

综述

丙泊酚的滥用与药物依赖性及其可能机制*

陈琪^{1,2} 李军^{2**}¹(四川省成都医学院,成都,610500)²(四川省绵阳市中心医院,绵阳,621000)

摘要 丙泊酚是一种在临床上广泛使用的超短效静脉麻醉剂,具有镇静、催眠和遗忘的作用。因丙泊酚在亚麻醉剂量使用时具有强烈的欣快效应,产生类似可卡因等精神兴奋剂的主观感觉,目前已成为麻醉护士娱乐性药物应用中第四大滥用药物。使用丙泊酚缓解疼痛、压力、焦虑、失眠等是丙泊酚滥用及产生依赖性的主要原因。丙泊酚产生依赖性的主要机制可能与丙泊酚刺激 VTA - NAc 药物奖赏通路、糖皮质激素水平、大麻素水平等有关。人们尤其是医务人员对于丙泊酚滥用与药物依赖性的认知不足,对丙泊酚滥用及药物依赖性造成的危害也没有引起足够的重视,因此可从加强管控和危害教育等方面着手进行控制。

关键词 丙泊酚; 滥用; 药物依赖

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2019.02.003

中图分类号 R749

Drug abuse and dependence of propofol and its possible mechanisms

CHEN Qi^{1,2}, LI Jun²¹(Chengdu Medical College, Sichuan Province, Chengdu, 610500)²(Mianyang City Center Hospital, Sichuan Province, Mianyang, 621000)

Abstract Propofol is widespread use ultra short-acting intravenous anesthesia in clinical, and mainly produces sedative, hypnotic and forgetful effects. Due to its strong effect of euphoria when used in sub-anesthetic doses and the subjective feelings for the psychostimulant similar to cocaine, it has become the fourth abused drugs in recent years. Using propofol to relieve pain, stress, anxiety, insomnia are the main causes of its abuse and addiction. The main mechanism of propofol dependence may be related to propofol stimulation of VTA - NAc drug reward pathways, glucocorticoid levels, cannabinoid levels. People, especially medical staff, lack cognition of the propofol abuse and drug dependence, and have not paid enough attention to the harm caused by propofol abuse and drug dependence. Therefore, we can enforce controls and educate people about the dangers of drug abuse to solve the problems.

Keywords propofol; abuse; addiction

丙泊酚是一种静脉麻醉剂,主要用于麻醉诱导、维持、ICU 危重病患者的镇静;不仅有麻醉诱导起效快、苏醒迅速的特点,还有复苏后功能恢复完善,术后恶心呕吐发生率低等优点,因此也常用于门诊小手术、无痛胃肠镜检查、无痛人流、小儿麻醉、神经外科手术等^[1]。尽管丙泊酚具有显著的优点,但随着

临床上的广泛使用所带来的药物滥用和依赖性也逐渐引起了人们的重视,临床研究和基础研究均发现丙泊酚存在着较为严重的滥用与依赖性现象。本文拟就其该方面的研究进展作简要综述。

1 丙泊酚的药理特征

丙泊酚,化学名为 2,6-双异丙基苯酚,于 1970 年发现,1977 年首次临床试验,1989 年经 FDA 批准进入临床应用,目前在中国乃至全世界已广泛应用。

* 四川省卫健委科研课题(18PJ177)

