

β_2 受体激动剂沙丁胺醇对老年慢性阻塞性肺疾病患者七氟烷摄取的影响

蒋宗明[△] 葛圣金[△] 方 琰 仓 静

(复旦大学附属中山医院麻醉科 上海 200032)

【摘要】 目的 探讨 β_2 受体激动剂沙丁胺醇对老年慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者七氟烷摄取的影响。方法 采用前瞻性随机双盲对照研究方法。在全身麻醉下行择期手术 COPD 患者 26 例,ASA II ~ III 级,年龄 65~75 岁,随机分为沙丁胺醇组(E 组, $n=13$)和空白 C 组(C 组, $n=13$)。入手术室后行常规监护,静滴乳酸钠林格氏液 500 mL,按试剂编号经口腔喷雾给药 200 μg 。喷雾 30 min 后行全麻诱导气管插管控制通气。待血流动力学稳定约 5 min 后开启七氟烷挥发罐,刻度为 2%,氧流量 2 L/min。记录麻醉诱导前和开启挥发罐 1、2、3、4、5、7、10、15 min 的心率(HR)、有创动脉血压(IABP)、血氧饱和度(SpO_2)、吸入七氟烷浓度(F_1 即 Insevo)、呼气末七氟烷浓度(F_E 即 Etsevo)、最低肺泡有效浓度(MAC)和脑电双频指数(BIS);观察气管插管后 1、5、10 min 后气道峰压(P_{peak})和气道平台压值(P_{plat})的变化。结果 气管插管后观察 5 min,两组患者血流动力学趋于稳定。两组 F_1 随时间延长逐渐上升,组间比较无显著差异($P>0.05$); F_E 随时间延长逐渐增加,E 组和 C 组之间在 2、3、4、5 min 有显著差异($P<0.05$)。E 组 P_{peak} 和 P_{plat} 在各个时间点均较 C 组低,两组之间比较有显著差异($P<0.05$)。在此条件下七氟烷浓度的上升对 BIS 的影响不明显。结论 沙丁胺醇气雾剂可能会加快老年 COPD 患者肺泡内七氟烷浓度上升速度,进而可能使单位时间内七氟烷摄取增加。

【关键词】 沙丁胺醇; 阻塞性肺疾病; 摄取; 七氟烷; 老年患者

【中图分类号】 R 974 **【文献标志码】** B

Effects of β_2 agonist salbutamol aerosol on the uptake of sevoflurane in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease

JIANG Zong-ming[△], GE Sheng-jin[△], FANG Yan, CANG Jing

(Department of Anesthesia, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of β_2 agonist salbutamol aerosol on the uptake of sevoflurane in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A randomized, placebo-controlled and double-blinded trial was designed. Twenty-six patients were recruited and randomly allocated to salbutamol group (group E, $n=13$) and placebo group (group C, $n=13$). Eligible patients were elderly patients with ASA physical status II - III, a body mass index (BMI) between 18 and 30 kg/m^2 , well-defined clinical diagnosis of COPD. Routine monitoring (consists of a three-lead ECG, pulse oximetry, noninvasive blood pressure and expired gas analysis) was instituted and 500 mL Ringer's lactate solution was administered. Bispectral index (BIS) monitoring was initiated prior to induction. All subjects were received inhaled aerosol 200 μg according to manufacturers' recommendations 30 minutes before induction of anesthesia. Controlled ventilation was applied after the trachea was intubated. When stable hemodynamics was maintained for 5 minutes, fresh gas flow was set to 2 L/min with 2% sevoflurane in admixture, then HR, invasive arterial blood pressure (IABP), SpO_2 , $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$, bispectral index (BIS), minimum alveolar concentration (MAC), concentrations of inhaled sevoflurane (F_1) and end-tidal (F_E) were recorded at 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10,

[△]Corresponding author E-mail: shengjinge@163.com

[△]现工作单位为浙江省绍兴市人民医院麻醉科 绍兴 312000

and 15 minutes after inhalation of sevoflurane. The P_{peak} and P_{plat} were also measured in 1, 5, and 10 minutes after the successful endotracheal intubation. **Results** Compared to the placebo group, the F_E was significantly higher at 2, 3, 4, and 5 minutes in experiment group. Peak airway pressure and plateau pressure in experiment group were strikingly lower than control group ($P < 0.05$). There was no statistical significance about BIS variations between these groups in respective time in spite of increased MAC ($P > 0.05$). **Conclusions** The increasing rate of alveolar concentration of sevoflurane was accelerated after the administration of inhaled salbutamol aerosol (200 μg) 30 minutes before induction of anesthesia, it might increase the uptake of sevoflurane.

