

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2005)05-0431-03

尼莫地平对人异氟醚吸入麻醉作用的影响

侯立朝 熊利泽 胡文能 计根林 李树志 陈绍洋 (第四军医大学西京医院麻醉科 陕西 西安 710033)

Effect of nimodipine on anesthetic action of isoflurane in humans

HOU Li-Chao , XIONG Li-Ze , HU Wen-Neng , JI Gen-Lin , LI Shu-Zhi , CHEN Shao-Yang

Department of Anesthesiology , Xijing Hospital , Fourth Military Medical University , Xi'an 710033 , China

【Abstract】 AIM : To study the effect of nimodipine on the anesthetic action of isoflurane. **METHODS** : Twenty patients with ASA physical status I - II , scheduled for cholecystectomy under general anesthesia , were randomly divided into two groups : nimodipine group (Group A) and placebo group (Group B) , with 10 cases in each group. Before anesthesia , 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ of nimodipine was intravenously administered to the patients in Group A , and normal saline was given to the patients in Group B. M1025A Anesthetic Gases Concentration Monitoring Equipment was used to monitor the concentration of isoflurane in end-tidal gas ($F_{\text{ET}}\text{ISO}$). Blood pressure , heart rate and the consumption of isoflurane during anesthesia were recorded in this study. Blood was sampled for the determination of plasma cortisol content and blood sugar level. **RESULTS** : 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ of nimodipine had no significant effect on the blood pressure and heart rate. Mean $F_{\text{ET}}\text{ISO}$ and isoflurane consumption in Group A were (11 ± 4) mL/L and (4.1 ± 0.5) mL/h respectively , significantly lower than those in Group B [Mean (18 ± 3) mL/L and (6.9 ± 1.0) mL/h respectively , $P < 0.01$]. **CONCLUSION** : 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ of nimodipine can markedly reduce the consumption of isoflurane during general anesthesia.

【Keywords】 nimodipine ; isoflurane ; anesthesia

【摘要】目的 探讨尼莫地平对人异氟醚吸入麻醉作用的影响。方法 择期全麻下胆囊切除手术患者 20 例 , 随机分为 A、B 两组 , 每组 10 例。麻醉前 , A 组患者静滴尼莫地平 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$; B 组患者以相同的速率静滴生理盐水。使用 M1025A 型麻醉气体浓度监测仪监测异氟醚的呼气末浓度 ($F_{\text{ET}}\text{ISO}$)。记录麻醉手术期血压、心率变化及全麻中异氟醚

的用量。抽取血样测定血浆皮质醇含量和血糖水平。结果 : 静滴尼莫地平后血压、心率无显著变化 ; A 组患者的平均 $F_{\text{ET}}\text{ISO}$ 为 (11 ± 4) mL/L , 异氟醚消耗量为 (4.1 ± 0.5) mL/h , 显著低于对照组 (B 组 $P < 0.01$) , 后者平均 $F_{\text{ET}}\text{ISO}$ 为 (18 ± 3) mL/L , 异氟醚用量为 (6.9 ± 1.0) mL/h。结论 : 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的尼莫地平可减少异氟醚的麻醉用量。

【关键词】 尼莫地平 ; 异氟醚 ; 麻醉

【中图分类号】 R614 **【文献标识码】** A

0 引言

钙通道主要存在于神经细胞、心脏和血管平滑肌细胞中。钙通道阻滞药主要影响电压依赖性钙通道 , 对受体操中性钙通道影响较小。动物实验表明 , 钙通道阻滞药尼莫地平可增强异氟醚的麻醉强度^[1]。但尼莫地平在临床上应用是否有同样的效果 , 报道较少。鉴于尼莫地平临床应用安全系数高 , 我们观察其对吸入麻醉药异氟醚麻醉作用的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 拟在全麻下施行胆囊切除手术的患者 20 (男 8 , 女 12) 例 , 年龄 25 ~ 42 岁 , 体质量 50 ~ 80 kg。ASA I ~ II 级。随机分为 A 组 (尼莫地平组) 和 B 组 (对照组) , 每组 10 例。术前 1 wk 禁用阿片类药物、安定类药物及催眠药等。术前无饮酒史。两组患者的年龄、体质量、麻醉时间和体温变化之间比较无显著性差异。

