

- [6] 刘芳,肖莹. 超声弹性成像鉴别良恶性甲状腺结节[J]. 中国医学影像技术, 2010, 2(6): 1030.
- [7] 俞清,王文平. 实时超声弹性成像定量参数分析在甲状腺结节诊断中的初步应用[J]. 中华超声影像学杂志, 2010, 19(5): 408-410.
- [8] 丹海俊,王燕,丹海永. 实时超声弹性成像诊断甲状腺单发实性小结节[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(1): 64-67.
- [9] Rubaltelli L, corrandin S, Dorigo A, et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography[J]. *Ultrasound Med*, 2009, 30: 175-179.
- [10] Lyshechik A, Higashi T, Asato R. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography [J]. *Radiology*, 2005, 237(1): 202-211.
- [11] Wang Y, Dan H J, Dan H Y. Differential diagnosis of small single solid thyroid nodules using real-time ultrasound elastography [J]. *Int Med Res*, 2010, 38(2): 466-468.
- [12] Asteria C, Giovanardi A, Pizzocar A. US-elastography in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules [J]. *Thyroid*, 2008, 18(5): 523-525.
- [13] 范晓芳,丁勇俊,王卫理,等. 实时组织弹性成像结合彩色多普勒超声诊断乳腺肿瘤的研究[J]. 徐州医学院学报, 2009, 29(11): 763-764.
- [14] 庄承成,肖莹. 超声弹性成像与钼靶X线成像对乳腺病灶临床诊断价值的比较[J]. 中南大学学报, 2009, 34(1): 67-71.
- [15] Raza S, Odulate A, Ong E M. Using real-time tissue elastography for breast lesion evaluation; our initial experience [J]. *Ultrasound Med*, 2010, 29(4): 551-563.
- [16] Cho N, Moon W K, Kim H Y. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses [J]. *Ultrasound Med*, 2010, 29(1): 1-7.
- [17] 富丽娜,王怡. 超声弹性成像在探讨乳腺肿瘤上的价值[J]. 上海医学影像杂志 2006, 15(2): 167-169.

(2010-08-22 收稿 2010-10-30 修回)
(责任编辑 郭青)

丙泊酚中/长链脂肪乳的安全性及其优点

张代玲¹, 陈晖¹, 雷志礼¹ 综述 吴新民² 审校

【关键词】 丙泊酚; 中/长链脂肪乳; 麻醉药; 临床应用
【中国图书分类号】 R944

丙泊酚,又名异丙酚,化学名为2,6-二异丙基苯酚。自1977年人们就开始研究丙泊酚作为全身麻醉药,迄今为止,人们对丙泊酚的认识也有了很大的进展。丙泊酚是一种快速短效的静脉麻醉药,具有起效快,诱导平稳,持续时间短,苏醒快而完全,没有咳嗽、呃逆等特点,因而被广泛应用于围手术期的麻醉诱导、麻醉维持,以及ICU病房的镇静。据统计,2007年全球的丙泊酚用量已经超过1亿支,成为当今临床上必不可少的静脉全麻药。

即使如此,丙泊酚的临床应用仍然受到不少的限制。Cremer^[1]等学者已经提出由于丙泊酚的长时间大剂量应用会引起丙泊酚输注综合征(propofol infusion syndrome, PRIS),表现为代谢性酸中毒、横纹肌溶解、高脂血症、高钾血症、肝脏脂肪浸润等。其实,关于PRIS病例的研究报道最早为小儿。1990年,丹麦报道了1例2岁喉炎的患儿,在以10 mg/(kg·h)的速度持续输注丙泊酚4 d后死亡。1991年,在儿童重症监护病房(PICU)中,一些儿童在停用丙泊酚后出现了惊厥,以致相关部门曾发出警告,禁止将丙泊酚长时间

