

强效镇痛剂羟甲芬太尼和3-甲芬太尼对兔呼吸与脑电的影响

周 杰、郑维君、池志强 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

摘要 羟甲芬太尼和3-甲芬太尼是两个比芬太尼母体镇痛强度高、作用时间长的衍生物。iv 2倍镇痛 ED_{50} 的羟甲芬太尼和3-甲芬太尼, 对兔呼吸频率、分钟通气量、动脉血氧分压和膈神经放电节律的抑制均较芬太尼弱。它们对兔FR和NmT脑区的电活性也具有抑制作用, 表现为 δ 节律增加, θ 和 β_2 节律减少。

关键词 羟甲芬太尼; 3-甲芬太尼; 呼吸功能试验; 呼吸通气量; 血气分析; 膈神经放电; 脑电描记法

吗啡和芬太尼对中枢神经系统的抑制作用, 特别是对呼吸中枢的抑制, 往往导致中毒或死亡⁽¹⁻⁴⁾。羟甲芬太尼(ohmefentanyl, OMF)和3-甲芬太尼(mefentanyl, MF)的镇痛活性均比前二者高得多^(5,6), 给予等效镇痛剂量对兔的分钟通气量和动脉血氧分压的抑制作用却比芬太尼(F)弱, 这对进一步研究和应用提供了有利条件。本文采用与前文⁽⁶⁾同一批合成的化合物, 测定了OMF和MF对兔呼吸作用和脑电活性的影响, 并与F比较(表1)。

Tab 1. Chemical structure and melting point of compounds

	R ₁	R ₂	mp(°C)
Fentanyl (F)	H	H	252-254
Ohmefentanyl (OMF)	OH	CH ₃	138-140
Mefentanyl (MF)	H	CH ₃	164-166

材 料 与 方 法

OMF, MF和F均系本所合成, 呈白色结晶。溶解于水, 给兔分别iv 0.2, 1.0和20 μ g/

kg。此剂量相当于2倍镇痛 ED_{50} , 可使全部兔的痛阈较给药前提高 3.3 ± 1.7 倍。测定EEG时, 还分别iv 1.6, 2.5和48 μ g/kg。即相当于兔翻正反射消失 ED_{50} 。

白色短毛兔, 体重 $2.4 \pm SD 0.2$ kg, ♀ ♂ 兼用, 每组5只随机分配。

兔仰卧, 局部麻醉下右侧股动脉和气管插管。用计数器、气体流量计和CY-2测氧仪分别测定呼吸频率、分钟通气量和动脉血氧分压。

仿文献⁽⁷⁾将兔局部麻醉后, 于近锁骨处切断左侧膈神经, 将其中枢端置于双极银丝电极上, 同时切断兔颈部两侧迷走神经干。膈神经放电脉冲经FZG-81前置放大器和VC-9示波器放大显示, 用SB-408B示波照相机连续摄影记录。

兔局部麻醉下, 按定位图谱⁽⁸⁾将不锈钢电极插入中脑网状结构(FR)和丘脑内侧核(NmT), 用EG-130记录仪及EA-201分析仪测定给药前后EEG分析总量和各节律含量的变化, 实验结束时, 电极尖端所在组织经直流电流损毁, 验证电极位置。

结 果

对呼吸频率的影响 由表2可见, OMF和MF对兔呼吸频率都有明显的抑制作用。兔iv OMF, MF和F后1 min, 即可出现呼吸频率的显著抑制, 其抑制峰出现于iv后5-30 min之内, 其中OMF的抑制强度与F接近($p > 0.05$), 抑制时间较短, 恢复较快。MF的抑制强度比F强($p < 0.05$), 抑制时间较长, 恢复较慢。但它的抑制峰值与F抑制峰值没有显著差异。

对分钟通气量的影响 OMF与MF也有抑制兔分钟通气量的作用, 但抑制强度均没有F强, 其抑制峰出现于iv后1-15 min之内

(表2)。由于F的作用时间短,恢复比较迅速,故iv后30min的抑制值反而小于OMF和MF,但嗣后未见明显差异。由此可见,OMF和MF对兔分钟通气量的抑制作用均小于F,其中OMF尤为明显,但持续时间较F长。

