

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.005

4 种不同麻醉药物对大脑中动脉血流速率的影响机制研究*

李冰¹,戴体俊²

(1. 江苏省盐城市第一人民医院麻醉科 224001; 2. 徐州医学院江苏省麻醉学重点实验室, 江苏徐州 221002)

[摘要] **目的** 比较 4 种不同麻醉药物在麻醉诱导期间对大脑中动脉血流速率的影响。**方法** 80 例患者按随机数字表法随机分为 4 组, 每组 20 例, 麻醉维持药物分别为丙泊酚 2.00 mg/kg、依托咪酯 0.30 mg/kg、咪达唑仑 0.15 mg/kg 和地佐辛 0.20 mg/kg, 脑电双频指数(BIS) 值降至 50 以下行气管插管及机械通气。采用经颅多普勒脑血流监测仪(TCD), 监测并记录 4 组患者入室后诱导前(T_0)、插管前 1 min(T_1)、插管时(T_2)、插管后 1 min(T_3)、插管后 3 min(T_4)、插管后 5 min(T_5) 大脑中动脉平均血流速率(Vm-MCA)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。**结果** 除咪达唑仑组外, 其他 3 组 T_1 时 Vm-MCA 均明显低于 T_0 ($P < 0.05$); 插管后, 咪达唑仑组和依托咪酯组的 Vm-MCA、SBP、DBP 与基础值相比显著升高, 丙泊酚组和地佐辛组则差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 咪达唑仑和依托咪酯在对气管插管引起的大脑中动脉血流速率波动的抑制较丙泊酚和地佐辛弱。

[关键词] 依托咪酯; 二异丙酚; 咪达唑仑; 地佐辛; 脑血流**[中图分类号]** R614**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)14-1885-03

Study on impact mechanism of four different anesthetics on middle cerebral artery blood flow velocity*

Li Bing¹, Dai Tijun²

(1. Department of Anesthesiology, Yancheng Municipal First People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224001, China;

2. Jiangsu Provincial Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

[Abstract] **Objective** To compare the impacts of four different intravenous anesthetic agents on middle cerebral artery blood flow velocity (V-MCA) during the anesthesia induction period. **Methods** Totally 80 cases were randomly divided into four groups ($n=20$), maintenance drugs of anesthesia were propofol 2.00 mg/kg, etomidate 0.30 mg/kg, midazolam 0.15 mg/kg and dezocine 0.20 mg/kg respectively, the bispectral index (BIS) value was dropping to below 50, the endotracheal intubation and mechanical ventilation were performed. The transcranial Doppler (TCD) monitoring was adopted to monitor and record middle cerebral artery mean flow velocity (Vm-MCA), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) in the four groups before induction after entering operation room (T_0), at 1 min before intubation (T_1), immediate intubation (T_2), at 1 min after intubation (T_3), 3 min after intubation (T_4), 5 min after intubation (T_5). **Results** Except for the midazolam group, Vm-MCA at T_1 in the other three groups were significantly lower than that in the T_0 group ($P < 0.05$); Vm-MCA, SBP, DBP after intubation in the midazolam group and the etomidate group were significantly increased compared with the basic values, while the difference between the propofol group and the dezocine group had no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** midazolam and etomidate are weaker than propofol and dezocine in the aspect of inhibiting the middle cerebral arterial blood flow fluctuations caused by intubation.

[Key words] etomidate; propofol; midazolam; dezocine; cerebral blood flow

全身麻醉诱导期间, 由于麻醉药物及气管插管等的影响, 患者脑血流动力学波动较大^[1-3], 因此麻醉诱导药物的选择和诱导方法显得十分重要。目前常用的麻醉诱导药物, 如丙泊酚、依托咪酯、地佐辛及咪达唑仑对脑血流的影响程度目前尚不十分清楚。本研究拟通过经颅多普勒脑血流监测仪(TCD)对这 4 种常用药在麻醉诱导期间对大脑中动脉脑血流的影响进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 1 月至 2011 年 12 月江苏省盐城市第一人民医院接受外科择期手术治疗的患者 194 例中, 根据排除标准最终纳入 80 例患者为研究对象。排除标准: (1) 美国麻醉师协会(ASA) IV~V 级; (2) 心功能异常; (3) 长期使用乙醇、药物(镇痛药、镇静催眠药、抗焦虑药、精神疾病药物); (4) 有过敏性疾病病史; (5) 肝肾功能严重损伤者。患者男 45 例, 女 35

