

• 论 著 •

丙泊酚减弱 CCL4 诱导脑微血管内皮细胞促炎和细胞毒作用机制研究

赵 娟¹, 龚葛松^{2△}

南通大学附属启东医院:1. 麻醉科;2. 神经内科, 江苏南通 226200

摘 要:**目的** 探讨趋化因子配体 4(CCL4)诱导脑微血管内皮细胞炎症和细胞毒作用,以及丙泊酚对 CCL4 诱导效应的拮抗作用。**方法** 将体外永生化人脑微血管内皮细胞 hCMEC/D3 分为为对照组、CCL4 组、丙泊酚+CCL4 组细胞。采用 CCK-8 试验检测各组细胞增殖活力,细胞克隆形成实验分析细胞克隆形成能力,流式细胞术 Annexin V/PI 双染检测细胞凋亡情况。采用实时荧光定量 PCR(qPCR)检测细胞炎症基因、血栓形成相关基因的表达情况,酶活性检测试剂盒检测环氧化酶-2(COX-2)及凝血酶活性。**结果** 与对照组细胞比较,CCL4 组细胞增殖活力显著减弱,细胞克隆形成能力减低,凋亡细胞增加,差异有统计学意义($P<0.001$);与 CCL4 组,丙泊酚+CCL4 组细胞增殖活力显著上调,细胞克隆形成能力增加,凋亡细胞减少,差异有统计学意义($P<0.001$)。qPCR 检测结果显示,与对照组比较,CCL4 组炎症相关基因白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、核转录因子 κ B(NF- κ B)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及 COX-2 基因表达上调,血栓形成基因 Thrombin、Factor 8、VWF 及 TXA 表达增加,COX-2 酶及凝血酶活性增加,差异有统计学意义($P<0.001$)。丙泊酚可明显抑制 CCL4 对 hCMEC/D3 的炎症相关基因及血栓形成基因的促进表达作用,以及 CCL4 对 hCMEC/D3 的 COX2 酶及凝血酶活性。**结论** 丙泊酚可减轻 CCL4 对脑微血管内皮细胞的细胞毒作用,并拮抗其促炎和促血栓形成基因表达。

关键词:CCL4; 丙泊酚; 人脑微血管内皮细胞; 细胞增殖; 凋亡; 炎症; 血栓
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.08.020 **中图法分类号:**R932;R446.6
文章编号:1673-4130(2024)08-996-05 **文献标志码:**A

Mechanism of propofol attenuating CCL4-induced inflammation
and cytotoxicity in cerebral microvascular endothelial cells

ZHAO Juan¹, GONG Gesong^{2△}

1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Neurology, Qidong Hospital,
Nantong University, Nantong, Jiangsu 226200, China

Abstract:**Objective** To investigate the inflammatory and cytotoxic effects of CCL4-induced brain microvascular endothelial cells, and to analyze the antagonistic effect of propofol on CCL4-induced effects.
Methods In vitro immortalized human brain microvascular endothelial cells hCMEC/D3 were divided into control group, CCL4 group and propofol+CCL4 group. Cell proliferation activity was detected by CCK-8, cell cloning ability was analyzed by cell cloning assay, and apoptosis was detected by flow Annexin V/PI double staining. Reverse transcription real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) was used to detect the expression of inflammatory genes and thrombosis-related genes, and enzyme activity detection kit was used to detect COX2 and thrombin activities. **Results** Compared with the control group, cell proliferation activity in CCL4 group was significantly decreased, cell cloning ability was decreased, and apoptosis was increased, and the differences were statistically significant ($P<0.001$). Compared with CCL4 group, the cell proliferation activity of propofol+CCL4 group was significantly up-regulated, the cell cloning ability was increased, and the apoptotic cells were decreased, with statistical significance ($P<0.001$). The results of qPCR showed that compared with the control group, the expressions of inflammatory genes IL-1 β , IL-6, IL-8, NF- κ B, TNF- α and COX-2 genes were upregulated in CCL4 group, and Thrombin, Factor 8, VWF and TXA expressions were increased, the activities of COX2 enzyme and thrombin were increased, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). Propofol can significantly inhibit the promoting expression of inflammation related genes and thrombosis genes of hCMEC/D3 by CCL4, and the COX2 enzyme and thrombin activity of CCL4 on hCMEC/D3. **Conclusion** Propofol could reduce the cytotoxic effect of CCL4 on cerebral microvascular endothelial cells and antagonize the expression of proinflammatory and prothrombotic genes.

