

## • 外科与麻醉 •

## 不同靶浓度瑞芬太尼对小儿全麻时七氟醚 MACBAR 的影响

赵晓虹 高成杰 王 建 王惠霞 刘 健

**【摘要】 目的** 比较不同剂量瑞芬太尼靶控输注对小儿全麻时七氟醚 MACBAR 的影响。**方法** 选择择期全麻手术患儿 80 例,按瑞芬太尼血浆靶浓度随机平均分为 4 组( $R_0$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  组),即 0、1、2、3 ng/mL 组。MACBAR 测定方法采用医学序贯试验中改良的上下交叉点法。**结果**  $R_0$  组七氟醚 MACBAR 为  $(2.98 \pm 0.16)\%$ ,  $R_1$  组为  $(1.67 \pm 0.22)\%$ ,  $R_2$  组为  $(0.93 \pm 0.15)\%$ ,  $R_3$  组为  $(0.42 \pm 0.16)\%$ 。4 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。靶控输注浓度 1、2、3 ng/mL 的瑞芬太尼可分别降低七氟醚 MACBAR 44%、69%、86%。**结论** 在小儿中靶控输注瑞芬太尼可以显著降低七氟醚的 MACBAR,不同靶浓度的瑞芬太尼对七氟醚 MACBAR 的影响不同,随着剂量增大,七氟醚 MACBAR 逐渐降低。

**【关键词】** 麻醉,全身;投药;药物利用;七氟醚

瑞芬太尼为新一代麻醉性镇痛药,具有强效镇痛、起效快、半衰期短、清除迅速、代谢完全、时-量相关半衰期不受输注时间长短影响、无体内蓄积等优点。其独特的药代动力学特点,使其在小儿麻醉中的使用日渐普及。研究显示阿片类药物的应用可以抑制患者对手术刺激引起肾上腺素能反应的最低肺泡浓度(minimum anesthetic concentration to blocking adrenergic responses, MACBAR)<sup>[1]</sup>。本研究拟观察小儿手术中不同剂量瑞芬太尼靶控输注对七氟醚阻滞肾上腺素能反应的 MACBAR 的影响,为临床合理用药提供依据。

## 资料与方法

## 一、临床资料

择期静脉吸入复合全身麻醉患儿 80 例,年龄 5 ~ 11 岁,体重 16 ~ 45 kg,ASA I ~ II 级,无心、肺、肝、肾、血液、精神及代谢疾病史,无药物过敏史。80 例患儿按瑞芬太尼血浆靶浓度随机分为  $R_0$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  组,即 0、1、2 和 3 ng/mL 组,每组 20 例。患儿术前均无呼吸道感染症状,术前有感染症状(白细胞计数  $> 12\,000/\text{mL}$ 、体温  $> 38\,^{\circ}\text{C}$ )、呼吸道梗阻、呼吸困难和哮喘发作者均被排除。

## 二、麻醉方法

所有患儿术前禁食 6 h,均不用术前药。患儿

入室后采用 HP 监测仪监测无创动脉压(BP)、心率(HR)、心电图(ECG)和脉搏氧饱和度( $\text{SpO}_2$ ),采用 Datex Ohmeda 公司的 S/5TM 麻醉监护仪监测 BIS。并开放上肢静脉,以  $10\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  速率输注乳酸林格氏液,补充术前禁饮缺失的液体量。全麻诱导静脉注射咪唑安定  $0.02\text{ mg/kg}$ ,血浆靶控输注瑞芬太尼  $2\text{ ng/mL}$ ,异丙酚  $2\text{ mg/kg}$ ,罗库溴铵  $0.6\text{ mg/kg}$ ,快速气管插管,插管后接麻醉机行机械通气,吸入七氟醚和氧气维持麻醉。设定潮气量  $8 \sim 10\text{ mL/kg}$ ,呼吸频率  $15 \sim 18\text{ 次/min}$ ,吸呼比为  $1:1.5$ ,氧流量为  $2\text{ L}$ ,维持呼气末  $\text{CO}_2$  浓度在  $30 \sim 40\text{ mmHg}$ 。 $R_0$  组在气管插管后立即停止输注瑞芬太尼,其余各组在切皮前 20 min 按预设的血浆靶浓度开始靶控输注瑞芬太尼。瑞芬太尼的靶控输注由计算机程序 Rugloop 控制,内嵌 Minto 的药代动力学参数,与 Graseby 3500 输液泵连接。

