

依托咪酯持续输注对患者术后生化指标的影响

沈浩 高雪莹 曹江北 王龙 张宏

【摘要】 目的 通过分析静脉持续输注依托咪酯对患者术后生化指标的影响,评估其临床使用的安全性。方法 选择我院 2018 年 3—11 月期间手术患者 170 例,男 96 例,女 74 例,年龄 18~65 岁,BMI 18~30 kg/m²,ASA I—III 级,随机分为两组,每组 85 例:依托咪酯组(E 组)和丙泊酚组(P 组)。E 组采用依托咪酯 0.2~0.3 mg/kg 麻醉诱导,持续输注依托咪酯 6~8 μg·kg⁻¹·min⁻¹;P 组采用丙泊酚 1~2 mg/kg 麻醉诱导,持续输注丙泊酚 2~4 mg·kg⁻¹·h⁻¹。两组麻醉维持均复合吸入 1% 七氟醚,静脉输注瑞芬太尼 0.2~0.4 μg·kg⁻¹·min⁻¹。记录两组术前、术后 1、3 d 的 AST、ALT、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、总胆红素(TBIL)、肌酸激酶(CK)、血糖(Glu)浓度以及术中失血量、术中尿量、术中输液量、手术时间、苏醒时间和术后住院时间。结果 与术前比较,术后 1、3 d 两组 ALT、TBIL、CK、Glu 浓度明显升高($P < 0.05$),BUN 浓度明显降低($P < 0.05$)。两组不同时点 AST、ALT、Scr、CK、BUN、TBIL、Glu 浓度差异无统计学意义。E 组术中尿量明显少于 P 组($P < 0.05$)。两组术中失血量、术中补液量、手术时间、苏醒时间和术后住院时间差异无统计学意义。结论 与丙泊酚比较,采用依托咪酯麻醉诱导及术中持续静脉输注并不明显影响手术患者术后相关生化指标。

【关键词】 依托咪酯;丙泊酚;围术期;生化指标

Effects of continuous infusion of etomidate on postoperative biochemical index SHEN Hao, GAO Xueying, CAO Jiangbei, WANG Long, ZHANG Hong. The First Anesthesiology and Operation Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: ZHANG Hong, Email: mazumao301@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical safety of intravenous continuous infusion of etomidate by comparing the postoperative biochemical index. **Methods** A total of 170 patients undergoing surgery, 96 males and 74 females, aged 18–65 years, with a BMI 18–30 kg/m², falling into ASA physical status I–III, were chosen from March 2018 to November 2018 in our hospital. They were randomly divided into two groups with 85 cases in each group: etomidate group (group E) and propofol group (group P). The patients in group E was injected etomidate at a dosage of 0.2–0.3 mg/kg, and maintained by etomidate of 6–8 μg·kg⁻¹·min⁻¹. The patients in group P was injected propofol at a dosage of 1–2 mg/kg, and maintained by propofol of 2–4 mg·kg⁻¹·h⁻¹. Both groups were combined with 1% sevoflurane and remifentanyl 0.2–0.4 μg·kg⁻¹·min⁻¹ during the maintenance of anesthesia. AST, ALT, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), total bilirubin (TBIL), creatine kinase (CK) and glucose (Glu) were recorded before surgery, 1 and 3 d after surgery. The blood loss of intra-operation, intraoperative urine, intraoperative infusion volume, the duration of operation, awakening time and postoperative hospital stay were also recorded. **Results** Compared with pre-operation, ALT, TBIL, CK, Glu in the two groups were significantly higher than those 1 and 3 d after surgery ($P < 0.05$), and the BUN level in the two groups was significantly lower than those 1 and 3 d after surgery ($P < 0.05$). There was no significant difference in AST, ALT, Scr, CK, BUN, TBIL and Glu between the two groups at each time point. The intraoperative urine in group E was significantly lower than that in group P ($P < 0.05$). There were no significant difference in the intraoperative blood loss, intraoperative infusion volume, the duration of operation, awakening time and postoperative hospital stay between the two groups. **Conclusion** Compared to propofol, there are no obviously influences on the relative biochemical index for non-hepatobiliary patients whose anesthesia are induced and maintained by etomidate.

