

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.042

◇ 药物与临床 ◇

氟比洛芬酯复合右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术老年病人七氟醚阻滞肾上腺素能反应最低肺泡有效浓度的影响

张鹏, 陈俊, 张繁, 王绍林

作者单位: 芜湖市第二人民医院麻醉科, 安徽 芜湖 241000

通信作者: 王绍林, 男, 主任医师, 研究方向为老年病人的麻醉, E-mail: wuhuws1@163.com

摘要:目的 观察氟比洛芬酯复合右美托咪定对腹腔镜胆囊切除术老年病人七氟醚阻滞肾上腺素能反应的最低肺泡有效浓度(MAC_{BAR})的影响。方法 选择2018年2月至2019年2月芜湖市第二人民医院行腹腔镜胆囊切除术老年病人44例,采用随机数字表法分为观察组23例和对照组21例。观察组在诱导前15 min静脉注射右美托咪定0.5 μg/kg(10 min注射完),然后以0.2 μg·kg⁻¹·h⁻¹维持,且插管完成后给予氟比洛芬酯50 mg静脉注射。对照组给予等量生理盐水,术毕前给予氟比洛芬酯50 mg静脉注射。麻醉诱导气管插管后机械通气,吸入七氟醚维持麻醉。观察气腹刺激后血流动力学变化,采用序贯法测定七氟醚MAC_{BAR}。结果 观察组平均动脉压(MAP)气腹后(79±7)mmHg较气腹前(75±9)mmHg比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组MAP气腹后(82±7)mmHg较气腹前(73±7)mmHg明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组七氟醚MAC_{BAR}为1.85%(95%CI:1.45%~2.25%),对照组七氟醚MAC_{BAR}为2.35%(95%CI:2.19%~2.51%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组七氟醚MAC_{BAR}较对照组降低21.3%。结论 氟比洛芬酯复合右美托咪定可降低腹腔镜手术老年病人七氟醚MAC_{BAR}。

关键词:麻醉,吸入; 胆囊切除术,腹腔镜; 氟比洛芬; 右美托咪定; 七氟醚; 最低肺泡有效浓度; 老年人

Effects of dexmedetomidine cominded with flurbiprofen axetil on MAC_{BAR} of sevoflurane in elder patients under-going laparoscopic surgery

ZHANG Peng, CHEN Jun, ZHANG Fan, WANG Shaolin

Author Affiliation: Department of Anesthesiology, Wuhu No.2 People's Hospital, Wuhu, Anhui 241000, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of dexmedetomidine combined with flurbiprofen axetil on the minimum alveolar concentration of sevoflurane (MAC_{BRA}) for blocking adrenergic response in elder patients during laparoscopic cholecystectomy surgery. **Methods** 44 elder patients with ASA I - II undergoing laparoscopic cholecystectomy surgery in Wuhu No.2 People's Hospital from February 2018 to February 2019 were randomly divided into two groups, experiment group (group E, $n=23$) and control group (group C, $n=21$). Dexmedetomidine combined with flurbiprofen axetil were infused before pneumoperitoneum stimulation in group E. The hemodynamic changes (MAP, HR) were observed after pneumoperitoneum stimulation. The MAC_{BRA} of sevoflurane in each group was measured by sequential method. **Results** The MAC_{BAR} Of sevoflurane was 1.85% (95%CI: 1.45%-2.25%) in the group E and 2.35% (95%CI: 2.19%-2.51%) in the group C ($P<0.05$), and 21.3% less the group E was than the group C. **Conclusion** Dexmedetomidine combined with flurbiprofen axetil can reduce the MAC_{BRA} of sevoflurane in elder patients undergoing laparoscopic surgery by 21.3%, and make hemodynamics become more smooth.

