

文章编号: 0529-6579 (2000) 06-0280-05

新型吸入麻醉剂——七氟醚 (Sevoflurane) 的研究进展*

I. 理化特性、兽医药动学和体内代谢

熊惠军¹, Sabine Tacke², Ernst Schimke²

(1. 华南农业大学 动物医学系, 广东 广州 510642;

2. Kleintierchirurgie, Justus-Liebig-Universitaet Giessen, D-35392 Giessen, Germany)

摘要: 综述了新型吸入麻醉剂七氟醚的理化特性、兽医药动学和体内代谢。

关键词: 七氟醚; 吸入麻醉剂; 理化特性; 兽医药动学; 体内代谢

中图分类号: S 859.79⁺¹ **文献标识码:** A

1846年10月16日W.T.G.Morton首先开展乙醚麻醉以来,吸入麻醉常应用于人类医学与动物医学。吸入麻醉因其良好的可控性和对机体的影响较小,被称为是一种安全的麻醉形式,受到人们的青睐。氯仿和环丙烷曾长时期用于人类医学与动物医学。直到50年代以后,随着新的氟化技术出现,合成了更安全而非易爆性吸入麻醉剂,如氟烷(Halothane)、甲氧氟烷(Methoxyflurane)、安氟醚(Enflurane)、异氟醚(Isoflurane)。目前在动物医学上,国外最常用的挥发性麻醉剂是氟烷和异氟醚。

七氟醚是20世纪90年代国际上的一种新型吸入麻醉剂,该药是1969年由Wallin等研制合成^[1],并于1975年发表实验动物的首次研究报告^[2]。在医学上,日本已于1990年首先正式应用于临床,至1993年底手术应用数量超过100万例。随后也在德国获得医学临床应用许可^[3-9]。七氟醚在我国未见有研究报道,更无该药生产,但有重要研究价值与开发前景。本文就其理化特性、兽医药动学和体内代谢的研究进展概述如下。

1 理化特性

七氟醚是一种无色透明、非易燃性液体,有类似乙醚那样的令人愉快的气味。临床上对呼吸道无刺激性。与异氟醚相反,七氟醚不会引起咳嗽,尤其适用于医学上作儿童快速诱导麻醉。与氟烷不同,七氟醚不含稳定剂。与橡胶和塑料接触,七氟醚明显比异氟醚或氟烷较少分解。七氟醚是7个氟原子氟化的甲基醚(图1)。与非醚结构的氟烷相比,这种醚结构的肌松效果较好,心肌对儿茶酚胺的敏感性由此而降低^[10]。

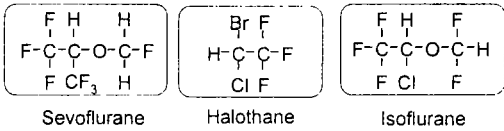
血/气分配系数是指挥发性麻醉剂在血液与气体中溶解度之比。血/气分配系数越小,诱导、苏醒均较迅速,麻醉深度越容易调节,可控性越强。七氟醚与其他氟化的吸入性麻醉剂的明显区别是其较低的血/气分布系数(表1)。七氟醚的血气分布系数(0.63)低于异氟醚(1.40)的一半以下^[11,12]。与其他挥发性麻醉剂不同,七氟醚的血/气分配系

* 收稿日期: 2000-09-18; 作者简介: 熊惠军(1962~),男,讲师,德国兽医学博士(DVM); 研究方向: 兽医外科、影像诊断。

数不随患畜年龄的增大而改变^[11,13]。

氟结合结构的七氟醚，其对臭氧层的损害作用明显低于氯结合结构的异氟醚和安氟醚。溴氟化的氟烷对臭氧层的损害作用最强，促进温室效应^[14]。

七氟醚与常用挥发性麻醉剂氟烷、异氟醚的理化参数比较见表 1。



F

H

F

F-C-C-O-C-H

F

Cl

F

Isoflurane

图 1 七氟醚、氟烷和异氟醚的化学结构

2 兽医药动学

七氟醚的一个显著特性是其较低的血/气分布系数 (0.63)，这可保证经吸入快速诱导和缩短苏醒时间。与其血/气分布系数相一致，气体麻醉剂被吸入的速度按七氟醚、异氟醚、氟烷依次递减^[15-17] (表 1，图 2)。

