

· 临床研究 ·

舒芬太尼与芬太尼对胆囊切除手术患者血糖和胰岛素代谢组学的影响

陈广柱 蔺岐 刘洋 李浩 孙宝文

【摘要】 目的 比较舒芬太尼和芬太尼麻醉对腹腔镜胆囊切除手术患者血糖和胰岛素水平的影响,并利用代谢组学技术探讨作用机制。**方法** 2015 年 4 月至 2016 年 10 月拟行腹腔镜胆囊切除手术的患者 60 例,男 37 例,女 23 例,ASA I 或 II 级。随机分为舒芬太尼组和芬太尼组,每组 30 例。于麻醉前、插管后 5 min、术中 40 min 及术后 2 h 采集静脉血检测血糖和胰岛素浓度,分析术后 2 h 的胰岛素代谢组学。**结果** 插管后 5 min、术中 40 min 及术后 2 h 舒芬太尼组血糖浓度均明显低于芬太尼组($P<0.05$)。术后 2 h 舒芬太尼组胰岛素浓度明显低于芬太尼组($P<0.05$)。代谢组学分析表明,在正离子模式下,采用校正偏最小二乘判别分析,两组患者根据术后 2 h 的血清代谢产物能够形成明显的分类,两种药物血清代谢物谱存在明显的不同,并发现了 5 个同血糖和胰岛素密切相关的生物标志物。**结论** 舒芬太尼对患者的血糖和胰岛素影响较小,更适合胆囊切除手术患者麻醉,其机制可能同两种药物对糖代谢和胰岛素代谢的相关环节影响不同而密切相关。

【关键词】 舒芬太尼;血糖;胰岛素;代谢组学

Effects of sufentanil and fentanyl on glucose and insulin in patients of gallbladder surgery using metabolomics technique CHEN Guangzhu, LIN Qi, LIU Yang, LI Hao, SUN Baowen. Department of Anaesthesiology, the Second Affiliated Hospital, Qiqihar Medical School, Qiqihar 161006, China
Corresponding author: CHEN Guangzhu, Email: cgzmj@163.com

【Abstract】 Objective To compare the effects of sufentanil and fentanyl anesthesia on blood glucose and insulin levels in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, and explore the mechanism using metabolomics technique. **Methods** Total 60 patients, 37 males and 23 females, ASA physical status I or II undergoing laparoscopic cholecystectomy were randomly divided into sufentanil and fentanyl groups, and 30 cases in each group. Venous blood was collected before anesthesia and 5 min, 40 min and 2 h after anesthesia, which was used to detect blood glucose, insulin levels and metabolomics analysis. **Results** Blood glucose were significantly lower in sufentanil group than in fentanyl group at 5 min after intubation, 40 min in surgery, and postoperative 2 h ($P<0.05$). After 2 h, insulin in sufentanil group was significantly lower than that in fentanyl group ($P<0.05$). Metabolic analysis showed that in the positive ion mode, using orthogonal partial least squares discriminant analysis, the patients in the two groups were classified according to the serum metabolites at postoperative 2 h, which showed that the serum metabolites in patients of different groups were significantly different, and 5 biomarkers closely related to blood glucose and insulin were found. **Conclusion** Sufentanil showed slighter effects on blood glucose and insulin in patients, and more suitable for cholecystectomy patients. The mechanism may be related with the glucose and insulin metabolism.

【Key words】 Sufentanil; Blood glucose; Insulin; Metabolomics

麻醉及手术刺激可引起神经内分泌功能的紊乱,改变糖代谢及增加胰岛素抵抗,而手术患者血糖和胰岛素水平可直接影响术后并发症的发生^[1]。因此,选择合适的麻醉镇痛药物可降低其对围手术期糖代谢和胰岛素代谢的影响,有利于减少并发症的发生,促进患者术后康复。舒芬太尼与芬太尼同属噻芬基类药物,是强效阿片类镇痛药,目前在手

