

当代麻醉药理学丛书

总主编 杭燕南 罗爱伦 吴新民

BASIC PRINCIPLE OF ANESTHETIC PHARMACOLOGY

麻醉药理基础

主编◎ 于布为 杭燕南

兴界图书出版公司

当代麻醉药理学丛书

总主编 杭燕南 罗爱伦 吴新民

BASIC PRINCIPLE OF ANESTHETIC PHARMACOLOGY

麻醉药理基础

常州大学图书馆
藏书章

主编◎于布为 杭燕南

世界图书出版公司

图书在版编目(CIP)数据

麻醉药理基础/于布为,杭燕南主编. —上海:
上海世界图书出版公司,2017.1
ISBN 978-7-5192-2196-6

I. ①麻… II. ①于…②杭… III. ①麻醉学—药理
学 IV. ①R971

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 280106 号

责任编辑:胡 青

装帧设计:石志春

麻醉药理基础

主编 于布为 杭燕南

上海世界图书出版公司 出版发行

上海市广中路 88 号 9-10 楼

邮政编码 200083

杭州恒力通印务有限公司印刷

如发现印装质量问题,请与印刷厂联系

(质检科电话:0571-88914359)

各地新华书店经销

开本:787×1092 1/16 印张:26.5 字数:530 000

2017 年 1 月第 1 版 2017 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5192-2196-6/R·399

定价:170.00 元

<http://www.wpcsh.com>

总 主 编 杭燕南 罗爱伦 吴新民
总副主编 黄宇光 王祥瑞 于布为
审 校 孙大金 庄心良(按姓氏拼音排序)

分册主编

第一分册	麻醉药理基础	于布为	杭燕南	
第二分册	静脉麻醉药	叶铁虎	罗爱伦	
第三分册	吸入麻醉药	王祥瑞	俞卫锋	杭燕南
第四分册	肌肉松弛药	闻大翔	欧阳葆怡	杭燕南
第五分册	局部麻醉药	李士通	庄心良	
第六分册	疼痛治疗药	黄宇光	罗爱伦	
第七分册	围术期液体治疗	薛张纲	江 伟	蒋 豪
第八分册	围术期心血管治疗药	杭燕南	邓小明	王祥瑞

主编助理 周仁龙 张马忠

编写人员

主 编 于布为 杭燕南

副主编 张马忠 罗 艳

参编人员(排名不分先后)

上海交通大学医学院附属瑞金医院

上海交通大学医学院附属仁济医院

复旦大学附属中山医院

上海交通大学附属胸科医院

上海交通大学附属第一人民医院

第二军医大学附属东方肝胆外科医院

第二军医大学附属长海医院

上海东方医院

南京军区总医院

北京大学附属第一医院

首都医科大学附属天坛医院

徐州医学院

华中科技大学附属协和医院

中南大学附属湘雅医院

中山大学附属第一医院

于布为 彭章龙 罗 艳

薛庆生 尤胜武 宋小星

杭燕南 王祥瑞 张马忠

黄贞玲 应 隽 宋蕴安

薛张纲

徐美英 邱郁薇

李士通 周雅春

俞卫锋

邓小明 范晓华

王新华 范颖晖

徐建国 朱 娟

吴新民 张熙哲

王保国 王立新

戴体俊 印晓星

姚尚龙 尚 游

郭曲练 阳红卫

黄文起

秘 书

罗 艳(兼)

编写说明

上海交通大学医学院附属仁济医院、北京大学第一附属医院和中国医学科学院北京协和医院都是国家药物试验基地,均建立了麻醉药理研究室或实验室,也都是麻醉学博士和硕士研究生的培养基地。多年来,3家医院开展了许多麻醉药理的基础和临床研究,培养了数十名博士和硕士研究生,发表了大量麻醉药理方面的论文。

2004年底,上海交通大学医学院附属仁济医院首先提出编写一本《肌肉松弛药》,得到了吴新民教授和庄心良教授的支持。在这基础上,2005年提出编写《当代麻醉药理学丛书》,杭燕南教授与黄宇光教授不谋而合,罗爱伦教授表示全力支持和合作。上海世界图书出版公司已同意出版《当代麻醉药理学丛书》。

