

· 临床研究 ·

中长链脂肪乳丙泊酚对老年腹腔镜手术患者血浆内皮素和降钙素基因相关肽浓度的影响

奉光举 涂汉坤 田亮 吕倩茹 马伦 廖绍宗 姚尚龙

【摘要】 目的 探讨中长链脂肪乳丙泊酚静脉麻醉下超 4 h 的老年腹腔镜手术患者血脂代谢对血浆内皮素(ET)、降钙素基因相关肽(CGRP)浓度的影响。**方法** 选择择期在全凭静脉全身麻醉下行腹腔镜直肠癌根治术的患者 40 例,男 24 例,女 16 例,年龄 65~80 岁, BMI 19.5~29.4 kg/m², ASA I 或 II 级,按丙泊酚脂肪乳剂型不同随机分为两组:长链脂肪乳丙泊酚组(L 组)和中长链脂肪乳丙泊酚组(M 组),每组 20 例。丙泊酚血浆浓度 2~3 μg/ml 诱导与维护,意识消失后静脉注射芬太尼和维库溴铵,行气管插管,辅助瑞芬太尼维持麻醉镇痛,维持 BIS 值 50~60,二氧化碳气腹压力 12~15 mmHg,术毕前 5 min 停止输注静脉麻醉药。记录两组手术时间、意识消失浓度、术中丙泊酚总用量和平均用药量,记录术前 1 d 和术后 1 d 总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、ALT、AST、谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)等肝功能指标和总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)等血脂指标;记录术前(T₀)、气腹后 30 min 时(T₁)、气腹后 60 min 时(T₂)、气腹后 240 min 时(T₃)和术毕 30 min 时(T₄)血浆 ET、CGRP 浓度。**结果** 两组意识消失浓度、术中丙泊酚总用量和平均用药量、不同时点肝功能和血脂指标差异无统计学意义。与 T₀ 时比较, T₂ 时 L 组, T₁—T₃ 时 M 组 ET 明显降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); T₁、T₂ 和 T₄ 时 L 组, T₃ 时 M 组 CGRP 明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);与 M 组比较, T₁、T₂ 和 T₄ 时 L 组 ET, T₂ 和 T₄ 时 L 组 CGRP 明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论** 在 4 h 腹腔镜高龄直肠癌根治术中,长链与中长链脂肪乳丙泊酚输注对肝功能及血脂代谢差异无统计学意义,脂溶性长链脂肪乳使血浆 CGRP 浓度增加,水溶性的中长链脂肪乳抑制血浆 ET 浓度,可能减轻二氧化碳气腹后对血管内皮系统的损伤。

【关键词】 长链脂肪乳;中长链脂肪乳;内皮素;降钙素基因相关肽;甘油三酯

Effects of medium-long-chain triglyceride propofol intravenous anesthesia on blood lipid metabolism on ET and CGRP concentration in elderly patients undergoing laparoscopic surgery FENG Guangju, TU Hankun, TIAN Liang, LYU Qianru, MA Lun, LIAO Shaozong, YAO Shanglong. department of Anesthesiology, Shenzhen Nanshan People's Hospital, Shenzhen 518000, China
Corresponding author: YAO Shanglong, Email: ysltian@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of blood lipid metabolism to on plasma endothelial (ET) and calcitonin gene-related peptide(CGRP) concentration in older patients over 4-hour laparoscopic surgery under medium-long-chain triglyceride propofol intravenous anesthesia. **Methods** Forty patients undergoing elective surgery in laparoscopic radical resection of rectal cancer receiving total intravenous anesthesia, males 24 and females 16, aged 60 - 80 years, with BMI 19.5-29.4 kg/m², falling into ASA physical status I or II, were randomly divided into long-chain triglyceride propofol group (group L) and medium-long-chain triglyceride propofol group (group M), 20 cases in each group. Plasma propofol concentration was 2-3 μg/ml during induction of anesthesia and maintenance. Intravenous fentanyl and vecuronium was given after loss of consciousness(LOC) before tracheal intubation. Remifentanyl was supplemented to maintain analgesia, BIS value of 50 - 60 and carbon dioxide pneumoperitoneum pressure 12 - 15 mmHg till 5 minutes before the end of surgery. The duration of operation, concentration of LOC, total and average amount of propofol, total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), Glutamyl transpeptidase (GGT), serum alkaline phos-