术中被广泛用于麻醉、镇痛及镇静。以往研究表明,舒芬太尼在手术患者血糖控制方面优于瑞芬太尼,但对胰岛素的影响结果却不一致^[2,3]。代谢组学技术是研究生物体受外界刺激或扰动后,所有低分子量的代谢产物随时空变化的情况,从而探明生物体系代谢途径的一种研究方法^[4],可以发现麻醉药物作用下最重要的代谢改变。本研究比较舒芬太尼和芬太尼麻醉对胆囊切除手术患者血糖和胰岛素水平的影响,并利用代谢组学技术对机制进行探讨。

资料与方法

一般资料 本研究已获本院伦理委员会批准(2015-研-067),并与患者签署知情同意书。选择 2015 年 4 月至 2016 年 10 月行腹腔镜胆囊切除术患者,性别不限,年龄 21~57 岁,ASA I 或 II 级。排除标准:内分泌紊乱,服用过激素类药物, BMI>28 kg/m²,心功能不全及肝肾功能异常患者。随机分为舒芬太尼组和芬太尼组。

麻醉方法 患者入室后监测 SpO₂、麻醉深度、BP 和 ECG。麻醉诱导给予静脉注射咪达唑仑 0.04 mg/kg、丙泊酚 2 mg/kg、罗库溴铵 0.7 mg/kg,舒芬太尼组给舒芬太尼 0.4 μg/kg,芬太尼组给芬太尼 3.2 μg/kg 后,气管内插管机械通气。术中每 30 分钟分别静脉注射舒芬太尼 0.10 μg/kg 或芬太尼 0.8 μg/kg 和罗库溴铵 0.2 mg/kg,并以丙泊酚血浆靶浓度 3 μg/ml 维持麻醉。

观察指标 分别于麻醉前、插管后 5 min、术中 40 min 及术后 2 h 采集静脉血用于血糖、胰岛素浓度检测,其中术后 2 h 的静脉血还用于代谢组学检测分析。血糖浓度的测定采用葡萄糖氧化酶法,血浆胰岛素浓度的测定采用放射免疫法。

代谢组学分析 代谢组学分析采用 Acquity UP-LC-Q-TOF/MS 超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱联用系统进行代谢组学分析。色谱流动相 A:0.1%甲酸-水溶液,流动相 B:乙腈溶液;梯度洗脱程序为 B:0~2 min,2%~20%;3~5 min,20%~70%;6~11 min,70%~98%;12~16 min,98%~2%。紫外检测器流出液不经分流直接导入质谱系统检测。质谱为电喷雾离子源(ESI),正离子模式扫描检测,质量扫描范围:m/z 50~1 000 Da。两组血清样品除蛋白后交叉、随机进样。各组随机取 5 个样品混合后作为质控样,间隔 10 个样品,上机采集质控样代谢产物,利用 PCA 方法根据样品代谢产物分析其在样品集的空间分布,从总体代谢产物数据采集上考察其重现性和可靠性。

统计分析 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表

示,组内比较采用重复测量方差分析,组间比较采用成组 *t* 检验。采用 MarkerLynx 软件对 UPLC/MS/MS 色谱图进行色谱峰识别以及峰匹配之后,导入 EZINFO 软件。利用主成份分析(principal component analysis, PCA)和偏最小二乘-判别分析(partial least squares discriminant analysis, PLS-DA)对获得的复杂数据进行统计分析,绘制出反映组间离散程度的得分图,并获得差异代谢产物。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一般情况 本研究共纳入患者 60 例,男 37 例,女 23 例。两组罗库溴铵和丙泊酚用量一致。两组患者性别、年龄、BMI、手术时间差异无统计学意义(表 1)。

血糖和胰岛素浓度 两组术前血糖和胰岛素浓度差异无统计学意义。插管后 5 min、术中 40 min 及术后 2 h,芬太尼组血糖浓度均明显高于麻醉前(*P*<0.05)。舒芬太尼组不同时点均明显低于芬太尼组(*P*<0.05)。术后 2 h 两组胰岛素浓度均明显高于麻醉前,且舒芬太尼组明显低于芬太尼组(*P*<0.05)(表 2)。

