

中枢性肌松药美索巴莫研究进展

郭向飞, 倪家骧* (首都医科大学宣武医院疼痛诊疗中心, 北京 100053)

摘要: 美索巴莫, 为一种新型中枢性肌肉松弛药物, 主要作用部位在脊髓前角运动神经元, 机制为抑制脊髓的多突触反射, 临床上用于治疗关节肌肉扭伤、腰肌劳损、坐骨神经痛等症, 也可用于增生性脊柱炎、风湿性关节炎、类风湿性关节炎的治疗, 也可用于美容手术后对疼痛的控制、严重的神经障碍和骨骼肌痉挛患者。美索巴莫是促进骨骼肌疼痛患者恢复的一种很好的辅助药物, 现对其药动学、合成工艺、药理作用、临床应用及安全性等做一综述。

关键词: 肌肉松弛药; 美索巴莫; 安全性

中图分类号: R971.8

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)13-1315-03

Advance in Research of Methocarbamol

GUO Xiangfei, NI Jiaxiang* (Department of Pain Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

ABSTRACT: Methocarbamol is classified as a centrally acting muscle relaxant. Pharmacological studies demonstrated its main locus of action to be at the internuncial neurons of the spinal cord. It is used to treat articular muscle sprain, lumbar muscle spain and Sciatica, etc. It is also used for the treatment of hypertrophic spondylitis and rheumatoid arthritis. It can also be used for cosmetic surgery to control postoperative pain, severe muscle spasm and neurological disorders. Methocarbamol is a useful adjunct in improving patient recovery. In this article, we summarized its pharmacokinetics, synthesis, pharmacological effect, clinical use and safety.

KEY WORDS: muscle relaxant; methocarbamol; safety

美索巴莫(methocarbamol)为一种新型中枢性肌肉松弛药物, 化学名为 3-(2-甲氧苯氧基)-1,2-丙二醇-1-氨甲酸酯, 分子式: $C_{11}H_{15}NO_5$, 分子量为 241.24, 结构见图 1。现对其药动学、合成工艺、药理作用、临床应用及安全性等做一综述。

1 药动学

1.1 美索巴莫注射液

南京市第一医院国家药物临床试验机构研究

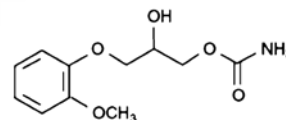


图 1 美索巴莫结构式

Fig 1 Structure of methocarbamol

了美索巴莫注射液在健康受试者中的药动学^[1]。美索巴莫注射液 1.0 g 静脉注射即刻血浆浓度为 $19 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 肝肾分布最多, 心脏和骨骼肌最少, 血

作者简介: 郭向飞, 男, 博士, 医师 Tel: (010)83198161
(010)83198161 E-mail: nijiaxiang@263.net

E-mail: gxfwt@163.com

*通信作者: 倪家骧, 男, 博导, 教授 Tel:

浆消除半衰期为 0.9~1.8 h, 药物大部分经肝脏代谢, 代谢产物快速几乎完全经尿液排泄, 血浆蛋白结合率 46%~50%, 30 min 1 g 单次静脉滴注后, 美索巴莫在人体的主要药动学参数如下: $T_{\max}$ 为 $(0.51 \pm 0.03)\text{h}$, $C_{\max}$ 为 $(26.68 \pm 1.77)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, AUC_{0-r} 为 $(54.28 \pm 11.51)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$, $T_{1/2}$ 为 $(1.53 \pm 0.19)\text{h}$, 表观分布容积为 $(40.94 \pm 8.47)\text{L}$, 清除率为 $(18.67 \pm 3.70)\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$, 在 1.0~2.0 g 剂量范围内呈线性一级药动学特性。

