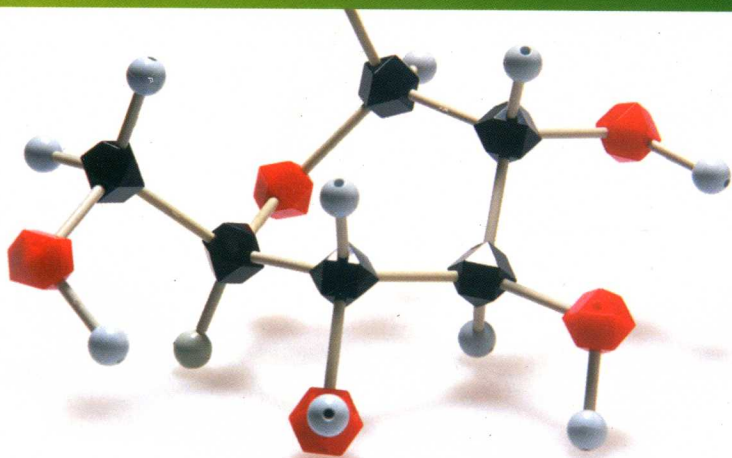




2014年

ADVANCES IN ANESTHETIC
PHARMACOLOGY

麻醉药理学进展

主编 戴体俊 喻田 徐礼鲜



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

2014年 麻醉药理学进展

主 编 戴体俊 喻 田 徐礼鲜

副主编 张丹参 武玉清 张 红

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

2014 年麻醉药理学进展/戴体俊等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-18437-3

I. ①2… II. ①戴… III. ①麻醉学-药理学-文集
IV. ①R971-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 283374 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

2014 年麻醉药理学进展

主 编: 戴体俊 喻田 徐礼鲜

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京市卫顺印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 15

字 数: 365 千字

版 次: 2014 年 2 月第 1 版 2014 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18437-3/R·18438

定 价: 58.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

《2012 年麻醉药理学进展》于 2012 年由第二军医大学出版社出版后,反响较好。这是中国药理学会所属各专业委员会出版的第一本该专业进展,它汇集了中国药理学会麻醉药理学专业委员会 2010 年在徐州召开的第一次全国学术会议(“徐州会议”)和 2011 年在张家口召开的第二次全国学术会议(“张家口会议”)的大会报告和文献综述。由于麻醉药理学是一门非常年轻的学科,发展极为迅速,加上同道们积极性很高,于是,2012、2013 年分别在西安、遵义召开了第三、第四次全国学术会议(“西安会议”、“遵义会议”),与会人数分别达到 300、500 人之多!会后,请专家们把他们在这两次会议上的大会报告和文献综述进行修改,汇编成《2014 年麻醉药理学进展》,改由人民卫生出版社出版,奉献给大家。这也实现了我们的承诺:“今后,我们将不断推出《麻醉药理学进展》的后续版本”。

学术研究本应是有争论的,百家争鸣才能促进学科的发展。“进展”反映学科的最新情况,争议可能更多,《2014 年麻醉药理学进展》也不例外。热烈欢迎广大读者参与麻醉药理学研究、争论,推动麻醉药理学这一年轻学科更好、更快地发展!

中国药理学会麻醉药理学专业委员会主任委员 戴体俊

2013 年 10 月

目 录

1. 围术期心律失常的药物治疗	杭燕南	1
2. 网络药理学与全麻原理研究	戴体俊	11
3. 定量药物脑电图监测麻醉深度、探索全麻原理的研究	戴体俊 孟晶 韩平平 蔡慧明 周美艳 孔莉 苏珍 吴克俭	17
4. 吸入麻醉药对神经损伤保护作用及其机制的研究进展	徐礼鲜	26
5. 围术期药物的相互作用及相关机制	徐礼鲜	35
6. 手性结构与麻醉用药	徐福涛 邱承忠	56
7. 脊髓背角 DAAO/H ₂ O ₂ 为新发现的治疗慢性疼痛和吗啡镇痛耐受通路	王永祥	60
8. ICU 重症患者 NMBAs 的应用:我们向何处去?	胡兴国 张云翔	63
9. 严重脓毒症和感染性休克患者的麻醉诱导:麻醉医师应关注什么?	胡兴国	75
10. 线粒体在脑缺血中的研究进展	王士雷 董焕丽 吴秀云	84
11. 对第二气体效应研究的回顾与展望	梁寒冰 戴体俊	97
12. 线粒体 ATP 敏感性钾通道与心肌缺血-再灌注损伤研究进展	曹嵩 喻田	103
13. 缺血后处理心肌线粒体蛋白质组学的研究现状	刘继明 刘兴奎 喻田	108
14. 药物后处理对大鼠心肌线粒体蛋白质表达谱变化的影响研究进展	史文艳 刘兴奎 喻田	111
15. 神经元振荡:gamma 波的内在机制研究进展	徐茂盛 喻田	114
16. 右美托咪定镇静作用与内源性睡眠通路关系的研究进展	杨浩 喻田	118
17. 麻醉药所致术后认知功能障碍作用机制的研究进展	郝军荣 张丹参	122
18. 静脉麻醉药氯胺酮抗抑郁作用研究进展	吴苗苗 张丹参	127
19. 麻醉药物对肾功能的影响及在肾病患者的使用	李英杰 杨宝学	132
20. TSPO:在疼痛机制中的角色	任志丽 杨楠 左萍萍	141
21. 与术后认知功能障碍发病相关的炎症机制及麻醉剂应用的研究进展	朱丹 杨楠 左萍萍	144
22. 七氟烷对细胞凋亡影响的研究进展	陈松 张红	148
23. 天然镇静催眠药物研究进展	吴志刚 张力	153

