

睡眠障碍患者血浆食欲素 A 对丙泊酚靶控输注效应室靶浓度的影响

曹袁媛 程岑 汪欢 刘学胜 顾尔伟

【摘要】 目的 观察睡眠障碍患者接受丙泊酚全身麻醉靶控输注效应室靶浓度(target concentration of effect-site, C_e)的变化,探讨血浆食欲素 A 与丙泊酚 C_e 的相关性。方法 选取 2018 年 6—12 月择期手术患者 66 例,男 31 例,女 35 例,年龄 40~60 岁,ASA I 或 II 级,于术前 1 d 根据 PSQI 量表得分分为两组:睡眠障碍组(SD 组, $n=32$)和正常睡眠组(NS 组, $n=34$)。入室后常规心电图监护、面罩吸氧,留取静脉血检测血浆食欲素 A 浓度。在 BIS 监测下进行丙泊酚阶梯式血浆靶控输注,初始血浆靶浓度(target concentration of plasma, C_p)设定为 1.0 $\mu\text{g/ml}$,当 C_e 达到 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 后,每 30 秒以 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 递增 C_p ,并呼唤患者姓名直至意识消失。继续每 30 秒以 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 递增 C_p 直至 BIS<60 稳定 30 s 以上,停止增加 C_e 稳定 5 min 后停止输注。停药后每 30 秒轻拍并呼唤患者姓名直至有反应。记录患者意识消失时丙泊酚 C_e (C_{e1})、BIS<60 稳定 30 s 以上对应的丙泊酚 C_e (C_{e2})和苏醒时丙泊酚 C_e (C_{e3})。采用 Pearson 检验分析 C_e 与食欲素 A 浓度的相关性。**结果** 与 NS 组比较,SD 组丙泊酚 C_{e1} [(2.53 \pm 0.26) $\mu\text{g/ml}$ vs (2.38 \pm 0.30) $\mu\text{g/ml}$]、 C_{e2} [(3.30 \pm 0.35) $\mu\text{g/ml}$ vs (3.15 \pm 0.28) $\mu\text{g/ml}$]和 C_{e3} [(1.76 \pm 0.38) vs (1.59 \pm 0.26) $\mu\text{g/ml}$]浓度均明显升高($P<0.05$),血浆食欲素 A 浓度明显升高[(75.09 \pm 16.50) pg/ml vs (39.96 \pm 13.78) pg/ml, $P<0.05$]。NS 组血浆食欲素 A 浓度与 C_{e1} 、 C_{e2} 、 C_{e3} 均存在中度正相关($r = 0.636, 0.578, 0.344$),SD 组血浆食欲素 A 浓度与 C_{e1} 、 C_{e2} 、 C_{e3} 也存在中度正相关($r = 0.635, 0.415, 0.467$) ($P<0.05$)。**结论** 术前合并睡眠障碍患者接受丙泊酚全身麻醉需要更高的效应室靶浓度,潜在的机制可能与血浆食欲素 A 浓度升高有关。

【关键词】 睡眠障碍;丙泊酚;效应室靶浓度;靶控输注;意识消失;食欲素

Effect of orexin-A on the target concentration of effect-site of target-controlled propofol infusion during general anesthesia in patients with sleep disorders CAO Yuanyuan, CHENG Cen, WANG Huan, LIU Xuesheng, GU Erwei. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: GU Erwei, Email: ay_guew_mz@163.com