** 通信作者: E-mail: 778267418@qq.com

1999年丙泊酚在中国医院使用率为60%–70%，目前已高达90%左右^[2]。丙泊酚具有很强的亲脂性，静脉注射后，主要与血浆蛋白(主要是白蛋白)和红细胞广泛结合，游离部分仅为1.2%–1.7%，可迅速通过血脑屏障并分布到脑组织，从而产生麻醉效应^[3]。单次以 $1.5-2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 丙泊酚注射后，约20 s患者出现镇静和意识丧失，达到麻醉时的血药浓度为 $2-5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ，当血药浓度低于 $1.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 时患者即开始慢慢苏醒^[4]。肝脏是丙泊酚代谢失活的重要部位，期中70%的丙泊酚通过与尿苷-二磷酸(UDP)葡萄糖醛酸基转移酶结合失去其活性，约29%的丙泊酚被羟基化成4-羟基丙泊酚而失活^[5]，约1%的丙泊酚呈游离状态。肾脏和小肠是排泄丙泊酚的主要部位，其中约70%的丙泊酚经肾脏摄取排出体外，约24%的丙泊酚经小肠摄取排出体外，其余少量的丙泊酚通过其他器官排出^[6]。丙泊酚具有较高的清除代谢率，平均清除率高达 $2.2\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ，正是这种起效快、作用时间短、代谢快和无残留的药代动力学特点，赋予了丙泊酚麻醉诱导起效快、苏醒迅速而无残留药理学特点^[6-7]。此外，丙泊酚给使用者带来幸福、愉悦、性释放的主观感受，让其快乐舒适的同时无恶心、呕吐等副作用，这与我们在临床上常常关注的阿片类成瘾药物相比具有明显的优势，因此使得丙泊酚的滥用现象越来越普遍^[8-9]。

2 丙泊酚滥用及药物依赖性

丙泊酚造成的药物依赖和滥用在世界各国均有相关报道，以美国、德国和韩国居多。早在1992年，第一例丙泊酚滥用和药物依赖被报道^[10]。丙泊酚滥用的病例报告发现，滥用者主要是医护人员，特别是麻醉医师和护士^[10-12]。例如一名30岁男性麻醉师每天注射100–200 mg丙泊酚20–40次，每日总共可达4000 mg，时间长达一年以上，而在丙泊酚依赖性发生之前却从未对其他药物产生依赖，表明丙泊酚具有强大的药物依赖潜力，可造成患者的高注射率^[13]。在韩国，丙泊酚已成为一种管制药物^[14]，韩国丙泊酚盗窃案发生主要与其药物滥用和依赖现象有关。据韩国食品药品监督管理局(KFDA)报道，丙泊酚盗窃事件2009年发生396例，2010年548例，2011年850例，发生率逐年显著升高，且考

虑到KFDA的报告率不佳，丙泊酚盗窃的实际数量可能还要高得多^[15]，因此丙泊酚的滥用现象和产生的药物依赖已不容忽视。

使用丙泊酚缓解疼痛、压力、焦虑、失眠等是丙泊酚滥用的主要原因。美国的一项调查研究表明，使用丙泊酚后80%的调查者有幸福快乐的感受。吗啡苯丙胺表(MBG)评分是评价药物欣快感幸福代表值的一个重要指标，研究发现，阿片受体激动剂如吗啡、海洛因等高滥用潜力的药物，其MBG评分为9.8，而大麻的MBG评分仅为4.7，但Aysu Hayriye Tezcan等人的研究发现，丙泊酚的MBG评分可高达10.5^[16]，因此表明丙泊酚具有强烈的欣快效应，具有药物滥用和依赖性的潜力。丙泊酚同其他的精神兴奋剂包括可卡因、苯丙胺、吗啡和海洛因相比，产生非常相似的主观感觉，导致使用者增加对丙泊酚的渴求和失控性使用，从而不顾后果持续地使用丙泊酚。

3 丙泊酚药物依赖性的可能机制

3.1 丙泊酚的依赖性与药物奖赏通路密切相关

虽然丙泊酚产生的滥用和药物依赖现象普遍存在，但其机制尚未完全阐明。中脑边缘多巴胺系统是药物奖赏效应产生的基础，研究表明，亚麻醉剂量和麻醉剂量的丙泊酚均增加了中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)多巴胺能神经元的兴奋性以及伏隔核(accumbens nucleus, NAc)中多巴胺的浓度，与阿片类、可卡因和苯丙胺等普遍滥用的药物相似。大鼠的脑微透析研究显示，丙泊酚在纳摩尔剂量下增强突触前 D_1 受体介导的谷氨酸能神经元突触传递和VTA中多巴胺能神经元的兴奋性以及NAc中多巴胺的浓度，激活了VTA–NAc多巴胺奖赏通路；予 $60-100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 丙泊酚推注大鼠会使NAc多巴胺水平的升高，同其他具有滥用潜力的药物，如阿片类和可卡因等均被认为影响了中脑激素的奖赏系统环路从而释放多巴胺，为多巴胺的成瘾提供了药理支持^[16-17]。此外，丙泊酚同苯二氮草类、巴比妥类、酒精等常见的滥用药物同为 γ -氨基丁酸A受体的激活剂，与其结合后可增加谷氨酸能神经元兴奋性突触传递并释放于VTA，刺激中脑VTA区的多巴胺能神经元，从而促进丙泊酚滥用和依赖性。VTA中突触可塑性的这些变化与药物依

