维普资讯 http://www.cqvip.com



论 著 文章编号:0253-3626(2008)04-0446-04

# 不同剂量顺式阿曲库铵在3种体温兔体内的代谢动力学的变化

杨贵英,闵 苏

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科,重庆 400016)

【摘 要】目的:比较不同剂量顺式阿曲库铵在3种体温兔体内的药物代谢动力学的变化。方法:72只健康成年新西兰大白兔,随机分成保温组(C组)、高体温组(H组)和低体温组(L组),$n=24$,C、H和L组的直肠温度分别是38.5、41.8和34.5℃,并将每组再随机分为4组($n=6$),即CⅠ~Ⅳ、HⅠ~Ⅳ和LⅠ~Ⅳ组,Ⅰ~Ⅳ组分别静脉注射顺式阿曲库铵0.33、0.66、0.99和1.32 mg/kg。静脉给药后2、4、6、8、10、12、15、20、30、60、90、120min各取血2ml,并按标准制作标本。采用高效液相色谱仪测定药物浓度,并用3p97药代动力学软件借助计算机计算药物的消除半衰期($t_{1/2\beta}$)、清除速率常数($k_\beta$)。结果:(1)不同体温相同剂量间的比较:与C组相比,$k_\beta$ H组延长、L组缩短 ($P<0.01$);$t_{1/2\beta}$ H组缩短、L组延长 ($P<0.01$);$C_{max}$ H组降低,L组升高($P<0.05$,$P<0.01$)。(2)相同体温不同剂量间的比较:$k_\beta$ 和 $t_{1/2\beta}$ 差异无统计学意义($P>0.05$),其 $k_\beta$ 和 $t_{1/2\beta}$ 与剂量无关;$C_{max}$ 差异有统计学意义($P<0.01$),每增加1倍初始剂量,$C_{max}$ 增加。结论:体温变化会影响肌松药在兔体内的药代动力学及其降解代谢过程,高体温时其降解速度加快,消除半衰期缩短;低体温则相反。在0.33~1.32mg/kg剂量范围内,顺式阿曲库铵在兔体内的 $k_\beta$ 和 $t_{1/2\beta}$ 与剂量无关,药代动力学特征可预测性好。

【关键词】顺式阿曲库铵;神经肌肉阻滞;体温

【中国图书分类法分类号】R969.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-09-01

# Pharmacokinetics of cisatracurium with different dose in rabbits undergoing three kinds of body temperature

*YANG Gui-yin, et al*

(*Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To comparing the pharmacokinetics of cisatracurium with different dose in rabbits undergoing three kinds of body temperature. *Methods*: 72 healthy rabbits weighing 2.0~2.3 kg were used in this study. They were randomly allocated to normothermia group(C), hyperthermia group(H), hypothermia group(L), each was with 24 rabbits. rectal temperature of C, H and L groups were 38.5, 41.8 and 34.5℃. Each group was also allocated to group Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ and Ⅳ randomly($n=6$). The doses in Ⅰ~Ⅳ groups were 0.33, 0.66, 0.99and1.32 mg/kg cisatracurium respectively. Blood samples were taken from jugular vein at 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 30, 60, 90, 120 min after injection. The plasma concentration of cisatracurium was detected by HPLE. Elimination half life($t_{1/2\beta}$) and elimination rate constant($k_\beta$) were calculated by 3p97 pharmacokinetics software. *Results*: The $t_{1/2\beta}$ and maximum concentration($C_{max}$) were significantly increased in L group and were significantly decreased in H group($P<0.05$, $P<0.01$). The $k_\beta$ was significantly decreased in L group and increased in H group($P<0.01$). The $t_{1/2\beta}$ and $k_\beta$ were not significantly distinct among different dose groups. Following to initial dose of rabbits steping up, Cmax was increased($P<0.05$, $P<0.01$). *Conclusion*: The Pharmacokinetics of cisatracurium in rabbit are changed by body temperature. Following to body temperature of rabbits steping up, the degradation rate of cisatracurium is speeded up, while the $t_{1/2\beta}$ is cut down. The $t_{1/2\beta}$ and $k_\beta$ are not significantly distinct among doses range from 0.33 to 1.32mg/kg. The pharmacokinetics characteristic of cisatracurium is predictablely well.