Key words:CCL4; propofol; human brain microvascular endothelial cells; cell proliferation; apoptosis

作者简介:赵娟,女,主治医师,主要从事麻醉学方向研究。△ 通信作者,E-mail:gonggesong@163.com。

tosis; inflammation; thrombosis

脑卒中为常见急性脑血管疾病,致死率高,且近 50%生存患者长期致残,预后差^[1-2]。有研究表明,大脑缺血损伤后,中枢系统免疫细胞如巨噬细胞等被大量活化,释放细胞因子,而这些细胞因子及其招募活化的免疫细胞又可至损伤部位,造成二次损伤^[3-5]。近年研究发现,趋化因子配体 4(CCL4)在大脑缺血损伤后上调^[6-8],其功能可能与破坏血脑屏障、促进 T 细胞招募至损伤部位有关^[9]。有研究显示,脑微血管内皮细胞在炎症过程中可通过自分泌形式产生大量 CCL4^[10],但其作用机制尚不清楚。丙泊酚为临床手术常用麻醉剂,近年研究发现,丙泊酚除了具有麻醉效果外,还具备抗焦虑、神经保护、抗氧化、免疫调节活性^[11-13],在大脑缺血损伤后的抗炎作用也有广泛报道^[14],但丙泊酚对脑微血管内皮细胞保护作用报导较少。

本研究拟将 CCL4 与永生化人脑微血管内皮细胞 hCMEC/D3 体外孵育,观察 CCL4 对 hCMEC/D3 细胞增殖及凋亡的影响,同时分析炎症及促血栓形成相关基因表达情况。本研究将丙泊酚与 CCL4 联合处理,分析丙泊酚是否拮抗 CCL4 对脑微血管内皮细胞作用,以期丙泊酚作为减少脑卒中患者二次损伤保护剂提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料来源 hCMEC/D3 人脑微血管内皮细胞购自中国科学院昆明细胞库。丙泊酚、人重组 CCL4 细胞因子购自北京科昕生物科技有限公司,凋亡试剂盒购自 BD 公司,环氧化酶-2(COX-2)活性测定试剂盒和凝血酶活性测定试剂盒购自英国 Abcam 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分组 采用 hCMEC/D3 细胞专

用培养基(XY-h070-0016,上海信裕公司)置于 37℃、5% CO₂ 且湿度饱和的培养箱中培养。细胞分组如下:(1)对照组,采用生理盐水处理;(2)CCL4 组,CCL4 处理,质量浓度为 500 pg/mL;(3)CCL4+丙泊酚组,CCL4 及丙泊酚处理,质量浓度分别为 500 pg/mL 和 10 μg/mL。

1.2.2 CCK-8 试验检测细胞增殖能力 将 hCMEC/D3 细胞制成单细胞悬液,分别接种于 96 孔板,每孔 1 000 个细胞,将接种好的 96 孔板放入培养箱中。待 24 h 细胞贴壁后,对照组、CCL4 组和 CCL4+丙泊酚组各孔内分别更换为生理盐水(对照)、含 CCL4 及含 CCL4 和丙泊酚的培养液,并于加药时,以及加药 24、48 和 72 h 将 10%的 CCK-8 试剂加入待检测孔中,37℃孵育 4 h,每个时间点设置 6 个复孔。采用酶标仪检测各时间点各孔的吸光度(A₄₅₀)。