用于危重患儿的镇静。1992年,Parke等^[2]报道有5例年龄在4周~6岁因呼吸道感染而需机械通气的患儿,在平均连续输注66~115 h的丙泊酚后均出现相似临床症状:高脂血症、肝脏肿大、代谢性酸中毒、窦性心动过缓、致死性心力衰竭,以及对复苏无效。尸检发现1例心脏损伤。Barclay等^[3]报道了另一例20个月大的患儿,以5~10 mg/(kg·h)的速率持续输注丙泊酚56 h后也出现了上述症状。1998年,Bray^[4]总结了20例因长时间输注丙泊酚而死亡的患儿病例资料后提出了PRIS的概念。2004年,黄宇光等^[5]也做了有关长时间输注丙泊酚可能造成的风险的报道。为了克服传统丙泊酚注射液的一些缺点,研究者们经过多年努力,研制出了全新丙泊酚制剂即丙泊酚中/长链脂肪乳注射液(丙泊酚MCT/LCT),它与传统制剂的不同主要体现在赋形剂的改变。现就新赋形剂及其对丙泊酚制剂性能的影响做一综述。

1 丙泊酚中/长链脂肪乳(MCT/LCT)的安全性

由于丙泊酚具有高脂溶性,可溶于绝大多数有机溶剂,几乎不溶于水的特点,所以丙泊酚的临床制剂都是以脂肪乳作为赋形剂的乳状液体。其制剂中含1%的丙泊酚(W/V)、10%的大豆油(W/V)、2.25%的甘油(W/V)、1.2%的纯化

作者简介:张代玲,女,1984年出生。硕士研究生在读,医师。主要从事临床麻醉研究工作。

作者单位:1. 100039 北京,武警总医院麻醉科;2. 100034,北京大学第一医院麻醉科

卵磷脂(W/V)。传统的丙泊酚注射液是以100%的长链三酰甘油作为赋形剂的脂肪乳,即丙泊酚LCT。而丙泊酚MCT/LCT是以50%的中链三酰甘油和50%的长链三酰甘油作为赋形剂。实验表明丙泊酚MCT/LCT是一种有用有效的静脉麻醉药^[6]。有学者报道^[7,8]:虽然丙泊酚MCT/LCT与丙泊酚LCT的赋形剂不同,但是二者具有相同的药理学特性。

混合中/长链脂肪乳(MCT/LCT)的应用首先备受关注的是其制剂的安全性。MCT单体对中枢神经系统有明显的毒性作用,迅速氧化后还可导致代谢性酸中毒。动物实验发现,单纯使用MCT乳剂后动物可出现摇头、呕吐和便秘增多甚至昏迷等多种不良反应,这可能与亲脂性强、可通过血脑屏障有关,而按75:25的比例配成MCT/LCT混合乳剂,则不良反应可明显减轻,进而将比例改为50:50而制成的MCT/LCT混合乳剂则没有副反应发生^[9]。

2 丙泊酚MCT/LCT的优点

2.1 可明显减轻注射痛 临床上有50%的患者在使用丙泊酚LCT时都会产生中度至重度的疼痛^[10-12],甚至会影响丙泊酚LCT的临床使用。产生注射痛的主要原因被认为是水相中含有太多游离丙泊酚的残留量^[13-16];而丙泊酚MCT/LCT较丙泊酚LCT其游离丙泊酚的含量减少,因而可明显减轻注射痛,提高患者的适应性^[8,17]。