【Key words】 Cisatracurium; Neuromuscular blockade; Body temperature

温度的变化会引起一系列生理代谢及器官功能的改变[1]。近年来随着高温热疗的发展,高体温下的麻醉也日益增加,且高体温对于肌松药作用影响的研究报道甚少;长时间麻醉、手术常导致病人的体温下降,不同温度对于不同肌松药影响的机理、

作者介绍:杨贵英(1981- ),女,硕士,
研究方向:肌松药的代谢及其对血流动力学的影响及机制。
通讯作者:闵 苏,女,教授,E-mail:minsu89011068@yahoo.com.cn。

维普资讯 http://www.cqvip.com



程度是不同的。顺式阿曲库铵是阿曲库铵的 10 个同分异构体之一，它在体内消除主要依赖于 Hofmann 降解，其分解可能较其它肌松药更依赖于温度[2]。本研究拟通过观察不同剂量顺式阿曲库铵在 3 种体温兔体内的代谢动力学，为全麻下安全使用顺式阿曲库铵提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物分组

72 只健康成年新西兰大白兔，雌雄各半，随机分成保温组（C 组）、高体温组（H 组）和低体温组（L 组），$n=24$，C 组、H 组和 L 组的直肠温度分别是 38.5、41.8 和 34.5℃，并将每组再随机分为 4 组（$n=6$），即 C Ⅰ ~ Ⅳ、H Ⅰ ~ Ⅳ和 L Ⅰ ~ Ⅳ组，Ⅰ ~ Ⅳ组分别静脉注射顺式阿曲库铵（07011013，恒瑞医药，江苏）0.33、0.66、0.99 和 1.32mg/kg。

### 1.2 模型建立及给药

采用 20%的乌拉坦（用 0.9%NS 稀释）按 1g/kg 体重静脉注射麻醉后，仰卧固定于实验兔手术台上，分离气管和右颈外静脉并插管，使用呼吸机（TKR-200C，特力麻醉呼吸设备公司，南昌）辅助呼吸，吸入纯氧，通气频率为 60 次 /min，潮气量为 12ml/kg，吸呼比为 1∶2。采用物理方法改变动物体温，保温组用电热毯和温水袋，并调控室温，保持直肠温度在 38.5℃；高体温组用 TDP 治疗器（ZH68，医疗器械公司，重庆）、电热毯、热水袋和空调升温，TDP 治疗器主要对腹部进行加温，辐射器距皮 25 ~ 30cm，辐射板直径 166mm，输出功率 250W，加热时将家兔颈部以下身体放进纸箱内，使其置于相对封闭的环境里，头部在外，头面部蒙以湿毛巾，以使脑部温度不致过高，加温时间 30 ~ 40min 后将直肠温度维持在 41.8℃。低体温组在家兔头颈部、腹部及四肢大血管处放上湿毛巾，并调控室温，麻醉 1 ~ 2h 后将直肠温度维持在 34.5℃。待体温稳定 20min 后，静脉注射顺式阿曲库铵。

### 1.3 项目观察

1.3.1 标本的提取和准备 静脉给药后 2、4、6、8、10、12、15、20、30、60、90、120min 各取血 2ml，每管样品加入 1.5mol/L $H_2SO_4$ 40μl[3]后于 4℃ 3000r/min 离心 5min，取上清液到 -80℃冰箱保存待用。

1.3.2 药物浓度测定 血浆药物浓度测定由重庆医科大学基础医学院化学教研室协助完成。采用高效液相色谱仪测定药物浓度，并用 3p97 药代动力学软件借助计算机计算药物的消除半衰期（$t_{1/2\beta}$）、清除速率（$k_\beta$）。

### 1.4 高效液相色谱分析

1.4.1 仪器与试药 美国 Agilent1100 高效液相色谱系统（配 G1321A 型荧光检测器，G1313A 型自动进样器及 G2070-60069 色谱管理软件，Agilent 公司）；色谱柱：Agilent Hypersil BDS-C18 柱（5μm，4.0mm×125mm，系列号 SN.US40CO1192）；SK30 型低温离心机（SIGMA 公司）；SK-1 型快速混匀器（上海沪西分析仪器厂）；KQ-3200E 型超声仪（江苏医疗仪器厂）；BS210S 电子分析天平（精度 0.000 1g，Sartorious 公司）；LD-50G-D 型超纯水处理器（重庆利迪实验仪器设备有限公司）。顺式阿曲库铵标准品（精诚药业有限公司）；乙腈为色谱纯（江苏汉邦科技有限公司，批号：200604126。）；其余所用试剂均为分析纯；试验用水均为超纯水。