《当代麻醉药理学丛书》得到学术造诣很深的诸多教授的支持,全书分为8部分册:(1)麻醉药理基础(于布为);(2)静脉麻醉药(叶铁虎);(3)吸入麻醉药(王祥瑞);(4)肌肉松弛药(闻大翔);(5)局部麻醉药(李士通);(6)疼痛治疗药(黄宇光);(7)围术期液体治疗(薛张纲);(8)围术期心血管治疗药(杭燕南)。汇编工作汇聚了北京、上海、广州、沈阳、武汉、浙江等地的专家、教授、学者,他们具有扎实的理论基础、高超的学术水平以及丰富的临床经验,并以严谨的学术态度,经过反复修改,完成编写工作。《当代麻醉药理学丛书》由德高望重的孙大金教授和庄心良教授审阅,由上海交通大学医学院附属仁济医院、北京大学第一附属医院、中国医学科学院北京协和医院麻醉科同仁协作完成,并得到上海世界图书出版公司的支持,在此表示衷心感谢。

我国麻醉医学、疼痛和重症监护治疗医学正在迅速发展,麻醉药及急救与心血管用药日益增多,进口药与国产药争相媲美。临床麻醉如何正确选择药物?如何合理用药?必须了解和熟悉药物的药代动力学及药效动力学,了解和熟悉药物的相互作用与个体差异,甚至应懂得药物经济学和药物的性价比,这样才能做到正确用药和合理用药。麻醉科和ICU用药,多数通过静脉途径,也有经椎管内用药,万一失误,容易发生不良反应,甚至造成严重后果。因此,正确的用药方法与途径也至关重要。我们希望《当代麻醉药理学丛书》对推进与指导临床麻醉和ICU医师正确、合理地用药发挥重要作用。

《当代麻醉药理学丛书》将陆续以分册形式再版,2016年底全部完成,最终将出版合订精装本《当代麻醉药理学》。本丛书虽然经过几十位教授、专家的努力,书中也难免有不当和错误之处,敬请读者批评指正。

杭燕南 罗爱伦 吴新民

2016年3月

前 言

麻醉学与药理学有着密切的联系。我国著名的麻醉学创始人之一,德高望重的吴珏教授,曾是麻醉学教研室主任和药理学教研室主任,他是一位名符其实的麻醉学家和药理学家。因此,麻醉医师应具有丰富的药理学知识,应用药代动力学和药效动力学的原理,指导麻醉和围术期合理用药。麻醉学的研究生们,更应努力学习药理的基础知识,用药理学的理论指导实验和临床研究工作。

《麻醉药理基础》共分 22 章,包括结合麻醉学的药代动力学和药效动力学,麻醉药物的相互作用以及麻醉药与呼吸、心血管、血液等全身各系统的关系。还有受体学说、离子通道学说及基因学等基础理论以及麻醉药物经济学、麻醉药的临床药理试验和伦理学等。《麻醉药理基础》既有药理学的基础理论,又有与临床麻醉紧密结合的药理学知识。内容新颖,反映时代进展。为从事麻醉药理学理论教学、麻醉专业的本科生和研究生以及临床麻醉和外科 ICU 医师提供有价值的参考资料。

本书的编写得到了近 20 多位资深全国麻醉学专家的大力支持,其中多数是博士和硕士研究生导师,也有从事麻醉药理教学的教授,他们历经三年多时间的辛勤耕耘,《麻醉药理基础》终于和读者见面了。我们感到非常高兴,我们殷切希望本书能为广大临床麻醉医生,以及进行基础和临床研究的老师和研究生们提供麻醉药理相关的理论和提供有价值的临床合理用药参考。由于《麻醉药理基础》具有相对独立性,为了保持其完整性,可能部分内容与当代麻醉药理丛书的分册存在一些重复,特此说明。此外,书中可能有错误或不足之处,诚请广大读者批评、指正。

