

丙泊酚及其孪药 159P 抗室性心律失常作用初探

余银¹ 林开斌² 李帅¹ 张雪¹ 朱董飞¹ 方圆¹ 郭祖奉³ 许涛¹ 曾步兵⁵ 黄冬¹

(1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院, 上海 200025; 2. 复旦大学医学院附属中山医院, 上海 200025; 3. 重庆医科大学生命科学研究院, 重庆 400016; 4. 华东理工大学药学院, 上海 200025)

【摘要】目的 初步探究丙泊酚及其孪药 159P 的抗室性心律失常作用。**方法** 临床研究纳入 10 例拟接受导管消融术的特发性室性心律失常患者, 手术前均接受低剂量(1 mg/kg) 丙泊酚, 评估丙泊酚抗室性心律失常作用。动物实验将 40 只 SD 大鼠随机分为空白对照组(Control)、氯化钡干预组(BaCl_2)、美托洛尔干预组($\text{BaCl}_2 + \text{metoprolol}$)、丙泊酚干预组($\text{BaCl}_2 + \text{propofol}$)、丙泊酚孪药 159P 干预组($\text{BaCl}_2 + 159\text{P}$)。药物预处理后经大鼠股静脉快速推注氯化钡(25 mg/kg) 诱发心律失常, 持续记录 II 导联心电图, 记录各组大鼠室性心动过速发生率和死亡率, 统计分析 15 min 内心电图 RR、PR、QT 间期以及 QRS 波群等心电图参数变化。采用苏木精-伊红染色观察各组心脏毒性发生情况, 免疫组织化学染色评估间隙连接蛋白 43(Cx43) 的表达水平。**结果** 临床研究证明了丙泊酚抗心律失常的有效性, 且来源于右心室流出道的特发性室性心律失常对丙泊酚表现出更高的敏感性。动物实验结果显示丙泊酚及其孪药 159P 均显著降低氯化钡诱导大鼠室性心动过速的发生率和死亡率。心电图参数分析表明丙泊酚及其孪药 159P 抑制了氯化钡引起的 RR、PR 和 QT 间期延长, 维持心电图活动稳定。相较于美托洛尔, 二者心动过缓发生率更低。心脏组织学显示丙泊酚及其孪药 159P 不会引起心律失常大鼠心脏组织学改变。免疫组织化学染色显示丙泊酚及其孪药 159P 上调了心肌组织 Cx43 的表达水平。**结论** 丙泊酚及其孪药 159P 可能通过调控 Cx43 发挥抗室性心律失常作用, 且显示出较好的安全性。

【关键词】 丙泊酚; 丙泊酚孪药; 室性心律失常

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.10.015

Preliminary Study on Anti-Ventricular Arrhythmia Effect of Propofol and Its Twin-Drug 159P

YU Yin¹, LIN Kaibin², LI Shuai¹, ZHANG Xue¹, ZHU Dongfei¹, FANG Yuan¹, GUO Zufeng³, XU Tao⁴, ZENG Bubing⁵, HUANG Dong¹

(1. Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200025, China; 3. Institute of Life Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 4. School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 Objective To investigate the anti-ventricular arrhythmia effect of propofol and its twin-drug 159P. **Methods** Ten patients with idiopathic ventricular arrhythmia who were to undergo catheter ablation were enrolled in the clinical study and received a low dose (1 mg/kg) of propofol prior to the procedure to assess the anti-ventricular arrhythmic effects of propofol. Animal experiments were performed by randomly dividing 40 SD rats into the blank control group (Control), the barium chloride group (BaCl_2), the metoprolol intervention group ($\text{BaCl}_2 + \text{metoprolol}$), the propofol intervention group ($\text{BaCl}_2 + \text{propofol}$), and the propofol twin-drug 159P intervention group ($\text{BaCl}_2 + 159\text{P}$). After drug pretreatment, barium chloride (25 mg/kg) was rapidly injected through the femoral vein of rats to induce arrhythmia, and the II-lead electrocardiogram was continuously recorded to observe the incidence of ventricular tachycardia and mortality of rats in each group, and to statistically analyze the changes of the electrocardiogram parameters, such as RR, PR, QRS, and QT intervals within 15 min. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the occurrence of cardiotoxicity in each group and immunohistochemical staining was used to assess the expression level of connexin 43 (Cx43). **Results** Clinical studies demonstrated the antiarrhythmic efficacy of propofol and idiopathic ventricular arrhythmia originating from the right ventricular outflow tract showed higher sensitivity to propofol. Animal studies showed that propofol and its twin-drug 159P significantly reduced the incidence and mortality of barium chloride-induced ventricular tachycardia in rats. Analysis of electrocardiographic parameters showed that propofol and its twin-drug 159P reversed barium chloride-induced

