

多剂量口服马来酸曲美布汀缓释片的药动学及生物等效性研究

付伟, 任秀华, 陈倩, 雷永芳, 张冬林, 杜光* (华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

摘要: 目的 研究多剂量口服马来酸曲美布汀缓释片在中国健康人体内的药动学特征和生物等效性。方法 26名健康男性志愿者随机交叉多剂量早晚口服马来酸曲美布汀缓释片受试制剂或参比制剂 300 mg, 每日 2 次, 连续 6 d。采用 HPLC-MS/MS 测定血浆中曲美布汀和 *N*-去甲基曲美布汀浓度, 用 DAS2.1 药动学程序计算药动学参数, 并进行生物等效性评价。结果 多剂量口服马来酸曲美布汀受试和参比制剂后, 血浆曲美布汀 C_{max} 分别为(35.668±22.196), (33.022±16.077)ng·mL⁻¹, t_{max} 分别为(3.154±1.875), (0.365±9.946)h, $t_{1/2}$ 分别为(20.793±13.305), (16.989±4.707)h, AUC_{ss} 分别为(252.075±150.358), (224.106±95.405)ng·h·mL⁻¹; 血浆 *N*-去甲基曲美布汀 C_{max} 分别为(1 571.809±823.169), (1 623.535±536.813)ng·mL⁻¹, t_{max} 分别为(-0.250±11.259), (2.481±1.237)h, $t_{1/2}$ 分别为(9.796±2.450), (9.220±2.009)h, AUC_{ss} 分别为(11 254.863±5 746.620), (10 911.059±4 111.751)ng·h·mL⁻¹。受试制剂和参比制剂主要药动学参数均无显著性差异。结论 马来酸曲美布汀受试制剂与参比制剂具有生物等效性。

关键词: 曲美布汀; 药动学; 生物等效性; 液-质联用

中图分类号: R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)04-0461-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.019

Pharmacokinetics and Bioequivalence of Trimebutine Maleate Sustained-release Tablets with Multiple Dose Administration

FU Wei, REN Xiuhua, CHEN Qian, LEI Yongfang, ZHANG Donglin, DU Guang* (Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the pharmacokinetics and bioequivalence of trimebutine maleate sustained-release tablets with multiple dose administration in healthy Chinese volunteers. **METHODS** A multiple oral dose (300 mg of test or reference preparation twice a day for 6 days) were given to 26 male healthy volunteers in a randomized crossover study. The concentration of trimebutine and *N*-demethyl trimebutine in plasma were determined by HPLC-MS/MS. The pharmacokinetic parameters were calculated and the bioequivalence of 2 formulations were evaluated by DAS program. **RESULTS** After multiple dose, the pharmacokinetic parameters of the test and reference trimebutine were as follows: C_{max} were (35.668±22.196), (33.022±16.077)ng·mL⁻¹, t_{max} were (3.154±1.875), (0.365±9.946)h, $t_{1/2}$ were (20.793±13.305)h and (16.989±4.707)h, AUC_{ss} were (252.075±150.358), (224.106±95.405)ng·h·mL⁻¹, respectively. Meanwhile, the pharmacokinetic parameters of *N*-demethyl trimebutine were as follows: C_{max} were (1 571.809±823.169), (1 623.535±536.813)ng·mL⁻¹, t_{max} were (-0.250±11.259), (2.481±1.237)h, $t_{1/2}$ were (9.796±2.450), (9.220±2.009)h, AUC_{ss} were (11 254.863±5 746.620), (10 911.059±4 111.751)ng·h·mL⁻¹, respectively. **CONCLUSION** The test and reference preparation of trimebutine are bioequivalent.

KEY WORDS: trimebutine; pharmacokinetics; bioequivalence; HPLC-MS/MS

马来酸曲美布汀是一种新型促胃肠动力药, 具有调节肌间神经丛非胆碱能兴奋性神经受体(μ 、 κ 和 δ)的作用, 并可直接作用于平滑肌细胞上的钾离子和钙离子通道, 从而对肠道平滑肌进行双向调节^[1]。临床主要用于治疗胃肠道运动功能紊乱引起的食欲不振、恶心、呕吐、胃食管反流、腹痛、腹泻、便秘等症状以及肠易激惹综合征^[2-3]。