赖性相关的大脑区域密切联系,可能导致丙泊酚滥用和其他药物依赖性的易感性增加^[13]。几乎所有的神经兴奋药物均作用于中脑 VTA 区多巴胺能神经元,使其电活动增强分泌多巴胺神经递质,加强多巴胺在 VTA-NAc 神经环路的传播^[19],从而产生放松、快乐、幸福等愉悦感受。

3.2 丙泊酚的依赖性与糖皮质激素有关

研究发现肾上腺切除术后,内源性糖皮质激素和皮质酮耗尽能显著抑制丙泊酚的依赖性,并且用皮质酮治疗大鼠或小鼠促进了药物的寻求行为。研究发现糖皮质激素参与丙泊酚的多巴胺能奖励系统,通过敲除糖皮质激素受体基因或注射糖皮质激素受体拮抗剂显著降低小鼠 VTA 区中多巴胺的浓度,表明糖皮质激素对于丙泊酚产生的药物依赖有重要作用^[20]。

3.3 丙泊酚的依赖性与大麻素有关

除此之外,研究还发现丙泊酚增加了小鼠内源性大麻素以及其与下丘脑和脑干中的大麻素受体结合的水平,这种效应被认为有助于其镇静催眠特性和潜在的成瘾潜力^[21-22]。

4 丙泊酚滥用和药物依赖性的危害

临床研究发现,丙泊酚的滥用和药物依赖对于日常行为会产生很大的影响,一方面表现为情绪低落,食欲不振,记忆丧失,头昏眼花,对声光敏感,无法专注于工作,另一方面出现肌肉抽搐或颤抖,甚至

经常出现无意识性跌倒以及认知功能障碍^[14,23]。丙泊酚滥用所造成的药物依赖性,可导致患者出现强烈的心理依赖,失去对药物注射数量和频率的控制,从而造成过量使用导致死亡^[24]。丙泊酚有严重呼吸抑制的缺点,包括对低氧的通气反应降低^[25]。除此之外,丙泊酚的副作用还包括血压降低、心动过缓、丙泊酚输注综合征等^[5,26],因此,丙泊酚过量注射最严重的后果是呼吸暂停致死。众所周知,迈克尔杰克逊的死亡原因可能正是由于丙泊酚过量注射^[27]。

5 丙泊酚滥用及成瘾的预防

长期使用丙泊酚对滥用者的日常行为可能造成了严重后果,因此对于如何预防丙泊酚滥用和药物依赖已经开始引起人们的重视。这需从以下三方面来进行:(1)加强丙泊酚的管控。作为一种麻醉药,目前大多数医院对丙泊酚的管制并不严格,医务人员很容易获得并使用丙泊酚,此外丙泊酚的获取和使用简单,也容易助长其在医务人员尤其是麻醉医师当中滥用。(2)丙泊酚药物依赖性危害教育。让医务人员意识到丙泊酚具有药物依赖性的可能并可造成一系列不良后果,对于预防丙泊酚在医务人员中滥用具有重要意义。(3)深入研究丙泊酚药物依赖性的分子机制,并探寻合适的戒除手段,对于减轻丙泊酚的滥用的后果具有重要意义。

6 参考文献

- [1] Monroe T, Hamza H, Stocks G, et al. The misuse and abuse of propofol [J]. Subst Use Misuse, 2011, 46(9): 1199-1205.
- [2] 彭娅, 贾振飞, 程刚. 丙泊酚及其制剂的研究进展 [J]. 中国药剂学杂志(网络版), 2012, (1): 17-25.
- [3] Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol [J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(12): 1539-1558.
- [4] Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation [J]. CNS Drugs, 2015, 29(7): 543-563.
- [5] Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, et al. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 60(2): 176-182.
- [6] Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, et al. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver [J]. Br J Anaesth, 2005, 95(5): 643-647.
- [7] Wilson C, Courtney P, Caravati EM, et al. The abuse potential of propofol [J]. Clin Toxicol, 2010, 48(3): 165-170.
- [8] Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, et al. A review of opioid dependence treatment: pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction [J]. Clin Psychol Rev, 2010, 30(2): 155-166.
- [9] Baykal Tural Z, Gulec H, Dereh N, et al. Propofol-ketamine combination: a choice with less complications and better hemodynamic stability compared to propofol? On a prospective study in a group of colonoscopy patients [J]. Ir J Med Sci, 2016,

185(3) :699 – 704.