基金项目: 国家自然科学基金(82172068); 上海交通大学医学院双百人计划——研究型医师(SBR2022204)

通信作者: 黄冬, E-mail: huangdong1004@126.com

prolongation of RR, PR and QT intervals and maintained stable cardiac activity. Both had a lower incidence of bradycardia side effects compared to metoprolol. Cardiac histology showed that propofol and 159P did not induce histological changes in the hearts of arrhythmic rats, and Cx43 staining showed that propofol and 159P up-regulated myocardial tissue expression of Cx43. **Conclusion** Propofol and its twin-drug 159P may exert their anti-ventricular arrhythmic effects by modulating Cx43, showing a favorable safety profile.

【**Keywords**】 Propofol; Propofol twin-drug; Ventricular arrhythmia

丙泊酚, 又称 2,6-二异丙基苯酚, 是一种短效静脉麻醉镇静剂^[1]。丙泊酚被广泛用于诱导和维持麻醉, 以及重症监护室中危重患者的镇静治疗^[2-3]。实验研究^[4]表明, 丙泊酚可阻断心脏 L 型钙离子电流 (I_{Ca-L}) 和钠离子电流 (I_{Na}) 从而促进心律失常的发生。还有研究^[5-6]发现, 丙泊酚可抑制心房肌细胞中的 I_{to} 、 I_{Kur} 、hERG 和 hKCNQ1/hKCNQ1 等离子通道, 发挥抗心房颤动作用。目前, 丙泊酚对室性心律失常到底发挥抑制作用还是促进作用仍存在争议^[7-9]。此外, 着眼于丙泊酚分子结构中的羟基, 选择常用的 β 受体阻滞剂美托洛尔进行酯基衍生, 去除神经抑制作用, 保留其他药理学特性, 成功获得丙泊酚孪药 159P。本研究旨在探究丙泊酚及其孪药 159P 抗室性心律失常作用, 以期丙泊酚作为潜在的新型抗室性心律失常开发底物提供依据。

1 材料与方法

1.1 临床研究

经上海交通大学医学院附属第六人民医院伦理委员会批准[2017-078-(1)], 2016 年 3 月—2017 年 6 月招募了 10 例室性期前收缩负荷 $>20\%$ (24 小时动态心电图结果) 并计划进行首次导管消融术的患者。年龄 ≤ 65 岁、患有严重慢性肺部疾病、结构性心血管疾病、对丙泊酚过敏、心力衰竭加重或肝肾功能受损的患者被排除在研究之外。所有入选患者均已获得书面知情同意, 信息来自上海交通大学医学院附属第六人民医院的电子病历。10 例患者的平均年龄为 (43.90 ± 13.62) 岁, 平均体重指数为 (23.97 ± 4.01) kg/m^2 , 其中包括 5 例男性 (50%)。在注射丙泊酚 (剂量按体重 $1 \text{ mg}/\text{kg}$ 计算) 前后连续记录心电图, 所有患者基础状态均为室性期前收缩二联律或三联律且持续稳定。根据注射药物前后 30 s 心电图的室性心律失常负荷量, 即对丙泊酚的反应, 将患者分为两组: 阳性反应组 (室性心律失常负荷减少 $50\% \sim 100\%$) 和阴性反应组 (室性心律失常负荷减少 $<20\%$)。待所有患者经过静脉注射丙泊酚 15 ~ 30 min 洗脱后, 室性期前收缩负荷均恢复至基线状态, 继续按照临床常规流程在三维标测系统 (Carto 3, 强生, 美国) 指导下行激动标测及导管消融 (选用 TC 或 ST 冷盐水灌注导管, 消融能量为 30 ~ 40 W), 根据激动标测结合导管消融

后结果确定室性期前收缩起源部位, 并根据室性期前收缩不同起源部位对丙泊酚的反应性不同再次进行分析。

1.2 生化检测

由上海交通大学医学院附属第六人民医院检验科完成, 检测患者接受丙泊酚注射前后血清肾素活性、血管紧张素 II 和醛固酮的水平, 以排除丙泊酚对肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的影响。

