维普资讯 http://www.cqvip.com

pH影响丁卡因麻醉作用实验研究

药理学教究室 周远大 吴崇荣 郑明祺
第二医院耳鼻咽喉科教研室 吴家濂 刘永濂 吴乐群

摘 要 不同pH丁卡因溶液抑制离体坐骨神经动作电位和对家兔鼻粘膜、角膜的麻醉作用。pH7.4和4.8丁卡因溶液抑制离体坐骨神经动作电位IC50分别为0.34mg/ml和0.67mg/ml。对鼻粘膜麻醉作用ED50分别为0.39±0.03mg和1.1±0.15mg。对角膜麻醉作用ED50分别为(.45±0.05mg和1.2±0.18mg。上述三种实验均有非常显著差别。无论pH7,4还是4,8丁卡因溶液鼻粘膜给药$\frac{1}{5}$LD50后60min内血压、呼吸和心率均无显著影响

关键词 丁卡因；pH；局部麻醉；毒性

丁卡因(Tetracaine)是能阻断神经冲动发生和传导的局部麻醉药物，常用于粘膜表面麻醉，是临床耳鼻喉科必不可少的麻醉剂。喉部某些手术如声带息肉的摘除；声带小结的电灼；早期喉部肿瘤的检查及活检等均需在充分麻醉下进行。但使用目前按文献配制的丁卡因溶液，一般麻醉效果较差，影响手术的顺利进行。有文献报告，提高丁卡因溶液的pH可增强其对组织的穿透力，局部麻醉效果大为提高[1-5]。目前各医院所配制丁卡因溶液pH值为4～5,我院为4.8。为此我们提高丁卡因溶液的pH到7.4[6]，并同按文献配制pH4.8溶液进行对照实验，比较其麻醉效果。

由于丁卡因毒性较大，提高其溶液的pH后对组织的穿透力增加，是否可致大量丁卡因迅速进入血液循环而引起心率、血压和呼吸的不良反应，我们按文献[7]对照观察了pH7.4和4.8丁卡因溶液免鼻粘膜给药后5、10、20、30和60min后的心率、血压和呼吸的变化。

实验材料

1. **仪 器** SBR-1型二线示波器、SEG-Ⅰ型生物电子刺激仪，YGQ-Ⅰ型医用隔离器，LMS-2B二道生理记录仪，Consort-P514精密酸度计，兔箱等。

2. **药品及其配制**

(1) 盐酸丁卡因，北京制药厂生产，批号7310134。

① 蟾蜍实验用任氏液，配制0.20mg/ml、0.40 mg/ml和0.80 mg/ml三种浓度丁卡因溶液，在Consort-P514精密酸度计下用$NaHCO_3$或HCl溶液分别调为pH7.4和4.8，同法将任氏液调为pH7.4和4.8，上述溶液置冰箱备用。

② 家兔实验用0.6%NaCl溶液[8]，配制0.9mg/ml到5mg/ml丁卡因溶液，并分别调其pH为7.4和4.8。

(2) 戊巴比妥钠，Serva进口，上海化学试剂厂分装，批号84—06—12，用蒸馏水配制为3%置冰箱备用。

3. **动 物**

(1) 蟾蜍 体重150～250g，雌雄不拘。

(2) 家兔 日本大耳白毛兔，2—3kg，雌雄各半，重庆医科大学动物科供给。

维普资讯 http://www.cqvip.com

实验方法和结果

1. 不同pH丁卡因溶液对离体坐骨神经动作电位的影响

将丁卡因溶液分为pH7.4和4.8两组，给药浓度分别为0.20mg/ml、0.40mg/ml和0.80mg/ml三种剂量。参照实验方法[9]，制备蟾蜍两侧离体坐骨神经，配对用于相同浓度pH为7.4和4.8丁卡因溶液实验组。所有实验蟾蜍离体坐骨神经用相同的波宽(0.3 ms)，电压(0.5v)，单次刺激；观察用药前和用药后10min动作电位高度变化。将用药前动作电位高度作100%计，用药后降低的高度作为用药前高度百分率统计。蟾蜍离体坐骨神经动作电位不受无药对照任氏液pH的影响；丁卡因pH7.4溶液组抑制动作电位半数抑制浓度(IC50)为0.34mg/ml，pH4.8溶液IC50为0.67mg/ml，二者相差近2倍。不同pH丁卡因溶液抑制动作电位结果如表1所示，各剂量组间均有显著差异($P<0.05$或0.01)。

实验结果经回归处理，线型关系较好，如图1所示，pH7.4，$\hat{y}=5.8669x+0.2695$，$r=0.8125$；pH4.8，$\hat{y}=5.3994x+0.1043$，$r=0.7153$；回归系数均有显著意义($P<0.001$)。