24. 脑电双频谱指数监测在临床麻醉应用中的进展	蔡军 周成华 武玉清	156
25. 氯胺酮抗炎作用及机制的研究进展	李伟 周成华 武玉清	162
26. 全身麻醉药对幼年动物神经系统影响的研究进展	梁拓 周成华 武玉清	168
27. 盐酸右美托咪定免疫调节功能的研究进展	刘迎春 周成华 武玉清	173
28. 维库溴铵肌松效应影响因素的分析	吴海星 高鸿 段宏伟	178
29. 新型镇静镇痛药右美托咪定研究进展	刘红彬 沈丽霞	185
30. 前列地尔对失血性休克肺损伤的保护作用	李清梅 秦榜勇	189
31. 吸入麻醉药对术后认知功能障碍影响的研究现状	龚涛武 朱昭琼	197
32. Nrf2-ARE 通路的抗心肌缺血再灌注损伤的作用	杨义辉 李小娟 王海英	201
33. 组蛋白去乙酰酶抑制剂治疗心血管疾病的研究进展	陈菁菁 鲁显福 顾尔伟	208
34. 肌松残余作用的危险性 & 新型肌松拮抗剂的应用	武海霞 沈丽霞	213
35. 全身麻醉药与记忆障碍	李炜 董晓华 吴苗苗	216
36. 丙泊酚心血管保护作用的研究进展	张政 胡长平	221
37. 脑-肠轴在功能性腹痛综合征中的作用及机制的研究进展	赵小平 张咏梅	227

及心律失常;②COPD,特别是合并肺心病、哮喘和呼吸道梗阻,因呼吸衰竭引起的缺氧或高碳酸血症;③嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进等;④颅内高压、脑血管意外、脊髓损伤等;⑤术前洋地黄治疗,洋地黄中毒可引起各种心律失常;⑥拟交感神经药可增加儿茶酚胺释放,交感神经活性增强;⑦术前应用利尿药引起电解质紊乱。

1.2 全麻药 大多数麻醉药对心肌有直接抑制作用,并可通过自主神经系统间接影响心脏。如麻醉药物过量、缺氧、酸中毒等以及药物相互作用,都可能在麻醉中诱发心律失常。恩氟烷诱发心律失常时其肾上腺素的浓度较氟烷高5倍,异氟烷比恩氟烷略小对心律的影响较小,合用肾上腺素时亦较少发生室性心律失常,但二者可使Q-T间期延长。地氟烷麻醉时,随吸入浓度的增大,尽管血压呈剂量依赖性下降,除心率增快外,无心律失常的发生^[2]。七氟烷术中的心律失常发生率为5%;诱发七氟烷产生室性心律失常的肾上腺素剂量 $19.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 。所以,一般认为地氟烷和七氟烷不易诱发心律失常。静脉麻醉药丙泊酚对心率和心律无明显影响。硫喷妥钠可使血压下降而引起反射性心动过速;氯胺酮使交感神经兴奋和副交感神经抑制而致心动过速;羟丁酸钠可使副交感神经活动亢进,导致心率减慢;依托咪酯和丙泊酚对心率和心律的影响较小。氟哌利多可引起Q-T间期延长,但小剂量时无明显影响。

1.3 局麻药的心脏毒性 局麻药对心肌的自律性和传导性均有抑制,可降低心肌的应激性,所以有异位及快速型抗心律失常作用。局麻药过量可致心血管抑制,发生心动过缓、房室传导阻滞;罗哌卡因和左旋布比卡因的心肌毒性最低,布比卡因和依替卡因的心脏毒性较强,意外注入血管内更可引起严重的心脏毒性反应,表现P-R和Q-T间期延长,QRS波增宽,AV传导阻滞,结性心律失常,严重的室性心律失常,甚至心搏骤停。

1.4 肌肉松弛药 琥珀胆碱可刺激自主神经胆碱受体、自主神经节上的烟碱受体以及窦房结、房室结和房室交界处组织内的毒蕈碱受体。若重复注射琥珀胆碱,易引起心动过缓,在高钾情况下易发生心律失常,甚至心搏骤停。非去极化肌松药中的潘库溴铵可抑制窦房结的迷走神经,交感神经活动增强,因而心率增快;大剂量阿曲库铵也使心率增快。

1.5 电解质紊乱与心律失常 低钾可诱发房性或室性期前收缩及房室传导异常。特别在洋地黄中毒时,低钾可增强迷走神经兴奋作用。未用洋地黄的患者血钾低于 $3.1\text{mmol}/\text{L}$,室性期前收缩发生率为22%~24%,传导异常为12%。高血压患者血钾低于 $3.6\text{mmol}/\text{L}$,心律失常发生率30%,血钾低于 $2\text{mmol}/\text{L}$,心律失常发生率更高。尿毒症、严重酸中毒等可出现高钾血症,可引起窦房传导阻滞或窦性停顿,房室传导阻滞,甚至室颤及心脏停搏。低血镁可引起心律失常,以室性心律失常最常见。低血钙可导致Q-T间期延长和S-T段抬高。