Key words: Anesthesia, inhalation; Cholecystectomy, laparoscopic; Flurbiprofen axetil; Dexmedetomidine; Sevoflurane; Minimum alveolar concentration; Aged

随着快速康复外科的理念逐步进入麻醉学科^[1],基于此理念之下,右美托咪定由于其镇痛、镇静、抗焦虑的药理作用,又同时能有效抑制病人术中和术后的应激反应及免疫抑制反应^[2],故而开始逐步取代传统术前用药,广泛应用于各类手术的术前准备。同时多模式镇痛的应用,让非甾体类消炎镇

痛药在超前镇痛中的地位日益凸显,氟比洛芬酯的独特药理学优势使其更适用于超前镇痛,且可减轻术后炎性反应^[3]。七氟醚是经典的全麻维持用药,其诱导迅速,苏醒迅速,气道刺激小,可控性强,是目前主流的吸入麻醉用药。本研究旨在观察术前右美托咪定复合氟比洛芬酯的使用对老年病人腹腔镜手

术中七氟醚抑制手术病人切皮诱发肾上腺素能反应的呼气末最低肺泡有效浓度(MAC_{BAR})的影响,从而评价前两者复合使用与七氟醚的量效关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年2月至2019年2月芜湖市第二人民医院行腹腔镜胆囊切除手术老年病人44例,年龄范围为65~75岁,性别不限,美国麻醉医师协会(ASA)分级I~II级,心功能分级I~II级。排除严重心、肺、肝、肾等重要系统疾患,无相关药物过敏史。无窦缓及各类传导阻滞病史。采用随机数字表法分为观察组23例和对照组21例。病人及家属同意并签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 麻醉方法 病人禁食禁饮6 h,均不使用术前用药,入室后,面罩吸氧,开放静脉,输注平衡液5 mL/kg。常规检测无创血压(NIBP)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)、心电图(ECG)、脑电双频谱指数(BIS)。记录入室平均动脉压(MAP)及心率(HR)。观察组在诱导前15 min开始输注右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20090248,批号180608BP)0.5 μ g/kg(10 min输完),然后以0.2 μ g $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 维持,对照组以等量生理盐水输注。输注过程中如出现血压(BP)波动超过基础值20%,或HR低于55次/分钟,排除此例病例。两组全麻诱导:舒芬太尼(宜昌人福药业有限公司,国药准字H20054171,批号1180410)0.3 μ g/kg、丙泊酚(西安力邦制药有限公司,国药准字H19990282,批号21803271)1.5~2 mg/kg、罗库溴铵(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20093186,批号3E298F)0.6 mg/kg。视频喉镜下插入气管导管,机控呼吸,潮气量均设定为8 mL/kg,呼吸频率10~12次/分钟,吸呼比1:2。观察组在插管完成后给予氟比洛芬酯(北京泰德制药股份有限公司,国药准字H20041508,批号3E188K)50 mg静脉注射,对照组以等量生理盐水推注,待七氟醚稳定于预设值15 min后方可切皮手术。

1.3 观察指标 七氟醚 MAC_{BAR} 的测定:取气腹前1、3 min测定的HR、MAP均值为气腹前值,气腹压力稳定于10~12 mmHg后1、3 min所测HR、MAP均值为气腹后值。两组病人的起始七氟醚吸入浓度均为2%,若气腹刺激造成病人HR、MAP变化值升高大于或等于气腹前值的20%,则为阳性反应,则增加下一例病人的七氟醚浓度0.5%;反之若HR、MAP升高小于基础值20%,则为阴性反应,则将下一例病人的七氟醚浓度下调0.5%。将每次反应由

阳性转为阴性的中点定义为一个交叉点,当出现第3个交叉点,将其的阴性浓度设为新的起始浓度(平衡点),以0.2%为每例增减的浓度新标准,直至再出现新的4个交叉点,该组研究结束。记录每例病人的呼气末七氟醚浓度值,取平衡点后4对阳性阴性的中点求算术平均数,即为 MAC_{BAR} 值,同时计算其对应的95%置信区间。试验过程中,若病人HR<55次/分钟,MAP<60 mmHg,需阿托品或麻黄碱等心血管药物处理的病人,则退出本研究。

1.4 统计学方法 应用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用单因素方差分析,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组病人性别、年龄、体质量、身高、ASA分级均差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。对照组气腹后MAP、HR比气腹前均明显升高,组内比较差异有统计学意义($P<0.01$),观察组则没有相应变化。见表2。观察组七氟醚 MAC_{BAR} 为1.85%(95%CI:1.45%~2.25%),对照组七氟醚 MAC_{BAR} 为2.35%(95%CI:2.19%~2.51%),两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。两组病人七氟醚 MAC_{BAR} 的变化趋势见图1及图2。

