

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.19.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210630.1347.014.html\(2021-07-01\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210630.1347.014.html(2021-07-01))不同瑞芬太尼血浆靶浓度对小儿气腹刺激时
七氟烷 MAC_{BAR} 的影响*徐娟¹,王丹¹,杨小霖^{2△}

(1. 川北医学院附属医院麻醉科,四川南充 637000;2. 川北医学院第二附属医院,四川南充 637000)

[摘要] **目的** 观察小儿行腹腔镜手术时,靶控输注不同浓度瑞芬太尼对气腹刺激时七氟烷抑制肾上腺素能反应的最低肺泡有效浓度(MAC_{BAR})的影响。**方法** 选择拟行腹腔镜疝修补术的 3~7 岁患儿 75 例,分为 3 组,瑞芬太尼靶浓度分别为 0 ng/mL(R0 组)、1 ng/mL(R1 组)及 2 ng/mL(R2 组)。采用序贯法测定各组七氟烷 MAC_{BAR} 。**结果** R0、R1 及 R2 3 组七氟烷 MAC_{BAR} 分别为(3.29±0.17)%、(2.12±0.10)%、(1.29±0.11)%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 不同瑞芬太尼血浆靶浓度可不同程度降低小儿腹腔镜手术时七氟烷的 MAC_{BAR} 。

[关键词] 瑞芬太尼;七氟烷;小儿;气腹;最低肺泡有效浓度**[中图分类号]** R614.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)19-3318-04Effects of different target-controlled concentrations of remifentanil on the MAC_{BAR} of sevoflurane during pneumoperitoneum stimulation in children*XU Juan¹,WANG Dan¹,YANG Xiaolin^{2△}

(1. Department of Anesthesia, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. The Second Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of target-controlled infusion of different concentrations of remifentanil on the minimum alveolar concentration of sevoflurane inhibiting adrenergic response (MAC_{BAR}) in children undergoing laparoscopic surgery. **Methods** A total of 75 children aged 3 to 7 years old who would undergo laparoscopic hernia repair were randomly divided into three groups with remifentanil target concentrations of 0 ng/mL (R0 group), 1 ng/mL (R1 group) and 2 ng/mL (R2 group), respectively. The MAC_{BAR} of sevoflurane in each group was determined by the sequential method. **Results** The MAC_{BAR} of sevoflurane in the R0, R1 and R2 groups were (3.29±0.17)%, (2.12±0.10)% and (1.29±0.11)%, respectively, and the difference was significantly different ($P<0.05$). **Conclusion** Different target concentrations of remifentanil can effectively reduce the MAC_{BAR} of sevoflurane during laparoscopic surgery in children to varying degree.

[Key words] remifentanil; sevoflurane; children; pneumoperitoneum; minimum alveolar concentration

近年来腹腔镜手术因其创伤小、恢复快、术后疼痛轻、并发症少等优势,在小儿外科中广泛开展^[1]。由于二氧化碳气腹刺激对小儿生理的影响较为复杂,特别是心血管系统会产生明显应激反应^[2],因此对麻醉医师合理用药,控制循环稳定,充分保障患儿安全提出了更高要求。已有研究表明,成人在气腹刺激下,单纯吸入七氟烷麻醉需较高浓度才能有效抑制患者的心血管应激反应^[3]。但是,单纯采用高浓度七氟烷麻醉常易导致血流动力学不稳定、心肌抑制、术后

呼吸抑制及谵妄等不良影响^[4]。因此,常需配伍其他镇痛药物,以降低七氟烷吸入浓度,减少不良反应。瑞芬太尼是一种短效的强阿片类药物,起效快,不依赖肝肾代谢,适合靶控输注。本研究拟靶控输注不同浓度的瑞芬太尼,观察其对小儿腹腔镜手术时七氟烷抑制肾上腺素能反应的最低肺泡有效浓度(MAC_{BAR})的影响,为小儿腹腔镜手术麻醉提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

* 基金项目:四川省医学会儿科科研课题(S15025)。 作者简介:徐娟(1991-),住院医师,硕士,主要从事临床麻醉研究。 △ 通信作者, E-mail: yang_xl_yang@126.com。