1.6 缺氧和二氧化碳潴留 缺氧时通过颈动脉体化学感受器,使脑干血管收缩中枢兴奋,交感神经传出纤维的活性增强,内源性儿茶酚胺分泌增多,发生心动过速,严重缺氧时心动过缓,并可发展为室性心律失常和室颤;二氧化碳除可直接作用于血管运动中枢外,同时自主神经系统平衡失调,心肌的应激性增加,易致心律失常。

1.7 体温降低 体温低于 34°C ,室性心律失常发生率增加,低于 30°C ,室颤阈降低。低温麻醉中,体温逐渐下降,心率可逐渐变慢,P-R、QRS、S-T、Q-T间期均可逐渐延长。

1.8 麻醉和手术操作刺激 气管插管、气管拔管和气管内吸引、中心静脉穿刺或插入肺动脉导管等可引起心律失常,常见心动过速和室性期前收缩。术中特别是心脏手术,可引起室性期前收缩等各种心律失常。心内手术如损伤心脏传导系统,常可引起各种传导阻滞。

1.9 体外循环与心脏复跳 体外循环和低温心脏停跳导致机体内环境明显改变,包括容量

改变、心肌缺血、电解质紊乱和酸碱失衡、空气栓塞等,可发生心脏复跳困难,传导阻滞、心动过缓,甚至顽固性室颤。

1.10 再灌注心律失常 心脏手术中心肌保护不佳等原因,导致心肌再灌注损害,心律失常一般多出现在再灌注后即刻至 12h,表现为加速性自主心律及舒张期室性期前收缩,无明显症状时不需特殊治疗,室速及室颤的发生率在 10% 左右。

2 围术期心律失常的药物治疗

2.1 室上性心动过速 室上性心动过速发作时,如有意识障碍和血压 $<80\text{mmHg}$,为了预防卒中、心肌缺血和心肌梗死的发生,须紧急同步直流电复律。常用的药物治疗包括:①维拉帕米静注 $0.025 \sim 0.05\text{mg/kg}$ 3min 以上,不能控制者 20min 后可追加一次,在心电图监测下缓慢静注;②胺碘酮 $1 \sim 1.5\text{mg/kg}$ 静注, 1mg/min 持续输注,一次注射无效可追加 150mg;③艾司洛尔静注 0.5mg/kg , $50 \sim 200\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续输注;④普罗帕酮 $50 \sim 100\text{mg}$ 缓慢静注, $1 \sim 2\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 持续输注;⑤地高辛或去乙酰毛花苷丙 0.4mg 葡萄糖溶液稀释后静注,必要时可重复,通过迷走神经作用可减慢心率,但起效时间较长^[8]。

2.2 心房颤动 房颤是手术患者最常见的心律失常类型,尤其多见于老年患者,并常合并心衰。近年将房颤分为阵发性房颤、持续性房颤和永久性房颤。房颤治疗的目标除了预防并发血栓栓塞外,仍为控制心室率、恢复窦性心律并防止其复发。治疗房颤的药物有两类:①转复房颤包括 I_c类(如普罗帕酮、莫雷西嗪)和 III 类(胺碘酮、索他洛尔),它们主要作用于心房,以延长心房不应期或减慢心房内传导;②减慢心室率的药物,包括 β 受体阻断剂、非双氢吡啶类钙拮抗剂(维拉帕米和地尔硫草)以及洋地黄类药物。主要作用于房室结,以延长房室结不应期,增加隐匿传导。一些随机双盲的研究表明,去乙酰毛花苷丙与安慰剂比较,其复律的有效率和恢复窦性心律与距开始给药之间时间无显著差异。

阵发性房颤,可选用减慢心室率的药物,也可选用复律的药物。孤立性房颤和高血压或左室肥厚的非冠心病房颤,首选普罗帕酮或莫雷西嗪,如无效,则选索他洛尔,后选胺碘酮。冠心病和心肌梗死后房颤,不用 I_c类药物。如患者年轻、心功能好,可选用索他洛尔;年龄大、心功能差,选用胺碘酮;慢性充血性心力衰竭的阵发性房颤选用胺碘酮。持续性房颤治疗包括:①复律和长期应用抗心律失常药预防复发;②减慢心室率和抗凝,应选用减慢心室率的药物。永久性房颤很难恢复窦性心律,治疗应选用减慢心室率的药物和抗凝药物。

据 AHA/ACC/ESC 2006 房颤指南介绍^[5],房颤的治疗策略包括室率控制、预防血栓栓塞(防止脑卒中)和在可能的情况下转复房颤^[6-8]。对于已持续数周的房颤,初始治疗为抗凝和控制室率,而长期目标为恢复窦性心律。当控制室率不能缓解症状时,节律控制成为明确目标。药物无效者采用射频消融治疗。而对于有高血压和老年心脏病的持续性房颤患者,控制室率改善症状是比较合理的方法。药物包括 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙通道阻滞剂能有效控制室率。地高辛能控制静息时的室率,可用于心力衰竭、左室功能不全的房颤患者。但不推荐洋地黄类药物单药用于阵发性房颤患者的室率控制。当其他药物无效或有禁忌证时,静脉应用胺碘酮有助于室率的控制。室率控制的目标是静息时为 $60 \sim 80$ 次/min,中等程度活动时为 $90 \sim 115$ 次/min。也可联合应用地高辛和 β 受体阻滞剂或钙通道阻滞剂,静脉途径用地尔硫草可以迅速控制房颤心室率,负荷量为静脉推注 0.25mg/kg , $2 \sim$

