

颈内动脉持续输注丙泊酚构建肌松兔模型的药代动力学变化

尹红¹, 谭媛¹, 唐之音¹, 向荣武², 朱俊超¹(¹中国医科大学附属盛京医院麻醉二科, 辽宁省沈阳市 110004; ²沈阳药科大学数学系, 辽宁省沈阳市 110001)

文章亮点:

- 1 建立兔颈内动脉持续输注药物肌松模型, 减少呼吸因素导致的脑内药物分布影响, 阐明动脉持续给药两侧脑分布规律。
- 2 兔颈内动脉单侧持续给药, 30 min 后两侧浓度变化基本上为零, 达到动态平衡稳态, 且药量仅为静脉用药量的 1/3。
- 3 颈内动脉持续输注丙泊酚药代动力学模型属于对数正态分布函数, 属于非指数函数药代动力学模型。

关键词:

实验动物: 肌肉肌腱损伤动物模型; 药代动力学; 颈内动脉; 丙泊酚; 输注; 对数正态分布; 高效液相色谱

主题词:

二异丙酚; 肌松剂; 色谱法; 高压液相; 药代动力学

基金资助:

国家自然科学基金(81071449)

摘要

背景: 经动脉选择性脑内给药方法是现阶段提高脑内药物浓度, 降低药物对其他系统功能影响的有效方法之一。

目的: 建立颈内动脉持续输注丙泊酚构建肌松兔模型, 分析丙泊酚药物浓度变化规律。

方法: 颈内动脉置管进行丙泊酚恒速持续输注建立兔颈内动脉持续输注丙泊酚肌松兔模型, 在不同时点取得两侧颈内动静脉血及两侧脑组织样本, 应用高效液相荧光法检测药物浓度, 然后将所得数据进行数学转换, 拟合处理, 统计学回归分析药代动力学特点。

结果与结论: 高效液相色谱荧光法测定丙泊酚浓度方法可行, 系统稳定可靠。颈内动脉持续输注丙泊酚药物浓度增长率分析, 数据分布呈对数正态分布图形, 属于非指数药代动力学模型, 即改良的对数正态分布模型, $f(x) = \frac{1}{k\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}}$, 其中 σ 代表脑内药物浓度变化波动性的稳定性, 与脑组织药物摄取和脑循环等多种因素有关的综合变量。说明颈内动脉持续输注丙泊酚药代动力学模型属于对数正态分布函数, 属于非指数函数药代动力学模型。两侧脑内浓度随时间的变化规律遵循对数正态分布函数规律。

尹红, 谭媛, 唐之音, 向荣武, 朱俊超. 颈内动脉持续输注丙泊酚构建肌松兔模型的药代动力学变化[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(27):4394-4399.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.27.024

Constructing muscle-relaxation rabbit models by continuous infusion of propofol in the internal carotid artery: pharmacokinetic variations

Yin Hong¹, Tan Yuan¹, Tang Zhi-yin¹, Xiang Rong-wu², Zhu Jun-chao¹ (¹Second Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China; ²Department of Mathematics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Intracerebral administration of selective drugs *via* the carotid artery is currently one of the effective methods to enhance the drug concentration in the brain and reduce the influence of drugs on other system functions.

OBJECTIVE: To establish the muscle-relaxation rabbit models by infusing propofol continuously in the internal carotid artery and analyze the variations of propofol concentration.

METHODS: The muscle-relaxation rabbit models were established by continuously infusing propofol at a constant speed *via* catheterization in the internal carotid artery. The pharmacokinetic characteristics could be analyzed by the methods of obtaining arterial and venous blood on both sides of neck and samples of brain tissue on both sides in different points, detecting drug concentration using high pressure liquid assay, and then mathematically converting the resulting data for fitting processing and statistical regression.

RESULTS AND CONCLUSION: The method of determining the concentration of propofol using high pressure liquid assay is feasible, stable and reliable. Through investigating the concentration of propofol infused *via* the carotid artery at different time points, we discovered that the growth rate distribution of propofol concentration and

尹红, 女, 1975年生, 内蒙古自治区人, 蒙古族, 2013年中国医科大学毕业, 博士, 主要从事颈内动脉输注系统相关研究。

通讯作者: 朱俊超, 博士, 硕士生导师, 中国医科大学附属盛京医院麻醉二科, 辽宁省沈阳市 110004

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2015)27-04394-06

稿件接受: 2015-06-03

http://www.crter.org

Yin Hong, M.D., Second Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Corresponding author: Zhu Jun-chao, M.D., Master's supervisor, Second Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Accepted: 2015-06-03

data distribution are in log-normal distribution profile which belong to non-exponential kinetics model, *i.e.*, modified log-normal distribution model, $f(x) = \frac{1}{k\sqrt{2\pi}\sigma x} e^{-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}}$, where σ is the range of drug concentration growth indicating stability of concentration changes, which is an integrated variable related to various factors, such as brain tissue uptake of drugs and brain circulation. The pharmacokinetic model of continuously infusing propofol in the internal carotid artery belongs to log-normal distribution function, *i.e.*, a non-exponential function kinetics model. The brain concentration variations on both sides changing over time follow log-normal distribution function law.