本研究经川北医学院附属医院临床研究伦理委员会批准[编号 2018ER(R)009],且和患儿家属签署知情同意书。纳入标准:美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级,年龄 3~7 岁,拟行择期腹腔镜下疝修补术;无心血管、中枢神经系统、肝、肾及血液系统疾病;无吸入麻醉药及阿片类药物过敏史;近期无上呼吸道感染。选择符合上述纳入标准的患儿 75 例,将其分成 3 组(R0、R1、R2 组),每组 25 例,瑞芬太尼血浆靶浓度分别为 0 ng/mL、1 ng/mL 及 2 ng/mL。

1.2 方法

所有患儿术前常规禁食 6 h、禁饮 2 h,不予术前药。入手术室后,建立静脉通道,以 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 速度补充复方氯化钠液。常规行心电图、脉搏氧饱和度、无创血压监测。吸入 7% 七氟烷进行麻醉诱导,氧流量为 5 L/min,待患儿意识消失后,适当降低吸入七氟烷浓度,氧流量降至 2 L/min,并静脉缓慢推注 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 瑞芬太尼及 $0.6 \text{ mg}/\text{kg}$ 罗库溴铵。气管插管成功后,调节七氟烷挥发罐浓度,直至达预设稳定七氟烷浓度。同时各组靶控输注预设浓度瑞芬太尼,输注模式为 Minto(TCI-IV 型,广西威利方舟科技公司)。使用多功能监护仪(深圳迈瑞生物医疗有限公司,PM9000)监测吸入及呼气末七氟烷浓度。待七氟烷呼气末浓度达预设值并维持稳定至少 20 min 后建立气腹。气腹注入气流量设置为 2 L/min,气腹稳定压力设置为 9 mm Hg^[5]。R0、R1 及 R2 3 组第 1 例七氟烷呼气末预设浓度由预试验获得,预试验每组浓度由 3% 开始^[6],直至获得第 1 个心血管阳性与阴性反应的交叉点,该交叉点的阴性反应浓度即为每组第 1 例七氟烷呼气末预设浓度。每组下一例患儿七氟烷呼气末维持浓度均根据上一例患儿心血管反应结果进行调节。若上一例患儿心血管反应为阳性,则下一例患儿七氟烷呼气末维持浓度上调 0.2%。若上一例患儿心血管反应为阴性,则下一例患儿呼末七氟烷维持浓度下调 0.2%。心血管反应阳性定义为气腹刺激后平均动脉压或心率的变化值较气腹刺激前基础值(见后述)超过 20%。心血管反应阴性定义为气腹刺激后平均动脉压或心率的变化值均未超过气腹刺激前基础值的 20%。每组直至获得 6 个阳性与阴性反应的交叉点^[7]即终止试验。每个交叉点前后阳性与阴性反应的七氟烷呼气末浓度的平均值即为该交叉点的七氟烷 MAC_{BAR},每组 6 个交叉点的均值则为该组七氟烷的 MAC_{BAR}。试验观察期间患儿若出现明显低血压或心动过缓,即收缩压低于 $95\% \times (70 + 2 \times \text{年龄}) \text{ mm Hg}$ 或心率低于 80 次/分钟^[8],静脉给予麻黄碱 3 mg 或阿托品 0.2 mg 处理并退出该试验,该组下一例研究对象采用与该排除对象预设浓度相同的七氟烷呼气末维持浓度。每例患儿试验观察结束后,给予咪达唑仑 $0.1 \text{ mg}/\text{kg}$ 以预防术中知晓,并停止输注瑞芬太尼,静脉注射芬太尼 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 镇痛,术中

常规静脉-吸入复合麻醉。手术结束前 5 min 关闭七氟烷挥发罐,氧流量大于每分钟通气量以避免重复吸入。术毕送入麻醉后恢复室(PACU)观察,待患儿意识及自主呼吸恢复,满足拔管要求后拔管,送回儿外 ICU 监护。