马来酸曲美布汀普通片为每片 100 mg, 需要

每日服 3 片, 每次 1 片, 给患者服药带来不便, 制成缓释片可能改善患者用药的依从性。本试验以开开援生制药股份有限公司的马来酸曲美布汀缓释片作为参比制剂, 采用 HPLC-MS/MS 测定人血浆中曲美布汀和 *N*-去甲基曲美布汀的浓度, 研究广东环球制药有限公司研制的马来酸曲美布汀缓释片的人体相对生物利用度, 并进行生物等效性评价。

基金项目: 科技部重大专项项目(2012ZX09303018001); 同济医院新技术新业务项目(2201300388)

作者简介: 付伟, 男, 博士, 主管药师 Tel: (027)83663519 E-mail: luis9@126.com *通信作者: 杜光, 男, 博士, 主任药师 Tel: (027)83663643 E-mail: tjyxb@sina.com

1 仪器与试剂

岛津LC-20AD型高效液相色谱仪(日本岛津); MS/MS系统: 美国API4000⁺型质谱仪(美国AB公司), 配有电喷雾离子化源(ESI); 数据采集及处理: API4000⁺ Analysis软件(美国AB公司)。

受试制剂: 马来酸曲美布汀缓释片(广东环球制药有限公司, 批号: 120801, 规格: 每片 300 mg); 参比制剂: 马来酸曲美布汀缓释片(开开援生制药股份有限公司, 批号: 13042517, 规格: 每片 300 mg); 马来酸曲美布汀对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100580-200501, 纯度: >99.0%); *N*-去甲基曲美布汀对照品(Toronto Research Chemicals INC, 批号: 25-SSR-200-1, 纯度: >99.0%); 内标莫沙比利(中国药品生物制品检定所, 批号: 100656-200501, 纯度: >99.0%); 甲醇、乙腈(色谱纯, 美国 Fisher 公司); 实验用水为超纯水; 其余试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 受试者选择

26 例中国健康男性志愿者, 体质指数为 19~24 kg·m⁻², 试验前询问病史、过敏史、用药史、吸烟和饮酒史等, 并进行生命体征、体格检查, 肝功能、肾功能、血常规、心电图等均正常。受试者试验前 2 周末服用过其他任何药物, 试验前签署知情同意书。本试验的研究方案呈报华中科技大学同济医学院医学伦理委员会审核批准。

2.2 多剂量试验设计

采用两制剂双周期随机交叉试验设计, 26 例受试者随机分为 2 组, 每组 13 例。多剂量交叉口服马来酸曲美布汀缓释片制剂或参比制剂, 清洗期为 14 d。受试者试验期间每日空腹 10 h 以后, 于早晨 8:00 和晚上 8:00 服用试验制剂或参比制剂 300 mg(每日服药 2 次), 每次用 200 mL 温水送服药物, 服药 2 h 后方可饮水; 连服 5 d, 第 6 日早晨 8:00 服用药物(晚上不服药)。并于第 1, 4, 5, 6 日早晨服药前肘静脉采血 4 mL。第 6 日禁食早餐, 早晨服药 2 h 后方可饮水, 4 h 后统一进低脂清淡饮食。受试者在服药前采空白血作为对照, 第 6 日早晨服药后 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 36 h 肘静脉采血 4 mL。血样置于肝素化试管中, 离心分离血浆, -80 °C 冷冻贮存待分析(全程避光)。

2.3 血清中曲美布汀和 *N*-去甲基曲美布汀的测定

2.3.1 色谱及质谱条件 色谱条件: 色谱柱为 Diamonsil C₁₈柱(150 mm×2.1 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈: 水(5 mmol·L⁻¹乙酸铵, 0.02%甲酸)为 60:40; 流速: 0.3 mL·min⁻¹; 自动进样器温度: 5 °C; 柱温: 40 °C; 进样量: 10 μL。

质谱条件: 采用ESI+MRM方式监测; 毛细管电压: 5.5 kV; 源温度: 450 °C; curtain gas: 20 L·min⁻¹; CAD: 5 L·min⁻¹; Gas1: 50 L·min⁻¹; Gas2: 40 L·min⁻¹; 驻留时间: 200 ms。正离子模式检测; 离子选择通道 *m/z* 分别为: 388.2/343.1 (曲美布汀), 374.4/195.1 (*N*-去甲基曲美布汀), 422.4/198.2 (内标, 莫沙比利)。

