

中医体质分型对全麻诱导时七氟醚MAC值的影响

王海燕, 王文军, 秦凯

(广东省中医院麻醉科, 广东 广州 510120)

摘要 目的:探讨气管插管全麻诱导时,在常见的四种中医体质分型患者中,吸入七氟醚使意识消失的最低肺泡有效浓度的半数有效浓度(EC_{50})的差异。方法:研究纳入80例拟择期行气管插管全麻手术患者,根据《中医体质分类与判定》标准分为平和质(A组)、血瘀质(B组)、阴虚质(C组)、阳虚质(D组)共四组,每组20例。以吸入麻醉药七氟醚诱导麻醉,使患者意识消失,设定起始七氟醚的呼气末浓度为1.72%,并计算出5个阶梯的七氟醚呼吸末浓度值,分别为0.84%、1.21%、1.72%、2.45%和3.50%,最终用序贯法测定患者意识消失时七氟醚最低肺泡浓度的 EC_{50} 。结果:四组病人意识消失时七氟醚 EC_{50} 及对应的95%可信区间(CI)分别是:A组 EC_{50} 为2.37%(95%CI:1.97%~2.85%);B组 EC_{50} 为2.21%(95%CI:1.88%~2.58%);C组 EC_{50} 为2.83%(95%CI:2.63%~3.03%);D组 EC_{50} 为1.85%(95%CI:1.57%~2.18%)。结论:七氟醚最低肺泡有效浓度在不同中医体质患者中的存在一定差异性,阳虚患者七氟醚 EC_{50} 比阴虚患者明显降低。

关键词 中医体质分型;七氟醚;最低肺泡有效浓度;序贯法

中图分类号:R614.2+1 文献标识码:A 文章编号:2095-9664(2024)02-0036-05

Influence of traditional Chinese medicine constitution classification on MAC of sevoflurane during induction of general anesthesia

WANG Haiyan, WANG Wenjun, QIN Kai

(Department of Anesthesia, Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong, China)

Corresponding author: QIN Kai, Email: 13434213400@163.com

Abstract Objective: To investigate the difference of the minimum alveolar concentration (MAC) EC_{50} of consciousness loss induced by inhalation of sevoflurane in patients with four common TCM constitution types during induction of tracheal intubation and general anesthesia. **Methods:** 80 patients who planned to undergo endotracheal intubation operation under general anesthesia were included in this study. According to the classification and judgment of Physique of Traditional Chinese Medicine, they were divided into four groups: Balanced constitution (Group A), blood stasis constitution (group B), Yin-deficiency constitution (group C) and yang-deficiency constitution (group D), with 20 cases in each group. The inhalation anesthetic sevoflurane was used to induce anesthesia and make the patient lose consciousness. The initial end-respiratory concentration of sevoflurane was set at 1.72%. The concentrations of sevoflurane at the end of respiratory were calculated in 5 steps, which were 0.84%, 1.21%, 1.72%, 2.45% and 3.50%, respectively. Finally, the EC_{50} of the lowest alveolar concentration of sevoflurane was measured by sequential method. **Results:** The EC_{50} of sevoflurane and corresponding 95% confidence intervals (CI) was 2.37% in group A (95%CI: 1.97%–2.85%). EC_{50} in group B was 2.21% (95%CI: 1.88%–2.58%), and EC_{50} in group C was 2.83% (95%CI: 2.63%–3.03%). The EC_{50} of group D was 1.85% (95%CI: 1.57%–2.18%). **Conclusion:** The MAC of sevoflurane was different in patients with different TCM constitution. The EC_{50} of sevoflurane in patients with Yang-deficiency was significantly lower than that in patients with Yin-deficiency.

Key words TCM constitution classification; sevoflurane; minimum alveolar effective concentration; sequential method

DOI:10.3969/j.issn.2095-9664.2024.02.07

基金项目:广东省中医药局科研项目(20211164)

通讯作者:秦凯, Email: 13434213400@163.com

七氟醚麻醉具有诱导快、维持稳定、组织摄取少、可完全快速苏醒等特点,对肝肾功能影响小,且对再灌注损伤及心缺血有一定的保护作用,因而在临床上广泛使用^[1]。最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)是评价吸入麻醉药效强度的重要指标,在临床情况下受温度、酸碱情况、测量方法、麻醉时间等多种因素影响^[2]。研究表明,七氟醚MAC值与患者种族、年龄、肥胖程度、血压、及配伍镇痛药的种类用量等相关,存在明显个体差异^[3-5]。通过对七氟醚药效和药代动力学的研究指导临床个体化用药是目前研究的热点。

