

吗啡、哌替啶及芬太尼对离体兔气管的影响

R965.2

沈健藩, 林雅芳, 吴倩萍¹ (南京医科大学第一附属医院麻醉科, 南京210029, 中国)

Effects of morphine, pethidine and fentanyl on isolated rabbit trachea

SHEN Jian-Fan, LIN Ya-Fang, WU Qian-Ping¹ (Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT Effects of morphine, pethidine and fentanyl on tension of isolated rabbit trachea were measured by electric field stimulation. Findings obtained were: 1) Morphine $53 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ increased markedly the trachea contraction ($P < 0.01$); 2) Fentanyl $1.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ decreased the trachea contraction ($P < 0.05$); 3) Pethidine $705 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ not only decreased markedly the trachea contraction ($P < 0.01$), but also relaxed the trachea; 4) Naloxone $2.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ had no influence on the trachea directly ($P > 0.05$), but reversed the effect of morphine on the trachea. The results indicated that the excitation of morphine receptor in trachea may be one of the mechanisms of the contraction of the trachea.

KEY WORDS morphine; fentanyl; meperidine; naloxone; trachea

摘要 用电场刺激的方法研究吗啡(Mor), 哌替啶(Pet)及芬太尼(Fen)对离体兔气管的影响。结果表明: Mor $53 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使气管收缩明显增强($P < 0.01$); Fen $1.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 使其明显减弱($P < 0.05$); Pet $705 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 不仅使其明显减弱($P < 0.01$), 并可使之松弛; 纳洛酮(Nal) $2.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对气管无影响($P >$

0.05), 但能逆转 Mor 对气管的效应。提示: 吗啡受体的兴奋可能是引起气管平滑肌收缩的机制之一。

关键词 吗啡; 芬太尼; 哌替啶; 纳洛酮; 气管

麻醉性镇痛药对呼吸中枢的抑制作用已有深入研究^[1]。在人及整体动物, 吗啡(Mor)、哌替啶(Pet)、芬太尼(Fen)均可引起气管收缩^[2-4], 与中枢迷走神经张力增加、气道 α -肾上腺素能受体兴奋、M胆碱能受体兴奋及组胺释放等因素有关。在上呼吸道感染、哮喘、慢性阻塞性肺疾患等气道高反应性病人, 使用这些药物有所顾虑。为此, 我们用电场刺激的方法, 研究了这些药物及其对抗药纳洛酮(Nal)对离体兔气管的直接作用, 试图为此类病人合理选用这些药物提供理论依据。

MATERIALS AND METHODS

兔 成年健康兔24只, 雌雄各半, 体重 2.6 ± 0.4 kg, 由南京医科大学实验动物研究中心提供。

药品 Mor 沈阳第一制药厂生产, 批号871102; Pet 宜昌制药厂生产, 批号8703013; Fen 宜昌制药厂生产, 批号8806107; Nal 北京四环制药厂生产, 批号910621。

器材 DC-001型离体器官测定仪, 南京分析仪器厂生产; C型肌张力换能器, 上海医科大学药理教研室制作; 电子刺激器, 本院电子组根据文献^[5]制作。

Krebs-Henseleit (K-H)溶液^[6] 临时配制。

气管标本制备 将兔气栓致死, 在20 min内取出气管, 浸浴在K-H液中备用。取气管中段, 在前正中线上纵行切断软骨环, 剪成 $5-8 \text{ mm} \times 10-15 \text{ mm}$ 条块, 中间为平滑肌构成的气管膜部, 两端有软骨环。

记录 气管两端连接电极, 用矩形脉冲行电场刺

Received 1992-07-16

Accepted 1993-12-18

¹ Qin-huat Hospital, Nanjing 210001.

激^①，气管标本加1 g 最初张力；刺激参数为70 V，40 Hz，2 s，至肌张力不再上升或降低时停止刺激；肌张力变化经张力换能器描记在记录仪上。

K-H液及给药浓度 气管标本溶于39℃，通以95% O₂ + 5% CO₂的K-H液，以2.4 ml·min⁻¹灌流。15-20 min后行电场刺激，为空白对照。然后分别加入各药，使最终浓度为Mor 53, Pet 705, Fen 1.9, Nal 2.2, Mor 53 + Nal 2.2, Pet 705 + Nal 2.2 μmol·L⁻¹。浸浴15-20 min后，再行电场刺激。每个标本只进行一次实验。

统计学处理 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，用自身对照，*t*检验。

RESULTS

6个气管标本行电场刺激，Nal 2.2 μmol·L⁻¹浸浴前、后，收缩力分别为0.25±0.22 g及0.24±0.22 g (*P* > 0.05) (Tab 1)，表明Nal对气管无直接影响。

Tab 1. Effects of morphine, pethidine, fentanyl and naloxone on tension of isolated rabbit trachea evoked by electric field stimulation. n = 6 rabbits, $\bar{x} \pm s$. **P* > 0.05, ^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01 vs before.

