论著

文章编号:1000-5404(2005)17-1766-03

持续恒速输注异丙酚在大鼠无肝期前后血药浓度变化的研究

顾健腾[1],陶国才[1],易 斌[1],戴 青[2],黄 毅[2] (第三军医大学西南医院:[1]麻醉科,[2]药剂科,重庆 400038)

提 要:目的 探讨异丙酚持续恒速输注在大鼠无肝期前后血药浓度变化规律、肝外代谢、肺脏对异丙酚肝外代谢的作用。**方法** 通过大鼠左颈深静脉持续恒速输注异丙酚,于分离肝门时、肝门阻断即刻、肝门阻断15、30、60 min等时间点,同时从右侧颈深动、静脉分别采血(100 μl),采用高效液相色谱荧光法(HPLC)检测异丙酚血药浓度。**结果** 颈深静脉或颈深动脉异丙酚血药浓度各时相点间比较,肝门阻断15、30、60 min时的血药浓度比阻断前和阻断即刻明显升高($P<0.01$),但3组间没有显著性差异($P>0.05$);颈深静脉与颈深动脉异丙酚血药浓度比较,任何时刻均无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 肝脏是异丙酚主要代谢器官,异丙酚存在肝外代谢,肺脏不是异丙酚肝外代谢的主要器官。

关键词:异丙酚;无肝期;肝外代谢

中图法分类号:R657.3;R969;R971.2 **文献标识码**:A

Changes of propofol blood concentrations in rats during anhepatic phase by continuous constant-speed infusion of propofol

GU Jian-teng[1], TAO Guo-cai[1], YI Bin[1], DAI Qing[2], HUANG Yi[2]([1]Department of Anesthesiology, [2]Department of Pharmacology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the changes of propofol blood concentrations in rats during anhepatic phase by continuous constant-speed infusion of propofol and to investigate the extrahepatic metabolism of propofol and the effects of lungs on the extrahepatic metabolism of propofol. **Methods** When the continuous constant-speed transfusion of propofol was carrying out through the left deep cervical vein, the blood samples of 100 μl were withdrawn simultaneously from the right deep cervical artery and vein at the flowing time points: 5 min before the dissociation of hepatic portal, immediate devascularization of the hepatic portal, 15 min, 30 min and 60 min after devascularization of the hepatic portal. The propofol blood concentrations were analyzed by HPLC. **Results** At 15 min, 30 min and 60 min after the devascularization of the hepatic portal, the propofol blood concentrations in the right deep cervical artery and vein were significantly higher than that at 5 min before the dissociation of hepatic portal and immediate devascularization of the hepatic portal ($P<0.01$). The propofol blood concentrations were of no significant difference at 15, 30 and 60 min after the devascularization of the hepatic portal. The blood propofol concentrations in the deep cervical artery and vein were of no significant differences at any time points. **Conclusion** The liver is the main organ for propofol metabolism. Extrahepatic metabolism of propofol exists but the lung is not the main organ for propofol extrahepatic metabolism.

Key words: propofol; anhepatic phase; extrahepatic metabolism

超短效平衡静脉麻醉药物异丙酚,由于具有分布容积大和总机体清除率高的特性,广泛用于全身麻醉诱导和维持,也是目前肝移植手术麻醉维持最为常用的静脉麻醉药。通常情况下异丙酚主要在肝脏代谢,国外有研究报道异丙酚存在肝外代谢[1,2],但肝外代谢的器官尚未明确定论。临床肝移植术的过程大致分为无肝期前、无肝期和新肝期3个时段,无肝期为研究药物肝外代谢提供了独特的有利条件。本研究以大鼠为实验对象,持续恒速输注异丙酚,夹闭大鼠肝门,模拟临床肝移植的无肝期状态,在无肝期前后同时检测颈深静脉、颈深动脉的异丙酚血药浓度,探讨异丙酚在大鼠无肝期前后的血药浓度变化规律、肝外代谢以及肺脏对异丙酚肝外代谢的影响。

