

# 维生素 K<sub>3</sub>对安定血药浓度及药理作用的影响

## Effect of Vitamin K<sub>3</sub> on Blood-drug Concentration and Pharmacologic Action of Diazepam

钟正贤                  周桂芬                  莫 恃\*                  刘布鸣  
Zhong Zhengxian      Zhou Guifen              Mo Shi                  Liu Buming

(广西中医药研究所 南宁市古城路 20号 530022)  
(Guangxi Institute of Traditional Medical and Pharmaceutical  
Sciences, 20 Guchenglu, Nanning, Guangxi, 530022)

**摘要** 用动物实验研究了维生素 K<sub>3</sub>对安定血药浓度及药理作用的影响。结果表明,维生素 K<sub>3</sub>能明显缩短安定血药浓度分布半衰期和消除半衰期,提高安定体内清除率。增加家兔呼吸频率,但不影响麻醉后家兔的心电图、血压和心率。能缩短安定所致小鼠睡眠时间,具有催醒作用。

**关键词** 维生素 K<sub>3</sub> 安定 血药浓度 药理作用

**Abstract** The effect of vitamin K<sub>3</sub> on blood-drug concentration and pharmacologic action of diazepam was studied by animal experiment. The results showed that vitamin K<sub>3</sub> could markedly shorten distributed half-life and eliminate half-life, and increase elimination rate of diazepam in body, enhance breathe frequency, but no effect on electrocardiogram, blood pressure and heart rate of rabbits after anaesthesia. Vitamin K<sub>3</sub> can shorten sleep-time induced by diazepam in mice, possessing analeptic action.

**Key words** vitamin K<sub>3</sub>, diazepam, blood-drug concentration, pharmacologic action

中图分类号 R962; R-332

长期以来,人们企图在手术结束后用逆转药拮抗体内残留的麻醉药效应,使病人迅速苏醒,利于提高安全性,缩短在手术室停留时间及减轻恢复室工作量。目前临床上能拮抗苯二氮草(BZD)类药物(安定和利眠宁)有两类药物:一类是特异性拮抗药如富马译尼<sup>[1]</sup>,另一类是非特异性拮抗药如氨茶碱<sup>[2,3]</sup>、毒扁豆碱<sup>[4]</sup>等。前者是通过可竞争性结合中枢的BZD受体,逆转安定对中枢神经的抑制作用。后者如氨茶碱则是通过抑制磷酸二酯酶活性,使环磷酸腺苷(CAMP)水平提高,兴奋中枢神经系统,或拮抗被安定结合的腺苷受体,而逆转安定的作用。作回苏药用于安定、咪唑啉等麻醉药引起的呼吸抑制<sup>[2,3]</sup>。毒扁豆碱在临床上常用于安定、苯海拉明、氯丙嗪等引起的中枢胆碱能综合症。主要通过抑制胆碱酯酶活性,使中枢神经胆碱能传递正常化,逆转安定等对中枢神经

的抑制作用,加快苏醒<sup>[1,2]</sup>。但上述两类药物都存在不同程度的副作用,主要是对血液动力学的影响。有的药物如富马译尼价格昂贵并需进口。临床上发现K<sub>3</sub>催醒作用的最大特点是在短期内使呼吸频率加快和潮气量增加,苏醒快。有效率为88.16%,未发现副作用。且K<sub>3</sub>药源丰富,价廉。K<sub>3</sub>用于浅全麻后催醒用药量比正常治疗量(2mg/kg)仅大10~20倍<sup>[5]</sup>。但K<sub>3</sub>的催醒机理尚不明确,因此我们对其作用机理进行了探讨。现将研究结果报道如下。

### 1 实验材料

#### 1.1 药品

维生素 K<sub>3</sub>注射液,华西医科大学制药厂,批号901012,每支4mg/mL。安定注射液,山东济南第三制药厂,批号900719,每支10mg/2mL。

