

# 第3章

## 麻醉药

### Anesthetics

#### 学习目标

- 掌握麻醉药的分类,掌握氟烷、盐酸氯胺酮、盐酸普鲁卡因药物的结构、理化性质和临床用途。
- 熟悉药物恩氟烷、盐酸利多卡因、盐酸达克罗宁的结构、理化性质和临床用途。
- 了解局麻药的构效关系、盐酸普鲁卡因的合成路线。

麻醉药指能使患者整个机体或机体局部暂时、可逆性失去知觉及痛觉的药物。根据其作用范围可分为全身麻醉药(*general anesthetics*)和局部麻醉药(*local anesthetics*)两大类。前者作用于中枢神经系统,由浅入深可逆性抑制,可引起患者所有的意识、感觉尤其是痛觉消失和骨骼肌松弛,反射运动消失。后者则作用于神经末梢或神经干周围,对神经的膜电位起稳定作用或降低膜对钠离子的通透性,可逆性阻断感觉神经冲动的产生和传导,使局部痛觉暂时消失。

#### 第1节 全身麻醉药

##### General Anesthetics

全身麻醉药(简称全麻药)按给药途径不同,可分为吸入麻醉药(*inhalation anesthetics*)和静脉麻醉药(*intravenous anesthetics*)两类。吸入麻醉药也称挥发性麻醉药(*volatile anesthetics*);静脉麻醉药是经静脉给药而产生全麻作用的药物。

全身麻醉药的药理作用机制至今尚未完全阐明,目前普遍认为多数静脉麻醉药通过作用于GABA受体或与门控离子通道(*ligand-gated ion channels*)相互作用。吸入性麻醉药经肺泡动脉入血,而到达脑组织,阻断其突触传递功能,引起全身麻醉,其作用机制的学说很多,尚未趋统一。但脂溶性学说,至今仍是各种学说的基础。有力的依据是化学结构各异的吸入性麻醉药的作用与其脂溶性之间有鲜明的相关性,即脂溶性越高,麻醉作用越强。吸入性麻醉药溶入细胞膜的脂质层,使脂质分子排列紊乱,膜蛋白质及钠、钾通道发生构象和功能上的改变,抑制神经细胞除极化,进而广泛抑制神经冲动的传递,导致全身麻醉。吸入麻醉药氟烷则有多种分子靶;氧化亚氮(*nitrous oxide*,笑气)和盐酸氯胺酮则是通过抑制N-甲基-D-天冬氨酸(*N-methyl-D-aspartate*,NMDA)受体复合物而起效。

理想的全麻药还具有诱导期短、停药后恢复快、麻醉深度易于控制、无局部刺激等不良反应,安全范围大的特点。具体应具备以下条件:①性质稳定,不易燃烧,储存、运输、使用方便;②安全,对肝、肾、心、肺等毒性低;③起效快,停药后清除迅速;④麻醉的深度和时间易于控制;

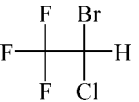
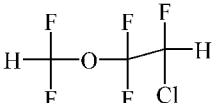
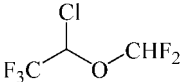
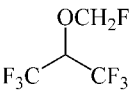
⑤体内代谢率低、代谢物无毒。但目前临床上使用的麻醉药还不能完全满足上述要求,因而需要医药研究者进一步努力,开发更为安全、理想的全身麻醉药。

## 一、吸入性麻醉药

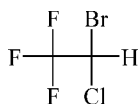
吸入性麻醉药是一类脂溶性较大、化学性质不活泼的气体或相对分子质量小、沸点低、易挥发的液体。吸入性麻醉药对中枢神经系统各部位的抑制作用有先后顺序,先抑制大脑皮质,最后是延髓。麻醉逐渐加深时,依次出现各种神经功能受抑制的症状。