2.3.2 血浆样品处理 取 1.5 mL Ep 管, 加入血浆样品 100 μL, 加入 665.7 ng·mL⁻¹ 内标莫沙比利 10 μL, 0.1 mol·L⁻¹ 乙酸铵(含 2%甲酸)10 μL, 混匀, 加入 800 μL 甲醇, 涡旋震荡 1 min, 11 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 上清液 10 μL 进样, HPLC-MS/MS 分析。

2.3.3 专属性试验 曲美布汀、*N*-去甲基曲美布汀的保留时间分别为 4.05, 2.12 min, 内标的保留时间为 3.31 min。空白血浆的内源性物质不干扰曲美布汀、*N*-去甲基曲美布汀的分析, 结果见图 1。

2.3.4 标准曲线的制备与线性范围 制备不同浓度系列的曲美布汀、*N*-去甲基曲美布汀贮备液, 加入空白血浆使曲美布汀浓度为 1.053, 5.264, 26.32, 131.6, 263.2, 658.0 ng·mL⁻¹, *N*-去甲基曲美布汀浓度为 7.568, 37.84, 189.2, 946.0, 1 892, 4 730 ng·mL⁻¹。

以待测物浓度为 X 轴, 待测物与内标物的峰面积比值为 Y 轴, 用加权最小二乘法(权重为 1/*x*²) 分别进行线性回归, 曲美布汀、*N*-去甲基曲美布汀的标准曲线回归方程分别为: $Y=0.00616C+0.000768$, $r=0.9992$; $Y=0.00417C+0.00313$, $r=0.9975$; 线性范围: 曲美布汀为 1.053~658.00 ng·mL⁻¹, *N*-去甲基曲美布汀为 7.568~4 730 ng·mL⁻¹; 定量限分别为: 1.053, 7.568 ng·mL⁻¹。

2.3.5 回收率与精密度 分别配制低、中、高 3 个浓度(曲美布汀血浆浓度分别 2.632, 65.80, 562.40 ng·mL⁻¹; *N*-去甲基曲美布汀分别为 18.92, 473.0, 3784 ng·mL⁻¹, 内标浓度为 66.57 ng·mL⁻¹) 的样品, 每一浓度分析 5 个样本。以处理后待测