血清代谢组学分析

1. 血清代谢物谱。以 ESI 源正离子模式得到术后 2 h 两组的血清代谢物谱。在兼顾样品成分的分离效果、分析时间和质谱系统对流量的耐受性 3 方面的前提下,确定了本研究中血清的色谱条件。应用此条件在质谱正离子模式下取得了良好的分析效果(图 1a)。

2. 样品数据采集质控。经过主成分分析,根据样品代谢产物而获得的空间分布显示,质控样根据其代谢产物能够聚集在一起,表明本研究中相关代谢组学数据采集有很好的稳定性(图 1b)。

3. 舒芬太尼和芬太尼建模分析。采用 PLS-DA 统计学方法建模对舒芬太尼和芬太尼进行分析。PLS-DA 模型的参数包括 R²_Y 和 Q², R²_Y 代表模型的拟合度,而 Q² 显示的是模型的预测性。在本研究中, R²_Y=0.945, Q²=0.886, 两者的值都高

表 1 两组患者一般情况的比较($\bar{x} \pm s$)

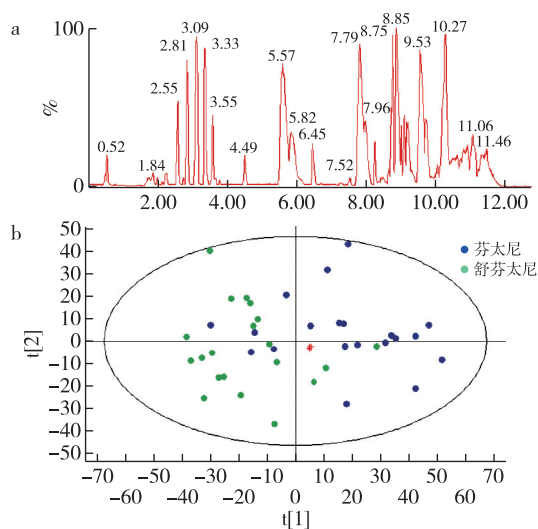
组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	手术时间(min)
舒芬太尼组	30	18/12	40.1±6.9	25.8±3.3	48.3±7.1
芬太尼组	30	19/11	43.7±5.6	26.7±3.9	52.2±6.4

表 2 两组患者不同时点血糖和胰岛素浓度的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	麻醉前	插管后 5 min	术中 40 min	术后 2 h
血糖	舒芬太尼组	30	4.9±0.7	5.2±0.8 ^a	5.3±0.8 ^a	5.3±0.7 ^a
	芬太尼组	30	5.0±0.6	6.1±1.1 ^b	6.7±1.3 ^b	7.2±1.6 ^b
胰岛素	舒芬太尼组	30	5.8±1.7	6.3±1.7	6.8±1.9	7.2±1.8 ^{ab}
	芬太尼组	30	6.1±1.9	7.1±2.2	7.6±2.4	8.9±3.1 ^b

注:与芬太尼组比较,^a $P<0.05$;与麻醉前比较,^b $P<0.05$

于 0.5, 表明建立的 PLS-DA 模型非常适合本样本代谢产物的识别分析。此外, 对模型的有效性进行了检验, 进行 200 次数据集 (200 permutations) 的检验, 所有的 R²Y 和 Q² 都在原点的左侧, 且低于原点, 表明模型是有效的 (图 2)。



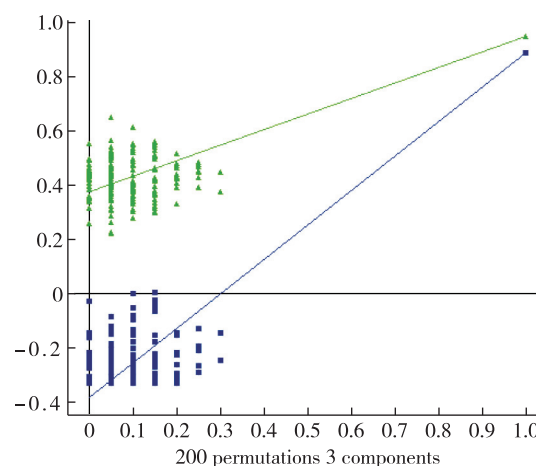
注:a, 血清代谢物谱;b, 为样品数据采集质控图 (PCA 分析), 其中十字为质控样品