【Key words】 salbutamol; chronic obstructive pulmonary disease; uptake; sevoflurane; elderly patients

随着人口老龄化,老年慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者接受外科手术(如肺减容术和肺癌手术等)时采用吸入麻醉的数量也逐渐增多。然而,老年 COPD 患者因死腔量和功能残气量增加以及动态性肺充气,七氟烷麻醉时往往出现呼气末麻醉气体浓度并不能反映实际的麻醉深度(脑部实际浓度)^[1],以及麻醉深度不容易达到一定水平的情况;麻醉苏醒阶段因气体陷闭会出现吸入麻醉药排除缓慢,致苏醒延迟和延时拔管^[2]。若麻醉前通过某些处理,改变老年 COPD 患者吸入麻醉药的“洗入”和跨肺泡-毛细血管膜摄取的某些环节,将有助于这些患者吸入麻醉围术期的管理。

沙丁胺醇是一种起效很快的 β_2 受体激动剂,临床上主要用于缓解支气管哮喘和喘息性支气管炎的急性发作。COPD 患者存在不同程度的气道痉挛,沙丁胺醇能否通过扩张气道,改善通气进而影响所吸入麻醉药物向肺泡的有效输送,并最终改变吸入麻醉药摄取,目前尚未见有关的报道。本研究选择轻中度阻塞通气功能障碍老年 COPD 患者 26 例,以探讨吸入沙丁胺醇气雾剂后能否改善七氟烷的摄取,并研究时间效用关系。

对象和方法

研究对象 选择复旦大学附属中山医院麻醉科拟行择期手术老年 COPD 患者 26 例,美国麻醉医师学会(ASA)分级 II~III 级,年龄 65~75 岁。确诊 COPD(COPD 诊断主要依据吸烟等高危病史、临床症状、体征及肺功能等检查综合分析确定。长期咳嗽、咳痰病史;桶状胸,胸部叩诊呈过清音,呼气时间延长;胸片显示肺气肿征象;不完全可逆的气流受限是 COPD 诊断的必要条件),手术前进行肺功能测定报告和分级(选择轻度和中度 COPD 病例),体质指数(BMI)18~30 kg/m^2 ,1 周内无上呼吸道感染。排除标准:对 β_2 受体激动剂、酒精、氟里昂过敏;心功能不

全或心力衰竭以及拒绝合作;肺动脉压 > 50 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa,下同),肺炎实变,肺结核空洞 > 2 处;肾脏功能不全(BUN > 10 mmol/L, Cr > 1.5 mg/dL)。将沙丁胺醇气雾剂和安慰剂(生理盐水制成的类似剂型)根据电脑生成随机号进行编号,按患者入选顺序取用气雾剂;研究结束后揭盲,由第 3 人进行统计分析。

麻醉方法 术前访视患者,禁食 10 h 以上,禁饮 4 h,无术前用药。患者入麻醉诱导室后,常规心电图监护,开放右侧颈内静脉,给予乳酸钠林格氏液 500 mL (20~25 min 滴完),局麻下左桡动脉置管监测有创血压,麻醉诱导前 30 min 给予喷雾剂 200 μg (2 喷),连接 BIS 监测仪(BIS^{XP}, Aspect Medical Systems, 美国),静脉缓慢依次注射芬太尼 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,丙泊酚 1.5~2.0 mg/kg,罗库溴铵 0.9 mg/kg;给予罗库溴铵约 100 s 后进行气管插管;完成后固定气管导管(女性 ID 7.0, 男性 ID 8.0),采用 Drager 麻醉机(Drager primus, Drager 医疗器械公司,德国)控制通气,调节潮气量 8~10 mL/kg,呼吸频率 10 bpm,吸呼比 1:2,维持呼气末 CO_2 分压($P_{ET}\text{CO}_2$)于 30~35 mmHg。待血流动力学稳定 5 min 后,开启七氟烷挥发罐,吸入浓度为 2%,同时调整氧流量 2 L/min,用旁流法连接气体采样管于气管导管 Y 型接口一端,采集测定七氟烷浓度(气体监测仪,Philips M1026B,德国)。

