

文章编号 1006-8147(2015)03-0220-03

论 著

# 丙泊酚和瑞芬太尼联合应用对兔小肠系膜微循环的影响

张 杨<sup>1</sup>, 于泳浩<sup>2</sup>

(1. 天津医科大学第四中心临床学院麻醉科, 天津 300140; 2. 天津医科大学总医院麻醉科, 天津 300052)

**摘要** 目的: 探讨丙泊酚和瑞芬太尼联合应用对兔小肠系膜微循环的影响。方法: 将 30 只新西兰大白兔随机分为对照组(C 组), 丙泊酚组(P 组), 丙泊酚联合瑞芬太尼组(P+R 组), 每组 10 只。建立兔全麻模型后, C 组持续泵入生理盐水, P 组静脉持续泵入丙泊酚, P+R 组静脉持续泵入瑞芬太尼和丙泊酚, 分别记录 3 组给药前及给药 0.5 h 后新西兰大白兔的心率(HR)、平均动脉压(MAP), 采用旁流暗视野技术测定新西兰大白兔小肠系膜微循环总血管密度(TVD)、灌注血管密度(PVD)、灌注血管比例(PPV)、微血管流动指数(MFI)。结果: 与 C 组相比, 给药后 P 组 HR 减慢, MAP 轻度下降, 微循环血流明显增加, TVD、PVD、PPV、MFI 均有所增加, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。与 C 组相比, 给药后 P+R 组 HR 减慢, MAP 显著下降, 微循环血流明显减少, 且差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论: 丙泊酚对兔小肠系膜微循环有改善作用, 丙泊酚和瑞芬太尼联合应用对兔小肠系膜微循环有抑制作用。

**关键词** 丙泊酚; 瑞芬太尼; 兔; 微循环

中图分类号 R614

文献标志码 A

## Effect of propofol combined with remifentanyl on rabbit mesenteric microcirculation of rabbit

ZHANG Yang<sup>1</sup>, YU Yong-hao<sup>2</sup>

(1. Department of Anesthesiology, The Fourth Central Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300140, China; 2. Department of Anesthesiology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effects of combination of propofol and remifentanyl on mesenteric microcirculation in rabbits. **Methods:** Thirty New Zealand white rabbits were randomly divided into control group (group C), propofol group (P group) and propofol-remifentanyl combination group (P+R group) with 10 rabbits in each group. Animal model was established given general anesthesia and 0.9% normal saline solution was infused in C group while propofol was infused in P group. Propofol combined with remifentanyl administrated in P+R group. Multiple parameters of the rabbits in 3 groups were recorded before and half an hour after the administration of drugs, including heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), total vessel density (TVD) of mesenteric microcirculation by sidestream dark-field (SDF) technique, perfused vessel density (PVD), proportion of perfused vessels (PPV) and microvascular flow index (MFI). **Results:** Compared with group C, after administration of propofol (P group), HR in the group dropped, MAP decreased slightly, and blood flow of microcirculation increased significantly ( $P<0.05$ ). In P+R group, HR and MAP decreased significantly with reduced blood flow in microcirculation, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). No significant change of microcirculation parameters was found before and after normal saline solution administration in Group C. The microcirculation was enhanced after propofol infusion in the P group ( $P<0.05$ ). After the administration of propofol and remifentanyl, microcirculation for P+R group was significantly inhibited ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Propofol improves mesenteric circulation while a combination of propofol and remifentanyl inhibits mesenteric microcirculation in rabbit model.