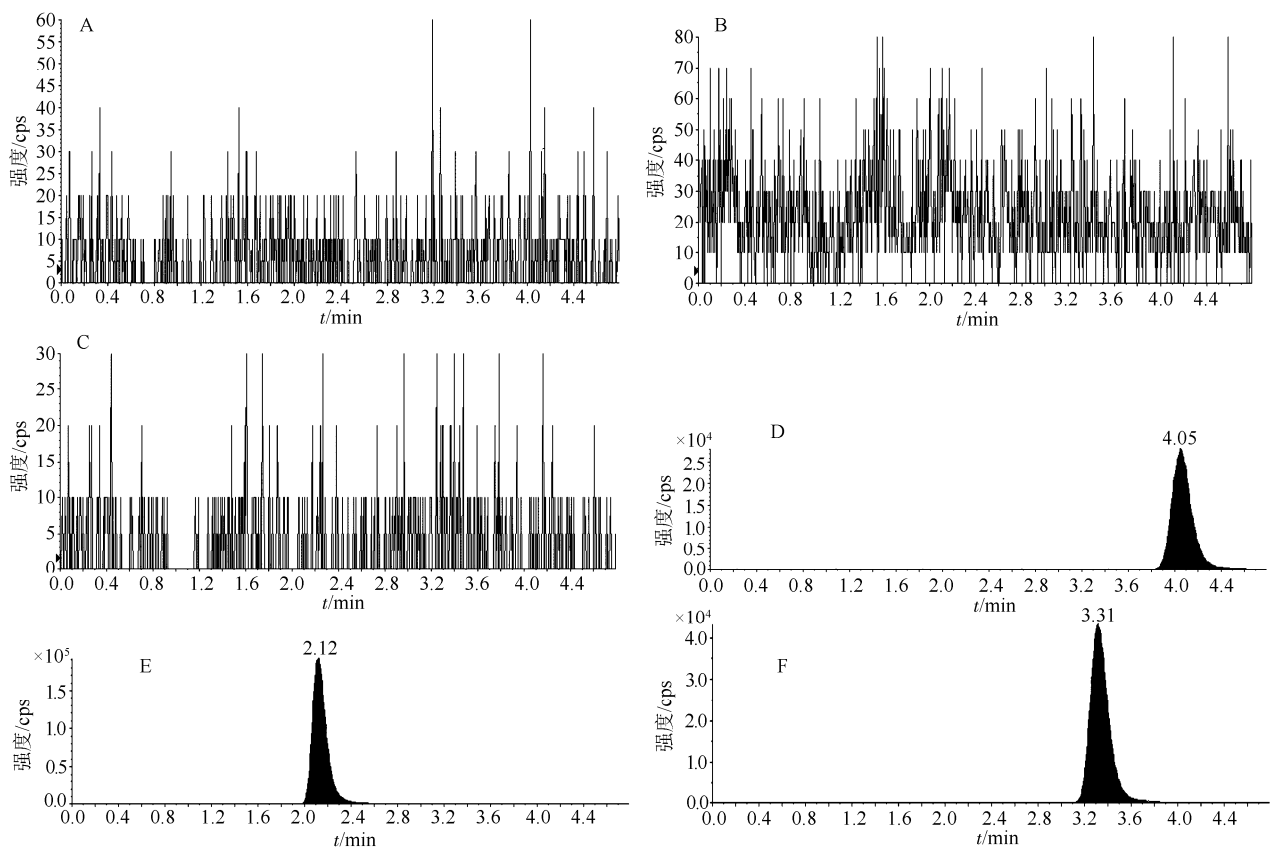


图 1 高效液相色谱图

A-马来酸曲美布汀空白血浆; B-N-去甲基曲美布汀空白; C-莫沙比利内标空白; D-131.6 ng·mL⁻¹曲美布汀血浆; E-946 ng·mL⁻¹N-去甲基曲美布汀血浆; F-66.57 ng·mL⁻¹莫沙比利(内标)血浆。

Fig. 1 HPLC chromatogram

A-blank serum of trimebutine maleate; B-blank serum of N-demethyl trimebutine; C-blank serum of mosapride; D-blank serum and 131.6 ng·mL⁻¹ trimebutine; E-blank serum and 946 ng·mL⁻¹ N-demethyl trimebutine; F-blank serum and 66.57 ng·mL⁻¹ mosapride.

物色谱峰面积与相同浓度纯品溶液直接进样获得的色谱峰面积之比, 计算曲美布汀、N-去甲基曲美布汀及内标的绝对回收率。曲美布汀和 N-去甲基曲美布汀的回收率结果见表 1, 内标的绝对回收率为(95.5±7.40)%。

取空白血浆 90 μL, 分别加入上述已配制的各标准贮备液配制成与“2.3.5”项下相同的低、中、高 3 种浓度, 每一浓度进行 5 样本分析, 连续测定 3 d, 根据当日的标准曲线, 计算样品的测得浓度, 计算日内变异和 3 d 内日间变异。结果见表 1。

2.3.6 基质效应 取空白血浆 90 μL, 加入 800 μL 甲醇, 涡漩震荡 1 min, 11 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 合并上清至另一 Ep 管中。取上清 890 μL, 再加入内标 10 μL, 以及低、中、高 3 个浓度对照品溶液各 10 μL 后混匀(每个浓度各 5 管), 取 10 μL 进样, 得进样后得曲美布汀、N-去甲基曲美布汀及内标的面积(A₁)。

表 1 曲美布汀和 N-去甲基曲美布汀的回收率和精密度

Tab. 1 Recovery rate and precision of trimebutine and N-demethyl trimebutine in human plasma

| 药物 | 浓度/ ng·mL ⁻¹ | 绝对 回收率/% | 精密度/% | |
|-------------|----------------------------|-------------|-------|------|
| | | | 日内 | 日间 |
| 曲美布汀 | 2.632 | 94.81±8.04 | 7.41 | 8.06 |
| | 65.80 | 101.93±3.95 | 1.61 | 5.26 |
| | 562.4 | 111.28±2.70 | 1.66 | 3.17 |
| N-去甲基曲美布汀浓度 | 18.92 | 91.04±6.69 | 4.97 | 5.95 |
| | 473.0 | 101.42±2.82 | 2.39 | 2.72 |
| | 3784 | 108.55±1.03 | 1.06 | 2.19 |
| 内标 | 66.57 | 95.50±7.40 | - | - |

