

舒芬太尼临床药动学研究及应用

肖彬¹, 张兴安^{2*}, 施冲² (1. 广州市花都区人民医院麻醉科, 广州 510800; 2. 广州军区广州总医院麻醉科, 广州 510010)

摘要:目的 介绍舒芬太尼临床药动学及其在靶控输注中的应用。方法 阐述舒芬太尼血药浓度测定方法, 总结近年来舒芬太尼临床药动学研究及其在靶控输注中的应用。结果 舒芬太尼给药后在体内呈一级动力学, 常用三室模型描述人体内分布过程。年龄、体重、性别和肝、肾功能对舒芬太尼靶控输注的准确度影响较小。结论 靶控输注系统能精确预测舒芬太尼的血药浓度。

关键词:舒芬太尼; 药动学; 测定; 药物释放系统

中图分类号: R969.1; R971.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)04-0298-04

Studies on Clinical Pharmacokinetics of Sufentanil and Its Application

XIAO Bin¹, ZHANG Xing-an^{2*}, SHI Chong² (1. Department of Anesthesiology, Huadu District People's Hospital, Guangzhou 510800, China; 2. Department of Anesthesiology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Command, Guangzhou 510010, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the clinical pharmacokinetics of sufentanil and its application to target-controlled infusion.

METHODS Different assays of sufentanil in human blood were described, the clinical pharmacokinetics of sufentanil and its application to target-controlled infusion were summarized. **RESULTS** The clinical pharmacokinetics of sufentanil was generally described by a linear three-compartmental mammillary model. Age, weight, gender, Hepatic inadequacy and chronic renal failure had seldom influence on predictive accuracy of sufentanil target-controlled infusion. **CONCLUSION** Target-controlled infusion system predicted sufentanil concentrations in blood accurately.

KEY WORDS: sufentanil; pharmacokinetics; assay; drug delivery systems

舒芬太尼 (sufentanil) 为芬太尼 N-4 噻吩基衍生物, 是一种选择性 μ 阿片受体激动剂, 其镇痛效能比芬太尼强 (5 ~ 10) 倍, 脂溶性强, 与人血浆蛋白结合率为 92.5%。舒芬太尼用药后血液动力学较稳定, 适用于心血管、神经外科手术以及产科和术后镇痛, 但可发生呼吸抑制、胸部肌肉僵硬、心动过缓等不良反应, 靶控输注给药可减少不良反应的发生。

1 舒芬太尼的血药浓度测定方法

目前人血舒芬太尼的测定方法主要有放射免疫法 (RIA)、气相色谱法 (GC)、毛细管电泳气相色谱法 (CGC)、高效液相色谱法 (HPLC) 等。GC 选择性强, 灵敏度高, 但 GC 要求待测成分能够气化, 测定时需将舒芬太尼衍生化。HPLC 准确、特异性高, 可在室温中测定分离, 适于一些对热不稳定或极性大的物质。但治疗剂量的舒芬太尼血药浓度极低, 测定人血舒芬太尼对 HPLC 的检测器要求极高, 需要用质谱检测器。RIA 是最早、最常用的人血舒芬太尼浓度测定方法, 其灵敏度高, 能测定 pg 级药物浓度, 对各种生物样品不需要进行预处理, 重复性好, 能同时测定大批量样品。但 RIA 准确度和精密度不如色谱法, 误差主要来源于测定产生的系统误差, 如溶液吸取不佳, 试管壁吸附, 以及测量放射性强度时引入的误差。为了降低 RIA 放射性计数引入的误差, 可以延长计数时间, 提高计数值。另外, RIA 测定可能受

结构类似的药物或化合物交叉反应干扰, 所以要求建立方法应使用其他专一性较高的方法, 如 GC、HPLC 等作参比。

酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 是最近用于舒芬太尼的测定方法, 美国 Neogen 公司生产的 Sufentanil ELISA Kits 用竞争法原理, 以辣根过氧化物酶 (horse radish peroxidase, HRP) 催化底物四甲基联苯胺 (tetramethyl benzidine, TMB) 显色测定人血舒芬太尼。Neogen 公司所报道的检测限为 $0.04 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 批内和批间的 RSD 分别为 4.36% 和 4.81%。与芬太尼、阿芬太尼等药物的交叉反应率低于 3%。此法的特点为灵敏度高, 操作简单, 测定一步到位, 无放射性污染, 不需投入大量仪器设备。常见的舒芬太尼血药浓度测定方法见表 1。

