

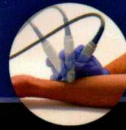
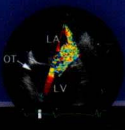
中华医学会麻醉学分会推荐读物

原著 Ronald D. Miller Neal H. Cohen Lars I. Eriksson
Lee A. Fleisher Jeanine P. Wiener-Kronish William L. Young

米勒麻醉学

MILLER'S ANESTHESIA

(简装版)



主译 邓小明 曾因明 黄宇光
副主译 李文志 姚尚龙 古妙宁 王国林

第8版
第2卷

ELSEVIER



北京大学医学出版社

中华医学会麻醉学分会推荐读物

Miller's Anesthesia
米勒麻醉学

(简装版)

原著主编 Ronald D. Miller

原著副主编 Neal H. Cohen

Lars I. Eriksson Lee A. Fleisher

Jeanine P. Wiener-Kronish William L. Young

主译 邓小明 曾因明 黄宇光

副主译 李文志 姚尚龙 古妙宁 王国林

第8版

第2卷

北京大学医学出版社

MILE MAZUIXUE (DI 8 BAN)

图书在版编目 (CIP) 数据

米勒麻醉学：第8版：简装版 / (美) 米勒 (Miller)

原著：邓小明，曾因明，黄宇光主译。—北京：北京大学医学出版社，2017.9

书名原文：Miller's Anesthesia

ISBN 978-7-5659-1586-4

I. ①米… II. ①米… ②邓… ③曾… ④黄… III. ①麻醉学 IV. ①R614

中国版本图书馆CIP数据核字 (2017) 第071691号

北京市版权局著作权合同登记号：图字：01-2016-2813

ELSEVIER

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200; Fax: (65) 6733-1817

Miller's Anesthesia, 8/E

Ronald D. Miller

Copyright © 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

ISBN-13: 9780702052835

This translation of Miller's Anesthesia, 8/E by Ronald D. Miller, Neal H. Cohen, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher, Jeanine P. Wiener-Kronish and William L. Young was undertaken by Peking University Medical Press and is published by arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

Miller's Anesthesia, 8/E by Ronald D. Miller, Neal H. Cohen, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher, Jeanine P. Wiener-Kronish and William L. Young 由北京大学医学出版社进行翻译，并根据北京大学医学出版社与爱思唯尔（新加坡）私人有限公司的协议约定出版。

《米勒麻醉学》(第8版) (邓小明 曾因明 黄宇光 译)

ISBN: 978-7-5659-1586-4

Copyright © 2017 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Peking University Medical Press.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier (Singapore) Pte Ltd. Details on how to seek permission, further information about the Elsevier's permissions policies and arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at our website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Peking University Medical Press (other than as may be noted herein).

注意

本译本由 Elsevier (Singapore) Pte Ltd 和北京大学医学出版社完成。相关从业及研究人员必须凭借其自身经验和知识对文中描述的信息数据、方法策略、搭配组合、实验操作进行评估和使用。由于医学科学发展迅速，临床诊断和给药剂量尤其需要经过独立验证。在法律允许的最大范围内，爱思唯尔、译文的原作者、原文编辑及原文内容提供者均不对译文或因产品责任、疏忽或其他操作造成的人身及/或财产伤害及/或损失承担责任，亦不对由于使用文中提到的方法、产品、说明或思想而导致的人身及/或财产伤害及/或损失承担责任。

Published in China by Peking University Medical Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

米勒麻醉学 (第8版) (简装版) (第2卷)

主 译：邓小明 曾因明 黄宇光

出版发行：北京大学医学出版社

地 址：(100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话：发行部 010-82802230；图书邮购 010-82802495

网 址：<http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷：北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销：新华书店

策划编辑：王智敏

责任编辑：高 瑾 王智敏 责任校对：金彤文 责任印制：李 啸

开 本：710 mm × 1000 mm 1/16 印张：190.75 插页：28 字数：6575 千字

版 次：2017 年 9 月第 1 版 2017 年 9 月第 1 次印刷

书 号：ISBN 978-7-5659-1586-4

定 价：660.00 元 (全套定价)

版权所有，违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

目 录

第 1 卷

第一部分 绪 论

第 1 章 现代麻醉实践的范畴	2
第 2 章 国际麻醉概况、实践及法律问题	9
第 3 章 围术期管理	44
第 4 章 手术室管理	51
第 5 章 医学信息学	68
第 6 章 质量改进与患者安全	81
第 7 章 人员绩效与患者安全	99
第 8 章 患者模拟	152
第 9 章 麻醉学教育	190

第 10 章 麻醉管理中的伦理学问题	210
-----------------------	-----

第 11 章 美国麻醉中的法律问题	227
----------------------	-----

第 12 章 麻醉管理模式	242
------------------	-----

第二部分 麻醉生理学

第 13 章 意识、记忆和麻醉	254
--------------------	-----

第 14 章 睡眠医学	272
----------------	-----

第 15 章 麻醉与围术期神经毒性	295
----------------------	-----

第 16 章 自主神经系统	311
------------------	-----

第 17 章 脑生理学和麻醉药物的影响	349
------------------------	-----

第 18 章 神经肌肉生理学与药理学	379
-----------------------	-----

第 19 章 呼吸生理学与病理生理学	399	第 31 章 阿片类镇痛药	779
第 20 章 心脏生理学	426	第 32 章 非阿片类镇痛药	826
第 21 章 胃肠道生理学和病理生理学	443	第 33 章 静脉药物输注系统	830
第 22 章 肝生理学与病理生理学	468	第 34 章 神经肌肉阻滞药药理学	865
第 23 章 肾生理学、病理生理学和药理学	490	第 35 章 神经肌肉阻滞作用的拮抗	898
第 2 卷		第 36 章 局部麻醉药	928
第三部分 麻醉药理学		第四部分 麻醉管理	
第 24 章 药理学的基本原则	532	第 37 章 麻醉风险	954
第 25 章 吸入麻醉药：作用机制	555	第 38 章 术前评估	980
第 26 章 吸入麻醉药的药动学：摄取、 分布、代谢和毒性	577	第 39 章 合并症的麻醉评估	1043
第 27 章 吸入麻醉药：肺脏药理学	606	第 40 章 补充和替代疗法对麻醉的影响	1107
第 28 章 吸入麻醉药：心血管药理学	637	第 41 章 患者体位及其相关风险	1119
第 29 章 吸入麻醉药：给药系统	678	第 3 卷	
第 30 章 静脉麻醉药	740	第 42 章 神经肌肉疾病和其他遗传性疾病	1143