1.3 实验动物

无特定病原体级雄性 SD 大鼠由上海交通大学医学院附属第六人民医院动物实验中心提供, 平均体重为 (230 ± 20) g。动物实验遵守中华人民共和国动物管理条例, 并获得上海市第六人民医院动物实验委员会的批准 (DWLL2024-0006)。

1.4 药品和主要试剂

异氟烷由深圳市瑞沃德生命科技有限公司提供。氯化钡由 Merck 公司提供。美托洛尔由上海阿拉丁生化科技股份有限公司提供。丙泊酚中/长链脂肪乳注射液由北京费森尤斯卡比医药有限公司提供。丙泊酚孪药 159P 由华东理工大学药学院提供。间隙连接蛋白 43 (connexin, Cx43) 抗体 (ab11370) 购自于艾博抗 (上海) 贸易有限公司。

1.5 实验方法

40 只 SD 大鼠预饲养 1 周后被随机分为 5 组: (1) 空白对照组 (Control), 不进行药物干预及氯化钡诱导; (2) 氯化钡干预组 (BaCl_2), 只进行氯化钡诱导; (3) 美托洛尔干预组 ($\text{BaCl}_2 + \text{metoprolol}$), 注射美托洛尔 ($5 \text{ mg}/\text{kg}$); (4) 丙泊酚干预组 ($\text{BaCl}_2 + \text{propofol}$), 注射丙泊酚 ($5 \text{ mg}/\text{kg}$); (5) 丙泊酚孪药 159P 干预组 ($\text{BaCl}_2 + 159P$), 注射 159P ($10 \text{ mg}/\text{kg}$)。实验方案设计见图 1。使用异氟烷麻醉大鼠后, 将其固定在大鼠平板上, 并连接电生理记录仪 (PowerLab 系统, 雅培 Ensite) 持续监测每只大鼠的心电变化 (II 导联)。待心电稳定后对各组大鼠分别进行预防性静脉给药。在预防性给药后 5 min, 10 s 内经股静脉注射氯化钡 ($25 \text{ mg}/\text{kg}$) 以诱发室性心律失常。观察记录各组大鼠 15 min 内室性心律失常的发生率和大鼠存活率, 并

分析 RR 间期(两个相邻 QRS 波群的 R 波最高点之间的时限,单位为 ms)、PR 间期(每个心动周期中自 P 波起点至 QRS 波群起点的时限,单位为 ms)、QRS 波宽

度(QRS 波群 Q 波起始点至 S 波终点的时限,单位为 ms)和 QT 间期(自 QRS 波群 Q 波起点至 T 波终点的时限,单位为 ms)电生理特征性变化。