2 舒芬太尼临床药动学及影响因素

2.1 舒芬太尼临床药动学

舒芬太尼与 μ 受体结合力为芬太尼的 7.7 倍, 脂溶性为芬太尼的 2 倍, 用药后迅速分布到脂溶性高的组织中, 易透过血脑屏障, 在人体内的分布符合线性乳突模型。舒芬太尼在微粒体由单加氧酶 CYP3A4 通过 N 脱烷基、O 去甲基和羟化三种途径氧化代谢, 代谢产物去甲舒芬太尼仍有舒芬太尼 10% 活性。CYP2C8, 2C9, 2D6 等能调节舒芬太尼的氧化代谢, 其中一种酶的缺乏并不影响舒芬太尼的代谢, 所以舒芬

作者简介: 肖彬, 男, 硕士, 主治医师
zhangxinan01@hotmail.com

* 通讯作者: 张兴安, 男, 硕士, 副主任医师, 硕士生导师

Tel: (020) 36653504 E-mail:

表 1 常见的舒芬太尼血药浓度测定方法比较

Tab 1 The comparison of a few assays of sufentanil in human plasma

作者	发表时间	血样	测定方法	定量限 /ng·mL ⁻¹	线性范围 /ng·mL ⁻¹
Woestenborghs等 ^[1]	1994	血浆	RIA	0.02	0.05~10
Woestenborghs等 ^[1]	1994	血浆	GC-MS	0.02	0.05~10
Ross等 ^[2]	1996	血浆	GC-NPD	0.02	0.02~2
Borenstein等 ^[3]	1997	血浆	CGC-NPD	1	2.00~1000
Lobenhoffe f ^[4]	2002	血清	LC-MS-MS	0.003	0.01~0.5
Pallesch等 ^[5]	2003	血浆	LC-MS-MS	0.3	0.30~2
-	-	-	ELISA	-	-

太尼的消除代谢较为稳定^[6]。舒芬太尼可通过静脉、硬膜外、蛛网膜下腔、肌肉、皮下和黏膜给药,静脉和硬膜外为临床常用的给药方式。

2.1.1 静脉给药 多数研究^[7-8]认为静脉给药后舒芬太尼在人体内呈三室模型分布。早期研究^[8]采样测定血药浓度的时程较短,只有 8~10 h,发现药动学参数的消除半衰期 $t_{1/2\beta}$ 值和稳态分布容积 $V_{d_{ss}}$ 值均偏小, $t_{1/2\beta}$ 为 2.7~3.5 h, $V_{d_{ss}}$ 为 1.7~3.4 L·kg⁻¹。Gepts等^[7]给 23 例 14~68 岁的患者 10~20 min 内快速输注 0.25~1.5 mg 舒芬太尼后,采集 48 h 舒芬太尼血样本,以 RIA 法测定桡动脉血药浓度,检测定量限为 0.02 ng·mL⁻¹,用 EXCEL 和 NONMEM 软件分别用两步法、单纯聚积法和混合效应法计算药动学参数,结果舒芬太尼的体内分布呈三室线性乳突模型, $V_1 = 14.3$ L, $V_2 = 63.1$ L, $V_3 = 261.6$ L, $V_{d_{ss}} = 339$ L, $Cl_1 = 0.92$ L·min⁻¹, $Cl_2 = 1.55$ L·min⁻¹, $Cl_3 = 0.33$ L·min⁻¹, $t_{1/2\beta} = 769$ min, 没有协变量能提高预计准确性。Ethuin等^[9]连续选择 10 例无肝肾功能不全、需要机械通气 6 d 的 ICU 患者,以负荷量 0.5 μg·kg⁻¹,持续量 0.5 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 输注舒芬太尼,输注后 72 h 开始采集血样本,共采集 6~15 d 的血样,用 RIA 测定血浆浓度,检测限为 0.05 ng·mL⁻¹,SIPHAR 软件以权重 ($w = 1/c$) 最小二乘法计算药动学参数,结果 $t_{1/2\beta} = 25.5$ h, $V_{d_{ss}} = 22.6$ L·kg⁻¹, $Cl_1 = 13.4$ mL·kg⁻¹。从 Gepts 和 Ethuin 观察到的结果可以看出, $V_{d_{ss}}$ 和 $t_{1/2\beta}$ 数值均比早期文献报道的大,造成这种差别的主要原因是采样期的长短不同,由于采样期短,舒芬太尼在体内分布并未达到真正的稳态,药物未完全进入相应的房室,导致 $V_{d_{ss}}$ 和 $t_{1/2\beta}$ 估算值偏小,但采样期长短并不影响 Cl_1 。