最后,衷心感谢上海世界图书出版公司对本书出版和发行的大力支持,衷心感谢在全书的编写和审阅工作中倾注了大量心血的教授和专家。

于布为 杭燕南

2016 年 1 月

目 录

第 1 章 绪论	1
第一节 药理学的基本概念	1
第二节 麻醉药理学的特点	3
第三节 麻醉药理学的发展和展望	6
第 2 章 药物效应动力学	8
第一节 药物的基本作用	8
第二节 麻醉药物的不良反应	9
第三节 药物作用的构效、时效和量效关系	18
第四节 药物的作用机制	24
第五节 药物的相互作用	26
第六节 关于 MAC 的几个问题	31
第 3 章 药物代谢动力学	35
第一节 药物代谢动力学概述	35
第二节 药物的体内过程	36
第三节 药代学的基本概念	44
第四节 一室模型	49
第五节 二室模型	56
第六节 三室模型	60
第七节 药代学-药效学结合模型	64
第八节 靶控输注系统	71
第 4 章 药物作用的受体理论	76
第一节 受体学说的发展	76
第二节 受体的基本概念	77
第三节 受体类型	78
第四节 受体动力学	81

第五节 第二信使	85
第六节 受体的调节	85
第七节 受体的若干进展	85
第5章 药物作用的离子通道学说	88
第一节 离子通道	88
第二节 离子通道与药物作用	96
第6章 药物的生物转化原理	106
第一节 生物转化过程	106
第二节 药物生物转化的必要性	107
第三节 生物转化反应的部位	107
第四节 微粒体氧化酶系统与 I 相反应	108
第五节 II 相反应	111
第六节 药物代谢与临床相关性	112
第7章 药物基因学	117
第一节 药物基因学的概念和意义	117
第二节 药物基因学的研究内容	118
第三节 药物基因学的应用	121
第四节 药物基因学的新进展	124
第五节 麻醉镇痛药的药物基因学	125
第8章 麻醉药物经济学	131
第一节 成本和效益	132
第二节 经济分析的方法	137
第9章 影响药物效应的因素	145
第一节 药物方面的因素	145
第二节 机体方面的因素	148
第三节 环境条件方面的因素	154
第10章 药物依赖性	157
第一节 药物耐受性与依赖性	157
第二节 药物依赖性潜力的实验评估	158
第三节 阿片类药物依赖及治疗	160
第四节 其他药物依赖	169
第11章 围手术期的药物相互作用	172
第一节 药物相互作用的机制	172
第二节 麻醉药的相互作用	179

第三节 围术期常用药物的相互作用	184
第 12 章 药物与中枢神经系统功能	196
第一节 麻醉药物对突触传递的影响	196
第二节 全身麻醉药物对于学习记忆功能的影响	201
第三节 麻醉药物对脑血流和脑代谢的影响	205
第 13 章 药物与自主神经功能	210
第一节 自主神经系统的解剖	210
第二节 自主神经系统的生理	212
第三节 麻醉药对自主神经系统功能的影响	216
第四节 常用肾上腺素能受体激动药和阻滞药	219
第五节 常用的胆碱能药物	226
第 14 章 麻醉药与心血管功能	233
第一节 心血管生理功能	233
第二节 评价药物作用的心血管功能指标	260
第三节 麻醉药与围术期用药对心血管功能的影响	265
第 15 章 麻醉药与呼吸功能	271
第一节 呼吸生理	271
第二节 呼吸功能监测	274
第三节 麻醉药对呼吸功能的影响	281
第 16 章 药物与肝功能	288
第一节 肝脏在药物代谢中的作用	288
第二节 麻醉对肝血流及肝氧供氧耗的影响	294
第三节 吸入麻醉药与肝功能	296
第四节 静脉麻醉药与肝功能	303
第五节 肌肉松弛药与肝功能	304
第 17 章 药物与肾功能	309
第一节 麻醉药物对肾功能的影响	309
第二节 围术期麻醉处理对肾功能的影响	317
第三节 肾功能不全与麻醉用药	318
第 18 章 药物与内分泌功能	324
第一节 内分泌系统的生理功能	324
第二节 麻醉药物对内分泌功能的影响	331
第三节 内分泌功能对麻醉的影响	333

第1章 绪论

中国的医药古书曾有记载,医学鼻祖华佗曾使用麻沸散使患者神志消失,进行手术,但相关配方等未能继承而失传。美国 Morton 医生于 1846 年,在麻省总医院公开示范乙醚麻醉获得成功,从此,开创了现代麻醉的新纪元。1996 年在澳大利亚悉尼召开的第 11 届世界麻醉医师学术会议上,通过讨论确认现代麻醉学的发展史为 150 年。

