文章编号:1000-5404(2006)10-1075-02

论著

大剂量地塞米松对大鼠无肝期芬太尼血药浓度的影响

胡 宇,陶国才,易 斌 (第三军医大学西南医院麻醉科,重庆 400038)

提 要:目的 揭示大剂量地塞米松处理后大鼠无肝期血药浓度变化规律,探讨芬太尼的肝外代谢及地塞米松对其肝外代谢的影响。**方法** 将大鼠30只随机分为对照组(A组)、无肝期组(B组)、地塞米松处理无肝期组(C组),每组10只,其中,B组直接分离并夹闭大鼠肝门,C组于夹闭肝门前1 h,注入地塞米松20 mg/kg。单次20 μg/kg芬太尼静脉注射后,采取血样,用高效液相色谱紫外法检测芬太尼血药浓度。**结果** 无肝期组芬太尼浓度下降比对照组明显减慢($P<0.01$),地塞米松处理组较对照组无明显差异($P>0.05$)。**结论** 肝脏是芬太尼代谢的主要器官,芬太尼存在肝外代谢,地塞米松可以增强芬太尼的肝外代谢。

关键词:芬太尼;地塞米松;肝外代谢
中图法分类号:R657.3;R696.1;R971.2 **文献标识码**:A

Changes of blood fentanyl concentration in rats during anhepatic phase treated by large dose of dexamethasone

HU Yu, TAO Guo-cai, YI Bin (Department of Anesthesiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the changes of blood fentanyl concentration in rats during anhepatic phase by treatment of large dose of dexamethasone and to investigate the extrahepatic metabolism of fentanyl. **Methods** Thirty rats were randomly divided into 3 groups ($n=10$ in each group): normal control group (Group A), anhepatic phase group (Group B), anhepatic phase + dexamethasone treatment group (Group C). The hepatic portal of rats was dissociated and closed in Group B. In Group C, 20 mg/kg of dexamethasone was infused 1 h before the occlusion of hepatic portal. After intravenous injection of 20 μg/kg fentanyl each time, the blood samples were collected. The fentanyl blood concentration was analyzed by HPLC. **Results** The blood fentanyl concentration of anhepatic phase dropped more slowly in Group B than Group C ($P<0.01$). There were no significant difference between Group C and Group A ($P>0.05$). **Conclusion** The liver is the main organ for fentanyl metabolism. There is the extrahepatic metabolism for fentanyl and dexamethasone can enhance the extrahepatic metabolism of fentanyl.

Key words: fentanyl; dexamethasone; extrahepatic metabolism

阿片类麻醉性镇痛药芬太尼,由于起效快、镇痛强度大、对心血管系统影响较小等特性,广泛用于全身麻醉的诱导和维持,也是肝移植手术的常用的麻醉性镇痛药。肝脏是芬太尼代谢的主要器官[1],国外有研究表明芬太尼存在肝外代谢,但肝外代谢对其降解,尤其在无肝状态时的作用并不明确。本研究拟以大鼠为实验对象,夹闭肝门模拟肝移植无肝期状态,检测地塞米松处理前后无肝期芬太尼的血药浓度,以探讨芬太尼肝外代谢及地塞米松对其代谢的影响。

作者简介:胡 宇(1975-),男,四川省筠连县人,硕士研究生,主治医师,主要从事肝移植围术期麻醉药药代动力学方面的研究。电话:(023)68772793
通讯作者:陶国才,电话:(023)68754197
收稿日期:2006-01-10;修回日期:2006-02-02

1 材料与方法

1.1 主要试剂

枸橼酸芬太尼标准品(中国药品生物制品检定所),舒芬太尼(德国Narco-Med公司提供),枸橼酸芬太尼注射液(宜昌人福药业有限公司)正己烷(色谱纯)无水乙醇、乙腈、甲醇、氢氧化钠均为分析纯。

1.2 主要仪器与色谱条件

色谱仪为Waters2690高效液相色谱仪,检测仪为Waters484,510泵检测器,Eppendorf5417高速台式离心机,XW-80漩涡振荡器。色谱柱为HypersilC18(4.6 mm×250 mm,5 μm),柱温:25 ℃,流动相为:磷酸二氢钠:甲醇:乙腈(70:20:10),流速为1.0 ml/min,紫外检测波长为220 nm,进样量20 μl。

1.3 实验动物与分组

SPF级雄性SD大鼠30只,13~15周龄,体质量340~370

g(第三军医大学实验动物中心提供)。将大鼠随机分为对照组(A组),无肝期组(B组),地塞米松处理无肝期组(C组),每组10只,其中,A组直接单次20 μg/kg芬太尼静脉注射;B组于20 μg/kg芬太尼静脉注射前分离并夹闭大鼠肝门,C组于注入地塞米松20 mg/kg后1 h夹闭肝门,然后20 μg/kg芬太尼静脉注射。

1.4 血样采集和处理

乙醚麻醉大鼠,右颈深静脉切开,植入1.0号硅胶管,A组直接,B、C组于肝门夹闭后静脉注射芬太尼20 μg/kg,分别于注射后1、2、3、5、10、15、30、45、60 min等时间点各采血0.5 ml,同时回输等量乳酸林格液。于血样中加入内标液舒芬太尼25 ng/μl,20 μl及2 mol/L氢氧化钠0.5 ml,漩涡混合0.5 min,加入正己烷-乙醇(20:1)3 ml,反复振荡提取5 min(360次/min),离心10 min(4 000 r/min),取上层有机相。然后再次加入正己烷-乙醇(20:1)3 ml反复振荡提取5 min,离心10 min,合并2次有机相于50 ℃水浴中氮气吹干,保存于-20 ℃冰箱待检测用。

