论著

文章编号:1000-5404(2008)19-1852-03

肝功能衰竭患者靶控输注丙泊酚的药代动力学

涂发平[1],罗朝志[2],罗南富[2] ([1]川北医学院附属医院麻醉科,四川 南充 637000;[2]四川大学华西医院麻醉科,成都 610041)

摘 要:目的 探讨肝功能衰竭患者靶控输注(target-controlled infusion, TCI)丙泊酚的药代动力学。**方法** 9例ASA Ⅳ级肝功能衰竭拟行肝移植手术患者(LF组),另以9例ASA Ⅰ~Ⅱ级上腹部手术患者为对照(C组),两组均采用TCI方式输注丙泊酚,丙泊酚靶浓度为2.5 μg/ml。间断采集动脉血至用药后90 min止,用气相色谱-质谱(GC-MS)法检测血浆丙泊酚浓度,经计算机软件拟合,得到各项药代动力学参数。**结果** 与对照组相比,肝功能衰竭组的中央室分布容积、外周室分布容积及清除率均升高($P<0.05$);两组间分布半衰期和消除半衰期比较无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 肝功能衰竭患者丙泊酚分布容积增大,清除率升高,在相同药物剂量时,可能不会出现药物蓄积和作用时间延长。

关键词:丙泊酚;肝功能衰竭;药代动力学
中图法分类号:R575.3; R969.1; R971.2 **文献标识码**:A

Pharmacokinetics of propofol administered by target-controlled infusion in patients with liver failure

TU Fa-ping[1], LUO Chao-zhi[2], LUO Nan-fu[2] ([1]Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000, [2]Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To investigate pharmacokinetics of propofol administered by target-controlled infusion (TCI) in patients with liver failure. Methods Nine ASA Ⅳ patients with liver failure aged 32 – 53 years, weighing 60 – 81 kg, who would undergo liver transplantation, were enrolled in this study, and nine ASA Ⅰ – Ⅱ patients aged 22 – 59 years, weighing 46 – 70 kg, who would undergo selective upper abdominal surgery, were as control group. In the two groups, propofol was administered for 60 min by TCI *via* Graseby 3500 infusion pump incorporated with Stelpump software, while the target plasma propofol concentration was set at 2.5 μg/ml. Arterial blood samples were taken immediately before and at 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 62.5, 65, 70, 75, 80, 85, 90 min after the start of propofol infusion, and the plasma concentrations of propofol were measured by using gas chromatography-mass spectrometry. The data obtained were analyzed by DAS pharmacokinetic software. Results The central volume of distribution (Vc), apparent volume of distribution (Vp) and total clearance (CL) were significantly larger in liver transplantation group than those in control group ($P<0.05$), but no significant differences in distribution half-time ($T_{1/2}\alpha$), elimination half-time ($T_{1/2}\beta$) were found between the two groups. Conclusion The volume of distribution and clearance of propofol increased in the patients with liver failure, which will not lead to drug accumulation and long duration of action.

Key words: propofol; liver failure; pharmacokinetics

丙泊酚是临床广泛应用的静脉麻醉药,它主要在肝脏代谢。既往研究表明,肝硬化可影响丙泊酚的药代动力学[1];而肝功能衰竭对丙泊酚的代谢是否有影响尚少见报道。靶控输注(target-controlled infusion, TCI)给药是一种新的给药方式,它可以迅速达到并稳定于靶浓度,麻醉深度易于调控,麻醉过程平稳。本研究拟采用丙泊酚靶控输注给药方式,探讨肝功能衰竭患者靶控输注丙泊酚的药代动力学特点,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

ASA Ⅳ级肝功能衰竭拟行肝移植术患者9例(LF组),男

作者简介:涂发平,男,四川省南充市人,硕士,主治医师,主要从事肝胆疾病麻醉方面的研究,发表论文10篇。E-mail:tfpnc@163.com
通信作者:罗朝志, E-mail:chaozhil@yahoo.com.cn
收稿日期:2007-09-21;修回日期:2008-01-28

性 8 例，女性 1 例，年龄 32 ~ 53 岁，体质量 60 ~ 81 kg。另以 ASA Ⅰ ~ Ⅱ级拟行上腹部手术患者 9 例为对照（C 组），男性 7 例，女性 2 例，年龄 22 ~ 59 岁，体质量 46 ~ 70 kg。术前均无原发性的心、肺疾病。