第 43 章		
恶性高热和肌肉相关疾病	1161	
第 44 章		
监护仪的基本原理	1186	
第 45 章		
心血管监测	1217	
第 46 章		
围术期超声心动图	1259	
第 47 章		
心电图、围术期心肌缺血与心肌梗死	1290	
第 48 章		
植入式心脏脉冲发生器：起搏器和心脏复律除颤器	1320	
第 49 章		
神经学监测	1347	
第 50 章		
全身麻醉与镇静期间的脑状态监测	1379	
第 51 章		
呼吸功能监测	1393	
第 52 章		
肾功能监测	1428	
第 53 章		
神经肌肉监测	1451	
第 54 章		
温度调节与监测	1467	
第 55 章		
成人气道管理	1489	
第 56 章		
椎管内麻醉	1521	

第 57 章		
周围神经阻滞	1553	
第 58 章		
超声引导的区域麻醉	1581	
第 59 章		
围术期液体及电解质治疗	1595	
第 60 章		
围术期酸碱平衡	1636	
第 61 章		
患者血液管理：输血疗法	1655	
第 62 章		
患者血液管理：凝血	1690	
第 63 章		
患者血液管理：自体输血、重组因子 VIIa 治疗和血液利用	1703	

第 4 卷

第五部分 成人亚专业麻醉管理

第 64 章		
麻醉与慢性疼痛的治疗	1718	
第 65 章		
姑息医学	1737	
第 66 章		
胸外科手术的麻醉	1759	
第 67 章		
心脏外科手术的麻醉	1819	
第 68 章		
心律失常治疗中的麻醉处理	1900	

第 69 章		
血管外科手术的麻醉	1909	
第 70 章		
神经外科手术的麻醉	1959	
第 71 章		
减重手术的麻醉	1996	
第 72 章		
肾和泌尿生殖系统的麻醉	2011	
第 73 章		
麻醉与肝胆系统	2036	
第 74 章		
腹部器官移植麻醉	2053	
第 75 章		
器官获取的麻醉	2078	
第 76 章		
脑死亡	2092	
第 77 章		
产科麻醉	2110	
第 78 章		
胎儿手术及其他胎儿治疗的麻醉	2137	
第 79 章		
矫形外科手术的麻醉	2161	
第 80 章		
老年患者的麻醉	2180	
第 81 章		
创伤麻醉	2194	
第 82 章		
麻醉、院前急救与创伤救治	2228	
第 83 章		
麻醉从业人员在自然灾害和人为灾害救援中的作用	2245	
第 84 章		
眼科手术的麻醉	2276	
第 85 章		
耳、鼻、喉科手术的麻醉	2286	
第 86 章		
麻醉机器人的管理	2310	
第 87 章		
机器人手术的麻醉	2335	
第 88 章		
激光手术的麻醉	2350	
第 5 卷		
第 89 章		
日间（门诊患者）手术的麻醉	2363	
第 90 章		
非手术室内的麻醉	2392	
第 91 章		
极端环境（高压、低压和太空）中的临床治疗	2417	
第六部分		
儿科麻醉		
第 92 章		
小儿区域麻醉	2446	
第 93 章		
小儿麻醉	2492	

第 94 章	
小儿心脏手术麻醉	2530

第 95 章	
小儿与新生儿重症监护治疗	2578

第七部分 术后治疗

第 96 章	
麻醉后监护病房	2642

第 97 章	
术后恶心呕吐	2662

第 98 章	
急性术后疼痛	2688

第 99 章	
手术和麻醉引起的认知功能障碍和其他长期并发症	2709

第 100 章	
术后失明	2720

第八部分 危重症医学

第 101 章	
危重症麻醉学	2738

第 102 章	
危重症治疗规程和决策支持	2756

第 103 章	
呼吸治疗	2764

第 104 章	
一氧化氮和其他吸入性肺血管舒张药	2782

第 105 章	
神经重症监测治疗	2794

第 106 章	
营养与代谢组学	2815

第 107 章	
体外支持疗法	2848

第 108 章	
心肺复苏：基础生命支持和高级生命支持	2869

第九部分 附属问题及相关责任

第 109 章	
手术室用电安全	2902

第 110 章	
环境安全和药物依赖	2913

第 111 章	
麻醉中的统计方法	2927

第 112 章	
美国麻醉医师协会 (ASA) 临床指南的证据分级和评价	2937

索引	2951
----	------

麻醉药理学

要点

如果药物的消除半衰期或分布半衰期短于给药间隔，则药物在体内分布和消除达到平衡，此时血药浓度按一级动力学消除规律下降。如果药物的消除半衰期或分布半衰期长于给药间隔，则药物在体内分布和消除未达到平衡，此时血药浓度按非线性动力学消除规律下降。

麻醉药理学是研究麻醉药在体内的药代动力学和药效学，以及麻醉药对机体的影响。麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。

麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。

麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。

麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。

麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。

麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。

麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。

麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。

麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。

麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。麻醉药在体内的药代动力学和药效学是麻醉药理学的重要组成部分。

第 24 章 药理学的基本原则

Tae Kyun Kim · Shinju Obara · Ken B. Johnson

李 凯 侯跃东 于金贵 译 赵国庆 审校

致谢：编者和出版商感谢 Steven L. Shafer, Pamela Flood, Debra A. Schwinn 在前版本章中所做的贡献，他们的工作为本章节奠定了基础。