对动脉血氧分压的影响 OMF和MF也可抑制兔动脉血氧分压(表2)。iv后1min抑制率分别为正常值的 21.6 ± 5.3 和 $17.1 \pm 9.4\%$ 比F($34.6 \pm 10.8\%$)小($p < 0.05$)。但是15min以后,由于F的抑制作用时间较短,恢复较快,故其抑制率反而小于OMF和MF。因此OMF和MF对兔动脉血氧分压的抑制强度比F弱,但作用时间比F长。

对膈神经放电的影响 为了了解芬太尼类化合物对机体呼吸的抑制作用究竟发生在中枢部位还是外周部位,我们比较了上述三个化合物对兔膈神经放电的影响,表2的结果表明,OMF、MF和F对膈神经发放频率均有明显的抑制作用,其最大抑制率分别为正常值的 40.7 ± 14.5 (OMF), 68.7 ± 17.2 (MF)和 $81.3 \pm 11.5\%$ (F)而其中OMF的抑制作用明显小于F($p < 0.01$)。所以芬太尼类化合物对机体呼吸的抑制主要作用于中枢部位,三个化合物中OMF对呼吸中枢的抑制作用比F明显减弱。

从膈神经放电照片(图1)上也可直接看出OMF对兔膈神经发放频率和脉冲电压的抑制

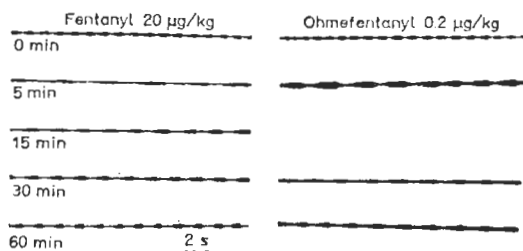


Fig 1. Effects of iv F and OMF on the discharge of phrenic nerve in rabbits.

作用,均没有F强,iv后5min尤为明显。

对EEG活性的影响 图2可见,OMF $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$, iv后5和10min分别引起FR脑区 β_2 节律降低和 δ 节律增加,以及iv后5-20minNmT脑区出现 β_2 节律降低。而 $1.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ iv后5-30min内均可引起FR和NmT两个脑区中 δ 节律明显增加, θ 和 β 节律明显降低。MF $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ iv在5-20min之内分别引起NmT和FR脑区中 δ 节律明显增加, β_2 节律明显降低,以及FR脑区中 θ 节律降低。而 $2.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ iv后5min开始只引起NmT和FR脑区中 θ 节律明显降低,对 δ 和 β_2 节律没有影响。F iv $48 \mu\text{g}/\text{kg}$ 后5-30min可引起NmT和FR两个脑区中 δ 节律的明显增加, θ 节律明显降低,以及FR脑区中 β_2 节律明显降低。

上述三个化合物对兔NmT和FR脑区中所测EEG分析总量。 α 节律和 β_1 节律均无明显

Tab 2. Inhibition of OMF, MF and F on the respiration in 5 rabbits (% , $\bar{x} \pm \text{SD}$) Compared with F: * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$

	Drug	1 min	5 min	15 min	30 min	60 min	90 min
Respiratory frequency	F	30 ± 28	56 ± 10	49 ± 17	34 ± 25	28 ± 26	22 ± 20
	OMF	$24 \pm 17^*$	$39 \pm 23^*$	$40 \pm 26^*$	$40 \pm 19^*$	$28 \pm 19^*$	$14 \pm 26^*$
	MF	$62 \pm 8^*$	$68 \pm 6^*$	$68 \pm 7^{**}$	$67 \pm 10^{**}$	$61 \pm 14^{**}$	$52 \pm 20^{**}$
Minute ventilation	F	50 ± 16	55 ± 11	35 ± 11	10 ± 11	6 ± 11	3 ± 11
	OMF	$19 \pm 3^{***}$	$26 \pm 7^{***}$	$30 \pm 7^*$	$27 \pm 8^{**}$	$13 \pm 10^*$	$14 \pm 8^*$
	MF	$37 \pm 16^*$	$33 \pm 15^{**}$	$36 \pm 6^*$	$27 \pm 7^{**}$	$18 \pm 6^*$	$16 \pm 16^*$
P_{O_2} in blood	F	35 ± 11	24 ± 9	11 ± 7	6 ± 7	0 ± 5	0 ± 4
	OMF	$22 \pm 5^{**}$	$25 \pm 9^*$	$23 \pm 8^{**}$	$31 \pm 6^{***}$	$18 \pm 6^{***}$	$14 \pm 5^{***}$
	MF	$17 \pm 9^{**}$	$17 \pm 4^*$	$16 \pm 3^*$	$16 \pm 6^{**}$	$10 \pm 7^{**}$	$4 \pm 4^*$
Discharge of phrenic nerve	F		81 ± 12		51 ± 24	48 ± 22	
	OMF		$41 \pm 15^{***}$		$39 \pm 14^*$	$37 \pm 18^*$	
	MF		$69 \pm 17^*$		$56 \pm 13^*$	$42 \pm 10^*$	