1.2 方法 麻醉前肌注阿托品 0.5 mg , 苯巴比妥钠 0.1 g。使用惠普多导生命体征监测仪 (美国) 监测患者在围术期中的收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、平均动脉压 (MAP)、心率 (HR) 及脉搏氧饱和度、ECG 测定所有患者术前、术后的体温 , 建立静脉输液通道 , 行足背动脉穿刺并置管 (备抽血样)。使用微量输液泵 (德国 Braun 公司) A 组患者持续静滴 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的尼莫地平 (德国 Bayer 药厂) 直至麻醉结束 , B 组患者以相同的速率静滴生理盐水 ; 10 min 后开始麻醉诱导。静脉注射安定 0.2 mg/kg , 芬太尼 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 25 g/L 硫喷妥钠 5 mg/kg , 琥珀胆碱 2 mg/kg , 面罩紧闭纯氧去氮通气 3 min 后行气管内插管 , 用 Narkomed 2B 型多功能麻醉机行机械通气 , 新鲜气流量 1 L/

收稿日期 2004-09-30 ; 修回日期 2004-11-09

作者简介 : 侯立朝 (1966-) 男 (汉族) , 河南省镇平县人。副主任医师 , 副教授。Tel. (029) 83375344 Email. Hou2001@fmmu.edu.cn

min 频率 10~14 min,潮气量 8~10 mL/kg,吸:呼比为 1:2,使用 M1025A 型麻醉气体浓度监测仪(美国)自“Y”型管前抽样测定异氟醚的吸入气浓度(F_I ISO),呼气末浓度(F_{ET} ISO)及呼气末 CO_2 分压;调整分钟通气量维持呼气末 CO_2 分压在 3.33~4.67 kPa,吸入异氟醚 10 min 后手术开始,术中根据血压、心率波动调整异氟醚吸入浓度;静注阿曲库胺 0.5 mg/kg,必要时在 30 min 后追加 0.2 mg/kg 以维持术中肌松。手术结束前 10 min 停止吸入异氟醚。分别在麻醉前、手术开始前、手术开始后 10,30 min 及手术结束前 10 min 时抽取动脉血测定血浆皮质醇(cortisol, Cor)含量(放免法)和血糖(blood sugar, BG)水

平。异氟醚消耗量的计算:麻醉前放空挥发罐内的残余麻醉药,然后用注射器抽取麻醉药加入挥发罐内,麻醉结束后放出挥发罐内残余药液进行测量,其减少量除以麻醉时间。

统计学处理:所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表达。使用重复测量设计的方差分析及 t 检验进行统计学处理。

2 结果

2.1 尼莫地平对循环的影响 开始静滴尼莫地平后 5 和 10 min, A, B 两组患者 SBP, DBP, MAP 及 HR 的变化与其基础值比较均无显著性差异,且两组之间比较差异不显著(Tab 1)。

表 1 尼莫地平对血压、心率的影响

Tab 1 Effect of nimodipine on arterial blood pressure and heart rate

($n=10, \bar{x} \pm s$)

Item	Group A: Nimodipine was administered				Group B: Control			
	Normal	2 min	5 min	10 min	Normal	2 min	5 min	10 min
SBP(kPa)	16.8 ± 1.3	16.5 ± 1.5	16.7 ± 1.7	16.7 ± 1.6	16.7 ± 1.3	16.8 ± 1.3	16.7 ± 1.5	16.7 ± 1.5
DBP(kPa)	10.7 ± 1.2	10.4 ± 1.1	10.5 ± 1.1	10.7 ± 1.2	10.5 ± 1.1	10.4 ± 1.1	10.5 ± 1.2	10.5 ± 1.2
MAP(kPa)	12.4 ± 1.1	12.3 ± 1.3	12.5 ± 1.1	12.4 ± 1.2	12.5 ± 1.1	12.4 ± 1.2	12.4 ± 1.1	12.3 ± 1.1
HR(bpm)	81 ± 5	82 ± 4	80 ± 6	78 ± 4	80 ± 5	82 ± 4	82 ± 6	80 ± 4

2.2 吸入麻醉药使用情况 两组患者的 F_{ET} ISO/ F_I ISO 之间无显著性差异。A, B 组患者平均 F_{ET} ISO 分别为 (11 ± 4) mL/L 和 (18 ± 3) mL/L, 两组之间有极显著性差异($P < 0.01$)。A 组患者异氟醚的用量为 (4.1 ± 0.5) mL/h, 明显少于 B 组患者(6.9 ± 1.0)

mL/h($P < 0.01$, Tab 2)。

2.3 手术期血压、心率及血浆皮质醇、血糖水平的变化 整个麻醉手术期 A, B 两组患者的血压、心率及血浆皮质醇、血糖水平与麻醉前比较变化均不显著,且两组之间比较无显著性差异(Tab 3)。

表 2 两组患者的 F_{ET} ISO/ F_I ISO, F_{ET} ISO 及异氟醚用量之间的比较

Tab 2 Comparison in F_{ET} ISO/ F_I ISO, F_{ET} ISO and the dosage of isoflurane between Group A and Group B