表 1 七氟醚、氟烷和异氟醚的理化数据^[10]

理化特性	七氟醚	氟烷	异氟醚
气味芳香	是	是	否
对呼吸道的刺激性	否	否	有
相对分子质量	200.05	197.5	184.5
沸点/℃ [压强为 0.01 × 10 ⁵ Pa]	58.6	49 ~ 51	48.5
密度 [25℃/4℃]	1.53	1.86	1.50
蒸气压/Pa 24 ~ 25℃	2.63 × 10 ⁴	3.84 × 10 ⁴	3.93 × 10 ⁴
20℃	2.09 × 10 ⁴	3.24 × 10 ⁴	3.17 × 10 ⁴
常规蒸发器	是	是	是
血/气分配系数	0.63	2.35	1.4
油/气分配系数	47	224	91
脑/血分配系数	1.7	1.9	1.6
与金属反应	否	是	否
紫外线下稳定性	是	否	是
与碱反应	否	否	是
抗氧化剂或辅助剂	否	麝香草酚	否
易燃	否	否	否
易爆	否	否	否
体内代谢产物	F ⁻ HFIP	F ⁻ Cl ⁻ Br ⁻ TFA BCDFE CDE CTE DBE	F ⁻ TFA

BCDFE: 2-溴-2-氯-1, 1-二氟乙烷; BE: 1, 1-二氟 - 2-溴-2-氯乙烷; Br⁻: 溴化物; F⁻: 氟化物; CDE: 1, 1-二氟-2-氯乙烷; HFIP: 六氟异丙醇; Cl⁻: 氯化物; TFA: 三氟乙酸; CTE: 1, 1, 1-三氟-2-氯乙烷

Yasuda 等 (1991) 提出以气体麻醉剂的肺泡浓度 F_A 与吸入浓度 F_I 的比值作为麻醉气体流入的尺度^[16]. 该比值愈接近 1, 则挥发性麻醉剂的流入速度愈快. 在犬吸入麻醉开始后 20 min 的 F_A/F_I 比值是: 七氟醚 0.94, 异氟醚 0.79, 氟烷 0.74^[18] (图 2).

诱导时间是指吸入麻醉开始至眼睑反射消失的时间. 与异氟醚和氟烷相比, 七氟醚在犬的诱导时间最短^[19] (表 2). 但尚未发现这三种气体麻醉剂在猫存在诱导时间的明显差异^[20].

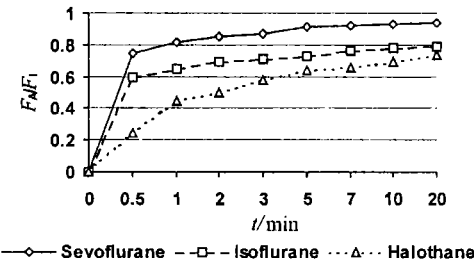


表 2 2.5 MAC 七氟醚、氟烷和异氟醚在 100% 氧气下的犬诱导麻醉时间^[19]

挥发性麻醉剂	诱导麻醉时间/s
七氟醚	209.0±44.2
氟 烷	790.3±75.7
异氟醚	285.8±34.1

图 2 七氟醚、氟烷和异氟醚在犬的流入率^[18]

在无任何麻前给药的犬^[21]和以阿托品、氯胺酮作麻前给药的猫^[20], 七氟醚吸入麻醉后的苏醒与异氟醚无异. 猫停止七氟醚吸入麻醉后, 恢复吞咽反射, 第一次出现抬头的明显短于氟烷^[20]. 但在大动物 (马), 停止七氟醚吸入麻醉后, 马恢复自行站立的时间则与异氟醚无异, 却明显快于氟烷^[22]. 鼠吸入麻醉后的苏醒以七氟醚最快, 其次是异氟醚, 氟烷最慢^[23].