1.2.3 Annexin V/PI 双染检测细胞凋亡情况 将对数期生长的 hCMEC/D3 细胞,按 3×10⁵ 个/孔接种于 6 孔板中,分 3 组,每组设置 3 个复孔,各组分别加入等体积分含 0、500 pg/mL CCL4、10 μg/mL 丙泊酚+500 pg/mL CCL4 的培养液。置于培养箱中培养 48 h,收集各孔培养液,磷酸盐缓冲液(PBS)清洗,收集所有细胞。各加入 5 μL Annexin V 和 PI 避光染色 15 min。上机,采用流式细胞仪检测细胞凋亡情况,实验重复 3 次。

1.2.4 实时荧光定量 PCR(qPCR) 总 RNA 提取、逆转录及 qPCR 均按说明书操作。PCR 反应条件:95℃ 10 min,95℃ 15 s、60℃ 1 min,共 40 循环。qPCR 使用 ABI 7500 仪器进行。根据待测标本的 Ct 值,以 β-actin 作为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算相对表达水平。引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物序列

名称	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
IL-1β	GAAATGCCACCTTTTGACAGTG	TGGATGCTCTCATCAGGACAG
IL-6	ACTCACCTCTTCAGAACGAATTG	CCATCTTTTGAAGGTTTCAGGTTG
IL-8	TTTTGCCAAGGAGTGCTAAAGA	AACCCCTGACCCAGTTTTC
NF-κB	GAAGCACGAATGACAGAGGC	GCTTGCGGATTAGCTCTTTT
TNF-α	CCTCTCTCTAATCAGCCCTCTG	GAGGACCTGGGAGTAGATGAG
COX-2	TCCACAGTTACCCGGAGTTTA	GCCGAGCTATCAACCGGAT
Thrombin	ACTGTGGTGATGACTCCTCG	CCTCGGGGTCTGAAGTCTTG
Factor 8	GCATTGCGAGCACTCTTCG	GAGGTGAAGTCGAGCTTTTGAA
VWF	CCGATGCAGCCTTTTCGGA	TCCCAAGATACACGGAGAGG
TXA	ACGCTATGCGGAATCTGGG	AACAGGATAGGTCTGGGGAT

注:IL-1β 为白细胞介素 1β,IL-6 为白细胞介素 6,IL-8 为白细胞介素 8,NF-κB 为核转录因子 κB,TNF-α 为肿瘤坏死因子 α;Factor 8 为八因子,VWF 为血管性血友病因子,TXA 为血栓素 A。

1.2.5 酶活性检测 将对数期生长的 hCMEC/D3 细胞,按 3×10⁵ 个/孔接种于 6 孔板中,分 3 组,每组

设置 3 个复孔, 各组分别加入等体积生理盐水或含 500 pg/mL CCL4、10 μg/mL 丙泊酚 + 500 pg/mL CCL4 的培养液。按照说明书分别使用 COX-2 活性测定试剂盒和凝血酶活性测定试剂盒检测各组细胞 COX-2 活性和凝血酶活性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21 软件进行统计分析, 实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用独立样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 丙泊酚对 CCL4 诱导脑微血管内皮细胞细胞毒作用的影响 CCK-8 试验结果显示: CCL4 组与对照组比较, 细胞增殖活力明显减弱 ($P < 0.01$); CCL4 + 丙泊酚组与 CCL4 组比较, CCL4 + 丙泊酚组细胞增殖活力显著增强 ($P < 0.01$); 结果提示, 丙泊酚对血管内皮细胞有保护作用。与此相符, 细胞克隆试验结果表明, CCL4 组细胞克隆形成数量显著低于对照组 ($P < 0.01$), 丙泊酚 + CCL4 组可减弱 CCL4 对血管内皮细胞克隆形成的抑制作用 ($P < 0.01$)。见表 2 和图 1。

