维普资讯 http://www.cqvip.com

141-144

安定扩张宫颈作用的药动学与药效学关系探讨

第二医院妇产科 刘维超 顾美礼 蔡汉钟
第一医院临床药理研究室 周远大 何海霞 朱治本

提 要 本实验用高效液相色谱法测定静脉推注安定10mg的10例产妇血浆中安定和儿茶酚胺浓度，并观察宫口扩张情况，经实用药动学程序处理。安定在产妇体内血药浓度分布呈二室模型。$t_{\frac{1}{2}}\alpha$为3.17±1.2min，$t_{\frac{1}{2}}\beta$为177.8±37.3min，vd为2.44±1.26l/kg，cl为71.9±21.18ml/min。安定血药浓度与血浆儿茶酚胺浓度的降低为正相关($y=3.69+90.31x$，$r=0.86$，$P<0.05$)，而宫口扩张速度与血浆儿茶酚胺浓度为负相关($y=13.63-0.04x$)，$r=-0.94$，$P<0.05$)，用药组与对照组有显著差异($P<0.01$)。结果表明安定扩张宫颈可能不是直接作用，而是通过降低血浆中儿茶酚胺浓度而显效。

关键词 安定；药动学；药效学；相关关系
中图分类号 R912

近年的研究表明，安定能选择性地直接作用于宫颈平滑肌，使其松弛，从而促进宫口扩张，加速产程进展，认为这与安定血药浓度有关[1~3]，但有文献报道安定是由于抗焦虑，镇静和催眠、降低产妇情绪紧张，恐惧与疲劳，致使体内儿茶酚胺释放减少，因而使宫口扩张[4,5]。至今未见国内外有关安定在产妇体内的药代动力学研究的报道。为此，本文就安定促宫颈扩张的药动学与药效学的关系进行探讨。

1 资料和方法

1.1 病例选择及其给药方法

对象为在我院待产的单胎、头先露的初产妇，孕龄≥37周、无明显头盆不称，临产前24h内未用过任何镇静剂，用药前经B型超声检查胎方位为枕前或枕横位，产程已进入活跃期，宫口扩张2~3cm，羊膜已破者。专人观察产程，将病人随机分为两组，一组静脉缓推安定2ml(10mg)作为用药组，另一组推入等量葡萄糖水为对照组，受试者均分别于用药时先抽静脉血5ml和用药后10、20、40、80、160min时再抽等量血，以测定血浆安定血药浓度和儿茶酚胺量，最后均以单胎顺产者为统计对象，共20例，每组10例。

1.2 仪器和方法

血浆中安定浓度用高效液相色谱法测定，检测范围0.1~3μg/ml，回归方程$y=0.5x-0.03$，$r=0.99$，回收率为88.19±0.5%，仪器为Bio-Rod高效液相色谱仪，检测波长230nm。血浆中儿茶酚胺浓度用1,2-二苯基乙二胺柱前衍生物荧光高效液相色谱法，本实验所测血浆中儿茶酚胺为去甲肾上腺素和肾上腺素之和，因多巴胺含量过低未能测出，检测范围110~4784 pg/ml，回归方程$y=0.69x+0.037$，$r=0.99$，回收率为93.2%，所用仪器为Waters 510泵，Vbk手动进样阀，Waters 810色谱工作站，Waters 470荧光检测器，检测波长λex 350nm，λem 480nm。

2 结果

2.1 血浆安定浓度变化 血浆不同时间安定浓度变化如表1所示。给药后10~20min，血药浓度由1.034±0.48μg/ml迅速降为0.60±0.24μg/ml，至给药后40min，血药浓度下

维普资讯 http://www.cqvip.com

降较慢，如图所示。不同时间血药浓度经实用药动学程序(3P87)处理，符合二室开放模型，药动学参数见表1。安定在产妇体内分布半衰期($t_{\frac{1}{2}}\alpha$)为3.17±1.2min，由中心室转运至周边室的速率常数(K_{12})为0.145±0.05min^{-1}，再由周边室转运至中心室的速率常数(K_{21})为0.026±0.008min^{-1}。表明安定在产妇体内分布较为迅速，其中周边室的安定参与再分布的速度较中心室安定转运至周边室更为快速。给药后40min血中安定再分布到中心室所致。分布容积(Vd)为2.44±1.26L/kg，提示产妇体内安定绝大部分分布在组织中。清除率(cl)为71.9±21.18ml/min，中心室清除率常数(K10)为0.035±0.02min^{-1}，消除半衰期($t_{\frac{1}{2}}\beta$)为177.8±37.3min，显示安定在体内消除较快。