取 5 mmol·L⁻¹ 乙酸铵缓冲液 90 μL, 加入 800 μL 甲醇, 再加入内标 10 μL, 以及低、中、高 3 个浓度对照品溶液各 10 μL 进样, 得曲美布汀、N-去甲基曲美布汀和内标的面积(A₂)。以 A₁/A₂×100%得到基质效应。低、中、高浓度曲美布汀的基质效应分别为 96.67%, 96.38%, 88.35%; 低、中、高浓度 N-去甲基曲美布汀的基质效应为

分别为 95.42%, 98.66%, 93.33%; 内标的基质效应为 91.88%。

2.3.7 稳定性试验 将 3 种浓度血清样品, 每一浓度水平每一条件的稳定性考察分析 5 样本, 按“2.2”项下方法操作, 于室温(18~22 °C)放置 4 h、质谱内放置 4 h、4 次冷冻-解冻循环、-80 °C 冷冻放置 1 个月、2 个月后测定其浓度, 观察其稳定性。数据表明, 室温放置 4 h 低、中、高浓度曲美布汀 RSD 分别为 5.33%, 2.87%, 3.02%, *N*-去甲基曲美布汀分别为 5.69%, 2.06%, 5.09%。质谱内放置 4 h 低、中、高浓度曲美布汀 RSD 分别为 4.86%, 2.17%, 1.41%, *N*-去甲基曲美布汀分别为 8.85%, 2.46%, 1.47%。4 次冷冻-解冻循环低、中、高浓度曲美布汀 RSD 分别为 4.99%, 2.17%, 1.97%, *N*-去甲基曲美布汀分别为 3.49%, 5.23%, 1.80%。-80 °C 冷冻放置 1 个月低、中、高浓度曲美布汀 RSD 分别为 3.45%、2.04%、5.34%, *N*-去甲基曲美布汀分别为 5.15%、0.48%、4.92%。-80 °C 冷冻放置 2 个月低、中、高浓度曲美布汀 RSD 分别为 7.79%, 1.89%, 4.93%, *N*-去甲基曲美布汀分别为 5.34%, 1.39%, 4.15%。

2.4 数据处理与分析

采用 DAS2.1 程序分别计算各受试者的有关药动学参数, 并计算各参数的平均值、标准差及该药的相对生物利用度 *F* 值。用方差分析及双单侧 *t* 检验分别对受试制剂和参比制剂的 AUC、 C_{max} 及 t_{max} 等参数进行统计分析, 作出生物等效性评价。判断标准: 经对数转换后的受试制剂的 AUC 在参比制剂相应参数的 80%~125% 内, 受试制剂的 C_{max} 在参比制剂相应参数的 75%~133% 内, 双侧 *t* 检验的统计量及 [1-2 α]% 置信区间在规定的范围内, t_{max} 经非参数检验(Wilcoxon 符号秩法)无显著性差异($P>0.05$), 即可判定两制剂生物等效。

3 结果

3.1 血药浓度-时间曲线

26 例健康志愿者分别多剂量口服受试制剂和参比制剂后不同时间的曲美布汀和 *N*-去甲基曲美布汀平均血药浓度-时间曲线见图 2 和图 3。

3.2 药动学参数及生物等效性评价

用 DAS2.1 程序采用非房室模型处理 26 名健康志愿者的血药浓度数据, 血浆曲美布汀和 *N*-去甲基曲美布汀的主要药动学参数见表 2。根据 AUC_{ss} 计算, 多剂量试验受试制剂曲美布汀的相对

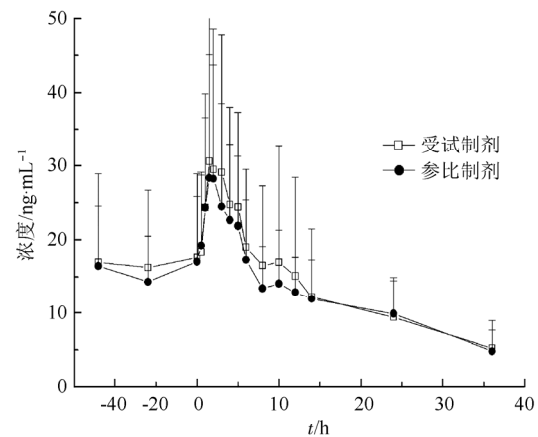


图 2 26 名受试者多剂量口服受试制剂后曲美布汀的平均药-时曲线

Fig. 2 Mean plasma concentration-time curves of trimebutine after multiple dose in 26 healthy volunteers