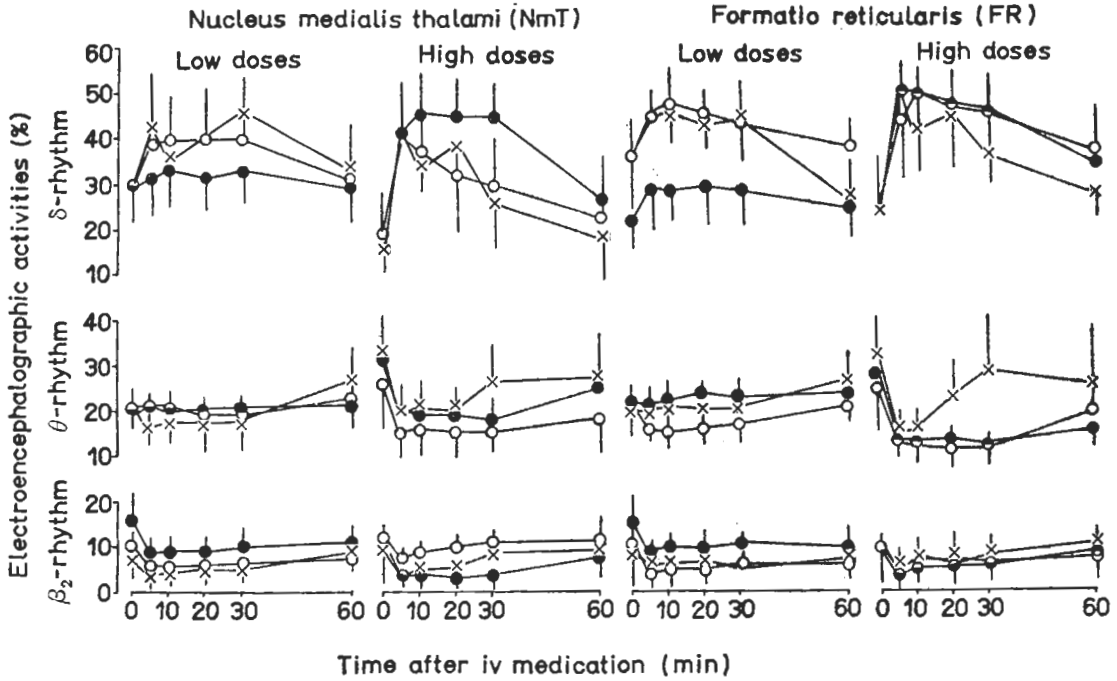


Fig 2. Influences of OMF(0.2 and 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ●),MF (1.0 and 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ○)and F (20 and 48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ×) on the EEG in 5 rabbits/group.

显影响。

因此, OMF, MF 和 F 一样,对兔 NmT 和 FR 脑区的脑电活性均具有不同程度的抑制作用,其主要表现为 δ 节律增加, θ 和 β_2 节律减小。图 3 可见, OMF iv 后 EEG 中高幅慢波增加,低幅快波减少,而且剂量加大反应明显,表现了药物对中枢神经系统的抑制作用。

讨 论

在等效镇痛剂量作用下,OMF 和 FR 对兔呼吸作用的抑制强度,特别是对分钟通气量和动脉血氧分压的抑制,比 F 明显减轻,而且 OMF 对兔呼吸中枢的抑制作用也比 F 减轻。虽然 OMF 和 MF 对兔呼吸作用抑制的持续时间比 F 长,但由于抑制强度较轻,应用起来可能比较安全。同时,由于 OMF 和 MF 的镇痛作用的持续时间比 F 长得多,故可能减少目前临床上多次静脉注射和连续滴注 F 的麻烦。