图 1 样品血清代谢物谱和数据采集质控

4. 生物标志物确定。通过 PLS-DA 分析, 发现对两组分类贡献大的 5 个生物标志物。经鉴定分别为硫酸孕烯醇酮、癸酰基肉毒碱、酰基肉碱、C14:0 溶血磷脂酰胆碱 (C14:0 LysoPC)、及 C18:4 溶血磷脂酰胆碱 (C18:2 LysoPC)。舒芬太尼组癸酰基肉毒碱的含量明显高于芬太尼组, 其他生物标志物均明显低于芬太尼组 ($P<0.05$) (表 3)。

讨 论

本研究表明, 舒芬太尼在减少对胆囊切除手术患者血糖和胰岛素影响方面要优于芬太尼。这同以往对糖尿病患者^[2]和腹部手术^[3]患者血糖的影响相一致。舒芬太尼对腹部手术患者胰岛素的影响



注:绿色和蓝色分别为模型的参数 R²Y 和 Q²

图 2 PLS-DA 模型有效性检验

较低, 而在糖尿病患者手术中, 舒芬太尼同芬太尼没有明显的不同。这可能同两种患者手术前血糖和胰岛素水平相关, 麻醉前糖尿病患者血糖和胰岛素更高的水平使芬太尼在减少对患者胰岛素影响方面没有体现出更多的优势。所有患者血浆胰岛素浓度在气管插管后均有增加趋势, 术后 2 h 有明显升高, 可能是由于手术应激引起的胰岛素抵抗加重所致^[1], 且芬太尼组胰岛素抵抗较为严重, 表明舒芬太尼在一定程度上抑制了应激反应。也进一步说明芬太尼组气管插管后、术中、术后的高血糖现象不是由于胰岛素分泌不足而引起, 而胰岛素抵抗加重的机制可能与手术刺激和不同药物的使用导致糖代谢激素紊乱密切相关。机体在应用不同麻醉药物时, 内源性物质会做出相应的代谢应答, 这种代谢变化能表达成为特定的代谢指纹图谱, 通过代谢组学技术采集得到包含全部代谢产物信息的指纹图谱, 并利用化学计量学的手段对这些信息进行提取, 找出与表型相关的生物标记物。再通过对生物标志物的代谢途径和生物学功能解析来了解体内的代谢差异。

本研究显示, 术后 2 h 舒芬太尼对患者血糖和

表 3 基于 UPLC/Q-TOF MS 在正离子模式下获得的同糖和胰岛素代谢相关的生物标志物的比较

标志物	分子式	保留时间 (min)	质荷比 (Da)	组别	标准化后峰强度
硫酸孕烯醇酮	C21H32O5S	7.53	397.2106	舒芬太尼组	3.9±0.6 ^a
				芬太尼组	9.6±1.2
癸酰基肉毒碱	C17H33NO4	7.86	316.2488	舒芬太尼组	15.1±4.7 ^a
				芬太尼组	2.6±1.6
酰基肉碱	C15H27NO4	3.51	286.2015	舒芬太尼组	4.1±0.9 ^a
				芬太尼组	7.4±1.5
LysoPC(14:0)	C22H46NO7P	5.27	468.3069	舒芬太尼组	28.2±6.5 ^a
				芬太尼组	47.4±5.8
LysoPC(18:4)	C26H46NO7P	5.46	516.3081	舒芬太尼组	15.3±3.1 ^a
				芬太尼组	21.0±2.1