**Key words** propofol; remifentanyl; rabbit; microcirculation

微循环障碍是许多疾病的病理生理基础, 在疾病的发生发展与转归中起着重要作用。微循环由微动脉、毛细血管和毛细血管后微静脉组成, 主要负责精细组织血流灌注的调节<sup>[1]</sup>。近年来, 全麻状态下静脉麻醉药物对于微循环的影响逐渐受到重视。旁流暗视野技术(SDF)<sup>[2]</sup>作为一种新型的观察微循环的方法, 具有操作简便、分析准确等多种特点。本研究采取旁流暗视野技术观察丙泊酚和瑞芬太尼联合

应用对于兔小肠系膜微循环的影响, 为临床麻醉工作提供一定的指导, 让患者术后得到更好的转归。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 一级健康纯种新西兰大白兔 30 只, 雌雄不限, 兔龄 120~150 d, 体质量 1.8~2.2 kg, 清洁级, 由山东大学医学院动物实验中心提供, 单笼饲养。

1.1.2 试剂及仪器 乳酸林格氏液(批号: 9L90F3, 中国大冢制药), 利多卡因(批号: H37022839, 山东华

作者简介 张杨(1982-), 男, 主治医师, 硕士在读, 研究方向: 临床麻醉; 通信作者: 于泳浩, E-mail: yuyonghao@126.com。

鲁制药有限公司),丙泊酚(批号:X13051A,阿斯利康制药有限公司),瑞芬太尼(批号:090511,宜昌人福药业),咪唑安定(批号:20090812,江苏恩华药业),阿曲库铵(批号:09072521,上海恒瑞医药),心电监护仪(Bene-View T5,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),动物呼吸机(DHX-150,上海嘉鹏科技有限公司),Graseby3500 微量注射泵(Graseby 公司,英国),旁流暗视野成像仪(side-stream dark field imaging, SDF; LH-SDF-1, 徐州利华电子科技有限公司,中国)。

## 1.2 方法

**1.2.1 动物模型的建立** 实验兔在室温 25℃、相对湿度 40%的实验环境中安静适应 40 min 后,开放一侧耳缘静脉接乳酸林格氏液,按禁食及生理需要量以 5 mL/(kg·h) 的速度静滴。自开放静脉处注射 25%乌拉坦 4 mL/kg,待兔麻醉后,将其仰卧固定于兔台上,暴露颈部,用 1%利多卡因 0.5 mL 进行渗透麻醉后,分离气管及左侧颈总动脉,行气管造口术,插入婴儿 20F 气管导管并固定,保留自主呼吸,吸氧 3 L/min。左侧颈总动脉明视下穿刺,留置导管,成功后连接生物压力转换器并与心电监护仪相连,持续监测有创动脉血压和心率。腹部用 1%利多卡因 0.5 mL 进行渗透麻醉后,开腹牵拉出小肠。

**1.2.2 麻醉方法** 静脉注射咪唑安定 0.08 mg/kg,阿曲库铵 0.6 mg/kg,诱导麻醉,接动物呼吸机,呼吸频率 35~50 次/min,潮气量 30~50 mL,吸呼比为 1:2。实验过程中维持兔肛温 39~39.5℃。

**1.2.3 分组及观察指标** 将 30 只新西兰大白兔按随机原则分为 3 组:对照组(N 组,  $n=10$ ),丙泊酚组(P 组,  $n=10$ ) 和瑞芬太尼加丙泊酚组(P+R 组,  $n=10$ )。在生命体征稳定后开始给予药物,3 组均采用

Graseby3500 微量注射泵经家兔耳缘静脉持续输注。P 组用丙泊酚 6 mg/(kg·h) 的速度持续泵入, P+R 组用瑞芬太尼以 0.25  $\mu$ g/(kg·min) 和丙泊酚 6 mg/(kg·h) 的速度持续泵入。3 组均持续泵注药物 30 min。同步持续监测给药前与给药 30 min 后实验兔心率(HR)、平均动脉压(MAP)、微循环总血管密度(TVD)、灌注血管密度(PVD)、灌注血管比例(PPV)、微血管流动指数(MFI)的数值变化。