全麻药属于结构非特异性药物,开始应用于外科手术的全身吸入麻醉药主要有氧化亚氮(nitrous oxide)、麻醉乙醚(anesthetic ether)、三氯甲烷(chloroform)。氧化亚氮具有良好的镇痛作用及毒性低等优点,但麻醉作用较弱,易致缺氧,临床常与其他全麻药配合使用,可减少其他麻醉药的用量;麻醉乙醚具有麻醉期清楚、易于控制、良好的镇痛作用及肌肉松弛作用等优点,也存在易燃、易爆、气味难闻以及呼吸道刺激致使分泌物增加等缺点,现已少用;三氯甲烷因毒性大,已被淘汰。20世纪出现了氟代烃或氟代醚类吸入麻醉药,在烃类或醚类结构中引入氟原子后,可降低易燃性,增加麻醉作用,如氟烷(halothane)、恩氟烷(enflurane,安氟醚)、异氟烷(isoflurane,异氟醚)、七氟烷(sevoflurane)等已成为临床上常用的吸入麻醉药物,取代了毒性较大的三氯甲烷、乙醚。氟代烃或氟代醚类吸入麻醉药的毒性虽远比三氯甲烷小,但仍有一定的肝毒性(表3-1)。

表 3-1 常见氟烷类吸入性麻醉药

分类	药物名称	化学结构	作用特点
氟烷类	氟烷 halothane		麻醉作用比乙醚强而快,苏醒快、不易燃、不易爆、刺激性小,用于全身麻醉和诱导麻醉,对肝有一定损害
氟代醚类	恩氟烷 enflurane		新型高效全麻药,麻醉诱导期平稳快速,麻醉深度易于控制,对心血管系统抑制作用弱,肌松作用好,用于复合全身麻醉
	异氟烷 isoflurane		为恩氟烷同分异构体,作用与恩氟烷相似。但在麻醉诱导期对呼吸道刺激性较大
	七氟烷 sevoflurane		麻醉作用强,无呼吸道刺激性,麻醉诱导期短、平稳、舒适,麻醉深度易于控制,患者苏醒快,对心肺功能影响小。用于儿童及成人诱导麻醉和维持麻醉

### 氟烷(Halothane)



化学名为1,1,1-三氟-2-氯-2-溴乙烷。(1,1,1-trifluoro-2-chloro-2-bromoethane)。

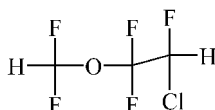
本品为无色、易流动的重质液体,有类似三氯甲烷的香气,味甜;能与乙醇、三氯甲烷、乙醚或挥发油类任意混合,在水中微溶;相对密度为1.871~1.875。

本品为含氟有机物,呈有机氟化物的一般鉴别反应;经氧瓶燃烧法破坏后以稀氢氧化钠吸收,氟离子可与茜素氟蓝试液和硝酸亚铈试液反应显蓝紫色。

本品化学性质不太稳定,遇光、热和湿空气缓缓分解,氧化生成氯化氢、溴化氢及光气,需添加抗氧剂麝香草酚,避光保存。

本品为临床应用最早的含氟吸入麻醉药,麻醉诱导期平稳而较快,停药后1小时患者可苏醒,不易燃、不易爆、刺激性小,但镇痛和肌松作用较弱。主要用于全身麻醉和诱导麻醉,对肝有一定损害。

#### 恩氟烷(Enflurane)



化学名为2-氯-1-(二氟甲氧基)-1,1,2-三氟乙烷(2-chloro-1-(difluoromethoxy)-1,1,2-trifluoroethane),又名安氟醚。

本品为无色易挥发液体,具有特殊的臭气。相对密度为1.523~1.530;不易燃,不易爆;馏程为55.5~57.5℃。性质稳定,遇强碱、钠石灰均不分解,对铝、铜、铁无腐蚀作用,但应避光密封,40℃以下保存。