3 体内代谢

进入体内的七氟醚绝大部分以原形从肺排出, 仅少量在机体内代谢. 七氟醚的体内代谢率, 无论在人还是在犬, 均明显低于氟烷 (表 3). 七氟醚在体内经肝微粒体酶催化生成六氟异丙醇、氟离子和二氧化碳^[2,32-36]. 六氟异丙醇再与葡萄糖醛酸结合, 后经氧化分解为氟离子、二氧化碳和水, 然后随尿排出体外^[37].

表 3 七氟醚、氟烷和异氟醚在人和犬的体内代谢率

挥发性麻醉剂	人/%	犬/%	挥发性麻醉剂	人/%	犬/%
七氟醚	1.6 ^[24]	<2.5 ^[27]	氟 烷	15.7 ^[25]	15~20 ^[29]
	3.3 ^[25]			46.1 ^[28]	
	5.0 ^[26]		异氟醚	0.17 ^[30]	0.05 ^[31]
				0.6 ^[25]	

致谢: 本文承蒙陈白希教授审阅, 在此表示感谢.

参考文献:

[1] WALLIN R F, NAPOLI M D. Sevoflurane (fluoromethyl-1,1,1,3,3,3,-hexafluoro-2-propylether): a new inhalational anesthetic agent (Abstract) [J]. Fed Proc, 1971,30:442.

- [2] WALLIN R F, REGAN B M, NAPOLI M D, et al. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent [J]. *Anesth Analg*, 1975, 45:758 ~ 765.
- [3] BROWN JR B, FRING JR E J. Whatever happened to sevoflurane [J]? *Can J Anaesth*, 1992, 39:207 ~ 209.
- [4] EGER II E I. New inhaled anesthetics [J]. *Anesthesiology*, 1994, 80:906 ~ 922.
- [5] ABBOTT GmbH. SEVOrane Empfehlungen fuer die klinische Anwendung. Narkose auf den Punkt gebracht [M]. 1995.
- [6] ABBOTT GmbH. Aktuelle Aspekte in der Anaesthesie-Sevofluran [M]. 1995.
- [7] ABBOTT GmbH. SEVOrane: Fragen und Antworten [M]. 1995.
- [8] BROWN JR B. Sevoflurane: Introduction and Overview [J]. *Anesth Analg*, 1995, 81(Suppl.6):S1 ~ S3.
- [9] CONZEN P, NUSCHELER M. Neue Inhalationsanaesthetika [J]. *Anaesthesist*, 1996, 45:674 ~ 693.
- [10] CONZEN P. Einfuehrung. In: Conzen P, Hobbhahn J. Sevofluran Kompendium [M]. Wiesbaden: Wissenschaftliche Verlagsabteilung, Abbott GmbH, 1996, 1:1 ~ 8.
- [11] MALVIYA S, LERMAN J. The blood/gas solubilities of sevoflurane, halothane and serum constituent concentrations in neonates and adults [J]. *Anesthesiology*, 1990, 72:793 ~ 796.
- [12] YASUDA N, TARG A G, EGER II E I, et al. Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in pigs [J]. *Anesth Analg*, 1990, 71:340 ~ 348.
- [13] LERMAN J, GREGORY G A, WILLIS M M, et al. Age and solubility of volatile anesthetics in blood [J]. *Anesthesiology*, 1984, 61:139 ~ 143.
- [14] WESTHORPE R, BLUTSTEIN H. Anaesthetic agents and the ozone layer [J]. *Anaesth Intensive Care*, 1990, 90:102 ~ 104.
- [15] KATOH T, IKEDA K. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans [J]. *Anesthesiology*, 1987, 66:301 ~ 303.
- [16] YASUDA N, LOCKHART ST H, EGER II E I. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans [J]. *Anesth Analg*, 1991, 72:316 ~ 324.
- [17] DUDZIAK R, VETTERMANN J. Aufnahme, Verteilung und Metabolismus von Sevofluran [J]. *Anaesthesist*, 1996, 45(Suppl.1):S1 ~ S9.
- [18] KAZAMA T, IKEDA K. Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog [J]. *Anesthesiology*, 1988, 68, 435 ~ 437.
- [19] MUTOH T, NISHIMURA R, KIM H, et al. Rapid inhalation induction of anesthesia by halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane and their cardiopulmonary effects in dogs [J]. *J Vet Med Sci*, 1995, 57:1007 ~ 1013.
- [20] HIKASA Y, KAWANABE H, TAKASE K, et al. Comparisons of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in spontaneously breathing cats [J]. *Vet Surg*, 1996, 25:234 ~ 243.
- [21] JOHNSON R A, STRILER E, SAWYER D C, et al. Comparison of isoflurane with sevoflurane for anesthesia induction and recovery in adult dogs [J]. *Am J Vet Res*, 1998, 59:478 ~ 481.
- [22] GROSENBAUGH D A, MUIR W W. Cardiorespiratory effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in horses [J]. *Am J Vet Res*, 1998, 59:101 ~ 106.
- [23] EGER II E I, JOHNSON B H. Rates of awakening from anesthesia with I-653, halothane, isoflurane and sevoflurane: A test of the effect of anesthetic concentration and duration in rats [J]. *Anesth Analg*, 1987, 66: 977 ~ 982.
- [24] HOLADAY D A, SMITH F R. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers [J]. *Anesthesiology*, 1981, 54:100 ~ 106.
- [25] SHIRAIISHI Y, IKEDA K. Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of