2. 不同pH丁卡因溶液对家兔鼻粘膜麻醉的影响

将70只家兔随机分为两大组，参照实验方法[8]，第一大组30只，再分为三小组，每小组10只，一侧鼻粘膜分别给pH4.8浓度为2.6，3.9和5.5mg/ml丁卡因溶液0.3ml；对侧给pH4.8溶媒。第二大组40只，又分为四小组，每小组10只，同上法给pH7.4浓度为0.9，1.3，1.8和2.6mg/ml丁卡因溶液与溶媒。均于给药后5min以单盲法检测粘膜麻醉效果，刺激打喷嚏为麻醉阴性，反之

表1 不同pH丁卡因溶液抑制动作电位百分率

组别	给药前 ($\bar{X}\pm SD$)%	给药后 ($\bar{X}\pm SD$) %		
		0.20mg/ml	0.40mg/ml	0.80mg/ml
pH7.4组	100±0	40.0±9**	49.4±9.7**	74.2±11.0*
pH4.8组	100±0	24.7±12.5	28.7±10.2	58.9±13.4

注：*$p<0.05$；**$p<0.01$

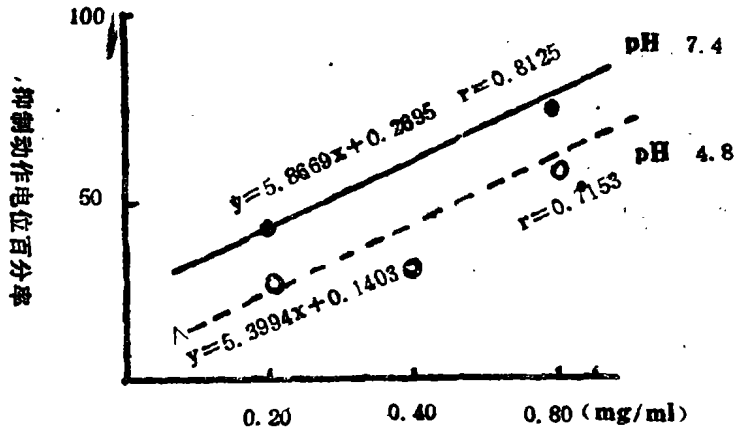


图1 不同pH丁卡因溶液抑制动作电位的线型关系

维普资讯 http://www.cqvip.com

为阳性。结果pH7.4组丁卡因溶液对鼻粘膜麻醉半效量(ED50)为0.39±0.03mg，而pH4.8组ED50量为1.1±0.15mg，组间相差2.8倍，有极显著差异($P<0.001$)。

3. 不同pH丁卡因溶液对家兔角膜麻醉的影响

将70只家兔随机分为两大组，参照实验方法[10]，第一大组30只，再分为三小组，每小组10只，一侧结膜囊内分别给pH4.8浓度为3.5、5.0和7.2mg/ml丁卡因溶液0.25ml；对侧给pH4.8溶媒。第二大组40只，又分为四小组，每小组10只，同上法给pH浓度为1.3、1.7、2.5和3.5mg/ml丁卡因溶液与溶媒。给药5min后刺激角膜有眨眼反射为麻醉阴性，无反应为阳性。pH4.8组丁卡因溶液角膜表面麻醉ED50为1.2±0.18mg，pH7.4组ED50为0.45±0.05mg，组间相差2.7倍，有极显著差异($P<0.01$)。

4. 不同pH丁卡因溶液粘膜给药后对血压心率和呼吸的影响

16只家兔，雌雄各半，体重2.5kg左右，随机分为两组，每组8只；一组鼻粘膜给pH4.8浓度为5mg/ml丁卡因溶液；另一组给pH7.4浓度也为5mg/ml丁卡因溶液，均为一次给药，剂量为鼻粘膜LD50(10mg/kg)的$\frac{1}{5}$量[8]。家兔经戊巴比妥钠30mg/kg静脉麻醉，肝素抗凝，颈总动脉插入塑料导管联结于LMS-2B二道生理记录仪压力换能器，记录心率、血压；并于气管内插入三叉管，一叉联结于马利氏气鼓记录呼吸频率和幅度。记录给药前和给药后5、10、20、30和60min心率、血压和呼吸。以pH4.8组为对照，结果见图2。各组用药前后心率、血压和呼吸虽有轻度升高，但无显著差别($P>0.05$)。