要 点

- 药代动力学描述的是药物剂量与血浆或效应部位药物浓度随时间变化之间的关系。对于麻醉药物而言，药物的分布与清除（代谢与排泄）的过程在这一关系上占主导地位。
- 药物通过静脉使用后的时程变化呈现一个与分布容积和清除率相关的函数关系。药代动力学参数可用来估计分布容积及清除率。已知剂量的药物给药后测得的全血或血浆药物浓度随时间变化情况与相应数学公式对应，而上述参数可由这类公式推导而出。
- 心排血量的改变能够显著影响麻醉药物的起效时间和持续时间等药代动力学特征。
- 生物相是指血浆药物浓度变化与药效之间的时间延迟。生物相反映的是药物从血浆扩散到作用部位，以及药物到达作用部位后起效所需的时间。
- 药效学描述的是药物对机体所起到的作用。简而言之，药效学是药物浓度与药物作用之间的关系。
- 效应部位浓度是一个用数学方法推导出的麻醉药物发挥作用的虚拟部位。这一方法并不能反映药物作用（如药物-受体间的相互作用）的机制。
- 单一麻醉药物具有多种作用（如镇痛、呼吸抑制、降低喉镜操作刺激及影响脑电图），不同效应部位浓度往往表现出不同的药物作用。
- 若药物浓度变化时伴有药物作用的变化，则这一浓度变化区间被称为动态区间。药物浓度超出动态区间范围后不会引起药物作用的大幅改变。药物浓度低于动态区间范围是无效的，超出动态区间的浓度也不再产生额外的作用。
- 麻醉是利用药物间相互作用所进行的实践过程。麻醉很少仅使用单一的药物，往往需要联合使用多种药物以达到所期望的催眠、镇痛和肌肉松弛作用。催眠药、镇痛药和肌松药之间会产生单一用药时很少出现的相互作用，当与其他药物同时使用时，不能简单地用单一药物效果来理解。
- 药代动力学及药效动力学的基本原则阐述了药效的强度与持续时间，但由于其中涉及了复杂的数学知识，因而限制了其在临床中的应用。计算机模拟技术的进步实现了通过药物表现形式的不同对患者进行实时的监测。
- 特殊人群：药物剂量的合理选择一定要考虑到患者的人口统计学特征及用药史。这些因素包括：年龄、体型、性别、长期使用阿片类、苯二氮革类药物或酒精；存在心、肺、肝或肾脏疾病；失血或脱水的程度。
- 患者的某些特征（如肥胖和高龄）会影响麻醉药物的作用效果，然而，其他特征（如长期阿片类用药史、肝肾功能衰竭）对麻醉药物的影响鲜有报道。

药理学的基础也是麻醉医师知识体系的基础。本章旨在对描述麻醉学相关药物特性的临床药理学要点进行综述。本章主要包括三个内容：药代动力学原理，药效动力学原理及患者特征的重要性。药代动力学反映了药物应用与效应室药物浓度的关系。核心概念包括分布容积、药物清除率、药物在血浆与组织间的转运及药物与血浆蛋白的结合。该部分介绍了决定药代动力学的生理过程及与剂量-浓度相关的数学模型。

药效动力学反映了药物浓度与药物效应的关系。实施麻醉很少单独使用一种药物，而往往复合应用多种药物，从而达到镇静、镇痛和肌肉松弛的目的。本章节对常见药效动力学的相互作用及其对麻醉效果的影响进行了综述。

本章最后简要阐述了患者的人口学特异性及其对麻醉的影响。实施麻醉时，为了确定合理的药物剂量往往需要考虑以下因素：年龄、体质、性别，阿片类药物、苯二氮草类药物以及饮酒量，心、肺、肝、肾脏疾病以及失血量和脱水程度。由于体质和年龄不仅影响大多数麻醉药物的药理学特性，而且是导致药代动力学及药效动力学改变的重要因素，故予重点阐述。

药代动力学总则

药代动力学描述了药物剂量与血浆或效应部位药物浓度之间的实时关系。这一关系受药物吸收、分布以及清除（代谢与排泄）过程的影响。除静脉用药外，药物的吸收与给药途径相关。静脉用药后，浓度变化的时间与分布容积和清除率呈函数关系。药代动力学参数可以描述和评估分布容积及清除率。已知剂量药物使用后全血或血浆药物浓度随时间变化呈特定关系，药代动力学参数则源自与之匹配的数学公式。

药代动力学基本概念

分布容积

可将药物在容器中的稀释过程认为是药物在血浆及组织中分布的简化模型。分布容积 (volume of distribution, Vd) 是药物经过充分混合后达到某一可测浓度时的表观容器尺寸 (图 24-1)。分布容积可以用剂量 (如 mg) 与测得的浓度 (如 mg/L) 的简单关系来表示，见公式 1。

$$\text{分布容积} = \text{药物总量} / \text{浓度} \quad [1]$$

已知容器大概容积，则可计算出任意药物剂量下

的药物浓度。正如容器容积不因有无药物而改变一样，分布容积是个体的内在特性，与是否给药无关。

机体毕竟不是盛水的容器。在药物注射即刻机体就已经开始清除药物。为对图 24-1 进行相应的解释，图 24-2 为容器增加了一个出口通道表示药物在体内清除。由于未考虑药物清除，通过公式 1 计算所得的药物分布容积比原始容积稍大。为了更好地定义分布容积，可用某个特定时间点的药物剂量除以对应的药物浓度。

$$\text{分布容积} = \text{剂量} (t) / \text{浓度} (t) \quad [2]$$

如果药物的清除符合一级反应过程（例如清除与对应时刻的浓度呈正相关），则通过公式 2 计算的分布容积是一个常数 (图 24-3，或图 24-2)。

静脉给药后，少量药物滞留在血管内，绝大部分会分布至外周组织。可以用与中央室（全血或血浆）相连的额外分布室来模拟这种再分布。周围性分布增加了总分布容积 (图 24-4)。

图 24-4 是血浆容积与组织容积的示意图。周围室代表了药物在外周组织中的分布。为更好体现药物在体内的分布情况，可能存在不止一个周围室。周围室的容积大小体现了与在全血或血浆内相比，药物在组织内溶解度的高低。在全血或血浆内相比，药物在周围组织中的溶解度越高，分布容积中的周围室越大。

图 24-4 给出一个非常重要的信息，即药物不仅会通过分布在周围室中的分布而增加分布容积，还会与周围室中的组织相结合。这一结合过程会进一步降低中央室中所测得的药物浓度。因此，总分布容积大于两个容器的分布容积的总和。事实上，一些麻醉药物的分布容积（例如芬太尼的表观分布容积为 4 L/kg）要显著大于机体血管容积 (0.07 L/kg) 或细胞