2.1.2 硬膜外给药 硬膜外给药镇痛效果良好,广泛地用于术后及分娩镇痛。硬膜外给舒芬太尼后,由于背向脑脊液 (CSF) 的流动方向以及舒芬太尼亲脂性,迅速进入脂溶性高的脊髓区域,使得舒芬太尼不易向头端扩散,与亲水性高的药物吗啡相比,舒芬太尼更不易出现延迟性呼吸抑制。Hansdottir等^[10]在开胸手术患者中,在腰 (2~4) 或胸 (5~7) 硬膜外间隙分别注入舒芬太尼维持手术镇痛,结果约 2.7% 的药量进入 CSF,两组患者血浆药-时曲线下面积 (AUC) 无差别,硬膜外腰段用药后 CSF 的 AUC 是血浆 AUC 的 19 倍,是胸段脑脊液 AUC 的 4.7 倍,两组峰浓度时间有差别,腰段给药为 0.76 h,胸段为 2.1 h,腰段 CSF 峰浓度是血浆的 45 倍,是胸段 CSF 峰浓度的 8.2 倍。两组患者的平均血药浓度分

别为 0.17 ng·mL⁻¹ 和 0.13 ng·mL⁻¹, 血浆消除半衰期为 9.9 h 和 8.6 h, 分布容积为 15.2 L·kg⁻¹ 和 14.8 L·kg⁻¹, 总清除率腰段为 17.8 mL·kg⁻¹·min⁻¹, 胸段为 22.9 mL·kg⁻¹·min⁻¹, 在 CSF 消除半衰期为 7.2 h。结果提示舒芬太尼药物浓度在 CSF 中消除比血浆快, 多次硬膜外给舒芬太尼时可产生血浆药物积蓄风险。硬膜外给药后舒芬太尼集中在给药部位的脊髓及 CSF 处, 因此, 硬膜外给舒芬太尼时应选择相应的脊髓节段。

2.2 影响因素

2.2.1 年龄、体重以及性别 Helmers等^[11]在对比了年龄在 17~43 岁间与 65~87 岁间患者单次静注舒芬太尼药动学参数结果, 发现两组间 $t_{1/2\beta}$, Cl_1 和 $V_{d_{ss}}$ 无统计学差别, 虽然高龄患者舒芬太尼的药物效应与中青年不同, 但两者药动学无明显差异。Greeley等^[12]研究表明, 年龄在 1 个月~18 岁期间舒芬太尼的药动学和成人无统计学差异, 但新生儿 0~1 个月 Cl_1 (6.7 mL·kg⁻¹·min⁻¹) 明显低, $t_{1/2\beta}$ (783 min) 和 $V_{d_{ss}}$ (4.15 L·kg⁻¹) 明显大, 这些差别可能是新生儿肝微粒体酶活性低或肝血流再分布引起的。Slepchenko等^[13]在 11 例腹腔镜下行胃成形术的肥胖患者 [体重指数 (45±6.5) kg·m⁻²] 中, 用正常体重人的药动学参数靶控输注舒芬太尼, 也能准确预计肥胖患者的血药浓度。Gepts等^[7]和 Hudson等^[14]用混合效应法未发现性别对舒芬太尼的药动学有影响。这些结果表明年龄、体重以及性别均不影响舒芬太尼药动学参数的临床应用。

2.2.2 肝功能不全 舒芬太尼主要在肝脏代谢, 除了肝微粒体酶活性外, 肝血流量、蛋白结合率等也都影响肝脏对舒芬太尼的清除率。Chauvin等^[15]在 12 名肝硬化但无并发症的患者与同龄肝功能正常的患者做了比较, 结果肝硬化患者的 $t_{1/2\beta}$ 为 4.1 h, 血浆清除率 10.8 mL·kg⁻¹·min⁻¹, 血浆游离舒芬太尼为 9.6%, 均与同年龄正常对照组没有显著差别, 结果表明, 只要没有并发症, 肝功能不全不影响舒芬太尼的药动学。Raucoules等^[16]在 7 例原位肝移植术中观察到舒芬太尼仍以线性速率分布, 无肝期并没有出现舒芬太尼血药浓度骤增现象, 肝脏对舒芬太尼清除率只占总清除率的 50%, 提示有肝外代谢, 舒芬太尼可用于肝功能不全的患者。