【Key words】 Etomidate; Propofol; Perioperation; Biochemical index

DOI: 10.12089/jca.2019.10.014

作者单位: 100853 北京市, 解放军总医院第一医学中心麻醉手术中心

通信作者: 张宏, Email: mazumao301@163.com

依托咪酯具有血流动力学稳定的优点。又因其无组胺释放作用及半衰期短等特点,依托咪酯的临床应用范围越来越广^[1-2]。早期临床上依托咪酯常只被用于麻醉诱导,现阶段依托咪酯除了用于麻醉诱导之外,还可持续静脉输注麻醉维持。本研究通过观察患者术后生化指标水平,评价依托咪酯持续输注对非肝胆手术患者术后肝肾功能恢复的影响。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会通过,患者签署知情同意书。选择 2018 年 3—11 月择期行非肝胆手术的患者,性别不限,年龄 18~65 岁, BMI 18~30 kg/m², ASA I—III 级,手术时间 1~4 h。排除标准:术前肝肾功能严重异常,合并糖尿病,既往住院期间行 2 次及以上手术,3 个月内发生过任何心脑血管意外,半年内服用免疫抑制剂>10 d 或有肾上腺皮质抑制病史,甲状腺功能低下。剔除标准:术前、术后生化检查不齐,术后 3 d 内出院。

麻醉方法 随机分为两组:依托咪酯组(E 组)和丙泊酚组(P 组)。术前禁食 6 h,禁饮 4 h,术前 30 min 肌注阿托品 0.5 mg。入室后建立静脉通路,监测 ECG、BP、SpO₂、BIS。麻醉诱导前面罩吸纯氧 6 L/min 持续 3 min。麻醉诱导两组均采用静脉推注咪达唑仑 0.02~0.03 mg/kg、舒芬太尼 0.2~0.3 μg/kg、罗库溴铵 0.6~1.0 mg/kg。P 组麻醉诱导静脉推注丙泊酚 1~2 mg/kg, E 组静脉推注依托咪酯 0.2~0.3 mg/kg。气管插管成功后行机械通气, V_T 6~8 ml/kg, RR 12~14 次/分, I:E 1:2, FiO₂ 100%, 维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg, BIS 45~60。麻醉维持采用静-吸复合麻醉,两组术中均吸入 1%七氟醚及静脉输注瑞芬太尼 0.2~0.4 μg·kg⁻¹·min⁻¹。P 组静脉持续输注丙泊酚 2~4 mg·kg⁻¹·h⁻¹, E 组静脉持续输注依托咪酯 6~8 μg·kg⁻¹·min⁻¹。

观察指标 记录两组术前、术后 1、3 d 的血生化指标,包括 AST、ALT、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、总胆红素(TBIL)、肌酸激酶(CK)、血糖(Glu)浓度;记录两组术中失血量、术中尿量、术中输血量、手术

时间、苏醒时间和术后住院时间。

统计分析 采用 GraphPad prism 5.0 软件进行统计学处理。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验,组内比较采用重复测量数据方差分析;偏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。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究最终纳入 170 例患者,每组 85 例。两组患者性别、年龄、BMI、手术时间和麻醉时间差异无统计学意义(表 1)。E 组手术类型包括骨科 35 例、胸科 10 例、普通外科 25 例、泌尿外科 9 例及耳鼻喉科、口腔科和血管外科 6 例;P 组手术类型包括骨科 29 例、胸科 12 例、普通外科 29 例、泌尿外科 9 例及耳鼻喉科、口腔科和血管外科 6 例。两组手术类型差异无统计学意义。

与术前比较,术后 1 d 两组 ALT、TBIL 浓度明显升高(*P*<0.05),术后 1、3 d 两组 CK、Glu 浓度明显升高(*P*<0.05)。术后 1、3 d 两组 AST、Scr、BUN 浓度差异无统计学意义。两组不同时点 AST、ALT、Scr、BUN、TBIL、CK、Glu 浓度差异无统计学意义(表 2)。

P 组术中尿量明显多于 E 组(*P*<0.05)。两组术中失血量、术中输血量、苏醒时间和术后住院时间差异无统计学意义(表 3)。

讨 论

依托咪酯是一种咪唑类衍生静脉麻醉药,主要作用于中枢神经系统的 GABA 受体,具有起效迅速,血浆清除率高的特点。依托咪酯对心率和血压的影响小,可安全用于心血管系统不稳定的高危患者。此外,依托咪酯几乎无组胺释放作用,且能维持血流动力学稳定,在一些特殊患者的麻醉诱导气管插管中作用尤为突出,如怀疑气管痉挛及烟雾病等需避免严重低血压的患者^[3]。依托咪酯能够抑