7min 起效,随后以 5~15mg/h 维持。不建议应用地高辛和索他洛尔在房颤转复。选择药物应遵循个体化原则,并且随时调整剂量,避免发生心动过缓。

2.3 室性心律失常的治疗 室性心律失常通常分为三大类^[6]:良性室性心律失常(多无心律失常直接相关的症状,不必使用抗心律失常药)、有预后意义的室性心律失常(确有与心律失常直接相关的症状,首选 β 受体阻滞剂,也可用普罗帕酮、美西律、莫雷西嗪等,但不宜使用有脏器毒性或不良反应的药物)、恶性或致命性室性心律失常(胺碘酮是 β 受体阻滞剂之外唯一能够减少心肌梗死后和慢性心力衰竭患者猝死风险的抗心律失常药)。IV 类抗心律失常药,维拉帕米可用于终止 QT 间期正常,由配对间期短的室性期前收缩起始的多形性室速,也用于左室特发性室速或起源于右室流出道的室速。另外,对先天性长 QT 间期综合征患者的尖端扭转性室速或室颤,应使用患者可耐受的足够剂量的 β 受体阻滞剂,或起搏器与 β 受体阻滞剂联合使用。

2.3.1 室性期前收缩 如有器质性心脏病,且室早性质复杂,应积极控制室早,并治疗原发病;如出现室早二联律、三联律、多源性室早、RonT 现象,都是疾病严重的信号。常用药物为利多卡因或胺碘酮。美国 Lown 分级标准如下(表 1-1)^[7]:

表 1-1 室性期前收缩的美国 Lown 分级标准

0 级:无室性期前收缩
I 级:偶发,每小时少于 30 次或每分钟少于 1 次
II 级:频发,每小时多于 30 次或每分钟多于 6 次
III 级:多源性室性期前收缩
IV A 级:成对的室性期前收缩,反复出现
IV B 级:成串的室性期前收缩(三个或三个以上室性期前收缩)反复出现
V 级:室性期前收缩的 R 波落在前一个窦性激动的 T 波上

2.3.2 室性心动过速 室速多见于急性心肌梗死、慢性缺血性心脏病、心肌病、风湿性心脏病、洋地黄中毒以及体外循环心脏手术复跳出现室速时,尽可能分析其发生原因,纠正诱发因素,如缺氧、低血压、酸中毒、电解质紊乱(如镁、钾),对治疗和预防复发至关重要。

2.3.3 尖端扭转型室性心动过速(Torsade De Pointes,TdP) 发作时,QRS 波主波方向围绕基线扭转,并伴有频率和振幅周期性改变,可致阿-斯综合征发作,甚至导致猝死。发作时用同步直流电除颤,有明确低血钾者可静脉补钾。可给予 β 受体阻滞剂治疗,也可用利多卡因和硫酸镁(2.0~3.0g 稀释至 20~40ml 缓慢静注,或 2.5g 加入 500ml 葡萄糖液静注),或异丙肾上腺素(0.5mg 加入葡萄糖液静注,2~8 μ g/min)、阿托品(1mg 静注),临时起搏,胺碘酮(1~1.5mg/kg 缓慢静注,后用 300mg 静脉输注)等治疗。禁用 I_A、I_C 及 III 类抗心律失常药物。

2.3.4 心室扑动和颤动 电除颤为首选治疗方法,相对细颤而言粗颤的电转复更为有效,细颤可使用肾上腺素 0.3~0.5mg 使之转为粗颤。药物治疗首选利多卡因 1~2mg/kg 静注,1~4mg/min 静滴。胺碘酮可用于治疗和预防反复发生的室颤。

2.4 房室传导阻滞 室率过慢或伴有血流动力学障碍,应积极治疗,静注阿托品 0.5~1.0mg,必要时可重复或用异丙肾上腺素 2~8 μ g/min 静脉输注,异丙肾上腺素不推荐用于洋地黄中毒或急性心肌梗死的患者,可诱发室性心律失常和加重心肌缺血。必要时心脏起搏。皮质激素可治疗由急性心肌炎或其他感染、急性心肌梗死引起的急性 III 度房室传导阻滞,减

轻传导系统的炎症。

2.5 Q-T 间期延长综合征 Q-T 延长综合征(LQTS)是指心脏离子通道异常引起心室复极障碍(复极延迟及复极不均匀),折返易引起尖端扭转型室速(TDP),心电图特征为 Q-T 延长,T波及U波异常,可发生多形性室速、TDP、室颤,临床多表现为晕厥和心源性猝死。根据病因不同,Q-T 延长综合征分为继发性(获得性)和特发性(先天性)两型,前者多见。

心脏结构正常的男性 $QTc > 0.44s$ 、女性 $QTc > 0.48s$ 伴有症状基本可以确诊。对于 QTc 处于临界值的患者($0.44s < QTc < 0.47s$),需进一步做运动试验及动态 ECG 检查。