表1 行腹腔镜胆囊切除手术44例两组一般情况比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/ 岁	性别/例 男/女	体质量/ kg	身高/ cm	ASA分级/例	
						I	II
对照组	21	71 $\pm$ 3	9 12	66 $\pm$ 9	160 $\pm$ 8	9	12
观察组	23	70 $\pm$ 3	11 12	64 $\pm$ 8	163 $\pm$ 8	8	15
$t(\chi^2)$ 值		0.949	(0.364)	0.506	1.340	(2.273)	
P 值		0.348	0.546	0.615	0.187	0.132	

注:ASA为美国麻醉医师协会

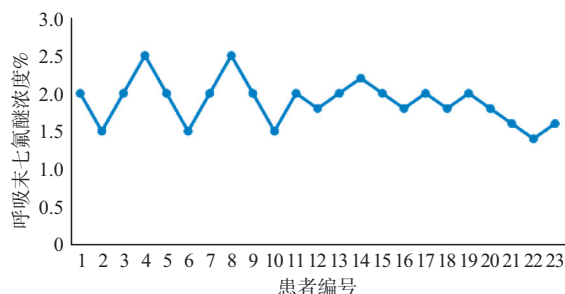
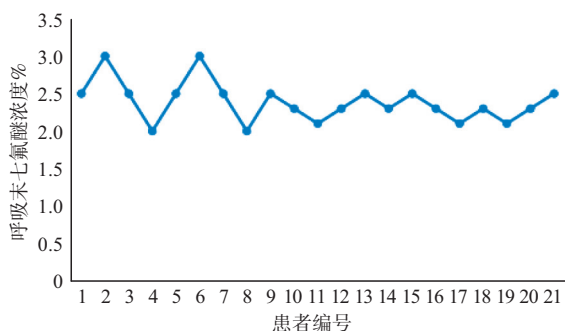
表2 行腹腔镜胆囊切除手术44例两组各时点心率(HR)及平均动脉压(MAP)的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	HR/(次/分钟)			MAP/mmHg		
		入室	气腹前	气腹后	入室	气腹前	气腹后
对照组	21	78 $\pm$ 10	72 $\pm$ 5 ^a	76 $\pm$ 6	83 $\pm$ 10 ^b	73 $\pm$ 7 ^a	82 $\pm$ 7 ^b
观察组	23	79 $\pm$ 10	71 $\pm$ 8 ^a	75 $\pm$ 6	86 $\pm$ 9	75 $\pm$ 9 ^a	79 $\pm$ 7 ^a
F 值			5.787	3.176		11.918	9.324
P 值			0.005	0.049		0.000	0.000

注:与入室时比较,^a $P<0.01$,与气腹前比较,^b $P<0.01$

表3 行腹腔镜胆囊切除手术44例两组 MAC_{BAR} 及其95%可信区间比较

组别	例数	MAC_{BAR}	95%CI
对照组	21	2.35 $\pm$ 0.10	2.19%~2.51%
观察组	23	1.85 $\pm$ 0.25	1.45%~2.25%
t 值		3.693	
P 值		0.010	

图1 观察组七氟醚MAC_{BAR}的变化趋势图2 对照组七氟醚MAC_{BAR}的变化趋势

3 讨论

MAC_{BAR}的概念相较传统的MAC概念,将抑制切皮刺激替换为抑制病人血流动力学变化和肾上腺素能反应的MAC值,也就是抑制自主神经反应的最低肺泡有效浓度。考虑有诸多因素可能对于机体肾上腺素能产生影响,本实验排除入选病人相关疾病及用药史,诱导采用短效药物,诱导至气腹充气均有15 min以上的时间间隔,这样可以保证这些药物在体内能够充分的代谢而七氟烷可以达到稳态^[4]。老年病人是本研究的设定研究人群,研究表明年龄对吸入药物的MAC_{BAR}有显著的影响^[5],在40~80岁,年龄每增加10岁,MAC值降低5.5%。故本研究限定老年病人的年龄是65~75岁,以减少更大的年龄差距对研究结果产生的干扰。研究表明^[6-7]腹腔镜手术中气腹的刺激强于切皮的刺激,本文是在腹腔镜手术背景下七氟醚MAC_{BAR}的研究,故将快速充气阶段气腹的强烈刺激作为激发肾上腺素能反应的条件,能够更充分体现腹腔镜手术中交感肾上腺素能反应最大程度的变化情况。大多数相关研究^[8-9]中目标七氟醚呼吸末浓度起始一般选择3%(1.5MAC),考虑本研究的研究对象为老年病人,且观察组气腹前联合使用氟比洛芬酯及右美托咪定,根据预实验结果对照组和观察组分别以2.5%和2%为起始七氟醚目标呼吸末浓度。本研究中判断交感肾上腺素能反应的指标仍然选择的是传统的血压及心率,虽然研究中监测了BIS,但考虑BIS反应的是大脑皮层的镇静情况,并不能反映皮质下