2.2 宫口扩张变化 静推安定后宫口扩张变化如表2所示。用药组10、20、40、80和160min宫口扩张均较对照组明显增大($P<0.05$或$P<0.01$)，宫口扩张速度在用药组80min内显著加速($P<0.01$)宫口开全所需时间用药组比对照组明显缩短，分别为125±38min和287±55min($P<0.01$)。

2.3 血浆儿茶酚胺浓度变化 产妇血浆儿茶酚胺浓度如表3所示，静推安定后10min用药组产妇血浆儿茶酚胺浓度由301±46pg/ml迅速下降到216±39pg/ml，与用药前301±46pg/ml和对照组338±29pg/ml相比较，均有显著性差异($P<0.01$)，直到给药后8min时，虽高于用药前，但仍比对照组低($P<0.05$)，而对照组血浆中儿茶酚胺浓度始终处于持续上升状态。表明静推安定后80min内

表1 安定在产妇体内血药浓度变化及其药动学参数 ($\bar{x}\pm s$)

血浆安定浓度变化 ($\mu g/ml$, $n=10$)	10		20		40		80		160 (min)
	1.034±0.48		0.60±0.24		0.41±0.08		0.35±0.09		0.27±0.06
药动学	$t_{\frac{1}{2}}\alpha$ (min)	$t_{\frac{1}{2}}\beta$ (min)	Vd (L/kg)	K_{12} (min^{-1})	K_{21} (min^{-1})	K_{10} (min^{-1})	Cl (ml/min)	AUC ($\mu g/min$)min^{-1}	
参 数	3.17±1.2	177.8±37.3	2.44±1.26	0.145±0.05	0.026±0.008	0.035±0.02	71.9±21.18	151.05±42.2	

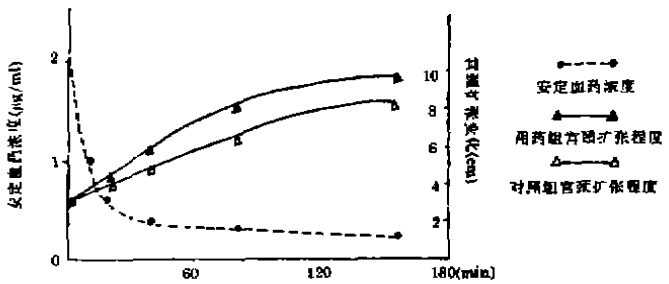


图 血浆安定药时曲线和宫颈扩张变化时间曲线

维普资讯 http://www.cqvip.com

能明显降低产妇血浆儿茶酚胺浓度。

2.4 产妇血浆儿茶酚胺浓度、宫口扩张速度和血浆安定浓度三者的相关关系 安定血药浓度与宫口扩张速度回归方程$y=1.8+4.14x$，$r=0.74(P>0.05)$，表明安定扩张宫颈作用与其血药浓度并无明显相关关系。但产妇体内安定血药浓度与血浆儿茶酚胺浓度降低为正相关，回归方程为$y=3.69\pm90.31x$，$r=0.86(P<0.05)$，而产妇血浆中儿茶酚胺浓度与宫口扩张速度为负相关关系，$y=13.63-0.04x$，$r=-0.94(P<0.05)$。提示产妇血浆儿茶酚胺浓度降低与体内安定血药浓度有相关关系。

3 讨论

静推安定后，血及脑中的浓度很快达到高峰，立即出现明显的中枢抑制作用。但是$t\frac{1}{2}\beta$短，30min后脑及血中药物浓度很快下降，部分安定再分布到脑以外组织，故作用不持久，有效药物浓度维持1～2小时[6]。本实验结果发现，产妇静推安定后药代动力学呈二室模型，其$t\frac{1}{2}\alpha$为3.17±1.2min，$t\frac{1}{2}\beta$为177.8±37.3min，cl为71.9±21.8ml/min，40min后血药浓度明显降低，表明安定在产妇体内分布和消除均较快，与文献[1~2]相符。Vd为2.44±1.26l/kg，提示本品绝大部份分布体内各组织中，特别是脂溶性高的脑组织中分布量大，因此临床镇静作用强，能迅速消除产妇的紧张和恐惧情绪。实验所测定产妇安定血药浓度，远比文献报道对垂体后叶素所致人体子宫颈肌肉收缩作用的拮抗浓度$5.2\times10^{1}-mol/L$低[1]，且产妇体内血药浓度与宫口扩张无明显相关关系。由此提示安定扩张宫颈的直接作用可能不是药物的直接作用。

文献报道，安定对宫颈肌的收缩有明显松弛作用，但对宫体肌的松弛作用需较高浓度[1]。认为安定的作用机理是通过对Ca^{2+}的拮抗而抑制子宫体肌的收缩[7]。但有文献认为，宫颈主要是由结缔组织(80～85%)和平滑肌(10～15%)构成，临产后宫颈结缔组织胶原纤维基本降解，平滑肌张力直接影响宫口扩张速度，而子宫主要是受肾上腺素能神经支配。人类突出的特点是宫颈部位肾上腺