## 三、观察指标

研究过程中,肺泡浓度以呼气末浓度为准(Datex Capnomac Ultima 气体监护仪,麻醉开始前以标准气体校准)。切皮时,要求已达到的目标呼气末浓度维持 15 min 以上。每例患儿均记录麻醉诱导前(基础值)、切皮前 2 min 和 1 min、切皮即刻、切皮后 1、2 和 3 min 时的血压和心率值,血压以平均动脉压(MAP)记录,心率(HR)值以心电图所示为准。记录每个观察点 7 s 后 BIS 值。切皮前 2 min 和 1 min 测量值的平均数记为切皮前数值。如患儿切皮前血压下降剧烈( $\text{MAP} < 50\text{ mmHg}$ ),则排除,下一例患儿采用与其相同的呼气末浓度。

#### 四、MACBAR 的测定方法

本研究采用改良上下交叉点法对七氟醚 MAC-BAR 的变化进行观察。各组第 1 例患儿所要达到的目标肺泡浓度,规定为所在年龄组的经典 MAC 值,本研究中为 3% (相应于 1.5 MAC)<sup>[2]</sup>,其后每一个患儿所要达到的目标肺泡浓度,取决于前一个患儿对切皮刺激所产生的心血管反应:前一个患儿的反应如为阳性(切皮后 3 min 内的血压或心率的升高,至少有 1 次  $\geq$  切皮前的 15%),则给予下一例患儿的呼气末浓度提高 0.5%,即改呼气末浓度为 3.5%;如果反应为阴性(血压或心率较切皮前均无 15% 以上的升高),则下一例患儿接受的呼气末七氟醚浓度降低 0.5%,即改呼气末浓度为 2.5%。直至出现 3 对独立的阴性阳性患儿。将 3 个波形的最后一个浓度值设为平衡点,在此值上减少 0.2%,按前面的方法对下一个患儿进行观察。记录每次的呼气末七氟醚浓度值。平衡点后面的呼气末七氟醚浓度值的算术平均数,即为每组 MACBAR。同时计算各组 MACBAR 值的 95% 可信区间。MACBAR 测定完毕后,所有患儿均立即静脉推注 0.05 mg/kg 咪唑

安定,并根据患儿反应调整麻醉深度。术后 24 h 对患儿进行随访。

#### 五、统计学处理

采用 SPSS 12.0 统计软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料以率表示,组间及组内比较采用单因素方差分析和 Dunnett *t* 检验,计数资料采用 Fisher 精确概率法, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

#### 结 果

各组患儿一般情况、麻醉诱导前基础心率、平均动脉压、BIS 值比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。与基础值比较,各组患儿在切皮前的心率、平均动脉压以及 BIS 值较麻醉诱导前均有显著下降( $P < 0.05$ ), $R_3$  组切皮前的心率、平均动脉压以及 BIS 值,与其余 3 组相比,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。4 组每一例患儿对切皮的反应及当时的七氟醚肺泡浓度如图 1~4 所示。4 组间比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),详见表 2。

表 1 患儿一般资料( $n=18, \bar{x} \pm s$ )

组别	男/女	年龄(岁)	体重(kg)	HR(bpm)		MAP(mmHg)		BIS	
				基础值	切皮前	基础值	切皮前	基础值	切皮前
$R_0$ 组	10/10	$7.1 \pm 2.5$	$25 \pm 7$	$85 \pm 12$	$76 \pm 11^*$	$80 \pm 12$	$73 \pm 13^*$	$95 \pm 3$	$49 \pm 10^*$
$R_1$ 组	11/9	$5.3 \pm 1.8$	$26 \pm 5$	$82 \pm 10$	$75 \pm 9^*$	$79 \pm 13$	$70 \pm 14^*$	$94 \pm 6$	$44 \pm 5^*$
$R_2$ 组	9/11	$6.4 \pm 1.3$	$23 \pm 8$	$88 \pm 13$	$77 \pm 11^*$	$83 \pm 10$	$72 \pm 12^*$	$94 \pm 5$	$40 \pm 3^*$
$R_3$ 组	12/8	$5.9 \pm 1.9$	$27 \pm 4$	$83 \pm 14$	$69 \pm 15^{* \#}$	$78 \pm 13$	$62 \pm 12^{* \#}$	$92 \pm 7$	$34 \pm 5^{* \#}$