2.2 丙泊酚对 CCL4 诱导血管内皮细胞凋亡作用的影响 流式细胞术检测结果显示, CCL4 组细胞相对

照组细胞凋亡率显著增加 ($P < 0.01$), CCL4 + 丙泊酚组较 CCL4 组细胞凋亡率显著降低 ($P < 0.01$)。见图 2。

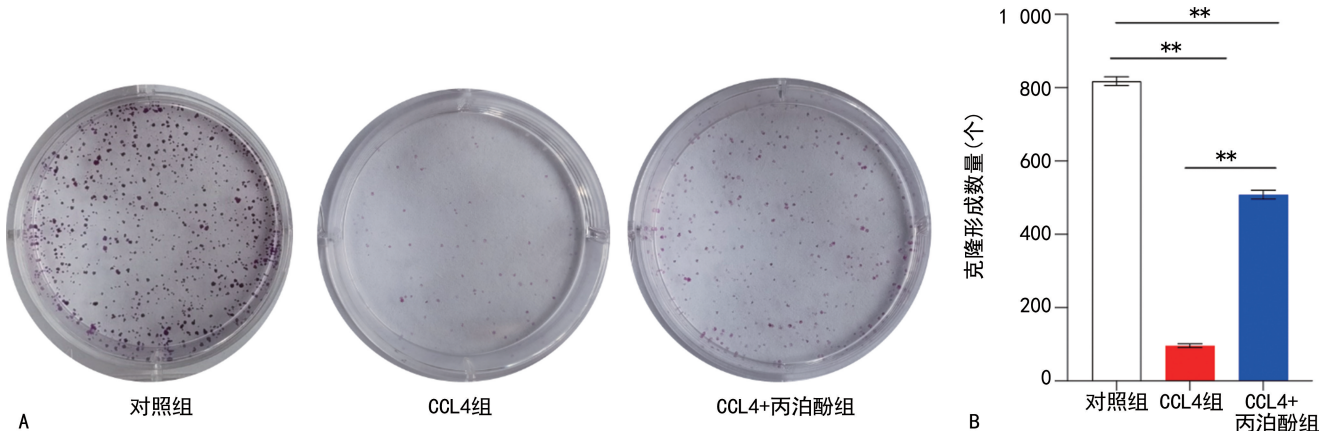
2.3 丙泊酚对 CCL4 诱导血管内皮细胞相关炎症基因表达的影响 利用 qPCR 检测各处理组血管内皮细胞相关炎症基因的表达, 结果发现, CCL4 组细胞较对照组表达倍数显著升高 ($P < 0.01$), 提示丙泊酚可明显抑制 CCL4 对血管内皮细胞炎症基因表达促进作用。COX-2 活性测定结果显示, CCL4 组细胞 COX-2 活性较对照组明显升高 ($P < 0.01$), 提示丙泊酚可明显抑制 CCL4 对血管内皮细胞 COX-2 活性促进作用。见表 3。

2.4 丙泊酚对 CCL4 诱导血管内皮细胞细胞血栓形成相关基因的影响 qPCR 检测结果显示, CCL4 组细胞 Thrombin、Factor 8、VWF、TXA 较对照组基因的表达倍数显著升高 ($P < 0.01$), 提示丙泊酚可明显抑制 CCL4 对血管内皮细胞血栓形成表达促进作用。凝血酶活性测定结果发现, CCL4 组细胞凝血酶活性较对照组明显升高 ($P < 0.01$), 而丙泊酚可明显抑制 CCL4 对血管内皮细胞凝血酶活性促进作用。见表 4。

表 2 3 组细胞增殖能力及克隆形成能力比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	培养时间(A ₄₅₀)				克隆形成数量(个)
	0 h	24 h	48 h	72 h	
对照组	0.221±0.010	0.406±0.008	0.649±0.009	1.098±0.007	818±12
CCL4 组	0.220±0.008	0.310±0.003 ^a	0.447±0.003 ^a	0.663±0.003 ^a	96±5 ^a
CCL4+丙泊酚组	0.220±0.005	0.392±0.003 ^b	0.608±0.002 ^b	0.981±0.003 ^b	508±12 ^b