1.2　麻醉方法

所有患者以阿托品 0.007 ~ 0.01 mg/kg 麻醉前 30 min 肌肉注射。入室后分别行桡动脉、右颈内静脉和左肘静脉穿刺置管测压、采血和输液。以丙泊酚靶浓度 2.5 μg/ml 行 TCI，待患者意识消失后静脉注射芬太尼 2 μg/kg 和维库溴铵 0.1 mg/kg 行气管插管；其后追加芬太尼 2 μg/kg 和维库溴铵 0.08 mg/kg 维持麻醉直至试验结束。

1.3　靶控输注系统

硬件为 Intel Pentium Ⅲ450 MHz 微机，连接 Graseby 3500 型输注泵（Graseby 公司，英国）；软件为 Stelpump Version 1.05，由南非 Stellenbosch 大学编写；丙泊酚（得普利麻，批号 CH240，AstraZeneca 公司，英国）采用 Marsh 药代动力学参数。

1.4　血标本采集及处理

TCI 时间为 60 min，在 TCI 开始前及 TCI 2、5、10、20、30、40、50、60、62.5、65、70、75、80、85、90 min 各时点采桡动脉血 1 ml，置入肝素抗凝试管，即刻离心（3 000 r/min），取血浆置于 -70 ℃冰箱保存直至测定丙泊酚血药浓度。

1.5　丙泊酚血药浓度测定及数据处理

1.5.1　仪器　　HP-6890 气相色谱与 HP-5973（N）质谱仪联机（美国安捷伦科技公司），XW-80A 旋涡混合器（上海医科大学仪器厂），Biofuge Promo 低速离心机（德国 Kendro 公司），3025 翻滚式试管震荡器（德国 GFL 公司）。

1.5.2　试剂　　丙泊酚标准品纯度为 100%（英国阿斯利康公司提供），麝香草酚为分析纯（天津市天达化工厂生产），四硼酸钠、硼酸均为分析纯（成都化学试剂厂生产），氯仿、乙酸乙酯、甲醇均为色谱纯（美国 Tedia 公司生产），水为二次重蒸馏水。

1.5.3　色谱条件　　气相色谱（GC）：色谱柱为 HP-5 石英毛细管柱（30 m × 0.25 mm × 0.25 μm），载气为高纯氮（99.999%），柱流量为 1 ml/min，进样口压力 7.99 p.s.i，进样口温度为 240 ℃，进样方式为手动无分流进样，进样量为 1.01 μl，程序升温，起始 55 ℃维持 1 min，以 20 ℃/min 速度升至150 ℃，维持 3 min，共运行 8.75 min。质谱（MS）：电离方式（EI），电子能量 70ev，接口温度 280℃，离子源温度 230℃，四级杆温度 150℃，选择离子采集（SIM）。用于丙泊酚和麝香草酚定性的检测离子分别为：丙泊酚啐片离子 m/z（质荷比）为 163，分子离子 m/z 为 178；麝香草酚啐片离子 m/z 为 135，分子离子 m/z 为 150。丙泊酚与内标物峰面积的比值作为定量参数。

1.5.4　样品的预处理过程　　取血浆 0.2 ml 于具塞玻璃试管中，准确加入内标液 100 μl（2 μg/ml）轻摇混匀，1 ml 蒸馏水漩涡混匀，0.2 ml 的硼酸盐缓冲剂（pH 9），翻转混匀（20 r/min，5 min）；600 μl 氯仿-乙酸乙酯（体积比 70∶30）萃取液，翻转混匀（50 r/min，20 min），离心（3 900 r/min，10 min）后被分成两层，取有机相，无浓缩，转移至具塞玻璃试管中，取 1 μl 进样分析。

1.5.5　标准曲线的制备　　精密量取丙泊酚标准品，用甲醇稀释，配成 16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.125 μg/ml 8 个浓度的标准溶液，分别加入 0.2 ml 的空白血浆，血浆药物浓度分别为 8、4、2、1、0.5、0.25、0.125、0.062 5 μg/ml，内标物麝香草酚用甲醇稀释为 2 μg/ml 溶液，其余步骤同样品预处理过程。