Subject headings: Propofol; Muscle Relaxation; Chromatography, High Pressure Liquid; Pharmacokinetics

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81071449

Yin H, Tan Y, Tang ZY, Xiang RW, Zhu JC. Constructing muscle-relaxation rabbit models by continuous infusion of propofol in the internal carotid artery: pharmacokinetic variations. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2015;19(27):4394-4399.

0 引言 Introduction

经动脉选择性脑内给药是现阶段提高脑内药物浓度,降低药物对其他系统功能影响的尝试中行之有效方法之一^[1]。目前应用最广泛的脑内给药系统是动脉内给予麻醉药物^[2]。血脑屏障是脑内给药治疗的一大障碍,但具有高脂溶性特点的异丙酚较易通过血脑屏障,比较适合用于动脉内给药^[3]。Joshi等^[4]的研究表明,兔颈内动脉单次注射异丙酚达到脑电静止的药量,仅为静脉用量的1/5。盖成林等^[5-6]证实异丙酚颈动脉麻醉至脑电静止比静脉麻醉用药量少,对循环、呼吸影响小等优点。有研究显示兔一侧颈内动脉单次注射的药物,可在0.6 s内达到对侧脑区^[4]。单侧给药可对给药侧脑功能产生一过性抑制,有关单侧颈动脉持续输注后药物药代动力学研究极为少见。理论上,高脂溶性药物易通过血脑屏障,进入脑内的药物在特定脑区达到预定浓度的同时,通过左右脑动脉环与对侧相通,此外局部脑内清除一部分,经颈静脉回流入系统中的药物在系统中清除一部分^[7]。那么单侧动脉内持续给药,对侧脑组织药物浓度有何变化?是与给药侧无区别,还是有一个特定的时间差?这些问题均有待进一步研究。如果两侧脑组织药物浓度达到平衡前有一个特定的时间常数,那么将会作为药物研究的理想工具,可以在同一个体上进行不同水平研究,也可明确的进行病灶侧药物输注进行脑保护干预。

实验拟建立兔颈内动脉药物输注模型,单侧颈内动脉持续输注体积分数1.0%丙泊酚,观察不同时间点两侧脑组织药物浓度,及两侧颈内静脉与对侧颈总动脉全血中的丙泊酚浓度变化规律,分析颈内动脉持续输注丙泊酚药代动力学变化特点。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 造模动物及材料 实验于2009年9至11月在中国医科大学附属盛京医院实验研究中心完成。大耳白兔共15只,雌雄不限,体质量2.5-3.0 kg,由中国医科大学盛京医院动物实验中心提供,动物许可证号:SYXK(辽)2010-0008。实验过程全程按照动物伦理学要求。

1.2 造模方法

动物准备:造模前1 d,将兔颈前区、眉弓上至枕后区

及右股部剃毛备用。造模前禁食2 h。在麻醉状态下,颈部切开,仔细分离两侧颈总动脉及颈内静脉及其伴行的颈部神经血管,向上分离颈总动脉直至乳突部分叉处。分离颈总动脉向上外分支即颈外动脉,两侧颈总动脉、颈内静脉栓线,备第2天使用。右股部皮肤切开,逐层分离显露右股动静脉栓线备用,创面庆大霉素冲洗以防感染。

兔颈内动脉持续输注模型制备:建模过程中保证兔内环境的稳态,做好围实验期保温,及液体输注的平衡,做到模拟临床实践,避免产生偏倚。耳缘静脉开放,地塞米松10 mg推注^[8],芬太尼5.0 μg/kg(湖北宜昌仁福药业有限责任公司)及1.0%丙泊酚(AstraZeneca公司)8 mg/kg诱导^[9],续用50 mg/kg/h速度维持麻醉^[10]。颈部正中切口,气管切开置入ID3.0的气管导管固定。改用体积分数2.0%异氟醚(Abbott实验室)吸入全麻(1.0MAC(肺泡最低有效浓度)),静脉予维库溴铵(Organon公司)10-20 μg/kg/h持续肌松,机械通气,参数设置:频率50次/min;吸呼比:1:1.5-2.0;潮气量8 mL/kg,间断动脉血气结果调整通气参数,使呼末二氧化碳分压维持在35-45 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)内。实验全程补充0.9%乳酸林格氏液10 mL/(kg·h)。