基金项目:第三军医大学青年科研基金资助项目(2004)
Supported by the Scientific Research Foundation for Young Scholars of Third Military Medical University (2004)

作者简介:顾健腾(1976-),男,云南省蒙自县人,硕士,主治医师,主要从事肝移植围术期麻醉药物药代动力学方面的研究,发表论文7篇。电话:(023)65210185

通讯作者:陶国才,电话:(023)68754197

收稿日期:2005-06-02;**修回日期**:2005-07-04

1　材料与方法

1.1　主要试剂

异丙酚标准品（1 g/ml，纯度 99.9%，由阿斯利康公司提供），麝香草酚（纯度 99%），乙腈、甲醇为分析纯，三氟乙酸为色谱纯，实验用水为三蒸水和去离子水。

1.2　主要仪器与色谱条件

微量输液泵，色谱仪为 Waters2690 高效液相色谱液，检测仪为 Waters474 紫外监测器，数据采集处理系统为 millenium3.2，Eppendorf5417C 高速台式离心机，XW-80 漩涡振荡器。色谱柱为 nucleodurC18（250 mm×4.6 mm，5 μm），柱温 30 ℃，流动相为乙腈：水：三氟乙酸（65∶35∶0.1），流速为 1.4 ml/min，紫外检测波长为 276 nm，灵敏度 0.05AUFS，进样量为50 μl。

1.3　动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 10 只，12～14 周龄，体质量 340～380 g，由第三军医大学实验动物中心提供。

1.4　血样的采集与处理

乙醚麻醉大鼠，左右侧颈深静脉、右颈深动脉切开，置入 1.0 号硅胶管，通过左颈深静脉，持续恒速泵注输入异丙酚 5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$，右侧颈深动、静脉用于血样采集。分别于分离肝门阻断前 5 min、肝门阻断即刻（0 min）、肝门阻断 15 min、肝门阻断 30 min、肝门阻断 60 min 等时间点，同时从右侧颈深动静脉各采血 100 μl，置入装有 500 μl 去离子水的 EP 管中溶血，漩涡振荡，保存在 4 ℃冰箱中待检测用。

1.5　异丙酚标准曲线的绘制及样品异丙酚浓度的测定

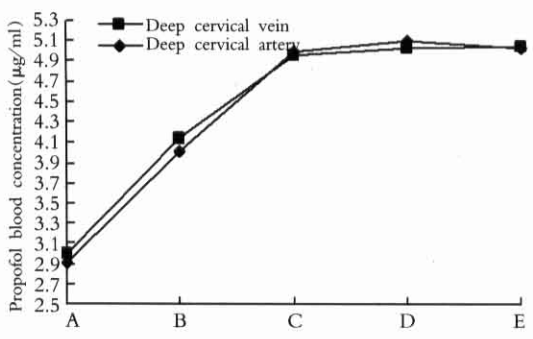
参照 Knibbe[3] 的方法进行。

1.6　统计学处理

检测数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 软件行单项方差分析同时点均数间比较及 LSD 不同时点均数间多重比较。

2　结果

无肝期前后颈深静脉与颈深动脉异丙酚血药浓度变化趋势见图 1。



A：5 min before devascularization of hepatic portal；B：Devascularization of hepatic portal for 0 min；C：Devascularization of hepatic portal for 15 min；D：Devascularization of hepatic portal for 30 min；E：Devascularization of hepatic portal for 60 min

图 1　无肝期异丙酚血药浓度变化趋势

Fig 1　Changes of propofol blood concentration in anhepatic phase

阻断肝门即刻，异丙酚血药浓度迅速升高，颈深静脉异丙酚血药浓度各时相点间比较，肝门阻断 15、30、60 min 时的血药浓度比阻断前和阻断即刻明显升高（$P<0.01$），但三者间无显著性差异（$P>0.05$）。颈深动脉异丙酚血药浓度各时相点间比较，肝门阻断 15、30、60 min 时的血药浓度比阻断前和阻断即刻明显升高（$P<0.01$），三者间也无显著性差异（$P>0.05$）。各同一时相点中，颈深静脉与颈深动脉异丙酚血药浓度比较，无显著性差异（$P>0.05$）。