**1.2.4 小肠系膜微循环的监测** 采用旁流暗视野成像仪器进行图像采集,对 3 组兔子给药前和给药后 0.5 h 分别测定小肠系膜微循环,每次监测 3 个位置,取平均值。利用 AVA3.0 软件进行图像分析,以小肠系膜微血管(管径 $\leq 25 \mu$ m)的 TVD、PVD、PPV 及 MFI 指标对肠系膜微循环进行评价。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 15.0 统计软件进行分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。组内比较采用  $t$  检验,组间比较采用方差分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 动物一般情况** 3 组新西兰大白兔给药前的 MAP 和 HR 组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 3 组新西兰大白兔给药前后的血流动力学变化** 与 C 组比较, P 组和 P+R 组给药后比给药前 HR 减慢, MAP 下降( $P<0.05$ )。P 组和 P+R 组相比给药后 HR 和 MAP 变化无统计学差异( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.3 3 组新西兰大白兔给药前后小肠系膜微循环指标的比较** P 组给药后相比给药前 TVD、PVD、PPV、MFI 有增加( $P<0.05$ ),使用丙泊酚后微循环有改善。P+R 组给药后相比给药前 TVD、PVD、PPV、MFI 有减少( $P<0.05$ ),联合使用瑞芬太尼和丙泊酚后微循环受到抑制。给药后 P+R 组相比 P 组 TVD、PVD、PPV、MFI 有减少( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 动物给药前后 HR 及 MAP 变化 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 1 The change of HR and MAP before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

指标	C 组		P 组		P+R 组	
	给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后
HR/(次/min)	257.3 $\pm$ 10.2	260.1 $\pm$ 10.6	270.8 $\pm$ 11.7	263.8 $\pm$ 9.8	267.4 $\pm$ 12.0	256.2 $\pm$ 11.5
MAP/(mmHg)	96.6 $\pm$ 6.4	95.3 $\pm$ 7.6	94.3 $\pm$ 6.7	86.1 $\pm$ 4.9	97.5 $\pm$ 6.6	88.5 $\pm$ 7.2

表 2 给药前后肠系膜微循环指标 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab 2 The microcirculation indexes of mesenteric before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

指标	C 组		P 组		P+R 组	
	给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后
TVD/(mm/mm <sup>2</sup> )	19.87 $\pm$ 1.11	19.94 $\pm$ 1.09	19.17 $\pm$ 1.426	21.00 $\pm$ 0.79 <sup>a</sup>	19.27 $\pm$ 1.38	17.70 $\pm$ 0.88 <sup>ab</sup>
PVD/(mm/mm <sup>2</sup> )	19.75 $\pm$ 1.07	19.76 $\pm$ 0.97	19.03 $\pm$ 1.20	20.91 $\pm$ 0.82 <sup>a</sup>	19.21 $\pm$ 1.39	16.87 $\pm$ 0.67 <sup>ab</sup>
PPV/%	99.30 $\pm$ 1.25	99.00 $\pm$ 1.41	97.85 $\pm$ 0.43	99.70 $\pm$ 0.67 <sup>a</sup>	99.50 $\pm$ 0.85	95.00 $\pm$ 3.30 <sup>ab</sup>
MFI/AU	2.70 $\pm$ 0.48	2.80 $\pm$ 0.42	2.81 $\pm$ 0.15	2.90 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>	2.80 $\pm$ 0.42	2.2 $\pm$ 0.40 <sup>ab</sup>

与 C 组比较 <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与 P 组比较 <sup>b</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

丙泊酚和瑞芬太尼是临床麻醉工作中常用的两种静脉药物,对于维持患者术中镇静、镇痛具有重要的作用,特别是对于缩短术后复苏拔管的时间起到了里程碑式的影响。但是它们对于微循环的影响也越来越受到广泛的重视。麻醉医生现今不再只单单关注于术中患者的生命体征的维持,也开始更多地注重于患者围术期的管理,尤其是患者预后的各种指标。镇静和机械通气可以使患者微循环障碍和组织缺氧得到改善<sup>[3]</sup>。如何让患者更快更好地康复,降低患者的死亡率、减少围术期并发症的出现从而减少患者的住院天数和医疗费用已经成为临床麻醉工作的热点和难点。微循环障碍是许多疾病的病理生理过程中的关键环节,能否改善患者的微循环状态可以作为评价一种药物或疗法的疗效的重要指标<sup>[4]</sup>。旁流暗视野技术具有连续、动态、实时、直接等多种优点,国外已有许多应用旁流暗视野技术观察微循环的报道。