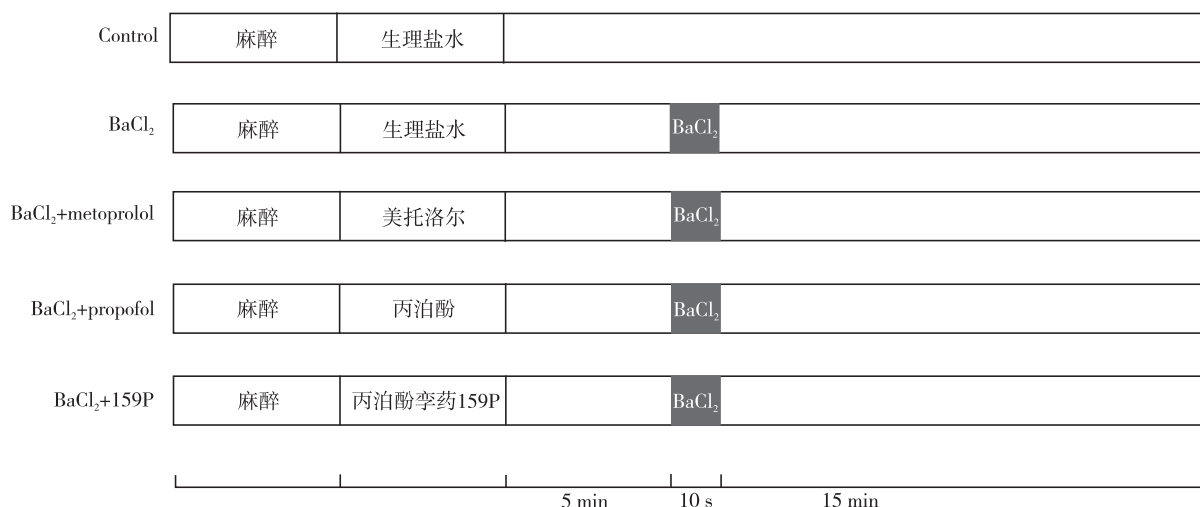


图 1 实验方案

1.6 苏木精-伊红染色和免疫组织化学染色

苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE 染色):完成诱导实验的大鼠取心脏组织,生理盐水冲洗干净,用 4% 多聚甲醛固定 24 h,将固定的心脏组织用石蜡包埋切片。进行 HE 染色,观察心肌形态学变化。免疫组织化学染色:心脏病理切片使用 Cx43 抗体(1:2 000)4 ℃ 冰箱孵育过夜,辣根过氧化物酶偶联的二抗在室温下孵育 1 h。二氨基联苯胺室温显色 5 min,苏木素染色复染 40 s,脱水清洗封片。Cx43 的表达以细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性,切片扫描拍照并通过 Image Pro Plus 软件分析,计算心肌阳性面积。

1.7 统计学处理

采用 GraphPad Prism 9.0 软件对所有数据进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差表示,两组间统计比较采用 *t* 检验,多组间统计比较采用单因素方差分析;计数资料以 *n*(%)表示,组间比较采用 Fisher's 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 丙泊酚抗心律失常作用的临床验证

临床试验结果显示,阳性反应组有 7 例,有效率可达 7/10。其中阳性反应患者特发性室性心律失常(idiopathic ventricular arrhythmia, IVA)多来源于右心室流出道(85.7%)。两组患者一般资料比较均无统计学意义(*P* > 0.05,见表 1)。其中阳性反应组在丙泊酚注射前后心率、肾素、血管紧张素和醛固酮水平的变化比较,也均无显著性差异(*P* > 0.05,见表 2),这一结果提示丙泊酚的抗心律失常作用与药物对自

主神经系统和 RAAS 的影响无关,而是丙泊酚本身具有抗室性心律失常作用。

表 1 两组患者一般资料比较

| 项目 | 阳性反应组 (<i>n</i> = 7) | 阴性反应组 (<i>n</i> = 3) | <i>P</i> |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| 年龄/岁 | 43.43 ± 15.26 | 45.00 ± 11.53 | 0.88 |
| 体重指数/(kg·m ⁻²) | 24.89 ± 4.39 | 21.82 ± 2.17 | 0.29 |
| 男性/[<i>n</i> (%)] | 4(57.14) | 1(33.33) | >0.99 |
| 左心房内径/mm | 34.00 ± 3.61 | 32.67 ± 1.53 | 0.56 |
| 左心室舒张末期内径/mm | 46.43 ± 2.37 | 47.00 ± 5.57 | 0.82 |
| 射血分数/% | 61.43 ± 3.15 | 64.67 ± 5.69 | 0.27 |
| 室性心律失常病程/月 | 39.00 ± 43.41 | 40.83 ± 68.56 | 0.96 |

表 2 阳性反应组患者丙泊酚注射前后自主神经系统和 RAAS 比较(*n* = 7)

| 项目 | 丙泊酚注射前 | 丙泊酚注射后 | <i>P</i> |
|------------------------------|---------------|---------------|----------|
| 心率/(次·min ⁻¹) | 70.71 ± 8.36 | 69.71 ± 7.85 | 0.82 |
| 肾素/(μIU·mL ⁻¹) | 22.34 ± 19.96 | 21.03 ± 21.71 | 0.91 |
| 血管紧张素/(pg·mL ⁻¹) | 48.44 ± 10.84 | 43.10 ± 8.47 | 0.32 |
| 醛固酮/(ng·dL ⁻¹) | 6.02 ± 3.63 | 6.48 ± 3.13 | 0.81 |