2.2.3 慢性肾功能不全 舒芬太尼的清除率和半衰期在慢性肾功能不全的青年人与健康青年人之间没有显著性差异^[17], 但在慢性肾功能不全患者中的变异程度更大, 即舒芬太尼用于慢性肾功能不全的患者时应高度注意药物的蓄积

作用。

2.2.4 体外循环 Hudson等^[14]给 21 例体外循环下行冠脉搭桥术患者靶控输注舒芬太尼,观察到体外循环开始时舒芬太尼浓度下降 17%,但在转流后 12 min 便开始恢复到转流前浓度。转流期间,体外循环调整模型(CPB-adjusted model)(在转流开始与停止时允许改变药动学参数)只能提高 V_1 、 V_2 、 C_1 和 C_2 对数似值,但偏移度和准确度却并无改善。就整个手术过程中,CPB-adjusted model对舒芬太尼血药浓度预测能力和简单三室模型一样,体外循环以及合用异丙酚、可乐定、氯羟安定、吗啡、东莨菪碱等药物并不影响舒芬太尼的药动学。

2.2.5 脱水利尿和过度通气 颅脑神经外科手术患者常接受脱水利尿和过度通气治疗,有人发现术前接受速尿和甘露醇治疗,术中维持 PaCO_2 在 25 ~ 30 mmHg 的患者,舒芬太尼的血药浓度和药动学参数与对照组没明显差异。Charlot等^[18]在幕上神经外科手术时观察到舒芬太尼的血浆清除率为 $0.902 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,分布容积 $4.9 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$,与新近报道的舒芬太尼参数基本一致。

2.2.6 胎盘屏障 Loftus等^[19]以舒芬太尼负荷量 $15 \mu\text{g}$,硬膜外 $2.5 \mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续给药行分娩镇痛,结果与芬太尼相比,母体静脉舒芬太尼血药浓度明显低,两者比值为 1:27,舒芬太尼脐静脉血与母体静脉血浓度比为 0.81,全部脐静脉血均检出舒芬太尼,8.3%脐动脉血检出舒芬太尼,新生儿 1 ~ 5 min 的 Apgar 评分与 2 h 神经及适应能力评分(NACS)均良好。舒芬太尼可通过胎盘屏障,但母体舒芬太尼血药浓度较低,对新生儿 Apgar 及 NACS 评分无影响,舒芬太尼用于硬膜外分娩镇痛时安全、可靠。

2.2.7 止血带 Estebe等^[20]研究下肢骨科手术患者的舒芬太尼药动学,发现驱血和止血带充气对舒芬太尼药动学并不产生影响,但是松止血带后的 30 ~ 60 min 血浆舒芬太尼浓度明显上升,如继续输注舒芬太尼浓度将反跳更高,可能发生呼吸抑制,止血带引起舒芬太尼药动学的改变主要在松止血带后 1 h 内,松止血带后宜密切监护患者。

3 舒芬太尼药动学在靶控输注技术中的应用

靶控输注是以计算机控制输液装置按药动学规律给药,通常用偏离度、精确度、分散度和摆动度 4 个指标来衡量靶控输注系统的执行性能,除了仪器的精密度外,药动学参数是准确预测血药浓度的关键。靶控输注舒芬太尼通常选用 Gepts 参数,即 $V_1 = 14.3 \text{ L}$, $k_{10} = 0.0645 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, $k_{12} = 0.2722 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, $k_{21} = 0.0245 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, $k_{31} = 0.0229 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, $k_{32} = 0.0013 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,无协变量调整参数。Slepchenko等^[13]以 Gepts 参数用 stunpump 程序控制 BD Pilot Anesthesia 输注泵以给肥胖患者靶控输注舒芬太尼,用 RIA 法测定桡动脉血药浓度,结果偏离度 25.5%、精确度 20%、分散度 - 3.4%、摆动度 19.8% 变化范围均小于 30%,该靶控输注系统准确预计舒芬太尼血药浓度。Hudson等^[14]选择体外循环下行冠脉搭桥术患者,用 stunpump 程序控制输注泵靶控输注舒芬太尼,切皮和开胸时舒芬太尼效应室浓度

$0.7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,体外循环时 $0.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,再以 $0.15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 维持至手术结束,结果简单三室模型的偏离度为 - 1.7(- 18.6 ~ 20.5)%,准确度为 19.4(9.1 ~ 35.5)%,CPB-adjusted model 的偏离度 - 0.1(- 16.3 ~ 16.6)%,准确度为 16.6(8.3 ~ 30.0)%,简单三室模型和 CPB-adjusted model 之间无明显差异,用简单三室模型足以准确靶控输注舒芬太尼。