#### 1.2 仪器

美国PE554型紫外可见分光光度计。日本SC-513E型心电图机。THZ-82型台式恒温振荡仪,上海

1997-05-16收稿, 1997-06-25修回。

\* 广西壮族自治区人民医院麻醉科。

### 1.3 动物

雄性家兔, 体重 2.0 kg~ 2.5 kg, 由广西生物制品厂提供 NIH种小鼠, 体重 18 g~ 22 g, 由广西中医药研究所动物室提供。

## 2 方法与结果

### 2.1 血样采集和生理指标记录

取雄性健康家兔 10 只, 分为单用组和合用组, 每组 5 只。分别于手术台仰卧固定后, 分离一侧颈总动脉, 作动脉插管连接血压表。四肢连接心电图仪电极。然后分离股动脉作取血样用。手术完毕后让家兔平静 20 min, 单用组家兔于耳缘静脉注射安定注射液 20 mg/kg, 同时注射与  $K_3$  剂量相同体积的生理盐水。合用组注射安定 20 mg/kg+  $K_3$  10 mg/kg。注射完毕后立即按不同时间股动脉取血, 1% 肝素钠抗凝。同时记录家兔血压值、呼吸频率和描记心电图(标准 II 导联)。血样和各项生理指标按后所述方法处理, 并做统计学处理。

#### 2.1.1 $K_3$ 对安定血药浓度及其药物动力学参数的影响

将取于不同时间的抗凝血 3 000 r/m 离心 10 min, 取上层血浆, 按孙氏方法<sup>[6]</sup>作血样处理。取血浆 1.0 mL, 加氯仿 5.0 mL, 振荡, 离心各 10 min, 取出氯仿层。在氯仿提取液中加入 0.45 mol/L NaOH 4.0 mL, 振荡, 离心各 5 min。除去水层, 氯仿液于 60±5°C 水浴上蒸干。所得残渣用 3.0 mL 正己烷溶解洗涤, 洗涤液加入 2 mol/L HCl 4.0 mL, 振荡, 离心各 5 min, 取 HCl 层 1.0 mL, 按刘氏等人方法<sup>[7]</sup>, 在紫外分光光度计上采用一阶导数光谱, 于 210 nm~ 260 nm 处测定血浆中原形药物安定的含量, 计算其血药浓度 (c) 并绘制家兔 iv 安定的血药浓度-时间曲线 (见图 1) 将药-时数据用自编 BASIC 程序, 通过计算机自动拟合, 选择最佳药物动力学模型, 求出药物动力学参数。统计方法采用组间对照的 *t* 检验。

从图 1 可见, 安定的药-时曲线表现为分布相和消除相, 药时数据拟合也证明, 其药物动力学均符合表 1 维生素  $K_3$  对安定药物动力学参数的影响 ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effect of vitamin  $K_3$  on diazepam pharmacokinetics parameter ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别 Group	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	$K_e$ ( $h^{-1}$ )	$K_{12}$ ( $h^{-1}$ )	$K_{21}$ ( $h^{-1}$ )	$V_d$ (L/kg)	AUC ( $\mu g \cdot h/mL$ )	CLS (L/h)
单用组 Unmixed	0.249±0.182	3.848±0.504	0.609±0.242	3.609±1.049	1.406±0.369	15.679±8.235	18.075±6.594	2.776±1.60
合用组 Mixed	0.139±0.068	2.203±0.539	0.854±0.307	3.044±1.441	2.945±0.687	13.125±6.819	11.043±6.564	4.873±1.405*

\* 与单用组比较 Compared with unmixed group  $P < 0.05$

二室开放模型。家兔 iv 安定后药物分布迅速, 但消除较慢。合用组药物分布和消除均比单用组快, 即血药浓度随时间下降速率要比单用组快。提示  $K_3$  有促进安定在体内的分布和消除作用。

