维普资讯 http://www.cqvip.com

Intracranial pressure (ICP), mean blood pressure (MBP)and cerebral perfusion pressure (CPP) were measured in 11 patients with intracranial hypertension scheduled for elective cranitomy with induction of propofol 2mg/kg and maintenance with procaine balanced anesthesia (procaine infusion rate 1mg/kg/min).Continued measurment of ICP,MBP were made from the induction till 35 minutes after incubation.The results show:ICP decreases significantly from 2 minutes of the induction till 35 minutes after the incubation $P<0.01$;CPP have no significant change during induction but significant increase 10 minutes after incubation.The induction of propofol 2mg/kg decreases ICP of patients with intracranial hypertension.Maintenance with procaine balanced anesthesia could keep a stable circulation and brain autoregulation.Another procaine also plays a role in long time decrease of ICP.

KEY WORDS Propofol;Procaine balanced Anesthesia;Intracranial pressure

221-224

不同pH值丁卡因咽喉部表面麻醉药代动力学实验研究

临床学院临床药理研究室 周远大* 何海霞 朱治本 雷自强
第二临床学院耳鼻咽喉科 吴家康

提 要 本文研究了不同pH值丁卡因溶液咽喉部给药后药代动力学。12只家兔随机分为pH7.4组或4.7组，咽喉部粘膜表面分别喷雾pH7.4或4.7丁卡因溶液，5mg/kg.高效液相色谱法测定丁卡因血药浓度。pH7.4与4.7丁卡因溶液药代动力学参数$T\frac{1}{2}\alpha$分别为3.18±3.04和1.29±0.74min;Cmax分别为318.29±175.59和878.81±347.29ng/ml;Tpeak分别为2.52±1.12和1.79±0.40min;Vd分别为13.60±7.40和4.30±2.00ml/kg;Cls分别为302.56±164.25和153.87±84.22ng.ml^{-1}/min，组间均有显著差异($P<0.05$或$P<0.01$)。小鼠肠肌组织中pH值7.4和4.7丁卡因含量分别为6.37±3.2和1.38±1.20mg/g($P<0.01$)。结果表明pH值7.4丁卡因溶液分布到血液中速度慢，血药浓度低，组织浓度高，代谢快，不易发生中毒。

关键词 丁卡因;药代动力学;表面麻醉
中图分类号 R969.1

R614.3 R971.2

丁卡因是耳鼻咽喉科常用的表面麻醉药，常因粘膜给药过量而发生毒性反应，严重者可致死亡[1-2]。丁卡因粘膜给药后迅速吸收进入血循环，血药浓度增高是其产生严重不良反应或死亡的主要原因[3]。提高丁卡因溶液pH值可增强其对组织的穿透力和麻醉效果，并减少用量，避免毒性反应[4-6]。为探讨不同pH值丁卡因溶液咽部给药后的体内过程，本实验研究了不同pH值丁卡因溶液咽喉部表面喷雾后的药代动力学及其组织分布，以供临床参考。

1 材料和方法

1.1 仪器

(BIO)－RAD高效液相色谱仪，色谱柱ODSC$_{18}$反相柱。紫外检测波长310nm，数据处理3392A积分仪，柱温25℃，纸速0.1cm/min，固定进样环20μl，流动相速度1.5ml/min。

1.2 药物及其配制

流动相为甲醇:水＝71:29，水中含正丁胺0.14ml，冰醋酸0.11ml，pH为6.35，所用盐酸丁卡因系北京制药厂生产(批号901030)，用蒸馏水配为1%和0.1%两种浓度，经酸度计分别调为pH7.4和4.7丁卡因溶液。实验所用试剂均为分析纯。

1.3 动物及方法

* 男，1945－09出生，副教授

维普资讯 http://www.cqvip.com

附表 不同pH丁卡因溶液咽喉部粘膜喷雾给药后血药浓度及药代动力学参数比较(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

时间(min) / 组别	1	3	5	10	20	40	80
pH4.7组	198±52	554±126	310±55	224±73	182±51	142±30	102±34
(n=12)	※※	※※	※※	※※	※※	※※	※※
pH7.4组	132±29	232±54	181±35	144±26	119±17	93±27	66±20
(n=12							