以上研究结果验证了丙泊酚抗心律失常的作用,也提示了来自右心室流出道的 IVA 对丙泊酚更敏感。

2.2 丙泊酚及其李药 159P 对氯化钡诱导的室性心律失常大鼠的保护作用

结果发现:与氯化钡干预组比较,美托洛尔干预组、丙泊酚干预组以及丙泊酚李药 159P 干预组均能降低氯化钡诱导的室性心动过速发生率和死亡率(图 2,表 3)。

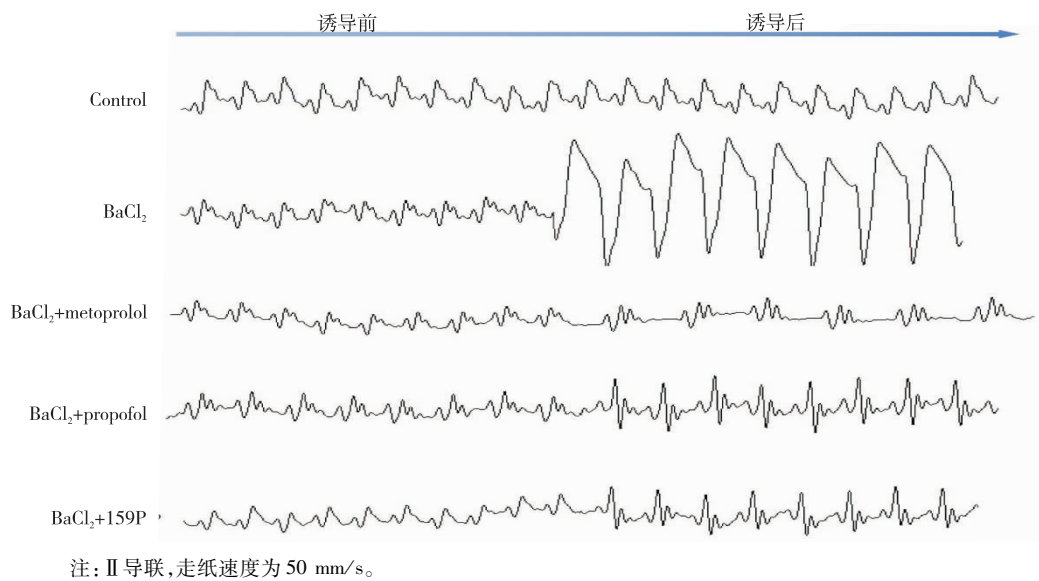


图 2 五组大鼠代表性心电图

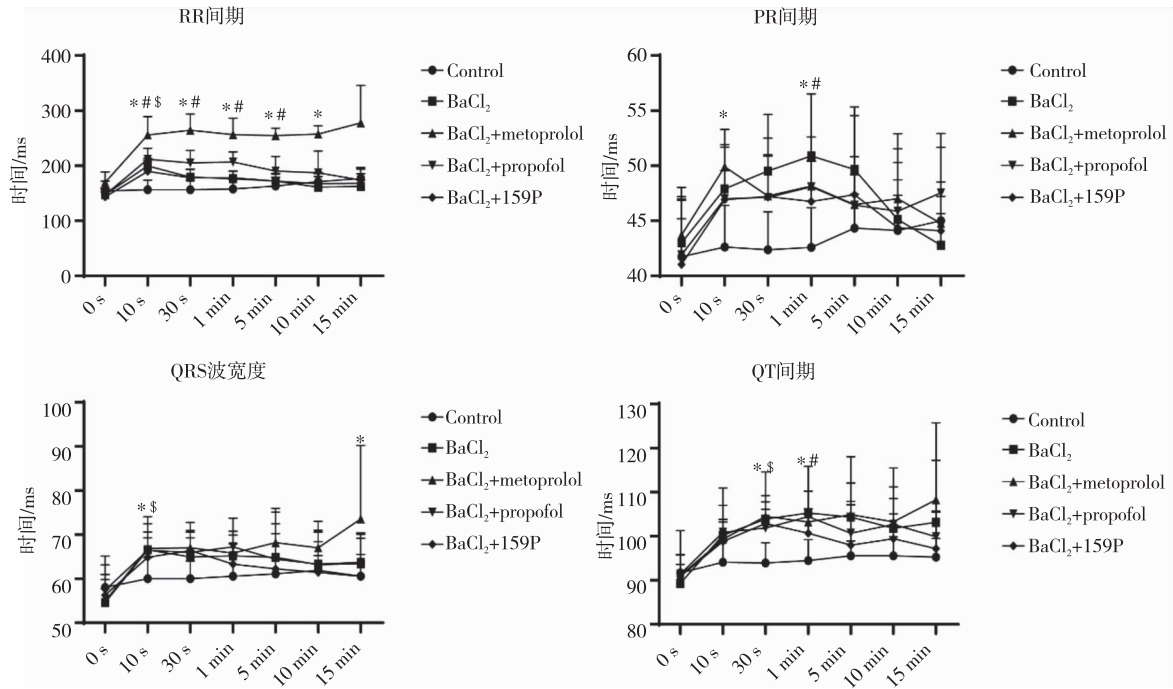
2.3 丙泊酚及其拮药 159P 对氯化钡诱导的心律失常大鼠心电活动影响

对心电图进行分析,以评估心电活动。美托洛尔可抑制氯化钡诱导的 PR、QT 间期延长,但会导致 RR 间期延长,心率下降,增加了房室传导阻滞和缓慢型心律失常的易感性。丙泊酚及其拮药 159P 可抑制 RR、PR 以及 QT 间期的延长。总之,相较于美托洛尔,丙泊酚及其拮药 159P 对氯化钡所诱导的心律失常心电图参数的改

