·临床研究·

不同血浆靶浓度舒芬太尼对腹腔镜气腹刺激时七氟醚 MAC_{BAR} 的影响

郭艳霞　蒋萍萍　王丹　黄三　徐娟　杨小霖

【摘要】 **目的**　观察不同血浆靶浓度舒芬太尼对腹腔镜手术患者气腹刺激时抑制 50%患者交感肾上腺素能反应的七氟醚最低肺泡有效浓度(MAC_{BAR})的影响。**方法**　选择行腹腔镜胆囊切除术的患者 125 例,性别不限,年龄 30~65 岁,ASA Ⅰ或Ⅱ级,随机分为 S_0、S_1、S_2、S_3、S_4 共五组,舒芬太尼血浆靶浓度分别为 0、0.1、0.3、0.5、0.7 ng/ml。吸入七氟醚麻醉诱导,意识消失后,静脉注射罗库溴铵 0.6 mg/kg 完成喉罩置入,调节呼气末七氟醚浓度,靶控舒芬太尼,待呼气末七氟醚浓度达预设值并稳定 15 min 以上,建立气腹。采用序贯法测定 5 组七氟醚 MAC_{BAR} 值,同时测定患者气腹前后肾上腺素、去甲肾上腺素浓度。**结果**　当静脉靶控输注 0、0.1、0.3、0.5 及 0.7 ng/ml 的舒芬太尼时,S_0、S_1、S_2、S_3 和 S_4 组七氟醚 MAC_{BAR} 值分别为(5.33±0.13)%、(4.53±0.08)%、(2.86±0.15)%、(2.23±0.10)%和(2.13±0.08)%。五组气腹刺激前后肾上腺素、去甲肾上腺素浓度差异无统计学意义。**结论**　腹腔镜气腹刺激时七氟醚 MAC_{BAR} 随舒芬太尼血浆靶浓度的增加而降低,当舒芬太尼血浆靶浓度超过 0.5 ng/ml 时,七氟醚 MAC_{BAR} 值的下降出现封顶效应。当患者交感肾上腺素能反应被抑制时,血中肾上腺素、去甲肾上腺素浓度变化不受舒芬太尼血浆靶浓度的影响。

【关键词】 七氟醚;舒芬太尼;腹腔镜胆囊切除术;儿茶酚胺类

Effects of different target-controlled concentrations of sufentanil on MAC_{BAR} of sevoflurane in patients with carbon dioxide pneumoperitoneum stimulus

GUO Yanxia, JIANG Pingping, WANG Dan, HUANG San, XU Juan, YANG Xiaolin. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: YANG Xiaolin, Email: yang_xl_yang@126.com

【**Abstract**】 **Objective**　To observe the effects of different target plasma sufentanil concentrations on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane for blocking adrenergicresponse (BAR) (MAC_{BAR}) in patients undergoing laporoscopic surgery with CO_2 pneumoperitoneum stimulation. **Methods**　One hundred and twenty five patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, regardless of gender, aged 18-65 years, falling into ASA physical status Ⅰ or Ⅱ category, were enrolled in this study. All the patients were randomly divided into 5 groups (S_0, S_1, S_2, S_3 and S_4) with different sufentanil plasma target concentrations (0, 0.1, 0.3, 0.5 and 0.7 ng/ml). Anaesthesia was induced by multiple deep inhalation breaths of 8% sevoflurane in 100% oxygen till the patients were adequately clinically sedated, then 0.6 mg/kg of rocuronium was injected to facilitate the insertion of laryngeal mask airway. Sevoflurane and sufentanil were administered by the respective preset concentration in each group. The hemodynamic response to pneumoperitoneum stimulus was observed after the end-tidal sevoflurane concentrations had been maintained stable at least for 15 min. The MAC_{BAR} of sevoflurane was measured by the sequential method. Meanwhile, epinephrine and norepinephrine concentrations were also determined before and after pneumoperitoneum stimulus. **Results**　The base value of sevoflurane MAC_{BAR} in group S_0, S_1, S_2, S_3 and S_4 were (5.33±0.13)%, (4.53±0.08)%, (2.86±0.15)%, (2.23±0.10)% and (2.13±0.08)% when 0, 0.1, 0.3, 0.5 and 0.7 ng/ml of sufentanil target controlled plasma concentration was used, respectively. But the decreased degree of sevoflurane MAC_{BAR} had no significant difference between the two groups of 0.5 ng/ml and 0.7 ng/ml of sufentanil plasma concentrations. No significant difference was found in the concentration of epinephrine or norepinephrine between before and after pneumoperitoneum stimulation in each group. **Conclusion**　Increasing sufentanil plasma target controlled concentration can decrease the MAC_{BAR} of sevoflurane. Celling effect of the decrease of sevoflurane's MAC_{BAR} can occur when the sufentanil target-