小心分离两侧颈部血管,结扎两侧颈总动脉向上外侧分支颈外动脉,颈总动脉置入双通道24 G套管针,尖端定位于颈内动脉起始部以下3 mm^[11],连接预充1.0%丙泊酚及5%葡萄糖液体的多通道微电脑输注泵(浙江大学医学仪器厂)。其余颈部血管均置入套管针固定,肝素封管备实验中抽取血样。

0.25%布比卡因+1:20万副肾皮下浸润麻醉,额顶部皮肤切开,止血钳分离头皮组织,显露颅骨,用牙科钻在兔头颅冠状缝后5 mm,左右距中线1 cm,小心钻开约2 cm²,小心显露硬膜,备实验中取微量脑组织样本。

颈内动脉开始给药前停止吸入异氟醚。实验兔右颈总动脉20 mg/kg/h持续输注1.0%丙泊酚,与此同时左颈总动脉持续输注同一速度的5%葡萄糖液体。在不同时间点抽取颈内动静脉血样1.0 mL,及脑组织微量样本。维持观察30 min后结束实验。

1.3 造模成功的检测标准 参考文献[11],采用视网膜变色实验确定造模是否成功。

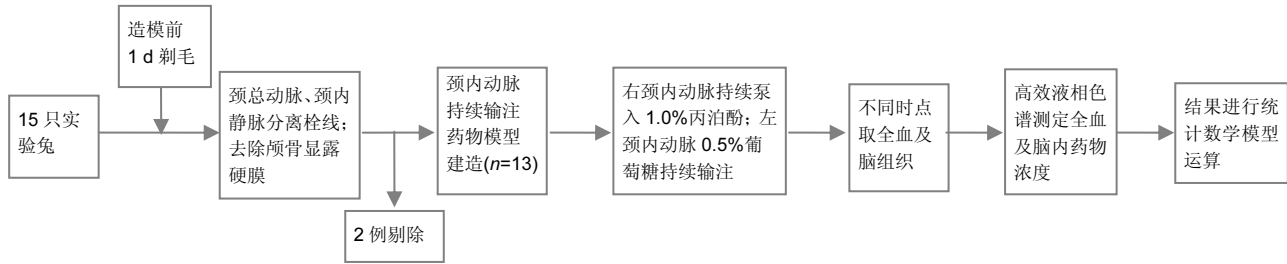


图1 颈内动脉持续输注丙泊酚肌松兔模型建立的实验流程

Figure 1 Experimental procedures of establishing muscle-relaxation rabbit models by continuously infusing propofol in the internal carotid artery

表1 兔颈内动脉持续输注丙泊酚肌松兔模型不同时间点生理指标变化

(x±s)

Table 1 Physiological index changes at different time points after continuous infusion of propofol in the internal carotid artery of rabbits for establishing muscle relaxation models

项目	丙泊酚输注后时间(min)					
	1	5	10	15	20	30
平均动脉压(mm Hg)	75.6±10.3	78.2±9.8	80.7±10.4	81.6±9.5	80.0±5.1	82.1±7.6
心率(次/min)	232.0±25.5	243.1±31.4	219.9±38.5	238.3±27.6	241.7±34.3	227±40.5
血氧饱和度(%)	98.0±1.2	98.4±0.9	96.9±2.3	97.7±2.1	96.6±3.2	96.8±3.1
动脉氧分压(mm Hg)	129.0±37.1	142.1±41.7	156.3±25.2	146.3±18.9	158.5±21.8	140.7±22.4
动脉 CO ₂ 分压(mm Hg)	37.4±4.2	35.2±5.0	37.1±3.0	34.2±5.0	36.5±3.8	33.6±5.3

表注: 兔颈内动脉丙泊酚持续输注期间各项生理指标变化基本在正常范围内。1 mm Hg=0.133 kPa。

1.4 血气分析 兔右股动脉置入22 G套管针肝素封管, 连接多功能生理监护仪(Nihon Kohden公司)监测有创动脉压), 胸前导联监测心电图、心率及血氧饱和度变化。由多功能监护仪(SIEMENS公司)监测呼吸频率、吸呼比、潮气量和吸气压力等呼吸参数。间断采动脉血进行血气分析(SIEMENS公司)记录血氧分压和二氧化碳分压水平。

1.5 取材 颈内动脉持续输注丙泊酚开始1, 5, 10, 15, 20, 30 min时取左右颈内静脉全血, 右颈总动脉全血1.0 mL入干燥的肝素化Eppendorf管中, 深度冰箱保存待测全血中丙泊酚药物浓度。每一实验兔随机选择两个时间点, 取得左右额叶脑组织微量标本, 入深度冰箱待测丙泊酚浓度。

1.6 高效液相色谱荧光检测 测定全血及脑组织中丙泊酚浓度: 色谱条件: 色谱柱: Dikma Diamonsil C18(钻石)(150 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱柱及其保护柱(4 mm×3 mm); 流动相为: 甲醇: 水(体积比)=80: 20; 流速: 0.8 mL/min; 温度: 室温; 荧光检测激发波长276 nm, 发射波长310 nm检测异丙酚自发荧光。