善效果更为显著(图 3)。

表 3 五组大鼠室性心动过速的发生率和死亡率

| 分组 | 剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ | 发生率 | 死亡率 |
|--------------------------------|------------------------------------|-----|-----|
| Control | — | 0/8 | 0/8 |
| BaCl ₂ | — | 5/8 | 5/8 |
| BaCl ₂ + metoprolol | 5 | 0/8 | 3/8 |
| BaCl ₂ + propofol | 5 | 1/8 | 0/8 |
| BaCl ₂ + 159P | 10 | 0/8 | 0/8 |



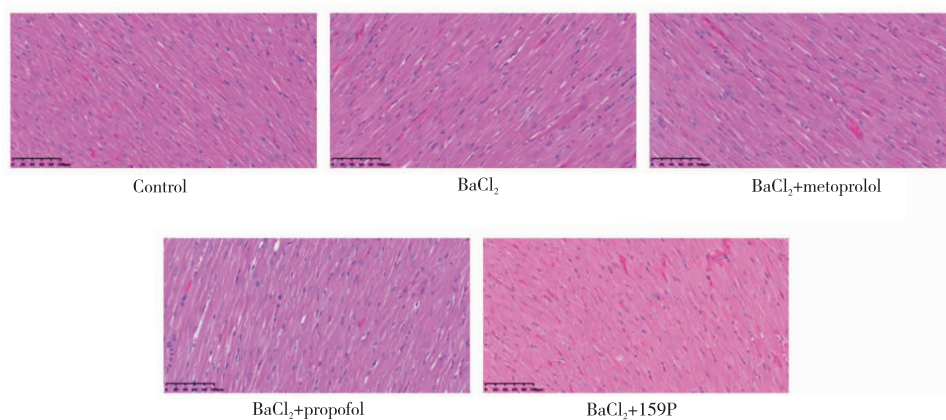
注: * 表示 BaCl₂ + metoprolol vs Control, $P < 0.05$; # 表示 BaCl₂ + propofol vs Control, $P < 0.05$; \$ 表示 BaCl₂ + 159P vs Control, $P < 0.05$ 。

图 3 五组大鼠电生理参数变化

2.4 丙泊酚及其拮药 159P 对氯化钡诱导的心律失常大鼠心脏组织形态学影响

空白对照组心肌组织染色清晰,心肌细胞排列整齐,细胞核居中清晰,肌纤维走行方向一致,未见明显炎症反应、纤维化坏死等病理样改变。

当给予大鼠丙泊酚或其拮药 159P 时,心脏未出现炎症浸润或细胞坏死等情况,与空白对照组相似,说明使用丙泊酚或其拮药 159P 不会引起心律失常大鼠心脏组织学改变,静脉毒副作用较低(图 4)。