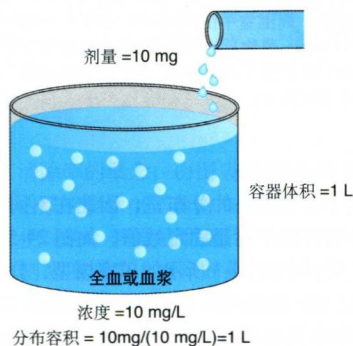


图 24-1 分布容积的单容器模型示意图。液面中的点表示单次给予药物剂量，当其进入容器后，均匀分布在容器中

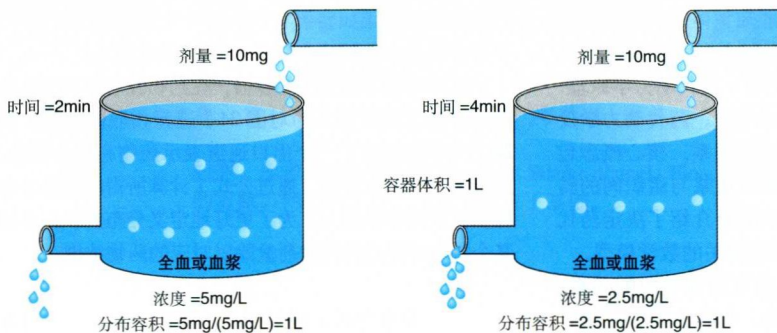


图 24-2 药物清除的单容器模型符合一级反应过程。在给予 10mg 药物后的 2min (左图) 和 4min (右图), 容器内的药物浓度从 5mg/ml 下降到 2.5mg/ml。为了方便理解药物清除过程, 两个时点的药物分布容积均为 1L。

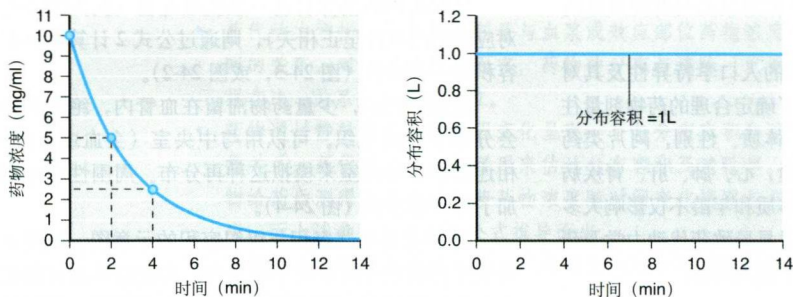


图 24-3 在单容器(单室)模型中单次注射给药后, 浓度(左图)及分布容积(右图)随时间变化情况的模拟图。任意时点, 分布容积均为常数

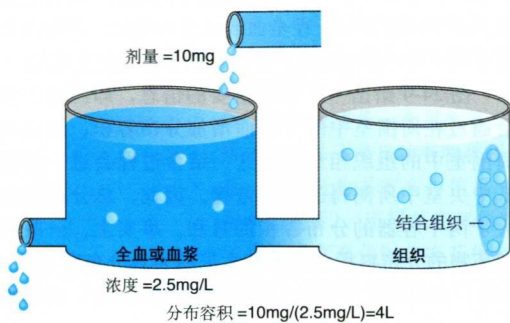


图 24-4 双室模型示意图。总分布容积由两个容器的分布容积共同组成。周围室中的椭圆形区域表示与组织结合的药物。单次注射 10mg 药物后, 测得的全血或血浆内的药物浓度为 2.5mg/ml (译者注: 原文如此, 应为 2.5mg/L), 根据图 24-1, 得出分布容积为 4L

外容积 (0.2 L/kg)。

由于存在额外的分布室, 因此在不同时间点, 药物的分布容积不再是固定数值。如图 24-5 所示, 在 0 时刻, 类似于图 24-3 所示的单室模型, 分布容积大约是 4.3L。而 10min 后, 分布容积增加到 48L。分布容积增加的原因正是药物进入体内后在周围室内的分布和清除。在药物注射后的最初几分钟, 药物在周围组织中的分布量远远超过清除量。例如, 图 24-6 展示了单次

推注丙泊酚后, 不同时间点上药物在周围组织中的积聚以及清除的详细信息。最初 4min 时, 周围组织中的分布量大于清除量。4min 后, 分布量小于清除量。

前端药理学 (Front-End Kinetics)

前端药理学描述了静脉给药后即刻的药物行为。药物从血浆中进入周围组织的速度会影响药物的血浆浓度峰值。在运用房室模型时, 一个重要的假设是在单次静脉药物注射后, 药物即刻迅速在中央室中混匀且达到浓度峰值, 而且未在周围组织中分布或清除。以模拟为目的, 可在假设循环速度无限快的前提下推算出注射即刻的初始浓度及分布容积。当然这并不符合实际情况。假设药物从上臂静脉注射, 从桡动脉测量最早的药物浓度, 药物在动脉中出现的时间是注射后 30 ~ 40 s。这一延迟过程是药物通过上臂静脉、心脏、大血管、外周动脉循环所需的时间。更为复杂的模型(如再循环模型)^[1]能够解释延迟现象, 并可表示单次注射药物后即刻的药效, 例如对诱导药物的起效及持续时间感兴趣的情况下使用(图 24-7)。

清除率

药物清除率反映了药物从血浆 / 全血中的清除比

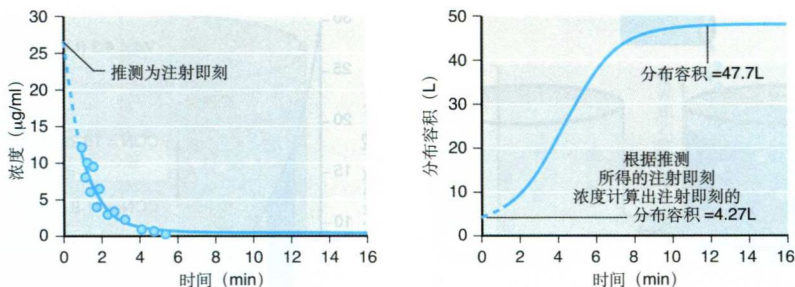


图 24-5 根据两个容器（两室）模型模拟出单次给药后不同时刻的浓度及表观分布容积的变化。左图：点代表所测得的药物浓度。实线代表满足所测药物浓度的数学公式。虚线代表根据数学公式（药代动力学模型）推测得出的注射即刻的数据。右图：表观分布容积与初始分布容积呈现时间依赖性变化，往往小于稳态分布容积。所标出的注射即刻分布容积并非实际的分布容积