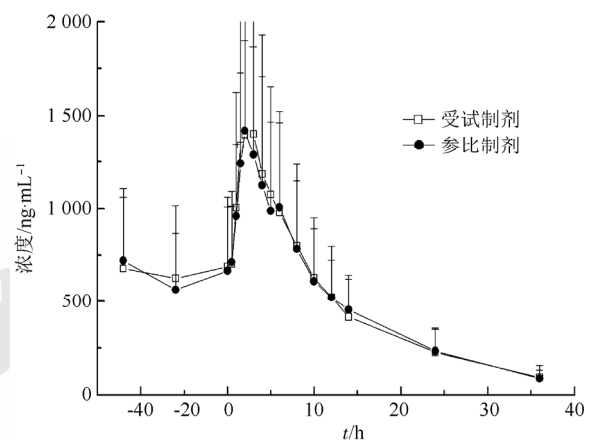


图 3 26 名受试者多剂量口服受试制剂后的 *N*-去甲基曲美布汀平均药-时曲线

Fig. 3 Mean plasma concentration-time curves of *N*-demethyl trimebutine after multiple dose in 26 healthy volunteers

生物利用度为(114.9±55.6)%, *N*-去甲基曲美布汀的相对生物利用度为(105.2±39.3)%。受试制剂和参比制剂的药动学参数 C_{max} 和 AUC_{ss} 经对数转换后进行方差分析, 并进一步用双单侧检验和(1-2 α)% 置信区间法进行生物等效性评价, 用非参数检验 t_{max} 的生物等效性, 结果见表 3, t_{max} 经非参数检验无显著性差异($P>0.05$)。

按照“2.4”项下的判断标准, 由上述生物等效性评价统计分析结果可认为受试制剂与参比制剂具有生物等效性, 受试制剂与参比制剂为生物等效制剂。

3.3 安全性

在整个研究过程中未发现与试验药物有关的不良反应, 实验室检查指标也未发现有临床意义的改变。

表 2 26 名健康志愿者多剂量口服马来酸曲美布汀受试和参比制剂后主要药动学参数

Tab. 2 Pharmacokinetic parameters for 26 volunteers after administration of multiple dose of trimebutine maleate

| 药动学参数 | 单位 | 曲美布汀 | | N-去甲基曲美布汀 | |
|----------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 受试制剂 | 参比制剂 | 受试制剂 | 参比制剂 |
| AUC _{0-t} | ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹ | 476.469±56.695 | 446.812±184.491 | 17 349.830±8 324.037 | 17 279.062±6 230.765 |
| AUC _{0-∞} | ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹ | 701.083±80.796 | 575.363±249.235 | 18 644.067±8 954.746 | 18 535.291±6 768.812 |
| MRT _{0-t} | h | 13.109±1.450 | 13.381±1.267 | 10.346±1.631 | 10.481±1.296 |
| MRT _{0-∞} | h | 29.004±17.810 | 23.995±6.027 | 13.128±2.536 | 13.078±2.533 |
| C _{min-12h} | ng·mL ⁻¹ | 15.091±13.304 | 12.872±4.792 | 523.492±275.779 | 521.310±201.499 |
| C _{min(0h)} | ng·mL ⁻¹ | 17.670±11.226 | 17.048±8.800 | 689.198±370.684 | 666.714±340.061 |
| C _{ss-max} | ng·mL ⁻¹ | 35.668±22.196 | 33.022±16.077 | 1 571.809±823.169 | 1 623.535±536.813 |
| C _{av} | ng·mL ⁻¹ | 21.006±12.530 | 18.676±7.950 | 937.905±478.885 | 909.255±342.646 |
| t _{max} | h | 3.154±1.875 | 0.365±9.946 | 0.250±11.259 | 2.481±1.237 |
| CL _{z/F} | L·h ⁻¹ | 628.383±73.981 | 616.892±263.740 | 20.884±12.567 | 19.037±8.607 |
| V _{z/F} | L | 17 071.345±10 730.890 | 14 809.951±6 731.240 | 301.742±52.631 | 249.274 ±16.150 |
| T _{1/2} | h | 20.793±13.305 | 16.989±4.707 | 9.796±2.450 | 9.220±2.009 |
| AUC _{ss} | ng·mL ⁻¹ ·h ⁻¹ | 252.075±150.358 | 224.106±95.405 | 11 254.863±5 746.620 | 10 911.059±4 111.751 |
| DF | % | 80.119±48.417 | 82.241±34.563 | 91.634±56.313 | 113.564±49.968 |