本品为含氟化合物,经有机破坏后可显氟离子的特征反应,用于鉴别。

本品有一手性中心,具有旋光性,左旋体的麻醉作用约为右旋体的2倍,药用消旋体。

本品大部分在肺中以气体形式排出,约10%在肝内代谢,产物主要为无机氟化物和氟代羧酸。本品对中枢神经具刺激作用,肝毒性较氟烷轻。

恩氟烷的麻醉作用较强,起效快,肌肉松弛作用良好,无黏膜刺激作用,毒副作用较小,一般用于全身复合麻醉,是目前国内应用较为广泛吸入麻醉药之一。

## 二、静脉麻醉药

静脉麻醉药又称非吸入性全身麻醉药(non-inhalation anaesthetics),这类药物通常是水溶性的化合物,大部分为盐类。

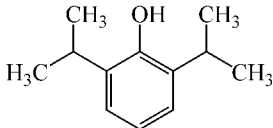
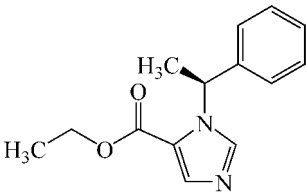
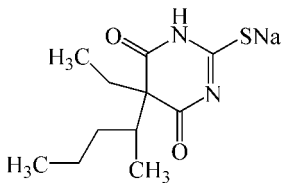
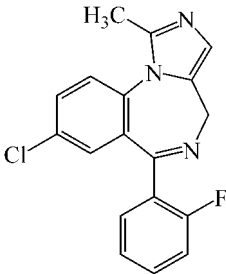
静脉麻醉药通过缓慢静脉注射或静脉滴注产生麻醉作用,具有无须诱导期,迅速进入麻醉状态,麻醉作用迅速,对呼吸道无刺激、不良反应少,方便易行的优点,目前在临床上占有重要地位,但不易掌握麻醉深度。

此类药物无结构特异性,常用药物有盐酸氯胺酮、丙泊酚、硫喷妥钠、依托咪酯、咪达唑仑和γ-羟基丁酸钠(表3-2)。

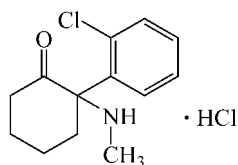
表3-2 常用静脉麻醉药

药物名称	化学结构	作用特点
盐酸氯胺酮 ketamine hydrochloride		麻醉起效快,镇痛力强,维持时间短,轻微抑制呼吸中枢,有“分离麻醉”副作用。用于小手术或低血压患者诱导麻醉

续表

药 物 名 称	化 学 结 构	作 用 特 点
丙泊酚 propofol		抑制中枢神经,产生镇静、催眠效果,起效快,作用时间短,苏醒迅速。用于全麻诱导、维持及辅助全麻方面
依托咪酯 etomidate		强效超短时催眠药,无明显镇痛作用,主要用于诱导麻醉
硫喷妥钠 thiopental sodium		超短效巴比妥类药物,脂溶性高,易于透过血脑屏障,麻醉作用迅速,维持时间短、镇痛和肌松效果差,用于诱导麻醉和基础麻醉
咪达唑仑 midazolam		镇静催眠药,代替硫喷妥钠用于静脉诱导麻醉,无镇痛作用,起效快,消除迅速,镇静效果好
$\gamma$ -羟基丁酸钠 Sodium-hydroxybutyrate	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$	麻醉作用较弱,毒性小,无镇痛和肌松作用,配合其他麻醉药或镇静催眠药使用,用于诱导麻醉或维持麻醉

### 盐酸氯胺酮(Ketamine Hydrochloride)



化学名为 2-(2-氯苯基)-2-(甲氨基)-环己酮盐酸盐。(2-(2-chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone hydrochloride)。

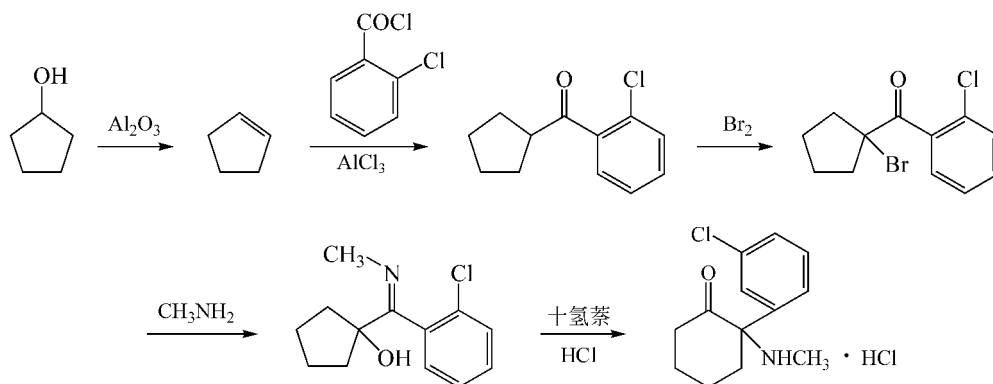
本品为白色结晶性粉末,无臭。在水中易溶,在热乙醇中溶解,在乙醚中不溶。熔点为 259~263℃(分解); 10% 溶液 pH 3.5,含有一个手性碳,常用外消旋体,右旋体(R 型)的止痛