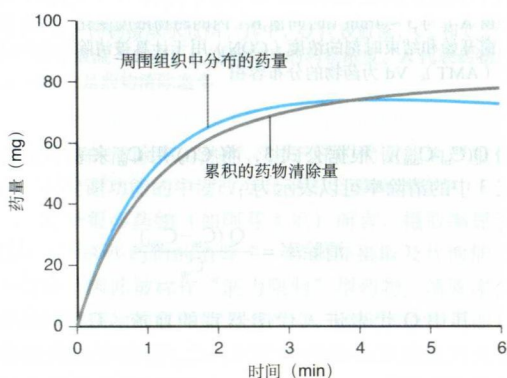


图 24-6 男性患者，53 岁，身高 177cm（5 英尺 10 英寸），体重 77kg（170-lb），单次静脉注射丙泊酚 2mg/kg 后，按照药代动力学模型参数^[1]，周围组织中丙泊酚的累积量（蓝线）及清除量（灰线）。药物为丙泊酚

率。清除率包含两个过程：全身清除（离开容器）及室间清除（容器之间）（图 24-8）。全身清除是指药物从体内永远清除，既可以是原型药物的清除，也可以是将原型药物转化为代谢产物。室间清除是指药物在血浆及周围组织间的转移。为方便叙述，本章中室与容器这两个词可相互替换。

清除率是指单位时间内完全清除药物的容积，故采用流量单位（如 L/min）。清除率不应该与清除速率（如 mg/min）相混淆。图 24-9 阐述了清除速率不能准确表示清除率的原因。用分布容积，可根据任意时刻测得的药物浓度计算出药物总量。虽然时间间隔均为 1min，时间窗 A 的浓度变化要高于时间窗 B。二者的清除速率分别为 27 mg/min 与 12 mg/min。当同时复合应用其他药物时，两者会发生改变，并且不能再作为预测药物浓度的参数。正是因为清除速率的局限性，

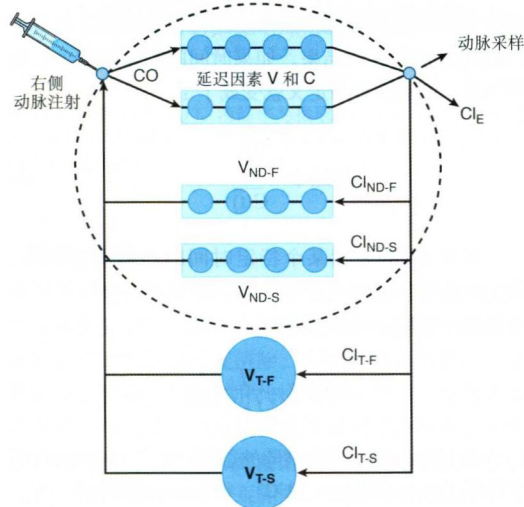


图 24-7 再循环模型可计算心排血量（CO）、输送延迟及肺摄取情况（延迟因素 V 和 C）及非分布性混合路径（ V_{ND} 和 Cl_{ND} ）。要准确模拟中央分布容积，虚线圈内的所有内容都是必需的。多数情况下并不需要如此复杂的模型，简单认定药物注入即刻已完成在中央室的混合过程，这已足够接近实际情况。 Cl_{ND-F} ，快速非分布性清除； Cl_{ND-S} ，慢速非分布性清除； Cl_{T-F} ，快速组织清除； Cl_{T-S} ，慢速组织清除； V_{ND-F} ，快速非分布性容积； V_{ND-S} ，慢速非分布性容积； V_{T-F} ，快速组织容积； V_{T-S} ，慢速组织容积^[2]

才发展出了清除率的概念，由图 24-9 可见，清除率通过一个简单的数字表示出了药物浓度的下降。

为了方便讨论，假设浓度是药物从容器内清除所需的动力。则浓度越高，清除的药物越多。为了标准化清除速率，药物的清除量需要根据浓度进行等比例缩小。举个例子，时间窗 A（27mg/min）的药物清除速率与该时段的平均药物浓度（15 μ g/ml）的比值，也就是 0.001807mg/min/mg/L，简化为 0.002L/min。将时

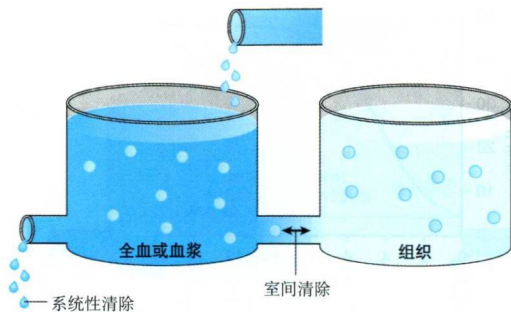


图 24-8 药物在两室模型中从中央室（全血或血浆）内清除的两种形式：系统性清除和室间清除

间窗 B 的清除速率也按照浓度进行标准化，可以得出与时间窗 A 同样的结果。如果时间间隔无限缩小，近似为零，则清除率的定义就变成了：

$$\text{清除率} = \frac{dA}{dt} \cdot \frac{1}{C(t)} \quad [3]$$

其中 dA/dt 表示某个特定时间的药物清除速率， $C(t)$ 就是对应时间的药物浓度。将公式 3 中分子与分母都进行微积分可以得到：

$$\text{清除率} = \frac{\int_0^{\infty} dA}{\int_0^{\infty} C(t)dt} \quad [4]$$

因为 $\int_0^{\infty} dA$ 等于药物清除的总量，而 $\int_0^{\infty} C(t)dt$ 为曲线下面积 (area under curve, AUC)，得出的方程式如下：

$$\text{清除率} = \frac{\text{剂量}}{\text{AUC}} \quad [5]$$

长时间输注后，药物的浓度会达到一个稳态，此时，药物的清除速率 (dA/dt) 也与给药速度保持平衡。清除率达到一个稳态，可通过公式 3 获得以下结果：

$$\text{清除率} = \frac{\text{输注速率}}{C_{ss}} \quad [6]$$

其中 C_{ss} 表示达到稳定状态时的血浆药物浓度。

清除率的生理学模型

药物在代谢器官内的清除可用图 24-10 表示。这个模型包含了全身负责清除药物的代谢器官。根据质量守恒定律，药物流出代谢器官的速率等于药物流入器官速率减去代谢速率。清除速率 (dA/dt) 可以表示