观察指标 麻醉诱导前基础心率(HR),有创动脉血压(IABP),脉搏氧饱和度(SpO_2),测定动脉血气。挥发罐开启 1、2、3、5、7、10 和 15 min 时 HR, IABP, SpO_2 , $P_{ET}\text{CO}_2$, 吸入七氟烷浓度(F_1 , Insevo)%, 呼气末七氟烷浓度(F_E , Etsevo)% 和脑电双频指数(bispectral index, BIS)值;记录患者在气管插管后 1、5、10 min 气道峰压(P_{peak})和气道平台压(P_{plat})。

统计学分析 采用 Stata 10.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用完全随机两样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率计算, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料比较 两组患者年龄、身高、体重、BMI,以及术前肺功能指标和血流动力学参数对比,均无显著统计学差异($P>0.05$)(表1)。

表1 两组患者一般资料比较
Tab 1 Comparison of demographic data

Variable	in two groups ($\bar{x} \pm s$)	
	Experiment group ($n=13$)	Control group ($n=13$)
Age (y)	68.0 ± 3.5	70.9 ± 3.9
Height (cm)	165.5 ± 6.4	167.4 ± 7.2
Gender (M/F)	7/6	8/5
Body weight (kg)	65.4 ± 10.6	65.5 ± 11.0
BMI (kg/m ²)	22.3 ± 1.7	21.5 ± 2.3
FVC (L)	2.67 ± 0.65	2.69 ± 0.80
FEV ₁ (L)	1.77 ± 0.53	1.72 ± 0.60
FRC (L)	3.52 ± 0.75	3.64 ± 0.80
HRbase (bpm)	73.2 ± 12.4	72.9 ± 11.5
MAPbase (mmHg)	103.0 ± 18.6	102.3 ± 15.5
pH	7.41 ± 0.33	7.42 ± 0.46
PaO ₂ (mmHg)	77.8 ± 13.3	78.4 ± 9.9
PaCO ₂ (mmHg)	43.9 ± 4.3	43.4 ± 3.9
Case of Smoke history (n)	13	10
Case of Hypertension (n)	5	4

BMI: Body mass index; FVC: Forced vital capacity; FEV₁: Forced expiratory volume in one second; FRC: Function residual capacity

吸入七氟烷浓度 F_I 即 Insevo。在保持挥发罐开启刻度不变条件下,随着时间的延长两组患者 F_I 逐渐升高。E组由1 min时的(0.507 ± 0.172)%上升到15 min时的(1.724 ± 0.13)%;C组则由(0.580 ± 0.105)%增加到(1.684 ± 0.085)%。在15 min时两组几乎达到同一浓度(1.70%),但仍低于挥发罐开启浓度2%,两组之间各个相应时间点比较无显著统计学差异($t=0.213, P=0.105$)(图1)。

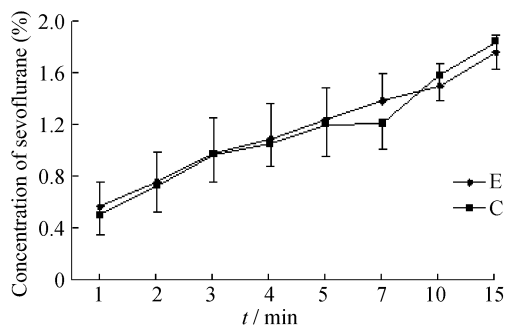


图1 两组 F_I 变化比较

Fig 1 Comparison of inhaled concentration of sevoflurane in two groups

There was no statistical difference between the groups at each time point

呼气末七氟烷浓度 F_E 即 Etsevo,两组间在2 min ($t=0.191, P=0.013$)、3 min ($t=0.432, P=0.001$)、4 min ($t=0.874, P=0.024$)和5 min ($t=0.854, P=0.043$)时两组间比较有显著差异。两组 F_E 均随着时间延长逐渐增加,15 min时E组和C组 F_E 分别达到(1.377 ± 0.142)%和(1.415 ± 0.190)%,两组间在7 min、10 min和15 min比差异无显著统计学意义(图2)。