全血血样0.1 mL加入300 μL甲醇漩涡混匀2 min, 离心10 000 r/min 20 min后取上清液10 μL进样, 以高效液相色谱一荧光法检测全血丙泊酚浓度^[12]。

异丙酚标准样品用洗脱液分别将其配置成不同浓度的标准品溶液, 按仪器分析方法上机分析得到其相应的保留时间(Tr), 异丙酚的出峰时间为9 min, 内标为6 min左右。以丙泊酚与内标的峰面积比(Y)对丙泊酚血浆浓度C(ng/mL)进行回归处理, 得标准曲线回归方程。计算样本中丙泊酚浓度。用实验兔全血空白血样, 连续隔天进行分析验证, 结果均在Tr处出现丙泊酚色谱峰。说明此方法稳

定可靠, 仪器性能稳定, 重现性好。

1.7 主要观察指标 双侧颈内静脉及右颈内动脉内, 左右脑组织丙泊酚药物浓度及变化规律。

1.8 统计学分析 应用SPSS 15.0统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。用MATLAB软件进行数据的仿真研究, 数据的非线性拟合和预测, 进行数据的外推, 稳态平衡状态的时间判断分析。

2 结果 Results

2.1 造模成功动物数量及过程 15只兔中除2例实验兔在显露颅骨硬模时出血过多剔除掉以外, 其余实验兔均完成整个实验。其中雌雄比例为5/8, 体质量(2.4±0.4) kg。实验流程见图1。颈内动脉丙泊酚持续输注期间各项生理指标变化基本在正常范围内(表1)。

2.2 模型方法的改进 颈内动脉持续输注肌松兔模型的建立避免了呼吸因素, 如动脉内氧分压, 二氧化碳分压, 酸碱度等导致的兔脑循环的改变, 得到相对稳定的实验条件, 保证分析数据的可信度, 可重复性。

2.3 模型稳定性 建模过程中保证兔内环境的稳态, 做好围实验期保温, 及液体输注的平衡, 做到模拟临床实践, 避免产生偏倚。从实验模型的稳定性分析, 可为药物分布分析提供较为可靠的数据, 方便进行数学模型的推理计算。

2.4 液相色谱结果 全血及脑组织色谱分析结果见图2。从图3中可以看出, 兔右颈内静脉丙泊酚浓度呈上升趋势, 不确定有没有峰值存在, 不能看到其稳定情况。

设注射后静脉血液的初始值为100, 其后的血液浓度增加变化率为 V_i , 增加变化率 $V_i=100\% \times (V_i - V_{i-1}) / V_{i-1}$ 。图4

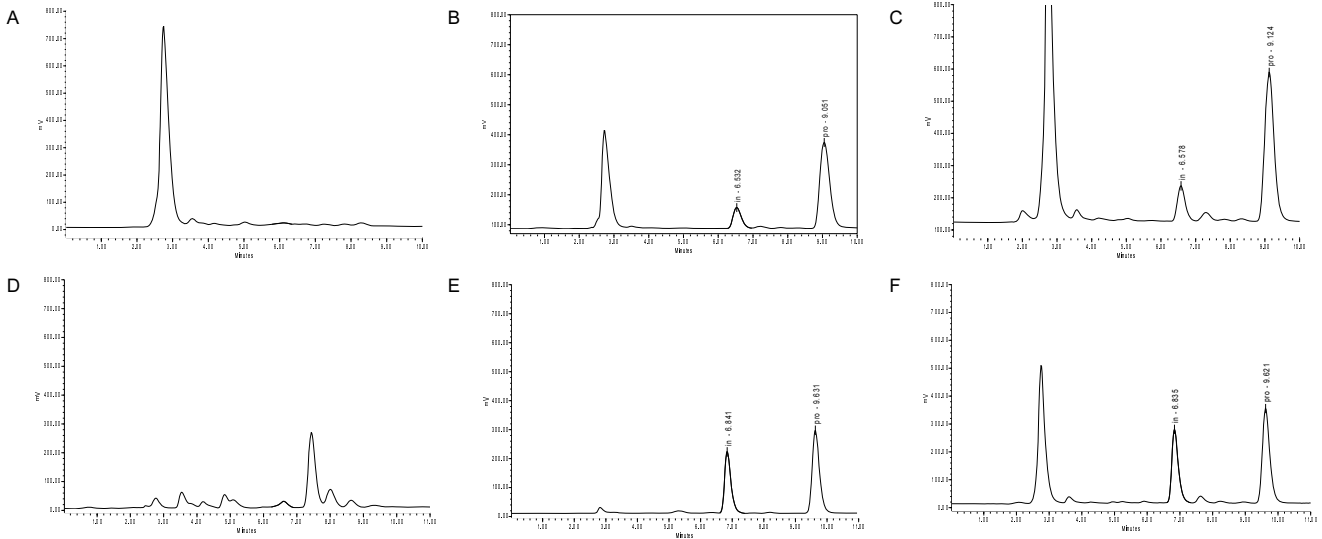


图2 颈内动脉持续输注丙泊酚肌松兔模型全血及脑组织色谱分析结果

Figure 2 Chromatographic analysis results of whole blood and brain tissue of muscle-relaxation rabbit models established by continuously infusing propofol in the internal carotid artery