和安眠作用分别为左旋体的3倍和1.5倍,产生噩梦和幻觉等副作用主要归因于左旋体。

本品水溶液加碳酸钾溶液,即析出游离的氯胺酮。

本品为氯代有机物,有机破坏后,可显氯化物的鉴别反应。

盐酸氯胺酮的合成以环戊醇为原料,经三氧化铝高温脱水为环戊烯;在无水三氯化铝催化下与邻氯苯甲酰氯反应,生成2-氯苯基环戊基甲酮;溴化后生成1-溴代环戊基邻氯苯基酮;进一步与甲胺反应再水解得1-羟基环戊基邻氯苯基酮 N-甲亚胺;最后在盐酸和十氢萘中加热重排即得。



本品主要在肝内代谢为去甲氯胺酮,再转化为羟基产物,最后与葡萄糖醛酸结合后由肾排出。去甲氯胺酮有镇痛作用,约为氯胺酮的1/3。

本品为静脉麻醉药,亦有镇痛作用。对中枢既有抑制作用又有兴奋作用,可产生痛觉消失后的部分意识存在现象,有梦幻感和烦躁不安等浅麻醉状态,称“分离麻醉”。麻醉时间短,可使血压升高,临床上主要用小手术或低血压患者的诱导麻醉,近年来多用于复合麻醉。

盐酸氯胺酮因会产生梦幻感,近年来被滥用为毒品,自2004年开始,我国将其列入一类精神药品进行管制。

### 三、全身麻醉药的构效关系

全身麻醉药属于结构非特异性药物。其麻醉药理作用主要取决于药物分子的理化性质,即药物的脂溶性。Meyer和Overton认为全麻药的麻醉强度与其脂溶性成非线性正相关,指出全麻药的脂水分配系数影响该类药物作用强度。

吸入性麻醉药的吸收及其作用的深浅快慢,首先决定于它们在肺泡气体中的浓度。在一个大气压力下,能使50%患者痛觉消失的肺泡气体中麻醉药的浓度称为最小肺泡浓度(minimal alveolar concentration, MAC)。各药都有其恒定的数值,它反映各药的麻醉强度,MAC数值越低,反映药物的麻醉作用越强。

吸入性全麻药以气体形式随呼吸进入肺部,经肺泡扩散而吸收入血,经血液循环至中枢神经系统。吸收速度及作用速度与肺通气量、吸入气中药物浓度、肺血流量、血/气分配系数和脑/血分配系数有关。

$$\text{血/气分配系数} = \frac{\text{血中药物浓度}}{\text{吸入气中药物浓度}}, \quad \text{脑/血分配系数} = \frac{\text{脑中药物浓度}}{\text{血中药物浓度}}$$

血/气分配系数是血中药物浓度与吸入气中药物浓度达到平衡时的比值。血/气分配系数

大的药物,血中溶解度高,与吸入气之间不易达到平衡,血中药物分压提高慢,麻醉诱导期长。

脑/血分配系数是指脑中药物浓度与血中药物浓度达到平衡时的比值。数值越大,越容易进入脑组织,麻醉发挥作用越快。

药物的清除亦与血/气分配系数和脑/血分配系数有关,数值越低者,越容易被排出体外,恢复时间短。常用吸入麻醉药的特性见表 3-3。

表 3-3 吸入性麻醉药的特性比较

药 物	氧化亚氮	乙醚	氟烷	恩氟烷	异氟烷
血/气分布系数	0.47	12.1	2.3	1.8	1.4
脑/血分布系数	1.06	1.14	2.3~3.5	1.45	4.0
MAC(%)	100	1.92	0.75	1.68	1.15
诱导用吸入气浓度(%)	80	10~30	1~4	2.0~2.5	1.5~3.0
维持用吸入气浓度(%)	50~70	4~5	0.5~2.0	1.5~2.0	1.0~1.5
诱导期	快	很慢	快	快	快
骨骼肌松弛	很差	很好	差	好	好