DOI:10.12089/jca.2018.09.007

作者单位:518000 深圳市南山区人民医院麻醉科(奉光举、涂汉坤、田亮、吕倩茹),核医学科(马伦、廖绍宗);华中科技大学 同济医学院附属 武汉协和医院麻醉科(姚尚龙)

通信作者:姚尚龙, Email: ysltian@163.com

phatase (ALP) and total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density ester protein (HDL), low density ester protein (LDL) were compared between the two groups 1 d before and after surgery. The concentrations of ET and CGRP at pre-operative time point (T_0), 30 minutes (T_1), 60 minutes (T_2), 240 minutes (T_3) after pneumoperitoneum and 30 minutes after surgery (T_4) were compared.

Results Concentration of LOC, the average amount of propofol, the total amount of propofol, liver function and lipid concentration 1 d before and after surgery were not significantly different between the two groups; Compare with T_0 , ET concentrations were significantly lower at T_2 of group L, at T_1 - T_3 of group M in plasma ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); plasma CGRP concentration significantly higher at T_1 , T_2 and T_4 in group L and at T_3 in group M ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compare with group M, plasma ET concentrations of group L were higher at T_1 , T_2 and T_4 and plasma CGRP concentrations of group L were significantly higher at T_2 and T_4 of group M ($P < 0.05$ or $P < 0.01$).

Conclusion During 4 h laparoscopic radical resection of rectal cancer, there was no difference in liver function and lipid metabolism between long chain fat emulsion and medium and long chain fat emulsion infusion. The plasma CGRP concentration was increased by fat soluble long chain fat emulsion. Water soluble medium and long chain fat emulsion inhibits plasma ET concentration and may reduce the damage to vascular endothelial system after carbon dioxide pneumoperitoneum.

【Key words】 Long-chain triglyceride; Medium-long-chain triglyceride; Endothelin; Calcitonin gene-related peptide; Triglyceride

随着社会步入老龄化,老年患者外科手术明显增多,腹腔镜手术已成为常规外科术式。人工二氧化碳气腹持续时间越长对机体重要脏器影响越大,有报道气腹超过 60 min 导致纤维蛋白原、D-二聚体、血液粘稠度增高,增加血栓风险^[1];而超过 3 h 可使血胆红素、谷丙转氨酸、谷草转氨酸和内皮素(endothelial ET)浓度升高^[2-3]。丙泊酚通过抑制 ET 浓度,增加降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide CGRP)浓度,具有一定的内皮保护功能^[4]。因赋形剂不同,中长链脂肪乳的丙泊酚为 50%长链(LCT)和 50%中链(MCT)甘油三酯,水溶性特点使长时间输注后血脂代谢较长链脂肪乳明显加快,甘油三酯蓄积明显减少^[5],但如何影响血浆 ET、CGRP 浓度尚未见临床报道,本研究拟在老年腹腔镜手术超过 4 h 输注中长链脂肪乳丙泊酚后探讨血脂浓度与血浆 ET、CGRP 浓度之间的关系。

资料与方法

一般资料 本研究已获医院伦理委员会批准([2016]第 0401 号),并与患者签署知情同意书。选择择期全身麻醉下行腹腔镜直肠癌根治术患者,性别不限,年龄 65~80 岁,ASA I 或 II 级。排除标准:对丙泊酚、大豆油或椰子油过敏;术前 1 周内使用镇痛剂或抗焦虑药;长期使用非甾体类抗炎药物或阿片类药物;患有神经或精神疾病,语言交流障碍。最终符合纳入研究的手术患者随机分成两组:长链脂肪乳丙泊酚组(L 组)和中长链脂肪乳丙泊酚组(M 组)。

