

· 临床研究 ·

闭环靶控输注静脉全麻中持续泵注艾司洛尔
对麻醉药用量和术后疼痛的影响

赵欣 吴安石

【摘要】 目的 探讨闭环靶控输注静脉全麻过程中持续泵注艾司洛尔对麻醉药用量及术后疼痛的影响。**方法** 选择择期行腹腔镜胆囊切除术的患者 60 例,男 29 例,女 31 例,年龄 25~45 岁,ASA I 或 II 级。随机分为艾司洛尔组(E 组)和生理盐水组(C 组)。E 组麻醉诱导前 5 min 静注艾司洛尔 0.5 mg/kg,麻醉维持过程中持续泵注艾司洛尔 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 直至拔管,C 组输注等量生理盐水。两组均采用闭环靶控输注系统进行麻醉诱导和维持。记录丙泊酚和瑞芬太尼用量、术后入 PACU 时、术后 30 min 和术后 1 h 的 VAS 疼痛评分以及术后恶心呕吐发生情况。**结果** 诱导时 E 组丙泊酚用量为 $(87.9 \pm 13.8) \text{ mg}$,明显少于 C 组的 $(110.2 \pm 20.4) \text{ mg}$ ($P < 0.05$)。麻醉维持时 E 组瑞芬太尼用量为 $(606.8 \pm 204.4) \mu\text{g}$,明显少于 C 组的 $(870.0 \pm 208.2) \mu\text{g}$ ($P < 0.05$)。两组丙泊酚总用量差异无统计学意义。E 组术后 30 min 和术后 1 h 的 VAS 疼痛评分明显低于 C 组 ($P < 0.05$)。两组术后恶心呕吐发生率差异无统计学意义。**结论** 闭环靶控输注静脉全麻中持续泵注艾司洛尔能减少麻醉镇痛药用量,减轻术后早期疼痛程度。

【关键词】 艾司洛尔;瑞芬太尼;丙泊酚;术后疼痛

Effect of continuous infusion of esmolol on the dose of narcotic drugs and postoperative pain and postoperative nausea and vomiting in closed-loop target controlled intravenous anesthetic system ZHAO Xin, WU Anshi. Department of Anesthesiology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: WU Anshi, Email: wuanshi@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of continuous infusion of esmolol on the amount of narcotic drugs and postoperative pain and postoperative nausea and vomiting (PONV) in closed-loop target controlled intravenous anesthetic system. **Methods** Sixty patients, scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy, 29 males and 31 females, aged 25-45 years, ASA physical status I or II, were enrolled in this observational trial. Patients were randomly divided into esmolol group (group E) and saline group (group C). Group E was given intravenous infusion of esmolol 0.5 mg/kg 5 min before induction. The anesthesia maintenance procedure continued with esmolol $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ being pumped until extubation. Group C was treated with the same dose of saline. Both groups were treated with closed-loop target controlled intravenous anesthetic system for anesthesia induction and maintenance. The dose of propofol and remifentanyl were recorded. Moreover, postoperative pain and postoperative nausea and vomiting frequency were also recorded. **Results** The dosage of propofol for induction in group E was less than that in group C [$(87.9 \pm 13.8) \text{ mg}$ vs $(110.2 \pm 20.4) \text{ mg}$, $P < 0.05$]. The dosage of remifentanyl for the whole anesthetic procedure was significantly less in group E than that in group C [$(606.8 \pm 204.4) \mu\text{g}$ vs $(870.0 \pm 208.2) \mu\text{g}$, $P < 0.05$]. VAS score was lower in group E than in group C at postoperative 30 min and 1 hour ($P < 0.05$). Total usage of propofol was similar in both groups. The occurrence rate of postoperative nausea and vomiting had no significant difference between the two groups. **Conclusion** In general anesthesia, the usage of closed-loop target controlled system combined with continuous infusion of esmolol can reduce the amount of anesthetic, and reduce the severity of acute postoperative pain.

【Key words】 Esmolol; Remifentanyl; Propofol; Postoperative pain

艾司洛尔作为一种超短效 β_1 受体阻滞药被广

泛应用于控制围术期心血管反应。近期大量研究显示艾司洛尔不仅能够抑制围术期伤害性刺激产生的应激反应,而且能够缓解丙泊酚引起注射痛^[1],并与多种镇痛和镇静药物有协同作用,减少麻醉药