【Abstract】 Objective To observe the target concentration of effect-site (C_e) of target-controlled propofol infusion during general anesthesia in patients with sleep disorders, and to explore the correlation between orexin-A and C_e of propofol. **Methods** Sixty-six patients scheduled for elective surgery in the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University during June to December 2018, 31 males and 35 females, aged 40–60 years, falling into ASA physical status I or II, were divided into sleep disorder group (group SD, $n = 32$) and normal sleep group (group NS, $n = 34$) according to the score of the PSQI assessed the day before surgery. Standard monitoring was conducted, and oxygen was inhaled through a face mask during the observation. Blood samples were collected before observation. Patients were monitored by BIS when receiving propofol step-controlled plasma infusion. The initial target concentration of plasma (C_p) was set as 1.0 $\mu\text{g/ml}$. When the C_e reached 1.0 $\mu\text{g/ml}$, C_p was increased by 0.2 $\mu\text{g/ml}$ every 30 seconds. The patients were asked to open their eyes every 30 seconds by an observer. After loss of consciousness, the C_e was increased by 0.2 $\mu\text{g/ml}$ every 30 seconds until BIS was lower than 60 for more than 30 seconds. The injection of propofol was stopped 5 minutes later, and then the patients were asked to open their eyes every 30 seconds. The C_e of propofol was recorded when the patients were unconscious (C_{e1}), BIS was lower than 60 for more than 30 seconds (C_{e2}) and awoken (C_{e3}). After the observation and before the surgery, the anesthesia induction was conducted for the surgery. **Results** The C_{e1} [(2.53 \pm 0.26) $\mu\text{g/ml}$ vs (2.38 \pm 0.30) $\mu\text{g/ml}$], C_{e2} [(3.30 \pm 0.35) $\mu\text{g/ml}$ vs (3.15 \pm 0.28) $\mu\text{g/ml}$], C_{e3} [(1.76 \pm 0.38) vs

(1.59 ± 0.26) $\mu\text{g/ml}$] in group SD was significantly higher compared to group NS ($P < 0.05$), and the concentration of orexin-A in group SD was higher than that in group NS [(75.09 ± 16.50) pg/ml vs (39.96 ± 13.78) pg/ml , $P < 0.05$]. There was a moderate positive correlation between orexin-A concentration and Ce1, Ce2, Ce3 both in group NS ($r = 0.636, 0.578, 0.344$) and group SD ($r = 0.635, 0.415, 0.467$) ($P < 0.05$). **Conclusion** Preoperative sleep disorder can increase the effect or site concentration of propofol with target control infusion during general anesthesia, and the potential mechanism may be related to the increased plasma orexin A levels.

【Key words】 Sleep disorders; Propofol; Target concentration of effect-site; Target-controlled infusion; Loss of consciousness; Orexin-A

睡眠障碍指睡眠或觉醒功能障碍,包括失眠、觉醒增多等。围术期因疼痛、恐惧、焦虑以及环境干扰等,导致睡眠障碍发生率较高^[1]。睡眠障碍能引起全身自主神经、内分泌和心血管系统的改变,从而可能对全身麻醉状态、术后脑功能恢复产生调节作用^[2-3]。介于自然睡眠和全身麻醉之间的共同神经通路,如食欲素能神经通路,可能参与了该调节过程^[4]。动物实验表明,睡眠剥夺增加大鼠静脉或吸入麻醉药敏感性、引起全身麻醉苏醒延迟^[5],潜在的机制可能与体内食欲素 A (orexin-A) 浓度的改变有关^[6]。本研究拟观察睡眠障碍患者接受丙泊酚全身麻醉靶控输注时效应室靶浓度(target concentration of effect-site, Ce)的变化,探讨其与血浆食欲素 A 浓度的相关性。

资料与方法

一般资料 本研究为前瞻性观察研究,经安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(PJ-2018-03-10),患者或家属签署知情同意书。选取 2018 年 6—12 月择期手术患者,性别不限,年龄 40~60 岁, BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$, ASA I 或 II 级。排除标准:听力障碍,贫血,肝肾功能不全,神经或精神疾病,嗜酒,药物滥用,汉密尔顿焦虑量表(HAMA) > 7 分,术前使用镇静安眠药物。术前 1 d 根据匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评分将患者分为两组: > 7 分为睡眠障碍组(SD 组), ≤ 7 分为正常睡眠组(NS 组)。

麻醉方法 患者术前禁食禁饮 8 h。手术室内保持安静,温度设置在 $24 \sim 26 \text{ }^\circ\text{C}$ 。入室后监测 ECG、 SpO_2 、BP 以及 BIS。开放外周静脉通路,输注复方乳酸钠 $8 \sim 10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。将面罩轻放于患者面部, FiO_2 2 L/min,监测 $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 。采用 Graseby 麻醉注射泵靶控输注丙泊酚,血浆靶浓度(target concentration of plasma, Cp) 设为 $1.0 \text{ } \mu\text{g/ml}$,待 Ce 与 Cp 平衡后,每 30 秒 Cp 递增 $0.3 \text{ } \mu\text{g/ml}$,并由观察者用中等音量的声音要求患者睁眼。患者不能