麻醉方法 所有患者无术前用药,入室后行 HR、NBP、SpO₂、EEG 和 BIS 监测。开放右上肢肘静脉,给与羟乙基淀粉 10 ml/kg 扩容,于左桡动脉穿刺连续监测动脉压。进行全凭静脉麻醉,丙泊酚采用血浆浓度靶控输注麻醉诱导与维持,按丙泊酚脂肪乳剂型不同分为长链脂肪乳丙泊酚组(L 组)和中长链脂肪乳丙泊酚组(M 组)。丙泊酚初始浓度为 1 $\mu\text{g/ml}$,间隔 5 min 增加 0.5 $\mu\text{g/ml}$,术中维持浓度 2~3 $\mu\text{g/ml}$;患者意识消失后静脉注射芬太尼 3 $\mu\text{g/kg}$ +维库溴铵 0.1 mg/kg,3 min 后气管插管,辅用瑞芬太尼 0.2~0.25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持镇痛,间断追加舒芬太尼及维库溴铵维持麻醉,保持 BIS 值在 50~60,术中维持二氧化碳气腹压力 12 mmHg,术毕前 5 min 停止输注静脉麻醉药。术中维持血压波动幅度在基础值的 10%以内,必要时应用血管活性药物进行处理。

观察指标 记录手术时间、意识消失浓度、术中丙泊酚总用量和平均用药量,麻醉诱导时待镇静 Ramsay 评分 ≤ 2 分时的丙泊酚浓度为患者意识消失浓度;分别于术前 1 d 和术后 1 d 于右上肢肘静脉抽血 5 ml,检测总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、ALT、AST、谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)等肝功能指标和总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)等血脂指标;于术前(T_0)、气腹后 30 min 时(T_1)、气腹后 60 min 时(T_2)、气腹后 240 min 时(T_3)和术毕 30 min 时(T_4)抽取中心静脉血 2 ml,加入含 10% EDTA 30 μl 和抑肽酶 40 μl 的试管中混匀,4 $^{\circ}\text{C}$ 下 3 000

r/min 离心 10 min 后分离出血浆,置-20℃保存待测,按照药盒说明书由核医学科采用放免法检测 ET 和 CGRP。

统计分析 采用 SPSS 18.0 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,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 40 例患者。两组患者性别、年龄、身高、体重、手术时间、意识消失浓度、丙泊酚总用量和平均用药量差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	L 组($n=40$)	M 组($n=40$)
男/女(例)	13/7	11/9
年龄(岁)	73.8±5.3	72.2±6.4
身高(cm)	165.8±7.0	159.6±8.6
体重(kg)	62.1±8.7	63.7±12.8
BMI(kg/m ²)	22.5±2.0	24.9±4.33
ASA I/II 级(例)	8/12	6/14
手术时间(min)	284.2±53.7	275.3±43.6
意识消失浓度($\mu\text{g/ml}$)	1.9±0.5	2.2±0.7
丙泊酚总用量(mg)	1 667.5±656.2	1 551.6±539.7
丙泊酚用药量($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	5.6±1.5	5.5±1.2

两组术前 1 d 和术后 1 d 肝功能指标差异无统计学意义(表 2)。

两组术前 1 d 和术后 1 d 血脂指标差异无统计学意义(表 3)。

与 T_0 时比较, T_2 时 L 组, T_1-T_3 时 M 组 ET 明显降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); T_1 、 T_2 和 T_4 时 L 组, T_3 时 M 组 CGRP 明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与 M 组比较, T_1 、 T_2 和 T_4 时 L 组 ET, T_2 和 T_4 时 L 组 CGRP 明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)(表 4)。

讨 论

1%丙泊酚制剂为含 1%丙泊酚(W/V)、10%大豆油(W/V)、2.25%甘油(W/V)、1.2%纯化卵磷脂(W/V)的乳剂,长链脂肪乳明显增加血清 TG 水平,