表2 静推安定对产妇宫口扩张的影响 ($\bar{x}\pm s$) ($n=10$)

时 间 (min)	0	10	20	40	80	160
对照组 宫口扩张大小(cm)	2.81±0.46	3.4±0.57	4.1±0.46	4.9±0.63	6.6±0.68	8.4±0.54
宫口扩张速度(cm/h)		2.5±0.55	4.3±0.74	3.3±1.2	2.3±0.82	1.23±0.44
用药组 宫口扩张大小(cm)	2.76±0.44	3.9±0.55※	4.9±0.75※	6.2±1.2※※	8.7±1.1※※	9.8±0.4※◇
宫口扩张速度(cm/h)		5.2±1.4※※	5.4±1.0※※	5.2±1.1※※	3.12±0.71※	1.86 ±0.67

注:与对照组比较 ※$P<0.05$ ※※$P<0.01$(以下相同) ◇已分娩者仍按10cm算

表3 静推安定后产妇血浆中儿茶酚胺浓度变化 (Pg/ml)，($\bar{x}\pm s$)

时间(min)	0	10	20	40	80
对照组	313±33	338±29	368±49	387±58	409±56
用药组	301±46	216±39△	223±31△△	248±39△	359±66

注:与用药前相比较 △ $P<0.05$ △△ $P<0.01$、160min时，用药组部分已分娩，未进行比较

维普资讯 http://www.cqvip.com

素能神经分布密度很大，而子宫体及其他部位则分布很少，因此在宫颈的儿茶酚胺浓度约为子宫其他部位的3倍[8]。儿茶酚胺量的多少常常影响宫颈的扩张和收缩。产妇精神紧张，情绪恐惧引起儿茶酚胺释放而致使宫颈收缩、水肿，从而导致产程进展缓慢或停滞[5]。本实验结果，静推安定后40min内血浆儿茶酚胺浓度分别为216±39、223±31和248±39pg/ml，与用药前301±46pg/ml相比较均有显著差异($P<0.01$)，与对照组相同时间血浆儿茶酚胺浓度338±29、368±49和387±58pg/ml相比较，也均有极显著差异或显著差异($P<0.01$或$P<0.05$)。而产妇血浆儿茶酚胺浓度降低与血浆安定浓度为正相关，$y=3.69+90.31a$，$r=0.86$($P<0.05$)，表明血浆儿茶酚胺浓度降低受血浆安定浓度的影响。而血浆儿茶酚胺浓度与宫颈扩张速度为负相关，$y=13.63-0.04x$，$r=-0.94$($P<0.05$)。表明宫口扩张速度随血浆儿茶酚胺浓度降低而加快，与文献报道儿茶酚胺有松弛宫颈作用相符[1]。

参 考 文 献

1. 程绍瑜，等.同济医科大学学报 1987;16(2):82
2. 卢云石，等.辽宁医学杂志 1989;3(3):115
3. 李慰玑.武汉医学院学报 1984;13(1):50
4. 杨 品.实用妇科与产科杂志 1988;4(4):171
5. Davies JM et al.Br J Ainuesth, 1997;49:601
6. 李家泰主编.临床药理学 北京人民卫生出版社 1991;915
7. 程绍瑜，等.同济医科大学学报 1991;20(4):233
8. 严仁英，主编.围产医学基础北京人民卫生出版社 1989;433

(收稿日期 1996-01-01)

STUDY ON THE CORRELATION BETWEEN THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF CERVICAL DILATION OF DIAZEPAM

Liu Weichao, et al

Dept. of Obstetrics and Gynecology, The Second Hospital

Diazepam 10mg was given by iv to 10 women with active phase inlabor and changes of cervical dilation were observed. The plasma concentration of diazepam and catecholamine level were measure by high performance liquid chromatography simultaneusly during labor. The pharmacokinetics parameters were calculated with pharmacokinetic program 3p87. The results showed that the distribution of plasma concentration of diazepam in labor women were two compartment model and the pharmacokinetic parameters were $t1/2\alpha$:3.17±1.2min;$t1/2\beta$:177.8±37.3 min; Vd:2.44±1.26;Cl:71.9±21.18ml/min respectively.

The correlation anaysis between the plasma concentration of diazepma and its effect on decreasing plasma catecholamin was positive correlation($y=3.69\pm90.31x$,$r=0.86$,$P<0.05$).There was significant difference between the diazepam group and the control($P<0.01$). This experiment indicated that diazepam could dilate cervix by decreasing plasma catecholamines.

KEY WORDS Diazepam; Pharmacokinetics; Pharmacodynemics; Correlation