按指令睁眼作为意识消失,意识消失后继续每 30 秒递增 Cp $0.2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ 直至 BIS < 60 稳定 30 s 以上,将丙泊酚 Cp 调至 Ce 并持续 5 min 后停止输注,每 30 秒呼唤患者直至睁眼。若 $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ 或 $V_T < 6 \text{ ml/kg}$ 则予以辅助呼吸。当 BP 下降超过术前基础值 20% 时,予以去氧肾上腺素 $40 \text{ } \mu\text{g}$ 或麻黄碱 6 mg 静注。观察结束后予以镇静镇痛肌松药物进行气管插管或喉罩置入完成手术。

观察指标 采用 EDTA 试管于观察前留取静脉血 5 ml,加入抑肽酶后于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 离心 15 min,留取血浆置于 $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存。采用化学发光法(CEK-003-30,美国凤凰生物科技有限公司)测量血浆食欲素 A 浓度。记录意识消失时丙泊酚 Ce(Ce1), BIS < 60 并稳定 30 s 以上的 BIS 值和对应的丙泊酚 Ce(Ce2) 以及苏醒时丙泊酚 Ce(Ce3)。

统计分析 根据预试验结果,意识消失时 Ce 为 (1.78 ± 0.24) $\mu\text{g/ml}$ 。当 $\alpha = 0.05, 1 - \beta = 0.8$ 时,假设睡眠障碍组丙泊酚意识消失 Ce 增加 10%,每组样本量至少为 32 例。采用 SPSS 19.0 进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用两独立样本 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。丙泊酚 Ce 与血浆食欲素 A 浓度的相关性采用 Pearson 线性相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

本研究初始纳入 68 例患者,排除 2 例,其中 1 例因择期手术取消,1 例术前使用咪达唑仑,最终纳入 66 例,SD 组 32 例,NS 组 34 例。所有患者观察过程未发现低血压、心动过缓、低氧饱和度以及呼吸抑制等情况。两组患者性别、年龄、身高、体重、BMI、ASA 分级差异无统计学意义(表 1)。

两组 HAMA 评分差异无统计学意义。SD 组 PSQI 评分、血浆食欲素 A 浓度明显高于 NS 组 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 1 两组患者一般情况的比较

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)
SD 组	32	14/18	49.5±5.2	168.7±7.6	65.0±9.9	22.7±2.0	2/30
NS 组	34	17/17	50.3±6.3	168.3±7.5	64.3±6.9	22.7±2.6	1/33

表 2 两组患者 HAMA 评分、PSQI 评分和血浆食欲素 A 浓度的比较

组别	例数	HAMA 评分(分)	PSQI 评分(分)	食欲素 A (pg/ml)
SD 组	32	3(1~6)	9.5(8~16) ^a	75.09±16.50 ^a
NS 组	34	4(2~6)	3.5(1~7)	39.96±13.78

注:与 NS 组比较,^a*P*<0.05

SD 组丙泊酚 Ce1、Ce2 和 Ce3 均明显高于 NS 组(*P*<0.05)(表 3)。

表 3 两组患者不同时点丙泊酚 Ce 的比较(μg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Ce1	Ce2	Ce3
SD 组	32	2.53±0.26 ^a	3.30±0.35 ^a	1.76±0.38 ^a
NS 组	34	2.38±0.30	3.15±0.28	1.59±0.26

注:与 NS 组比较,^a*P*<0.05

图 1 为研究中 NS 组典型病例丙泊酚靶控 Ce 与 BIS 数值变化的趋势图。随着 Ce 增加,患者 BIS 缓慢下降。Ce 为 1.9 μg/ml 时意识消失,BIS 为 69。Ce 为 3.2 μg/ml 时 BIS<60 并稳定 30 s 以上,后维持当前 Ce 持续输注,BIS 波动在 50~60。5 min 后停止输注,Ce 缓慢下降至 1.4 μg/ml 时意识恢复,BIS 为 85。图 2 为两组食欲素 A 浓度分别与丙泊酚 Ce 的散点图,提示两组食欲素 A 浓度与 Ce 均存在正相关(*P*<0.05)。