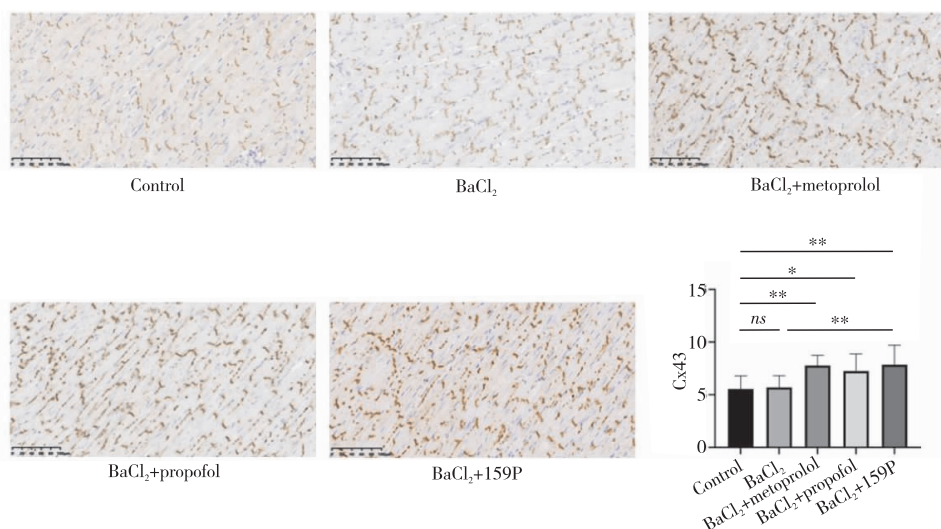
注:比例尺,100 μm 。

图 4 五组大鼠心脏组织 HE 染色

2.5 丙泊酚及其拮药 159P 对氯化钡诱导的心律失常大鼠心肌组织 Cx43 表达水平的影响

大鼠心脏组织免疫组织化学结果显示,相较于空白对照组,美托洛尔、丙泊酚及其拮药 159P 均显著提

高了 Cx43 的表达(美托洛尔: 7.78 ± 0.98 vs 5.55 ± 1.26 , $P < 0.01$; 丙泊酚: 7.27 ± 1.62 vs 5.55 ± 1.26 , $P < 0.05$; 丙泊酚拮药 159P: 7.86 ± 1.85 vs 5.55 ± 1.26 , $P < 0.01$)(图 5)。



注:比例尺,100 μm ; ** 表示 $P < 0.01$, * 表示 $P < 0.05$, ns 表示无统计学意义。

图 5 五组大鼠心脏组织 Cx43 免疫组织化学染色

3 讨论

心律失常是危害人类生命健康的一个公共卫生问题。室性心律失常是导致心脏性猝死的主要原因^[10]。IVA 是指不伴有明显器质性心脏病的室性心律失常^[11]。临床证据表明,IVA 严重时可导致多形性室性心动过速和心室颤动,最终导致心脏性猝死^[12]。过高的室性心律失常负荷可导致心动过速性心肌病,进而发生心力衰竭,对患者的生命和健康构成严重威

胁^[12]。尽管近些年射频消融术以及植入型心律转复除颤器等医学介入技术使室性心律失常的治疗得到了极大的改善,但由于介入治疗的技术门槛高以及费用高昂等因素,药物治疗仍是心律失常的主要临床治疗方法。现有的抗心律失常药疗效有限,同时还存在潜在的致心律失常风险和不良反应,因此开发新型抗室性心律失常药迫在眉睫。

之前有多项病例报告显示丙泊酚对心房颤动、室

上性心动过速和室性心动过速有抗心律失常作用,本研究临床试验结果验证了丙泊酚对室性心律失常的抑制作用。目前普遍认为其机制是增加了心脏副交感神经张力,降低了心脏交感神经张力^[6-7,13-14]。然而,对比患者注射丙泊酚前后,认为其机制与抑制自主神经系统和 RAAS 无关。此外,值得注意的是,来源于右心室流出道的室性心律失常对丙泊酚更为敏感。

丙泊酚,又称 2,6-二异丙基酚,其结构中含一个酚羟基和两个异丙基,而且酚羟基位于两个体积较大的异丙基中间,这给后续开展相关的季药设计、合成等研究带来了不小的难度。本研究团队选择合适天然来源的连接臂将临床常用抗心律失常药 β 受体阻滞剂美托洛尔与丙泊酚的羟基基团相连接,从而替代羟基基团,去除麻醉效应并保留其他药理学特性,有望达到“1+1>2”的效果。动物实验结果表明丙泊酚及其季药 159P 可有效抑制氯化钡诱导的室性心律失常。后续将纳入更多致心律失常动物模型并且于在电生理、心内电生理以及离子通道等层面全面验证二者的心律失常保护作用。

间隙连接是心脏中相互连接电传导网络的结构基础^[15]。Cx43 是主要的心脏间隙连接蛋白,在介导心室传导动作电位和维持规律节律方面起着至关重要的作用^[15]。心室 Cx43 表达水平降低以及分布紊乱与室性心律失常的发生有关^[16]。Cx43 减少导致传导缓慢,从而使心室更容易发生折返性心律失常^[17]。既往研究^[18-20]提示丙泊酚对 Cx43 的调节作用表现出双向性。在缺血再灌注模型中,丙泊酚抑制 Cx43 表达水平,表现出器官保护作用。而在体外循环主动脉置换术中,丙泊酚通过上调 Cx43 表达水平发挥心肌保护作用^[21]。目前丙泊酚在心律失常模型中对 Cx43 的调节尚未报道。本研究首次在大鼠室性心律失常模型上确认了丙泊酚及其季药 159P 可显著上调 Cx43 表达水平,但丙泊酚及其季药 159P 调节 Cx43 具体内在机制仍需进一步探索。