表 1 两组患者一般情况的比较

| 组别 | 例数 | 男/女(例) | 年龄(岁) | BMI(kg/cm ²) | 手术时间(min) | 麻醉时间(min) |
|-----|----|--------|-----------|--------------------------|------------|-------------|
| E 组 | 85 | 48/37 | 57.1±12.2 | 24.8±3.6 | 170.0±70.6 | 220.4±84.8 |
| P 组 | 85 | 48/37 | 55.2±10.0 | 24.8±3.2 | 178.6±71.5 | 236.8±105.9 |

表 2 两组患者不同时点生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 组别 | 术前 | 术后 1 d | 术后 3 d |
|-----------------------|-----|-------------|----------------------------|----------------------------|
| ALT | E 组 | 18.06±12.12 | 27.17±34.93 ^a | 20.64±18.36 |
| (U/L) | P 组 | 17.25±13.02 | 26.19±22.48 ^a | 22.11±19.80 |
| AST | E 组 | 25.06±27.87 | 26.19±22.48 | 23.28±20.74 |
| (U/L) | P 组 | 24.96±16.84 | 20.09±17.06 | 30.74±26.17 |
| TBIL | E 组 | 11.35±4.49 | 13.08±5.73 ^a | 12.16±5.42 |
| ($\mu\text{mol/L}$) | P 组 | 11.49±4.63 | 13.95±6.46 ^a | 12.19±5.84 |
| BUN | E 组 | 5.24±2.18 | 4.45±1.93 | 4.29±2.07 |
| (mmol/L) | P 组 | 4.83±1.42 | 4.14±1.69 | 4.32±1.61 |
| Scr | E 组 | 70.19±19.14 | 75.68±50.99 | 70.02±28.77 |
| ($\mu\text{mol/L}$) | P 组 | 75.27±44.13 | 68.81±20.85 | 69.41±22.25 |
| CK | E 组 | 71.59±30.34 | 369.38±500.09 ^a | 284.06±437.32 ^a |
| (U/L) | P 组 | 84.18±63.96 | 361.57±471.70 ^a | 280.21±487.58 ^a |
| Glu | E 组 | 5.21±1.12 | 7.13±2.41 ^a | 6.17±1.68 ^a |
| (mmol/L) | P 组 | 5.29±1.16 | 7.55±2.48 ^a | 6.12±1.70 ^a |

注:与术前比较,^a $P < 0.05$

表 3 两组患者术中和术后情况的比较

| 组别 | 例数 | 术中失血量(ml) | 术中输液量(ml) | 术中尿量(ml) | 苏醒时间(min) | 术后住院时间(d) |
|-----|----|-------------------|-------------|---------------------------------|-----------|-----------|
| E 组 | 85 | 100.0(75.0~22.0) | 2 344±1 123 | 200.0(100.0~500.0) ^a | 13.6±3.5 | 7.4±3.7 |
| P 组 | 85 | 100.0(50.0~250.0) | 2 635±1 103 | 500.0(175.0~800.0) | 12.5±4.1 | 7.4±3.8 |

注:与 P 组比较,^a $P < 0.05$

制肾上腺皮质功能,导致血浆皮质类固醇水平降低,抑制手术麻醉应激^[4]。有研究表明,持续输注依托咪酯可安全有效地用于治疗严重的 Cushing 综合征^[5]。

围术期生化指标的变化是评估患者肝肾功能的重要指标。其中,AST 和 ALT 是评估肝脏功能损伤的重要指标,肝脏功能受损常常伴有 AST 和 ALT 水平的升高,尤其 ALT 敏感度更高^[6]。血清肌酐和尿素氮是反应肾功能的指标,急性肾功能不全甚至肾功能衰竭是严重的术后并发症,可导致患者住院时间延长,死亡率增高^[7]。尽管血清 Scr 和 BUN 的敏感度和特异度不如 CysC,但他们仍是临床常用的监测指标^[8]。本研究发现,E 组患者术后 ALT、TBIL、CK、Glu 浓度明显升高,尤其术后 1 d 升高最