($n=10, \bar{x} \pm s$)

Group	F_{ET} ISO/ F_I ISO	F_{ET} ISO (mL/L)	Body mass (kg)	Age (yr)	Body temperature pre-operation(°C)	Body temperature post-operation(°C)	Anesthesia duration(min)	Dosage of iso- flurane(mL/h)
	A: Nimodipine	0.78 ± 0.04	11 ± 4 ^a	62 ± 10	34 ± 6	36.5 ± 0.3	36.6 ± 0.2	120 ± 30
B: Control	0.77 ± 0.05	18 ± 3	64 ± 10	34 ± 5	36.4 ± 0.2	36.7 ± 0.2	126 ± 26	6.9 ± 1.0

^b $P < 0.01$ vs group B.

3 讨论

我们研究表明 0.5 μ g/(kg·min) 的尼莫地平对血压、心率无显著影响;尼莫地平可显著减少全身麻醉中异氟醚的消耗量。吸入全麻药似乎对脑神经元电压依赖性钙离子通道具有抑制效应,钙离子参与吸入全麻药的作用机制^[2],并可通过对钙通道的作用而影响神经传递^[3]。Schwartz 等^[1]给三组的狗分别滴注三种不同剂量的尼莫地平[0.5, 1.1, 2.0 μ g/(kg·min)] 用药后异氟醚的 MAC 分别由(14.7 ±

3.3) mL/L 降至(11.9 ± 1.8) mL/L (11.5 ± 1.8) mL/L 及(1.5 ± 0.9) mL/L, 表明尼莫地平可增强异氟醚的全麻作用。并且另有研究表明,钙离子通道阻滞剂 clevidipine 可增强异氟醚的麻醉作用^[4]。但有关尼莫地平对异氟醚全麻作用的影响尚未见有临床研究报道。

在我们的研究中,静脉滴注 0.5 μ g/(kg·min) 的尼莫地平对血压、心率影响极其微小,这与以往报道基本一致^[5,6],并说明临床上应用尼莫地平可明显减少全麻中异氟醚的用量。其机制可能是:

表3 麻醉手术期血压、心率反应及血浆皮质醇、血糖水平

Tab 3 Arterial blood pressure, heart rate plasma cortisol and sugar in patients during anesthesia and operation ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Item	Group A : Nimodipine was administered						Group B : Control					
	SBP (kPa)	DBP (kPa)	MAP (kPa)	HR (min ⁻¹)	Cor (nmol/L)	BG (mmol/L)	SBP (kPa)	DBP (kPa)	MAP (kPa)	HR (min ⁻¹)	Cor (nmol/L)	BG (mmol/L)
Pre-anesthesia	16.7±1.6	10.7±1.2	12.4±1.2	78±4	136±26	5.4±0.8	16.7±1.5	10.5±1.2	12.3±1.1	80±4	132±33	5.5±1.0
Pre-operation	14.7±1.6	9.6±1.5	11.3±1.1	78±6	133±28	5.8±0.8	14.9±1.5	10.3±0.9	11.9±1.2	74±8	130±23	6.0±1.2
Post-operation(min)												
5	15.1±1.3	9.6±1.3	11.3±1.1	77±6	130±30	6.0±1.4	14.5±1.7	9.3±1.2	11.1±1.2	77±6	128±24	5.8±1.5
10	14.5±1.6	9.5±1.3	11.2±1.2	77±5	137±29	5.9±1.1	14.4±1.6	9.5±1.5	11.2±1.3	78±6	133±32	6.1±0.9
15	14.4±1.3	9.3±1.3	11.3±1.2	76±5	136±22	6.1±0.8	14.7±1.7	9.6±1.3	11.3±1.2	78±6	129±21	6.2±1.4
20	14.5±1.3	9.6±1.3	11.2±1.1	78±5	138±31	5.9±1.3	14.5±1.5	9.3±1.1	11.2±0.9	77±6	134±28	5.9±1.1
30	14.8±1.5	10.3±0.9	11.7±1.1	76±6	139±24	6.2±1.3	15.1±1.2	10.4±1.3	11.5±1.1	78±5	127±20	6.4±1.5
Operation ended	14.7±1.7	9.7±1.1	11.5±1.2	74±7	132±20	6.0±1.4	14.7±1.6	9.5±1.5	11.3±1.3	75±7	126±29	6.2±1.3