以丙泊酚与内标的峰高比对浓度进行线性回归，求出回归方程和相对系数。根据标准曲线方程计算出样品的浓度。

1.6　本方法测定丙泊酚浓度的质量控制

GC-MS 法测定丙泊酚血药浓度是特异性针对丙泊酚的啐片离子和分子离子而确定的，其测定方法已成熟；本方法中血浆丙泊酚的提取回收率大于 85%，测定精密度 RSD 在 6% 以内，丙泊酚最低检测限是 10 ng/ml。

1.7　药代动力学分析

采用 DASver 1.0 软件进行分析，根据停药后的浓度 - 时间拟合关系进行运算；房室模型选择用 AIC 值比较，同一权重下，选择 AIC 值最小的模型进行数据拟合。

1.8　统计学处理

采用 SPSS 11.0 软件，正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，偏态分布资料用中位数、极差（M，R）表示，经转换后符合正态分布。组间比较采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。

2　结果

两组患者的年龄、性别、体质量及丙泊酚用量等经统计学分析，无显著性差异（$P > 0.05$），见表 1。

表 1　两组患者的一般资料及丙泊酚用量比较（$n = 9$，$\bar{x} \pm s$）

组别	性别比（男/女）	年龄（岁）	体质量（kg）	丙泊酚（mg）
LF 组	8/1	43.7 ± 7.7	65.88 ± 9.29	453.7 ± 47.7
C 组	7/2	47.4 ± 11.9	59.00 ± 7.59	421.1 ± 45.3

麻醉前 LF 组胆固醇及白蛋白均低于 C 组（$P < 0.05$），但两组甘油三酯比较无显著性差异（$P > 0.05$），见表 2。

表 2　两组患者胆固醇、甘油三酯和白蛋白比较（$n = 9$，$\bar{x} \pm s$）

组别	甘油三酯（mmol/L）	胆固醇（mmol/L）	白蛋白（g/L）
LF 组	0.7 ± 0.4	1.5 ± 0.7[a]	30.1 ± 4.4[a]
C 组	1.2 ± 0.7	4.0 ± 1.1	39.9 ± 5.3

a：$P < 0.05$，与 C 组比较

根据房室模型选择方法，LF 组在权重 1 代表的高浓度，AIC 最小的是二房室模型，但在 1/c 和 1/cc 代表的低浓度，AIC 最小的却是三房室模型，根据选择 AIC 值最小的模型进行数据拟合原则，因此取二房室模型对 LF 组数据进行药代学分析。在 C 组，无论是在权重 1 代表的高浓度，还是 1/cc 代表的低浓度，在同一权重下，AIC 最小的都是二房室模型，因此取二房室模型对 C 组数据进行药代学分析；最终确定二室模型为最佳模型；两组患者靶控输注丙泊酚的药代动力学结果为：快速分布半衰期（$t_{1/2}\alpha$）和快速消除半衰期（$t_{1/2}\beta$），两组比较无显著性差异（$P > 0.05$）；而 LF 组的中央室分布容积（Vc）、外周室分布容积（Vp）及清除率（CL）明显大于 C 组（$P < 0.05$），见表 3。

表3 两组丙泊酚药代动力学参数比较(M,R)

组别	$t_{1/2}\alpha$ (min)	$t_{1/2}\beta$ (min)	Vc(L/kg)	Vp(L/kg)	CL(L·kg^{-1}·min^{-1})
LF组	1.8(1.0-3.0)	25.2(18.6-120.2)	9.75(1.96-15.72)[a]	25.11(7.45-46.16)[a]	0.31(0.13-0.98)[a]
C组	1.8(0.2-10.9)	33.0(10.8-46.8)	2.92(0.01-9.77)	8.04(0.62-12.09)	0.11(0.03-0.61)

a: $P<0.05$, 与C组比较

3 讨论

研究表明,肝移植术中实施以丙泊酚为主的快通道麻醉,有利于术后患者早期拔除气管导管,降低术后因长期带管导致肺部感染等并发症的发生,有助于提高肝移植患者围术期存活率[2],丙泊酚在肝移植麻醉中的应用已日益增多;而临床上接受肝移植术多为肝功能衰竭患者,目前,有关肝功能衰竭患者丙泊酚的药代动力学很少报道。本研究选择因肝功能衰竭而行肝移植的患者为研究对象,结果表明,肝功能衰竭时丙泊酚药代动力学符合二室开放模型,丙泊酚的分布容积增大,清除率升高。