1.4.2 溶液配制 对照品溶液：精密称取对照品 50mg，以 pH3.0 的硫酸溶解并定容至 50ml，得 1mg/ml 的对照品溶液，4℃避光保存。

1.4.3 样品的预处理 精密量取兔血浆样品 0.5ml 于 1.5ml EP 管中，加入 pH3.0 硫酸 40μl，乙腈 0.8ml，混匀 1min，12 000r/min 离心 15min，取上清液 100μl 注入高效液相色谱仪进行分析，记录峰面积，以外标法定量。

1.4.4 色谱条件 色谱柱：Agilent Hypersil BDS-C18 柱（5μm，4.0mm×125mm）；流动相：50mmol/L 磷酸 - 乙晴（50∶50）；流速：0.5ml/min；柱温：30℃，荧光检测：激发波长 200nm，发射波长 320nm。

### 1.5 统计学处理

计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用 SAS 8.2 软件包进行统计分析，药代学指标的比较采用析因设计资料方差分析，检验水准以 $\alpha=0.05$，$P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 标准曲线

以峰面积对血浆中标准品浓度作线性回归，得回归方程为 y=0.394 4x-9.592 3，相关系数 $r=0.999$ 3。表明在 25 ~ 8 000ng/ml 浓度范围内峰面积与顺式阿曲库铵血药浓度线性关系良好。

### 2.2 不同剂量顺式阿曲库铵在 3 种体温兔体内药代动力学参数的比较

2.2.1 不同体温相同剂量间的比较 与 C 组相比，$k_\beta$H 组延长、L 组缩短（$P<0.01$）；$t_{1/2\beta}$H 组缩短、L 组延长（$P<0.01$）；$C_{max}$H 组降低，L 组升高（$P<0.05$，$P<0.01$）。

2.2.2 相同体温不同剂量间的比较 同一体温下不同剂量间 $k_\beta$ 和 $t_{1/2\beta}$ 差异无统计学意义（$P>0.05$），其 $k_\beta$ 和 $t_{1/2\beta}$ 与剂量无关；同一体温下不同剂量间 $C_{max}$ 差异有统计学意义（$P<0.01$），每增加 1 倍初始剂量，$C_{max}$ 增加。剂量与体温因素在 $C_{max}$ 上存在交互作用（$P<0.01$）见表 1 和图 1。

## 3 讨 论

顺式阿曲库铵经两种途径代谢：（1）Hofmann 消

维普资讯 http://www.cqvip.com



表 1 不同剂量顺式阿曲库铵在 3 种体温兔体内药代动力学参数的比较($\bar{x} \pm s$)

| 体温模型组 | 剂量组 | kβ (min-1) | $t_{1/2\beta}$(min) | Cmax(ng/ml) |
|---|---|---|---|---|
| C 组 | Ⅰ组 | 0.0312 ± 0.00172 | 22.3 ± 1.51 | 1667.3 ± 63.77 |
| | Ⅱ组 | 0.0302 ± 0.00204 | 23.1 ± 1.53 | 3546.7 ± 80.91$^{\Delta}$ |
| | Ⅲ组 | 0.0295 ± 0.00187 | 23.4 ± 1.62 | 5671.8 ± 114.14$^{\star}$ |
| | Ⅳ组 | 0.0300 ± 0.00179 | 23.2 ± 1.60 | 7001.6 ± 183.18$^{\blacktriangle}$ |
| H 组 | Ⅰ组 | 0.0365 ± 0.00187$^{\#}$ | 19.1 ± 1.01$^{\#}$ | 1589.0 ± 57.11 |
| | Ⅱ组 | 0.0362 ± 0.00264$^{\#}$ | 19.2 ± 1.40$^{\#}$ | 3400.6 ± 77.14$^{*\Delta}$ |
| | Ⅲ组 | 0.0355 ± 0.00251$^{\#}$ | 19.7 ± 1.54$^{\#}$ | 5429.5 ± 98.73$^{\#\star}$ |
| | Ⅳ组 | 0.0365 ± 0.00217$^{\#}$ | 18.8 ± 1.13$^{\#}$ | 6607.7 ± 173.12$^{*\blacktriangle}$ |
| L 组 | Ⅰ组 | 0.0242 ± 0.00147$^{\#}$ | 28.7 ± 2.00$^{\#}$ | 1771.3 ± 72.27 |
| | Ⅱ组 | 0.0247 ± 0.00137$^{\#}$ | 28.0 ± 1.72$^{\#}$ | 3735.6 ± 88.47$^{\#\Delta}$ |
| | Ⅲ组 | 0.0245 ± 0.00164$^{\#}$ | 28.4 ± 1.80$^{\#}$ | 5949.1 ± 143.88$^{\#\star}$ |
| | Ⅳ组 | 0.0240 ± 0.00167$^{\#}$ | 29.1 ± 2.29$^{\#}$ | 7523.5 ± 186.32$^{\#\blacktriangle}$ |