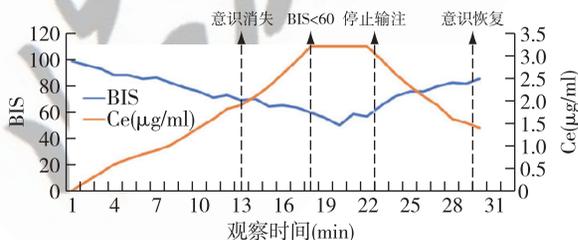


图 1 NS 组典型 BIS 监测与丙泊酚 Ce 趋势图

讨 论

PSQI 量表能对近 1 个月睡眠情况有效、定性、

量化地评估,由 19 个自评和 5 个他评项目组成 7 个部分,每个部分得分为 0~3 分,总分 21 分,分数越高表示睡眠质量越差。参照既往研究,本研究将 7 分作为区分正常睡眠和睡眠障碍的界限^[7-8]。术前焦虑状态会增加丙泊酚靶控输注浓度^[9],因此研究中采用 HAMA 量表排除此类患者。另外,研究中亦排除或控制了其他影响静脉麻醉药效能的因素,如年龄、体温、术前心功能、肝肾功能以及是否合并使用其他镇静药物等^[10-13]。

本研究显示,睡眠障碍患者在麻醉镇静深度监测下接受丙泊酚全身麻醉靶控输注时各时点 Ce 均高于正常睡眠患者,这一结论与刘萍等^[8]睡眠障碍患者全身麻醉手术中所需的丙泊酚总量增加相符。动物实验^[5]表明睡眠剥夺大鼠全身麻醉药敏感性增加,进入麻醉时间缩短、麻醉恢复时间延长,然而本研究并未观察患者意识消失、进入全麻以及意识恢复所需的时间。根据研究结果推测,睡眠障碍患者可能更大的剂量进入麻醉状态并需要更长的时间从麻醉中觉醒,两个结果的不同可能因为睡眠剥夺与睡眠障碍是完全不同的机制,有待进一步研究证实。

中枢食欲素能神经通路,在正常睡眠觉醒周期中存在重要的促觉醒作用。食欲素能神经元分泌的神经肽包括食欲素 A 和食欲素 B(orexin-B),其中食欲素 A 能快速透过血脑屏障,因此其血浆浓度能够反映中枢的分泌情况。食欲素增多可增强皮质促觉醒神经元如胆碱能神经元、去甲肾上腺素能神经元的功能维持较高的觉醒状态^[14]。与 Tung 等^[5]研究一致,本研究中合并睡眠障碍患者血浆食欲素 A 水平较高,可能导致患者处于较高的觉醒状态从而发生睡眠障碍。另外,食欲素 A 能参与麻醉的意识消失与苏醒状态的调节:激动食欲素通路、增加食欲素 A 能促进吸入麻醉或静脉麻醉的苏醒^[4, 15];基因敲除食欲素神经元或食欲素 A 受体抑制剂能延长麻醉苏醒时间、增加麻醉维持时间^[16-17]。因此,食欲素 A 可能参与调节睡眠障碍患者麻醉药剂量和敏感性的变化。