2.2 降低高脂血症的发生率 有学者提出高脂血症可能是PRIS发生的原因之一。丙泊酚由于其水溶性差需加入赋形剂才能应用于临床。可是脂肪乳剂的加入使人们把丙泊酚与高脂血症联系在一起。一方面是因为进入体内的脂类物质增多;另一方面丙泊酚可能会影响脂类代谢^[18]。有学者做了有关丙泊酚会引起血脂升高的报道。如白红梅等^[19]研究丙泊酚静脉复合麻醉患者血脂动态变化的临床观察指出,患者血清三酰甘油明显升高。裴凌^[20]等研究丙泊酚静脉麻醉对小儿血脂的影响,20例患儿输注的速率为(4~16)mg/(kg·h),结果表明:三酰甘油水平较用药前明显升高,且三酰甘油的变化用药后与术前存在较强的直线相关关系。陈文等^[21]人的研究表明:6mg/(kg·h)和8mg/(kg·h)丙泊酚持续静脉输注会增加神经外科患者血中三酰甘油水平,并引起脂类代谢的异常(HDL-C和LDL-C降低)。贺明芳^[22]研究丙泊酚连续输注对机体血糖、血脂和酸碱平衡的影响发现,4~6mg/(kg·h)的丙泊酚输注对患者血脂影响较小,而6~8mg/(kg·h)对患者的三酰甘油影响水平较大;而在SD大鼠实验中,丙泊酚的连续输注对三酰甘油的影响水平更大,50mg/(kg·h)组与空白对照组相比统计学意义显著($P < 0.01$)。周丽华等^[23]研究不同浓度丙泊酚的药效及对家兔脂代谢的影响,结果显示,随输注时间的延长,TG和TC浓度逐渐增高,但同时点5%组的TG和TC浓度均低于1%组,两组的HDL-C和LDL-C与用药前相比较均无显著性差异。以上所有的研究他们使用的都是丙泊酚LCT。

研究表明,MCT/LCT的水解和代谢明显高于LCT^[24]。

且MCT的水解速度是LCT的6倍^[25]。即MCT的代谢更快。因此,长时间的输注丙泊酚MCT/LCT更不易发生高二酰甘油血症,从而减轻血浆三酰甘油水平。Hermann等^[7]报道丙泊酚MCT/LCT有比丙泊酚LCT清除快的趋势。但是在应激状态下,机体内与血脂代谢和清除有关的酶系统可能有所改变,使机体代谢和清除脂肪的能力下降,在此状态下输注丙泊酚加重了机体的脂肪负荷和代谢紊乱,从而导致高脂血症^[5,26]。虽然不能认为高脂血症是由丙泊酚所引起,但是减少输入患者体内的脂类含量或加快机体内的脂类代谢可以减少麻醉医生在这方面的担忧。

2.3 减轻肝脏负担 三酰甘油被利用之前由酯酶水解而产生脂肪酸,脂肪酸形成后就在消耗ATP的情况下被脂肪酸硫激酶和线粒体外的辅酶A(CoA)促脂化而激活,被激活的脂肪酸为酯酰CoA。脂肪酸的活化在细胞液中进行,而催化脂肪酸氧化的酶系存在于线粒体的基质内,因此活化的酯酰CoA必须进入线粒体内才能被代谢;而酯酰CoA不能直接透过线粒体膜,必须在以肉毒碱为载体转运到线粒体内通过一系列的酶促反应才被氧化成能量。由于肉毒碱主要在肝内合成,所以肝功能不全的患者肉毒碱内源性合成减少,从而更易加重肝脏的负担。在肠外营养的研究表明,MCT/LCT在体内清除迅速,且不受肝硬化的影响,可能是肝硬化患者较为理想的脂肪能源^[27]。主要因为MCT在体内的清除很少依赖肉毒碱,并对肝脏能量代谢有保护作用^[28]。在秦环龙等^[29]的研究中报道MCT/LCT混合乳剂在肝硬变时,血中清除三酰甘油的能力并没有受到影响,而且肝脏内脂肪含量仍以LCT组为高,且明显高于正常值和MCT组,MCT较LCT更少引起体内脂肪蓄积及脂肪肝。因此,丙泊酚MCT/LCT较丙泊酚LCT更适用于肝功能不全的患者。

2.4 适用于肺功能不全的患者 MCT/LCT中多不饱和脂肪酸的含量较LCT少,因而可以减少前列腺素、血栓素等的合成。因为前列腺素、血栓素等的增多至比例失调时可以增高患者肺循环阻力引起肺动脉高压,从而导致肺血流动力学的变化^[30],所以临床上丙泊酚MCT/LCT可能更适用于肺功能不全的患者。