物用量,缩短苏醒时间,减轻术后恶心呕吐的发生^[2-3]。基于脑电双频指数(BIS)反馈的镇静靶控系统和基于四个成串刺激(TOF)反馈的肌松闭环靶控系统作为“精准麻醉”的一部分已经越来越多地应用于临床麻醉,该系统相比普通人工输注或开环系统工作误差更低,血流动力学更加稳定,拔管时间更短^[4]。本临床研究旨在进一步探讨在闭环靶控输注过程中持续泵注艾司洛尔对镇静、镇痛药物用量及术后疼痛和恶心呕吐的影响,为优化静脉麻醉药物使用和改善患者术后恢复质量提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究通过本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。选择 2017 年 1—6 月择期行腹腔镜胆囊手术的患者,性别不限,年龄 25~45 岁,ASA I 或 II 级。排除标准:有药物过敏史,心脏缺血,心脏传导阻滞,支气管哮喘,消化道溃疡,严重高血压,肝肾功能衰竭或长期使用阿片类镇痛药或 β 受体阻滞药患者。

分组与处理 患者随机分为艾司洛尔组(E 组)和生理盐水组(C 组)。麻醉诱导前 5 min E 组静注艾司洛尔 0.5 mg/kg, C 组注射等量生理盐水。麻醉维持过程中 E 组持续输注艾司洛尔 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 直至拔管, C 组输注等量生理盐水。

麻醉方法 患者入室后开放上肢静脉通路。均常规监测 BP、HR、ECG、 SpO_2 。采用 BIS Monitor Model A-2000 监护仪(批号: C025406)监测麻醉深度。麻醉诱导采用静脉注射咪达唑仑 0.03 mg/kg, 舒芬太尼 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 采用 TCI-I 型注射泵闭环靶控输注丙泊酚, 效应室浓度(Ce)为 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 患者入睡后(睫毛反射消失)启动 CLMRIS-I 输注罗库溴铵, 初始剂量 0.6 mg/kg。肌松监测采用 TOF, 当 T1 抑制 100% 后行气管插管, 连接麻醉机行机械通气, 调整呼吸参数, 维持 PETCO_2 在 35~45 mmHg。麻醉维持采用 TCI 闭环靶控丙泊酚和瑞芬太尼, Ce 分别为 2.5~4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 4.0~6.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 维持 BIS 40~60。根据血压、BIS 调整瑞芬

太尼 Ce , 保持血压波动幅度在基础值的 20%, BIS 值 40~60。若术中出现心动过缓($\text{HR} < 45$ 次/分)或低血压($\text{MAP} < 50$ mmHg), 给予阿托品 0.5 mg 或麻黄碱 5 mg 处理。设定罗库溴铵维持速度 $1.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 增药速度 $30.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。闭环肌松输注系统首次输注反馈条件设定为 T2 恢复至 25%, 之后输注反馈条件调整为 T1 恢复至 15%。手术结束前 30 min 停止输注罗库溴铵, 并给予氟比洛芬酯 50 mg, 托烷司琼 5 mg。当 TOF 计数大于 2, 予阿托品 0.01 mg/kg、新斯的明 0.02 mg/kg 混合液缓慢静推拮抗残余肌松药。于拔出腔镜时停止输注丙泊酚, 缝皮最后一针结束时停止输注瑞芬太尼。待患者睁眼, 意识恢复, 能配合指令, $\text{RR} > 12$ 次/分, $\text{V}_\text{T} > 8$ ml/kg, 吸纯氧状态下 $\text{SpO}_2 > 95\%$, 予吸痰拔管, 入 PACU。若 $\text{VAS} > 5$ 分给予舒芬太尼。

观察指标 记录丙泊酚和瑞芬太尼用量, 手术时间, 术后入 PACU 时、术后 30 min 和术后 1 h 的 VAS 疼痛评分, 记录舒芬太尼用量以及术后恶心呕吐发生情况。

统计分析 采用 SPSS 23.0 软件行统计学分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组 t 检验; 非正态分布计量资料以中位数 (M) 和四分位数间距 (IQR) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 60 例患者。两组患者性别、年龄、身高、体重、BMI 和 ASA 分级差异无统计学意义(表 1)。术中所有患者血压波动均能维持在基础值的 20%, 无一例患者使用阿托品和麻黄碱。

E 组麻醉诱导时丙泊酚用量明显少于 C 组 ($P < 0.05$), 麻醉过程中瑞芬太尼用量也明显少于 C 组 ($P < 0.05$)。两组丙泊酚维持用量差异无统计学意义(表 2)。术后 C 组和 E 组分别有 4 例(12%)和 3 例(10%)发生恶心呕吐, 差异无统计学意义。