总之,本研究证实了丙泊酚及其季药 159P 可能通过调节 Cx43 的表达发挥良好的心律失常保护作用,这些发现为后续进一步开展以丙泊酚为基础的季药开发提供了依据。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献 余银、林开斌、李帅参与了实验设计与操作;余银、张雪、朱董飞、方圆参与了论文写作;黄冬、郭祖奉、许涛、曾步兵参与了课题设计与讨论、数据分析以及论文修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

参考文献

[1] Mougeot R, Jubault P, Legros J, et al. Continuous flow synthesis of propofol[J]. *Molecules*, 2021, 26(23):7183.
[2] Lewis K, Alshamsi F, Carayannopoulos KL, et al. Dexmedetomidine vs other

sedatives in critically ill mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(7):811-840.
[3] Garcia R, Salluh JIF, Andrade TR, et al. A systematic review and meta-analysis of propofol versus midazolam sedation in adult intensive care (ICU) patients[J]. *J Crit Care*, 2021, 64:91-99.
[4] Wu MH, Su MJ, Sun SS. Comparative direct electrophysiological effects of propofol on the conduction system and ionic channels of rabbit hearts[J]. *Br J Pharmacol*, 1997, 121(4):617-624.
[5] Yang L, Liu H, Sun HY, et al. Intravenous anesthetic propofol inhibits multiple human cardiac potassium channels[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(3):571-584.
[6] Tajima K, Yamakawa K, Kuwabara Y, et al. Propofol anesthesia decreases the incidence of new-onset postoperative atrial fibrillation compared to desflurane in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: a retrospective single-center study[J]. *PLoS One*, 2023, 18(5):e0285120.
[7] Liu Q, Kong AL, Chen R, et al. Propofol and arrhythmias: two sides of the coin[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(6):817-823.
[8] Shannon K, Saltzman D, Li I, et al. Ventricular tachycardia converts to sinus rhythm after administration of propofol[J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 48:377. e1-377. e3.
[9] Paramsothy J, Gutlapalli SD, Ganipineni VDP, et al. Propofol in ICU settings: understanding and managing anti-arrhythmic, pro-arrhythmic effects, and propofol infusion syndrome[J]. *Cureus*, 2023, 15(6):e40456.
[10] Markman TM, Nazarian S. Treatment of ventricular arrhythmias: what's New?[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(5):249-261.
[11] Lukas Laws J, Lancaster MC, Ben Shoemaker M, et al. Arrhythmias as presentation of genetic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2022, 130(11):1698-1722.
[12] Lerman BB. Mechanism, diagnosis, and treatment of outflow tract tachycardia[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(10):597-608.
[13] Terashima S, Muroya T, Ikegawa H, et al. Propofol suppresses ventricular arrhythmias: a case report of acute caffeine intoxication[J]. *Acute Med Surg*, 2020, 7(1):e514.
[14] Wang HY, Lo MT, Chen KH, et al. Strong early phase parasympathetic inhibition followed by sympathetic withdrawal during propofol induction: temporal response assessed by wavelet-based spectral analysis and photoplethysmography[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:705153.
[15] Wahl CM, Schmidt C, Hecker M, et al. Distress-mediated remodeling of cardiac connexin-43 in a novel cell model for arrhythmogenic heart diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):10174.
[16] Xiao S, Shimura D, Baum R, et al. Auxiliary trafficking subunit GJA1-20k protects connexin-43 from degradation and limits ventricular arrhythmias[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9):4858-4870.
[17] Cho JH. Sudden death and ventricular arrhythmias in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Korean Circ J*, 2022, 52(4):251-264.
[18] Chang YC, Xue WJ, Ji W, et al. The protective effect of propofol against ischemia-reperfusion injury in the interlobar arteries: reduction of abnormal Cx43 expression as a possible mechanism[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(5):1607-1622.
[19] Fan Z, Tong X, Li Y, et al. [Protective effect of propofol against cerebral ischemic/reperfusion injury may involve inhibition of gap junction][J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2015, 35(12):1678-1682.
[20] Zhang T, Wang Y, Xia Q, et al. Propofol mediated protection of the brain from ischemia/reperfusion injury through the regulation of microglial connexin 43[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:637233.
[21] Jovic M, Stancic A, Nenadic D, et al. Mitochondrial molecular basis of sevoflurane and propofol cardioprotection in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 29(1-2):131-142.

收稿日期:2024-03-04