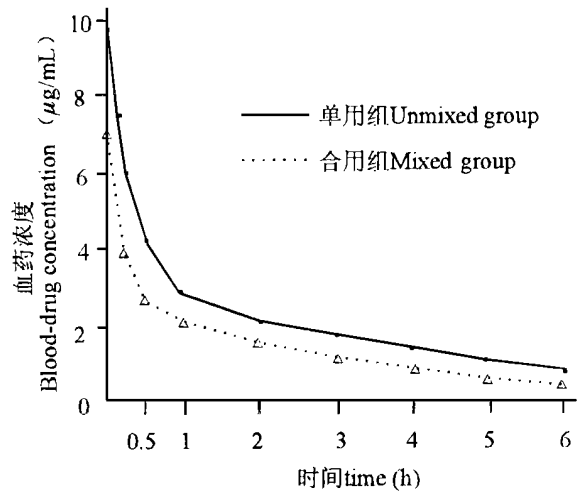


图 1 静注安定后血药浓度-时间曲线

Fig. 1 Blood-drug concentration-time curve after iv diazepam in rabbit

表 1 列出两组家兔体内安定药物动力学参数的计算结果, 静注安定后单用组的分布半衰期 ( $T_{1/2\alpha}$ ) 为 0.249 h, 合用组为 0.139 h, 显示合用组体内分布较快, 说明  $K_3$  可影响安定从中央室向周边室分布速度。消除半衰期 ( $T_{1/2\beta}$ ) 单用组为 3.848 h, 合用组为 2.203 h, 表明  $K_3$  对安定的体内消除有促进作用 ( $P < 0.05$ )。体内总清除率 (CLS) 单用组为 2.776 L/h, 合用组为 4.873 L/h。很显然, 合用组安定总清除率比单用组明显提高 ( $P < 0.05$ )。同时, 曲线下面积 (AUC) 合用组明显比单用组减少, 表明  $K_3$  有减少安定在体内的生物利用度作用。因此, 从安定的  $T_{1/2\alpha}$ ,  $T_{1/2\beta}$ , CLS, AUC 等主要参数看,  $K_3$  具有促进安定体内药物浓度清除作用, 减弱安定体内药理作用。

#### 2.1.2 $K_3$ 对 iv 安定后家兔血压影响

从图 2 可见, 给家兔 iv 安定后, 两组家兔血压均呈下降趋势。与给药前比较, 单用组血压下降 17.5%~ 45.0%, 合用组下降 9.7%~ 40.3%, 表明是由于

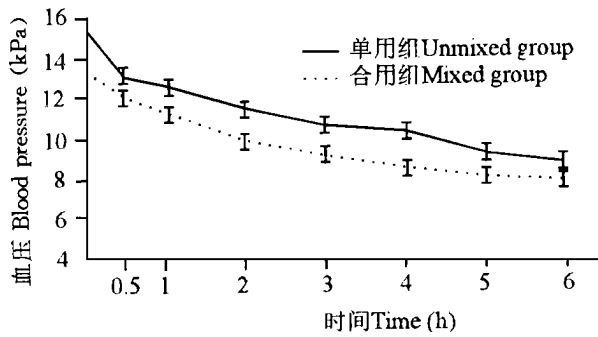


图 2 静注维生素 K<sub>3</sub>对家兔动脉血压的影响

Fig. 2 Effect of iv vitamin K<sub>3</sub> on arterial blood pressure in rabbits

安定对中枢神经系统抑制作用而引起血压的持续下降,但两组比较无明显差异,说明 K<sub>3</sub>不能拮抗安定所致血压下降。

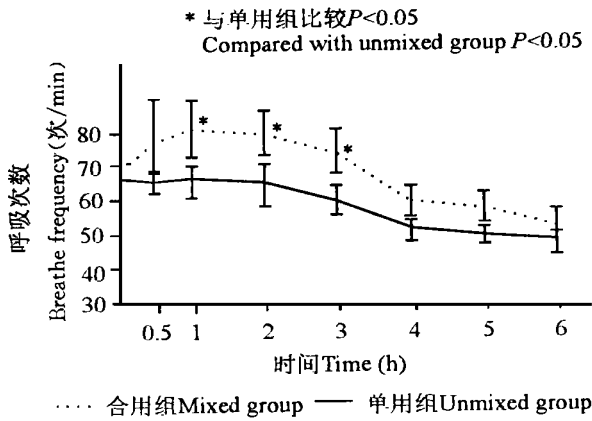


图 3 静注维生素 K<sub>3</sub>对家兔呼吸频率的影响

Fig. 3 Effect of iv vitamin K<sub>3</sub> on breathe frequency in rabbits

### 2.1.3 K<sub>3</sub>对家兔呼吸频率的影响

如图 3 所见,单用组在 iv 安定后 3 h 内,呼吸频率无明显改变,而合用组对呼吸频率有明显影响。iv K<sub>3</sub> 5 min 后即观察到家兔呼吸频率明显加快,幅度提高,维持 4 h 之久。与单用组比较有明显差异 (P < 0.05),表明 K<sub>3</sub>对家兔呼吸中枢神经系统有兴奋作用,与临床观察结果一致<sup>[5]</sup>。由此推测, K<sub>3</sub>对家兔的呼吸兴奋作用有助于体内安定血药浓度的消除,缓解安定的中枢抑制作用。

### 2.1.4 K<sub>3</sub>对家兔心率和心电图的影响

两组家兔的心率和心电图分析结果表明,单用组和合用组家兔不同时间记录的心率和心电图各波型无异常改变,均在正常范围,提示 K<sub>3</sub>不影响 iv 安定后家兔的心率和心电图,与临床表现一致。