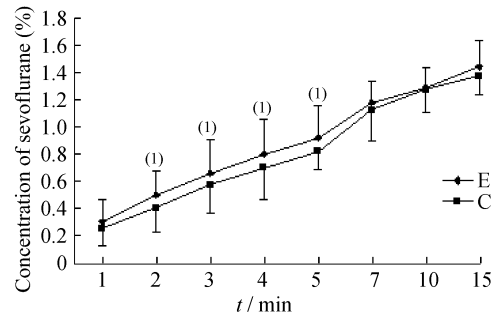


图2 两组 F_E 变化比较

Fig 2 End-tidal concentration of sevoflurane in two groups

(1) Compared with group C, $P<0.05$

气道压力比较 E组在气管插管后1 min、5 min和10 min气道压力气道峰压(P_{peak})和气道平台压(P_{plat})均比C组低($P<0.05$)。两组气道压力值在插管后5 min最高,随后逐渐趋于稳定(图3)。

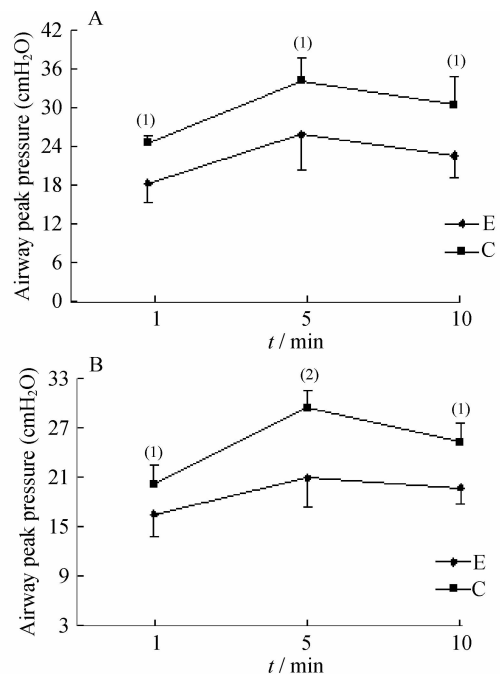


图3 两组患者各时间点气道压力变化

Fig 3 Comparison of airway peak (A) and plateau (B) pressure between the two groups

Compared with group C, (1) $P<0.05$, (2) $P<0.01$

BIS 值比较 两组患者 BIS 值无明显变化,统

计分析差异无显著统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

表 2 两组患者 BIS 值比较
Tab 2 Comparison of bispectral index
in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Time (min)	Experiment group ($n=13$)	Control group ($n=13$)
Intubation	47.6 \pm 8.2	45.6 \pm 7.4
1	51.2 \pm 11.3	51.2 \pm 7.0
2	51.3 \pm 8.9	52.1 \pm 8.4
3	49.9 \pm 10.8	52.6 \pm 9.2
4	50.9 \pm 9.8	52.7 \pm 9.9
5	50.8 \pm 8.1	51.9 \pm 7.5
7	48.5 \pm 8.8	50.4 \pm 6.1
10	47.7 \pm 9.1	49.7 \pm 6.2
15	45.6 \pm 8.6	47.2 \pm 5.8

讨 论

老年 COPD 患者会出现呼气功能和换气功能的改变。呼气功能:FEV₁、FVC 和呼气峰流量下降,FRC、残气量(RV)和肺总量上升;换气功能:肺泡弹性变差,肺泡间隔和肺血管床破坏,弥散距离增加,扩散速率下降,部分肺泡区域通气与灌注比例失衡,死腔增加和肺内分流加重,最终导致低氧血症,甚至高碳酸血症。

