

· 临床研究 ·

氟比洛芬酯对两种不同靶浓度瑞芬太尼输注下七氟醚 MAC_{BAR} 的影响李红波¹, 林雷², 陈春², 严蕾¹

(1. 湖北省远安县人民医院麻醉科 444200; 2. 三峡大学第一临床医学院麻醉科 443003)

摘要:目的 研究氟比洛芬酯对两种不同靶控浓度瑞芬太尼(1 和 3 ng/mL)输注下七氟醚能抑制切皮时肾上腺素能反应的最低肺泡气浓度(MAC_{BAR})的影响。方法 76 例拟全麻行腹部手术患者随机分为 4 组:七氟醚+1 ng/mL 瑞芬太尼(A1 组);七氟醚+1 ng/mL 瑞芬太尼+1 mg/kg 氟比洛芬酯(F1 组);七氟醚+3 ng/mL 瑞芬太尼(A3 组);七氟醚+3 ng/mL 瑞芬太尼+1 mg/kg 氟比洛芬酯(F3 组)。采用改良序贯法进行实验,计算各组的七氟醚 MAC_{BAR},用概率单位回归分析计算各组七氟醚的 ED₅₀ 和 ED₉₅。结果 A1、F1 组七氟醚的 MAC_{BAR} 分别为 2.03% [95% 置信区间(95% CI):1.9%~2.1%] 和 1.65% (95% CI:1.5%~1.9%), F1 组较 A1 组减少 18.8%, 差异有统计学意义($P < 0.01$); A3、F3 组七氟醚的 MAC_{BAR} 分别为 0.4% (95% CI:0.2%~0.6%) 和 0.35% (95% CI:0.2%~0.4%), F3 组较 A3 组减少 12.5%, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 瑞芬太尼效应室浓度 1 ng/mL 靶控输注下, 氟比洛芬酯可减低七氟醚 MAC_{BAR} 的 18.8%; 效应室浓度 3 ng/mL 靶控输注下, 其可减低七氟醚 MAC_{BAR} 的 12.5%。

关键词: 氟比洛芬酯; 七氟醚; 肺泡最小有效浓度; 瑞芬太尼; 肾上腺素能反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.19.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)19-1923-03

Effects of flurbiprofen axetil on sevoflurane MAC_{BAR} at two target-controlled concentrations of remifentanilLi Hongbo¹, Lin Lei², Chen Chun², Yan Lei¹

(1. Department of Anesthesia, People's Hospital of Yuan'an County, Hubei 444200, China; 2. Department of Anesthesia, the First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University, Yichang, Hubei 443003, China)

Abstract: Objective To determine the effects of flurbiprofen axetil on the sevoflurane requirement for blunting adrenergic responses following surgical incision when sevoflurane combined with two different target-controlled concentrations of remifentanil (1 and 3 ng/mL). Methods A total of 76 patients, scheduled to undergoing general anaesthesia for elective abdominal surgery, were randomly allocated to receive sevoflurane anaesthesia alone (group A, $n=41$), or with the addition of flurbiprofen (group F, $n=35$). Patients of both groups were further assigned to receive a target-controlled effect-site concentration of 1 ng/mL (group A1, $n=24$; group F1, $n=21$), or 3 ng/mL remifentanil (group A3, $n=17$; group F3, $n=14$). Predetermined end-tidal sevoflurane concentrations and minimum alveolar concentration (MAC) for each group were determined using an up-and-down sequential allocation technique. Results All patients completed the study. The MAC of sevoflurane were 2.03% [95% confidence interval(95% CI): 1.9%~2.1%] in group A1 and 1.65% (95% CI:1.5%~1.9%) in group F1 ($P < 0.01$), group F1 reduced it by 18.8% than group A1; while in groups A3 and F3 the MAC of sevoflurane were 0.4% (95% CI:0.2%~0.6%) and 0.35% (95% CI:0.2%~0.4%), respectively ($P > 0.05$), group P3 reduces by 12.5%. Conclusion The addition of flurbiprofen axetil reduces the MAC of sevoflurane by 18.8% when using a remifentanil concentration of 1 ng/mL, and reduces 12.5% when using a remifentanil concentration of 3 ng/mL.