2.5 适用于婴幼儿麻醉 因为PRIS的出现,丙泊酚LCT不推荐使用于3岁以下的婴幼儿,致使婴幼儿手术的麻醉仍然主要以氯胺酮的应用为主,虽然采用不同的复合方法以期减少氯胺酮的用量和各种并发症,但效果不明显,对围术期呼吸循环等方面的影响较大,且麻醉苏醒期易出现躁动、谵语和恶心呕吐等,所以可增加婴幼儿的麻醉风险^[31]。丙泊酚MCT/LCT是国内市场上唯一提供4周以上婴幼儿麻醉适应证的产品,它的问世,使1个月以上婴幼儿的麻醉多了一种可选择的静脉全麻药。史艳燕等^[32]关于臂丛神经阻滞复合中/长链丙泊酚用于婴幼儿上肢手术的临床观察研究中,所选的患儿年龄是10月至3岁。结果表明,罗哌卡因臂丛神经阻滞复合丙泊酚MCT/LCT麻醉,患儿术中循环、呼吸功能更稳定,肢体自主运动,术后恶心呕吐等不良反应较少,术后苏醒较快且平稳,恢复期精神症状更少。而且在J. I. Redon-

do Garcia 所做的动物实验中也指出:丙泊酚 MCT/LCT 减轻了丙泊酚 LCT 带来的不良反应,包括呼吸暂停、抗惊厥和注射痛等^[6]。

综上所述,丙泊酚 MCT/LCT 较丙泊酚 LCT 相比,必将有更广阔的临床应用范围。不管是丙泊酚 MCT/LCT,还是丙泊酚 LCT,虽然都存在肝外代谢和部分经肾脏排除,但是大部分的丙泊酚 MCT/LCT 和丙泊酚 LCT 还是主要经过肝脏代谢,而肝功能障碍时会影响血脂代谢,特别是晚期肝硬化和慢性重型肝炎等严重肝病患者的。所以在临床上对于本身就存在肝功能不全和脂代谢紊乱的患者,如应用于因为肝功能衰竭而需要进行肝脏移植手术的患者,丙泊酚 MCT/LCT 是否较丙泊酚 LCT 有优势还尚未证实,这就需要我们进一步做大量的临床研究。

