

# 肥胖患者的阿芬太尼药代动力学研究进展

宋阳<sup>2</sup> 张满和<sup>1\*</sup> 韩笑<sup>2</sup> 齐梦圆<sup>2</sup>

1 唐山工人医院麻醉科 2 华北理工大学

DOI:10.32629/bmtr.v2i3.1676

**[摘要]** 随着世界经济的高速发展和饮食文化的高度互融,肥胖人群数量大幅度增多,就目前的趋势持续下去,到2030年,世界上将多达58%的成年人超重<sup>[1]</sup>。而肥胖所带来的身体结构的改变不仅会在接受手术麻醉时增加解剖方面的难度,还会引起重要的生理方面的变化,并潜在的影响麻醉药物的药代动力学和药效学,为麻醉医生带来挑战。阿芬太尼作为一种合成阿片类药物,其药代动力学数据大部分来自于正常体重的患者,国内外仅有少数研究对肥胖患者阿芬太尼的药代动力学和药效学进行了评价,因此尚需进一步研究。

**[关键词]** 阿芬太尼; 肥胖; 药代动力学

中图分类号: R723.14 文献标识码: A

## Research Progress on the Pharmacokinetics of Alfentanil in Obese Patients

Yang Song<sup>2</sup> Manhe Zhang<sup>1\*</sup> Xiao Han<sup>2</sup> Mengyuan Qi<sup>2</sup>

1 Department of Anesthesiology, Tangshan Gongren Hospital 2 North China University of Science and Technology

**[Abstract]** With the rapid development of the world economy and the high degree of integration of food culture, the number of obese people has increased significantly. As long as the current trend continues, by 2030, as many as 58% of adults in the world will be overweight. And the changes in body structure caused by obesity will not only increase the difficulty of anatomy when undergoing surgical anesthesia, but also cause important physiological changes, and potentially affect the pharmacokinetics of anesthetics, which brings challenges to anesthesiologists. Alfentanil is a synthetic opioid, and most of its pharmacokinetic data comes from patients of normal weight, and only a few studies at home and abroad have evaluated the pharmacokinetics of alfentanil in obese patients, so further research is needed.

**[Key words]** alfentanil; obesity; pharmacokinetics

### 1 肥胖定义

当今社会肥胖已被认作是人类最常见的代谢疾病<sup>[2]</sup>,常伴随多种心血管及呼吸系统病变<sup>[3]</sup>。遗传、内分泌以及不良的饮食习惯均可导致患者机体脂肪含量增多,体质量异常。在已有的研究中,身体质量指数(Body mass index, BMI)常作为体脂水平的预测因子,国际生命科学学会中国办事处“中国肥胖问题工作组”提出了中国人的身体质量指数标准, BMI: 24kg/m<sup>2</sup>为中国成人超重的界限, BMI:28kg/m<sup>2</sup>为肥胖的界限。有明确的数据表明, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>的人群与非肥胖人群相比,肥胖的发病率和死亡率都有所增加<sup>[4]</sup>。某些癌症患病率也明显高于非肥胖患者<sup>[5]</sup>。近年来,随着肥胖人群数量的逐渐增加,肥胖患者应用药物

的药代动力学变化也受到了重视,虽然口服药物的吸收在肥胖个体中似乎没有发生改变,但某些药物的分布和清除的差异已被注意到<sup>[6-7]</sup>,由于这两个参数是药物药代动力学行为的整体决定因素,因此彻底了解它们在肥胖患者中的变化是确保安全有效的药物治疗的必要条件。

### 2 肥胖患者的药代动力学变化

2.1 肥胖对药物分布的影响。先前研究发现,肥胖所引起的机体生理改变会影响许多药物在体内的分布、结合以及消除<sup>[6-9]</sup>。肥胖患者与同年龄、同身高、同性别的非肥胖患者相比,增加的脂肪及非脂肪组织中,脂肪所占比例更大<sup>[6-7]</sup>,这种肥胖所引起的组织分布的改变会直接导致药物的表现分布容积发生变化<sup>[10]</sup>。由于每种药物对过量脂肪组织的亲

