一步证实。

7. 丙泊酚的抗焦虑样特性

丙泊酚抗焦虑作用特性仍不十分明确。一些实验性的研究表明在动物模型中丙泊酚产生抗焦虑的作用。Kurt 等在一项小鼠的研究中,单独应用丙泊酚 40~60 mg/kg 或与多巴胺、咖啡因、左型精氨酸合用时,能够产生抗焦虑样作用,研究中的这些药物,对运动都没有影响。另一项在大鼠的研究中也显示丙泊酚的非镇静剂量对运动没有损害。这些结果表明,这些药物对焦虑的作用不被运动活动所调控;另一方面,神经化学的研究表明,焦虑与中枢的 GABA 能、5-羟色胺能和去甲肾上腺素能系统的机能障碍有关。丙泊酚具有介导 GABA_A 受体的效应,这可能是其抗焦虑作用的原因。另外,有研究发现应用丙泊酚(20~40 mg/kg i.p.)抑制了背侧海马 5-HT 释放;而且应用丙泊酚的病人血浆 5-HT 浓度显著下降;另一研究表明丙泊酚在 IC₅₀ = 14.5 和 10.5 μM 时能够抑制 5-HT₃ 受体。因此,可以假定抑制海马 5-HT 的活性,可能是丙泊酚抗焦虑作用机制之一。

此外,应用丙泊酚的病人血浆 5-HT 浓度显著下降,另一研究表明:丙泊酚(IC₅₀ = 14.5 和 10.5 μM)抑制 5-HT₃ 受体。在中枢神经系统,NO 合成酶(NOS)位于下丘脑、杏仁核和海马等结构。在动物实验中表明抑制 NOS 显示有抗焦虑样作用^[18]。L-精氨酸诱导的 NO-cGMP 通路引起细胞内 cGMP 升高,因此引起焦虑的产生。另一方面,丙泊酚(10 μM -1 mM),引起细胞内 cGMP 降低,丙泊酚和 L-精氨酸对细胞内 cGMP 水平的这种相反的作用可以解释丙泊酚对 L-精氨酸诱导焦虑的抑制作用。因此,NO 可能参与了丙泊酚的抗焦虑作用。

8. 丙泊酚在氧化应激时的保护作用

丙泊酚的结构含有一个羟基石炭酸,这与天然的抗氧化剂维生素 E 相似。丙泊酚的抗氧化剂活性部分是由于这种化学结构,这一点在体内体外实验中得到

证实。在不同的实验模型中丙泊酚抑制脂质过氧化反应从而保护细胞对抗氧化应激，并且增加人血浆的抗氧化能力^[19]。丙泊酚能与过亚硝酸盐反应，引起丙泊酚衍生的苯氧基的形成，因此被认为是过亚硝酸盐的清除剂。丙泊酚保护星形胶质细胞由过亚硝酸盐引起的细胞毒性和凋亡，并呈现剂量依赖性(40 μM -1 mM)，这些效应部分由血红素加氧酶 1 通路所介导。在脑缺血的实验模型中丙泊酚的剂量与脑细胞的存活和神经系统的回复成正相关，并且丙泊酚能够恢复氧化应激下的星形胶质细胞的谷氨酸转运率。

核转录因子 κB (NF κB)是一种重要的转录因子，在缺血/再灌注激活的氧化应激和炎症反应中起到重要作用。此外，Pilar Sanchez-Conde 等报道在肾动脉夹闭过程中，应用丙泊酚 4 mg/kg/h 静脉麻醉引起肾脏 NF κB 的表达(缺血/再灌注损伤引起)减少，因而，致炎细胞因子、中性粒细胞浸润和氧自由基(OFRs)的产生减少^[20]。因此，这表明丙泊酚的抗氧化特性可能与麻醉的神经保护有关。