注：固定剂量水平，与 C 组比较，$^{*}P<0.05$，$^{\#}P<0.01$；固定体温水平，与Ⅰ组比较，$^{\Delta}P<0.01$；与Ⅱ组比较，$^{\star}P<0.01$；与Ⅲ组比较，$^{\blacktriangle}P<0.01$

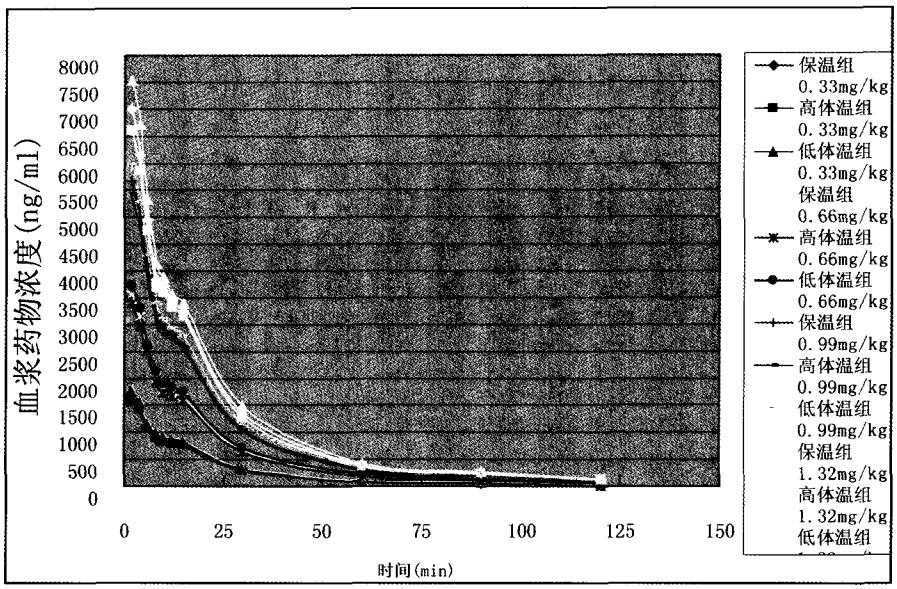



图 1 不同剂量顺式阿曲库铵在 3 种体温兔体内的血浆药物浓度衰减曲线

除，非器官依赖方式，约占 80%；(2)酯解方式仅占一小部分，与阿曲库铵不同，后者酯解占有一定比例。其余(约 15%)以原型经肾排泄。顺式阿曲库铵在 0.1 ~ 0.4mg/kg(2 ~ 8ED95)剂量范围内，药代动力学特征可预测性好，药动学特征与剂量无关[4]。本研究结果亦表明，在 0.33 ~ 1.32mg/kg 剂量范围内，顺式阿曲库铵的药动学参数与剂量无关，与文献报道一致。

体温会影响肌松药在体内的药代动力学及其降解代谢过程，改变清除率，影响血浆药物浓度的下降速率，同时改变分布到神经肌接头的肌松药的量。当体温下降到 29℃时，潘库溴铵在猫体内的血浆清除率下降了 60%[5]。25℃时阿曲库铵在体外人血浆内半衰期较正常体温延长 2 倍。Koundourakis 等报道[6]在低温心肺转流术中阿曲库铵的消除半衰期由 15min 延长到 24min。目前，还未见关于体温对顺式阿曲库铵的代谢动力学的影响的报道，但由于其分子结构与阿曲库铵近似，其在体内的代谢、消

维普资讯 http://www.cqvip.com



除过程可能有相似之处。本实验结果表明,38.5℃～34.5℃和 38.5℃～41.8℃2 种温度变化可改变顺式阿曲库铵的药代动力学参数,且温度变化越大,对 $t_{1/2\beta}$ 的影响越大。34.5℃时,$t_{1/2\beta}$ 延长约 5min;41.8℃时,$t_{1/2\beta}$ 缩短约 4min。总之,在麻醉和手术过程中,高体温病人可适当加大用药量,以维持最佳的肌松效应;而在易出现低体温的病人,应积极预防低体温的出现,以防止肌松残余作用。