表 1 两组患者一般资料的比较

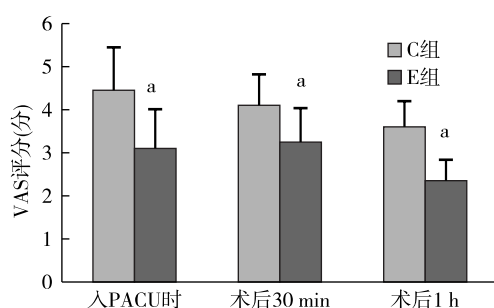
组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	ASA I / II 级(例)
C 组	30	15/15	36.4 $\pm$ 5.7	169.6 $\pm$ 8.1	64.6 $\pm$ 9.2	22.3 $\pm$ 1.8	24/6
E 组	30	14/16	35.1 $\pm$ 6.1	167.9 $\pm$ 9.5	61.8 $\pm$ 10.6	21.7 $\pm$ 1.8	19/11

表 2 两组患者麻醉和手术时间及丙泊酚和瑞芬太尼维持用量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	麻醉时间 (min)	手术时间 (min)	诱导时丙泊酚 用量(mg)	丙泊酚维持用量 (mg)	瑞芬太尼维持用量 (μ g)
C 组	30	87.3 $\pm$ 13.8	74.1 $\pm$ 13.1	110.2 $\pm$ 20.4	498.3 $\pm$ 97.6	870.0 $\pm$ 208.2
E 组	30	91.4 $\pm$ 17.4	79.9 $\pm$ 16.2	87.9 $\pm$ 13.8 ^a	442.2 $\pm$ 126.8	606.8 $\pm$ 204.4 ^a

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

E 组麻醉苏醒后入 PACU 时、术后 30 min、术后 1 h 的 VAS 疼痛评分均明显低于 C 组($P < 0.05$)(图 1)。



注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

图 1 两组患者术后 1 h 内 VAS 疼痛评分的比较

讨 论

艾司洛尔对术中心血管反应的抑制作用已十分明确,本研究着重于该药物是否能减少术中麻醉药的用量及对患者术后疼痛和恶心呕吐的影响。本研究结果显示,在使用闭环靶控系统全麻过程中持续输注艾司洛尔有阿片类药物节省作用并能提高术后即刻麻醉恢复质量,改善患者术后舒适度。

曾有临床观察报道过使用 β 受体阻滞剂能够减少术中吸入药物和静脉麻醉药物用量。Ozturk 等^[5]指出在腹腔镜胆囊切除术中持续泵注小剂量艾司洛尔($5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)能够减少术中阿芬太尼总量,并且降低术后曲马多用量。Hwang 等^[6]也报道过在妇科腔镜手术中持续泵注艾司洛尔 $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 能减少术中瑞芬太尼用量并减少术后镇痛药用量。但是这些临床观察绝大多数基于静-吸复合麻醉,麻醉深度监测采用观察平均动脉压或使用 BIS 指导,麻醉维持或采用恒速输注或采用开环 TCI 控制,药物调控不能完全排除人为干扰。本研究使用闭环靶控输注系统,最大程度避免人工调节误差,麻醉过程全凭静脉维持,根据 Gelineau 等^[7]

分析结果,绝大多数相关临床研究麻醉维持过程艾司洛尔持续泵注量为 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,结合平时临床用药经验及效果,本研究麻醉维持过程使用相同剂量持续泵注。

持续输注艾司洛尔减少术中阿片类药物用量、降低术后疼痛程度、减少术后镇痛药物量的机制尚未明确,可能有很多相关因素共同调节发挥作用。一种可能的机制是影响下丘脑的神经传递。根据对功能性磁共振结果的研究,分泌去甲肾上腺素的应激相关因子能加强海马区主要神经元的兴奋性,因此海马区能影响疼痛感受^[8]。艾司洛尔的 β 肾上腺素受体阻滞作用能削弱痛觉传导过程,但是艾司洛尔不能通过血脑屏障,主要通过抑制外周 β 肾上腺素能受体^[9],减少外周向海马区神经传递信号来发挥其对 BIS 的影响和镇痛作用。另一种可能的机制是与细胞膜上抑制性 G 蛋白相关^[10]。该蛋白能够被 β 肾上腺素受体阻滞剂激活,通过钙离子通道调节阻断神经递质释放^[11-12],发挥镇痛作用,从而减少阿片类药物用量。还有一种推测,当给予 β 受体阻滞剂后能降低心排量并且使血液在脏器间再分布^[13],这种情况可能对瑞芬太尼的药效动力学产生影响,进而减少术中阿片类药物用量和术后镇痛药用量。但是这种推测在我们的观察中并不能得到证实。Wilhelm 等^[14]也曾指出瑞芬太尼的代谢过程完全依赖血浆非特异性脂酶而非在肝脏内代谢,因此持续输注艾司洛尔影响血液在脏器间再分布进而影响瑞芬太尼代谢的推测得不到支持。