Key words: flurbiprofen axetil; sevoflurane; minimum alveolar concentration; remifentanil; adrenergic response

在现代气管插管全身麻醉中由于肌肉松弛剂的常规使用,使得观察吸入麻醉药的效能不能再依靠体动反应。能阻滞伤害性刺激所引起的肾上腺素能反应的最低肺泡气浓度(the minimum alveolar concentration which blocks the adrenergic response to a noxious stimulus, MAC_{BAR})常用于评估术中吸入麻醉药的剂量。

研究显示,阿片类药物能显著减低吸入麻醉药的 MAC_{BAR}^[1-2]。瑞芬太尼是一种选择性作用于 μ 受体的超短效阿片类制剂,起效快,镇痛效果好且不经肝、肾代谢^[3]。非甾体类抗炎镇痛药(NSAIDs)作为超前镇痛的重要成员,可增强阿片类药物的镇痛效果和减少阿片类药物的剂量及不良反应等^[4]。氟比洛芬酯为 NSAIDs 的一种,有报道它可使七氟醚的 MAC_{BAR} 降低 28%^[5]。然而关于氟比洛芬酯联合瑞芬太尼对七氟醚 MAC_{BAR} 的影响尚未见报道。本研究拟用改良序贯法观察氟比洛芬酯在瑞芬太尼靶控输注下对七氟醚 MAC_{BAR} 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2011 年 7 月择期全麻下行腹部手术患者 76 例,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级,年龄 20~50 岁,切口长度至少 10 cm。排除标准:腹腔镜手术者;肥胖[体质量指数(BMI) > 30 kg/m²者];高血压患者;严重心、肺、肝、肾及血液系统功能障碍患者;消化道溃疡患者;长期饮酒及药物滥用者;围术期使用影响心血管系统反应的药物;有阿司匹林哮喘,正在使用喹诺酮类药物者。

1.2 分组方法 采用电脑生成随机数字表,将患者随机分为 4 组:七氟醚+1 ng/mL 瑞芬太尼(A1 组, $n=24$);七氟醚+3 ng/mL 瑞芬太尼(A3 组, $n=21$);七氟醚+1 ng/mL 瑞芬太尼+1 mg/kg 氟比洛芬酯(F1 组, $n=17$);七氟醚+3 ng/mL 瑞芬太尼+1 mg/kg 氟比洛芬酯(F3 组, $n=14$)。

1.3 麻醉方法 患者术前禁饮食 8 h,不用术前针。入室后建立静脉通路输注林格氏液 10 mL/kg,连接 Datex-Ohmeda 多功能麻醉监护仪进行常规监测,用麻醉气体监测仪监测吸入和呼

出的七氟醚浓度及呼气末 CO_2 分压 ($P_{\text{ET}}\text{CO}_2$)。经面罩吸纯氧 3 min 后开始麻醉诱导,瑞芬太尼效应室浓度 3 ng/mL 靶控输注(CP-600TCI 型注射泵,北京思路高医疗科技有限公司,输注模型 Minto, 配药浓度 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$),同时静注丙泊酚 2 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg。待患者意识消失,肌松满意后行气管插管,接 Fabius Tiro 麻醉机行机械通气,维持 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 在 32~35 mm Hg,并开始吸入七氟醚(日本丸石制药株式会社/雅培公司,批号:H20040586),氧流量设置在 10 L/min,预设七氟醚浓度以呼出浓度为标准,达预定浓度后氧流量调至 1 L/min。在手术切皮前保持预定浓度至少 20 min。A1、F1 组患者在诱导后瑞芬太尼浓度减为 1 ng/mL,A3、F3 组患者维持原浓度输注,F1 及 F3 组在切皮前 15 min 给予氟比洛芬酯(北京泰德制药有限公司,批号:5040T)1.0 mg/kg 缓慢静注 1 min 以上。记录各患者麻醉诱导前、切皮前 2 min、切皮后 5 min 内每分钟的 HR 和 MAP,取切皮前两次测量值的平均数为基础值,切皮后 5 次测量值的均数为切皮后均值。切皮前 $\text{MAP}<50$ mm Hg 需使用麻黄素等药物则排除实验,相同的七氟醚浓度用于下一实验对象。实验结束立即静注咪达唑仑 0.05 mg/kg。术后 24 h 随访患者有无术中知晓。