例, 年龄 23~78 岁, 平均(58.5±5.2)岁。根据随机数字表法将患者分为 4 组, 每组 20 例。4 组患者性别、年龄等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。研究经江苏盐城市第一人民医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。4 组患者年龄、体质量、身高、性别、诱导前血流动力学指标, 如平均动脉压(MAP)、心率(HR)、脑电双频指数(BIS)等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 所选取的患者在全身麻醉诱导中, 麻醉诱导药物包括镇静催眠、阿片类镇痛药及神经肌肉阻滞剂。当血流动力学稳定后静脉推注芬太尼 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 同时以恒速 2~3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 微量泵输注 4 种镇静催眠药, 待 BIS 值降至 50 后行气管插管, 插管后均采用 1% 七氟醚-66% 氧化亚氮吸入维持麻醉。患者按照随机数字表法随机分为 4 组, P 组(丙泊酚

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39970715)。 作者简介: 李冰(1970-), 本科, 副主任医师, 主要从事麻醉工作。

2.00 mg/kg)、E 组(依托咪酯 0.30 mg/kg)、M 组(咪达唑仑 0.15 mg/kg)和 D 组(地佐辛 0.20 mg/kg)。由第 3 方执行,保证双盲。

1.2.2 观测指标

1.2.2.1 一般临床资料比较 采用回顾性分析,比较不同组别患者年龄、体质量、身高对麻醉后大脑中动脉血流速率的影响,同时在患者手术期间比较 BIS 值,以及 MAP 和 HR 对动脉血流速率的影响。

1.2.2.2 比较不同时间段血流速率 分别在诱导前(T_0)、插管前 1 min(T_1)、插管时(T_2)、插管后 1 min(T_3)、插管后 3 min(T_4)、插管后 5 min(T_5)使用 TCD 监测大脑中动脉平均速率(V_m -MCA)、MAP 和 HR、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件包对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,组内比较采用的是重复测量数据的方差分析;计数资料采用 χ^2 检验或者 Fisher 确切概率法进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者在麻醉诱导期间大脑 V_m -MCA 比较 与 T_0 时点相比,给予诱导药后 T_3 时点 P 组、E 组和 D 组 V_m -MCA 明

显降低($P < 0.05$),而 M 组对 TCD 参数无显著影响($P > 0.05$); T_3 时,M 组和 E 组 V_m -MCA 与基础值相比有显著升高($P < 0.05$),P 组和 D 组与 T_0 时点相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 4 组患者在麻醉诱导期间大脑 V_m -MCA 比较($\bar{x} \pm s, n=20$)

组别	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
P	67±15	44±12 ^a	47±15 ^a	71±28	55±14	44±16 ^a
E	76±17	50±13 ^a	62±18	92±34 ^a	73±26	67±26
M	72±19	65±22	69±16	92±20 ^a	65±11	59±14
D	74±14	51±16 ^a	57±25	74±23	58±21	48±15 ^a

^a: $P < 0.05$,与同组 T_0 时点比较。

2.2 4 组患者在麻醉诱导期间血流动力学的比较 P 组和 E 组给药后 MAP 下降明显($P < 0.05$); T_2 时,E 组 MAP 明显上升($P < 0.05$),随后各组 MAP 逐渐下降。给药期间各组患者的 HR 与基础值相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 4 组患者在麻醉诱导期间血流动力学的比较($\bar{x} \pm s, n=20$)

项目	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
MAP(mm Hg)						
P	96±8	78±8 ^a	71±10 ^a	105±19	82±10	82±10 ^a
E	93±10	85±12	89±17	111±20 ^a	82±12	82±11 ^a
M	88±10	85±12	82±9	111±16 ^a	81±9	81±9
D	96±8	81±6 ^a	82±6 ^a	111±15 ^a	83±10	83±10 ^a
HR(次/min)						
P	90±19	95±17	97±17	100±12	89±12	89±12
E	114±22	116±28	117±28	128±21	111±24	111±24
M	96±22	92±17	93±18	102±16	99±22	99±22
D	95±23	95±14	95±23	102±15	88±16	88±16

^a: $P < 0.05$,与同组 T_0 比较。

表 3 4 组患者使用不同麻醉药诱导麻醉后血流动力学变化($\bar{x} \pm s$)