1.3 观察指标

记录患儿在气腹建立前 1 min 及 3 min 的平均动脉压(MAP)和心率(HR),其平均值分别作为气腹刺激前 MAP 及 HR 的基础值。记录气腹稳定后 1 min 和 3 min 的 MAP 和 HR,并分别计算其平均值为气腹稳定后 MAP 及 HR 值,气腹稳定后值与气腹刺激前基础值的差值为变化值。并观察记录患儿术后有无恶心呕吐、躁动不安,术后随访患儿有无术中知晓等不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析和 SNK 法,计数资料采用 Fisher 确切概率法检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 组实际参与试验的患儿共 52 例,R2 组试验过程中 2 例患儿因低血压使用麻黄碱后退出。R0、R1、R2 3 组最后分别获得 6 个交叉点,纳入分析的患儿分别为 18、13、19 例。3 组患儿的一般资料及七氟烷 MAC_{BAR} 值分别见表 1 及图 1。R1、R2 组输注不同浓度瑞芬太尼可分别使患儿七氟烷 MAC_{BAR} 较 R0 组降低 36% 和 61%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。建立气腹前及气腹稳定后 R1、R2 组的 HR、MAP 与 R0 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 R1 与 R2 两组间 HR 及 MAP 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 组间建立气腹前后 HR 及 MAP 的变化值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。患儿拔管后,观察期间无术后恶心呕吐发生,无躁动不安,术后随访无术中知晓等不良反应发生。

表 1 3 组患儿年龄、体重、性别、MAC_{BAR}、HR、MAP 比较

项目	R0 组	R1 组	R2 组
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	4.6 ± 1.0	5.5 ± 1.1	4.9 ± 1.0
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	17.1 ± 2.5	18.3 ± 2.2	17.5 ± 2.1
男/女(<i>n</i>)	16/2	12/1	16/3
MAC _{BAR} ($\bar{x} \pm s$, %)	3.29 ± 0.17	2.12 ± 0.10 ^a	1.29 ± 0.11 ^{ab}
HR($\bar{x} \pm s$, bpm)			
基础值	135 ± 13	106 ± 15 ^a	94 ± 11 ^a
气腹稳定后	144 ± 15	113 ± 16 ^a	102 ± 10 ^a
变化值	9 ± 12	7 ± 13	8 ± 5
MAP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)			
基础值	68 ± 5	59 ± 2 ^a	54 ± 6 ^a
气腹稳定后	76 ± 11	70 ± 8 ^a	67 ± 10 ^a
变化值	8 ± 6	11 ± 10	13 ± 9

^a: $P < 0.05$, 与 R0 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 R1 组比较。

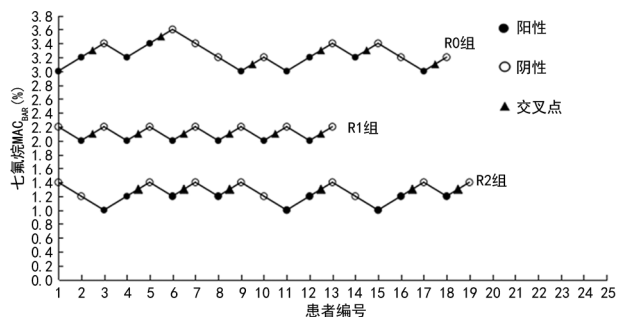


图 1 3 组患儿心血管反应及七氟烷 MAC_{BAR} 的测定

3 讨论

既往研究发现,阿片类药物可降低小儿和成人以切皮为刺激的吸入麻醉药的 MAC_{BAR} ^[9-10]。且阿片类镇痛药对成人气腹刺激时七氟烷的 MAC_{BAR} 亦有降低效应^[3,11]。但对于小儿在二氧化碳气腹刺激下阿片类药物是否具有同样效应尚少有报道。因此,本试验对此进行探讨。