为明显,其中术后 1、3 d 的 ALT 和 TBIL 浓度仍在正常值范围内,而术后 1、3 d 的 CK、Glu 浓度超过正常值范围。但这种变化趋势与 P 组相似。提示与传统的丙泊酚麻醉相比,依托咪酯的使用并没有对患者术后肝肾功能产生异常损伤。而两组患者苏醒时间及术后住院时间无显著差异。

本研究两组患者术中失血量相当。两组患者输液量虽然无统计学差异,但 P 组略高于 E 组。尿量是评估围术期肾功能的重要指标之一,但术中影响尿量的因素很多。本研究中 E 组尿量虽仍在正常范围之内,但较 P 组少。E 组术中输液量少于 P 组,可能是导致 E 组术中尿量偏少的一个重要原因,但其具体原因仍需进一步研究。

Glu 浓度也是临床常用的监测指标,围术期 Glu

浓度升高的重要原因之一是围术期应激反应,手术和麻醉都会影响机体的应激状态,而围术期 Glu 浓度的变化在一定程度上可以判断应激水平的高低^[9]。尽管两组术后 Glu 浓度差异无统计学意义,这与张慧等^[9]的观察结果一致。但本研究结果显示,E 组术后 1 d Glu 浓度升高例数明显少于 P 组。这种变化原因可能与依托咪酯抑制肾上腺皮质功能^[10-12],导致糖皮质激素分泌减少有关,是否与减少围术期应激水平有关,目前尚不可知。

本研究的不足之处:(1)选取对象为非肝胆手术和无严重肝肾功能异常患者,未评估持续输注依托咪酯对肝胆手术和肝肾功能异常患者的影响。(2)长时间使用依托咪酯可能对肾上腺皮质功能存在抑制作用,有研究指出这种抑制多数可在术后 24 h 恢复。本研究并未直接观察患者的肾上腺皮质功能。(3)本研究中依托咪酯诱导用量为 0.2~0.3 mg/kg,维持用量为 6~8 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,持续输注时间为 4 h 以内,超出此范围用药的安全性需进一步的评估。

综上所述,与丙泊酚麻醉诱导及术中维持比较,依托咪酯麻醉诱导及术中持续静脉输注维持(4 h 内)并不明显影响非肝胆手术患者术后肝肾等功能的恢复。但依托咪酯长时间应用的安全性及对早期苏醒质量的影响仍需更完善的临床研究证实。

参 考 文 献

- [1] Morel J, Salard M, Castelain C, et al. Haemodynamic consequences of etomidate administration in elective cardiac surgery: a randomized double-blinded study. *Br J Anaesth*, 2011, 107(4): 503-509.
- [2] Hannam JA, Mitchell SJ, Cumin D, et al. Haemodynamic profiles of etomidate vs propofol for induction of anaesthesia: a randomised controlled trial in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2019, 122(2): 198-205.
- [3] Eames WO, Rooke GA, Wu RS, et al. Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology*, 1996, 84(4): 1307-1311.
- [4] Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*, 2011, 37(6): 901-910.
- [5] Carroll TB, Peppard WJ, Herrmann DJ, et al. Continuous etomidate infusion for the management of severe Cushing syndrome: validation of a standard protocol. *J Endocr Soc*, 2019, 3(1): 1-12.
- [6] 刘欣,赵爽,刘飞飞,等.右美托咪定对脊柱手术患者围术期肝肾功能的影响. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(3): 213-216.
- [7] Tanaka S, Ninomiya T, Taniguchi M, et al. Impact of blood urea nitrogen to creatinine ratio on mortality and morbidity in hemodialysis patients: the Q-Cohort study. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-9.
- [8] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 1115-1122.
- [9] 张慧,陈伟,雷翀,等.依托咪酯靶控输注在全胸腔镜二尖瓣置换术中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(6): 530-534.
- [10] Chen L, Liang X, Tan X, et al. Safety and efficacy of combined use of propofol and etomidate for sedation during gastroscopy systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(20): e15712.
- [11] Du X, Zhou C, Pan L, et al. Effect of dexmedetomidine in preventing etomidate-induced myoclonus: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 8(11): 365-370.
- [12] An X, Li C, Sahebally Z, et al. Pretreatment with oxycodone simultaneously reduces etomidate-induced myoclonus and rocuronium-induced withdrawal movements during rapid-sequence induction. *Med Sci Monit*, 2017, 23(19): 4989-4994.

(收稿日期:2019-06-08)