

参附注射液对全身麻醉苏醒的影响及作用机制

郑传东 闵 苏

摘要 目的 观察参附注射液对全身麻醉苏醒的影响,并探讨其作用机制。方法 40 例 ASA I ~ II 级、全身麻醉时间为 3~4h 的择期腹部手术患者,手术结束后送入麻醉恢复室随机分为两组,每组 20 例。试验组,入室后静脉滴注参附注射液 1.0ml/kg(加入生理盐水共 100ml);对照组,入室后以等量生理盐水代替参附注射液静脉滴注。采用双盲原则,观察并记录用药后患者自主通气恢复时间、拔管时间、离室时间及格拉斯哥(GCS)评分情况,并于用药前、用药后 5、15、30min 各采外周静脉血 2ml 测定各时间点血浆 β -内啡肽(β -EP)的含量。结果 试验组的自主通气恢复时间、拔管时间、离室时间均较对照组缩短($P < 0.01$);试验组的 GCS 评分情况优于对照组($P < 0.01$);血浆 β -EP 随着患者逐渐苏醒其浓度逐渐升高,而试验组与对照组同期血浆 β -EP 的含量比较,用药前与用药后 5min 差异无显著性($P > 0.05$),而用药后 15min、30min 试验组高于对照组($P < 0.01$);各组用药后 5min 与用药前比较差异无显著性($P > 0.05$),而用药后 15、30min 与用药前比较差异均有显著性($P < 0.01$)。结论 参附注射液可加快全身麻醉后苏醒,其机制可能与其升高血浆 β -EP 的作用有关。

关键词 参附注射液 全身麻醉 β -内啡肽

Exploration on the Effect and Mechanism of Shenfu Injection on Resuscitation from General Anesthesia

ZHENG Chuan-dong, MIN Su Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing (400016)

Objective: To investigate the effect and the mechanism of Shenfu injection (SFI) on the resuscitation from general anesthesia. **Methods:** Forty patients who received selective abdominal surgery with general anesthesia for 3-4 hrs and ASA grade I - II were divided into two groups, the trial group and the control group, 20 patients in each group. After being sent into the postanesthesia care unit (PACU), the trial group was treated with intravenous dripping of SFI 1.0 ml/kg and the control group was treated with intravenous dripping of equal volume of normal saline. All patients were observed in double blindly manner, the self ventilation recovery time, extubation time, the time of leaving PACU and their Glasgow coma scale (GCS) were recorded and compared. 2 ml of peripheral venous blood were taken to determine the plasma β -endorphin (β -EP) content at the time points of before (T1), 5min (T2), 15min (T3) and 30 min (T4) after dripping. **Results:** The self ventilation recovery time, extubation time and time of leaving PACU in the trial group were all shorter than those in the control group ($P < 0.01$), the GCS in the trial group was better than that in the control group ($P < 0.01$). The plasma content of β -EP raised gradually along the recovering of patients consciousness, as compared with the content before dripping (T1), it showed insignificant difference at time point T2 but significant difference at T3 and T4 comparison at the corresponding time point showed that the content at T1 and T2 were similar in the two groups ($P > 0.05$), but at T3 and T4, the content was higher in the trial group than that in the control group respectively ($P < 0.01$). **Conclusion:** SFI could accelerate the resuscitation after general anesthesia, the mechanism may be related with its action in raising plasma β -EP level.

Key words Shenfu injection, general anesthesia, β -endorphin

呼吸中枢的功能^[1-2]。由于 β -内啡肽(beta-endorphin , β -EP)是反映应激状态的敏感指标 ,并能反映全身麻醉后意识的恢复情况。因此 ,本研究将参附注射液用于全身麻醉后的苏醒过程 ,观察其对全身麻醉的恢复以及血浆 β -EP 的影响。

资料与方法

1 临床资料 所选病例均为我院全身麻醉下行择期腹部手术患者 40 例 ,美国麻醉学家学会(ASA) I ~ II 级 ,术前心、肺、肝、肾功能正常 ,无水、电解质、酸碱平衡失调 ,全身麻醉时间为 3 ~ 4h ,入麻醉恢复室时无自主呼吸或自主呼吸微弱 ,无咳嗽、吞咽反射 ,无呼唤反应。通过抽签的方法将 40 例患者随机分成试验组和对照组 ,每组 20 例。其中试验组男 12 例 ,女 8 例 ;年龄 18 ~ 65 岁 ,平均(37.3 \pm 13.0)岁 ;体重(59.6 \pm 5.0)kg ,手术包括胃大部切除术 11 例、胆肠吻合术 3 例、结肠癌根治术 6 例 ,术中液体出量(包括尿量、出血量) (1502.0 \pm 255.5)ml ,入量(1755.0 \pm 322.0)ml。对照组男 11 例 ,女 9 例 ,年龄 19 ~ 60 岁 ,平均(38.7 \pm 15.4)岁 ;体重(58.4 \pm 4.7)kg ;手术包括胃大部切除术 12 例、胆肠吻合术 4 例、结肠癌根治术 4 例 ,术中液体出量(1359.5 \pm 345.3)ml ,入量(1542.5 \pm 444.0)ml。两组临床资料经统计学处理差异无显著性($P > 0.05$)。