本研究发现,气腹刺激下当瑞芬太尼血浆靶浓度为 1 ng/mL 及 2 ng/mL 时可使小儿七氟烷 MAC_{BAR} 较基础值 (3.29 ± 0.17)% 分别下降 36% 和 61%。这与本试验小组前期在成人腹腔镜手术中使用同样瑞芬太尼靶浓度的结果极为相似,其降低程度分别为 48% 和 63%^[3]。国内另 1 项研究发现,在小儿患者以切皮为刺激,1 ng/mL 和 2 ng/mL 的瑞芬太尼靶浓度可分别使七氟烷 MAC_{BAR} (2.98%) 下降 44% 和 69%^[6]。由此可见,相同血浆靶浓度瑞芬太尼无论是对成人还是小儿,亦无论是以气腹还是切皮为刺激时,对七氟烷 MAC_{BAR} 的影响效应均是相似的。但使用相同瑞芬太尼靶浓度,气腹刺激时成人七氟烷 MAC_{BAR} 均较小儿者为高,这可能与成人行腹腔镜手术时设置的气腹压较小儿大有关。先前国内 1 项关于气腹压对循环和呼吸影响的研究发现,气腹压力越大,气腹后 HR 和 MAP 波动越大^[12]。因此,笔者认为需要更深的麻醉才能抑制较强的刺激。研究认为,腹内压的上升增加了二氧化碳的吸收,低气腹压可能会降低气腹对机体的影响^[13]。另外,相同瑞芬太尼靶浓度时,小儿七氟烷 MAC_{BAR} 气腹刺激时均较切皮刺激时为高,可能与气腹刺激强于切皮刺激有关^[3]。腔镜手术时,除穿刺刺破皮的直接刺激外,还有气腹压力对外周阻力的增加,胸内压升高导致回心血量减少,心输出量减少引起的交感神经反射性兴奋,以及经腹膜吸收的二氧化碳间接刺激中枢神经系统,并激活交感肾上腺系统,导致皮质醇、肾上腺素、去甲肾上腺素、肾素和加压素分泌显著增加,最终表现为血压升高、心率增快^[14]。

本研究对七氟烷 MAC_{BAR} 的测定采用序贯法,选择 6 个交叉点为测量终点,在增加结果真实性的同时,减少了病例的浪费^[7,11]。本研究在观察七氟烷 MAC_{BAR} 的同时,分析了气腹刺激时 HR 和 MAP 的

变化。结果发现,尽管靶控输注瑞芬太尼浓度不同,但达到相似效应七氟烷 MAC_{BAR} 时,即当半数患儿的心血管反应受到抑制时,血流动力学参数前后变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。该结果提示,在相似的麻醉深度下,血流动力学变化是一致的,且不受靶控瑞芬太尼浓度的影响。这与 ZOU 等^[3] 在成人腹腔镜手术中的研究结果一致。

本研究中气腹建立前 R1、R2 组患儿的 HR 和 MAP 明显低于 R0 组,这可能与瑞芬太尼兴奋迷走神经、抑制窦房结的自律性、松弛外周血管平滑肌等多种机制引起心率减慢、血压降低有关^[15]。患儿在瑞芬太尼血浆靶浓度为 1 ng/mL 时未出现严重的低血压和心动过缓,当患儿在瑞芬太尼血浆靶浓度为 2 ng/mL 时,2 例出现一过性低血压,但能迅速为麻黄碱逆转。在前期预试验中发现患儿在瑞芬太尼血浆靶浓度为 3 ng/mL 时,出现了严重的低血压或心动过缓,危及患儿安全。因此,本试验未对高于 2 ng/mL 瑞芬太尼血浆靶浓度时的七氟烷 MAC_{BAR} 进行测定。

本试验存在以下不足:首先纳入该研究的小儿多集中于学龄前期,未对不同年龄段小儿气腹刺激时的七氟烷 MAC_{BAR} 进行研究,年龄段亚组对小儿气腹刺激时的七氟烷 MAC_{BAR} 的影响尚需要进一步研究。其次,瑞芬太尼的 Minto 药代动力学模型是成人的药代动力学模型,作为一个缺乏异速生长比例的参数,对小儿的药代动力学预测性能可能存在偏差^[16]。本研究未对血浆中瑞芬太尼实际浓度进行测定,瑞芬太尼的 Minto 药代动力学模型在小儿群体中的准确性和偏离度尚需要进一步研究。

综上,靶控输注不同浓度瑞芬太尼可有效降低小儿腹腔镜手术气腹刺激时七氟烷的 MAC_{BAR} ,且在相似效应的七氟烷 MAC_{BAR} 时,其血流动力学变化相似。

参考文献

- [1] NAKASHIMA M, IDE K. Laparoscopic versus open repair for inguinal hernia in children: a retrospective cohort study[J]. *Surgery Today*, 2019, 49(12): 1044-1050.
- [2] MIYANO G, NAKAMURA H, SEO S, et al. Pneumoperitoneum and hemodynamic stability during pediatric laparoscopic appendectomy [J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(12): 1949-1951.
- [3] ZOU Z Y, ZHAO Y L, YANG X L, et al. Effects of different remifentanyl target concentrations on MAC_{BAR} of sevoflurane in gynaecological patients with CO₂ pneumoperitoneum stimulus[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(4): 634-639.