- sevoflurane with halothane, enflurane and isoflurane [J]. J Clin Anesth 1990, 2:381 ~ 386.
- [26] KHARASCH E D, KAROL M D, LANNI C, et al. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics [J]. Anesthesiology, 1995, 82:1369 ~ 1378.
- [27] MARTIS L, LYNCH S, NAPOLI M D, et al. Biotransformation of sevoflurane in dogs and rats [J]. Anesth Analg, 1981, 60:186 ~ 191.
- [28] CARPENTER R L, EGER II E I, JOHNSON B H. et al. The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans [J]. Anesthesiology, 1986, 65:201 ~ 205.
- [29] LOESCHER W. Pharmaka mit Wirkung auf das Zentralnervensystem. In: LOESCHER W, UNGEMACH F R, KROKER R. Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren [M]. Berlin: Paul Parey, 1994, 66 ~ 115.
- [30] HOLADAY D A, FISEROVA-BERGEROVA V, LATTO I P, et al. Resistance of isoflurane to biotransformation in man [J]. Anesthesiology, 1975, 43:325 ~ 332.
- [31] SAKAI T, FUKUTOMI O, FUKUI A. Uptake, elimination and biotransformation of isoflurane in dogs [J]. Masui, 1985, 34:1614 ~ 1619.
- [32] COOK T L, BEPPU W J, HITT B A. et al. A comparison of renal effects and metabolism of sevoflurane and methoxyflurane in enzyme-induced rats [J]. Anesth Analg, 1975, 54:829 ~ 834.
- [33] DAVIDKOVA T I, FUJII K, KIKUCHI H, et al. Urinary excretion of inorganic and organic fluoride after inhalation of sevoflurane [J]. Hiroshima J Med Sci, 1987, 36:99 ~ 104.
- [34] FUJII K, MORIO M, KIKUCHI H. et al. Pharmacokinetic study on excretion of inorganic fluoride ion, a metabolite of sevoflurane [J]. Hiroshima J Med Sci, 1987, 36:89 ~ 92.
- [35] KOBAYASHI Y, OCHIAI R, TAKEDA J, et al. Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans [J]. Anesth Analg, 1992, 74:753 ~ 757.
- [36] KHARASCH E D, THUMMEL K E. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane [J]. Anesthesiology 1993, 79:795 ~ 807.
- [37] FRINK JR E J, GHANTOUS H, MALAN T P. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: correlation with indices of hepatic and renal function [J]. Anesth Analg, 1992, 74:231 ~ 235.

Research Advance on the New Inhalation Anesthetic-Sevoflurane

I. Chemophysiological characterities, veterianry pharmacokinetics and metabolism

XIONG Hui-jun^{*}, TACKE Sabine, SCHIMKE Ernst

Abstract: The chemophysiological characterities, pharmacokinetic and metabolism of the neu inhalation anesthetic-Sevoflurane were reviewed.

Keywords: sevoflurane; inhalation anesthetic; chemophysiological characterities; pharmacokinetic; metabolism

^{*} Veterinary Diagnostic Research Laboratory, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China