9. 总结

丙泊酚是一种短效的静脉麻醉剂，具有起效快、苏醒迅速、副作用少，可控制麻醉状态等优点。丙泊酚的几种非麻醉效应能够大大改变日常应用，可能扩大它的药理学和临床上的应用。然而，丙泊酚的这些非麻醉应用需要有更多的实验和数据来进一步证实，以便我们能够在临床上推广应用。

参考文献 (References)

- [1] J. A. Gonzalez-Correa, et al. Effects of propofol on the leukocyte nitric oxide pathway: In vitro and ex vivo studies in surgical patients. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2008, 376(5): 331-339.
- [2] H. K. Song, D. C. Jeong. The effect of propofol on cytotoxicity and apoptosis of lipopolysaccharide-treated mononuclear cells and lymphocytes. *Anesthesia & Analgesia*, 2004, 98(6): 1724-1728.
- [3] Y. C. Liu, et al. Differential protection against oxidative stress and nitric oxide overproduction in cardiovascular and pulmonary systems by propofol during endotoxemia. *Journal of Biomedical Science*, 2009, 16: 8.
- [4] X. P. Dong, T. L. Xu. The actions of propofol on gamma-aminobutyric acid-A and glycine receptors in acutely dissociated spinal dorsal horn neurons of the rat. *Anesthesia & Analgesia*, 2002, 95(4): 907-914.
- [5] O. H. Wilder-Smith, M. Kolletzki and C. H. Wilder-Smith. Sedation with intravenous infusions of propofol or thiopentone. Effects on pain perception. *Anaesthesia*, 1995, 50(3): 218-222.
- [6] Y. C. Tsai, et al. Propofol does not reduce infarct volume in rats undergoing permanent middle cerebral artery occlusion. *Acta anaesthesiologica Sinica*, 1994, 32(2): 99-104.
- [7] C. Liang, et al. Propofol attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury partially using heme oxygenase-1. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 2013, 25(3): 311-316.
- [8] J. He, et al. Propofol exerts hippocampal neuron protective effects via up-regulation of metallothionein-3. *Neurological Sciences*, 2013, 34(2): 165-171.
- [9] L. J. Velly, et al. Neuroprotective effects of propofol in a model of ischemic cortical cell cultures: Role of glutamate and its transporters. *Anesthesiology*, 2003, 99(2): 368-375.
- [10] C. Adembri, et al. Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia: Inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism. *Anesthesiology*, 2006, 104(1): 80-89.
- [11] 李岩, 陈国忠, 刘韧等. 异丙酚减轻大鼠创伤性脑水肿及相关机制的研究. *医学综述*, 2009, 15(9): 1410-1412.
- [12] M. Coburn, et al. Incidence of postoperative nausea and emetic episodes after xenon anaesthesia compared with propofol-based anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 2008, 100(6): 787-791.
- [13] A. Borgeat, H. R. Stirnemann. Antiemetic effect of propofol. *Anaesthesist*, 1998, 47(11): 918-924.
- [14] A. Borgeat, et al., Propofol and spontaneous movements: An EEG study. *Anesthesiology*, 1991, 74(1): 24-27.
- [15] B. L. Appadu, P. G. Strange and D.G. Lambert. Does propofol interact with D2 dopamine receptors? *Anesthesia & Analgesia*, 1994, 79(6): 1191-1192.
- [16] S. A. Helmy, R. J. Al-Attayah. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia*, 2001, 56(1): 4-8.
- [17] A. Kushida, T. Inada and K. Shingu. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2007, 29(3-4): 477-486.
- [18] V. Volke, et al. Inhibition of nitric oxide synthase causes anxiolytic-like behaviour in an elevated plus-maze. *Neuroreport*, 1995, 6(10): 1413-1416.
- [19] A. D. Manataki, et al. Lipid peroxidation and the use of emulsified propofol in laparoscopic surgery. *Surgical Endoscopy*, 2001, 15(9): 950-953.
- [20] P. Sanchez-Conde, et al. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping. *Anesthesia & Analgesia*, 2008, 106(2): 371-378.