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 CCL4 组比较, ^b $P < 0.01$ 。



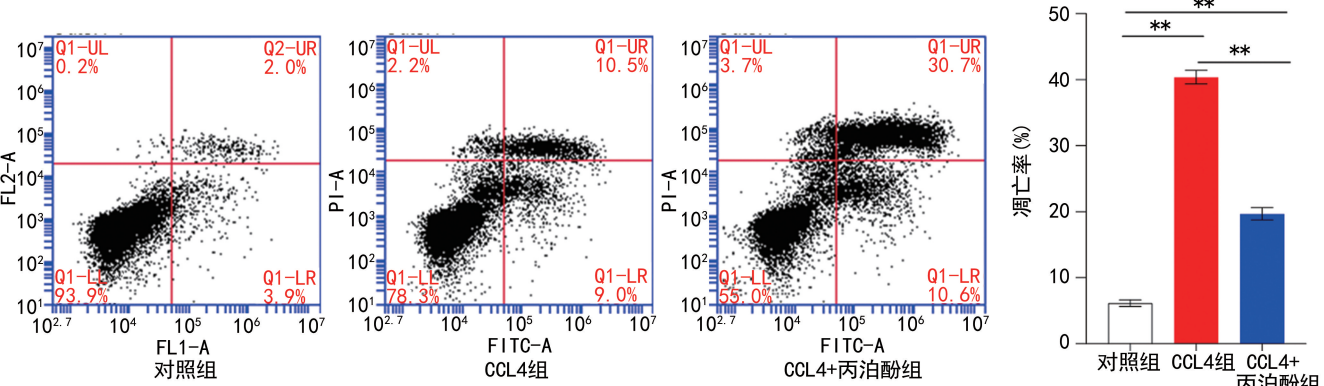
注: A 为 3 组细胞克隆形成试验结果; B 为 3 组细胞形成克隆数量比较; * $P < 0.01$ 。

图 1 3 组细胞克隆形成能力比较

表 3 3 组细胞炎症基因相对表达倍数及 COX-2 相对活性比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1β	IL-6	IL-8	NF-κB	TNF-α	COX-2	COX-2 相对活性
对照组	1.000±0.026	1.000±0.024	1.000±0.014	1.000±0.011	1.000±0.004	1.000±0.011	100.0±1.3
CCL4 组	11.050±0.088 ^a	24.020±0.167 ^a	13.270±0.231 ^a	9.448±0.100 ^a	17.070±0.068 ^a	14.390±0.100 ^a	824.0±4.3 ^a
CCL4+丙泊酚组	2.706±0.011 ^b	6.542±0.026 ^b	4.093±0.028 ^b	3.264±0.023 ^b	5.051±0.035 ^b	4.584±0.032 ^b	224.4±4.2 ^b

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 CCL4 组比较, ^b $P < 0.01$ 。



注:A为3组细胞凋亡流式图;B为3组细胞凋亡率比较; ** $P<0.01$ 。
图 2 3组细胞凋亡情况比较

表 4 3组细胞血栓形成相关基因相对表达水平及凝血酶活性比较($\bar{x}\pm s$)

组别	Thrombin	Factor 8	VWF	TXA	细胞凝血酶活性(%)
对照组	1.000±0.021	1.000±0.022	1.000±0.029	1.000±0.011	100.0±3.0
CCL4组	15.920±0.168 ^a	25.450±0.366 ^a	31.480±0.580 ^a	37.450±0.539 ^a	153.3±3.0 ^a
CCL4+丙泊酚组	3.615±0.165 ^b	5.477±0.145 ^b	6.319±0.091 ^b	7.677±0.253 ^b	118.4±2.0 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与CCL4组比较,^b $P<0.01$ 。

3 讨 论

CCL4 又称为巨噬细胞炎性蛋白 1 β (MIP-1 β),可选择性与穿膜受体 CCR5 结合,在炎症处招募单核细胞、T 细胞等免疫细胞^[15-16]。体外实验表明,CCL4 可显著促进血管内皮细胞 ROS 形成,促进单核细胞 THP-1 与内皮细胞结合,从而发挥炎症效应^[17]。然而,关于 CCL4 对脑微血管内皮细胞的直接作用的报道较少。本研究用重组 CCL4 因子处理脑微血管内皮细胞,培养 24 h 即出现增殖活力显著下降现象,培养 72 h 后 CCL4 处理组细胞增殖活力为对照组的 60%,表明 CCL4 对脑微血管内皮细胞增殖有显著抑制作用。与此相符,本研究还发现,CCL4 处理组细胞较对照组细胞的细胞克隆形成能力减弱,并且诱导细胞凋亡率增加,表明 CCL4 对血管内皮细胞有直接的毒性作用。