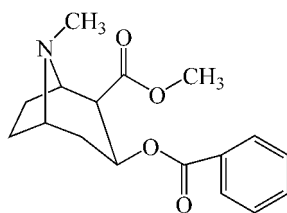
## 第 2 节 局部麻醉药

### Local Anesthetics

局部麻醉药(local anesthetics)简称局麻药,通过可逆性阻滞神经末梢及神经干神经冲动的传导,在不影响意识的前提下,使局部痛觉消失。普遍应用局麻药在鼻、口腔、喉、气管支气管、食管、生殖泌尿道的黏膜进行表面麻醉;或将局麻药注入皮下组织进行局部浸润麻醉;或注入手术部位周围进行区域阻滞;或注入臂丛或颈丛等进行神经干或丛阻滞;或将局麻药注入腰蛛网膜下隙而取得下半身某部位的麻醉,即脊麻或腰麻;或将局麻药注入脊神经根的硬脊膜外间隙而产生相应节段面的阻滞。

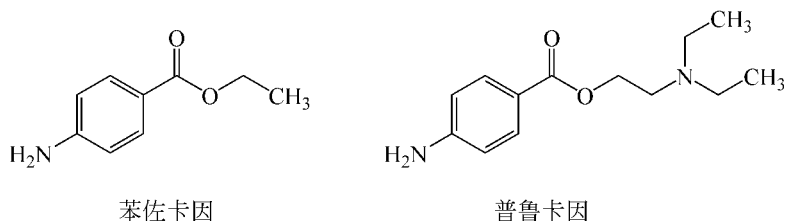
局麻药通过作用于心肌的钠通道和钾通道,阻断  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  内流,从而降低或防止神经细胞膜去极化,使膜稳定,对兴奋传导系统产生剂量依赖的冲动抑制。在蛋白结合位点未饱和前游离的局麻药浓度是较低的,但一旦蛋白结合位点饱和,游离局麻药浓度迅速上升,并产生一系列局麻药毒性。局麻药使用中出现的毒副作用主要表现为中枢神经系统和心血管系统作用,以及过敏反应。

局麻药的前体药物可以追溯到 19 世纪,14 世纪人们就知道秘鲁人通过咀嚼南美洲古柯树叶来止痛。1860 年从古柯树叶中提取分离生物碱晶体,命名为可卡因(cocaine)。1884 年可卡因作为局部麻醉药正式应用于临床。因其具有成瘾性及组织刺激性等毒副作用,人们对可卡因进行了系列结构改造。



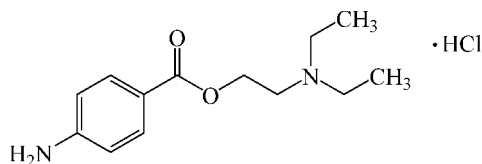
可卡因

研究表明,可卡因的苯甲酸酯是产生局麻作用的主要原因,而莨菪烷双环结构及 N-甲基结构非局麻的必需结构,而且羧酸甲酯基团与成瘾性密切相关,在上述研究基础上,1890 年开发出苯佐卡因(benzocaine)。为改善其溶解度较小、不能注射使用的缺点,引入氨基醇结构,1904 年开发出普鲁卡因(procaine)。普鲁卡因已经应用一百余年,是临床最经典的局麻药。



局麻药可分为五种结构类型:①芳酸酯类,②芳酰胺类,③氨基酮类,④氨基醚类,⑤氨基甲酸酯类。

#### 盐酸普鲁卡因(Procaine Hydrochloride)



化学名为 4-氨基苯甲酸-2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐(4-aminobenzoate acid-2-(diethylamino) ethyl ester monohydrochloride),又名盐酸奴佛卡因(novocaine hydrochloride)。