LQTS 患者与麻醉:麻醉药对 QT 间期的影响①氟哌利多:2001 年,美国 FDA 针对静注氟哌利多后出现的心搏骤停事件,认为氟哌利多可能因 Q-T 间期延长致心脏意外事件而提出“黑匣子”警告。近年来不少学者对此提出质疑,30 多年的临床应用和研究表明,没有发现静注小剂量氟哌利多预防术后恶心呕吐(PONV)有 Q-T 间期延长和心脏意外事件的报道。一般认为在具有尖端扭转型室性心动过速倾向,多源性室性心律失常患者中应用氟哌利多易致心脏意外事件。静注氟哌利多后 Q-T 间期延长致心脏危险与个体易感性有关,如原发性 Q-T 间期延长综合征,心衰,心动过缓,电解质失衡,药物过量,忧郁,老龄,肝肾损害,低代谢状态等,可致 Q-T 间期值增加而引发与剂量有关的心脏意外事件危险;②吸入麻醉药:单独应用氟烷、恩氟烷、异氟烷和七氟烷对未给术前药的健康人行麻醉诱导和维持时,可使 QTc 延长超出正常值的上限。恩氟烷和异氟烷麻醉时并发了室性期前收缩,形成二联律,因此,这三种吸入麻醉药可使 QT 间期延长。氟烷可缩短 QT 间期,地氟烷对 QT 间期的影响未见报道。七氟烷可引起多种室性心动过速(包括尖端扭转型室速)、心室纤颤并可延长先天性 QT 延长患者的 QT 间期。一般认为,对先天或继发性 QT 延长的患者,七氟烷应慎用;③抗五羟色胺止吐药:FDA 2011 年 9 月 15 日宣布,临床医师应避免对患有先天性长 QT 综合征的患者使用抗呕吐药昂丹司琼,因为此药可能导致潜在致命的心律失常——尖端扭转型室速;④新斯的明所致的心动过缓可加重间隙依赖型 TdP 的发生。因此,对长 QTs 的患者应避免使用。

LQTS 患者术前避免使用引起交感兴奋及 QT 延长的药物,可使用咪达唑仑降低交感活性,避免使用氯胺酮。应选取不刺激交感兴奋及组胺释放的肌松药,琥珀胆碱慎用,潘库溴胺会引起交感兴奋应避免使用,其他非去极化肌松药物均不引起 QT 延长。苏醒过程避免应用抗胆碱药(如阿托品、胃长宁)和抗胆碱酯酶(如新斯的明),因可能诱发 TDP。应保持患者平静,术后拔管可应用小剂量芬太尼及艾司洛尔预防恶性心律失常的发生。若发生 LQTS 应立即解除诱因,停止导致心室复极异常的药物。使用异丙肾上腺素 $10 \sim 20 \mu g/min$,控制心房或心室率在 $100 \sim 120$ 次/min,可终止由于心动过缓引起 TDP。但异丙肾上腺素禁用于心绞痛、心肌梗死、高血压的患者。同时静脉滴注硫酸镁 $2 \sim 3g$ 。

2.6 预激综合征 预激综合征本身不引起症状,但常导致快速性室上性心律失常发作。发生心房颤动或心房扑动时,心室率可快达 $220 \sim 360$ 次/min,而导致休克、心力衰竭、甚至猝死。

预激综合征的麻醉处理重点是防止心律失常。应该避免浅麻醉下操作,避免高碳酸血症、酸中毒及缺氧。全麻维持用吸入麻醉药。吸入麻醉药具有增加旁路不应期的作用。阿片类、丙泊酚以及苯二氮草类药对传导影响很小都可选用。氯胺酮和潘库溴胺因其增加交感紧张性应避免。胺碘酮可减慢传导。 β 受体阻滞剂可用于控制心室率。地高辛和维拉帕米在房颤和房扑时禁用,可引起心室率增快。必要时可以电复律。

3 心律失常治疗药

3.1 抗快速型心律失常药分类 目前临床应用的抗心律失常药已有 50 种以上,常按药物对心肌细胞动作电位的作用来分类(Vaughan Williams 法)^[7](表 1-2)。

3.1.1 第一类抗心律失常药 又称膜抑制剂,有膜稳定作用,能阻滞钠通道。抑制 0 相去极化速率,并延缓复极过程。又根据其作用特点分为三组。I a 组对 0 相去极化与复极过程抑制均强。I b 组对 0 相去极化及复极的抑制作用均弱;I c 组明显抑制 0 相去极化,对复极的抑制作用较弱。

3.1.2 第二类抗心律失常药 即 β 肾上腺素受体阻滞剂,其作用为 β 受体阻断作用,而直接作用系细胞膜效应。具有与第一类药物相似的作用机理。药物有普萘洛尔、氨酰心安、美多心安、氧烯洛尔(心得平)、烯丙洛尔(心得舒)和吲哚洛尔(心得静)等。

3.1.3 第三类抗心律失常药 指延长动作电位间期药物,可能通过肾上腺素能效应而起作用。具有延长动作电位间期和有效不应期的作用。药物有:溴苄胺、乙胺碘呋酮。

3.1.4 第四类抗心律失常药 为钙通道阻滞剂,主要通过阻断钙离子内流而对慢反应心肌电活动超抑制作用。药物有:维拉帕米、硫氮草酮、心可定等。

3.1.5 第五类抗心律失常药 即洋地黄类药物,其抗心律失常作用主要是通过兴奋迷走神经而起作用的。代表药物有去乙酰毛花甙、毒毛花甙 K 和地高辛等。

表 1-2 抗快速型心律失常药的分类

分类	作用	作用靶位	EGG 变化	药 物
I A	适度降低 0 相除极速率	Na^+ 和 K^+ 通道	QRS 和 QT 延长	普鲁卡因胺、奎尼丁、胺碘酮
I B	轻度降低 0 相除极速率	Na^+ 通道	QRS 不变或缩短	利多卡因、苯妥英、美西律
I C	明显降低 0 相除极速率	Na^+ 通道(强)	QRS 轻度延长	普罗帕酮
II	抑制 4 相自动除极,间接阻滞 Ca^{2+} 通道	β_1 受体	PR 延长	艾司洛尔、胺碘酮
III	阻止 K^+ 外流	K^+ 通道	QRS 和 QT 延长	胺碘酮、溴苄胺
IV	抑制 Ca^{2+} 内流	Ca^{2+} 通道	PR 延长	维拉帕米、地尔硫草、胺碘酮、腺苷、三磷酸腺苷