研究显示,丙泊酚对于血流动力学有明显的影 响,可显著降低静脉回流和血管张力,影响心肌收缩力从而导致低血压<sup>[5]</sup>。Jung 等<sup>[6]</sup>用 SDF 法观察 ICU 患者在长时间使用丙泊酚时舌下黏膜微循环变化,发现对于血流动力学稳定的重症监护患者,不会出现微循环的损害。丙泊酚通过抑制  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶及  $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ -ATP 酶活性<sup>[7]</sup>,可以维持细胞内钙离子的水平,减轻钙超载产生的细胞损伤。本研究发现持续泵入药物后,P 组兔的小肠系膜微循环相对于 C 组有了改善,而 P+R 组新西兰大白兔的小肠系膜微循环则受到了明显的抑制。Kemmochi 等<sup>[8]</sup>在对兔的实验研究中发现,瑞芬太尼不是主要通过降低 MAP 来减少血流,而是直接抑制下颌骨和舌黏膜微循环的血流。Degoute 等<sup>[9]</sup>报道丙泊酚复合 0.2~0.5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 瑞芬太尼在成人中耳整复手术中,会使中耳的微循环调节能力受到抑制,局部黏膜微循环的血流量显著减少,术野更加清晰,可以缩短手术以

及麻醉的时间。本研究采用旁流暗视野监测仪,直接监测兔小肠系膜微循环血流变化,观察组织氧合在微血管水平的情况。研究中和 C 组比较,P 组的 TVD、PVD、PPV、MFI 水平都有所升高,说明丙泊酚有改善微循环的作用,而 P+R 组 TVD、PVD、PPV、MFI 水平降低,说明瑞芬太尼对微循环有抑制作用。

综上,微循环在疾病的发展和转归中起着至关重要的作用,很多药物均能对其产生影响,丙泊酚除具有麻醉作用外,还可以扩张微血管、保护微循环、阻止炎症进展和微循环损伤;而瑞芬太尼在降低血压的同时能直接抑制小肠系膜微循环,明显减少微循环的血流。我们在临床麻醉工作中要注意使用的时机,对于危重病人要谨慎使用。

#### 参考文献:

- [1] Pittman R N. Oxygen transport in the microcirculation and its regulation[J]. *Microcirculation*, 2013, 20(2): 117
- [2] Bezemer R, Bartels S A, Bakker J, et al. Clinical review: Clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill – where do we stand[J]. *Crit Care*, 2012, 16(3): 224
- [3] Hernandez G, Bruhn A, Castro R, et al. The holistic view on perfusion monitoring in septic shock[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18(3): 280
- [4] 颜默磊,严静.多巴胺和去甲肾上腺素对脓毒性休克患者微循环的影响[J].*中国临床药理学与治疗学*, 2013, 18(5): 565
- [5] Koch M, De Backer D, Vincent J L, et al. Effects of propofol on human microcirculation[J]. *Br J Anaesth*, 2008, 101(4): 473
- [6] Jung C, Rodiger C, Lauten A, et al. Long-term therapy with propofol has no impact on microcirculation in medicalintensive care patients [J]. *Med Klin (Munich)*, 2009, 104(5): 334
- [7] Chen H I, Hsieh N K, Kao S J, et al. Protective effects of propofol on acute lung injury induced by oleic acid in conscious rats[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(4): 1214
- [8] Kemmochi M, Ichinohe T, Kaneko Y. Remifentanil decreases mandibular bone marrow blood flow during propofol or sevoflurane anesthesia in rabbits[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67(6): 1245
- [9] Degoute C S, Ray M J, Manchon M, et al. Remifentanil and controlled hypotension; comparison with nitroprusside or esmolol during tympanoplasty[J]. *Can J Anaesth*, 2001, 48(1): 20

(2014-10-20 收稿)