注:与芬太尼组比较,^a $P<0.05$

胰岛素的影响小于芬太尼。在此基础上,对血清进行了代谢组学分析,找到了体现舒芬太尼与芬太尼对血糖和胰岛素不同影响的差异的代谢产物,这些代谢产物同机体血糖和胰岛素密切相关。代谢产物之一的硫酸孕烯醇酮可以激活 TRPM3 活性,促进胰岛素释放^[5]。酰基肉碱,来自于肉碱棕榈酰酶 1 合成,而肉碱棕榈酰酶 1 负责将脂肪酸转运到线粒体基质。而且线粒体功能在胰岛素抵抗复杂的发病机制中发挥重要的作用。Mihalik 等^[6]研究表明,在 2 型糖尿病个体的血清中有较高水平的酰基肉碱。溶血磷脂酰胆碱是胆碱脂类中含量最丰富的一种,主要是由磷脂酰胆碱水解而成,可以激活肌纤维细胞中的氨基末端激酶及内皮细胞中的蛋白激酶 C,使胰岛素信号途径中的胰岛素受体底物 1 发生丝氨酸磷酸化,从而影响糖和胰岛素的代谢。本研究中发现给予舒芬太尼的患者血清中硫酸孕烯醇酮、酰基肉碱、溶血磷脂酰胆碱 C14:0 和 C18:4 水平明显低于芬太尼,表明两种麻醉药物可能通过对上述重要代谢产物及相关代谢环节的不同影响,进而影响了机体的血糖和胰岛素水平。在本研究中,给予舒芬太尼的患者血清中癸酰基肉毒碱含量明显高于芬太尼,而癸酰基肉毒碱可以抑制因高血糖素刺激糖原分解和糖异生的作用,进而降低机体的血糖水平^[7]。应激会促使胰高血糖素增加,导致血糖增加,而对胰岛 β 细胞的直接刺激作用还会使胰岛素分泌增加,机体组织细胞对胰岛素的敏感性下降,葡萄糖被摄取利用及氧化供能的能力下降,血浆葡萄糖清除率下降,血糖浓度增加。而舒芬太尼更有效地抑制了应激反应和胰高血糖

素水平,因而胰岛素和血糖升高较少。

综上所述,舒芬太尼较芬太尼能更有效地抑制手术麻醉引起的血糖和胰岛素升高,且这种调节作用与血清中几种代谢产物的改变密切相关,反映了机体糖和胰岛素代谢的差异,可能是舒芬太尼对患者影响较小的作用机制。

参 考 文 献

- [1] Jovanovski-Srceva M, Kuzmanovska B, Mojsova M, et al. Insulin resistance, glycemia and cortisol levels in surgical patients who had preoperative caloric load with amino acids. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2015, 36 (3): 61-70.
- [2] 任立洁, 薛玉良. 舒芬太尼或瑞芬太尼复合异丙酚麻醉对糖尿病患者血糖及血浆胰岛素水平影响. 中国慢性病预防与控制, 2010, 18(3): 282-283.
- [3] Hong JY, Yang SC, Yi J, et al. Epidural ropivacaine and sufentanil and the perioperative stress response after a radical retropubic prostatectomy. Acta Anaesthesiol Scand, 2011, 55 (3): 282-289.
- [4] Kohler I, Giera M. Recent advances in liquid-phase separations for clinical metabolomics. J Sep Sci, 2017, 40(1): 93-108.
- [5] Klose C, Straub I, Riehle M, et al. Fenamates as TRP channel blockers: mefenamic acid selectively blocks TRPM3. Br J Pharmacol, 2011, 162(8): 1757-1769.
- [6] Mihalik SJ, Goodpaster BH, Kelley DE, et al. Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipotoxicity. Obesity (Silver Spring), 2010, 18(9): 1695-1700.
- [7] Sankaranarayanan R, Cherney MM, Garen C, et al. The molecular structure of ornithine acetyltransferase from Mycobacterium tuberculosis bound to ornithine, a competitive inhibitor. J Mol Biol, 2010, 397(4): 979-990.

(收稿日期:2017-05-04)