与世界一些发达国家的麻醉发展相比,我国现代麻醉学起步较晚,发展也缓慢,虽然近 20 年来已有长足进步,但还存在一定的差距。麻醉药物作为麻醉实施的重要组成部分,每一个麻醉药物的问世,均对麻醉的有关理论和方法产生一定的影响。虽然有些药物随着历史的变迁而退出麻醉舞台,但回顾麻醉药物的发展简史,依然可以看到麻醉学一路走来的缩影,并显示麻醉药理学对麻醉学发展的重要作用。

第一节 药理学的基本概念

药理学是一门为临床合理用药,防治疾病提供基本理论的医学基础学科,是药物学与临床医学的桥梁。研究主要包括药物与机体(包括病原体)相互作用的规律及其原理。一方面研究在药物影响下机体细胞功能如何发生变化,称为药物效应动力学,简称药效学(pharmacodynamics, PD);另一方面研究药物本身在体内的过程,即机体如何对药物进行处理,称为药物代谢动力学,简称药代学(pharmacokinetics, PK)。药理学科的任务就是要为阐明药物作用机制、改善药物质量、提高药物疗效、开发新药、发现药物新用途并为探索细胞生理生化及病理过程提供实验资料。近年来逐渐发展而设立的临床药理学是以临床患者为研究和服务对象的应用科学,其任务是将药理学基本理论转化为临床用药技术,即将药理效应转化为实际疗效,是基础药理学的后继部分。

药代学主要是定量研究机体在药物体内的动态变化(如吸收、分布、代谢、排泄)。大多数药物的治疗作用、不良反应的强度、作用时间与药物的体内过程密切相关。调节给药剂量(或血药浓度)应该既要达到用药目的,又要尽可能减少或避免不良反应。药代学研究通过概括生

物体样本药量与时间的函数关系,建立数学模型,并确定有关参数,用数学语言定量并概括地描述药物体内过程的动态规律。根据该数学模型可以模拟、探讨并预报生物体药量(或血药浓度)变化的规律,从而指导合理用药、设计和优选给药方案,为临床用药提供确切而科学的依据。

目前药代学研究主要是以房室模型为基础,将机体假想为一个开放的多房室模型体,并且其中一个室为药物作用位点(效应室)。虽然该模型存在很多的不足,但在解释和研究药物的药代学过程中,房室模型是个极好的工具。

在研究药代学过程中生物利用度(bioavailability),表观分布容积(apparent volume of distribution),清除率(clearance, CL),消除半衰期(elimination half-life)等概念常常是决定一个药物性质重要的参数。描记血药浓度与时间关系的药物代谢曲线则可以形象地反映药物吸收和分布的快慢,吸收的量,维持疗效的时间,体内蓄积程度等。

药效学主要研究药物对机体作用的规律,以阐明药物的效应、作用原理、治疗作用和不良反应等。药物对机体的作用是通过影响机体组织生理、生化功能而实现的。由于药物理化性质不同,不同组织器官细胞的生化特点不同,某些药物对一些组织器官有作用,对另外一些器官组织无明显的作用,这种性质称为药物的选择性(selectivity)。药物的选择性大多有剂量依赖性,即在一定剂量范围内表现出选择性,剂量增加到一定程度,药物的选择性则不复存在。用药的目的在于防治疾病,凡能达到防治效果的药物作用称为治疗作用。不符合用药目的的,给患者带来痛苦的反应称为不良反应(adverse reaction)。不良反应包括副反应、毒性反应(toxic reaction)、后遗反应(residual effect)、变态反应(allergic reaction)、类过敏反应(anaphylactoid reaction)及特异质反应(idiosyncratic reaction)等。

药效学中描述药物剂量与效应的量-效曲线是重要的药物特征,曲线可以给出效价强度(potency)、最大效能(maximal efficacy)、斜率(slope)及生物学差异信息。

传统的药代学与药效学都是以人的整体作为研究的对象,但药物进入体内发挥作用,转换并排出人体的过程受到很多因素的影响。因此,在了解药物对整体的作用后,还需要深入了解药物分子体内具体作用的地方,也就是药物在体内的受体。