1.4 MAC_{BAR} 的测定 采用改良的序贯法,A1、A3、F1、F3 组均以呼气末七氟醚浓度 2.5% 开始实验。若患者反应为阳性(切皮后 MAP 和心率中任何一项均值超出基础值的 15.0%),则下一例七氟醚浓度上调 0.5%;若患者反应为阴性(切皮后 MAP 和心率均值升高幅度小于基础值的 15.0%),则下一例七氟醚浓度下调 0.5%,直到观察到 3 个连续的上下波形出现。将 3 个波形的终点值设为平衡点,其后以 0.2% 的级差按前述方法继续实验直至出现 4 次阴性-阳性交换点。根据平衡点后阴性结果与阳性结果的中点的均值计算出每组的七氟醚 MAC_{BAR} 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。4 组患者一般资料及组间呼气末七氟醚浓度比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验;心血管变量的多重比较采用 Bonferroni t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用概率单位回归分析(Probit analysis)计算各组七氟醚的 ED_{50} 和 ED_{95} 。

2 结果

2.1 患者的一般情况 76 例患者均完成实验,4 组患者性别构成比、年龄、身高、体质量、麻醉诱导前基础心率和 MAP、切皮前心率和 MAP 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。术后随访均未见术中知晓事件发生。

2.2 七氟醚 MAC_{BAR} A1、F1 组七氟醚的 MAC_{BAR} 分别为 2.03%(95%CI:1.9%~2.1%)和 1.65%(95%CI:1.5%~1.9%),F1 组较 A1 组减少 18.8%,差异有统计学意义($P<0.01$);A3、F3 组七氟醚的 MAC_{BAR} 分别为 0.4%(95%CI:0.2%~0.6%)和 0.35%(95%CI:0.2%~0.4%),F3 组较 A3 组减少 12.5%,但差异无统计学意义($P>0.05$);与 A3 组比较,F3 组七氟醚 MAC_{BAR} 减低 12.5%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。A1、A3、F1 和 F3 组应用改良序贯法进行实验的反应曲线见图 1~4。

2.3 各组七氟醚 ED_{50} 和 ED_{95} 通过 Probit 法计算得出,A1 组七氟醚 ED_{50} 和 ED_{95} 分别是 2.14%(95%CI:1.97%~2.35%)和 2.4%(95%CI:2.25%~3.17%),A3 组七氟醚 ED_{50} 和 ED_{95} 分别是 0.46%(95%CI:0.32%~0.62%)和 0.66%(95%CI:0.54%~1.30%),F1 组七氟醚 ED_{50} 和 ED_{95}

分别是 1.65%(95%CI:1.42%~1.82%)和 1.91%(95%CI:1.76%~2.58%),F3 组七氟醚 ED_{50} 和 ED_{95} 分别是 0.36%(95%CI:0.19%~0.54%)和 0.56%(95%CI:0.43%~1.20%)。各组的 ED_{50} 与序贯法计算得出的 MAC_{BAR} 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