Drugs	Concentration μmol·L ⁻¹	Trachea tension/g	
		Before	After 15-20 min
Naloxone	2.2	0.25±0.22	0.24±0.22 ^a
Morphine	53	0.25±0.19	0.32±0.19 ^a
Morphine +Naloxone	53 2.2	0.25±0.19	0.24±0.18 ^a
Pethidine	705	0.25±0.14	0.002±0.028 ^a
Pethidine +Naloxone	705 2.2	0.25±0.14	0.002±0.028 ^a
Fentanyl	1.9	0.46±0.30	0.37±0.30 ^b

6个气管标本在Mor 53 μmol·L⁻¹中，收缩力由0.25±0.19 g上升至0.32±0.19 g (*P* < 0.01) (Tab 1)，增加32%，表明Mor明显增强由电场刺激引起的气管收缩反应。但在Mor溶液中加入Nal 2.2 μmol·L⁻¹，浸浴15-20 min后，再行电场刺激，气管收缩力重新降至0.24±0.18 g，与未加入Mor前相比，*P* >

0.05 (Tab 1)，表明Nal对Mor引起的气管兴奋性增强有逆转作用。

6个气管标本在Pet 705 μmol·L⁻¹中，肌张力由0.25±0.14 g降至0.002±0.028 g (*P* < 0.01) (Tab 1)，下降99%，其中3个标本肌张力降至基线下0.01-0.03 g，1个标本刺激后无反应，仅2个标本有轻微收缩。表明Pet不仅减弱气管对电场刺激引起的收缩反应，且可使其舒张。在溶液中加入Nal 2.2 μmol·L⁻¹后15-20 min，再行电场刺激，肌张力仍为0.002±0.028 g (Tab 1)，表明Nal对Pet引起的气管效应无影响。

6个气管标本在Fen 1.9 μmol·L⁻¹中，收缩力由0.46±0.30 g降至0.37±0.30 g (*P* < 0.05) (Tab 1)，下降20%，表明Fen可减弱气管对电场刺激引起的收缩效应。

DISCUSSION

本研究表明等镇痛剂量的Mor、Pet及Fen对离体兔气管的影响是不同的。Mor可直接作用于气管，加强其收缩，此效应可被Nal逆转，而Nal本身对气管无影响，因此认为，在气管上可能存在着一种特异的吗啡受体，该受体兴奋可引起气道平滑肌收缩；Mor与之结合，可能是引起气道平滑肌兴奋性增强及导致支气管痉挛的主要机制之一，Nal能有效地予以逆转。我们在人体已证实Nal能有效地消除麻醉中支气管痉挛⁽⁵⁾。Pet及Fen不使气管收缩反应增强，表明此两药不能与气管上特异的吗啡受体结合。Fen抑制气管的收缩反应，机制不明，可能系直接抑制气道平滑肌上某些兴奋性受体所致。Pet不仅使气管收缩反应减弱，并可使其松弛，可能系此药除能直接抑制气道平滑肌上某些兴奋性受体外，并能兴奋平滑肌上某些抑制性受体。

我们认为，气道高反应性病人，Mor应属禁忌；Pet较满意，但应与阿托品同用。Fen虽可抑制气管兴奋性，但在整体动物则有拟副

交感作用及 α -肾上腺素能受体兴奋作用⁽²⁾, 气道高反应性病人应慎用; 必要时应与阿托品、氟哌啶同用。在 Mor 引起的支气管痉挛中, 我们建议用 NaI 治疗。

REFERENCES

- 1 Stanley TH. Pharmacology of intravenous narcotic anesthetics. In: Miller RD, editor. Anesthesia. New York: Churchill Livingstone, 1981; 425-49.
- 2 Yasuda I, Hirano T, Yusa T, Satoh M. Tracheal con-

striction by morphine and by fentanyl in man. Anesthesiology 1978; 49: 117-9.

- 3 Zauder H, Nichols RJ. Intravenous anesthesia. In: Fabian L, editor. Clinical anesthesia, a decade of clinical progress. Philadelphia: Davis, 1971: 317-57.
- 4 Kneussel MP, Richardson JB. Alpha-adrenergic receptors in human and canine tracheal and bronchial smooth muscle. J Appl Physiol 1978; 45: 307-11.
- 5 Shen JF, Hui NN, Fu CZ. Naloxone relieves the bronchospasm during anesthesia. Acta Acad Med Nanjing 1991; 11: 317.

458-461

20

维 A 酸的反相高压液相色谱测定法

蒋新国, 奚念朱 (上海医科大学生物药剂学研究室, 上海200032, 中国)

R 969

A reversed-phase HPLC method for determining tretinoin

JIANG Xin-Guo, XI Nian-Zhu
(Division of Biopharmaceutics, Shanghai Medical University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT Tretinoin (Tre) and its active stereo isomer isotretinoin (Iso) were simultaneously determined by reversed-phase high pressure liquid chromatographic method with a uv detector adjusted to 348 nm. Separation was accomplished on YWG-C₁₈ column by using a MeOH:NH₄Ac buffer (pH 6.0) 85:15 (vol:vol), chlorpromazine (Chl) being chosen as internal standard. Minimal detectable amount of Tre was 0.5 ng. Calibration curve was linear ($r=0.9999$) in the concentration range of 25-2500 ng·ml⁻¹. This method was used to determinate the transdermal amounts of Tre from three different preparations in Franz diffusion cell *in vitro*. The re-

sults showed that the proposed method could distinguish the transdermal differences from various formulations or different skin samples. In addition, it is able to be used in quantitative analysis of Tre and Iso.

KEY WORDS tretinoin; isotretinoin; high pressure liquid chromatography; cutaneous administration

A 摘要 用反相高压液相色谱法同时测定透皮接受液中维 A 酸及其活性异构体异维 A 酸的量, 以此评价维 A 酸的体外透皮情况。固定相为 YWG-C₁₈ 化学键合相, 流动相为甲醇: 醋酸铵缓冲液 (pH 6.0) 85:15, 内标氯丙嗪。检测波长 348 nm, 最低检测量 0.5 ng, 线性范围 25-2500 ng·ml⁻¹。本法适用于维 A 酸的体外透皮研究及含量测定。

关键词 维 A 酸; 异维 A 酸; 高压液相色谱法; 经皮给药

Received 1992-12-29

Accepted 1993-09-09

维 A 酸 (tretinoin, Tre) 常用的定量方法