2 麻醉方式 (1)术前用药 阿托品 0.5mg、安定 10mg 肌肉注射。(2)麻醉诱导 :咪唑安定 0.1mg/kg、芬太尼 4 μ g/kg、维库溴铵 0.1mg/kg ,气管插管后行间歇正压通气 :呼吸频率 14 次/min ,潮气量 8 ~ 10ml/kg。(3)麻醉维持 :异丙酚 4ml \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹ 静脉泵输注 ,视麻醉深度、肌松情况分次静脉推注芬太尼、维库溴铵 ,间断吸入异氟醚维持术中麻醉。

3 参附注射液给药方法 受试对象术毕即送入麻醉恢复室 ,持续监测心电图、血压、脉搏、血氧饱和度(SpO₂)以及咳嗽、吞咽反射、呼唤反应、肌张力 ,并按以下方法对各组受试对象用药 :试验组 :参附注射液(雅安三九药业有限公司生产 ,由红参、黑附片的提取物组成 ,其中含人参皂甙 > 0.8 mg/ml、乌头碱 < 0.1 mg/ml ,1ml 注射液相当于生药 红参 0.1g ,黑附片 0.2g ,批号为 011201)1.0ml/kg 体重加生理盐水共 100ml 静脉滴注 ;对照组 :静脉滴注生理盐水 100ml。各组用药均于 5min 滴完。各组患者在恢复室期间均不使用催醒药。

4 观察指标与方法 采用双盲原则 ,观察并记录用药后各患者自主通气恢复时间、拔管时间、离室时间

及格拉斯哥(glasgow coma scale , GCS)评分情况 ,具体方法如下 (1)自主通气恢复时间 :自主呼吸恢复 ,在脱离呼吸机和氧气的情况下 ,维持 SpO₂ 在 90 % 以上而无下滑趋势。(2)拔管时间 :SpO₂ 在 90 % 以上 ,吞咽、气管反射恢复 ,四连串刺激试验(train of four test , TOF)在 75 % 以上 ,握手有力 ,有呼唤反应 ,此时可拔除气管导管。(3)离室时间 :患者拔管之后 ,恢复咳嗽反射 ,能自行保持呼吸道通畅、旋转头位、清除呕吐物 ,呼吸平静而无困难 ;血液动力学指标稳定 ;TOF 达 100 % ,握手有力 ,神志清醒 ,在需要帮助时能呼唤护士 ,行 Steward 评分^[3]达 6 分 ,此时可将患者送离麻醉恢复室。(4)意识恢复情况—GCS 评分 :用药后 30min 根据患者的睁眼、语言回答、运动反应对全身麻醉苏醒的意识恢复情况进行 GCS 评分(参见表 1) ,积分 15 分为意识恢复正常。

表 1 GCS 评分表

指令内容	反应情况	积分
睁眼 (Eyeopening)	自动睁眼	4
	呼叫能睁眼	3
	疼痛刺激睁眼	2
	不能睁眼	1
语言回答 (Verbal response)	回答切题	5
	回答不切题	4
	回答错误	3
	只能发音	2
	不能发音	1
运动反应 (Motor response)	按指示运动	6
	对疼痛能定位	5
	对疼痛能逃避	4
	刺激后四肢屈曲	3
	刺激后四肢强直	2
	对刺激无反应	1

5 β -EP 的测定 两组患者进入麻醉恢复室后 ,分别于用药前、用药后 5、15、30min 抽取外周静脉血 2ml 加入含肝素(每毫升全血加 10 μ l 肝素)和抑肽酶(每毫升全血加 500U)的试管中 ,迅速低温离心 ,取血浆于 - 20 $^{\circ}$ C 保存待测。采用放射免疫法测定血浆 β -EP 所用试剂由第二军医大学神经生物学教研室提供 ,用 DFM-96 型 10 管放射免疫 γ 计数器自动定量分析测定。

6 统计学分析 所得数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,采用 SPSS 10.0 软件进行统计学处理 ,视不同情况作 t 检验或 F 检验和行 \times 列表 χ^2 检验。

结 果

1 参附注射液对全身麻醉苏醒的影响 见表 2。用药后试验组的自主通气恢复时间、拔管时间及离室

时间均较对照组分别缩短了 40%、33%、17% ,其差异均有显著性($P<0.01$)。

表 2 参附注射液对全身麻醉苏醒的影响 (min, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	通气恢复时间	拔管时间	离室时间
试验	20	11.50 \pm 3.24 [*]	19.30 \pm 3.36 [*]	73.10 \pm 12.46 [*]
对照	20	19.05 \pm 3.98	28.90 \pm 5.47	88.45 \pm 16.11

注:与对照组比较,^{*} $P<0.01$

2 用药前后 GCS 评分情况比较 用药前两组患者 GCS 评分均为 15 分,用药后 30min GCS 评分,试验组有 16 例(80%)达 15 分,2 例 14 分,2 例 13 分;对照组有 4 例(20%)达 15 分,8 例 14 分,6 例 13 分,2 例 12 分,两者之间的差异有显著性($P<0.01$)。