吸入麻醉药依靠其分压梯度从麻醉机进入肺,再经循环系统带至中枢神经系统而发挥其麻醉作用。一般来说,气体流过挥发罐所带出的麻醉药浓度在麻醉回路进口处大致与挥发罐所指示的刻度相符合,但在回路前端患者吸入浓度则因气体总流量以及患者每分通气量的多少而发生变化。当每分钟气体总流量超过患者的每分通气量时,则吸入浓度近似于挥发罐所指示的麻醉药浓度;如果每分通气量大于每分钟气体总流量,由于受麻醉回路内呼出浓度的影响,吸入浓度则偏低^[3]。肺泡气是肺泡内直接经肺泡膜与血液进行交换的气体,吸入浓度越高,肺泡气浓度上升越快,所以吸入麻醉药的浓度直接影响肺泡气浓度,从而影响麻醉的深度。

研究显示两组 F_i 在各时间点比较无明显差别。F_i 可以通过以下公式计算得到:吸入麻醉药浓度(F_i)=(新鲜气流量 \times 挥发罐开启浓度+重吸入流量 \times 呼气末麻醉药浓度)/(分钟通气量)。本研究中决定 F_i 大小的主要因素是新鲜气体流量、挥发罐开启刻度、麻醉回路容积和呼吸回路对药物的吸收等,研究中两组均采用新鲜气流量为 2 L/min;挥发罐开启浓度为 2%;实验中麻醉机均是同一厂家同种型号,螺纹管也是同一厂家相同批号(可排除回路容

积大小造成的差异),这样减少材料因素造成的干扰;虽然新鲜气流量显著低于患者每分钟通气量存在重复吸入,但对 F_i 影响很小;因此实验结果与基本理论一致。

两组 F_E 在 2、3、4 和 5 min 时两组间比较有差异。在开启挥发罐的最初时间,七氟烷浓度的上升主要反映“洗入”的过程,“洗入”快慢与时间常数(时间常数指新鲜气流的成分改变引起整个环路气体成分相应变化所需的时间)密切相关。E 组 F_E 上升速度较快可能与沙丁胺醇降低 FRC,时间常数变小有关;Aliverti 等^[4]通过对 18 例处于稳定期 COPD 患者随机对照研究发现吸入支气管扩张剂沙丁胺醇后 FEV₁、FVC 和深吸气量增加,显著降低 FRC 和 RV,明显提高患者的活动耐力;Tantucci 等^[5]对 18 例严重 COPD 患者进行支气管扩张治疗后 FRC 平均下降约 500 mL。E 组使用沙丁胺醇后气道扩张,降低 FRC 和 RV,整体容积减小,进而时间常数变小,肺泡内药物浓度上升速度较快,可能是 E 组中在第 2 min 至第 5 min 中各个时间点 F_E 均比 C 组高的原因;E 组中吸入沙丁胺醇气雾剂扩张大气道,气道阻力减小,气体更趋向层流,麻醉气体有效输送加快,也可以解释 E 组 F_E 在相应时间点略高于 C 组。同时扩张剂开放部分处于陷闭状态的肺泡增加七氟烷的有效弥散面积,根据 Fick 原理单位时间扩散率增加。

只要肺泡与静脉血之间存在麻醉药物分压差,麻醉药跨肺泡-毛细血管膜的弥散就会发生。根据时间平方根法则^[6]:吸入全麻药经肺泡向血液转运的摄取过程受三个因素的影响,即麻醉药的溶解度(λ)、心输出量(CO)及全麻药肺泡浓度和静脉血药浓度的分压差($P_A - P_V$),通常情况下,麻醉药的摄取量是 $\lambda \cdot CO \cdot (P_A - P_V)$ 的乘积。因为 E 组 F_E 较 C 组高,呼气末的浓度与肺泡内药物浓度很接近,那么 E 组肺泡内七氟烷浓度在 2 min 至 5 min 也比 C 组高。显然,E 组($P_A - P_V$)差值大,由表达式可以看出,E 组单位时间内摄取量也较大,从而达到脑部的药物也较多,麻醉深度也较快达到一定水平。同时沙丁胺醇开放陷闭的肺泡,增加七氟烷跨肺泡-毛细血管膜弥散的面积,单位时间扩散率增加^[7],摄取增加。