3　讨论

异丙酚作为脂溶性麻醉药物，其药代动力学符合三室模型。本研究通过大鼠左侧颈深静脉持续恒速输注异丙酚 5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$，使大鼠体内异丙酚全血浓度高于清醒阈值 2.8 μg/ml。于分离肝门时（肝门阻断前 5 min）、肝门阻断即刻、肝门阻断 15、30、60 min 等时相点，同时检测颈深静脉和颈深动脉异丙酚血药浓度，结果显示异丙酚血药浓度无肝期比无肝期前明显升高，表明肝脏是异丙酚的主要代谢器官；随着无肝期时间的延长，颈深静脉和颈深动脉异丙酚血药浓度稍有升高，但在阻断肝门 15、30、60 min 时异丙酚血药浓度无显著性差异，无肝期异丙酚血药浓度并未随着时间的延长而升高，由此可见，异丙酚存在肝外代谢途径。

关于异丙酚肝外代谢所发生的组织器官，目前研究主要集中在肠、肾、肺和脑[4～8]，但均未完全定论。本研究对肺脏是否代谢异丙酚作了初步探索。研究显示无肝期不同时相点颈深静脉和颈深动脉异丙酚血药浓度无显著差异（$P>0.05$），说明颈深动脉与颈深静脉相比，异丙酚血药浓度无明显降低，从而提示肺脏可能不是异丙酚肝外代谢的主要器官。这与 Le 等[9] 研究相一致，他们发现肺微粒体对异丙酚没有活性。但 Kuipers 等[6] 采用循环靛氰药代动力学模型研究羊肺脏对异丙酚首过摄取与清除作用，认为近总量 30% 的异丙酚在首次通过肺脏时被清除了，指出肺脏在异丙酚的总体清除中发挥了重要作用，尽管它的潜在清除能力弱于肝脏，并进一步推测异丙酚作为具有一定挥发性的物质，可能经过通气从肺中排除，这是一种特殊的途径，尚需要通过实验进一步验证。肺脏是否能代谢异丙酚可能与物种种属有关，亦需实验进一步确定。

异丙酚作为目前临床肝移植术中维持麻醉最为常用的静脉麻醉药，其肝外代谢的特点提高了异丙酚在无肝期应用的安全性，但失去肝脏的主要代谢作用后，血药浓度的升高提示无肝期可以减少异丙酚的输注剂量以达到稳定的血药浓度。

参考文献：

[1] Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, *et al*. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplan-

tation[J]. Br J Anaesth, 1992, 68(2): 183-186.
[2] 顾健腾,陶国才,鲁开智. 大鼠肾脏异丙本分代谢相关 ugtlab 基因在无肝期表达变化的研究[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(16):1697-1699.
[3] Knibbe C A, Koster V A, Deneer V H, *et al*. Determination of propofol in low-volume samples by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection[J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1998, 706(2): 305-310.
[4] Kothare P A, Zimmerman C L. Intestinal metabolism: the role of enzyme localization in phenol metabolite kinetics[J]. Drug Metab Dispos, 2002, 30(5): 586-594.
[5] Raoof A A, Obbergh L J, Ville G J, *et al*. Exerahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1996, 50(1-2): 91-96.
[6] He Y L, Ueyama H, Tashiro C, *et al*. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients[J]. Anesthesiology, 2000, 93(4): 986-991.
[7] 古妙宁, 盖成林, 林春水, 等. 恒速静脉输注异丙酚时脑摄取的研究[J]. 中华麻醉学杂志, 2001, 21(3): 133-135.
[8] Zhang S H, Li Q, Yao S L, *et al*. Subcellular expression of UGT1A6 and CYP1A1 responsible for propofol metabolism in human brain[J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22(11): 1013-1017.
[9] Le Guellec C, Lacarelle B, Villard P H, *et al*. Glucuronidation of propofol in microsomal fractions from various tissues and species including humans: effect of different drugs[J]. Anesth Analg, 1995, 81(4): 855-861.
[10] Kuipers J A, Boer F, Olieman W, *et al*. First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model[J]. Anesthesiology, 1999, 91(6): 1780-1787.