表 3 曲美布汀和 N-去甲基曲美布汀的生物等效性分析结果

Tab. 3 Results of bioequivalence analysis of trimebutine and N-demethyl trimebutine

| 参数 | 曲美布汀 | | | N-去甲基曲美布汀 | | |
|---------------------|----------------|----------------|------------|----------------|----------------|------------|
| | t _L | t _H | 90%置信区间/% | t _L | t _H | 90%置信区间/% |
| lnC _{max} | 3.160 | 3.080 | 85.7~117.3 | 1.802 | 4.172 | 75.7~105.0 |
| lnAUC _{ss} | 3.586 | 2.443 | 91.9~118.4 | 2.909 | 3.437 | 87.0~110.7 |

4 讨论

目前我国上市的马来酸曲美布汀缓释片品种尚不多,有研究显示单剂量口服马来酸曲美布汀干混悬剂 300 mg 后曲美布汀约 0.7 h 达血药峰浓度(C_{max} 约为 230 mg·L⁻¹),半衰期约为 2 h^[4],需要频繁给药,给患者带来诸多不便。本研究结果表明,马来酸曲美布汀缓释片的达峰时间明显滞后于普通片,显示出缓释特征,可有效改善临床用药顺应性,并为患者合理应用马来酸曲美布汀缓释片提供了药动学依据。

曲美布汀口服后肝脏首过效应很明显,在肝脏中主要代谢为 N-去甲基曲美布汀,并且 N-去甲基曲美布汀血药浓度远远高于曲美布汀原形药物血药浓度^[5]。

关于马来酸曲美布汀在健康人体的药动学研究大多都只考察血浆中曲美布汀的浓度或者 N-去甲基曲美布汀浓度^[6-7],仅有少量研究同时测定人血浆中曲美布汀和 N-去甲基曲美布汀^[8]。本研究数据显示多剂量口服马来酸曲美布汀缓释片的受试制剂和参比制剂曲美布汀血药峰浓度均约为 34 ng·mL⁻¹,而活性代谢产物 N-去甲基曲美布汀血

药峰浓度均约为 1 600 ng·mL⁻¹,与上述曲美布汀的肝脏首过效应明显且产生高浓度的活性代谢产物 N-去甲基曲美布汀的文献报道一致。因此,以曲美布汀原形药物和 N-去甲基曲美布汀进行生物等效性评价可以更加准确、安全、有效地评价药物的等效性。

缓释制剂生物利用度评价目的主要是与参比制剂比较在吸收程度与速度上是否有差异,是否具有明显的缓释特征,多次给药时血药浓度达稳态的速度与程度以及稳态血药浓度的波动情况^[9]。本研究中,参比制剂为缓释制剂,多剂量达稳态试验时,试验制剂与参比制剂的 AUC_{ss}、C_{ss-max} 和 t_{max} 均符合生物等效性要求。研究结果表明广东环球制药有限公司研制的马来酸曲美布汀缓释片和开援生制药股份有限公司的马来酸曲美布汀缓释片生物等效。

REFERENCES

- [1] 王胜球, 赖凤娟. 马来酸曲美布汀治疗便秘型肠易激综合征 220 例疗效观察[J]. 当代医学, 2014, 20(36): 116-117.
- [2] WEI C Y, WANG Y S, LIANG Y F. Dissolution of trimebutine maleate sustained-release tablets [J]. China