图注: 图中 A 为空白血样, B 为丙泊酚标准品, C 为全血血样, D 为空白脑组织, E 为脑组织标丙泊酚标准品, F 为脑组织样本丙泊酚。

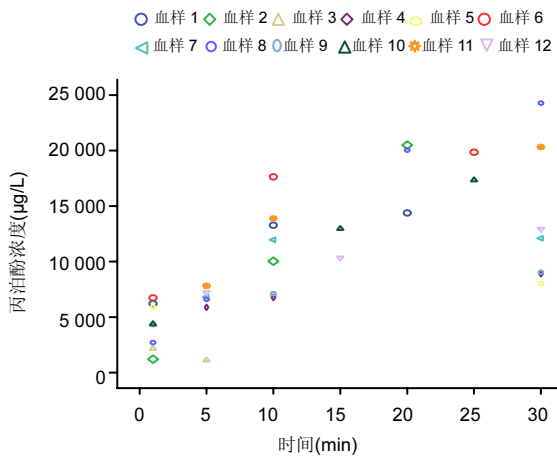


图3 兔右颈内静脉丙泊酚浓度随时间变化趋势

Figure 3 Propofol concentration changes in rabbits after infusion via the right internal jugular vein with time

图注: 检测部分兔右颈内静脉丙泊酚浓度, 发现其呈上升趋势。

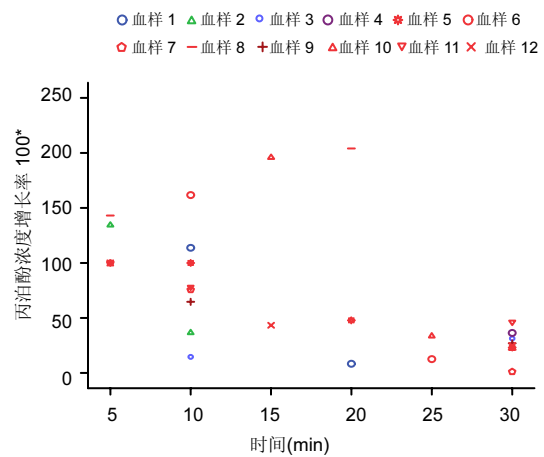


图4 兔右颈内静脉丙泊酚浓度增长率变化

Figure 4 The changes of propofol concentration growth rate in rabbits after perfusion via the right internal jugular vein with time

图注: 兔右颈内静脉丙泊酚浓度增加率随时间的延长而下降。

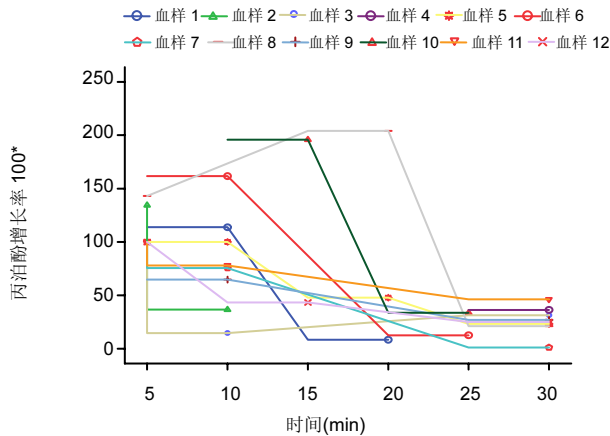


图5 兔右颈内静脉丙泊酚浓度增长率变化趋势

Figure 5 The trend graph of propofol concentration growth rates in rabbits after infusion via the right internal jugular vein with time

图注: 兔右颈内静脉丙泊酚浓度在 25-30 min 后接近稳定。

说明右颈内静脉丙泊酚浓度增加的变化率在随时间的延长成下降趋势。

为进一步说明其趋势的可靠性, 实验进行了曲线趋势判断。图5说明兔右颈内静脉丙泊酚浓度在25-30 min后接近稳定。

通过增长率分布规律, 可进一步判断其稳定性, 即增长率可认为是0的时候, 可以认为其右颈内静脉丙泊酚浓度趋于稳定状态。图6显示说明了增长率的变化趋势呈对数正态分布, 其分布规律与对数正态分布相近。上述数值分别进行k-s检验, 经检验P=0.85 > 0.05, 可认为是来自对数正态分布。进一步说明兔右颈内静脉丙泊酚浓度的变化规律, 有稳定平衡点, 即增长率可认为0时的浓度。分别利用其回归得到对数正态概率函数的相应参数, 进而估计不同时期的增长率值。密度函数为 f(x) = 1 / (k * sqrt(2 * pi * sigma^2)) * e^(-(ln(x - mu) / sigma)^2 / 2), 参数是 mu, sigma。