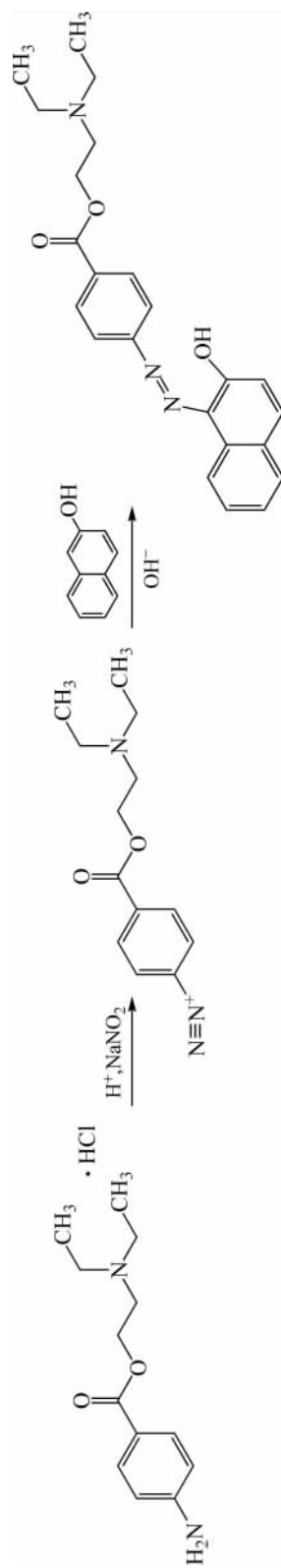
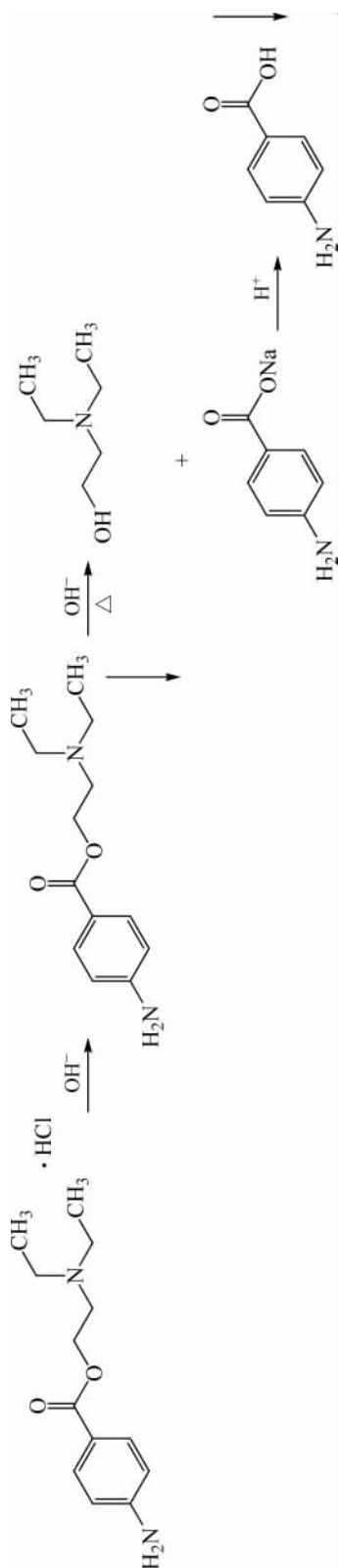
本品为白色结晶或结晶性粉末,无臭,味微苦,随后有麻痹感。在水中易溶,在乙醇中略溶,在三氯甲烷中微溶,在乙醚中几乎不溶。熔点为 154~157℃。

本品稳定性较差,在空气中稳定,但对光线敏感,宜避光贮存;干燥结晶尚稳定,在水溶液中,本品酯键在酸、碱和体内酯酶作用下均能促使其水解。生成对氨基苯甲酸和二乙氨基乙醇。对氨基苯甲酸在生产和贮存过程中均会产生,对皮肤刺激性较大,是药典明确规定需控制限度的杂质。本品水解速度受 pH 和温度的影响较大,在 pH 3~3.5 最稳定,pH<2.5,水解速度增加;pH>4,随着 pH 的增高,水解速度加快。pH 相同时,温度升高,水解速度加快,在贮存和使用时需注意。

利用在盐酸普鲁卡因和普鲁卡因的溶解性差异,以及酯键水解性质,用于鉴别。方法如下:在盐酸普鲁卡因水溶液中加入碳酸钠或氢氧化钠试液,析出白色沉淀(普鲁卡因),微热后白色沉淀变成油状物;继续加热则油状物消失,并放出气体(二乙氨基乙醇,可使湿润的红色石蕊试纸变蓝);溶液冷却后加盐酸酸化,又析出白色沉淀(对氨基苯甲酸),该沉淀能在过量的盐酸中溶解。

本品显芳香第一胺类反应。在稀盐酸中与亚硝酸钠生成重氮盐,加碱性萘酚试液,生成猩红色偶氮颜料。

本品结构中含芳伯氨基,易被氧化变色,pH 及温度升高、紫外线、氧、重金属离子等均可加速氧化。所以注射剂制备中要控制 pH 和温度,通入惰性气体,加入抗氧剂及金属离子掩蔽剂等稳定剂。