受体这一概念是早在 1878 年由 Langley 提出的。受体主要分布在细胞膜的表面,能与不同的作用分子相结合,从而引起生物学效应。目前已知受体可分为离子通道受体、G 蛋白耦合受体、多肽激素受体、甾体激素受体等类型。

药物与受体相互作用更是阐明了药物在体内具体作用的情况,据此药物对某一受体作用分为是激动剂或是拮抗剂。受体在识别相应药物配体并与之结合后,经细胞内第二信使(second messenger)将获得的信息增强、分化、整合并传递给效应机制,从而发挥其特定的生理、药理效应。最早发现的第二信使是环磷腺苷(cAMP),目前已经知道还有许多其他物质参与了信息转导,包括 G 蛋白,肌醇磷脂等,这是一个非常复杂的系统。

随着分子生物学和基因学的发展,人们发现相同剂量的药物应用在类似人群中,会出

现不同的血药浓度;而相同的血药浓度在不同患者体内的药效也不同。这种药物反应差异主要取决于遗传因素,包括编码药物代谢酶、转运蛋白或药物靶蛋白(受体)在内的基因都存在遗传多态性,对药物代谢和处置等都会有明显的影响,所以药物总的药理作用是由多基因控制的。由此开辟了药物研究的新领域——药物基因组学(Pharmacogenomics)。这一新兴领域,主要阐明药物代谢,药物转运和药物靶分子的基因多态性与药物不良反应之间的关系。药物基因组学也是研究基因变异所致的不同患者对药物不同的反应,并在此基础上寻找新的药物或新的用药方法。它可以提高药物的疗效与安全性,还可以指导临床用药。

任何药物都是把“双刃剑”,目前对于多数药物的作用机理,还是知之甚少,就已经掌握的有关药物的药代药效学特点和作用受体情况,在使用具体药物时也应个体化综合考虑,反复权衡利弊。

第二节 麻醉药理学的特点

随着制药技术的发展和药物研究的深入,不断有各种麻醉药物问世,可以说麻醉药理学的发展也就是麻醉学本身的进步。

麻醉药理学的任务是:阐明麻醉实践过程中应用各种药物的效应,这些药物在特定条件下的体内转运和转化规律,不良反应的强度、性质及药物相互作用,并对新问世的药物作出科学的评价等,从而为从事临床麻醉工作奠定基础。

麻醉实践中首先需要保证患者能够耐受手术,不仅要无痛,而且还要解决围术期其他问题,如焦虑、紧张、恐惧等。因此有学者将患者安静,肌肉松弛,手术无痛及减轻机体应激反应作为经典的全身麻醉四大要素。另一方面,随着局部麻醉技术的提高,超声、神经刺激仪的问世,局部麻醉也向着更精确、更有效的方向发展,对局麻药物也提出更高的要求。

然而,全身麻醉药物或局部麻醉药物,多数通过静脉或吸入给药途径,药物毒性较大,个体差异也很大,对患者生命体征的影响迅速,这就要求麻醉医生对所用麻醉药物的药理学不仅应该熟悉,更要掌握各自特点,严格按需使用,尽可能用最少品种,最小剂量达到麻醉要求。

麻醉医生不仅要“麻”倒患者,还要监护和管理围术期患者,及时处理围术期生命体征的异常,特别是那些已存在系统疾病的患者。因此,除了麻醉药物,各种内科、儿科等其他科的药物,也要尽可能的熟悉,特别是心血管药物,由于心血管疾病的特点,更应良好的驾驭,必须精心用药调控心血管功能,惟有这样,才能制定用药方案,合理选择药物,保障围术期患者安全。

临床麻醉医师要做到正确选药和合理用药,必须掌握药效动力学和药代动力学的原则,掌握适应证和禁忌证,恰当的药物剂量和使用方法,严格控制个体化用药方案,以最大可能减少不良反应和并发症发生。