1.2 美索巴莫胶囊

中国医科大学附属第一医院临床药理学教研室采用双周期自身对照交叉试验研究了美索巴莫胶囊的药动学^[2]。18 名男性健康志愿者口服美索巴莫胶囊参比制剂和受试制剂 750 mg 后的主要药动学参数: $C_{\max}$ 分别为 (13.87 ± 2.44) 和 $(14.34 \pm 2.99)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; $T_{\max}$ 分别为 (0.82 ± 0.21) 和 $(0.80 \pm 0.23)\text{h}$; AUC_{0-r} 分别为 (33.91 ± 9.89) 和 $(35.00 \pm 8.79)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

2 美索巴莫合成

目前国内只有少数企业生产美索巴莫成药及制剂。国内对原料药的研究较少, 目前所用的原料主要依靠进口, 制约了我国的中枢性骨骼肌松弛药的发展, 美索巴莫的合成采用愈创木酚为主要原料, 即先合成愈创木酚甘油醚, 然后再经过环化和氨化合成美索巴莫, 合成方法有^[3]: ①以 α -氯甘油为原料合成愈创木酚甘油醚, 由环氧氯丙烷水解成 α -氯甘油, α -氯甘油与愈创木酚成醚, 再用乙醇精制得到成品; ②以缩水甘油为原料合成愈创木酚甘油醚, 由缩水甘油和愈创木酚在三乙基胺(或吡啶)催化下反应, 减压蒸馏收集生成物, 然后重结晶得到成品; ③由环氧氯丙烷在高氯酸中直接与愈创木酚在碱液中成醚, 再用有机溶剂精制得到成品; ④以光气为原料, 与 CO_2 进行加压反应, 与碳酸二乙酯反应直接合成美索巴莫。

3 药理作用

1953 年, 美索巴莫被合成, 药理学实验发现了它的骨骼肌松弛作用^[4], 同时被推荐用于临床。药理学研究证实美索巴莫主要作用于联络神经元^[5], 早期的临床研究证实了这种功能^[6-9], 美索巴莫是一种中枢性肌肉松弛剂^[10], 主要作用部位在脊髓前角运动神经元, 机制为抑制脊髓的多突触反射, 但并不使意识消失^[11]。在 50 余年的研究过程中, 美索巴莫经历了从实验到临床再到实验, 最终回

归临床的过程^[4-16]。

4 临床应用

临床上用于治疗关节肌肉扭伤、腰肌劳损、坐骨神经痛等症, 也可用于增生性脊柱炎、风湿性关节炎、类风湿性关节炎的治疗^[17]。美索巴莫还有抗惊厥作用, 对土的宁、戊四氮和电刺激引起的惊厥均具有保护作用^[18-19], 也可用于美容手术后对疼痛的控制、严重的神经障碍和骨骼肌痉挛患者。

4.1 急性骨骼肌疼痛方面的临床应用

1958 年, 美索巴莫被用在颈腰椎椎板切除术、腰椎间盘突出症、肌肉韧带等软组织劳损、挫伤、斜颈、多发性骨折、多发性硬化、脑瘫、脊髓损伤的局部肌肉痉挛等各个医学领域, 在缓解急性肌肉痉挛方面具有有效性, 但由于当时条件限制, 实验设计不够严谨, 说服力不足^[9,20]。1959 年, 美索巴莫被用在 38 例有严重的神经障碍和骨骼肌痉挛患者, 82% 患者被观察到从良到优不等有益的结果, 有 5 例困倦、3 例虚弱、1 例大汗等轻微的副作用, 其中 5 例困倦患者中有 2 例在减少了剂量后症状消失^[21]。Tisdale 等^[22]在 166 名由于创伤或者炎症引起的肌肉痉挛和疼痛的患者进行研究, 发现美索巴莫在减轻痉挛和疼痛方面优于安慰剂。一项随机双盲的研究比较了 59 例配对患有痛性肌痉挛的病人使用美索巴莫和安慰剂的效果, 结果发现使用美索巴莫的患者有 60% 的有效率, 安慰剂组只有 30%, 两组的副作用大致相当^[23]。Novak 等^[24]研究发现在进行腓肠肌手术时使用美索巴莫可以缓解病人疼痛。