1.5 芬太尼标准曲线绘制及样品芬太尼浓度测定

参照文献[2]的方法进行。

1.6 统计学处理

用DAS 1.0软件计算各实验组药代动力学参数,所得数据用$\bar{x} \pm s$表示,采用Excel 2000和SPSS 10.0软件对各参数进行单因素方差分析。

2 结果

3组血药浓度时量变化趋势如图1所示:单次剂量芬太尼注射后,无肝期组较对照组和地塞米松处理无肝期组芬太尼血药浓度曲线下降速度明显放缓,无肝期组芬太尼消除半衰期[(7.995 1±1.359 0)h]较对照组[(5.375 9±1.858 6)h]及地塞米松处理无肝期组[(5.458 6±2.673 8)h]明显延长($P<0.01$),对照组芬太尼消除半衰期与地塞米松处理无肝期组无显著性差异($P>0.05$)。

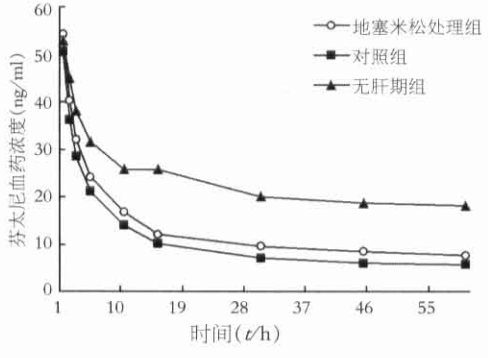


图1 各组芬太尼血药浓度变化趋势

3 讨论

本研究夹闭大鼠肝门,模拟肝移植无肝期状态,单次注射芬太尼测定其在无肝前后及无肝期地塞米松处理后芬太尼的随时间推移的血药浓度,以描记其在这几种干预因素作用下浓度变化趋势,结果显示无肝期组血药浓度衰减明显比正常对照组减慢,消除半衰期延长。在失去肝脏的情况下,芬太尼的代谢显著下降,表明肝脏是芬太尼的主要代谢器官。地塞米松处理组芬太尼血药浓度下降较无肝期组明显增快,而和对照组无明显差异,表明地塞米松促进了无肝状态下芬太尼的降解。

继往的研究表明,芬太尼的代谢主要在肝脏,同时也存在肝外代谢[3],但是肝外代谢所起作用并不明了。本研究对无肝状态下,芬太尼肝外代谢作用作了初步探讨。研究结果显示夹闭肝门失去肝脏代谢后,芬太尼血药浓度衰减显著减慢,说明肝外代谢对芬太尼降解的作用有限,不如异丙酚,罗库溴铵那么显著而能在无肝状态下整体清除率并不受显著影响。Labroo等[3]证实芬太尼代谢在人体主要是依靠肝脏的细胞色素P450酶(CYP)的亚型CYP3A4,其在大鼠体内的同源蛋白为CYP3A1/2[4],主要存在于肝脏微粒体,小肠、肾和肺也有不同程度的分布。本研究显示无肝状态下,大剂量地塞米松处理后,芬太尼降解速度明显增快,暗示地塞米松与芬太尼之间也存在药物的交互反应。地塞米松作为CYP3A1/2的强诱导剂[5],在失去肝脏清除的情况下,其对芬太尼代谢的作用可能是通过增强小肠,肾等器官和组织的CYP3A1/2[6]酶活性,从而加速了芬太尼在体内的清除,但这还需进一步的实验证实。

本研究结果提示,在肝功能极差或者肝移植无肝状态,芬太尼代谢会减慢,临床用药应适当减量,但在大剂量使用地塞米松等糖皮质激素时,可以促进其降解,减少芬太尼可能出现的蓄积。

参考文献:

[1] MATHER L E. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives[J]. Clin Pharmacokinet, 1983, 8(5): 422-446.

[2] 张婉燕, 张 毅, 胡小琴. 反相离子对色谱法测定人血浆中芬太尼浓度[J]. 中国药学杂志, 1998, 33(5): 301-303.

[3] LABROO R B, PAINE M F, THUMMEL K E, *et al*. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug Interactions[J]. Drug Metab Dispos, 1997, 25(9): 1072-1080.

[4] GONZALEZ F J, SCHMID B J, UMENO M, *et al*. Human P450PCN1: sequence, chromosome localization, and direct evidence through cDNA expression that P450PCN1 is nifedipine oxidase[J]. DNA, 1988, 7(2): 79-86.

[5] 徐月萍. 细胞色素P450酶系与药物代谢的相互作用[J]. 中国药物与临床, 2003, 3(2): 141-143.

[6] DEBRI K, BOOBIS A R, DAVIES D S, *et al*. Distribution and induction of CYP3A1 and CYP3A2 in rat liver and extrahepatic tissues[J]. Biochem Pharmacol, 1995, 50(12): 2047-2056.

(编辑 栾 嘉)