DOI:10.12089/jca.2020.01.011

基金项目:南充市市校科技战略合作项目(18SXHZ0161)

作者单位:637000　四川省南充市,川北医学院附属医院麻醉科(郭艳霞、蒋萍萍、王丹、黄三、徐娟);川北医学院第二附属医院麻醉科(杨小霖)

通信作者:杨小霖,Email:yang_xl_yang@126.com

controlled concentration was higher than 0.5 ng/ml. When the sympathetic adrenergic response was suppressed in half of the patients in each group, the changes in plasma target concentration of sufentanil.

【**Key words**】 Sevoflurane; Sufentanil; Laparoscopic cholecystectomy; Catecholamines

MAC_{BAR}(minimum alveolar concentration for blocking adrenergic response)即为吸入麻醉药抑制 50% 患者交感肾上腺素能反应的最低肺泡有效浓度[1]。当单独使用吸入麻醉药维持麻醉时,则需要较高的吸入浓度才能抑制患者的交感肾上腺素能反应,有增加心血管抑制的风险[2],因此临床上多采用静-吸复合麻醉。舒芬太尼作为强效镇痛药已广泛用于临床麻醉,且已有研究报道靶控输注舒芬太尼可以降低切皮刺激时吸入麻醉药的 MAC_{BAR}[3],但在腹腔镜手术中以 CO_2 气腹为刺激时靶控输注舒芬太尼对吸入麻醉药 MAC_{BAR} 的影响尚未见报道。本研究旨在观察不同血浆靶浓度舒芬太尼对腹腔镜气腹刺激时七氟醚 MAC_{BAR} 的影响,为临床用药提供参考。

资料与方法

一般资料　本研究经川北医学院附属医院伦理委员会批准[2017ER(R)043],术前签订知情同意书,并在中国临床试验中心完成注册(ChiCTR1800015819)。选择 2017 年 12 月至 2018 年 8 月我院行择期腹腔镜手术患者,性别不限,年龄 30~65 岁,ASA Ⅰ或Ⅱ级。排除标准:伴有系统性的心血管、肺、肝、肾及脑病史;对阿片类药物及吸入麻醉药物过敏;长期药物滥用及饮酒;近期服用对交感肾上腺素能系统及心血管系统有影响的药物;BMI≥30 kg/m^2。退出标准:在试验观察过程中任意时刻 MAP<50 mmHg或 HR<50 次/分;第一次建立气腹失败;手术医师要求调整气腹压力高于或低于预设值。将患者随机分为 S_0、S_1、S_2、S_3、S_4 共五组,每组 25 例,舒芬太尼血浆靶浓度分别设定为 0、0.1、0.3、0.5、0.7 ng/ml。

麻醉方法　所有患者常规禁食禁饮,不使用任何术前药物。入室后常规监测 MAP、HR、BIS、ECG 和 SpO_2,建立外周静脉通道,输注常温复方氯化钠 10 ml/kg,局麻下行桡动脉穿刺置管,用于试验过程中采集血液样本。麻醉诱导采用 8%七氟醚联合纯氧吸入,嘱患者多次深呼吸,待患者意识消失及 BIS<40,静脉注射罗库溴铵 0.6 mg/kg,完成喉罩置入,机械通气。监测呼气末七氟醚浓度,并调节至预设浓度(由预试验得出),同时开始靶控输注舒芬太尼,调整呼吸参数,维持 $P_{ET}CO_2$ 在 30~40 mmHg。待呼气末七氟醚浓度达预设值并维持稳定 15 min 以上,建立气腹。气腹机压力预设值为 13 mmHg,气体流量 3 L/min。采集患者气腹刺激前 3 min 和稳定后 3 min 的动脉血液样本各 3 ml。完成血液样本采集后,常规静-吸复合麻醉。术毕,待患者清醒后送入麻醉恢复室,术后回访患者有无术中知晓。