注:与基础值比较, \*  $P < 0.05$ ; 组间比较, #  $P < 0.01$ 。

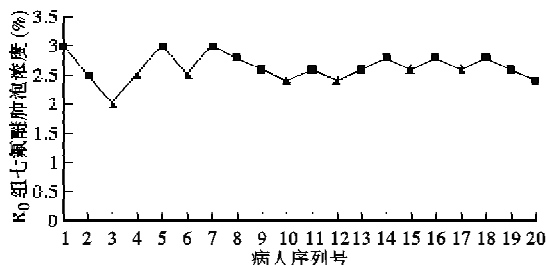


图 1  $R_0$  组瑞芬太尼靶控输注时七氟醚切皮反应曲线

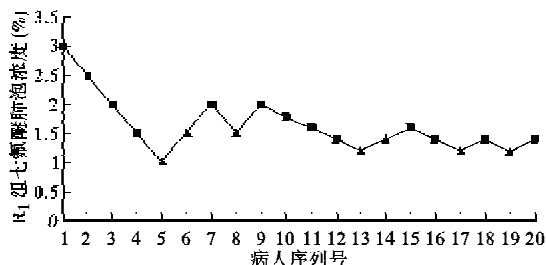


图 2  $R_1$  组瑞芬太尼靶控输注时七氟醚切皮反应曲线

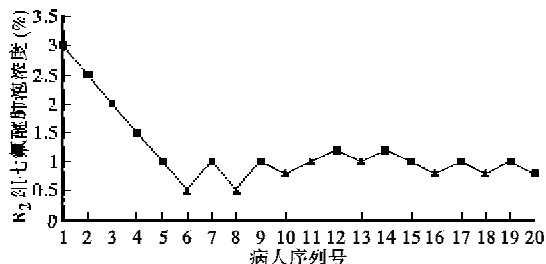


图 3  $R_2$  组瑞芬太尼靶控输注时七氟醚切皮反应曲线

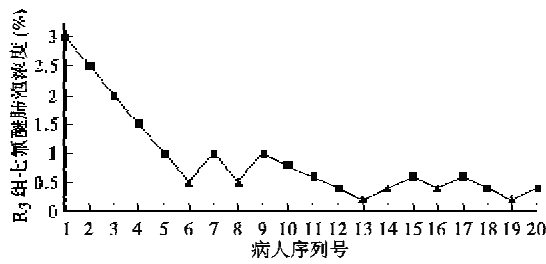


图 4  $R_3$  组瑞芬太尼靶控输注时七氟醚切皮反应曲线

表 2 MACBAR 及其 95% 可信区间 ( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

指标	R <sub>0</sub> 组	R <sub>1</sub> 组	R <sub>2</sub> 组	R <sub>3</sub> 组
MACBAR%	2.98 ± 0.16	1.67 ± 0.22	0.93 ± 0.15	0.42 ± 0.16
95% 可信区间 (%)	2.78 ± 3.18	1.45 ± 1.89	0.78 ± 1.08	0.26 ± 0.58