表 2 两组患者不同时点肝功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	术前 1 d	术后 1 d
TBIL	L 组	20	11.9±3.8	13.1±5.4
($\mu\text{mol/L}$)	M 组	20	15.1±5.8	12.0±3.9
DBIL	L 组	20	5.0±1.9	5.6±2.0
($\mu\text{mol/L}$)	M 组	20	6.4±1.9	5.0±1.6
IBIL	L 组	20	6.9±2.5	7.6±3.5
($\mu\text{mol/L}$)	M 组	20	8.6±2.3	6.9±2.9
ALT	L 组	20	17.1±9.1	21.7±10.0
(U/L)	M 组	20	26.3±8.7	23.3±7.6
AST	L 组	20	23.0±11.9	20.5±7.4
(U/L)	M 组	20	26.3±9.8	26.8±10.9
GGT	L 组	20	20.3±9.3	20.7±7.8
(U/L)	M 组	20	19.2±7.1	21.9±10.2
ALP	L 组	20	72.2±16.2	63.5±19.1
(U/L)	M 组	20	64.5±14.7	58.3±10.1

表 3 两组患者不同时点血脂浓度的比较($\text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	术前 1 d	术后 1 d
TC	L 组	20	3.8±0.8	4.1±0.9
	M 组	20	4.1±1.0	3.5±0.9
TG	L 组	20	1.3±0.9	1.2±0.8
	M 组	20	1.1±0.3	1.1±0.5
HDL	L 组	20	1.0±0.2	1.1±0.3
	M 组	20	1.0±0.3	0.8±0.2
LDL	L 组	20	2.3±0.7	2.5±0.8
	M 组	20	2.5±0.9	2.1±0.8

加重机体的脂肪负荷和代谢紊乱,影响网状内皮系统功能,甚至导致丙泊酚输注综合症(PRIS)的发生^[6-7],尤其是长时间输注下。通过脂肪乳溶剂成分的改变,中长链脂肪乳含 50%中链+50%长链,水溶性为长链脂肪乳的 100 倍,脂肪乳水解、代谢过程明显加快^[8]。黄光宇等^[9]研究发现大剂量输注不同剂型丙泊酚 12 h 后 TG 和 LDL 升高程度中长链组明显小于长链组。本研究结果显示术后 1 d TBIL、DBIL、LBIL、TG 和 LDL 浓度长链组略增高,中长链组略下降,但两组差异无统计学意义,可能与输注时间 4~6 h、输注速度低于 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 有关。

表 4 两组患者不同时点血浆 ET、CGRP 浓度的比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
ET	L 组	20	154.9 ± 30.4	148.3 ± 23.3	139.9 ± 26.5 ^a	145.8 ± 33.0	155.1 ± 27.8
	M 组	20	145.5 ± 16.6	129.1 ± 17.6 ^{ad}	120.9 ± 25.1 ^{ac}	131.1 ± 33.2 ^b	126.1 ± 27.1 ^{ac}
CGRP	L 组	20	53.9 ± 8.4	62.2 ± 14.2 ^a	60.2 ± 11.5 ^b	56.4 ± 12.3	70.4 ± 18.8 ^a
	M 组	20	49.7 ± 9.9	50.9 ± 10.8	48.4 ± 8.7 ^d	56.6 ± 12.0 ^b	50.4 ± 8.2 ^c

注:与 T₀ 比较,^aP<0.01,^bP<0.05;与 L 组比较,^cP<0.01,^dP<0.05

本研究显示在人工气腹过程中两组血浆 ET 浓度明显下降和血清 CGRP 浓度明显上升,减轻了二氧化碳气腹对机体的刺激影响,这与高军等^[3]、Luo 等^[4]研究一致;同时本研究显示与麻醉前比较,长链组只在气腹后 60 min 明显下降,中长链组在人工气腹后明显抑制 ET 的产生。长链组在气腹后 60 min 和术毕 30 min 时明显高于中长链组。长链组在人工气腹后全程明显增加血浆中 CGRP 浓度,尤其在气腹后 30 min 和术毕 30 min 时,中长链组只在气腹后 240 min 有增加,长链组气腹后 30 min 和术毕 30 min 时明显高于中长链组。显示脂溶性的长链丙泊酚能更多的增加 CGRP 浓度,而清除、代谢更快的水溶性中长链丙泊酚抑制 ET 的产生,达到保护血管内皮的目的, Liu 等^[10]和 Shingo Takatori 等^[11]发现 CGRP 参与脂肪代谢,减轻脂肪肝程度和血浆瘦蛋白水平;CGRP 亦可通过维持 ET-1、NO 水平平衡来发挥促血管内皮损伤修复作用^[12-14],提示 ET、CGRP 浓度与血脂浓度密切相关。