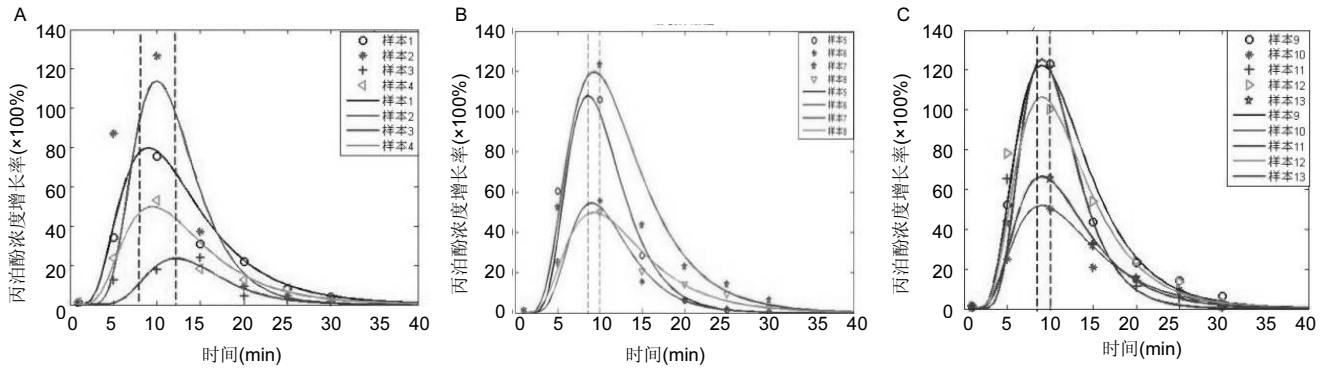


图6 兔右颈内静脉丙泊酚浓度增长率随时间的变化趋势

Figure 6 The trend graphs of propofol concentration growth rates in rabbits after infusion via the right internal jugular vein with time

图注: 图中 A 为样本 1-4, B 为样本 5-8, C 为样本 9-13。虚线表示峰值区域。

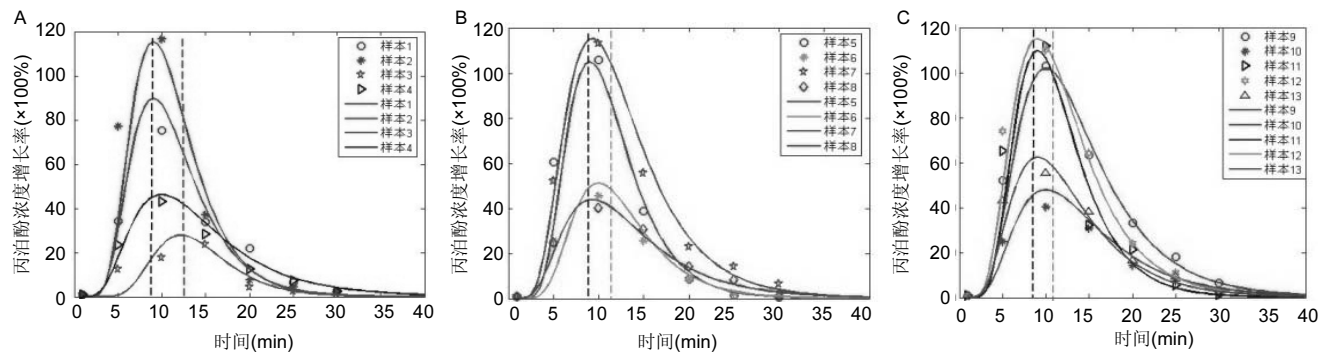


图7 兔左颈内静脉丙泊酚浓度增长率随时间的变化趋势

Figure 7 The trend graphs of propofol concentration growth rates in rabbits after infusion via the left internal jugular vein with time

图注: 图中 A 为样本 1-4, B 为样本 5-8, C 为样本 9-13。虚线表示峰值区域。

经计算 $\bar{\mu}=11.14$, $\sigma=8.57$, 故有 $11.14+3\times 8.57=36.85$ 。即当 $t > 36.85$ min 时浓度变化的概率很小, 不足 1%。因此可见, 稳定横态的浓度在 35 min 左右出现。因此, 对于所有的样本来说, 药物浓度的变化时长几乎是一样的。分类分析得出性别差异不显著。