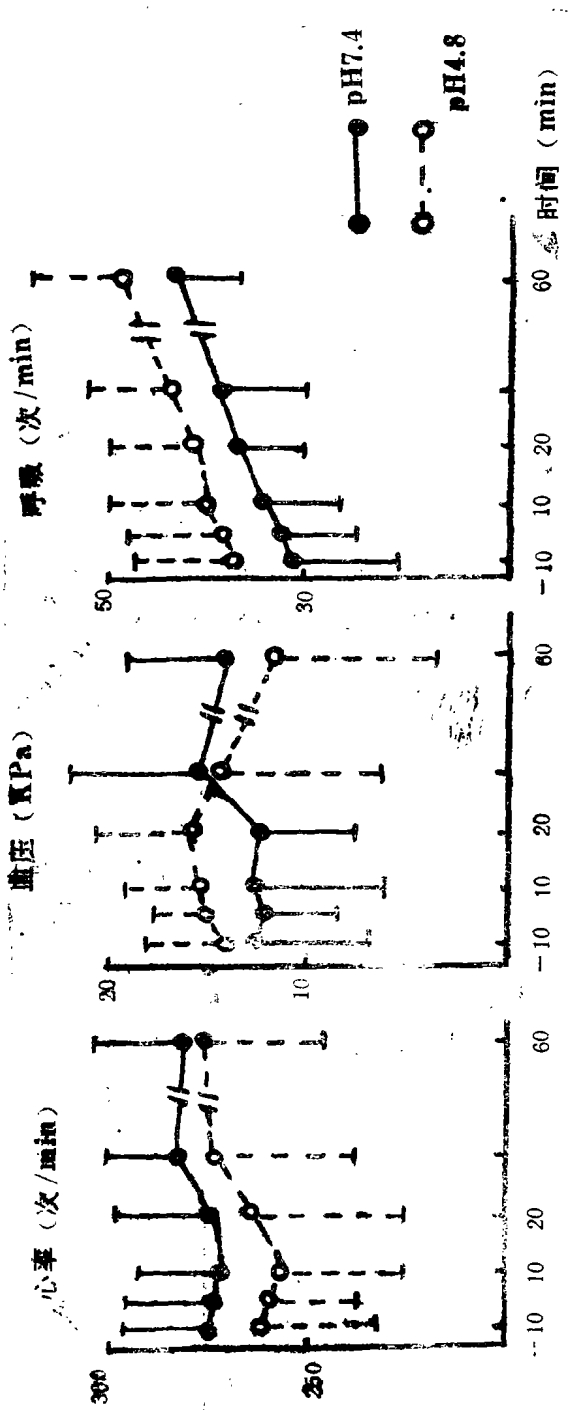


图2 不同pH丁卡因溶液对心率、血压和呼吸的影响

讨 论

丁卡因是弱碱性药物，$P^{ka}=8.2$，其作

维普资讯 http://www.cqvip.com

用易受溶液pH的影响。本品在溶液或体液有两种形式存在，即带电荷的阳离子与不带电荷的游离碱基，这两种形式分别所占的百分比决定于它所在液体或体液pH。游离碱基亲脂性高，容易穿透细胞膜进入神经组织产生麻醉作用。按照Handerson-Hasselbalch氏公式计算，P^{ka}--pH=log[BH^+]/[B]，pH偏高，游离碱基增多；pH偏低，游离碱基减少；因此，前者产生麻醉作用较强，而后者较弱。

我们实验结果如表一所示，丁卡因溶液浓度相同，pH7.4较pH4.8抑制蟾蜍离体坐骨神经动作电位的作用显著，各剂量组间均有显著差异($P<0.05$或0.001)。pH7.4丁卡因溶液抑制动作电位的IC50为0.34mg/ml，而pH4.8为0.67mg/ml，二者间相差几乎2倍，有显著差别。pH7.4丁卡因溶液对免鼻粘膜表面麻醉ED50为0.39±0.03mg而pH4.8之ED50为1.1±0.15mg，二者间相差2.8倍，有极显著差异($P<0.001$)。而pH7.4丁卡因溶液对角膜表面麻醉的ED50为0.45±0.05mg，pH4.8ED50为1.2±0.18mg，前者较后者提高麻醉作用2.7倍，两者之间有极显著差异($P<0.001$)。丁卡因在pH4.8溶液中，游离碱基少，麻醉作用弱；而在pH7.4溶液中，游离碱基增多，穿透组织，阻断神经冲动和传导作用提高，麻醉作用增强。因此，丁卡因溶液在浓度相同时，pH偏高而麻醉作用提高，而pH偏低则麻醉作用降低，实验结果与理论相符合。