Apfel 等^[15]指出阿片类药物能够结合胃肠道外的外周感受器,抑制肠系膜神经丛释放乙酰胆碱并且激活 μ 受体,从而降低消化道平滑肌张力、减慢肠蠕动。胃排空减慢和胃膨胀会激活内脏机械和化学感受器,从而启动影响恶心呕吐发生的体液信号通路,导致恶心呕吐发生。因此我们推测减少阿片类药物用量能够减少 PONV 发生率,但本研究并未得出此结果,这可能与手术结束前 30 min 给予预

防性止吐药有关,因为腹部腹腔镜手术本身 PONV 发生率很高,出于不违背伦理及人道主义原则,本研究提前给予了止吐药。

本研究选择青壮年患者作为观察对象,以期尽量避免观察过程中出现不良心血管反应,如心率减慢和血压降低,但在临床麻醉中不能完全排除此类不良事件,需根据患者实际情况谨慎合理地选择性用药。

综上所述,在腹腔镜胆囊切除手术麻醉诱导和维持中使用艾司洛尔联合闭环靶控输注系统,能够减少丙泊酚和瑞芬太尼用量,降低术后早期疼痛评分,提高患者舒适度,改善麻醉质量。

参 考 文 献

- [1] 姜慧芳, 方军, 连燕虹. 小剂量艾司洛尔对丙泊酚注射痛的缓解作用. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(7): 676-678.
- [2] 沈友素, 罗振中, 余树春. 艾司洛尔临床新用途的研究进展. 实用医学杂志, 2014(14): 2336-2337.
- [3] Watts R, Thiruvankatarajan V, Calvert M, et al. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2017, 33(1): 28-39.
- [4] 刘扬, 刘清海, 王天龙. 闭环靶控系统启动精准麻醉控制的导航时代. 北京医学, 2016, 38(6): 583-585.
- [5] Ozturk T, Kaya H, Aran G, et al. Postoperative beneficial effects of esmolol in treated hypertensive patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Br J Anaesth, 2008, 100(2): 211-214.
- [6] Hwang WJ, Moon YE, Cho SJ, et al. The effect of a continuous infusion of low-dose esmolol on the requirement for remifentanyl during laparoscopic gynecologic surgery. J Clin Anesth, 2013, 25(1): 36-41.
- [7] Gelineau AM, King MR, Ladha KS, et al. Intraoperative esmolol as an adjunct for perioperative opioid and postoperative pain reduction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Anesth Analg, 2018, 126(3): 1035-1049.
- [8] Sarvey JM, Burgard EC, Decker G. Long-term potentiation: studies in the hippocampal slice. J Neurosci Methods, 1989, 28(1-2): 109-124.
- [9] Kim YH. The antinociceptive effect of esmolol. Korean J Anesthesiol, 2010, 59(3): 141-143.
- [10] Masaki E. Antinociceptive effects of landiolol and esmolol. Masui, 2006, 55(7): 849-855.
- [11] Mitrovic I, Margeta-Mitrovic M, Bader S, et al. Contribution of GIRK2-mediated postsynaptic signaling to opiate and alpha 2-adrenergic analgesia and analgesic sex differences. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(1): 271-276.
- [12] 陈烨, 邹聪华, 陈彦青. 鞘内注射艾司洛尔对福尔马林疼痛大鼠脊髓背角 c-fos 蛋白表达的影响. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(10): 1014-1016.
- [13] Avram MJ, Krejcie TC, Henthorn TK, et al. Beta-adrenergic blockade affects initial drug distribution due to decreased cardiac output and altered blood flow distribution. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 311(2): 617-624.
- [14] Wilhelm W, Kreuer S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanyl. Crit Care, 2008, 12 Suppl 3: S5.
- [15] Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth, 2012, 109(5): 742-753.

(收稿日期: 2017-10-25)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》关于学术不端行为的声明

为维护学术期刊的严肃性和科学性,并向广大读者负责,本刊编辑部重申坚决反对抄袭、剽窃、一稿两投、一稿两用等学术不端行为,并采取以下预防和惩处措施:(1)稿件刊出前所有作者须在校样首页亲笔签名,并加盖公章;稿件文责自负。(2)投稿后3个月内未收到稿件处理意见,稿件可能仍在审阅中;作者欲投他刊,请先与编辑部联系撤稿,切勿一稿两投。(3)来稿如有学术不端行为嫌疑时,编辑部在认真收集有关资料和仔细核对后将通知第一作者,作者须对此作出解释。(4)如稿件被证实系一稿两用,本刊将在杂志和网站上刊登撤销该文的声明,并向作者所在单位通报;2年内拒绝发表该作者的任何来稿。