膈神经放电试验表明,芬太尼类化合物主要通过中枢作用抑制机体呼吸运动。我们在记录膈神经中枢端放电脉冲时,先已切断兔颈部两侧迷走神经干,以阻断肺脏等迷走神经传入纤维对呼吸中枢的影响。故所测膈神经发放脉冲主要来自呼吸中枢的传出冲动,其发放的抑制是由于芬太尼类化合物作用于呼吸中枢的结果。

因预试验中发现,芬太尼类化合物对兔脑

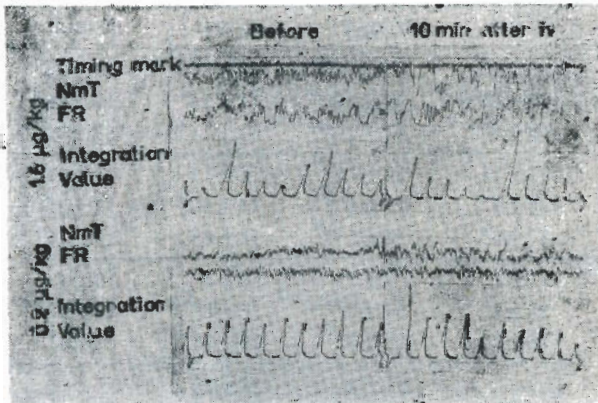


Fig 3. Effects of OMF 1.6 and 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ on EEG of rabbits.

杏仁核、海马角、尾核和导水管环等皮层下脑区, 以及皮层运动区和视区的 EEG 影响, 不如对 NmT 和 FR 脑区明显。又因 EA-201 分析仪只能同时分析两个导联的脑电活性, 所以选择 NmT 和 FR 两个脑区进行研究。

实验中所测 F 对兔呼吸和脑电活性的作用数据, 以及兔迷走神经切断后膈神经放电脉冲增高的现象, 均与文献报道⁽⁹⁻¹²⁾一致。

参 考 文 献

- 1 Borison HL. *Pharmacol Ther B* 1977; 3 : 227
- 2 Corssen G, Dekornfeld TJ. *Anesthesiology* 1966; 27 : 213
- 3 Kaufman RD, Agleh KA, Bellville JW. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 208 : 73

- 4 Hug CC, McClain DB. *Anesthesiology* 1980; 53 (suppl) : 56
- 5 朱友成、方苏南、葛邦铨, 等. 药学学报 1981; 16 : 97
- 6 黄忠明、周 杰、李正观, 等. 中国药理学报 1984; 3 : 153
- 7 Cohen MI. *Am J Physiol* 1964; 206 : 845
- 8 Monnier M, Gangloff H. Atlas for stereotaxic brain research on the conscious rabbit. In: Monnier M, Gangloff H, Huber M, Krupp, eds. *Rabbit brain research*; vol 1. Amsterdam: Elsevier, 1961 : 44-56
- 9 Khama VK, Poevry BJ. *Br J Anaesth* 1978; 50 : 905
- 10 姚 泰. 生理学报 1963; 26 : 232
- 11 Smith NT, Demetrescu M. *Anesthesiology* 1980; 53 (suppl) : 7
- 12 Tang PC, Maire FW, Amassian VE. *Am J Physiol* 1957; 191 : 218

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Mar; 7 (2) : 100-103

Effects of potent analgesics ohmefentanyl and mefentanyl on respiration and electroencephalogram in rabbits

ZHOU Jie, ZHENG Wei-jun, CHI Zhi-qiang

(Shanghai Inst Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

ABSTRACT Ohmefentanyl {N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide, OMF} and mefentanyl {N-[1-(2-phenylethyl)-3-methyl-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide, MF} are 2 derivatives of fentanyl with more potent analgesic effect and also longer in duration than that of fentanyl. The inhibitory effects of OMF and MF at the dose of $2 \times ED_{50}$ on minute ventilation and arterial blood P_{O_2} were less than that of fentanyl.

The inhibition of OMF and MF on the EEG recorded from FR and NmT brain areas of rabbits was similar to that of fentanyl. The δ -rhythm was increased but θ - and β_2 -rhythms were decreased in EEG by OMF and MF.

KEY WORDS ohmefentanyl; mefentanyl; respiratory function tests; respiratory airflow; blood gas analysis; discharges of phrenic nerve; electroencephalography