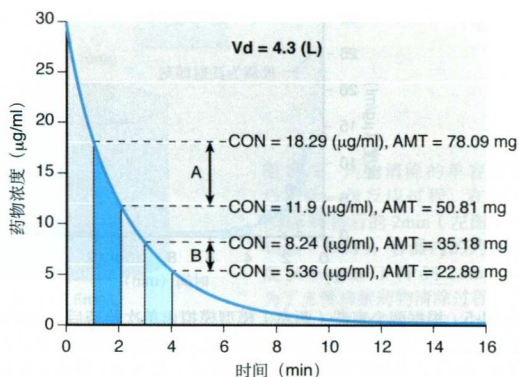


图 24-9 对于符合线性消除的单室模型（见图 24-2），单次注射给药后的药物浓度的变化。对角线分别标出了 1~2min（时间窗 A）与 3~4min（时间窗 B）内的药物浓度变化。每个时间窗开始和结束时刻的浓度（CON）用于计算被清除的药物总量（AMT）。 V_d 为药物的分布容积

为 $Q(C_{in}-C_{out})$ ，根据公式 3，将 $C(t)$ 用 C_{in} 来表示，公式 3 中的清除率可以表示为：

$$\text{清除率} = \frac{Q(C_{in}-C_{out})}{C_{in}} \quad [7]$$

其中 Q 代表进入代谢器官的血流， C_{in} 是血液流入代谢器官时的药物浓度， C_{out} 是血液流出代谢器官后的药物浓度。器官内所清除的药物比例可以用 $\frac{(C_{in}-C_{out})}{C_{in}}$ 的比值来表示，也就是所谓的摄取率 (extraction ratio, ER)。清除率可以看作器官血流与 ER 的乘积，故公式 7 可以简化为：

$$\text{清除率} = \frac{Q(C_{in}-C_{out})}{C_{in}} = Q \times \frac{(C_{in}-C_{out})}{C_{in}} = Q \times ER \quad [8]$$

总清除率等于所有代谢器官（例如肝、肾和其他组织）的清除率总和。

肝的药物清除非常有特点。例如图 24-11 表示了清除率、肝血流及摄取率三者间的关系^[3]。对于摄取率近似为 1 的药物（如丙泊酚），肝血流的变化会引起清除率等比例的变化。对于摄取率低的药物（如阿芬太尼），清除率几乎与肝血流完全无关。几乎所有的药物都会被肝摄取，也就是说，肝具有强大的药物代谢能力。如果肝血流是药物代谢的限速因素，则此类药物可归为“流量限制型”药物。因此，由于麻醉药物对循环系统的影响，或术中出血以及体液显著缺失引起的循环血量改变，都会减少肝血流，进而影响肝依

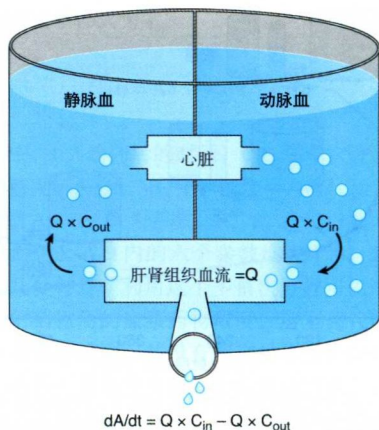


图 24-10 药物摄取示意图。其中， Q 代表血流， C_{in} 和 C_{out} 分别代表血液流入和流出代谢器官时的药物浓度。 A 代表药物总量， dA/dt 是药物清除速率

赖性药物的清除率。然而，由于肝的代谢能力严重过剩，肝代谢功能的中度改变几乎不会影响清除率。

对于很多药物（如阿芬太尼）而言，摄取率显著低于 1。这些药物的清除率，受到肝摄取及代谢能力的限制，因此被称作“能力限制”型药物。清除率会随着肝对药物的代谢能力而改变，改变的原因可能是肝疾病或者是酶的诱导。然而，麻醉方法或是内脏循环对肝血流的影响并不会影响清除率，因为肝仅能处理这类药物中的一小部分。

肝的生物转化

大多数麻醉药物都是经过肝的生物转化而被清除的。同时，众多生物化学教材中对肝的生物转化合成通路均有详细阐述。简而言之，肝通过氧化、还原、水解及结合作用代谢药物。氧化与还原主要在细胞色素 P450 系统中进行。这些酶能够被某些药物（例如 St John 的草药方剂）所诱导，从而增加肝的固有代谢能力，而某些药物（例如某些钙通道阻滞剂或某些抗生素）或者肝疾病能够抑制这些酶。氧化代谢的过程包括羟基化、脱烷、脱氨基、脱硫、环氧化及脱卤作用。虽然葡萄糖醛酸化过程需要 P450，但水解及结合等步骤往往在 P450 系统以外进行。结合作用是通过加入极性基团使疏水分子转变为水溶性分子，从而方便代谢产物经肾排泄。药物经肝代谢后的产物一般无活性，但某些药物（如吗啡、咪达唑仑）的代谢产物具有与原形药物相同的效应。上述代谢途径均有遗传多态性，因此药物清除率在不同人群中具有差异。