丁卡因粘膜表面麻醉给药，其吸收速度与静脉注射一样快，1～3min起作用，可维持20到40min[11]，表面麻醉剂量过大时可致急性中毒。中毒时主要表现为中枢、循环和呼吸系统受累，如惊厥，心率减慢、血管扩张、血压下降，呼吸频率降低以致呼吸停止。我们在实验中观察了给药前和给药后5、10、20、30和60min的心率、血压和呼吸，结果如图2所示，无论pH4.8还是7.4丁卡因溶液组均无一例惊厥发生，各组动物心率、心律和呼吸频率并不降低，反而随给药时间延长而逐渐加快，这可能是麻醉由深变浅，动物逐渐清醒有关。血压也无下降趋势，pH7.4和4.8丁卡因溶液组间心率、血压和呼吸无显著差异($P>0.05$)。这可能是pH4.8丁卡因溶液带电荷阳离子较多，难于进入组织，不易发生中毒；而pH7.4丁卡因溶液虽游离碱基较多，亲脂性高，容易穿透细胞膜进入到用药局部组织中，但到达血液循环量较少，亦不易发生中毒症状。

实验结果表明，提高丁卡因溶液pH值可增强其麻醉作用并无明显毒性作用发生。因此，临床可适当提高丁卡因溶液pH值而在不增加其用量就达到增强麻醉效果，并可避免用量过大发生中毒，值得临床试用。丁卡因溶液pH7.4不如4.8稳定，久置易混浊沉淀，故宜临用时配制。

参考文献

[1] de Jong RH. Local anesthetics, 2nd Ed. Thomas CC Publ. Springfield 1977; 39—50

[2] Bromage PR. Anesthesiology 1972; 36:479

[3] Bromage PR. Acta Anaesth Scand (SUppl) 1965; 16:55

[4] Catchlove RH. J pharmacol Exper Ther 1972; 181(2):298

[5] 马永德，等. 中华麻醉学杂志 1988; 8(1):40

[6] 中国药学会上海分会编. 上海市医院制剂手册，上海科学技术出版社 1965; 117

[7] Scott DB. Br J Anaesthesia 1975; 47:56

[8] Astrom A, et al. J pharmacol Exper Ther 1961; 132(1):87

[9] 周佳音，等. 电生理学实验. 人民卫生出版社，1987; 10

[10] Camougis G, et al. Nerve and Nerve-Muscle Preparation, in Methods in pharmacology Vol 1 Ed by Schwartz A, Corp M, Plenum Publ Co, New

维普资讯 http://www.cqvip.com

肾脏的断面解剖学研究

应用解剖研究室 钱学华 周庭永 盛华均 姜均本

提 要 利用30具成年尸体，采用断面解剖学方法制成断面标本；每例选取六个连续断面，对肾脏的径值，肾静脉口径，肾门径值，输尿管口径等进行了观测，并研究了上述结构与脊柱的对应关系

关键词 肾脏；肾门；肾静脉；输尿管

肾脏肿瘤在老年人并不少见，其治疗效果目前仍取决于早期诊断．近年来CT扫描的应用为早期诊断提供了可能，它已被公认为泌尿系影象诊断的重要方法之一；不仅可用于肾癌的早期诊断，还可作为选择治疗方案的可靠依据[1-5]．关于正常肾脏的解剖报道甚多[6,7]，但采用断面解剖学方法结合影象诊断的研究，国内报道不多，本文目的在于为CT和B超等影象诊断提供形态依据和正常数据．

York

[11] 万慕汤．耳鼻喉学报 1987，1(1)：59

EXPERIMENTAL STUDIES ON ANAESTHETIC POTENCY OF TETRACAINE ON DIFFERENT PH SOLUTION

Zhou Yuanda, et al

(Department of pharmacology)

Wu Chialien, et al

(Department Of otorhinolaryngology, Second hospital)

Our experimental studies show that the IC50 on she action potential of isolated frog sciatic nerve blocked by pH7.4 and 4.8 tetracaine solution are 0.34mg/ml and 0.67mg/ml ($p<0.01$) respectively. The ED50 on rabbits nasal mucous membrames anesthetized by pH 7.4 and pH4.8 tetracaine solution are 0.39 ± 0.03 and 1.1 ± 0.15mg ($p<0.001$) respectively. The ED50 of rabbits cornea anesthetized by pH 7.4 and 4.8 tetracaine solution are 0.45 ± 0.05 and 1.2 ± 0.18mg ($p<0.001$) respectively. Both tetracaine solution of pH 7.4 and 4.8 given same large doses(5mg) to nasal mucous membranes have no different effects on heart rate, blooa pressure and respiration within 60 minuts

KEY WORDS Tetracaine, pH, Local anesthesia, Toxicity