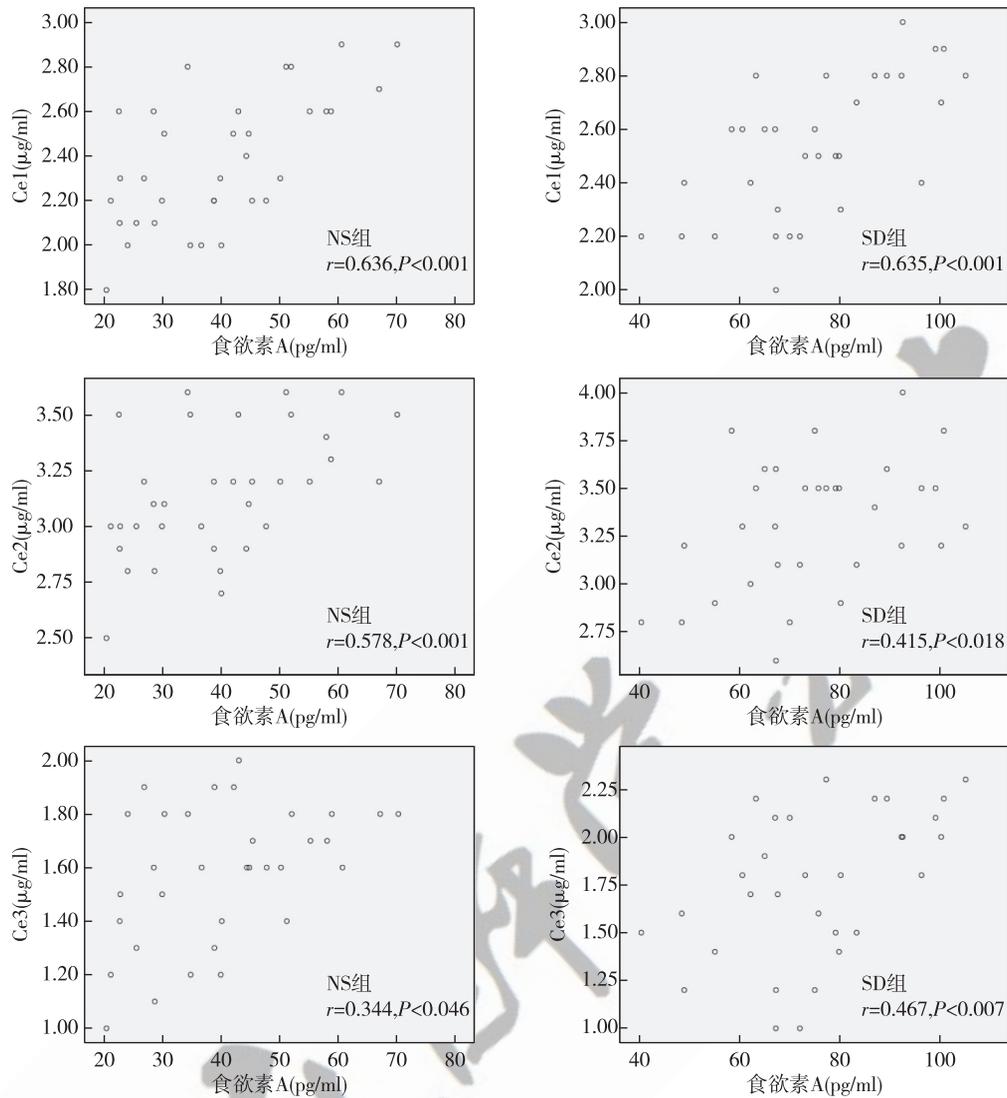


图2 两组患者血浆食欲素 A 浓度与丙泊酚 Ce 散点图

丙泊酚是临床常用的短效静脉麻醉药,通过作用于 GABA_A 受体介导镇静催眠作用。本研究中无论睡眠障碍还是正常睡眠患者,丙泊酚 Ce 与血浆食欲素 A 浓度均存在正相关,表明丙泊酚麻醉需要量随着血浆食欲素 A 浓度升高而增加。其中机制可能与食欲素 A 减少皮质、蓝斑核、背核等多个脑区中抑制性递质 GABA 水平削弱促进睡眠的作用^[14,18],从而直接降低丙泊酚的镇静催眠作用有关。

综上所述,与睡眠正常患者比较,睡眠障碍患者接受丙泊酚全身麻醉时需要更高的效应室靶浓度,潜在的机制可能与血浆食欲素 A 浓度升高有关,有待进一步临床研究证实。

参 考 文 献

- [1] Wesselius HM, van den Ende ES, Alsmá J, et al. Quality and quantity of sleep and factors associated with sleep disturbance in hospitalized patients. *JAMA Intern Med*, 2018, 178 (9): 1201-1208.
- [2] Todd OM, Gelrich L, MacLulich AM, et al. Sleep disruption at home as an independent risk factor for postoperative delirium. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(5): 949-957.
- [3] Leung JM, Sands LP, Newman S, et al. Preoperative sleep disruption and postoperative delirium. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11 (8): 907-913.
- [4] Zhou W, Cheung K, Kyu S, et al. Activation of orexin system facilitates anesthesia emergence and pain control. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(45): E10740-E10747.
- [5] Tung A, Szafran MJ, Bluhm B, et al. Sleep deprivation potentiates the onset and duration of loss of righting reflex induced by