结构包括脊髓的活性,而由伤害刺激产生的肾上腺素能反应主要是通过脊髓传达,所以BIS值的变化与此类反应之间无明显相关性,故而未以BIS值来判断肾上腺素能反应。

右美托咪定由于其镇痛、镇静、抗交感的药理作用,开始逐步取代传统苯二氮卓类镇静剂及阿片类镇痛剂作为术前用药的地位,同时在病人术后康复质量的提高方面也表现出其独特的优势^[10-11],开始在临床工作中日益广泛应用。有研究表明,在老年病人的手术中使用右美托咪定不仅可以提供术后良好的镇静镇痛,还可以明显降低术后应激激素的水平,提高病人术后恢复质量评分^[12-13],同时由于右美托咪定的神经保护作用,减轻老年病人术后认知功能损害。研究证实^[14-15],右美托咪定可以降低七氟醚抑制气腹刺激的MAC_{BAR},且呈剂量依赖性。阿片类镇痛药对吸入性麻醉药MAC_{BAR}的影响,一直是临床研究热点^[16-17],但随着非甾体类抗炎镇痛药在多模式镇痛中扮演越来越重要的角色,此方面的研究也逐渐增加。氟比洛芬酯作为COX-2抑制剂,其经过酯微球包裹,具有靶向性,可以聚集在炎症部位和手术切口,同时药物易于跨越细胞膜,促进药物的吸收,缩短起效时间,有显著的速度镇痛效应。同时研究表明非甾体类抗炎镇痛药可以降低七氟醚MAC_{BAR},氟比洛芬酯可以降低七氟醚MAC_{BAR}28%,强于帕瑞昔布钠的18%。

在快速康复外科理念的不断推进下,右美托咪定与氟比洛芬酯两者在临床麻醉中已开始广泛联合应用,我们迫切需要了解二者与七氟醚药效学的关系,考虑到七氟醚对于老年病人麻醉苏醒质量及术后认知功能的影响^[18],这一研究对于老年病人更为重要。目前,对于相关麻醉药物对七氟醚MAC_{BAR}的研究^[19-20],由于研究方法、研究对象及药物配伍差异等较大,结论也有一定差异,减少七氟醚MAC_{BAR}10%~40%均有报道。本研究显示,65~75岁老年病人腹腔镜手术,右美托咪定联合氟比洛芬酯使用的情况下,七氟醚MAC_{BAR}为1.85%(95%CI: 1.45%~2.25%),可减少七氟醚MAC_{BAR}21.3%。

参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会, 中华医学会麻醉学分会. 加速康复外科中国专家共识暨路径管理指南(2018)[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(1): 8-13.
- [2] LUO K, XU J M, CAO L, et al. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil on preventing emergence agitation in children receiving sevoflurane anesthesia for cleft palate repair surgery[J]. Exp Ther Med. 2017, 14(2): 1775-1782.