## 讨 论

所有阿片类药物均可降低挥发性麻醉药的 MAC, 阿片类镇痛药在一定范围内随剂量的增加, MAC 值降低的程度增大, 但超过某一剂量, MAC 值降低的幅度并不明显, 出现封顶效应。成人芬太尼血药浓度为 1.0、2.0 和 3.0 g/L 时, 七氟醚的 MAC 值从 2.0% 分别降至 1.8%、1.3% 和 1.1%<sup>[3]</sup>。Albertin 等<sup>[4]</sup>研究发现, 在合用 60% N<sub>2</sub>O 的同时, 靶控输注 1 ng/mL 和 3 ng/mL 的瑞芬太尼可以将七氟醚 MACBAR 从 2.8% 降到 1.1% 和 0.2%。Manyam 等<sup>[5]</sup>应用响应曲面模型研究瑞芬太尼与七氟醚的药物相互作用, 提示两种药物也存在明显的协同作用。龙健晶等<sup>[6]</sup>的研究表明, 靶控输注浓度为 1、2、3 ng/mL 的瑞芬太尼可分别降低七氟醚 MACBAR 50%、75%、89%。倪卫国等<sup>[7]</sup>的研究表明靶浓度 1、2 ng/mL 瑞芬太尼可分别降低腹部手术患者七氟醚 MACBAR 51% 和 74%。贺琳等的<sup>[8]</sup>研究表明瑞芬太尼 1 ng/mL 可降低患儿吸入七氟烷诱导气管插管的最低肺泡有效浓度。本研究拟观察小儿手术中靶控输注浓度为 1、2、3 ng/mL 的瑞芬太尼对七氟醚阻滞肾上腺素能反应的 MACBAR 的影响。

要使血浆与效应室浓度达到 99% 平衡, 恒速给药时持续输注时间应在 5 t<sub>1/2keo</sub> 以上, 靶控输注时不应小于 3 t<sub>1/2keo</sub>, 瑞芬太尼的血浆与效应室平衡半衰期 (t<sub>1/2keo</sub>) 为 (1 ± 1.5) min<sup>[9]</sup>。因此, 输注 10 min 后可以认为, 瑞芬太尼的血浆和效应室浓度已达到平衡。同样, 七氟醚脑组织浓度要与血中浓度达到平衡的时间常数为 3.17 min, 组织与血中麻醉药浓度达到平衡时通常需要 3 个时间常数。呼气末七氟醚浓度维持至少 15 min 才可使肺泡和脑中七氟醚的浓度达到平衡, 因此, 本研究选择在瑞芬太尼靶控输注和七氟醚呼出浓度稳定于预先设定值 20 min 后开始切皮, 以减少误差。

本研究采用改良上下交叉点法测定 MACBAR。在 4 组患儿中使用相同的目标肺泡浓度获得 3 个上下交叉点, 然后将第 3 个交叉点设为平衡点。在此平衡点上降低变化幅度, 将变化值由 0.5% 改为 0.2%, 再次获得 3 个上下交叉点, 最后根据后 3 个

交叉点计算 MACBAR。改良的上下交叉点法保证了各组实验数据起点的公平性和均衡性, 另一方面通过降低变化幅度, 保证了实验数据的精确性, 使实验数据更具说服力。本研究表明, 3 ng/mL 的瑞芬太尼可显著降低七氟醚的 MACBAR, 但对小儿血流动力学影响较大, 故小儿麻醉时七氟醚合用小剂量瑞芬太尼是一种较理想的选择。

## 参 考 文 献

- 1 Daniel M, Weiskopf R B, Noorani M, et al. Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by desflurane and isoflurane: Desflurane and isoflurane MAC-BAR without and with fentanyl [J]. Anesthesiology, 1998, 88(1): 43-49.
- 2 Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar anesthetic concentration (MAC) of sevoflurane in humans [J]. Anesthesiology, 1987, 66:301-303.
- 3 韩文斌. MAC 值的影响因素 [J]. 国外医学麻醉学与复苏分册, 1999, 20:45-50.
- 4 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.
- 5 Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, et al. Opioid - volatile anesthetic synergy: a response surface model with remifentanyl and sevoflurane as prototypes [J]. Anesthesiology, 2006, 105(2):267-278.
- 6 龙健晶, 张宏. 瑞芬太尼靶控输注时不同靶浓度对七氟醚 MACBAR 的影响 [J]. 中国药物应用与监测, 2009, 6(1):14-16.
- 7 倪卫国, 钟泰迪. 不同靶浓度瑞芬太尼对腹部手术患者七氟醚 MACBAR 的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(07):588-590.
- 8 贺琳, 张学锋, 汤顺荣, 等. 不同血浆靶浓度瑞芬太尼对患儿吸入七氟烷诱导气管插管最低肺泡有效浓度的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2009, 29(03):200-202.
- 9 Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR, et al. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs [J]. Anesthesiology, 1992, 76(3):334-341.