

麻醉藥物 PROPOFOL 抑制一氧化氮合成作用之研究

Effects of ketamine on macrophage function and platelet aggregation

中文摘要

Propofol 是靜脈麻醉誘導及維持所常用的藥物，也被運用在加護病房，使無法合作的病人達到鎮靜的效果。研究發現，propofol 也具有抗氧化及調控免疫功能的作用，可以清除氧化物自由基，也會調控中性球和巨噬細胞的作用，進而抑制免疫反應。脂多醣(lipopolysaccharide; LPS)會被巨噬細胞辨識為外來物，引發細胞的訊息傳導，活化巨噬細胞產生細胞激素(cytokines)，一氧化氮(nitric oxide; NO)等自由基，啟動免疫反應。NO 是許多重要生理功能所必需，但過量的 NO 也被認為是在敗血性休克中導致組織傷害的主要原因。本實驗之前的研究發現 propofol 對外生性 NO 所引起的細胞凋亡有保護作用，但 propofol 對細胞內生性 NO 的影響則尚未被探討。因此，本實驗的目的是在評估 propofol 對受到 LPS 活化之巨噬細胞產生 NO 的反應是否有影響？可能經由哪些機制產生這些影響？希望運用於臨床上，可以更了解藥物對病程的影響，據以選擇對病人最適當的治療。

實驗首先把巨噬細胞分別暴露在不同濃度的 LPS (0.5、1、1.5 和 2 ng/ml)和不同濃度的 propofol (25、50、75 和 100 μ M)的組合中，分別在 1、6 以及 24 小時後，作細胞毒性測試(MTT assay)，以選擇實驗適當的藥物濃度。得知以上濃度的 LPS 和 25、50 及 75 μ M 的 propofol 都不會對細胞造成毒性。但 100 μ M 的 propofol，無論是否與 LPS 並用，都會在與細胞反應 6 和 24 小時之後造成細胞毒性。接著以不同濃度的 LPS (0.5、1、1.5 和 2 ng/ml)和 50 μ M 的 propofol 處理細胞，觀察 propofol 是否影響巨噬細胞被 LPS 活化產生 NO 的量。初步結果發現巨噬細胞受到愈高濃度 LPS 刺激，則 NO 的產量愈大，而 propofol 對此反應則有抑制作用。再以不同濃度的 propofol (25、50、75 與 100 μ M)處理以 1 ng/ml 的 LPS 活化的巨噬細胞，發現 propofol 濃度愈高，對 NO 產量的抑制效果愈顯著。巨噬細胞在未受到刺激時並不會產生一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase; NOS)，受到 LPS 刺激時產生 NOS(稱為可誘導型一氧化氮合成酶 inducible nitric oxide synthase; iNOS)。蛋白質含量分析發現把巨噬細胞以 1 ng/ml 的 LPS 處理 24 小時，會使 iNOS 升高，而 propofol 則會使 iNOS 蛋白量降低。此外，用反轉錄聚合酶鏈式反應(reverse transcriptase-polymerase chain reaction; RT-PCR)分析細胞的信使核糖核酸(mRNA)，結果也顯示 LPS 會誘導 iNOS mRNA 的產生，propofol 對 iNOS mRNA 的表現也有抑制作用。

綜合以上結果，得知 LPS 會活化巨噬細胞，使 iNOS mRNA 表現以及 iNOS 蛋白量增加，進而使下游的 NO 產量變大，而 propofol 則會抑制上述反應。其作

用機轉是經由抑制 iNOS mRNA 的表現以及 iNOS 蛋白量，由此推論 propofol 的抑制作用機制應是發生在轉譯之前(pretranslational)的階段。臨床上有許多病患在感染或甚至是敗血症的狀況下，必須麻醉開刀或投予鎮靜劑，藥物是否會影響病況，是在選擇用藥時的一大考量。而在加護病房，PPF 常用來作為鎮靜劑，當使用於細菌感染的病人身上時，降低其產生 NO 的效應，在正常的免疫反應也許會有降低其殺菌力的隱憂，但在免疫反應過度被活化(例如：敗血症)的病患身上，也許是一個不錯的選擇。

英文摘要