4 治疗快速、缓慢和特殊心律失常的药物

药物治疗快速心律失常则选用减慢传导和延长不应期的药物,如迷走神经兴奋剂(新斯的明、洋地黄制剂)、拟交感神经药间接兴奋迷走神经(去氧肾上腺素)或抗心律失常药物(表 1-3)。药物治疗缓慢心律失常一般选用增强心肌自律性和(或)加速传导的药物,如拟

交感神经药(异丙肾上腺素等)、迷走神经抑制药物(阿托品)或碱化剂(克分子乳酸钠或碳酸氢钠)(表1-4)。特殊心律失常的药物治疗见表1-5^[9-10]。

表1-3 常用抗快速型心律失常药

药 物	药理作用	药动学	适应证	禁忌证	剂量和用法
利多卡因 (IB类)	①降低浦氏纤维自律性;②缩短动作电位时程;③4相除极速率下降,减慢传导;④降低后除极电位幅度	静注5min血药达高峰,维持15~30min,有效血药浓度3~5μg/ml。半衰期90~120min,72%经肝代谢,<10%经肾排出	①主要用于室性心律失常;②尤其适用于急性心肌梗死或心梗引起的心律失常		静注1~2mg/kg,以后2~4mg/min维持,总量<1500mg/24h
美西律 (IB类)	抑制除极速率而不改变静息电位或动作电位时程,其他作用与利多卡因类似	静注1~2min见效,有效血药浓度0.5~2.0μg/ml,半衰期10~11h,主要经肝代谢,10%经肾排出	①有症状的室性心律失常;②难治性心律失常;③强心甘中毒的心律失常	①房室传导阻滞;②未经洋地黄化的房颤或房扑	静注250mg,然后500mg,1次/6h
苯妥因 (IB类)	①降低窦房结和浦氏纤维自律性;②缩短不应期;③抑制和降低心肌应激性	口服8~12h血药达高峰,半衰期22~24h。有效血药浓度10~12μg/ml,主要经肝代谢	特别适用于强心甘毒所致的各种心律失常	低血压、心动过缓、房室阻滞、严重心肝肾衰竭、孕妇	缓慢静注50~100mg,每隔15min可重复1次,最大量10~15mg/kg
普罗帕酮 (心律平) (IC类)	①降低0相最大上升速率,减慢传导;②轻度延长动作电位时程和有效不应期;③中度β受体受体和钙离子拮抗作用	静注2~3min起效,有效血药浓度0.2~3.0μg/ml,半衰期8h,主要经肝代谢	①室上性或室性心动过速或异位搏动;②预激综合征;③复律后室颤	①心衰、严重低血压和心动过缓、室内传导阻滞及病窦;②严重POCD	静注1~2mg/kg,或70mg稀释于葡萄糖液20ml中,5~10min注完
艾司洛尔 (II类)	降低窦房结自律性和房室结传导性	静注利用率高,消除半衰期9~10min,主要由红细胞水解消除,并经肾排出	①室上性快速心律失常;②急性心梗和不稳定性心绞痛;③高血压	严重心动过缓和房室传导阻滞、心衰、POCD	静注0.5~1mg/kg,然后50~200μg/(kg·min)维持
胺碘酮 (乙胺碘呋酮) (III类)	①降低窦房结自律性,抑制浦氏纤维和房室结传导;②延长动作电位和有效不应期;③非竞争性α和β受体阻滞作用	静注5~10min见效,有效血药浓度1.0~2.5μg/ml,半衰期10~11h,主要经肝代谢	最有效的抗心律失常药之一,可治疗难治性的房性或室性心律失常	①窦房、房室或室内传导阻滞;②碘过敏、孕妇或哺乳期妇女	静注1~2mg/kg,20min内注完,然后静脉持续输注24h可用至900~1200mg