3 两组各时间点血浆 β -EP 测定结果 见表 3。用药前、用药后 5min 血浆 β -EP 值两组间的差异无显著性($P>0.05$),而在用药后 15、30min,试验组明显高于对照组,其差异有显著性($P<0.01$);各组内用药前与用药后血浆 β -EP 比较,两组均于用药 5min 后表现出逐渐升高的趋势,且与用药前差异有显著性($P<0.01$)。

表 3 参附注射液对血浆 β -EP 的影响 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β -EP			
		用药前	用药后 5min	15min	30min
试验	20	182.30 \pm 14.55	191.90 \pm 15.57	254.05 \pm 20.12 [*] Δ	292.95 \pm 12.70 [*] Δ
对照	20	180.10 \pm 10.87	188.85 \pm 12.08	220.60 \pm 15.44 ^{Δ}	262.05 \pm 20.01 ^{Δ}

注:与对照组同期比较,^{*} $P<0.01$;与本组用药前比较, ^{Δ} $P<0.01$

两组患者在观察期间生命体征平稳,苏醒之后无再入睡病例,且未见其他明显副反应。

讨 论

自 1975 年 Hughes 发现脑啡肽以来,多年的研究表明内阿片肽的生理功能极为广泛,几乎涉及人体所有的生理活动。 β -EP 可通过抑制中枢多巴胺能神经使大脑皮层产生兴奋性脑电变化^[4,5],使处于睡眠状态者上呼吸道顺应性降低^[6],从而产生促进苏醒的作用。

参附注射液升高血浆 β -EP 加速全麻患者苏醒可能与其 β -受体激动作用有关,其所含消旋去甲基乌药碱为 β -肾上腺素能受体激动剂,对 β -肾上腺素能受体的亲和力与异丙肾上腺素相似,可增加细胞内 cAMP 的水平或抑制 cAMP 降解。而且,研究表明参附注射液对 ATP 酶的抑制作用比将人参皂甙和附子总生物碱按含量比例混合后的抑制作用显著增强^[1]。研究表明 β -受体抑制剂如普萘洛尔减少 β -EP 的分泌^[7],而 β -受体激动剂如异丙肾上腺素促进 β -EP 的分泌^[8],这种效应由 cAMP 介导; β -肾上腺素能受体活化使合成 β -EP 的垂体神经细胞内 cAMP 浓度增高,从而诱导垂体神经细胞合成和分泌 β -EP^[9],同时 β -EP 对细胞内

cAMP 的浓度进行负反馈调节^[10]。

本研究结果表明,参附注射液用于全身麻醉苏醒过程,使试验组的自主通气恢复时间、拔管时间以及离室时间较对照组缩短,促进了全身麻醉后患者意识的恢复。而且,根据实验结果可以看出,从自主通气恢复至离开麻醉恢复室的一段时间内即用药后 15min 及以后,试验组血浆 β -EP 较用药前升高了 67.75~110.65ng/L,而对照组同期血浆 β -EP 只升高了 40.50~82.05ng/L,试验组升高的幅度明显高于对照组。因此,参附注射液加速全身麻醉苏醒的机制可能与其升高血浆 β -EP 的作用有关。

参 考 文 献

- 1 沈映君主编. 中药药理学. 北京:人民卫生出版社,2000:515—524.
- 2 关宿东,葛 敏. 参附注射液抗膈肌疲劳的实验研究. 中国中西医结合杂志 2000 20(5):359—361.
- 3 刘俊杰,赵 俊主编. 现代麻醉学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1998:423.
- 4 Kumano H, Horie H, Kuboki T, et al. EEG-driven photic stimulation effect on plasma cortisol and beta-endorphin. Appl Psychophysiol Biofeedback 1997 22(3):193—208.
- 5 Giannuario A, Pieretti S, Luzi M, et al. Subchronic treatment with fragments of beta-endorphin prevents electroencephalographic seizures and behavioral alterations induced by centrally administered beta-endorphin in the rabbit. J Pharmacol Exp Ther 1994 268(2):1040—1050.
- 6 Meurice JC, Marc I, Series F. Effects of naloxone on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. Thorax 1996 51(8):851—852.
- 7 Kjaer A, Knigge U, Bach FW, et al. Stress-induced secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides in rats: relative importance of the anterior and intermediate pituitary lobes. Neuroendocrinology 1995 61(2):167—172.
- 8 Kavelaars A, Ballieux RE, Heijnen CJ. In vitro beta-adrenergic stimulation of lymphocytes induces the release of immunoreactive beta-endorphin. Endocrinology 1990 126(6):3028—3032.
- 9 De A, Boyadjieva NI, Sarka DK. Effects of ethanol on alpha-adrenergic and beta-adrenergic agonist-stimulated beta-endorphin release and cAMP production in hypothalamic cells in primary cultures. Alcohol Clin Exp Res 1999 23(1):46—51.
- 10 Kavelaars A, Ballieux RE, Heijnen CJ. Differential effects of beta-endorphin on cAMP levels in human peripheral blood mononuclear cells. Brain Behav Immun 1990 4(3):171—179.