观察指标　采用序贯法测定七氟醚的 MAC_{BAR} 值。记录患者气腹刺激前 3 和 1 min 的 MAP 和 HR,并计算 MAP、HR 的平均值作为其基础值。同时记录患者气腹稳定后 1、3 min 的 MAP 和 HR,分别计算其 MAP、HR 的平均值与气腹前基础值的差值作为气腹刺激后的变化值。此变化值大于气腹刺激前 MAP 或 HR 基础值的 20%,则血流动力学变化为阳性反应,反之则为阴性反应。为减少患者术中不必要的浅麻醉,在预试验中测得 S_0、S_1、S_2、S_3、S_4 组血流动力学趋于阴性反应的呼气末七氟醚浓度分别为 5.0%、4.6%、3.0%、2.3%、2.0%,并以该浓度作为各组第 1 例患者所设呼气末七氟醚浓度。各组第一例患者维持预设呼气末七氟醚浓度并稳定 15 min 以上,建立气腹,气腹刺激后若患者血流动力学反应为阴性或阳性,则下一例患者呼气末七氟醚测试浓度则在上一例的基础上下调或上调 0.2%,并维持稳定相同时间后,判断气腹刺激后患者血流动力学反应是阳性还是阴性。如此反复,直至每组出现六个“阴性-阳性反应”的交叉点,该组试验结束。该组七氟醚的 MAC_{BAR} 值即为六个交叉点所对应患者呼气末七氟醚浓度平均值。动脉血液样本采集后分离血浆 200 μl 于 EP 管中,采用 ELISA 法测定血浆中肾上腺素(E)和去甲肾上腺素(NE)浓度。

统计分析　采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用完全随机设计方差分析,两两比较采用 SNK 法。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

五组患者年龄、BMI、ASA 分级、术前 HR 和 MAP 差异均无统计学意义(表 1)。术后回访无患者出现术中知晓。S_0 组及 S_3 组各有 1 例因 MAP<50 mmHg退出本研究,S_4 组有 1 例因 HR<50 次/分退出本研究。S_0、S_1、S_2、S_3、S_4 组最后实际纳入患者分别为 14、14、18、20、15 例(图 1)。

表 1　五组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	ASA Ⅰ/Ⅱ(例)	术前 HR(次/分)	术前 MAP(mmHg)
S_0 组	14	6/8	41.2±8.9	23.1±2.2	7/7	82.6±10.3	92.8±9.6
S_1 组	14	6/8	38.4±9.7	23.4±2.3	6/8	77.4±12.1	89.8±6.9
S_2 组	18	6/12	37.5±10.3	23.1±2.7	10/8	82.3±10.2	91.2±6.7
S_3 组	20	10/10	41.6±11.1	23.6±1.9	10/10	83.7±9.8	89.2±8.2
S_4 组	15	7/8	39.2±9.5	24.0±2.3	8/7	78.6±12.1	89.9±9.6

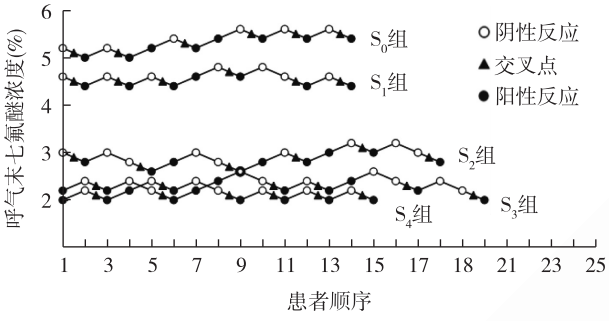

图 1　五组患者呼气末七氟醚浓度变化

S_0、S_1、S_2、S_3、S_4 组七氟醚 MAC_{BAR} 值分别为(5.33±0.13)%、(4.53±0.08)%、(2.86±0.15)%、(2.23±0.10)%、(2.13±0.08)%,舒芬太尼血浆靶浓度为 0.5 ng/ml 和 0.7 ng/ml 时,两组患者七氟醚 MAC_{BAR} 值差异无统计学意义(图 2)。