【参考文献】

- [1] Cremer C L, Moons K G, Boumen, *et al.* Longterm propofol infusion and cardiac in adult head - injured patients [J]. *Lancet*, 2001, 357:117 - 118.
- [2] Parke T J, Stevens J E, Rice A S, *et al.* Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports [J]. *Br Med J*, 1992, 305:613 - 616.
- [3] Barclay K, Williams A S, Major E. Propofol infusion in children [J]. *Br Med J*, 1992, 305:953.
- [4] Bray R J. Propofol infusion syndrome in children [J]. *Paediatr Anaesth*, 1998, 8:491 - 499.
- [5] 林培容, 黄宇光. 长时间输注丙泊酚可能的风险 - 丙泊酚输注综合征[J]. *临床麻醉学杂志*, 2004, 20(4):250 - 252.
- [6] Moncada, Valencia. Clinical evaluation of a new formulation of propofol in a medium - chain and long - chain triglycerides emulsion in dogs [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(4):1109 - 1116.
- [7] Hermann J, Theilen. Propofol in a Medium - and Long - Chain Triglyceride Emulsion: Pharmacological Characteristics and potential Beneficial Effects [J]. *Anesth Analg*, 2002, 95:923 - 929.
- [8] Doenicke A W, Roizen M F, Kugler J, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent [J]. *Anesth Analg*, 1997, 85:1399 - 1403.
- [9] 吴肇汉, 秦环龙. 中链及长链脂肪乳剂的代谢特点及其临床应用[J]. *外科理论与实践*, 2000, 5(1):5 - 7.
- [10] Rau J, Roizen M F, Doenicke A W, *et al.* Propofol in an emulsion of long - and medium - chain triglycerides: the effects of pain [J]. *Anesth Analg*, 2001, 93:382 - 384.
- [11] Larsen B, Beerhalter U, Biedler A, *et al.* Less pain on injection by a new formulation of propofol? A comparison with propofol LCT (German) [J]. *Anaesthesist*, 2001, 50:842 - 845.
- [12] Schaub E, Kern C, Laudau R. Pain on injection: a double - blind comparison of propofol with lidocaine pre - treatment propofol formulated with Long - and medium - chain triglycerides [J]. *Anesth Analg*, 2004, 99:1699 - 1700.
- [13] Nathanson M H, Gajraj N M, Russel J A. Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of lidocaine with alfentanil [J]. *Anesth Analg*, 1996, 82:469 - 471.
- [14] Iwama H, Nakane M, Ohmori S, *et al.* Nafamostat mesilate, a kallikrein inhibitor, prevents pain on injection with propofol [J]. *Br J Anaesth*, 1998, 81:963 - 964.
- [15] Nakane M, Iwama H. A potential mechanism of propofol - induced pain on injection based on studies using nafamostat mesilate [J]. *Br J Anaesth*, 1999, 83:397 - 404.
- [16] Doenicke A W, Roizen M F, Rau J, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent [J]. *Anesth Analg*, 1997, 85:1399 - 1403.
- [17] H Suzuki, H Miyazaki, T Andoh. Propofol formulated with long - /medium - chain triglycerides reduces the pain of inject by target controlled infusion [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006, 50:568 - 571.
- [18] Durrington F N, Miller J P. Clinical aspects of hyperlipidaemia [J]. *Br J Hosp Med*, 1994, 23:552 - 553.
- [19] 白红梅, 陶富盛, 王丹丹. 异丙酚静脉复合麻醉病人血脂动态变化的临床观察[J]. *南京医科大学学报*, 1997, 17(6):658.
- [20] 裴凌, 崔旭, 王俊科. 丙泊酚静脉麻醉对小儿血脂的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2003, 23(7):552 - 553.
- [21] 陈文, 王恩真, 王保国. 异丙酚静脉持续输注对神经外科手术病人血脂及凝血功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 1999, 19(10):599 - 602.
- [22] 贺明芳. 丙泊酚连续输注对机体血糖、血脂和酸碱平衡的影响[J]. *湖南:中南大学湘雅医学院学报*, 2008, 25(4):327 - 330.
- [23] 周丽华, 徐礼鲜, 张惠, 等. 不同浓度丙泊酚的药效及脂代谢的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2006, 22(5):362 - 364.
- [24] 吴国豪, 吴肇汗, 吴肇光. 静脉输注长链及中/长链脂肪乳剂对脂蛋白代谢的影响[J]. *中国临床营养杂志*, 2002, 10(4):236 - 239.
- [25] Johnson R C, Cotter R. Metabolism of medium - chain triglyceride lipide mulsion [J]. *Nutrition International*, 1986, 2:150.
- [26] Gottardis M, Khunl - Brady K S, Koller W, *et al.* Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations [J]. *Br J Anaesth*, 1989, 62(4):393 - 396.
- [27] 赵婕, 郭文栋, 蔡欣. 肝硬化患者肠外营养时甘油三酯的代谢研究[J]. *临床医药实践杂志*, 2003, 12(1):18 - 19.
- [28] 秦环龙, 吴肇汉. 不同碳链脂肪乳剂对肝脏外科患者脂肪及肝脏能量代谢的影响[J]. *中华普通外科杂志*, 2001, 16(4):240 - 242.
- [29] 秦环龙, 吴肇汉. 肝硬化变家兔肉毒碱变化对中链脂肪乳剂代谢的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 1998, 15:77 - 78.
- [30] 黑子清. 肝脏移植麻醉学[M]. 广州:中山大学出版社, 2006:143.
- [31] 安刚. 婴幼儿麻醉学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:198 - 200.
- [32] 史艳燕, 彭晓红. 臂丛神经阻滞复合中/长链丙泊酚用于婴幼儿上肢手术的临床观察[J]. *西部医学*, 2009, 21(5):730 - 732.

(2010-02-10 收稿 2010-07-10 修回)

(责任编辑 梁秋野)