参数 / 组别		T1/2β (min)	T1/2K₁	AUC (ng,ml^{-1})/min	Cls (ng,m]$^{-1}$)/min	Tpeak (min)	Cmax (ng/ml)	Ud (ml/kg)
pH4.7组	1.29±0.74	111.86±86.57	0.40±0.36	32494079±84.22	1.79±0.40	878.81±347.29	4.30±2.0	
(n=12)				※	※※	※	※※	※※
pH7.4组	3.18±3.04	82.39±37.41	0.38±0.23	16525.76±5661.8	302.56±164.25	2.52±1.12	318.29±175.5	13.60±7.4
(n=12)								

※P<0.05 ※※P<0.01

选取12只体重为2～3kg健康大耳白毛家兔，雌雄各半，随机分为两组，每组6只，经咽喉部粘膜分别将浓度为1%，pH4.7或7.4丁卡因溶液喷雾给药，5mg/kg[3]。于给药后1、3、5、10、20、40和80.min经耳缘静脉取血。一周后两组动物交叉给药，方法和取血时间同前，经高效液相色谱法测定血药浓度。

选取饥饿24小时小鼠20只，雌雄各半，随机分为两组，每组10只。乙醚麻醉后剖腹，均在空肠部位取肠段6cm左右，用丝线结扎肠两端，不损伤系膜。分别将0.1%pH4.7和7.4丁卡因溶液0.2ml/只，准确注入两组小鼠肠腔中，10min后取该肠段，去除肠系膜，用生理盐水彻底冲洗肠腔内外，捣碎，制成1%肠肌组织匀浆。按上述方法测定丁卡因浓度。

高效液相色谱法所测数据经3392A积分仪处理，用外标法比较标准品与所测丁卡因峰高之比定量。标准曲线线性相关系数为0.9995;回收率为93.08%，测定浓度范围为40～3000ng/ml,日内变异系数为0.84%(n=10)，日间变异系数为6.94%(n=10)。用中国数理药学会编制实用药代动力学程序3P87，经微机进行药时曲线拟合，以二室开放模型拟合相关性最好。

2 结果

pH7.4和4.7组血药浓度及药时曲线如附表和图1所示。不同时间血药浓度均有非常显著性差异(P<0.01)。提高丁卡因溶液pH值为7.4，各时间血药浓度的明显低于pH4.7丁卡因溶液。

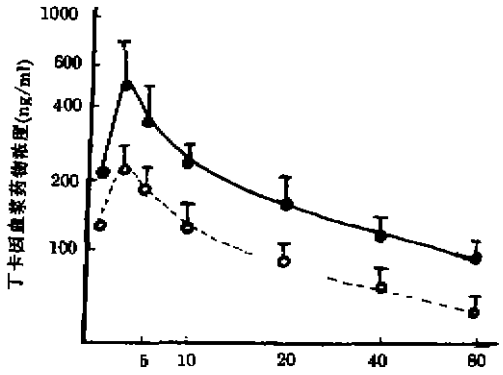


图1 不同pH丁卡因溶液咽喉部粘膜给药的浓度－时间曲线

pH7.4和4.7组血药浓度药时曲线均符合二室开放模型(图1)，药动学参数如附表所示。组间分布半衰期($t\frac{1}{2}\alpha$)有明显差异(P<0.05);消除半衰期($t\frac{1}{2}\beta$)虽无明显差异，但pH7.4组消除较快。组间表观分布溶积(Vd)也有显著差异(P<0.01);达峰时间(Tpeak)则pH4.7组较pH7.4组快(P<0.05)，前者峰浓度(Cmax)较后者为高(P<0.01)，曲线下面积(AUC)也较后者为大(P<0.01)，血浆清除率(Cls)也较后者慢(P<0.01)。