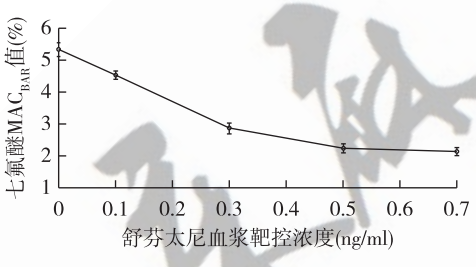

图 2　五组患者七氟醚 MAC_{BAR} 变化

五组气腹刺激前、气腹刺激后血液中 E、NE 浓度差异无统计学意义(表 2)。

讨　论

在预试验中发现,随着舒芬太尼血浆靶浓度的增加,腹腔镜气腹刺激时血流动力学趋于阴性反应所需呼气末七氟醚浓度呈下降趋势,且渐趋平缓,推测可能存在舒芬太尼作用的封顶效应,因此本研究中设置了较大浓度的 S_4 组(0.7 ng/ml),其余四组舒芬太尼血浆靶浓度分别为 0、0.1、0.3、0.5 ng/ml。

表 2　五组患者气腹前后 E 和 NE 浓度的比较(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	气腹前	气腹后
E	S_0 组	14	2.85±0.23	2.92±0.25
	S_1 组	14	2.87±0.19	3.04±0.40
	S_2 组	18	2.92±0.19	2.91±0.17
	S_3 组	20	2.82±0.28	2.85±0.29
	S_4 组	15	2.67±0.18	2.62±0.11
NE	S_0 组	14	3.23±0.21	3.01±0.33
	S_1 组	14	3.63±0.23	3.05±0.13
	S_2 组	18	2.89±0.19	2.81±0.50
	S_3 组	20	3.18±0.95	3.15±0.65
	S_4 组	15	3.12±0.74	3.07±0.45

本研究采用序贯法测量七氟醚 MAC_{BAR} 值,序贯法可以在很大程度上减少研究样本量,并且较小的浓度梯度可以提供更精确的结果[4],故本研究以 0.2%作为浓度梯度调节值。研究表明七氟醚肺泡气-动脉血-脑内分压达到动态平衡至少需要 15 min[5],因此本研究在呼气末七氟醚浓度达预设值并维持稳定 15 min 之后方才建立气腹。预试验结果显示,当以 MAP 或 HR 的变化值低于或超过基础值的 15%作为阴性或阳性反应的标准时,需要较大的呼气末七氟醚浓度才能抑制患者的血流动力学反应,且 MAP、HR 变化较大,增加了患者心脑血管意外的风险,所以本研究以变化值低于或超过基础值的 20%作为血流动力学阴性或阳性反应的标准。

腹腔镜气腹刺激包括二氧化碳气腹的刺激和建立气腹时钻孔的刺激,其气腹刺激引起的心血管反应较单纯的切皮刺激更为复杂[6]。Zou 等[7]及蒋萍萍等[8]研究结果都表明腹腔镜气腹刺激所需七

氟醚浓度明显高于单纯切皮刺激。但是,本研究中使用舒芬太尼血浆靶浓度为 0.1、0.3、0.5 ng/ml 时,测得腹腔镜气腹刺激时七氟醚的 MAC_{BAR}值分别为 4.53%、2.86%、2.23%,与 Liu 等[9]以相同血浆靶浓度舒芬太尼在切皮刺激时测得的结果却极为相似(4.4%、2.5%、2.0%)。造成这一结果的原因,一方面可能与判断血流动力学阳性或阴性反应的设定标准不同有关。Liu 等[9]研究的是以血流动力学变化值低于或超过其基础值的 15%作为判断标准,而本研究是以血流动力学变化值低于或超过基础值的 20%作为判断标准,较高的判断标准本身将会导致所测得的吸入麻醉药 MAC_{BAR}值的降低;另一方面可能与舒芬太尼的强大镇痛作用充分抑制或掩盖了气腹或切皮刺激所引起的一系列病理生理变化有关,但该假设尚有待进一步研究证实。