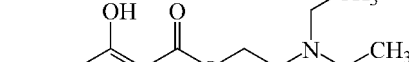
Cc1ccc([N+](=O)[O-])cc1
 $\xrightarrow[\text{H}_2\text{SO}_4]{\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7}$ 
OC(=O)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1

$\xrightarrow[\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2]{\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2}$ 
CCN(CC)CCOC(=O)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1
  
 硝基卡因

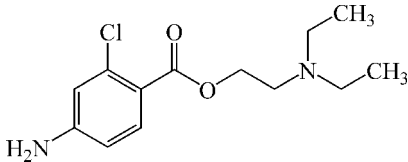
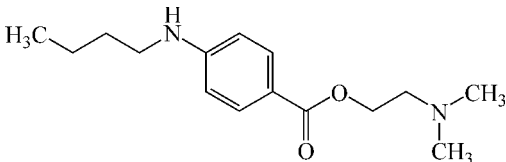
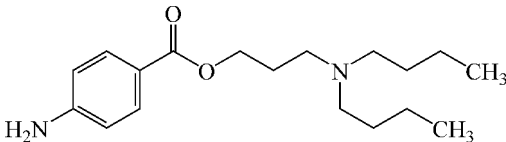
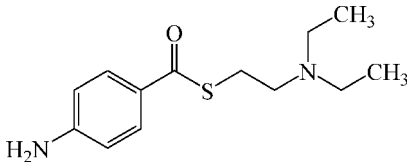
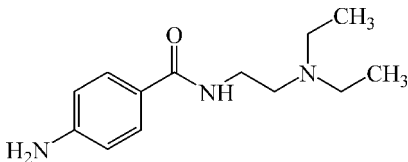
$\xrightarrow{\text{Fe/HCl}}$ 
CCN(CC)CCOC(=O)c1ccc(N)cc1
  
 盐酸普鲁卡因

盐酸普鲁卡因至今仍为临床广泛使用的基本药物,毒性低,存在麻醉强度小、作用时间短、易于水解和氧化的缺点。为了克服其缺点,以普鲁卡因为先导物,对苯环、酯键、氨基、侧链进行结构改造,合成了一系列酯基局麻药。如氯普鲁卡因(chloroprocaine)、羟普鲁卡因(hydroxyprocaine)等(表 3-4)。

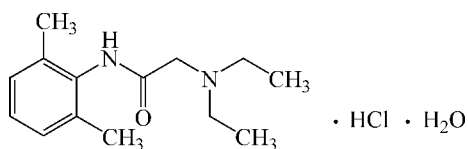
表 3-4 其他局麻药

药 物 名 称	化 学 结 构	作 用 特 点
羟普鲁卡因 hydroxyprocaine		局部麻醉作用比普鲁卡因强,作用时间较长,用于浸润麻醉

续表

药 物 名 称	化 学 结 构	作 用 特 点
氯普鲁卡因 chloroprocaine		麻醉起效快,效能为普鲁卡因的 2 倍,代谢速度比普鲁卡因快,副作用低于普鲁卡因,用于各种手术麻醉
丁卡因 tetracaine		局麻作用是普鲁卡因的 10 倍,穿透力强,起效慢,麻醉时间可达 3 小时左右,用于浸润麻醉和眼角膜的表面麻醉
布他卡因 butacaine		局麻作用比普鲁卡因强 3 倍,用于浸润麻醉和表面麻醉
硫卡因 thiocaine		脂溶性大,显效快,局麻作用比普鲁卡因强,但毒性大,用于浸润麻醉和表面麻醉
普鲁卡因胺 procainamide		水溶液比普鲁卡因稳定,但局麻作用仅为普鲁卡因的 1/100,临床用于抗心律失常

### 盐酸利多卡因(Lidocaine Hydrochloride)



化学名为 *N*-(2,6-二甲苯基)-2-(二乙氨基)乙酰胺盐酸盐一水合物 (2-(diethylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl) acetamide hydrochloride monohydrate)。

本品为白色结晶性粉末,无臭,味苦,继有麻木感。在水或乙醇中易溶,在三氯甲烷中溶解。