## 2.2 K<sub>3</sub>对安定所致小鼠睡眠时间的的影响

按文献方法<sup>[8]</sup>做催醒实验。取 NIH 种小鼠 40 只,随机分为 4 组。按表 2 所列剂量,单用组腹腔注射安定和生理盐水 (NS),合用组除腹腔注射安定外,加注不同剂量 K<sub>3</sub>。然后分别记录睡眠出现至苏醒时间 (以动物翻正反射消失为睡眠指标) 结果表明,合用组 K<sub>3</sub> 20 mg/kg 和 30 mg/kg 组能明显缩短小鼠睡眠时间,具有催醒作用。

表 2 维生素 K<sub>3</sub>对安定引起小鼠睡眠时间的的影响

Table 2 Effect of vitamin K<sub>3</sub> on sleep-time induced by diazepam in mice ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	动物数 Animal number	睡眠时间 Sleep-time (min)	睡眠时间缩短率 Sleep-time shorten rate (%)
单用组 Unmixed	安定 20+ NS Diazepam 20+ NS	10	92. ± 13.7	
合用组 Mixed	安定 20+ K <sub>3</sub> 10 Diazepam 20+ K <sub>3</sub> 10	10	81. ± 14.1	11.9
	安定 20+ K <sub>3</sub> 20 Diazepam 20+ K <sub>3</sub> 20	10	78.8 ± 10.7 <sup>*</sup>	14.4
	安定 20+ K <sub>3</sub> 30 Diazepam 20+ K <sub>3</sub> 30	10	73.2 ± 12.1 <sup>**</sup>	20.5

与单用组比较 Compared with unmixed group, \* P < 0.05, \*\* P < 0.01.

## 3 讨论

K<sub>3</sub>在临床上多用于止血<sup>[9]</sup>、治疗胆绞痛<sup>[10]</sup>、支气管哮喘<sup>[11]</sup>等。从文献报道看, K<sub>3</sub>用作平喘药时,与氨茶碱等多数平喘药物作用相似,能抑制磷酸二酯酶活性,增加脑细胞 CAM P 水平,竞争性地占领腺苷受体,拮抗腺苷对中枢神经系统作用,抑制或调节生物介质如组胺、缓激肽和慢反应物质等释放,使支气管舒张,保持呼吸道畅通而起平喘作用<sup>[12]</sup>。有些麻醉性镇痛药可降低化学感受器对 CO<sub>2</sub>的敏感性,以及药物的蓄积作用产生的呼吸抑制<sup>[2]</sup>。从我们的实验研究和临床试验结果看, K<sub>3</sub>除了具有促进安定体内消除外,可能还具有类似氨茶碱作用,能降低 CO<sub>2</sub>诱发呼吸启动阈值,增加呼吸中枢的兴奋作用。此外,在临床试验中曾试用 K<sub>3</sub>与氨茶碱做过比较,发现有些病例用氨茶碱催醒无效改用 K<sub>3</sub>催醒有效。如用 K<sub>3</sub>无效再用氨茶碱催醒往往无效。因此, K<sub>3</sub>不是特异性拮抗药<sup>[5]</sup>。

本实验侧重从 K<sub>3</sub>对安定血药浓度的影响来了解其催醒作用,结果表明 K<sub>3</sub>能降低家兔体内安定的不同时间的血药浓度。药物动力学参数也说明 K<sub>3</sub>有促进安定体内分布和缩短消除半衰期,提高安定的清除率,减少生物利用度等作用,从而减弱安定对中枢

(下转第 232 页 Continue on page 232)

香叶醇的极性大。在超临界 CO<sub>2</sub> 中的溶解度较小, 较难被萃取而富集于后期阶段。

表 6 香茅油的超临界 CO<sub>2</sub> 分离

Table 6 Separation of citronella oil in supercritical CO<sub>2</sub>

组分比 Component proportion	萃取时间 Extraction time (h)			
	0	1/3	1/2	1
B	1.253	1.489	1.770	1.905

\* B= 香茅醛 / (香茅醇+ 香叶醇)

B= Citronellal/ (citronello+ geraniol)

### 3 结语

用超临界 CO<sub>2</sub> 萃取分离天然香料, 其分离的规律性与化合物的介电常数和极性有密切关系。实验结果指出, 介电常数大、极性大的化合物被富集到萃取的最后阶段。另外, 性质相似的化合物其变化规律相似。因此, 理论上可认为, 经反复多次萃取分离, 能抱混合物进行单离。

致谢

在完成本文过程中得到广西林科院的刘启、何春茂、何正洪的热情支持和帮助, 在此表示感谢!