肝脏是体内唯一合成白蛋白的器官,肝功能衰竭时,白蛋白合成必然减少;同时在肝功能衰竭时,机体往往会并发内毒素血症和细菌感染,也会造成白蛋白合成减少及分解增加,这些都会造成血液中白蛋白水平降低。肝脏不仅合成和分泌内源性脂蛋白,还合成脂蛋白代谢的关键酶,并可调控血浆中各种脂蛋白的相互转化及代谢,肝功能衰竭时,血液中的胆固醇、甘油三酯等脂蛋白含量也会降低。丙泊酚与血浆蛋白的结合程度较高,在其血药浓度为0.1~20 μg/ml范围内,98%与血浆蛋白相结合[3],并且是与血浆白蛋白相结合为主[4];此外丙泊酚还与血液中的胆固醇和甘油三酯等脂蛋白相结合[5]。本研究中,LF组白蛋白和胆固醇均显著低于C组,甘油三酯虽然在组间比较无显著性差异,但在LF组也低于C组。Servin等[1]研究认为,血液中丙泊酚和蛋白类物质的结合降低,其游离部分必然会增加,这样更多的药物将被器官和组织摄取,分布容积就会增大,本研究的结果与该结论相一致。

我们的研究结果中,两组患者丙泊酚的清除率均超过了肝脏的血流量,可以认为丙泊酚存在明显的肝外代谢。Raoof等[6]认为肾脏和肠道均参与了丙泊酚的葡萄糖醛酸化,Takizawa等[7]研究发现,肾脏对丙泊酚的清除率甚至可高达27%。本实验中LF组丙泊酚的清除率明显高于C组,表明在肝功能衰竭时,肝外器官如肾、肠道等对丙泊酚的清除呈显著的代偿性增强,从而使丙泊酚的清除率增加,虽然这有待于进一步的实验证实,但我们认为这是肝功能衰竭患者丙泊酚清除率增加的重要原因。

本研究得出的丙泊酚药代动力学参数中,$t_{1/2}\alpha$、$t_{1/2}\beta$与Servin等[1]在正常肝功能和肝硬化患者输注丙泊酚所得到的结果比较接近,表明丙泊酚的半衰期几乎不受肝功能的影响。

本研究所得丙泊酚药代动力学模型为二室模型,与文献[8]报道的结果有一定出入,原因可能为丙泊酚靶控输注给药的方式与单次或恒速输注给药不一样,同时可能与停药后采样持续时间较短有关;因为肝移植手术一旦开始,往往要输注大量其他药物,为了避免其他药物对实验的干扰,本研究中两组患者均在手术开始前即实验完毕。根据本研究所示丙泊酚的代谢特点,有针对性地调整个体化给药方案,对肝功能衰竭患者,仍可安全的应用丙泊酚。

参考文献:

[1] Servin F, Cockshott I D, Farinotti R, *et al*. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis[J]. Br J Anaesth, 1990, 65(2): 177-183.

[2] 2000 Annual Report of the Scientific Registry of transplant recipients and the organ procurement and transplantation network: transplant data 1989-1998. Richmond, VA: United Network of Organ Sharing, 2001-2002.

[3] Mazoit J X, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics[J]. Br J Clin Pharmacol, 1999, 47(1): 35-42.

[4] Servin F, Desmonts J M, Haberer J P, *et al*. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis[J]. Anesthesiology, 1988, 69(6): 887-891.

[5] Zamacona M K, Suarez E, Garcia E, *et al*. The significance of lipoproteins in serum binding variations of propofol[J]. Anesth Analg, 1998, 87(5): 1147-1151.

[6] Raoof A A, van-Obbergh L J, de-Ville-de-Goyet J, *et al*. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1996, 50(1-2): 91-96.

[7] Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, *et al*. Human kidneys play an important role in the elimination of propofol[J]. Anesthesiology, 2005, 102(2): 327-330.

[8] Schuttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study[J]. Anesthesiology, 2000, 92(3): 727-738.

(编辑 龙 亮)