体质指人的先天禀赋(含遗传)和后天生活相融合而形成的相对稳定但又存在可变性的身心整体状态,体现于人的形态、结构、功能、心性、伦理和环境适应力等方面。关于体质的判定,目前应用最广的由中华中医药学会2009年发布的第一部指导和规范中医体质研究及应用的文件:《中医体质分类与判定》标准,它将人体大致分为:平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质9种^[6]。过去有关于静脉麻醉药在不同中医体质患者中的药效动力学的研究^[7],结果提示存在统计学差异。受此启发,我们考虑通过中医辨证理论和体质学说进行综合评价和诊断,在麻醉深度指数(narcotrend index, NI)监测下,观察全麻诱导时不同中医体质分型患者对吸入七氟醚意识消失时MAC值的影响,以确定不同体质患者全麻诱导时七氟醚的合理用药剂量,为临床麻醉中的个体化用药提供参考,探讨中医辨证论治和体质理论在现代临床麻醉中应用的前景。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究已通过广东省中医院伦理委员会审查(批件号:BF2021-135-01),并在中国临床试验中心登记备案(注册号:ChiCTR2200065066)。选取广东省中医院择期行气管插管全麻手术的患者80例,男女不限,年龄30~60岁,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级I~II级,体质量指数(body mass index, BMI)20~25 kg/m²,无重要脏器功能障碍,术前检查血常规、肝、肾功能正常,未长期服用镇静催眠类或阿片类药物,无神经系统疾病及精神病史,无长期酗酒抽烟史,无困难气道和听力障碍。对研究药物过敏的

患者、孕妇或哺乳期患者、有交流障碍不能配合者排除在外。根据《中医体质分类与判定》标准将患者分为平和质(A组)、血瘀质(B组)、阴虚质(C组)、阳虚质(D组)共4组,每组20例。

1.2 实验方法

受试者均不使用术前药物,常规禁饮禁食。术前嘱患者对口令作睁眼反应。入室开放外周静脉,补液给予乳酸钠林格氏液。静卧5分钟后记录各项基础值,监测心电图(ECG)、血压(BP)、血氧饱和度(SpO₂)及七氟醚的呼吸末浓度。同时应用Narcotrend麻醉深度监测仪测量NI。麻醉机排空储气囊,调整氧气流量为6 L/min,七氟醚挥发罐刻度旋至6%,预充呼吸回路1 min。充气期间指导患者尽可能的行肺活量呼吸(vital capacity breath, VCB)。行2~3次呼吸之后,将预充好的呼吸回路上的面罩扣紧在患者面部,嘱其继续以VCB通气。应用上下序贯法,以1.72%为起始浓度,公比 $r=0.7$,计算出5个阶梯的七氟醚呼吸末浓度值,分别为0.84%、1.21%、1.72%、2.45%和3.50%^[8]。达到目标值时,若当前患者意识消失(呼叫睁眼指令无反应,轻拍肩膀无反应,睫毛反射消失),则下一患者应用低一级浓度;如意识未消失,则下一患者应用高一级浓度。待患者意识消失后,静脉给予舒芬太尼0.4 μg/kg,顺式阿曲库铵0.2 mg/kg,3 min后行气管导管置入,整个过程维持NI在D₀₋₂(64~37)水平,即常规麻醉状态。操作过程均由同一麻醉医师完成。

1.3 EC₅₀及95%置信区间(95%CI)计算

记录各组受试者意识消失时七氟醚的呼吸末浓度,及目标靶浓度的有效和无效病例分布图。计算七氟醚意识消失时的EC₅₀及95%CI的公式如下:

$$\lg EC_{50} = \sum n \lg C / \sum n \quad (C \text{ 为呼吸末浓度})$$

lgEC₅₀的95%CI: (lgEC₅₀-1.96s_x, lgEC₅₀+1.96s_x), 取其反对数

其中 $s_x = d \sqrt{\sum P(1-P) / (n-1)}$, d是呼吸末浓度对数的差值, P是有效率

1.4 统计方法

数据采用SPASS 26.0统计软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 各组患者一般情况比较

四组患者的性别、年龄和体重指数差异均无统

统计学差异($P>0.05$),如表1。

表1 各组患者一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
A.平和质	20	42.6±13.6	23.8±4.9
B.血瘀质	20	45.8±12.4	23.2±5.2
C.阴虚质	20	43.9±14.1	22.7±3.8
D.阳虚质	20	44.7±12.9	24.2±4.7