总之,舒芬太尼的药动学特点是分布容积大,长时间、大剂量给药可蓄积。但舒芬太尼的药动学较为稳定,年龄、体重、性别和肝、肾功能不影响舒芬太尼的药动学参数的临床应用,应用靶控输注技术可以精确预计血药浓度。

REFERENCES

- [1] WOESTENBORGH S R J, TIMMERMAN P M, CORNELISSEN M L, *et al.* Assay methods for sufentanil in plasma. Radioimmunoassay versus gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Anesthesiology*, 1994, 80(3): 666-670.
- [2] ROSSI S S, KYCK J B, YAKSH T L. Simultaneous extraction of sufentanil and midazolam from human plasma [J]. *Clin Chim*, 1996, 244(1): 103-110.
- [3] BORENSTEIN M, SHUPAK R, BARNETTE R, *et al.* Cardiovascular effects of different infusion rates of sufentanil in patients under going coronary surgery [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, 51(5): 359-366.
- [4] LOBENHOFFER J M. Very sensitive and specific determination of sufentanil in human serum applying liquid chromatography-two stage mass spectrometry [J]. *J Chromatogr*, 2002, 769(2): 227-233.
- [5] PALLESCHI L, LUCENTINI L, FERRETTI E, *et al.* Quantitative determination of sufentanil in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2003, 32(2): 329-336.
- [6] GUITTON J, BURONFOSSE T, DESAGE M, *et al.* Possible Involvement of Multiple Cytochrome P450s in fentanyl and Sufentanil Metabolism as opposed to Alfentanil [J]. *Biochem Pharmacology*, 1997, 53(11): 1613-1619.
- [7] GEPTS E, SHAFER S L, CAMU F, *et al.* Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil [J]. *Anesthesiol*, 1995, 83(6): 1194-1204.
- [8] HUDSON R J, BERGSTROM R G, THOMSON I R, *et al.* Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing abdominal aortic surgery [J]. *Anesthesiology*, 1989 Mar, 70(3): 426-431.
- [9] ETHUIN F, BOUDAUD S, LEBLANC I, *et al.* Pharmacokinetics of long-term sufentanil infusion for sedation in ICU patients [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(11): 1916-1920.
- [10] HANSDOTTIR V, WOESTENBORGH S R, NORDBERG G. The pharmacokinetics of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy [J]. *Anesth-Analg*, 1996, 83(2): 401-406.
- [11] HELMERS J H, LEEUWEN L, ZUURMOND W W. Sufentanil pharmacokinetics in young adult and elderly surgical patients [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 1994, 11(3): 181-185.
- [12] GREELEY W J, BRUIJN N P. Changes in sufentanil

- pharmacokinetics within the neonatal period[J]. *Anaesth Analg*, 1988, 67(1): 86-90.
- [13] SLEPCHENKO G, SIMON N, GOUBAUX B, *et al.* Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(1): 65-73.
- [14] HUDSON R J, THOMSON I R, JASSAL R. Effects of cardiopulmonary bypass on sufentanil pharmacokinetics in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(4): 862-871.
- [15] CHAUVIN M, RERRIER C, HABERER J P, *et al.* Sufentanil pharmacokinetics in patients with cirrhosis[J]. *Anaesth Analg*, 1989, 68(1): 1-4.
- [16] RAUCOULES A M, KAIDOMAR M, LEVRON J C, *et al.* Hepatic disposition of alfentanil and sufentanil in patients undergoing orthotopic liver transplantation[J]. *Anaesth Analg*, 1997, 84(5): 1019-1024.
- [17] DEAN M. Opioids in Renal Failure and Dialysis Patients[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2004, 28(5): 497-503.
- [18] CHARLOT M, ARTRU F, LEVRON J C, *et al.* Clinical and pharmacokinetic comparative study of sufentanil and fentanyl in supratentorial neurosurgery (abstract) [J]. *Aggressologie*, 1991, 32(8): 449-453.
- [19] LOFTUS J R, HILL H, COHEN S E. Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanyl administered with bupivacaine during labor[J]. *Anesthesiology*, 1995, 83(2): 300-308.
- [20] ESTEBE J P, CORRE P L, LEVRON J C, *et al.* Pilot Study on the Effect of Toumiquet Use on Sufentanil Pharmacokinetics[J]. *J Clin Anesth*, 2002, 14(8): 578-583.

收稿日期: 2007-07-16