### 参考文献

- 1 斋藤宗雄. 超临界流体提取天然物质. 油化学 (日), 1987, 35 (4): 274.
- 2 冀宏义. 超临界流体萃取技术在精细化工中的应用进展. 精细化工, 1991, 8 (4): 59.
- 3 Chrastil J. Solubility of solids and liquids in supercritical gases. J. Phys. Chem., 1982, 86 (15): 3016.
- 4 谭飞, 杨基础, 沈忠耀. 超临界流体中物质溶解度的研究. 化工学报, 1989, 40 (4): 402.
- 5 蒋春跃, 潘勤敏, 潘祖仁. 若干有机物质在超临界流体中的溶解度. 化工学报, 1996, 47 (4): 394.
- 6 刘雄民, 李飘英, 邹德正. 松节油在超临界 CO<sub>2</sub> 中的溶解度及其分离. 化工学报, 1994, 45 (1): 117.
- 7 吴健玲, 刘玉亭, 刘雄民等. 超临界流体技术萃取分离香茅油的研究. 天然产物研究与开发, 1994, 6 (11): 42.
- 8 冯培基. 化工产品手册. 北京: 化学工业出版社, 1994.
- 9 朱元保. 电化学数据手册. 长沙: 湖南科技出版社, 1985.

(责任编辑: 莫鼎新)

(上接第 219 页 Continue from page 219)

神经系统的抑制作用。此外, K<sub>3</sub> 能明显提高家兔呼吸频率且作用持久, 证明其能兴奋呼吸中枢, 促进肺循环, 有利于麻醉药在体内的清除。但对安定引起的家兔血压下降未能完全拮抗, 对心率、心电图无明显影响, 与临床表现一致<sup>[5]</sup>。并通过催醒实验证实, K<sub>3</sub> 能缩短安定所致睡眠时间, 提示有催醒作用。

根据实验研究结果和临床证明, K<sub>3</sub> 所具有的非特异性催醒作用, 推测其作用机理主要有两个方面: 一方面是 K<sub>3</sub> 注入机体后能与安定竞争性地占领腺苷受体, 促进安定体内消除, 减少生物利用度, 逆转安定的中枢抑制作用。另一方面, K<sub>3</sub> 有抑制磷酸二酯酶作用, 增加脑细胞 cAMP 生成, 使支气管平滑肌松弛, 呼吸畅通。并兴奋呼吸中枢, 使呼吸频率加快, 增加潮气量, 从而使机体能较快复苏。但也不排除存在 K<sub>3</sub> 对中枢神经系统的非特异兴奋作用或拮抗安定的中枢抗胆碱能作用的可能性, 这需要通过测定 cAMP 和 cGMP 的比值或胆碱酯酶水平等证实, 还有待于今后进一步研究。

### 参考文献

- 1 杨德祖等. 麻醉逆转药. 《国外医学》麻醉学与复苏分册,

1989, 1: 29.

- 2 冯洋等. 氨茶碱与麻醉. 《国外医学》. 麻醉学与复苏分册, 1985, 6: 246.
- 3 Stirt JA. Aminophylline is a diazepam antagonist. Anesth Analg, 1981, 60 (10): 76.
- 4 桂小平. 毒扁豆碱与手术后的催醒. 《国外医学》麻醉学与复苏分册, 1985, 6: 249.
- 5 莫特等. 维生素 K<sub>3</sub> 用于静吸复合全麻后催醒的临床观察. 临床麻醉学, 1993, 9 (6): 300.
- 6 孙忠实等. 紫外法测定血中安定浓度. 海军医学, 1984, 2 (1): 56.
- 7 刘布鸣等. 紫外一阶导数光谱法测定安定血药浓度. 广西科学, 1996, 3 (4): 15.
- 8 李仪奎主编. 中药药理实验方法学. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 339.
- 9 谭世杰主译. 治疗学的药理学基础 (上册). 北京: 人民卫生出版社, 1987, 1465~ 1468.
- 10 黄天俊等. K<sub>3</sub> 对家兔离体肠肌的解痉作用和胆道蛔虫所致胆绞痛的疗效观察. 中华医学杂志, 1974, 11: 716.
- 11 王安泰等. 维生素 K<sub>3</sub> 在小儿毛细支气管炎 105 例中止喘作用的临床现象. 陕西新医药, 1982, 11 (11): 28.
- 12 陈育芬. 维生素 K<sub>3</sub> 在 132 例小儿喘憋型肺炎止喘作用观察. 实用医学杂志, 1989, 3: 18.

(责任编辑: 蒋汉明)