pH4.7和7.4组肠肌组织中丁卡因分布量如图

维普资讯 http://www.cqvip.com

2所示，分别为1.38±1.2和6.37±3.2mg/g($P<0.01$)。

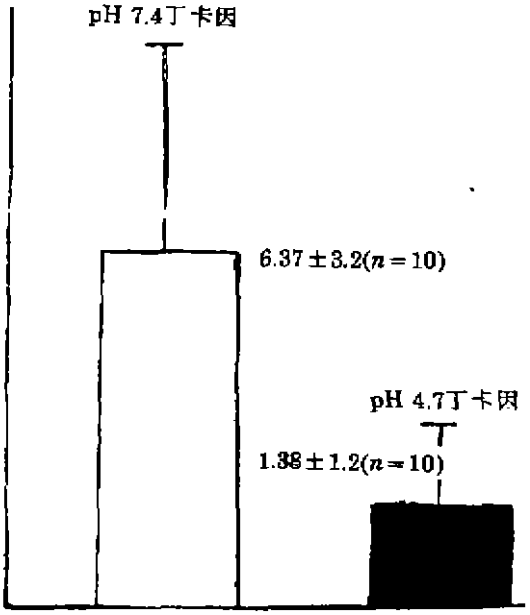


图2 不同pH丁卡因溶液在肠肌组织中的分布量

3 讨论

丁卡因表面麻醉毒性反应和死亡原因为其迅速吸收入血所致，而丁卡因咽喉部给药后，其血药浓度升高速度与静脉给药相类似[4]。本实验pH4.7组Tpeak为1.79±0.4min，较pH7.4组2.52±1.2min快($P<0.05$)，提示提高丁卡因溶液pH值可减慢Tpeak，而且pH7.4组Cmax318.29±175.59 ng/ml明显低于pH 4.7组878.81±347.29ng/ml($P<0.01$)。因此，提高丁卡因浓液pH值不易产生血药浓度过高而发生毒性反应。此外，pH7.4组Vα13.6±7.4ml/kg，也显著高于pH4.7组4.3±2.0ml/kg($P<0.01$)。表明pH值较高的丁卡因溶液在中心室分布量低，外周组织分布量大，易被代谢，故pH7.4组Cls比pH4.7组为大($P<0.01$)，尚可避免丁卡因蓄积而发生毒性反应。

丁卡因系弱碱性药物，pka为8.2，按Handerson－Hasselbalch计算，pH偏高，游离碱基增加，透入组织中的丁卡因量多，而pH偏低则与此相反。本实验结果，pH4.7和7.4组分布到肠肌组织中丁卡因量分别为1.38±1.2和6.37±3.2mg/g肠肌组织($P<0.01$)，与理论相符。目前临床所用丁卡因溶液pH值在4～5，故穿透到神经纤维等组织中量较少，麻醉效果差，用量偏大，可致血药浓度高，时有毒性反应发生，提高丁卡因溶液pH值后，麻醉效果提高，也不易发生毒性反应。

参考文献

1.李 彦.中华麻醉学杂志 1986;6(5):304
2.李茂源.中华麻醉学杂志 1985;5(4):244
3.Astrom A, et al.J Pharmacol Exper Ther,1961;132(1):37
4.Catchlove RH.j Pharmacol Exper Ther 1972;181(2):
5.周远大,等.重庆医科大学学报 1990;15(1):18
6.吴家廉,等.重庆医药 1990;19(3):7

(收稿日期 1997－01－08)

Experimental study of pharmacokinetics of different pH tetracaine given at the pharynx and larynx through surface anesthesia

Zhou Yuanda, et al
Department of Clinical Phanmacolopy, The First Hospital

Twelve rabbits were randomly divided into pH 7.4 and 4.7 group($n=6$), different tetracaine solution with pH 7.4 or 4.7were sprayed onto the pharynx and larynx (5mg / kg wt)in rabbits. The blood samples were drawn from vein.The pharmacokinetics of tetracaine were measured by high performance liquid chromatography. The phamacokinetics parameters of pH 7.4 and 4.7 groups were $T_{1/2}$ α 3.18±13.64 and 1.29±0.74 min; Cmax:218.29±175.59 and 878.81±347.29 ng/ml; Tpeak:2.52±1.12 and 1.79±0.40min;Vd:1360±7.40 and 4.30±2