脑缺血可促进炎症环境形成,除巨噬细胞、淋巴细胞外,血管内皮细胞本身在脑部受损后可释放细胞因子^[18-20]。本研究利用 qPCR 检测 CCL4 诱导后内皮细胞释放细胞因子表达变化,结果发现 CCL4 诱导后,血管内皮细胞表达相关炎症因子 IL1- β 、IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平显著上调,同时炎症通路核心转录因子 NF- κ B 水平上调;COX-2 水平及体外酶活性在 CCL4 刺激下显著升高,表明 CCL4 不仅对脑微血管细胞有细胞毒作用,还能激活内皮细胞表达炎症因子及 COX-2,促进受损环境的炎症反应。除炎症外,内皮细胞可表达血栓形成相关基因,参与凝血级联反应,在脑卒中缺血损伤起到重要作用^[21]。本研究结果显示,CCL4 可明显诱导细胞凝血酶活性、Factor 8、VWF 及 TXA 的表达,表明 CCL4 可通过刺激脑微血管内皮细胞炎症反应影响血栓形成。

丙泊酚作为静脉麻醉剂有诸多优点,如镇静、催眠、遗忘效应、作用时间短、起效快、易于控制、清醒时间快、不易引起药物蓄积等^[22-23],因此广泛用于肿瘤切除手术中。丙泊酚除麻醉效应外,还具有抗炎、神经保护作用,但其药理机制不明确。本研究发现,丙泊酚可缓解 CCL4 对脑微血管内皮细胞增殖、克隆形成的抑制,减弱 CCL4 对内皮细胞凋亡诱导作用。在抗炎方面,丙泊酚可 CCL4 对内皮细胞诱导炎症基因表达作用。此外,丙泊酚也能拮抗 CCL4 对内皮细胞促血栓基因表达的作用。目前,丙泊酚调控细胞内重要分子的研究报导较多,包括信号通路、非编码 RNA 及表观遗传调控^[24-26]。丙泊酚拮抗 CCL4 细胞毒作用、拮抗 CCL4 诱导细胞炎症反应和促血栓形成反映可能与丙泊酚调控分子网络有关,有待进一步研究。

综上所述,CCL4 可对脑微血管内皮细胞有细胞毒作用,细胞增殖活力及细胞克隆形成能力下降、细胞凋亡率增加;CCL4 还能促进脑微血管内皮细胞炎症反应及促血栓形成相关基因表达上调,而丙泊酚可抑制 CCL4 上述作用,可为丙泊酚作为减少脑卒中患者二次损伤保护剂提供实验依据。

参考文献

[1] TSIVGOULIS G,KATSANOS A H,SANDSET E C,et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(5): 418-429.

[2] SHICHITA T, OOBOSHI H, YOSHIMURA A, et al. Neuroimmune mechanisms and therapies mediating post-ischaemic brain injury and repair[J]. Nat Rev Neurosci, 2023, 24(5): 299-312.