4.2 整形外科领域的临床应用

1994 年, Schneider 等^[25]开始对乳房植入手术的患者辅助使用美索巴莫。研究发现美索巴莫可以显著改善术后疼痛和减少静脉注射麻醉药的使用量, 术后功能有明显提高。1997 年, Schneider 等^[26]再次报道了使用美索巴莫在乳房植入手术中的益处, 乳房肌下埋植剂植入术会引起明显的术后疼痛不适, 单独使用麻醉剂不能有效减轻术后疼痛, 在 62 个术中和术后使用了美索巴莫的患者术后疼痛有了明显的缓解。Hidalgo 等^[27]研究发现肋间神经阻滞不会显著减少隆胸术后疼痛, 术前使用美索巴莫可能有利于帮助减少术后早期疼痛。在门诊美容手术的人群中, 尽量减少恶心和迅速镇静是非常重要的, 术前使用美索巴莫可能是有利的。

5 安全性

徐燕等^[1]研究发现美索巴莫注射液治疗急性骨骼肌疼痛未发现较严重的不良反应。文献报道美索巴莫可能会产生溶血^[28], 偶见眩晕^[29-30]等不良反应, 还具有轻微的成瘾性^[31-33]。

6 结语

美索巴莫的作用机制是作用于脊髓前角运动神经元, 抑制与骨骼肌痉挛有关的神经突触反射, 从而达到促使骨骼肌松弛的作用, 美索巴莫兼具解痉、镇痛、抗炎的功效, 并且对正常神经传导、运动终板、肌肉运动无抑制作用, 不失为一种良好的骨骼肌疼痛辅助用药。