维普资讯 http://www.cqvip.com

.00ml/kg;Cls:302.56±164.25 and 153.87±84.22ng. ml^{-1}/min, respectively, there were differences between pH 7.4 and 4.7 group ($P<0.05$ or $P<0.01$). In addition, the tetracaine solutions with above two pH values were injected into intestinal lumen of mice. The concentrations of tetracaine in intestinal muscle after 10 min also were measured. The results indicate that the distribution quantity of tetracaine solution of pH 7.4 or 4.7 in intestinal muscle were 6.37±3.20 or 1.38±1.20 mg/g, respectivealy. There was significant difference ($P<0.01$) in concentrations between two pH solution of tetracaine. Experimental results showed that tetracaine solution with pH 7.4 was distributed into blood slowly with low blood concentration and rapid elimination rate.

KEY WORDS Tetracaine;Pharmacokinetics;Surface anesthesia

224-225

曲马多作为喉部表面麻醉辅助药的效果观察

第二临床学院耳鼻咽喉科 吴家廉*
临床学院临床药理研究室 周远大

提 要 实验观察曲马多对小鼠中枢情绪反应和电刺激豚鼠引起咽反射的影响，80只小鼠和40只豚鼠分成四组。表面麻醉前各组小鼠分别注射东莨菪碱;东莨菪碱加曲马多;阿托品;阿托品加曲马多。结果表明，曲马多能明显增加小鼠激怒情绪反应的电刺激次数和提高电刺激豚鼠咽反射的电压阈值($P<0.01$)并能显著加强东莨菪碱对中枢的镇静作用和降低阿托品对中枢的兴奋作用。临床上观察160例声带息肉手术患者，分四组，表面麻醉前给药方法如上，结果表明，曲马多作辅助用药时，既可减少丁卡因用量，又可缩短手术时间，还可降低患者的不适和疼痛。

关键词 曲马多; 东莨菪碱; 阿托品; 表面麻醉 辅助用药
中图分类号 R969.1 R971.2 R614.3

曲马多是作用于中枢痛觉系统多种受体的新型镇痛药，具有吗啡样镇痛和镇咳作用，其镇痛效果可靠，对心血管系统无明显影响，长期应用几乎无依赖性和耐受性，国内外应用日益广泛。文献报道曲马多可用作麻醉辅助药[1]。为比较曲马多与具中枢抑制作用的东莨菪碱或具中枢兴奋作用的阿托品联用对疼痛引起的情绪反应或电刺激引起咽反射的影响，我们在小鼠激怒试验与豚鼠电刺激咽反射取得成功的基础上，进而在临床比较观察以曲马多作喉部表面麻醉辅助药行声带息肉摘除的效果，报告如下:

1 实验研究及结果

1.1 选取对疼痛刺激敏感的异笼雄性小鼠80只，体重20.5±1.1g，随机分为A、B、C、D四组，每组20只，A组为东莨菪碱组;B组为东莨菪碱加曲马多组;C组为阿托品组;D组为阿托品加曲马多组。用药前用YSD-4型多用仪，固定频率为4HZ，时间为1s的电刺激，测试小鼠发生格斗、对恃、互相撕咬等情绪反应所需的电刺激次数。然后分别对各组小鼠腹腔内注药:东莨菪碱或阿托品(50μg/10g体重)或曲马多(10μg/10g体重)，30～60min后再测试各组小鼠激怒情绪反应时所需电刺激次数。结果如表1所示，A组和B组用药前电刺激激怒次数分别为34.1±11.8次和38.0±12.5次，用药后分别为42.6±11.7次和79.2±19.1次，用药后A组和B组电刺激次数均有明显增加($P<0.05$或$P<0.01$)，A、B组间比较亦有极显著差异($P<0.01$)。表明曲马多加强东莨菪碱对中枢的镇静作用。C组和D组用药前分别为37.5±8.

* 男，1945-08出生，副教授