(编辑 栾 嘉)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2005)17-1768-01

鼻腔原发性恶性黑色素瘤的 CT 诊断价值

CT value in diagnosing primary malignant melanoma of the nasal cavity

黎昌华,王 健,陈 伟,丁仕义,黄学全,张恩全,蔡 萍 (第三军医大学西南医院放射科,重庆 400038)

恶性黑色素瘤常发生于皮肤,发生于鼻腔者少见[1],约占全身恶性黑色素瘤的1%[2]。本研究收集本院1998-2004年间经手术和/或穿刺活检病理证实且资料完整的鼻腔原发性恶性黑色素瘤11例,对其CT表现进行回顾性分析,探讨CT对该病的诊断价值。

1 材料与方法

本组鼻腔原发性恶性黑色素瘤11例,其中男7例,女4例。年龄44~76岁,平均61.5岁,病程为7个月至2年。临床表现:鼻出血5例,鼻塞流泪6例,头痛4例,耳鸣2例,眼花视觉模糊3例,嗅觉下降5例。鼻腔检查:鼻腔粘膜红润,鼻腔前方被肿物填塞。4例手术切除,7例经穿刺活检。所有病例经病理证实。

CT扫描:采用SOMATOM PLUS 4全身CT扫描机,层厚5 mm,层距5 mm;均行鼻窦的轴位扫描,其中6例加扫冠状位扫描;全部病例于平扫后行注射非离子造影剂增强扫描。

2 结果

本组11例鼻腔原发性恶性黑色素瘤均呈软组织密度,CT值约为42~48 Hu,病变的密度均无囊变,坏死、钙化征象。增强后有9例呈现中度和/或明显的强化(图1)。7例鼻腔部分或全部填塞,鼻中隔、鼻甲破坏6例,8例同侧上颌窦、筛窦的骨壁显示破坏,5例病灶侵犯翼外肌,咽旁间隙变窄,鼻咽后壁软组织增厚,咽隐窝变浅肿瘤位于单侧8例,双侧3例,病变侵蚀的范围较为广泛。

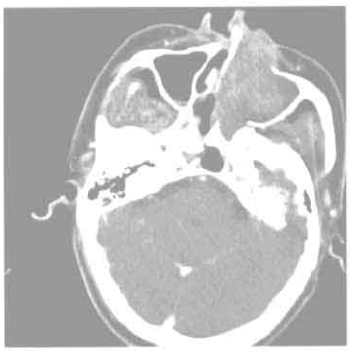


图1 鼻腔原发性恶性黑色素瘤的CT表现

3 讨论

黑色瘤(melanoma)是指起源于黑色素细胞的恶性肿瘤,与恶性黑色瘤(malignant melanoma)同义。文献[3]报道,原发性恶性黑色素瘤患者的生存期可长达13年以上,而转移性黑色素瘤患者的平均生存期不超过5个月。因此提高恶性黑色素瘤的诊断准确性率有十分重要的意义。鼻腔恶性肿瘤以上皮源性癌为多见,中国医学科学院肿瘤医院的资料中,鳞状细胞癌占55.3%。恶性黑色素瘤约占鼻腔副鼻窦癌1%,极少数发生于鼻腔及鼻窦,男女发病率之比相等,年龄高峰在40~60岁[4]。

(下转1772页)

作者简介:黎昌华(1968-),男,江西省奉新市人,主治医师,主要从事呼吸系统与消化系统影像诊断方面的研究,现在湖北襄樊解放军第477医院影像科。电话:(0710)3076395

收稿日期:2004-11-16;修回日期:2005-01-05