①尼莫地平是一种钙通道阻滞药,脑组织内同样有尼莫地平的结合点^[7];②钙离子在与麻醉有关的各种神经功能(如神经递质的释放,神经兴奋)中起主要作用,并且在细胞内的药物物理化学过程中充当第二信使^[8,9];③尼莫地平可阻滞处于去极化状态和内分泌细胞的钙通道,干扰腺体、神经末梢的兴奋-分泌耦联,影响神经递质从神经组织或内分泌组织的释放,从而抑制神经传递^[10];④突触传递是吸入性全麻药在中枢神经系统内的可能的主要作用部位,而神经细胞上的钙通道则可能是吸入性全麻药在中枢神经系统中的终极作用点^[11];⑤异氟醚等吸入性全麻药可能减少神经细胞膜上的电压依从性钙通道的数目^[12]。尼莫地平应用于临床上安全性高,且能维持血压和内分泌的平稳,对神经元细胞死亡具有保护作用^[5,6,13,14]。我们设计本研究以探讨0.5 μg/(kg·min)的尼莫地平对异氟醚麻醉作用的影响。结果显示,静脉滴注0.5 μg/(kg·min)的尼莫地平可增强异氟醚的全麻作用,在临床麻醉中可减少异氟醚的用量,且具有较大的安全性。

【参考文献】

- [1] Schwartz AE, Maneksha FR, Backus WW, et al. Nimodipine decreases the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs [J]. *Can J Anaesth*, 1991; 38(2): 239-242.
- [2] Tas PW, Eisemann C, Roewer N. The volatile anesthetic isoflurane suppresses spontaneous calcium oscillations *in vitro* in rat hippocampal neurons by activation of adenosine A1 receptors [J]. *Neurosci Lett*, 2003; 338(3): 229-232.
- [3] Gomes DA, Guatimosim C, Gomez RS, et al. Effect of halothane on the release of [Ca²⁺] in dorsal root ganglion neurons [J]. *Neuroreport*, 2004; 15(7): 1187-1190.
- [4] de Wolff MH, Leather HA, Wouters PF. Effect of clevidipine, an

ultra-short acting 1,4-dihydropyridine calcium channel blocking drug, on the potency of isoflurane in rats and dogs [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2000; 17(8): 506-511.

- [5] 侯立朝, 毕好生, 王芙蓉, 等. 尼莫地平对动脉压力反射的影响 [J]. *心脏杂志*, 2000; 12(5): 369-371.
Hou LC, Bi HS, Wang FR, et al. Effect of nimodipine on arterial baroreflex in humans [J]. *Chin Heart J*, 2000; 12(5): 369-371.
- [6] 侯立朝, 毕好生, 熊利泽, 等. 尼莫地平对插管所致心血管反应的影响 [J]. *第四军医大学学报*, 2001; 22(6): 574-576.
Hou LC, Bi HS, Xiong LZ, et al. Influence of nimodipine on cardiovascular response to endotracheal intubation procedure in humans [J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2001; 22(6): 574-576.
- [7] Durante P, Cardenas CG, Whittaker JA, et al. Low-threshold L-type calcium channels in rat dopamine neurons [J]. *J Neurophysiol*, 2004; 91(3): 1450-1454.
- [8] Carter TJ, Mylneff M. Gamma-aminobutyric acid type B receptors facilitate L-type and attenuate N-type Ca⁽²⁺⁾ currents in isolated hippocampal neurons [J]. *J Neurosci Res*, 2004; 76(3): 323-333.
- [9] Fernandes VM, Massensini AR, Prado MA, et al. Effects of alpha-scorpion toxin, tityustoxin on the release of [³H] dopamine of rat brain prefrontal cortical slices [J]. *Neurochem Int*, 2004; 44(2): 91-97.
- [10] Das P, Bell-Horner CL, Huang RQ, et al. Inhibition of type A GABA receptors by L-type calcium channel blockers [J]. *Neuroscience*, 2004; 124(1): 195-206.
- [11] Richards CD. What the actions of anesthetics on fast synaptic transmission reveal about the molecular mechanism of anesthesia [J]. *Toxicol Lett*, 1998; 100-101: 41-50.
- [12] Bleakman D, Jones MV, Harrison NL. The four anesthetics on intracellular [Ca²⁺] in cultured rat hippocampal neurons [J]. *Neuropharmacology*, 1995; 34(5): 541-551.
- [13] Gerloni R, Copetti R. Easily reversible hypoxemia and hypotension induced by nimodipine [J]. *Eur J Emerg Med*, 2004; 11(5): 295-297.
- [14] Yagami T, Ueda K, Sakaeda T, et al. Protective effects of a selective L-type voltage-sensitive calcium channel blocker, S-312-d, on neuronal cell death [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004; 67(6): 1153-1165.

编辑 井晓梅