本研究显示,当舒芬太尼血浆靶浓度超过 0.5 ng/ml 时,腹腔镜气腹刺激时七氟醚的 MAC_{BAR}值不再继续下降,出现了封顶效应。与 Brunner 等[10]的研究结果一致,其报道舒芬太尼对切皮刺激时异氟醚 MAC 值的抑制也存在封顶效应,其达封顶效应时舒芬太尼的血浆靶浓度为 0.5 ng/ml。黄舜等[11]研究表明以切皮为刺激,当舒芬太尼血浆靶浓度大于 0.18 ng/ml 时,七氟醚 MAC_{BAR}不再继续下降,同样出现了封顶效应,较本研究达封顶效应的舒芬太尼血浆靶浓度明显降低,可能与该试验复合使用了氧化亚氮麻醉有关。本研究仅以腹腔镜手术患者为试验对象,以腹腔镜气腹为刺激点,对于心胸血管外科等刺激更大的手术,是否同样存在封顶效应及达封顶效应时舒芬太尼的血浆靶控浓度尚有待进一步研究。

本研究显示,在相似的 MAC_{BAR}效应时,各组间气腹刺激前后肾上腺素及去甲肾上腺素浓度变化无统计学差异,当各组患者半数交感肾上腺素能反应被抑制时,亦即相似的麻醉深度时,血中肾上腺素、去甲肾上腺素浓度不随舒芬太尼血浆靶浓度变化而变化。

本研究尚存在以下不足:首先在靶控输注舒芬太尼的同时,未测定相应时点血中舒芬太尼的实际血浆药物浓度。尽管使用 Bovil 药代学模型靶控输注舒芬太尼,已被证明可安全用于亚洲人群,但仍需测定每一位试验对象的实际血浆药物浓度,以排除个体差异。其次,未行气腹期间的动脉血气分析,虽我们通过调整呼吸参数维持呼气末 CO_2 分压在正常范围内,但仍需测定血液中实际 CO_2 分压以排除高碳酸血症对试验结果的影响。

综上所述,靶控输注舒芬太尼可以明显降低气腹刺激时七氟醚的 MAC_{BAR}值,当舒芬太尼血浆靶浓度大于 0.5 ng/ml 时,七氟醚 MAC_{BAR}值的下降出现封顶效应。且在相似的 MAC_{BAR}效应时,血中肾上腺素、去甲肾上腺素浓度变化不受舒芬太尼血浆靶浓度的影响。

参 考 文 献

[1] Hamp T, Baron-Stefaniak J, Krammel M, et al. Effect of intravenous S-ketamine on the MAC of sevoflurane: a randomised, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. Br J Anaesth, 2018, 121(6): 1242-1248.

[2] Miyamoto Y, Feng GG, Satomi S, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition induces vasodilator effect of sevoflurane via reduction of Rho kinase activity. Life Sci, 2017, 177: 20-26.

[3] 倪文文, 刘征, 李泉, 等. 不同效应室靶浓度舒芬太尼对腹部手术患者地氟醚 MACBAR 的影响. 中华麻醉学杂志, 2014, 34(5): 587-589.

[4] Pace NL, Stylianou MP. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a précis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research. Anesthesiology, 2007, 107(1): 144-152.

[5] Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. Anaesthesia, 2013, 68(5): 512-522.

[6] Atkinson TM, Giraud GD, Togioka BM, et al. Cardiovascular and ventilatory consequences of laparoscopic surgery. Circulation, 2017, 135(7): 700-710.

[7] Zou ZY, Zhao YL, Yang XL, et al. Effects of different remifentanil target concentrations on MAC_{BAR} of sevoflurane in gynaecological patients with CO2 pneumoperitoneum stimulus. Br J Anaesth, 2015, 114(4):634-639.

[8] 蒋萍萍, 杨小霖, 郭艳霞, 等. 正常肝功能与 B 级肝功能患者七氟烷 MAC_{BAR}的比较. 四川医学, 2019, 40(2): 137-141.

[9] Liu Z, Wang JF, Meng Y, et al. Effects of three target-controlled concentrations of sufentanil on MAC(BAR) of sevoflurane. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(4): 361-364.

[10] Brunner MD, Braithwaite P, Jhaveri R, et al. MAC reduction of isoflurane by sufentanil. Br J Anaesth, 1994, 72(1): 42-46.

[11] 黄舜, 左明章. 靶控输注舒芬太尼降低腹部手术切皮时七氟醚 MACBAR 的封顶效应. 医学临床研究, 2012, 29(5): 889-892.

(收稿日期:2019-03-16)