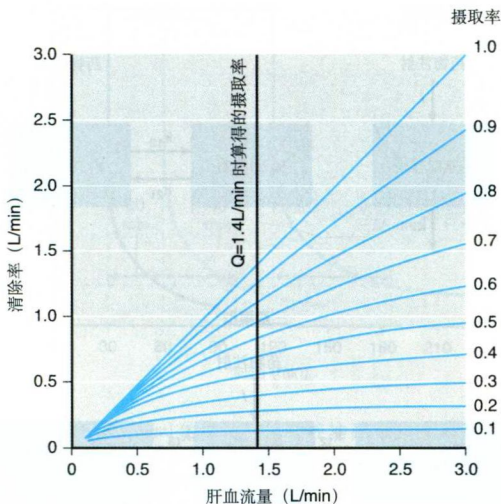


图 24-11 肝血流 (Q)、清除率与摄取率的关系：高摄取率药物的清除率接近肝血流；低摄取率药物的清除率几乎不受肝血流变化的影响^[3]

肝外代谢

尽管大部分麻醉药经肝代谢，但瑞芬太尼、琥珀酰胆碱和艾司洛尔则在血浆和组织中经酯酶水解而被清除，泮库溴铵则经肾清除。药物代谢与清除之间的关系错综复杂。我们以肝代谢为例对随后代谢与清除的关系进行讨论，当然这些规律适用于药物在任何组织中的代谢。大多数麻醉药的代谢速率与经过循环后在肝中分布的药物浓度正相关。如前所述，这意味着代谢性清除是恒定的，而与药物剂量无关。

生理学药代动力学模型

对各个器官的容积和清除率进行分析，无论是通过在体方式进行还是使用整合生理学或解剖学动物模型来建立的药代动力学模型，都是可行的^[4]。在计算血浆药物浓度时，将机体作为一个由各个组织构成的整体需要复杂的数学计算，结果并不比将这些组织看作“房室”模型更准确。如研究目的是获得治疗所需的血浆药物浓度的给药方式，那只需获得剂量与血浆药物浓度的数学关系。传统的“房室模型”足以达到目的。

房室药代动力学模型

房室模型与生理学模型都基于同样的基本概念，但前者更加简化。如图 24-12 所示的“一室模型”是将人体看成一个容器，仅包含单个容积和一个清除

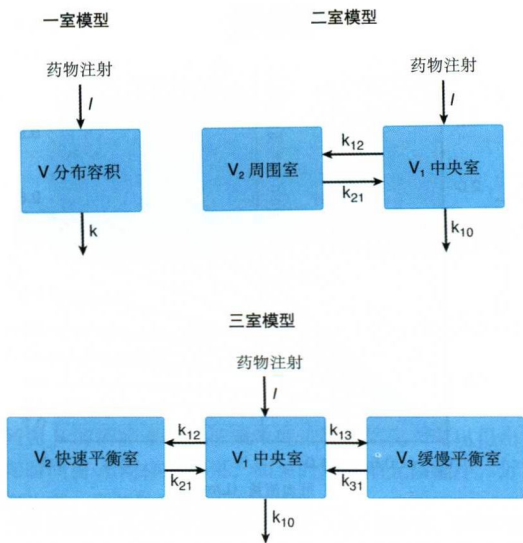


图 24-12 一室、二室、三室模型

率。对于麻醉药物而言，人体就如用管道连接起来的多个容器，可以用图 24-12 中所示的二室或三室模型来表示。二室模型中的右室容积、三室模型中的中间室容积，均为中央容积；其他容积均为外周容积。所有容积的总和即为稳态分布容积 (volume of distribution at steady state, V_{dss})。由中央室向外的清除称为中央清除或代谢清除。中央室与外周室之间的清除则为室间清除。

多室模型

单次注射药物后，血浆药物浓度随时间的变化趋势类似于图 24-13 中的曲线，这一曲线符合绝大多数药物单次注射后的共同特点。首先，药物浓度会随时间进展逐渐降低。其次，下降速度最初很快，后期逐渐缓和，直至符合线性对数关系。

对于多数药物而言，此过程可以明确分为 3 个阶段，见图 24-13。快速分布期（蓝线）在单次药物注射后即刻开始，此期特点是药物从血浆到平衡组织的快速移动。通常，接下来进入第二阶段——缓慢分布期（红线），此时药物从快速平衡组织进入缓慢平衡组织或返回血浆。最后的阶段（绿线）经半对数处理后呈直线。这个最后的阶段通常被称为清除期，此时药物浓度降低是因为药物由体内清除。终末清除期的特征是血浆药物浓度低于组织浓度，药物在血浆及周围组织中的相对分布比例维持不变。在这一终末期，药

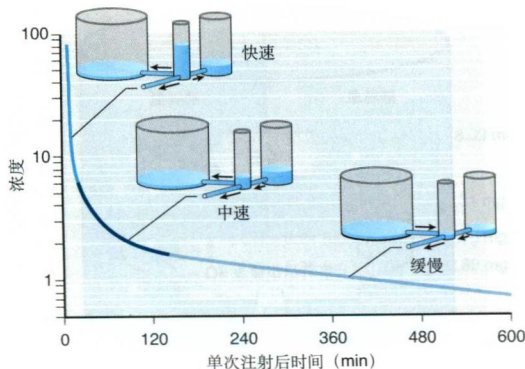


图 24-13 芬太尼药代动力学的水力模型。药物注射入中央室后，可分布入两个周围室或进行清除。容器的容积与分布容积成正比关系。管道的横截面积与清除率成正比关系^[5]

物从快速或慢速分布容积返回血浆，并最终从血浆中通过代谢或排泄途径永久清除。

大多数哺乳动物单次给药后的药物分布都符合三室模型^[5]。此模型包含三个容器，从左到右依次表示缓慢平衡周围室、中央室（血浆，注入药物的容器）和快速平衡周围室。水平管道代表室间清除率或代谢清除率（用引流朝向纸面的排出管道代表）。每个容器的容积代表芬太尼在每个腔室的分布容积。管道间交叉区域代表芬太尼的系统性清除与室间清除之间的关系。容器中的液面高度对应药物的浓度。通过这种水力模型，我们可以研究单次注射后的药物浓度随时间进展的下降过程。最初阶段，药物通过室间清除从中央室进入周围室，或者通过代谢性清除彻底由模型排出。因为药物可以有三个不同的去向，中央室的浓度会迅速下降。在蓝线与红线间的过渡区域，最快平衡室的作用发生了转变。由此，中央室浓度下降至低于快速平衡室，二者之间的液体流向发生了逆转。过渡区域（红线）后，血浆内的药物只有两个去向：进入缓慢平衡室或者由管道排出。从快速平衡室内返回血浆的过程能够部分补偿这一过程。关联效应在于快速平衡室一旦达到平衡，就会显著减慢中央室浓度下降的速度。