麻醉药理基础

根据种类简要介绍各类麻醉药物发明,让我们一起回顾麻醉药物的发展历程,表 1-1。具体药物性质和使用,在本系列各书中会逐个介绍。

表 1-1 吸入麻醉药

吸入麻醉药	时间(年)	合成或其成就
乙醚(ether)	1540	Valerius Cordus 首先制成
	1540	Paracelsus 用混有乙醚的饲料使家禽入睡并安全醒来
	1842	Crawford W. Long 和 William E. Clark 用于临床
	1846	William T. G. Morton 公开演示乙醚麻醉
	19 世纪 60 年代早期	成为经典的全身麻醉药
氧化亚氮(N_2O)	1772	Joseph Priestley 制成 N_2O
	1799	Humphry Davy 首次提出 N_2O 含有镇痛成分
	1844	Horace Wells 首先用于临床麻醉
氯仿(chloroform)	1831	Von Leibig 等制成
	1847	Holmes Coote 首先使用
	1847	James Simpson 用于分娩镇痛
氟烷(halothane)	1951	Sukling 制成
	1956	应用于临床
甲氧氟烷(methoxyflurane)	1956	Artusio, Van Poznak 制成
	1959	应用于临床
安氟醚(enflurane)	1963	Terrell 制成
	1970	应用于临床
异氟烷(isoflurane)	1965	Terrell 制成
	1979	应用于临床
七氟醚(sevoflurane)	1968	Regan 制成
	1984	池田和之 Ikeda 第一个用于临床
地氟醚(desflurane)	1960	Terrell 制成
	1990	应用于临床

表 1-2 静脉麻醉药

药物	时间(年)	合成或使用者及其成就
硫喷妥钠(thiopental)	1934	Lundy 首次使用
甲己炔巴比妥(methohexital)	1957	Lilly 研究实验室
氯胺酮(ketamine)	1962	Stevens 合成
	1965	Corssen 临床应用
依托咪酯(etomidate)	1964	Godefroi 合成
	1974	Doenicke 临床应用
地西洋(diazepam)	1960	合成 Storner
	1965	静脉麻醉
咪达唑仑(midazolam)	1976	Fryer 合成
氯羟地西洋 lorazepam)	1971	Andreson
丙泊酚(propofol)	1970	GlenICI 合成
	1977	Kay 临床研究
	1989	通过 FDA
左旋氯胺酮(s-ketamine)	1999	临床研究

表 1-3 麻醉性镇痛药

药物	时间(年)	合成者或使用者
吗啡(morphine)	1803	Serturner 从阿片中分离出来
哌替啶(pethidine)	1939	合成
芬太尼(fentanyl)	1959	Janssen 合成
舒芬太尼(sufentanil)	1974	Janssen 合成
阿芬太尼(alfentanil)	1976	Janssen 合成
瑞芬太尼(remifentanil)	1991	葛兰素公司

表 1-4 局部麻醉药

药物	时间(年)	合成或使用者及其成就
可卡因(cocaine)	1860	Niemann 提纯及命名
	1884	Koller 首先临床应用于表面麻醉
		Halsted 首先临床应用于神经阻滞
普鲁卡因(procaine)	1904	Einhorn 合成
	1905	Braun 应用于临床
辛可卡因(cinchocaine)	1925	Meischer 合成
	1930	Uhlmann 应用于临床
邦妥卡因(pontocaine)	1932	应用于临床
利多卡因(lidocaine)	1943	Löfgren 和 Lundqvist 合成
	1947	Gordh 应用于临床
甲哌卡因(mepivacaine)	1956	Ekenstam 和 Egner 合成
	1957	Dhunér 应用于临床
丙胺卡因(prilocaine)	1959	Lofgren 和 Tegner 合成
	1960	Wiedling 应用于临床
布比卡因(bupivacaine)	1957	Ekenstam 合成
	1963	Widman 和 Telivuo 应用于临床
依替卡因(etidocaine)	1971	Takman 合成
	1972	Lund 应用于临床
罗哌卡因(ropivacaine)	1957	Ekenstam 合成
	1997	应用于临床
左旋布比卡因(levobupivacain)	1993	Majoit 报告心肌毒性小,用于臂丛神经阻滞
	1998	Cox 用于臂丛神经阻滞

表 1-5 肌肉松弛药

肌肉松弛药	合成或使用年份
琥珀酰胆碱(succinylcholine)	1948 年合成
	1952 年应用于临床
加拉碘铵(gallamine)	1947 年
潘库溴铵(pancuronium)	1967 年 Baird 和 Reid 首次用于临床
哌库溴铵(pipecuronium)	1980 年
维库溴铵(vecuronium)	1980 年
阿曲库铵(atricurium)	1982 年