- [4] MICHEL F, CONSTANTIN J M. Sevoflurane inside and outside the operating room[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(5):861-873.
- [5] 林桦, 廖桂荣, 陆春秀, 等. 小儿腹腔镜手术最佳气腹压力与体表面积相关性的临床研究[J]. *微创医学*, 2015, 10(3):284-286.
- [6] 赵晓虹, 高成杰, 王建, 等. 不同靶浓度瑞芬太尼对小儿全麻时七氟醚 MAC_{BAR} 的影响[J]. *临床小儿外科杂志*, 2011, 10(6):464-466.
- [7] HE L, WANG X, ZHENG S. Determination of the minimal alveolar concentration of sevoflurane associated with isoelectric electroencephalogram in children: a prospective, randomized, double-blind study[J]. *Paediatr Anaesth*, 2018, 28(11):1043-1049.
- [8] 连庆泉. 小儿麻醉手册[M]. 2 版. 上海: 世界图书出版公司, 2017.
- [9] 曹振刚, 李树新, 彭深渠, 等. 舒芬太尼对学龄前维吾尔族患儿七氟醚 MAC_{BAR} 影响[J]. *新疆医学*, 2017, 47(1):41-43, 50.
- [10] WANG X, ZHANG X F. Enflurane requirement for blocking adrenergic responses to incision in infants and children[J]. *World Journal of Pediatrics*, 2008, 4(1):49-52.
- [11] 郭艳霞, 蒋萍萍, 王丹, 等. 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[J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(1):46-49.
- [12] 廉伟, 孙静林, 刘彦涛. 不同气腹压对小儿腹腔镜手术 PETCO₂、MAP 及心率的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(9):1185-1187.
- [13] GURUSAMY K S, VAUGHAN J. Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy [J]. *Cochrane Database*, 2014, 18(3):CD006930.
- [14] 刘新春, 陈彪. CO₂ 气腹对婴幼儿腹腔镜手术呼吸和循环的影响[J]. *内蒙古医学杂志*, 2010, 42(8):974-975.
- [15] DEL BLANCO NARCISO B B, JIMENO FERNANDEZ C, ALMENDRAL GARROTE J, et al. Effects of remifentanil on the cardiac conduction system. Our experience in the study of remifentanil electrophysiological properties[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(34):5489-5496.
- [16] ELEVELD D J, PROOST J H, VEREECKE H, et al. An Allometric Model of Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(6):1005-1018.

(收稿日期:2021-02-18 修回日期:2021-05-13)

(上接第 3317 页)

- [9] STRINI V, PIAZZETTA N, GALLO A, et al. Barthel index: creation and validation of two cut-offs using the BRASS Index[J]. *Acta Biomed*, 2020, 91(2-S):19-26.
- [10] CHEN Y, LINLI Z, LEI Y, et al. Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19 in Huanggang, China: a single-center multivariate pattern analysis[J]. *J Med Virol*, 2021, 93(4):2046-2055.
- [11] HERAS E, GARIBALDI P, BOIX M, et al. COVID-19 mortality risk factors in older people in a long-term care center [J/OL]. *Eur Geriatr Med*, [2021-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33245505>.
- [12] SHIAO C C, HSU H C, CHEN I L, et al. Lower Barthel index is associated with higher risk of hospitalization-requiring pneumonia in long-term care facilities [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 236(4):281-288.
- [13] SANZ F, MORALES-SUÁREZ-VARELA M, FERNÁNDEZ E, et al. A Composite of functional status and pneumonia severity index improves the prediction of pneumonia mortality in older patients[J]. *J Gen Intern Med*, 2018, 33(4):437-444.
- [14] ZHU L, SHE Z G, CHENG X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(6):1068-1077 e1063. c
- [15] ABDELMASSIH A F, RAMZY D, NATHAN L, et al. Possible molecular and paracrine involvement underlying the pathogenesis of COVID-19 cardiovascular complications[J]. *Cardiovasc Endocrinol Metab*, 2020, 9(3):121-124.
- [16] WU T, ZUO Z, KANG S, et al. Multi-organ Dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(4):874-894.

(收稿日期:2021-02-22 修回日期:2021-05-21)