项目	T_0	T_1	T_2	T_3
SBP(mm Hg)				
P	124.8±11.2	121.3±8.9 ^a	108.5±7.8 ^a	105.5±5.8 ^a
E	125.2±3.9	114.6±8.8 ^a	128.4±7.3	121.1±5.5 ^a
M	124.7±2.4	129.9±5.7 ^a	115.7±4.9 ^a	110.3±8.5 ^a
D	125.2±2.8	127.5±5.0	130.2±6.2 ^a	114.3±3.8 ^a
DBP(mm Hg)				
P	74.4±5.3	72.2±4.9 ^a	68.5±5.7 ^a	65.1±3.9 ^a
E	74.3±1.7	85.5±3.4 ^a	78.2±4.7 ^a	71.5±5.9 ^a
M	73.3±4.9	74.5±5.7	62.7±6.3 ^a	66.9±4.8 ^a
D	75.1±4.7	77.2±5.4	76.5±3.6 ^a	75.2±3.9 ^a

^a: $P < 0.05$,与 T_0 比较。 T_4 、 T_5 数据本表未列出。

2.3 在麻醉诱导期间对大脑中动脉血流速率的影响 4 组患

者在气管插管前(T_0),SBP、DBP、MAP 以及 HR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);在 T_1 ,P 组、E 组以及 M 组的 SBP 均有短暂的升高,与 T_0 时相比差异有统计学意义($P < 0.05$);在 T_4 、 T_5 时点,P 组及 E 组均缓慢下降达到平稳;但 D 组在 T_0 时点是 SBP 下降,与 T_1 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但在 T_4 时点升高随后下降。P 组在插管前和插管后相比,DBP 下降并维持平稳,与 T_0 相比差异有统计学意义($P < 0.05$);但在 D 组和 E 组,DBP 升高后下降,与 T_0 相比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

麻醉既要确保麻醉深度适当效果可靠,又要尽可能地维持循环平稳,而一般非心脏手术,全身麻醉手术时间较长,术中出血较多,不仅不能改善心脏功能,更容易加重心脏负担^[4]。麻醉诱导时风险较大,易出现并发症或意外,如导致心、脑等重要脏器灌注不足,出现严重低血压,引起心肌缺血梗死等心血管并发症和术后认知功能障碍等神经系统并发症;如患者合并不同的基础疾病,麻醉过程中难以维持血流动力学稳定,麻醉风险比进行心脏手术还要大。因此,选择合适的麻醉药物,确保

诱导期血流动力学稳定,是手术安全的重要因素^[5]。

麻醉诱导不平稳会带来强烈的应激反应,主要表现在循环系统^[6]。研究证实, V_m -MCA 与脑血流之间具有良好的相关性^[7], TCD 参数的 V_m [正常值为(65~17 cm/s)]可以间接反映动脉系统的压力和流量。麻醉药物应用之后血流动力学的变化,也可以反映出所用麻醉药物对机体的作用。患者的血流动力学能否保持相对稳定,是评价麻醉药物好坏的一个间接指标^[8]。本研究 T_1 时点的 MAP 明显低于其余 4 个时点,说明麻醉诱导后麻醉药物对心血管系统有抑制作用, T_2 时点各组的 HR 有所加快,是由于气管插管引起的应激反应。

近年来,人们对全身麻醉药的内在作用机制从通道、受体和分子水平做了大量的探索性研究,并在微观层面取得了一些重要进展。但麻醉药如何产生及维持麻醉或镇静状态的机制仍然不清楚。依托咪酯为咪唑类衍生的静脉麻醉药,是一种起效迅速、作用时间较短的非巴比妥类镇静催眠药(咪唑类衍生物),其在麻醉初期即可促使大脑皮层睡眠,然后降低皮下抑制,对心血管系统和交感神经活性的抑制作用较轻,仅有少量的组胺释放,但却不能抑制对气管插管的交感神经反应,因此气管插管时,容易导致血压和 HR 的显著升高,及注射疼痛和肌肉颤动等常见不良反应^[9-11]。地佐辛主要分布于大脑脑干和延髓的 K 受体,产生脊髓镇痛,具有良好的镇静作用,起效快,持续时间久,镇痛作用强,并且可有效抑制气管插管造成的应激反应^[10]。丙泊酚(2,6-二异丙基苯酚)是烷基酚衍生物,通过增强抑制性 γ -氨基丁酸突触的活性而发挥镇静催眠作用,麻醉诱导起效迅速,被认为是最好的麻醉药物^[12],作用时间较短,苏醒恢复迅速,不良反应少,但是静脉注射诱导剂量的丙泊酚对心血管系统有明显的抑制作用^[13],且引起的血压下降呈剂量相关性,且快速注射后全身血管阻力和全身动脉压力变化较大从而导致全身重要脏器灌注量不足^[14]。咪达唑仑是苯二氮卓类药物,通过与 γ -氨基丁酸受体相互作用发挥镇静催眠作用^[15],但是其作用较丙泊酚而言作用稍弱。