虽然本研究只在较短的时间观察到 F_E 的差别,但前 5 min 对麻醉深度的加深很关键。可能通过测定颈静脉血的药物浓度更能反映两组之间的差别,有待进一步研究证实。

β_2 受体激动剂扩张气道的机制是激活气道平滑肌细胞内的腺苷环化酶(cAMP),使胞内 cAMP

含量增加,蛋白激酶 A 活化,从而抑制肌浆球蛋白的磷酸化,导致细胞内 Ca^{2+} 浓度下降,使气道平滑肌松弛。E 组气道峰压和平台压在各观察时间点均比 C 组低,其可能原因是沙丁胺醇能扩张气道^[8]使 COPD 患者气道反应性降低,机械刺激后反射性收缩下降;麻醉诱导时丙泊酚 1.5~2.0 mg/kg 静脉推注,有研究^[9]表明机械通气 COPD 患者接受丙泊酚镇静后气道压下降,肺顺应性增加,提示丙泊酚对 COPD 患者有支气管扩张的作用;此外,研究中使用的七氟烷也有浓度依赖性支气管扩张作用^[10],这可能是随时间延长两组气道压力均下降的原因之一。

脑内药物浓度最能够反应麻醉深度变化^[11],研究中试图用反应麻醉深度的 BIS 探讨 E 组和 C 组七氟烷不同的摄取对麻醉深度的影响。结果显示两组 BIS 值不会随七氟烷浓度的增加发生明显改变。可能的原因是麻醉诱导后异丙酚和芬太尼对大脑皮层的抑制作用虽随时间延长逐渐减弱,但在开启挥发罐后逐渐增加的七氟烷对大脑皮层的抑制作用增强,两方面作用发生叠加,综合的结果是七氟烷浓度上升而 BIS 变化不明显。研究时是待血流动力学稳定 5 min 后开启挥发罐,若间隔更长的时间可能会观察到 BIS 的明显变化,但临床工作中实际操作起来困难,同时也可能带来伦理学问题。

综上所述,老年 COPD 患者麻醉前 30 min 吸入沙丁胺醇气雾剂可能会加速肺泡内七氟烷浓度的上升速度,进而加快摄取。

参 考 文 献

- [1] Hartigan PM, Pedoto A. Anesthetic considerations for lung volume reduction surgery and lung transplantation[J]. *Thorac Surg Clin*, 2005, 15(1): 143 - 157.
- [2] Purugganan RV. Intravenous anesthesia for thoracic procedures[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(1): 1 - 7.
- [3] Edmond IE, Saidman LJ. Illustrations of inhaled anesthetic uptake, including intertissue diffusion to and from fat[J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(4): 1 020 - 1 033.
- [4] Aliverti A, Rodger K, Dellaca RL, et al. Effect of salbutamol on lung function and chest wall volumes at rest and during exercise in COPD[J]. *Thorax*, 2005, 60(11): 916 - 924.
- [5] Tantucci C, Duguet A, Similowski T, et al. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Eur Respir J*, 1998, 12(4): 799 - 804.
- [6] Goldman LJ. Anesthetic uptake of sevoflurane and nitrous oxide during an inhaled induction in children[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(2): 400 - 406.
- [7] Peyton PJ, Fortuin M, Robinson GB, et al. The rate of alveolar-capillary uptake of sevoflurane and nitrous oxide following anaesthetic induction[J]. *Anaesthesia*, 2008, 63(4): 358 - 363.
- [8] Luchowska E, Kloc R, Olajosy B, et al. Beta-adrenergic enhancement of brain kynurenic acid production mediated via cAMP-related protein kinase A signaling [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(3): 519 - 529.
- [9] Hashiba E, Hirota K, Suzuki K, et al. Effects of propofol on bronchoconstriction and bradycardia induced by vagal nerve stimulation [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(9): 1 059 - 1 063.
- [10] Volta CA, Alvisi V, Petrini S, et al. The effect of volatile anesthetics on respiratory system resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(2): 348 - 353.
- [11] Fuentes R, Cortínez LI, Struys MM, et al. The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane concentrations, bispectral index, and cerebral state index in children[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(5): 1 573 - 1 578.

(收稿日期:2009-06-22;编辑:张秀峰)