2.5 兔左颈内静脉丙泊酚浓度变化 由上述图7可以看出, 左颈内静脉丙泊酚浓度与右颈内静脉分布是相同的, 但峰度和偏度显然不同, 左静脉到达浓度的加速在最初阶段落后于右静脉, 但是随着时间的变化, 在 20 min 以后, 基本是相差不多, 所以在 35 min 左右, 使左右静脉浓度增长率相同, 几乎不变, 最后导致浓度动态平衡状态。

经分析, 左颈总动脉的浓度要小于左右颈内静脉, 仅在 30 min 左右, 才使浓度几近相同。

3 讨论 Discussion

随高速发展的血管内技术及其安全性的提高使我们重新审视动脉给药方法的利弊。目前应用最广泛的动脉内给药系统是动脉内给予麻醉药, 进行脑功能的定位, 即禾田试验^[2]。颈动脉内单侧给药可对给药侧脑功能产生一过性抑制, 那么有关单侧颈动脉持续输注后药物药代动力学特点各说纷纭, 还有待进一步研究。以往研究静脉给药药代动力学特点时, 应用的是常规药动模型的指数函数(一般药代分析应用指数分布)。根据理论上选择性动脉内持续输注系统特点, 效

应室单位时间内药物浓度瞬间变化较大, 从丙泊酚药物浓度数据变化分布特征, 符合非指数动力学模型, 即改良的对数正态分布模型, 其函数为 $f(x) = \frac{1}{k\sqrt{2\pi}\sigma x} e^{-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}}$ (其中 k 表示颈内动脉持续输注药物在脑内吸收率/脑清除率; μ 表示药物在脑内浓度增长率峰值时刻; σ 表示药物在脑内浓度增长的幅度大小; σ 代表丙泊酚药物浓度变化波动性范围, 与脑组织和脑循环等有关综合变量。该模型经 MATLAB 仿真分析, 效果优越于动力学的指数模型^[13]。结合药物代谢动力学特点颈内动脉输注药物脑内药物浓度分布与药物本身脑摄取率或者说脑组织清除率有关, 药物浓度变化率规律遵循对数正态分布函数。

稳态平衡方面研究, 应用数据外推法, 同时应用“ 3σ -原则”对数据进行合理估计。 3σ 原则, 又称为拉依达准则, 它是先假设一组检测数据只含有随机误差, 对其进行计算处理得到标准偏差, 按一定概率确定一个区间, 认为凡超过这个区间的误差, 就不属于随机误差而是粗大误差, 含有该误差的数据应予以剔除。“ 3σ -原则”的检验水平小于 0.01, 在 3 倍距以外浓度增长率几乎为零, 即增长率出现稳态动平衡^[14]。由于在血药浓度测定方面, 影响的因素较多, 数据所测得误差较大, 数据间的跳跃幅度较高, 不利于统计分析, 考虑上述原因, 采用归一法的数据分析方法, 对数据进行了统一化。即采用了“面归一法”: $x'_{ij} = x_{ij} / \sum_{j=1}^n |x_{ij}|$ 把每个样本的所有变量绝对值相加, 归一化为一常量, 显

现各个数据差异性, 消除血药浓度差异大的影响。

由于SPSS软件在非线性统计分析方面比较薄弱, 对数据的拟合及外推功能不尽完善, 因此这里选择了该方面功能比较强大的MATLAB软件^[15-16]。用MATLAB进行数据的仿真研究, 数据的非线性拟合和预测, 合理的进行了数据的外推, 稳态平衡状态的时间判断等, 基本符合客观实践。增长率的分布统计分析得出右颈内静脉浓度增长率开始时很大, 在8-10 min增长率最大, 10 min以后, 增长率开始减小, 到35 min以后增长率几乎为零。左侧与右侧规律相同, 但左侧达浓度的加速在最初阶段落后于给药侧, 但是随着时间的变化, 在20 min以后, 基本是相差不多。可以认为, 给药侧静脉药物浓度增长率10 min前较快, 但是10 min后, 对侧增加率相对较快, 所以在35 min左右, 使左右静脉浓度增长率相同, 几乎不变, 最后导致浓度动平衡状态。从左右脑比较, 初步看散点图, 没有必然的联系, 仅依此尚不能确定是否有联系, 还需要进一步实验来证明。

本实验所设计的颈内动脉持续输注速度为静脉用药量的1/3, 经过30 min持续观察, 基本可以达到一定的麻醉深度, 实验过程中未出现体动反应, 血压变动高于基础值30%等。作者曾研究发表颈内动脉持续输注丙泊酚药效学特点, 颈内动脉持续输注丙泊酚可以维持一定的麻醉深度, 达到脑电爆发抑制, 同时循环、呼吸参数相对稳定, 无明显不良反应出现^[17-18]。动物模型方面, 为减少呼吸参数对脑血流的影响, 采用控制呼吸模型, 并保持体温变动在 ± 0.5 °C。同时考虑动脉置管对血流影响, 对侧颈动脉同一速度输注葡萄糖液体以减少实验误差。