- [10] Li KY, Xiao C, Xiong M, et al. Nanomolar propofol stimulates glutamate transmission to dopamine neurons: a possible mechanism of abuse potential? [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 325(1) : 165 – 174.
- [11] Wischmeyer PE, Johnson BR, Wilson JE, et al. A survey of propofol abuse in academic anesthesia programs [J]. Anesth Analg, 2007, 105(4) : 1066 – 1071.
- [12] Lee J. Propofol abuse in professionals [J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(12) : 1451 – 1452.
- [13] Lee SY, You IJ, Kim MJ, et al. The abuse potential of oxethazaine: effects of oxethazaine on drug – seeking behavior and analysis of its metabolites in plasma and hair in animal models [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2013, 105: 98 – 104.
- [14] Bonnet U, Scherbaum N. Craving dominates propofol addiction of an affected physician [J]. J Psychoactive Drugs, 2012, 44(2) : 186 – 190.
- [15] Kim JH, Byun H, Kim JH, et al. Abuse potential of propofol used for sedation in gastric endoscopy and its correlation with subject characteristics [J]. Korean J Anesthesiol, 2013, 65(5) : 403 – 409.
- [16] Tezcan AH, Ornek DH, Ozlu O, et al. Abuse potential assessment of propofol by its subjective effects after sedation [J]. Pak J Med Sci, 2014, 30(6) : 1247 – 1252.
- [17] Wang Y, Yu T, Yuan C, et al. Effects of propofol on the dopamine, metabolites and GABAA receptors in media prefrontal cortex in freely moving rats [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(5) : 2301 – 2308.
- [18] Wu B, Liang Y, Dong Z, et al. Glucocorticoid receptor mediated the propofol self – administration by dopamine D1 receptor in nucleus accumbens [J]. Neuroscience, 2016, 328: 184 – 193.
- [19] 付艳芳,段宏军,贾瑞芳. 利多卡因和输液部位对丙泊酚注射痛的影响 [J]. 中国医刊, 2010, (9) : 41 – 42.
- [20] Wu B, Lin W, Wang H, et al. Glucocorticoid receptor in rat nucleus accumbens: Its roles in propofol addictions [J]. Neurosci Lett, 2018, 662: 115 – 121.
- [21] Hauer D, Ratano P, Morena M, et al. Propofol Enhances Memory Formation via an Interaction with the Endocannabinoid System [J]. Anesthesiology, 2011, 114(6) : 1380 – 1388.
- [22] Moreira, Fabrício A, Lutz B. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction [J]. Addiction Biology, 2010, 13(2) : 196 – 212.
- [23] Zhu W, Zhang W, Li J, et al. The abuse of anesthetic propofol: associated with cognitive impairment [J]. Sci China Life Sci, 2018, 61(11) : 1428 – 1431.
- [24] Sipe BW, Scheidler M, Baluyut A, et al. A prospective safety study of a low – dose propofol sedation protocol for colonoscopy [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(5) : 563 – 566.
- [25] Dinis – Oliveira RJ. Metabolic Profiles of Propofol and Fospropofol: Clinical and Forensic Interpretative Aspects [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 1 – 16.
- [26] Diaz JH, Kaye AD. Death by Propofol [J]. J La State Med Soc, 2017, 169(2) : 28.
- [27] Ming X, Shiwalkar N, Reddy K, et al. Neurobiology of Propofol Addiction and Supportive Evidence: What Is the New Development? [J]. Brain Sci, 2018, 8(2) : 36.

收稿日期: 2018 – 06 – 07

修回日期: 2019 – 03 – 10