综上所述,在超过 4 h 的老年腹腔镜直肠癌根治手术中,不同剂型脂肪乳丙泊酚输注对肝功能和血脂影响无差异;在二氧化碳气腹过程中,血脂清除、代谢速度快的水溶性中长链丙泊酚抑制血浆 ET 浓度,脂溶性的长链丙泊酚增加 CGRP 浓度,减轻了二氧化碳气腹对高龄患者腹腔镜手术带来的机体伤害。

参 考 文 献

- [1] 郝青,王晶,李卫军,等.二氧化碳气腹时间对老年腹腔镜胆囊切除术患者凝血-纤溶和血管内皮细胞活性的影响.中国老年学杂志,2015,35(2):333-335.
- [2] 屈明明,王磊,易文波.不同气腹持续时间对术后患者肝功能影响的临床观察,腹腔镜外科杂志,2014,19(5):385-388.
- [3] 周维德,魏昕,谢志琼,等.后腹腔镜和腹腔镜手术二氧化碳气腹对患者二氧化碳吸收的影响.临床麻醉学杂志,2010,26(9):756-758.
- [4] Luo F, Ji N, Zhang S, et al. Changes of endothelin and calcitonin gene-related peptide concentrations in plasma during propofol anesthesia. J Neurosurg Anesthesiol, 2009, 21(1): 47-50.
- [5] 张鸿,何健,陈宁.脂肪乳剂在静脉麻醉药物中的应用.武警医学院学报,2009,18(3):256-259.
- [6] 林培容,黄宇光.长时间输注丙泊酚可能的风险——丙泊酚输注综合征.临床麻醉学杂志,2004,20(4):250-252.
- [7] 胡清刚,蔡家科.丙泊酚输注综合征的研究进展.人民军医,2010,53(5):377-378.
- [8] Versleijen MW, Oyen WJ, Roelofs HM, et al. Immune function and leukocyte sequestration under the influence of parenteral lipid emulsions in healthy humans: a placebo-controlled crossover study. Am J Clin Nutr, 2008, 87(3):539-547.
- [9] 黄光宇,曾祥刚.不同剂型丙泊酚大剂量输注 12 h 对家兔血脂的影响.贵阳医学院学报,2012,37(2):159-166.
- [10] Liu T, Kamiyoshi A, Sakurai T, et al. Endogenous calcitonin gene-related peptide regulates lipid metabolism and energy homeostasis in male mice. Endocrinology, 2017, 158(5):1194-1206.
- [11] Takatori S, Fujiwara H, Zamami Y, et al. Decreased perivascular CGRP-containing nerves in otsuka long-evans to-kushima fatty rats with insulin resistance and hypertension. Hypertension Res, 2014, 37(5):398-404.
- [12] 王荣勤,曾宪强,马彦高.降钙素基因相关肽对颈动脉球囊介入损伤后大鼠新生内膜形成的影响.中国老年学杂志,2016,36(9):2082-2084.
- [13] 龙仙萍,王艳,汪松,等.降钙素基因相关肽对血管平滑肌细胞的心肌素表达及细胞炎症激活的作用.第三军医大学学报,2015,37(20):2027-2031.
- [14] 张欣,范晓梅,纳仁高娃,等.降钙素基因相关肽对心肌肥厚影响机制的研究.中国药理学通报,2016,32(2):294-295.

(收稿日期:2018-01-08)