综上, 颈内动脉持续输注丙泊酚药代动力学模型属于对数正态分布函数, 属于非指数函数动力学模型。该模型经MATLAB仿真分析, 效果优于动力学的指数模型。左右颈内静脉浓度增长率开始时很大, 在8-10 min增长率最大, 10 min以后, 增长率开始减小。在20 min以后, 基本是相差不多。在35 min以后增长率几乎为零, 说明颈内动脉单侧持续给药, 两侧脑内浓度随时间的变化规律遵循对数正态分布函数规律, 在达30 min后两侧浓度变化基本上为零, 间接可以说明两侧浓度达到动态平衡稳态。

致谢: 首先衷心感谢我的导师陈卫民教授在课题设计实施方面给予无私的帮助, 本人将铭记在心。衷心感谢中国医科大学附属盛京医院实验中心动物部各位老师, 感谢数据处理阶段沈阳药科大学数学教研室项老师悉心指导, 以及中国医科大学第一实验中心孙威老师的帮助。

作者贡献: 本实验由作者尹红进行实验设计, 实验实施为谭媛, 唐之音, 尹红等, 实验评估为朱俊超老师, 资料收集为尹红, 唐之音及项荣武老师, 作者尹红成文, 朱俊超老师审核, 作者尹红对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 实验过程中符合2009年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

学术术语: 血药浓度一系指药物吸收后在血浆内的总浓度, 包括与血浆蛋白结合的或在血浆游离的药物, 有时也可泛指药物在全血中的浓度。药物作用的强度与药物在血浆中的浓度成正比, 药物在体内的浓度随着时间而变化。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Joshi S, Emala CW, Pile-Spellman J. Intra-arterial drug delivery: a concise review. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19(2):111-119.
- [2] Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. *J Neurosurg.* 2007;106(6):1117-1133.
- [3] Wang M, Joshi S, Emerson RG. Comparison of intracarotid and intravenous propofol for electrocerebral silence in rabbits. *Anesthesiology.* 2003;99(4):904-910.
- [4] Joshi S, Wang M, Etu JJ, et al. Bolus configuration affects dose requirements of intracarotid propofol for electroencephalographic silence. *Anesth Analg.* 2006;102(6):1816-1822.
- [5] 盖成林, 陈卫民, 冉德春, 等. 颈总动脉输注异丙酚维持全身麻醉的临床观察[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(8):1422-1424.
- [6] 盖成林, 陈卫民, 郑晓春, 等. 犬颈总动脉和股静脉输注异丙酚至脑电静息对循环呼吸的影响[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(12):1799-1802.
- [7] Dedrick RL. Arterial drug infusion: pharmacokinetic problems and pitfalls. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(2):84-89.
- [8] Joshi S, Wang M, Nishanian EV, et al. Electrocerebral silence by intracarotid anesthetics does not affect early hyperemia after transient cerebral ischemia in rabbits. *Anesth Analg.* 2004;98(5):1454-1459, table of contents.
- [9] Aeschbacher G, Webb AI. Propofol in rabbits. 1. Determination of an induction dose. *Lab Anim Sci.* 1993;43(4):324-327.
- [10] Aeschbacher G, Webb AI. Propofol in rabbits. 2. Long-term anesthesia. *Lab Anim Sci.* 1993;43(4):328-335.
- [11] Joshi S, Wang M, Hartl R. Retinal discoloration test. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(3):305-308.
- [12] Shyr MH, Tsai TH, Tan PP, et al. Concentration and regional distribution of propofol in brain and spinal cord during propofol anesthesia in the rat. *Neurosci Lett.* 1995;184(3):212-215.
- [13] 薛定宇, 陈阳泉. 基于MATLAB/Simulink的系统仿真技术与应用[M]. 2版. 北京:清华大学出版社, 2011.
- [14] 李九龙, 周凌柯. 基于“3 σ 法则”的显著误差检测[J]. 计算机与现代化, 2012(1):10-13.
- [15] 于广华, 裔照国, 陈国忠, 等. 药理学模型的Matlab模拟[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(22):1956-1959.
- [16] 杨帆. 应用MATLAB求算静脉注射给药的药理学参数[J]. 抗感染药学, 2009, 6(3):157-161.
- [17] 尹红, 陈卫民, 朱俊超, 等. 兔颈内动脉不同浓度丙泊酚输注药理学研究[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(6):551-556.
- [18] Yin H, Chen WM, Zhao P. Cerebral state index may reflect electrical brain activity during propofol or isoflurane anaesthesia in rabbits. *Vet Rec.* 2013;172(7):184.