体温影响肌松药的原因主要有两方面,首先,体温影响肝、肾及骨骼肌的血流分布,改变循环血流速度[7],而肌松药消除对这些因素都有明显的温度依赖性。其次,体温可影响神经肌肉接头处递质的释放,改变突触后膜对乙酰胆碱的敏感性,当给予肌松药时这种作用得到进一步强化,从而使肌松药的阻滞效能改变,但也有报道神经肌肉接头对非去极化肌松药的敏感性没有发生变化[8]。总之,由于体温对肌松药阻滞神经肌肉传导作用的影响是复杂的,目前的研究结果还有争议,对于这些影响,究竟是肌松药代谢和排泄的改变,还是局部作用部位突触的影响,什么起了主要作用,研究者们仍缺乏一致的看法。

综上所述,体温变化可改变顺式阿曲库铵在兔体内的药物代谢动力学。但本实验对顺式阿曲库铵的研究的温度点还非常有限,对于其在更多温度点的药物代谢情况以及对神经肌肉突触的影响,还有待进一步研究。

## 参 考 文 献


[1] Jauchem JR.The role of autacoids and the autonomic nervous system in cardiovascular responses to radio-frequency energy heating [J]. Auton Autacoid Pharmacol,2006;26(2):121-140.

[2] Cammu G,Coddens J,Hendrickx J,et al. Dose requirements of infusions of cisatracurium or rocuronium during hypothermic cardiopulmonary bypass[J]. Br J Anaesth,2000;84(5):587-590.

[3] Dhonneur G,Cerf C,Lagneau F,et al. The pharmacokinetics of cisatracurium in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Anesth Analg,2001;93(2):400-404.

[4] 奠利求,黄文起,谭洁芳,等.新的中效矶松药—顺式阿曲库铵[J].麻醉学与复苏分册,2000;21(3):170-172.

[5] Heier T,Caldwell JE. Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs[J]. Anesthesiology,2006;104(5):1070-1080.

[6] Koundourakis E,Hoffmann F,Theisohn M,et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium and its metabolite laudanosine in cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass with induced hypothermia[J]. Clinical Drug Investigation,1996;12(4):188-197.

[7] Hultstr ō m M,Jansson L,Bodin B,et al. Moderate hypothermia induced a preferential increase in pancreatic islet blood flow in anesthetized rats[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,2007;293(3):1438-1443.

[8] Heier T,Caldwell JE,Sharma MI,et al. Mild intraoperation hypothermia does not change the pharmacodynamics (concentration-effect relationship) of vecuronium in humans[J]. Anesth Analg,1994;78(5):973-977.


(责任编辑:关蕴良)

(上接第 410 页)


[3] Houghton J,Stoicov C,Nomura S,et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells[J]. Science,2004;306(5701):1568-1571.

[4] Bianco P,Riminucci M, Gronthos S,et al. Bone Marrow Stromal Stem Cells:Nature,Biology,and Potential Applications[J]. Stem Cells,2001;19(3):180-192.

[5] Kim CF,Jackson EL,Woolfenden AE,et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer[J]. Cell,2005;121(6):823-835.

[6] Campbell JJ,Butcher EC. Chemokinesin tissue-specific and microenvironment-specific lymphocyte homing[J]. Curr Opin Immunal,2000;12(3):336-341.

[7] Kato M,Kitayama J,Kazama S,et al. Expession pattern of CXC chemokine recepter-4 is correlated with lymph node metastasis in human invasion ductal carcinoma[J]. Breast Cancer Res,2003;5(5):R144-150.

[8] Schmid BC,Rudas M,Rezniczek GA,et al. CXCR4 is expressed in ductal carcinoma in situ of the breast and in atypical ductal hyperplasia[J]. Breast Cancer Res Treat,2004;84(3):247-250.

[9] 赫 捷,张汝刚,汪良骏,等. 肺腺鳞癌 54 例外科疗效分析[J].癌症,2000;19(5):458-459,467.

[10] Hila G,Orit SA,Lilach G,et al. A possible role for CXCR4 and its ligand,the CXC Chemokine stromal cell-derived factor-1,in the development of bone marrow metastases in neuroblastoma [J]. Journal of Immunology,2001;167(8):4747-4757.

[11] Brule S,Charnaux N,Sutton A,et al. The shedding of syndecan-4 and syndecan-1 from HeLa cells and human primary macrophages is accelerated by SDF-1/CXCL12 and mediated by the matrix metalloproteinase-9[J]. Glycobiology,2006;16(6):488-501.


(责任编辑:关蕴良)