- propofol and isoflurane. *Anesthesiology*, 2002, 97(4): 906-911.
- [6] Ran MZ, Wu W, Li JN, et al. Reduction of orexin-A is responsible for prolonged emergence of the rat subjected to sleep deprivation from isoflurane anesthesia. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(3): 298-300.
- [7] Tang S, Huang W, Lu S, et al. Increased plasma orexin-A levels in patients with insomnia disorder are not associated with prepro-orexin or orexin receptor gene polymorphisms. *Peptides*, 2017, 88: 55-61.
- [8] 刘萍, 方波. 术前睡眠障碍对全身麻醉丙泊酚用量和术后睡眠质量的影响. *中国医师杂志*, 2016, 18(6): 822-825.
- [9] 倪诚, 郭向阳, 张利萍, 等. 术前焦虑程度与术中丙泊酚血浆和效应室靶浓度相关性的研究. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(12): 1149-1152.
- [10] 郑召鑫, 徐波, 张兴安, 等. 靶控输注右美托咪定对丙泊酚致意识消失效应室半数有效浓度的影响. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(2): 125-128.
- [11] Rocha C, Mendonça T, Silva ME, et al. Individualizing propofol dosage: a multivariate linear model approach. *J Clin Monit Comput*, 2014, 28(6): 525-536.
- [12] 苏文杰, 牟玲, 兰志勋. 术中保温对老年患者全麻 BIS 恢复时间及苏醒期丙泊酚效应室浓度的影响. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(8): 770-772.
- [13] 张雷, 章雨雯, 程新琦, 等. 心脏瓣膜置换术患者丙泊酚靶控输注维持浓度与意识消失浓度关系的研究. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(4): 334-337.
- [14] Vazquez-DeRose J, Schwartz MD, Nguyen AT, et al. Hypocretin/orexin antagonism enhances sleep-related adenosine and GABA neurotransmission in rat basal forebrain. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(2): 923-940.
- [15] Zhang LN, Li ZJ, Tong L, et al. Orexin-A facilitates emergence from propofol anesthesia in the rat. *Anesth Analg*, 2012, 115(4): 789-796.
- [16] Kelz MB, Sun Y, Chen J, et al. An essential role for orexins in emergence from general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(4): 1309-1314.
- [17] Ran M, Wang Z, Yang H, et al. Orexin-1 receptor is involved in ageing-related delayed emergence from general anaesthesia in rats. *Br J Anaesth*, 2018, 121(5): 1097-1104.
- [18] Mehta R, Singh S, Khanday MA, et al. Reciprocal changes in noradrenaline and GABA levels in discrete brain regions upon rapid eye movement sleep deprivation in rats. *Neurochem Int*, 2017, 108: 190-198.

(收稿日期: 2019-02-10)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》关于一稿两投问题的声明

为维护学术刊物的严肃性和科学性,也为了维护作者的名誉和向广大读者负责,本刊编辑部重申坚决反对一稿两投并采取以下措施:(1)作者和单位对来稿的真实性和科学性均应自行负责。刊出前需第一作者在校样首页亲笔签名,临床研究和实验研究来稿的通信作者也需亲笔签名。(2)来稿需附单位推荐信,并注明稿件无一稿两投,署名无争议,并加盖公章。(3)凡接到编辑部收稿回执后3个月内未接到退稿通知,系稿件仍在审阅中,作者欲投他刊,或将在他刊上发表,请先与编辑部联系撤稿,切勿一稿两投。(4)编辑部认为来稿有一稿两投嫌疑时,在认真收集有关资料和仔细核对后通知作者,并由作者就此问题作出解释。(5)一稿两用一经证实,将择期在杂志上刊出其作者单位和姓名以及撤销该文的通知;向作者所在单位和同类杂志通报;2年内拒绝发表该作者为第一作者所撰写的任何来稿。