和性不同,因此肥胖对药物分布容积的影响存在很大差异,具体表现在脂溶性方面。亲脂性高的药物常表现对脂肪组织有较高的亲和力,从而使脂肪组织内的药物浓度高于血浆内药物浓度。高亲脂性药物如巴比妥类药物,苯二氮卓类药物等都表现出在肥胖患者出现分布容积的显著提高,而低亲脂性药物则很少或没有表现出分布容积的改变<sup>[11]</sup>。同时,有研究发现,组织血流量也可以影响到药物的分布<sup>[12]</sup>。肥胖患者的每公斤脂肪的血流相比非肥胖患者是有所下降的<sup>[13]</sup>,而其导致的血流动力学和局部血流的变化可能会进一步增大脂肪组织与血管内的药物浓度差,从而影响药物的分布及代谢。

药物的分布容积不仅依赖于药物本

身的生化特性,还与血浆蛋白的结合程度相关联。人体主要的血浆蛋白主要为可以与酸性药物相结合的白蛋白、与碱性药物相结合的 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白以及脂蛋白<sup>[14]</sup>。有研究表明,肥胖可以引起药物与血浆蛋白结合的改变<sup>[6-10]</sup>,Vasan等<sup>[15]</sup>研究发现肥胖患者体内的甘油三酯、脂蛋白、胆固醇和游离脂肪酸浓度的增加可能抑制某些药物的蛋白结合,从而增加其血浆游离的浓度。同时也有研究发现可以在肥胖患者身上观察到包括 $\alpha$ 1-酸性糖蛋白在内的急性期蛋白浓度的增加,此类蛋白可以增加药物的结合程度,从而降低其血浆游离浓度,影响药物的分布<sup>[16-17]</sup>。

### 2. 2肥胖对药物代谢及消除的影响。

大多数的药物都是通过肝脏完成代谢,药物的清除率很大程度也是受肝脏和肾脏的生理控制,而肥胖会导致机体多种器官的结构和功能发生改变。肥胖患者常表现有肝脏的脂肪变性,并且还会在肝纤维化中进一步恶化<sup>[18-19]</sup>。总体重较大的患者常具有较普通患者增大的肝脏及肾脏<sup>[20]</sup>,尽管现在还没有明确的数据指出器官的大小可以完全反应器官的功能变化,但伴随器官增大而增加的器官血流量亦对药物的代谢和消除产生影响。有研究发现,肥胖个体肝内脂肪的积累可能会改变肝血流量<sup>[21]</sup>,进而可以增加体内单位时间内经肝输送和排出的量,引起药物的清除率的增加。同时也有研究指出,肥胖确实会增加大部分或全部通过肝脏代谢的药物的清除率<sup>[22]</sup>。

肾脏作为药物消除的主要器官,主要经过肾小球滤过、肾小管分泌以及重吸收完成消除过程。由于肥胖时肾脏重量、肾脏血液流量和肾小球滤过率的增加,肥胖患者的肾脏清除率往往也是增加的<sup>[23]</sup>。Han等<sup>[24]</sup>的研究也证实了肥胖个体相比较非肥胖个体常表现出更高的药物绝对清除率。

肥胖还会对心血管系统产生巨大影响,主要表现在全血容量和心输出量的绝对增加<sup>[6-10]</sup>,这样的改变会进一步导致心脏结构和功能的变化,出现心功能的下降,从而降低肥胖患者本已经减少的局部组织灌注进而影响到药物的分布容积、清除率和半衰期<sup>[6-10-25]</sup>。

### 3 阿芬太尼的药代动力学特征

阿芬太尼是一种人工合成的强效、短作用的阿片类麻醉镇痛药<sup>[26]</sup>,成人的药代动力学研究显示,其分布容积大约为芬太尼的1/4,清除率是芬太尼的1/2<sup>[27]</sup>,其达成血脑间平衡较快,相较于芬太尼的5-7min,阿芬太尼仅需要1-2min<sup>[28]</sup>。除此之外,阿芬太尼还可以快速达到作用位点与血浆之间的浓度平衡,使得小剂量的应用就可以达到预期的效果,同时可以使得作用位点的药物浓度较快下降,表现为单次注射后出现一个短暂的峰值效应<sup>[20]</sup>。临床上为了避免出现与药物的蓄积,常会选择短效药物。有研究证实,阿芬太尼的作用类似于脉冲式,即使是大剂量的应用,其作用也会在30分钟内消散,而最大作用仅可停留4分钟左右<sup>[29]</sup>。但与超短效的瑞芬太尼相比,阿芬太尼不仅镇痛效果更强而持久,其对血压和心率的影响和并发症发生也较少<sup>[30]</sup>。有研究发现接受阿芬太尼麻醉的患者,与使用芬太尼或舒芬太尼的患者相比,在苏醒时更加警觉,30min的意识水平评分比较发现阿芬太尼的患者可以更快的恢复正常意识<sup>[31]</sup>。