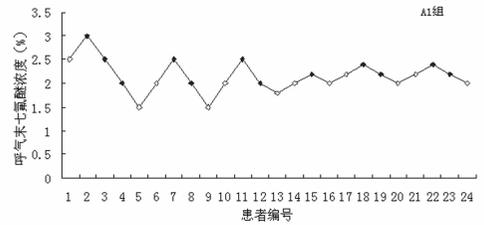


图 1 A1 组切皮时序贯反应曲线

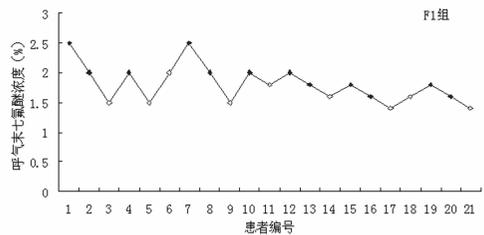


图 2 F1 组切皮时序贯反应曲线

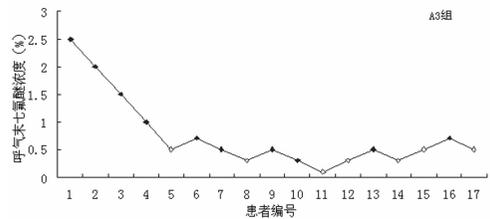


图 3 A3 组切皮时序贯反应曲线

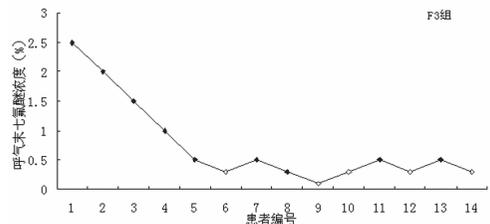


图 4 F3 组切皮时序贯反应曲线

3 讨论

氟比洛芬酯是非选择性 NSAIDs 靶向镇痛药,通过在脊髓和外周抑制环氧化酶(COX)减少前列腺素生物合成^[6-7],减轻手术创伤的炎症反应,减弱有害刺激引起的外周和中枢敏化,从而起到镇痛作用。脂微球可选择性聚集在炎症组织和血管损伤部位,使药物具有靶向性,可靶向作用在手术切口及炎症部位^[7]。该制剂药效更强,起效更迅速,10~15 min 出现镇痛作用,持续时间大于 6 h^[8],且不易引起胃黏膜损伤等不良反应。作为超前镇痛药能抑制或减轻应激反应,并能减少术后镇痛药物的用量^[9]。

刘志慧和吕黄伟^[5]研究了氟比洛芬酯对七氟醚的 MAC_{BAR} 的影响,发现与吸入麻醉剂有协同作用,可降低七氟醚的 MAC_{BAR} 。但在现代平衡麻醉中,吸入麻醉药常常与阿片类药物联合使用。本研究发现,瑞芬太尼靶控浓度在 1 ng/mL

时,七氟醚 MAC_{BAR} 为 2.03% (95%CI:1.9%~2.1%),氟比洛芬酯可降低七氟醚的 MAC_{BAR} ;瑞芬太尼靶控浓度在 3 ng/mL,七氟醚 MAC_{BAR} 为 0.4% (95%CI:0.2%~0.6%),氟比洛芬酯可减低七氟醚的 MAC_{BAR} ,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。分析原因可能为大剂量瑞芬太尼掩盖了其相关效应,但亦不能排除氟比洛芬酯具有封顶效应的可能。

在本研究中,A1 组七氟醚 MAC_{BAR} 略高于龙键晶和张宏^[10]的研究结果,分析原因可能与其诱导时使用了咪达唑仑有关;但低于 Andrea 等^[11]的研究结果 3.96% (95%CI:3.69%~4.23%),可能与所用药物剂型及种类差异有关。A3 组七氟醚 MAC_{BAR} 与国内、外研究结果基本一致^[10-11]。本研究中 F3 组七氟醚 MAC_{BAR} 仅只有 0.35%,已低于七氟醚的清醒期 $MAC(MAC_{awake}, 0.68\%)$,提示患者可能发生术中知晓,但术后访视均未发现有术中知晓,这可能与及时使用了咪达唑仑有关,但氟比洛芬酯及瑞芬太尼是否改变了七氟醚的 MAC_{awake} 并无文献报道,还有待于进一步研究。

本研究采用改良序贯法,在国内外大量基础及临床药理研究中已被广泛应用^[12-13],保证了研究方法的准确性,使实验数据更具说服力。诱导时瑞芬太尼采用 3 ng/mL 的效应室浓度以充分抑制插管时的应激反应,这可能是本研究的不足之处。但在插管后立即调整至实验浓度,并在切皮前维持至少 20 min,根据瑞芬太尼的药代动力学和药效学特点,切皮时已达到效应室平衡浓度。

研究中没有直接测定瑞芬太尼及氟比洛芬酯的血浆药物浓度,可能是本研究的另一不足,但 Minto 等^[14]的输注模型是一个较成熟的靶控输注模式,已被证明能准确预测瑞芬太尼的血浆和效应室浓度^[14]。

本研究显示,A1、F1 组七氟醚的 MAC_{BAR} 分别为 2.03% (95%CI:1.9%~2.1%) 和 1.65% (95%CI:1.5%~1.9%),F1 组较 A1 组减少 18.8%,差异有统计学意义 ($P < 0.01$);A3、F3 组七氟醚的 MAC_{BAR} 分别为 0.4% (95%CI:0.2%~0.6%) 和 0.35% (95%CI:0.2%~0.4%),F3 组较 A3 组减少 12.5%,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),为超前镇痛的临床合理用药提供了依据。

参考文献:

[1] Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, et al. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision[J]. *Anesthesiology*, 1999, 90(2):398-405.