中央室的浓度一旦低于快速平衡室和慢速平衡室（绿线），降低血浆药物浓度的唯一途径就是代谢清除，即由管道排出。从两个周围室返回中央室的药物大大缓解了血浆药物浓度的降低。

由图 24-13 可见，曲线随时间呈持续下降趋势，而曲线的斜率持续增加，可以用一组负幂数的总和来表示。根据药代动力学，反映血浆药物浓度随时间变

化的指数关系公式为：

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t} \quad [9]$$

其中， t 为给药后的时间， $C(t)$ 是单次注射药物后的药物浓度， A 、 α 、 B 、 β 、 C 及 γ 为药代动力学模型的参数。 A 、 B 、 C 为系数， α 、 β 、 γ 为指数。单次注射药物后，公式 9 内的六个参数均大于 0。除注射后的最初几分钟外，利用这个多幂次方程可以准确反映单次注射药物后的血浆药物浓度。房室药代动力学模型完全是经验模型，并没有解剖学依据，仅仅是根据已知的给药剂量推测血浆药物浓度的匹配公式。代谢药代动力学公式代表的是根据容积和清除率来描述浓度与时间关系的模型，虽然更为直观，但没有生理学意义。

最小的指数往往具有特别含义。这个指数决定了最终对数-线性曲线的斜率。除非特别说明，医学文献中所提到的药物半衰期均为终末半衰期。然而，药物的终末半衰期很难用一两个指数术语来理解。终末半衰期是单次注射药物后，药物浓度降低 50% 的最高时限。通常情况下，浓度下降 50% 的时间要比这个最高时限更短。

药代动力学房室模型受到普遍认可的原因在于它能够非直观的指数模型转换为直观的房室模型，如图 24-12 所示。微观速率常数 $-k_{ij}$ ，是药物从 i 室转移入 j 室的速度。0 室位于模型外，所以 k_{10} 是药物通过代谢或清除从中央室内不可逆清除的微观速率常数（类似于单室模型中的 k ）。房室间的微观速率常数（ k_{12} 、 k_{21} 等）代表了药物在中央室与周围室间的移动。每个周围室都至少有两个微观速率常数，分别表示药物的进入和离开。二室或三室模型的微观速率常数见图 24-12。

终末动力学

通过对分布容积和清除率的分析，在描述持续给药后静脉药效上终末动力学是非常有用的工具。终末动力学描述了持续给药结束后血浆药物浓度的下降情况。例如，衰减时间是指持续给药停止后，预计达到某个血浆药物浓度所需的时间。衰减时间是输注持续时间的函数。持续靶控输注后的衰减时间就是一个例子（见图 24-14）。具体模拟情况是，以 $4\mu\text{g/ml}$ 的维持浓度分别靶控输注丙泊酚 30min、60min 和 120min，一旦停止输注药物后，可估测药物浓度达到 $0.5\mu\text{g/ml}$ 所需的时间。如图所示，输注时间越长，药物浓度达到 $0.5\mu\text{g/ml}$ 所需的时间也越长。由此可见，药物持续输注后在周围组织中产生蓄积，而这种蓄积作用会延

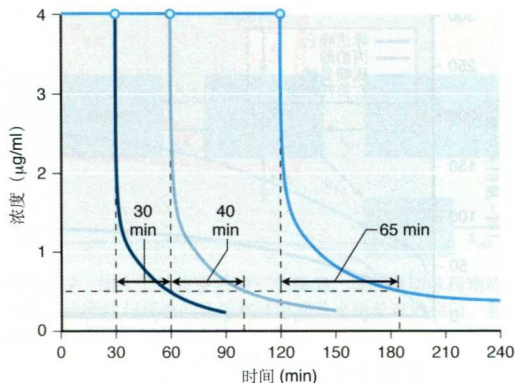


图 24-14 以 $4\mu\text{g/ml}$ 的维持浓度靶控输注丙泊酚 30、60 和 120min 后模拟出的衰减时间。一旦停止输注，达到 $0.5\mu\text{g/ml}$ 的血浆药物浓度分别需要 30、40 和 65min。衰减时间参照文献报道的药代动力学模型^[1]

长其衰减时间。

衰减时间的另一个作用是作为同类药物间（如阿片类）的对比工具。作为对比工具，衰减时间是持续输注的时间函数。据此衰减时间可被定义为在停止持续输注前，达到一定程度目标浓度所需的时间。彩图 24-15 描绘了某些阿片类药物或镇静药物 50% 和 80% 的衰减时间。值得注意的是，如输注时间较短，则两种麻醉药物的衰减时间会非常接近。如输注持续时间超过 2h，则衰减时间会有显著差异。常用的衰减时间是指 50% 衰减时间，也被称为时-量相关半衰期^[6]。“时-量”是指持续输注时间，而“半衰期”是指 50% 衰减时间。

生物相

生物相是指血浆药物浓度变化与药效变化间的时间差。生物相是药物从血浆弥散到活性位点（及到达活性位点后）引起药物作用所需的时间。图 24-16 模拟了单次注射不同剂量的丙泊酚及其对脑电双频指数可能的作用。值得注意的是，不同剂量药物注射后达到最大药物效应的时间都是一致的（浓度峰值后约 1.5min）。药物剂量不同仅有效应强度与持续时间的差异。其中最重要的规律在于，无论药物浓度如何变化（诱导期与苏醒期之间），药物作用的改变总是在药物浓度改变后发生。这种血浆药物浓度与药物作用之间存在时间差的现象被称作滞后效应。因此产生了两个药物浓度对应一个药效或者一个浓度对应两个药效的情况。由图 24-16 可见，不同的药物浓度 C 和 c 对应了相同的脑电双频指数值（bispectral image scale,