续表

药 物	药理作用	药动学	适应证	禁忌证	剂量和用法
溴苄胺 (Ⅲ类)	①延长动作电位和有效不应期,阻止折返;②降低损伤区和正常组织间膜电位差别,提高传导速度和室颤阈值	静注 15min 起效, 4h 作用最强,有效血药浓度 0.5 ~ 1.5μg/ml,半衰期 5 ~ 10h,主要以原型经肾排出	室速、室颤,尤其是经历除颤和心外按压的患者		静注 5 ~ 10mg/kg,总量 20 ~ 30mg/kg;维持 5mg/kg,1 次/6h 或 1 ~ 2mg/kg 滴注
维拉帕米 (异搏定) (Ⅳ类)	①降低窦房结自律性;②抑制房室结传导;③抑制延迟后除极	静注 1 ~ 3min 生效,有效血药浓度 80 ~ 100μg/ml,半衰期 3 ~ 5h,主要经肝代谢	①室上性心律失常;②心绞痛和高血压	①房室阻滞、房颤并预激、心源性休克或哮喘;②已用 β 受体阻滞剂	静注 5μg/(kg · min),或 2mg 稀释至 20ml 缓注
腺苷 (Ⅳ类)	开放钾通道,除极细胞膜,取消钙离子通道开放所需膜极性,抑制窦房结的自律性和房室传导广		①室上性心律失常及房室折返性心动过速;②儿童阵发性室上性心动过速	①Ⅱ ~ Ⅲ度房室传导阻滞及病窦综合征;②药物过敏者	腺苷 6mg,2s 内注完,如需可再次给药 6 ~ 12mg;三磷酸腺苷(ATP) 10 ~ 20mg 缓注
去乙酰毛花甙丙 (西地兰)	降低窦房结自律性和房室结传导,降低心房肌应激性小	静注 10 ~ 30min 起效,1 ~ 3h 达高峰,3 ~ 6 日药效消失	①室上性快速心律失常;②快速房颤或房扑;③中、重度收缩性心衰	①洋地黄中毒;②肥厚梗阻性心肌病伴心衰;③房室阻滞	0.2 ~ 0.4mg 稀释到 20ml 缓注,必要时重复,总量 1.0 ~ 1.2mg
硫酸镁	①纠正低镁,降低自律性和传导,阻止折返;②降低兴奋性		①室上性心动过速;②洋地黄中毒、低钾性心律失常;③室速或尖端扭转室速		1.0 ~ 2.5g 稀释至 20 ~ 40ml 缓慢静推,或 2.5g 加入 500ml 葡萄糖液静点

表 1-4 常用抗缓慢心律失常药

药 物	适应证	剂量和用法	主要不良反应
异丙肾上腺素	高度或完全房室传导阻滞、病窦综合征、尖端扭转型室速	静注 2 ~ 8μg,加入或 5% 葡萄糖液静脉输注 2 ~ 8μg/min	头痛、眩晕、震颤、皮肤潮红、恶心、心绞痛加重、快速心律失常
麻黄碱	高度或完全房室传导阻滞	静注 5 ~ 30mg/次	神经过敏、眩晕、失眠、快速心律失常、高血压
肾上腺素	高度或完全房室传导阻滞、心跳骤停	静注 2 ~ 8μg/min,加入或 5% 葡萄糖液静脉输注 2 ~ 8μg/min	神经过敏、面色苍白、震颤、高血压、快速心律失常

续表

药 物	适应证	剂量和用法	主要不良反应
阿托品	病窦综合征、房室传导阻滞	0.5~1mg 肌肉或静脉注射	口干、眩晕、尿潴留、青光眼加重、快速心律失常
克分子乳酸钠	酸中毒或高血钾引起的房室传导阻滞、心脏骤停	快速静脉滴入 25~50ml,继而 5~7ml/kg,在数小时内滴完	心衰、碱中毒、低血钾、快速心律失常

表 1-5 特殊心律失常的药物治疗

特殊心律失常类型	药 物	剂量和用法	注意事项
Q-T 间期延长综合征伴严重室性心律失常	首选 β -受体阻滞剂:艾司洛尔	0.5mg/kg 静 注, 50~200 μ g/(kg·min) 静滴	与其他室性心律失常治疗不同
	左侧星状神经节阻滞		
尖端扭转性室速	异丙肾上腺素	0.5mg 加入葡萄糖液静注,2~8 μ g/min	奎尼丁禁用
	阿托品	1mg,间隔 2~3min 可重复	
	胺碘酮	1~2mg/kg 缓注,后 900mg 静滴	
	硫酸镁	1.0~2.5g 稀释至 20~40ml 缓慢静推,或 2.5g 加入 500ml 葡萄糖液静注	
预激综合征伴快速室上性心律失常	同步直流电复律		伴房颤或房扑且循环障碍时,宜尽快电复律;洋地黄、维拉帕米和普萘洛尔禁用
	胺碘酮	150mg 静注,1mg/min 静滴	
	普罗帕酮	1~2mg/kg 静注	
	利多卡因	1~2mg/kg 静注,以后 2~4mg/min 静滴	

参 考 文 献

[1] Feeley TW. Management of perioperative arrhythmias. J Cardiothorac Vasc Anesth,1997,11:10-15.

[2] Naguib K,Osman H,Shams A,et al. The safety and efficacy of desflurane. Middle East J Anesthesiol,1997,14:33-44.

[3] Alex G. Littl 主编. 易定华主译. 心胸外科并发症的预防与处理. 西安:第四军医大学出版社,2005,46-62.

[4] 杭燕南,邓小明,王祥瑞. 围术期心血管治疗药. 上海:世界图书出版公司,2008,140-196.

[5] Fuster V,Ryden LE,Cannon DS,et al. ACC/AHAESC 2006 guideline for the management of patients with at-

rial fibrillation. *Circulation* 2006,114:700-775.

- [6] Hogue CW. Management of cardiac arrhythmias. Review Course Lectures, IARS, 2007, 38-42.
- [7] Balser JR. New concepts in antiarrhythmic therapy. 59th Annual Refresher Course Lectures. American Society of Anesthesiologists, 2008, 133:1-5.
- [8] Burris JM, Subramanian A, Sangsriy S et. al. Perioperative atrial arrhythmias in noncardiothoracic patients: a review of risk factors and treatment strategies in the veteran population. *Am J Surg*, 2010, 200:601-605.
- [9] Evers, AS. Anesthetic pharmacology (Basic principles and clinical practice.). Cambridge university press. USA, 2011, 689-705.
- [10] 杭燕南, 王祥瑞, 薛张纲, 等. 当代麻醉学. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2013.