[2] Albertin A, Casati A, Bergonzi P, et al. Effects of two target-controlled concentrations (1 and 3 ng/mL) of remifentanyl on MAC_{BAR} of sevoflurane[J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(2):255-259.

[3] 郝雪琴,陶国才.瑞芬太尼临床药代动力学及不良反应的研究进展[J]. *重庆医学*, 2006, 35(16):1507-1509.

[4] Miranda HF, Pinardi G. Lack of effect of naltrexone on the spinal synergism between morphine and non steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2009, 61(2):268-274.

[5] 刘志慧,吕黄伟.非甾体类抗炎镇痛药对七氟醚 MAC_{BAR} 的影响[J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(15):1342-1346.

[6] Joris J. Efficacy of nonsteroidal antiinflammatory drugs in postoperative pain[J]. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1996, 47(3):115-123.

[7] Ochroch EA, Mardini IA, Gottschalk A. What is the role of NSAIDs in pre-emptive analgesia[J]. *Drugs*, 2003, 63(24):2709-2723.

[8] 徐国柱,李晓玲,段砺瑕,等.氟比洛芬酯脂微球载体注射液治疗中度术后疼痛的 II 期临床试验[J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(9):846-848.

[9] 陈华军,拾翠翠,周静.氟比洛芬酯超前镇痛对围术期应激反应及术后镇痛效果的影响[J]. *重庆医学*, 2010, 39(20):2839-2840.

[10] 龙键晶,张宏.瑞芬太尼靶控输注时不同靶浓度对七氟醚 MAC_{BAR} 的影响[J]. *中国药物应用与监测*, 2009, 6(1):14-16, 20.

[11] Albertin A, Casati A, Bergonzi PC, et al. The effect of adding nitrous oxide on MAC of sevoflurane combined with two target-controlled concentrations of remifentanyl in women[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(6):431-437.

[12] Nakata Y, Goto T, Ishiguro Y, et al. Anesthetic doses of sevoflurane to block cardiovascular responses to incision when administered with xenon or nitrous oxide[J]. *Anesthesiology*, 1999, 91(2):369-373.

[13] Dedola E, Albertin A, Poli D, et al. Effect of nitrous oxide on desflurane MAC_{BAR} at two target-controlled concentrations of remifentanyl[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2008, 74(5):165-172.

[14] Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development[J]. *Anesthesiology*, 1997, 86(1):10-23.

(收稿日期:2011-10-09 修回日期:2012-01-31)

(上接第 1922 页)

[11] 林国志,李红霞,汤春生.血清铁蛋白在卵巢癌诊断中的意义[J]. *山东医药*, 1994, 34(9):6-7.

[12] 杨健之,黄敏丽.血清铁蛋白与卵巢癌患者化疗、预后的关系[J]. *中国肿瘤临床*, 2000, 27(2):142-143.

[13] 何玲.肿瘤相关抗原 CA125、TPS 及铁蛋白联合检测对卵巢癌的诊断价值研究[J]. *中外医疗*, 2010, 29(29):16, 18.

[14] 马红. CEA、CA125、铁蛋白在卵巢癌诊断中的应用[J].

慢性病学杂志, 2010, 12(7):608, 611.

[15] Wild N, Andres H, Rollinger W, et al. A combination of serum markers for the early detection of colorectal Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(24):6111-6121.

[16] 路丹,赵晓丹,姜秋颖,等.肿瘤标志物蛋白芯片检测系统在肺癌诊断中的价值[J]. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(1):84-85.

(收稿日期:2011-10-09 修回日期:2012-01-22)