续表

肌肉松弛药	合成或使用年份
米伐氯铵(mivacurium)	1988 年研制出 1992 年用于临床
罗库溴铵(rocuronium)	1989 年研制出 1994 年用于临床
杜什氯铵(doxacurium)	1991 年
顺式阿曲库铵(cis-atricurium)	1994 年研制 1996 年用于临床
瑞库溴铵(rapacuronium)	1999 年研制出 2001 年停止临床应用

第三节 麻醉药理学的发展和展望

美国食品及药物管理局(FDA)自 1999 年至今尚无新药被批准。是否现有麻醉药物已经可以满足临床需求呢? 答案是否定的! 回顾已有的药物还存在着一定的问题。

尽管采用各种方法,但丙泊酚的注射痛仍然存在。丙泊酚用于儿童可能引起酸中毒和多器官损伤。硫喷妥钠由于体内的蓄积作用不适宜应用于麻醉维持。依托咪酯用于麻醉诱导时可能引起肌颤搐,而用于麻醉维持时会导致肾上腺功能受抑。

而目前常用的镇痛药物中阿片类药物可引起呼吸抑制、肠梗阻、镇静、皮肤瘙痒、尿潴留、潜在的成瘾性等不良反应。氯胺酮易引发精神系统症状。非选择性的非甾体类抗炎药可增加出血的风险,但选择性的非甾体类抗炎药则可能导致血栓形成。

肌肉松弛药中,我们至今仍未发现能够替代琥珀酰胆碱的药物。

正是由于诸多不尽如人意之处,药物研究机构也在进行努力寻求更好的药物。

许多公司都致力于研究丙泊酚的替代剂型,通过改变丙泊酚剂型或分子结构以减少其存在的不良反应。也有致力于全新的镇静药物。

在肌松药的发展过程中,最令人兴奋的事件是选择性拮抗剂 sugammadex 的出现,与其名称一样,它的成分也是相当新颖的。GW280430A 作为一种非对称性的混合氯代富马酸盐是一种全新结构的肌松药,是迄今为止的非去极化肌松剂中最接近、最可能替代琥珀酰胆碱的药物。

阿片类药物除了研究新的药物外,剂型的改变也是重要研究方向,其中芬太尼透皮贴剂(多瑞吉)是已上市的最成功的镇痛药物之一。美国食品及药物管理局新近批准了两种药物 alvimopan 和 methylnaltrexone,可以防止由于阿片类药物导致的肠梗阻。

通过医学、药学研究者的共同努力,相信性能更稳定、疗效个体差异性更小、不良反应更少的麻醉药物会不断问世,从而更好地服务于临床麻醉。近 10 多年来,我国民族制药工

业有较快发展,仿制了不少麻醉药、肌松药,如咪达唑仑、丙泊酚、罗哌卡因、左旋布比卡因和右旋美托咪啶……同时进行了按 GCP 规定的临床药理试验和多中心临床研究。由于新药研制资金投入较多,周期较长,还涉及伦理问题,因此近年国内外新药问世较少。但我们相信,通过制药科研人员和临床麻醉医师的不懈努力,麻醉药一定会不断改进和更新,麻醉药理学也会继续提高,并将进一步促进麻醉学的发展。

(于布为 杭燕南)

参考文献

- 1 杭燕南,庄心良,蒋豪.当代麻醉学.上海:上海科技文献出版社,2002:1~14.
- 2 庄心良,曾因明,陈伯玺.现代麻醉学.北京:人民卫生出版社,2003:1~17.
- 3 Miller RD. Anesthesia, 6th ed. Philadelphia Churchill Livingstone, 2005:1~45.
- 4 Evers AS, Maze M ed. Clinical Anesthetic Pharmacology. Churchill Livingstone, 2005:1~20.
- 5 Shafer SL. The future of anesthetic pharmacology. IARS Review Course Lectures, 2007:69~84.
- 6 Morgan GE. Clinical Anesthesiology, 4th ed. McGraw-Hill Inc, 2006:1~17.
- 7 Jaffe RA, Samuels SZ. Anesthesiologist's Manual of Surgical Procedures. Lippincott Williams & Wilkins Inc, 2004:1413~1428.
- 8 李家泰.临床药理学.北京:人民卫生出版社,2007:1~22.