2

网络药理学与全麻原理研究

徐州医学院麻醉药理学教研室

戴体俊

作者简介

戴体俊,男,二级教授,现为中国药理学学会理事、中国药理学学会麻醉药理学专业委员会主任委员、数学药理学专业委员会常委、国家食品药品监督管理局药品审评专家。曾任徐州医学院麻醉学系副主任、麻醉药理学教研室主任、机能实验中心主任。主编《麻醉药理学》、《药理学》、《麻醉药理学实习指导及习题集》、《麻醉机能实验学》、《麻醉学基础》、《2012 年麻醉药理学进展》、《现代麻醉药理学》等,获国家级教学成果一等奖、江苏省教学成果特等奖,主持江苏省精品课程“麻醉药理学”及江苏省优秀研究生课程“麻醉学基础”,《麻醉药理学》、《麻醉机能实验学》被评为江苏省精品教材。主持国家自然科学基金资助项目 3 项,发表论文 400 余篇,SCI 收录十余篇,科技成果奖十余项。被评为江苏省高等学校教学名师、江苏省有突出贡献的中青年专家、徐州市劳动模范、徐州市师德模范等。

摘要:本文简介网络药理学的概念,指出全身麻醉药就是真正意义的单药多靶点药物。然后从构效关系、比较药理学、作用部位、行为学研究等方面,提出全麻药麻醉作用的多部位、多靶点、多机制假说。应按照网络药理学的理念,用网络药理学的方法,研究全麻药的作用机制,去揭示全麻原理。

将生物学网络与药物作用网络整合,分析药物在网络中与节点或网络模块的关系,由寻找单一靶点转向综合网络分析,就形成了网络药理学(network pharmacology)。

网络药理学是从系统生物学(systems biology)和生物网络平衡的角度阐释疾病的发生发展过程,从改善或恢复生物网络平衡的整体观角度认识药物与机体的相互作用并指导新药发现。代表了现代生物医药研究的全新理念和模式,使以往“一个药物,一个靶标,一种疾

病(one drug, one target, one disease)”为主导的传统新药研发理念产生了革命性转变,对认识药物及发现药物的理念、策略和方法具有深刻影响。

与传统药理学的最大区别在于:网络药理学将疾病认为是身体原有网络平衡状态的改变,那么有效的药物应该是使得原有平衡状态恢复的药物或药物组合。

20 世纪,新药发现主要按照“一个药物,一个靶标,一种疾病”的理念,集中于寻找与疾病过程中特定步骤或某个蛋白靶点的密切相关的高特异性化合物。但通过采用模式生物学及大规模的功能基因组研究发现,只有不到 10% 的单基因敲除具有治疗价值。尽管单一靶点的药物适于大规模的高通量筛选和药物的设计,但在过去十年,获得 FDA 批准的药物数量年下降,并且只有 25% 是全新药物。新药候选物转化成临床有效新药的速度显著下降,而在 II 和 III 期临床试验中因缺乏有效性和出现非预期的毒性不断增长,约占研发失败原因的 60%^[1]。2007 年,英国 Dundee 大学药理学家 Hopkins^[2,3] 认为,造成上述失败的主要原因并不是技术和条件方面的因素,甚至也不是科学的因素,而是哲学(或理念)的因素(may be not technological, environmental or ever scientific but philosophical),因此,他率先提出并系统介绍了网络药理学的概念^[3]。这为从新的角度认识药物作用机制、以新的策略发现新药提供了新的思想、理论及方法,在生物医药研究领域产生了深远影响。

人们发现,仅使用针对单一分子靶点的高特异性化来治疗复杂疾病,如肿瘤、心血管疾病、糖尿病、神经精神疾病等,难以获得很好的疗效。而具有多靶点药理作用的药物(多靶点药物, multi-target drug)比单靶点药物具有更好的疗效。这大概是由于人体是一个统一的整体,是一个多系统、多水平、多层次的复杂网络,如神经-内分泌-免疫网络、基因调控网络、蛋白质相互作用网络以及代谢网络等。再加上网络的复杂性和稳定性,这通常需要对多个靶点进行调节。这就产生了多向药理学(polypharmacology)和多靶点药物设计。

网络药理学的产生离不开基因组学、蛋白质组学、代谢组学等学科以及高通量、高内涵筛选等现代新药发现技术的发展,也离不开生物信息学、系统生物学、网络生物学、计算生物学等相关学科的基础理论和研究技术的发展。可以说,网络药理学是生命科学发展到系统生物学阶段的产物,是生物学、医学、计算科学、生物信息学等多学科基本理论和研究技术综合集成的结果。

近年来,网络药理学研究在国内有了起步,李学军^[4]、周文霞^[5]等进行了介绍,李学军还出版了专著——《多靶点药物研究及应用》^[6]。那么,网络药理学与全麻原理研究的关系是什么?下面谈谈个人的认识。

李学军在《多靶点药物研究及应用》的“前言”中写到:“多靶点药物治疗应该包括联合用药、多组分药物(复方药物)和真正意义的多靶点药物(单药多靶点)三种方式”。而全身麻醉药就是真正意义的单药多靶点药物!

全身麻醉药对很多系统、器官、组织均有广泛及深刻的影响,可使机体迅速由清醒转为麻醉状态,无痛、睡眠、遗忘、肌松、意识障碍、反应迟钝……。这说明机体这个“网络”发生了巨大变化。麻醉药作用消失后,机体这一“网络”恢复了正常。

全麻原理主要指全麻药对中枢神经系统的作用机制。人们对全身麻醉药的中枢作