本研究表明,诱导剂量的丙泊酚、依托咪酯和地佐辛可使大脑中动脉的血流速率明显减慢,给药前后丙泊酚使 V_m -MCA 下降 34.3%,依托咪酯下降 33.2%,地佐辛下降 30.1%,而诱导剂量的咪达唑仑(0.15 mg/kg)无显著影响,说明诱导剂量的丙泊酚、依托咪酯和地佐辛可使其大脑中动脉的血流速率明显下降,而诱导剂量的咪达唑仑的作用轻微。气管插管后,咪达唑仑和依托咪酯的 V_m -MCA 与基础值相比有显著升高,而丙泊酚和地佐辛则变化不大,说明咪达唑仑和依托咪酯对气管插管引起的脑血流速率波动方面的抑制作用较弱。研究显示,4 种不同麻醉药对于 SBP 和 DBP 具有一定的影响,在前 3 min DBP 和 SBP 出现明显的下降,在 3~10 min 后出现平稳,这一结果说明可能麻醉药对于大脑中动脉血流有一定的影响,作者认为可能麻醉药物有扩张动脉管,以及减缓血液流速的可能性。这也为临床合理应用麻醉药提供了一定依据,也指导医学工作者在手术之前观察到患者血压降低是属于正常范围,但是如果持续下降,必须引起临床上的注意,及时解救患者安危。

由于本研究中试验对象均为中枢神经系统无异常疾患的择期手术患者,麻醉药物对颅内病变患者脑血流速率的影响还有待于进一步研究,对于非神经外科手术患者,应该针对患者不同的情况选择适宜的诱导药物。

参考文献

[1] Zangrillo A, Testa V, Aldrovandi VA, et al. Volatile a-

gents for cardiac protection in noncardiac surgery: a randomized controlled study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(6):902-907.

- [2] 王书鹏,李敏,易丽,等.早期低氧血症对重症监护病房全麻术后患者预后的影响[J].*中华危重病急救医学*, 2013, 25(10):600-603.
- [3] Lerman J, Sampathi V, Watt S. *Gregory's Pediatric Anesthesia* [M]. 5th. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2012: 330-360.
- [4] Baufreton C, Pinaud F, Corbeau JJ, et al. Increased cerebral blood flow velocities assessed by transcranial Doppler examination is associated with complement activation after cardiopulmonary bypass [J]. *Perfusion-UK*, 2011, 26(2):91-98.
- [5] 田复波,黄绍强,梁伟民.七氟醚和异丙酚复合麻醉下妇科腹腔镜手术患者脑血流量和颅内压的比较[J].*中华麻醉学杂志*, 2010, 30(3):279-281.
- [6] Hwang E, Kim S, Han K, et al. Characterization of phase transition in the thalamocortical system during Anesthesia-Induced loss of consciousness [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e50580.
- [7] 吕翠,高波,唐剑华,等.慢性脑供血不足患者脑血流变化与颈动脉内膜中层厚度关系的相关性研究[J].*中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(7):741-743.
- [8] 孙申,黄绍强.不同剂量右美托咪啶预防舒芬太尼诱发患者全麻诱导期间呛咳反应的可行性[J].*中华麻醉学杂志*, 2011, 31(5):539-541.
- [9] Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(6):901-910.
- [10] 孟璐,李凯,赵国庆,等.地佐辛复合依托咪酯对于高血压患者全麻诱导插管的效果观察[J].*中国实验诊断学*, 2013, 17(9):1726-1728.
- [11] Forman SA. Clinical and molecular pharmacology of etomidate [J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(3):695-707.
- [12] 王丽萍,陈国忠.右美托咪啶与异丙酚镇静下允许性高碳酸血症患者颅内压及脑氧代谢的比较[J].*中华麻醉学杂志*, 2011, 31(4):397-400.
- [13] Dzikiti TB, Stegmann GF, Dzikiti LN, et al. Effects of fentanyl on isoflurane minimum alveolar concentration and cardiovascular function in mechanically ventilated goats [J]. *Vet Rec*, 2011, 168(16):168-429.
- [14] 曾海波,佟华丽.右旋美托咪啶和咪达唑仑对罗哌卡因腰部麻醉作用的影响[J].*重庆医学*, 2012, 41(35):3715-3717.
- [15] 柏平,吴修建,闫东.右美托咪啶与咪达唑仑对幼鼠神经细胞损伤及学习记忆功能的影响[J].*重庆医学*, 2013, 42(25):2966-2968.

(收稿日期:2014-12-08 修回日期:2015-02-28)