与此同时,具有较小的亲脂性的阿芬太尼,其穿透细胞和组织的能力会受到限制,这可能是其分布容积较小的原因<sup>[20]</sup>。尽管其血脑屏障穿透能力与其他阿片类药物相比较弱,但依旧有足够浓度可以快速与阿片类受体结合并发挥作用。就代谢方面,阿芬太尼几乎全部经肝脏通过细胞色素P450 3A3/4代谢,以原型由尿液排出的剂量<0.5%<sup>[30-32]</sup>,而其较小的分布容积会导致更高的血浆药物浓度,从而使得更多的药物可以经过肝脏进行代谢。

### 4 肥胖患者阿芬太尼的药代动力学特征

4. 1肥胖患者阿芬太尼的分布容积。Andrea等<sup>[10]</sup>研究发现,肥胖所导致的组织分布的改变,会影响麻醉药物的表现分布容积,阿片类药物的总分布容积和肥胖程度成正相关。尽管在肥胖病人中,药代动力学的改变可能与亲脂性药物有关。但有研究发现,弱亲脂性的阿芬太尼并不会影响肥胖患者使用时的分布容积或最大血浆浓度,并且高亲脂性的瑞芬太尼,在肥胖患者应用时,其分布容积也没有显著性改变<sup>[11]</sup>。

同时药物的分布容积还依赖于其与血浆蛋白的结合程度。肥胖会影响药物与血浆蛋白的结合,而阿芬太尼本身又具有相对于芬太尼较高的血浆蛋白结合率,因此,肥胖患者所致的血浆蛋白结合程度的改变对阿芬太尼分布容积也存在潜在的影响。

4. 2肥胖患者阿芬太尼的清除率与半衰期。与分布容积不同,药物的理化性质对清除率的影响很小,清除率很大程度上是由机体生理学控制的。有研究发现,肥胖患者的外周室被大量脂肪组织所特化,亲脂性较弱的阿芬太尼表现为清除率的降低,t<sub>1/2</sub>β延长<sup>[11]</sup>。而Andrea等<sup>[10]</sup>研究发现,阿片类药物血浆清除率在肥胖和非肥胖患者之间是相似的。Hen等<sup>[24]</sup>研究提出,肥胖个体比非肥胖个体表现出更高的药物绝对清除率,而这个清除率是与去脂体重呈线性相关的。同时,在Stanski等<sup>[20]</sup>研究中发现阿芬太尼的清除率的下降与分布容积的减小是相关联的。阿芬太尼的清除率主要受肝脏的生理控制。有研究发现,在肥胖患者中,肝脏内细胞色素P450 2E1活性和II期结合活性增加,这也将影响阿芬太尼的清除率。

在Stanski等<sup>[20]</sup>的研究中发现,阿芬太尼较小的分布容积可以导致较短的终末消除半衰期。按照Andrea团队所述,肥胖患者的分布容积通常是增加的,则阿芬太尼肥胖患者使用时的消除半衰期应是延长的。而以往的诸多的研究中也发现,肥胖可以延长阿芬太尼的消除半衰期。

### 5 小结

肥胖患者的阿芬太尼药代动力学变化是一个复杂的问题,与正常体重的患者相比较,肥胖患者生理学和人体测量学均发生了显著的改变,如心输出量的增多、局部血流改变以及脂肪组织及非脂肪组织的增加都可能影响到阿芬太尼的药代动力学。了解肥胖患者体内药代动力学特性的改变,有助于因此,在临床上明确肥胖患者阿芬太尼药代学参数变化将有助于进一步探究阿芬太尼更合理有效的选择最佳给药剂量,对于安全、有效地对患者进行麻醉是十分必要的。

### [参考文献]

[1] Kelly T, Yang W, Chen CS, et al.

- Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030[J]. *Int J Obes*, 2008,32(9):1431-1437.
- [2]Kopelman PG. Obesity as a medical problem[J]. *Nature*,2000,404(6778):635-643.
- [3]Pösö T, Kesek D, Winsö O, et al. Volatile rapid sequence induction in morbidly obese patients[J]. *Eur J Anaesthesiol*,2011,28(11):781-787.
- [4]Dufflou J, Virmani R, Rabin I, et al. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity[J]. *Am Heart J*,1995,130(2):306-313.
- [5]Garfinkel L. Overweight and cancer [J]. *Ann Intern Med*, 1985,103(6\_Part\_2):1034-1036.
- [6]Georges C. Effects of obesity on pharmacokinetics. Implications for drug therapy[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2000,39(215):31.
- [7]Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1993,25(2):103-114.
- [8]Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care[J]. *Br J Anaesth*,2000,85(1):91-108.
- [9]Abernethy DR, Greenblatt DJ. Drug disposition in obese humans[J]. *Clin Pharmacokinet*,1986,11(3):199-213.
- [10]Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations[J]. *J Clin Anesth*, 2005, 17(2):134-145.
- [11]De Baerdemaeker LEC, Mortier EP, Struys MMRF. Pharmacokinetics in obese patients[J]. *Continuing Education in Anaesth. Crit. Care Pain Med*, 2004, 4(5):152-155.
- [12]Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans[J]. *Clin Pharmacokinet*,2010,49(2):71-87.
- [13]Bolinder J, Kerckhoffs DA, Moberg E, et al. Rates of skeletal muscle and adipose tissue glycerol release in nonobese and obese subjects[J]. *Diabetes*, 2000,9(5):797-802.
- [14]刘晓璐,陆军,李雪娇,等.肥胖患者体内药代动力学变化及给药方案制定[J]. *实用药物与临床*,2015,18(12):1508-1512.
- [15]Wasan KM, Lopez-Berestein G. The influence of serum lipoproteins on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lipophilic drugs and drug carriers[J]. *Arch. Med. Res*,1993,24(4):395-401.
- [16]Barbeau P, Litaker MS, Woods KF, et al. Hemostatic and inflammatory markers in obese youths: effects of exercise and adiposity[J]. *J Pediatr*, 2002,141(3):415-420.
- [17]Derry CL, Kroboth PD, Pittenger AL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of triazolam after two intermittent doses in obese and normal-weight men[J]. *J Clin Psychopharmacol*,1995,15(3):197-205.
- [18]Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, et al. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test[J]. *Int J Obes*,2000,24(6):772-776.
- [19]Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients[J]. *Gastroenterology*,2000, 118(6):1117-1123.
- [20]Stanski DR, Hug CC. Alfentanil—a kinetically predictable narcotic analgesic[J]. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*,1982,57(6):435-438.
- [21]Ijaz S, Yang W, Winslet MC, et al. Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver[J]. *Microcirculation*, 2003,10(6):447-456.
- [22]Young JF, Luecke RH, Pearce BA, et al. Human organ/tissue growth algorithms that include obese individuals and black/white population organ weight similarities from autopsy data[J]. *J Toxicol Environ Health, Part A*,2009,72(8):527-540.
- [23]Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001,12(6):1211-1217.
- [24]Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, et al. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem[J]. *Clin Pharmacol Ther*,2007,82(5):505-508.
- [25]Avram MJ, Krejcie TC. Using front-end kinetics to optimize target-controlled drug infusions[J]. *Anesthesiology*, 2003,99(5):1078-1086.
- [26]Michiels M, Hendriks R, Heykants J. Radioimmunoassay of the new opiate analgesics alfentanil and sufentanil. Preliminary pharmacokinetic profile in man[J]. *J Pharm Pharmacol*,1983,35(2):86-93.
- [27]Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, et al. The pharmacokinetics of alfentanil (R39209): a new opioid analgesic [J]. *Anesthesiology*,1982,57(6):439-443.
- [28]Scott JC, Ponganis KV, Stanski DR. EEG Quantitation of Narcotic Effect. The Comparative Pharmacodynamics of Fentanyl and Alfentanil[J]. *Anesthesiology*,1985,62(3):234-241.
- [29]Ogunnaike BO, Jones SB, Jones DB, et al. Anesthetic considerations for bariatric surgery[J]. *Anesth Analg*, 2002,95(6):1793-1805.
- [30]崔亚军,焦涛.腹腔镜胆囊切除术中瑞芬太尼与阿芬太尼的全身麻醉效果比较[J]. *吉林医学*,2018,39(3):420-422.
- [31]Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, et al. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients[J]. *Anesth Analg*, 1991,73(6):90-93.
- [32]La Colla L, Albertin A, La Colla G, et al. Predictive performance of the ‘Minto’ remifentanil pharmacokinetic parameter set in morbidly obese patients ensuing from a new method for calculating lean body mass[J]. *Clin Pharmacokinet*,2010,49(2):131-139.