参考文献

- [1] 徐燕, 王黎明, 桂鉴超, 等. 美索巴莫注射液治疗急性骨骼肌疼痛的疗效和安全性[J]. 医药导报, 2008, 27(7): 793-794.
- [2] 冯婉玉, 刘婷立, 徐冬辉, 等. 美索巴莫胶囊在健康人体的药动学及生物等效性[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23(5): 365-369.
- [3] 刘莎, 邱方利, 洪润肖. 美索巴莫的合成研究进展[J]. 安徽化工, 2008, 34(4): 4-7.
- [4] MORGAN A M, TRUITT E B, LITTLE J M. Plasma levels of mephenesin, mephenesin carbamate, guaiaicol glycerylester and methocarbamol (AHR-85) after oral and intravenous administration in the dog [J]. J Am Pharm Assoc, 1957, 46(6): 374-377.
- [5] LITTLE J M, TRUITT E B. A comparison of some CNS effects of 3-(O-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol monocarbamate(methocarbamol) with some chemically related interneuronal depressant drugs [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1957, 119(11): 161-162.
- [6] CARPENTER, EARNEST B. Methocarbamol as a muscle relaxant-its clinical evaluation in acute trauma and chronic neurological states [J]. South Med J, 1958, 51(5): 627-630.
- [7] FORSYTH H, FRANCIS. Methocarbamol (Robaxin) in orthopedic conditions-preliminary report of one hundred cases [J]. JAMA, 1958, 167(2): 163-165.
- [8] O'DOHERTY, DESMOND S, SHIELDS, et al. Methocarbamol-new agent in treatment of neurological and neuromuscular diseases [J]. JAMA, 1958, 167(2): 160-161.
- [9] PARK, HERBERT W. Clinical results with methocarbamol, a new interneuronal blocking agent [J]. JAMA, 1958, 167(2): 168-172.
- [10] OZDEN T, SENYUVA H, AKSAHIN I. Quantitative analysis of methocarbamol in solid dosage forms With IH-NMR spectroscopy [J]. J Pharm Biomed Anal, 1999, 21(2): 467-472.
- [11] 童英, 冯致英, 杨永年, 等. 溴氰菊酯对家兔脊髓诱发电位的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1989, 3(1): 57-62.
- [12] TRUITT E B, LITTLE J M. A pharmacologic comparison of methocarbamol (AHR-85), the monocarbamate of 3-(O-methoxyphenoxy)-1,2-propanediol, with chemically related interneuronal depressant drugs [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1958, 122(2): 239-246.
- [13] MUIR W W, SAMS R A, ASHCRAFT S. Pharmacologic and pharmacokinetic properties of methocarbamol in the horse [J]. Am J Vet Res, 1984, 45(11): 2256-2260.
- [14] OBACH R, PRUÑONOSA J, MENARGUES A, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of methocarbamol in rats [J]. Biopharm Drug Dispos, 1988, 9(5): 501-511.
- [15] MUIR W W, SAMS R A, ASHCRAFT S. The pharmacology and pharmacokinetics of high-dose methocarbamol in horses [J]. Equine Vet J Suppl, 1992, 2(11): 41-44.
- [16] SOURI E, SHARIFZADEH M, FARSAM H, et al. Muscle relaxant activity of methocarbamol enantiomers in mice [J]. J Pharm Pharmacol, 1999, 51(7): 853-855.
- [17] 陈新谦, 金有豫. 新编药物学[M]. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 163.
- [18] 陈醒言, 林丹, 胡国新. 舒筋灵、吡酚生、地西洋对杀虫单中毒的保护作用[J]. 温州医学院学报, 2000, 30(3): 185-89.
- [19] 谢卓丘, 冯致英. 舒筋灵和阿托品对大鼠溴氰菊酯急性中毒的疗效[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1988, 6(4): 219-222.
- [20] POPPEN J L, FLANAGAN M E. Use of methocarbamol for muscle spasm after lumbar and cervical laminectomies [J]. JAMA, 1959, 171(19): 298-299.
- [21] WILLIAM B. LEWIS. Use of Methocarbamol in Orthopedics [J]. California Med, 1959, 90(1): 24-27.
- [22] TISDALES J R, ERVIN D K. A controlled study of methocarbamol in acute painful musculoskeletal conditions [J]. Curr Ther Res, 1975, 17(6): 525-530.
- [23] VALTONEN E J. A double-blind trial of methocarbamol versus placebo in painful muscle spasm [J]. Curr Med Res Opin, 1975, 3(6): 382-385.
- [24] NOVAK B H. Alloplastic implants for men [J]. Clin Plast Surg, 1991, 18(4): 829-855.
- [25] SCHNEIDER M S. Methocarbamol: adjunct therapy for pain management in breast augmentation [J]. Aesthet Surg J, 2002, 22(4): 380-381.
- [26] SCHNEIDER M S. Pain reduction in breast augmentation using methocarbamol [J]. Aesthetic Plast Surg, 1997, 21(1): 23-24.
- [27] HIDALGO D A, PUSIC A L. The role of methocarbamol and intercostal nerve blocks for pain management in breast augmentation [J]. Aesthet Surg J, 2005, 25(6): 571-575.
- [28] SCOTT R B, TISDALE S A Jr, CUMMINGS W B. Hemolytic potential of methocarbamol [J]. Clin Pharmacol Ther, 1977, 21(2): 208-211.
- [29] ELENBAAS J K. Centrally acting oral skeletal muscle relaxants [J]. Am J Hosp Pharm, 1980, 37(10): 1313-1323.
- [30] GYORY A N. The rational use of muscle relaxants in rehabilitation medicine [J]. Drugs, 1980, 20(4): 309-318.
- [31] PRESTON K L, GUARINO J J, KIRK W T, et al. Reevaluation of the abuse potential of methocarbamol [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1989, 248(3): 1146-1157.
- [32] SANNERUD C A, ATOR N A, GRIFFITHS R R. Methocarbamol: evaluation of reinforcing and discriminative stimulus effects [J]. Behav Pharmacol, 1991, 2(2): 143-150.
- [33] PRESTON K L, WOLF B, GUARINO J J, et al. Subjective and behavioral effects of diphenhydramine, lorazepam and methocarbamol: evaluation of abuse liability [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1992, 262(2): 707-720.

收稿日期: 2010-09-25