[3] HU S, LEE H, ZHAO H, et al. Inflammation and severe

- cerebral venous thrombosis[J]. *Front Neurol*, 2022, 13(1):873802-873806.
- [4] WENG W T, KUO P C, SCOFIELD B A, et al. 4-ethyl-guaiacol modulates neuroinflammation and promotes heme oxygenase-1 expression to ameliorate brain injury in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(2):887000-887005.
- [5] WANROOY B J, WEN S W, SHIM R, et al. Brain-associated innate leukocytes display diverse inflammatory states following experimental stroke [J]. *Immunol Cell Biol*, 2022, 100(7):482-496.
- [6] NGWA C, AL MAMUN A, QI S, et al. Regulation of microglial activation in stroke in aged mice: a translational study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(15):6047-6065.
- [7] WANG J, HAO R, JIANG T, et al. Rebuilding hippocampus neural circuit with hADSC-derived neuron cells for treating ischemic stroke[J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):40-47.
- [8] FARRIS B Y, MONAGHAN K L, ZHENG W, et al. Ischemic stroke alters immune cell niche and chemokine profile in mice independent of spontaneous bacterial infection[J]. *Immun Inflamm Dis* 2019, 7(4):326-341.
- [9] QUANDT J, DOROVINI-ZIS K. The beta chemokines CCL4 and CCL5 enhance adhesion of specific CD4⁺ T cell subsets to human brain endothelial cells [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004, 63(4):350-362.
- [10] HAYDINGER C D, ASHANDER L M, TAN A C R, et al. Intercellular adhesion molecule 1: more than a leukocyte adhesion molecule[J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(5):743-748.
- [11] HAUSBURG M A, BANTON K L, ROMAN P E, et al. Effects of propofol on ischemia-reperfusion and traumatic brain injury[J]. *J Crit Care*, 2020, 56(1):281-287.
- [12] MICKEY B J, WHITE A T, ARP A M, et al. Propofol for treatment-resistant depression: a pilot study [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(12):1079-1089.
- [13] YANG C, XIA Z, LI T, et al. Antioxidant effect of propofol in gliomas and its association with divalent metal transporter 1 [J]. *Front Oncol*, 2020, 10(1):590931-590938.
- [14] DOMINGUINI D, STECKERT A V, MICHELS M, et al. The effects of anaesthetics and sedatives on brain inflammation[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 127(2):504-513.
- [15] MONTECUCCO F, BURGER F, MACH F, et al. CB2 cannabinoid receptor agonist JWH-015 modulates human monocyte migration through defined intracellular signaling pathways[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(3):H1145-55.
- [16] MONTECUCCO F, STEFFENS S, BURGER F, et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) induces integrin CD11b/CD18 (Mac-1) up-regulation and migration to the CC chemokine CCL3 (MIP-1alpha) on human neutrophils through defined signalling pathways[J]. *Cell Signal*, 2008, 20(3):557-568.
- [17] TATARA Y, OHISHI M, YAMAMOTO K, et al. Macrophage inflammatory protein-1beta induced cell adhesion with increased intracellular reactive oxygen species[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(1):104-111.
- [18] BELLUT M, PAPP L, BIEBER M, et al. NLPR3 inflammasome inhibition alleviates hypoxic endothelial cell death in vitro and protects blood-brain barrier integrity in murine stroke[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 13(1):20-25.
- [19] DAIDONE M, CATALDI M, PINTO A, et al. Non-coding RNAs and other determinants of neuroinflammation and endothelial dysfunction: regulation of gene expression in the acute phase of ischemic stroke and possible therapeutic applications[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 169(11):2154-2158.
- [20] ALWJWJ M, KADIR R R A, BAYRAKTUTAN U. et al. The secretome of endothelial progenitor cells: a potential therapeutic strategy for ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(8):1483-1489.
- [21] FESTOFF B W, DOCKENDORFF C. The evolving concept of neuro-thromboinflammation for neurodegenerative disorders and neurotrauma: a rationale for PAR1-targeting therapies [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11):1558-1567.
- [22] HEMPHILL S, MCMENAMIN L, BELLAMY M C, et al. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 122(4):448-459.
- [23] ABDI N, ALIZADEH M, BASHTI S, et al. Comparing intensity of pain due to intravenous injection of sodium thiopental, propofol, diazepam, and etomidate during induction of general anesthesia [J]. *J Family Med Prim Care*, 2022, 11(12):7818-7823.
- [24] WU K C, LIAO K S, YEH L R, et al. Drug repurposing: the mechanisms and signaling pathways of anti-cancer effects of anesthetics [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7):1589-1597.
- [25] TABNAK P, MASROURI S, GERAYLOW K R, et al. Targeting miRNAs with anesthetics in cancer: current understanding and future perspectives[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144(1):112309-112315.
- [26] GUO X N, MA X. The effects of propofol on autophagy [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(2):197-209.

(收稿日期:2023-09-18 修回日期:2023-12-29)