- [3] 王言武,孙岸灵.多模式镇痛对下肢骨折患者术后疼痛、炎症因子及免疫功能的影响[J].安徽医药,2015,19(5):974-977.
- [4] 包娜仁,方波,王俊科,等.超声引导腹横肌平面阻滞在卵巢癌根治术中对七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].中国医科大学学报,2015,44(9):806-809.
- [5] TAZEROUALTI N, DE GROOTE F, DE HERT S, et al. Oral clonidine vs midazolam in the prevention of sevoflurane-induced agitation in children. A prospective, randomized, controlled trial [J]. Br J Anaesth, 2007, 98(5): 667-671.
- [6] 黄艳,杨小霖.布托啡诺对妇科腹腔镜手术患者七氟烷MAC_{BAR}的影响[J].川北医学院学报,2017,32(1):1-4.
- [7] 张瑾,刘荣军,高金贵,等.妇科腹腔镜手术患者气腹不同阶段伤害性刺激强度的变化[J].中华麻醉学杂志,2011,31(2):147-149.
- [8] 刘志慧,吕黄伟.非甾体类抗炎镇痛药对七氟烷MAC_{BAR}的影响[J].中国新药杂志,2010,19(15):1342-1346.
- [9] 伍嘉艳,刘鉴,朱小兵,等.右美托咪定对七氟醚抑制支气管镜检查气道反应的最低肺泡有效浓度的影响[J].中国医学工程,2014,22(5):7-8.
- [10] 贾锐,李娜,马正良,等.右美托咪定对于提高术后恢复质量的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2017,38(4):356-359.
- [11] 冯艳,陈小波,杨小霖.不同剂量右美托咪定对骨科止血带患者七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].成都医学院学报,2019,14(5):601-605,610.
- [12] GUO Y, SUN L, ZHANG JF, et al. Preventive effects of low-dose dexmedetomidine on postoperative cognitive function and recovery quality in elderly oral cancer patients [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16183-16190.
- [13] 高彦东,席俊峰,高静,等.右美托咪定联合舒芬太尼静脉自控镇痛用于食管癌患者术后镇痛的效果及对机体免疫功能的影响[J].中国药房,2018,29(24):3427-3431.
- [14] YAO Y, QIAN B, CHEN Y, et al. Intranasal dexmedetomidine Premedication reduces the minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children: a randomized trial [J]. J Clin Anesth, 2014, 26(4): 309-314.
- [15] 徐文杰,王磊,贾晋太.不同剂量右美托咪定对气腹刺激时七氟烷MAC_{BAR}影响[J].长治医学院学报,2017,31(2):134-137.
- [16] 刘臻,蔡宏达,曾凯,等.靶控输注瑞芬太尼对老年患者七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].福建医科大学学报,2017,51(4):253-255,274.
- [17] 姜伟,冯文广,申新.地佐辛对老年患者七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(23):2607-2609.
- [18] 贺桂文,汪建.七氟醚麻醉对老年择期手术患者认知功能及血清脑源性神经营养因子、抗炎性细胞因子的影响[J].临床药物治疗杂志,2017,15(5):43-47.
- [19] 付志强,吕国义,邓迺封.不同剂量右美托咪定对下腹部手术患者七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].中华麻醉学杂志,2011,31(6):677-679.
- [20] 黄舜,左明章.不同靶浓度舒芬太尼对腹部手术患者七氟醚MAC_{BAR}的影响[J].中华麻醉学杂志,2010,30(1):10-13.

(收稿日期:2019-06-10,修回日期:2019-08-24)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.043

◇ 药物与临床 ◇

文拉法辛联合奥氮平治疗功能性胃肠病伴明显焦虑障碍 55 例

陈秀秉¹, 韦月辉², 钟健¹, 黄小丽¹, 廖健宏¹, 邹尤宝¹作者单位:¹钦州市第一人民医院消化内科,广西 钦州 535000;²钦州市第二人民医院护理部,广西 钦州 535000

通信作者:邹尤宝,男,主任医师,研究方向为胃肠疾病诊治,E-mail:247748008@qq.com

摘要:目的 比较文拉法辛联合奥氮平治疗功能性胃肠病(FGIDs)伴明显焦虑障碍病人的临床疗效。方法 选取2018年1—9月在钦州市第一人民医院住院治疗的110例FGIDs病人为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组各55例。两组病人均给予调节肠道菌群、抑酸护胃等基础治疗,对照组加服文拉法辛治疗,观察组在此基础上联合服用奥氮平治疗,疗程为24周。比较两组病人治疗开始0、1、2、4、24周的消化道症状(GSRS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)以及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分,比较治疗期间两组病人的不良反应发生情况。结果 治疗后两组病人的GSRS、HAMA、HAMD评分均明显下降(均 $P < 0.001$)。治疗1周后,观察组HAMA、HAMD评分均低于对照组(均 $P < 0.05$)。对照组与观察组不良反应发生率(66.7%比69.4%)比较,差异无统计学意义($P = 0.771$)。结论 对伴明显焦虑障碍FGIDs病人,文拉法辛能有效改善焦虑抑郁症状,但加入小剂量奥氮平后起效更快、效果更明显,具有较高安全性,值得临床推广。

关键词: 胃肠疾病/ 药物疗法; 功能性胃肠病; 焦虑; 奥氮平; 文拉法辛; 疗效