- Pharm(中国药师), 2012, 15(8): 1134-1136.
- [3] 李培勇. 马来酸曲美布汀治疗便秘型肠易激综合症的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(21): 62.
- [4] LIU X, FU J, WU H T. Bioequivalence of trimebutine maleate dry suspension in healthy Chinese subjects [J]. Cent South Pharm(中南药学), 2006, 4(1): 14-16.
- [5] SINNIGER V, MOUCHET P, BONAZ B. Effect of nor-trimebutine on neuronal activation induced by a noxious stimulus or an acute colonic inflammation in the rat [J]. Life Sci, 2005, 77(23): 2927-2941.
- [6] QIN Y H, WANG R, ZHAO H W, et al. Pharmacokinetics of trimebutine maleate sustained release tablets in healthy Chinese young men [J]. J Chin Pract Diag Ther(中华实用诊断与治疗杂志), 2010, 24(5): 448-449.
- [7] JHEE O H, LEE Y S, SHAW L M, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence evaluation of two formulations of 100 mg trimebutine maleate (Recutin and Polybutin) in healthy male volunteers using the LC-MS/MS method [J]. Clin Chim Acta, 2007, 375(1/2): 69-75.
- [8] SAIVIN S, LAVIT M, MICHEL F, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of two trimebutine formulations in healthy volunteers using desmethyl-rimebutine levels [J]. Arzneimittelforschung, 2000, 50(8): 717-721.
- [9] CUI R J. Study on preparation and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride microspheres sustained release tablets [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 3(9): 1089-1093.

收稿日期: 2015-09-15

乳酸林格氏液体和羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液对腹腔镜下胃肠癌根治术术后结局的影响

何锐^a, 李玉红^{a,b}, 丁倩男^b, 茹国美^b (绍兴市人民医院, a.麻醉科; b.医学研究中心, 浙江 绍兴 312000)

摘要: 目的 探讨术中输入乳酸林格氏液体和羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液对腹腔镜下胃肠癌根治术患者术后结局的影响。方法 本研究为随机、双盲前瞻性研究。选择 2011 年 7 月—2013 年 3 月择期胃肠外科肿瘤大手术患者 88 例, 美国麻醉医生分级(ASA) I~II, 随机分成 4 组: I 组(乳酸林格氏液负荷和维持), II 组(羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液负荷, 乳酸林格氏液维持), III 组(羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液负荷和维持), IV 组(预注乳酸林格氏液体, 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液负荷, 乳酸林格氏液体维持); 负荷治疗以 9 mL·kg⁻¹ 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液或者乳酸林格氏液, 再以 12 mL·kg⁻¹ 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液或者乳酸林格氏液体输注 1 h, 之后液体治疗根据麻醉医师判断, 将心搏出量变异(SVV)值维持在 13%左右。术后观察包括术后胃肠功能恢复时间、并发症以及术后住院时间。结果 输液顺序不影响术后结局。术中输入乳酸林格氏液体 ≥ 2 L 以及并发症影响术后肠蠕动恢复时间和进食恢复时间(双因素 ANOVA, P=0.020), 但是只有术后并发症延长术后住院时间(P=0.001)。术中输入乳酸林格氏液和并发症作为独立因素均延长进食恢复时间达 2 d。术中输入 >1 L 的羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液对术后胃肠功能恢复无影响, 而且维持术中尿液分泌优于乳酸林格氏液。结论 术中输入乳酸林格氏液延长腹腔镜下胃肠癌术后的胃肠功能恢复时间, 而羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液不影响术后胃肠功能恢复; 只有并发症延长住院时间。

关键词: 乳酸林格氏液; 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液; 肠蠕动恢复时间; 进食恢复时间; 术后住院时间

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2016)04-0466-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.020

Effect of Intraoperative Ringer's Lactate and Hydroxyethyl Starch 130/0.4 and Sodium Chloride Injection on Outcomes After Laparoscopic Gastrointestinal Carcinoma Radical Prostatectomy

HE Rui^a, LI Yuhong^{a,b}, DING Qiannan^b, RU Guomei^b (Shaoxing People's Hospital, a. Department of Anesthesiology; b. Medical Research Center, Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the intraoperative infusion of Ringer's lactate and hydroxyethyl starch 130/0.4 and sodium chloride injection on the outcomes after laparoscopic gastrointestinal carcinoma radical prostatectomy. **METHODS**

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LY15H030013); 浙江省医药卫生科技计划项目(2014KYB277); 绍兴市公共科技创新平台建设项目(2013C10008)

作者简介: 何锐, 男, 主治医师 Tel: (0575)88229212 E-mail: 15347172@qq.com *通信作者: 李玉红, 女, 博士, 副教授, 主任医师 Tel: (0575)88228600 E-mail: yuh_li@qq.com