2.2 各组患者七氟醚反应趋势图

四组患者(平和质组、血瘀质组、阴虚质组、阳虚质组)对目标靶浓度反应效果趋势分别如下,见图1~图4。

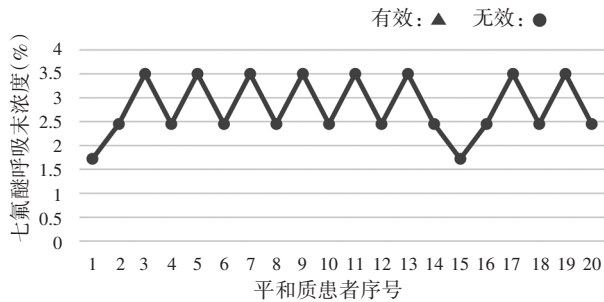


图1 平和质(A)组患者反应分布图

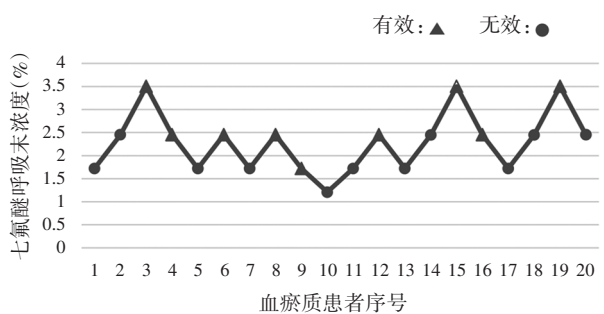


图2 血瘀质(B)组患者反应分布图

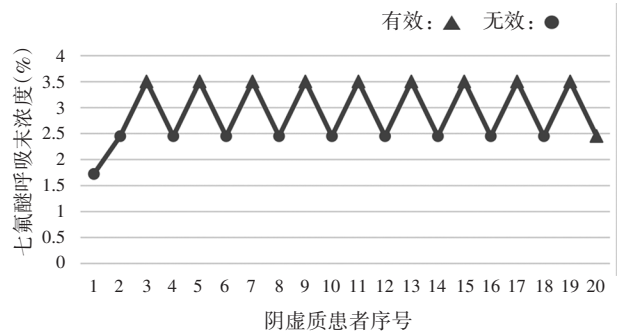


图3 阴虚质(C)组患者反应分布图

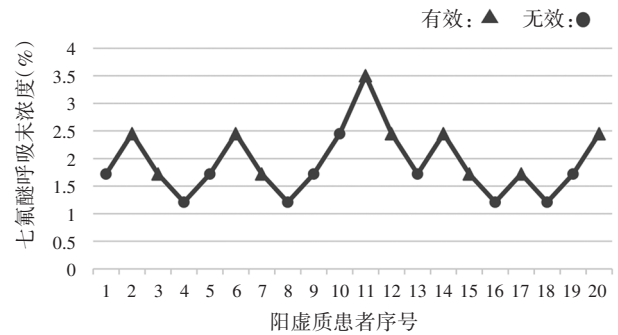


图4 阳虚质(D)组患者反应分布图

2.3 七氟醚使患者意识消失时的EC₅₀及其95%CI

通过计算得出四组患者七氟醚的EC₅₀及其对应95%CI分别为:A组EC₅₀为2.37%(95%CI:1.97%~2.85%);B组EC₅₀为2.21%(95%CI:1.88%~2.58%);C组EC₅₀为2.83%(95%CI:2.63%~3.03%);D组EC₅₀为1.85%(95%CI:1.57%~2.18%),见表2~表5。与A组相比,C组七氟醚的EC₅₀明显增高,D组七氟醚的EC₅₀明显降低,B组则与A组相近,居中。见表1~表4。

3 讨论

本研究为前瞻性、序贯设计、开放性的单中心临床研究,选取择期行气管插管全麻手术患者,术前根据中医体质类型的判断标准对其行体质判定,

表2 平和质(A)组七氟醚EC₅₀

呼吸末浓度(%)	lgC	有效	无效	合计	有效率(%)	n lgC	P(1-P)/(n-1)	lgEC ₅₀	EC ₅₀
3.5	0.544	5	0	5	100	2.72	0		
2.45	0.389	3	6	9	33	3.501	0.028		
1.72	0.236	1	4	5	20	1.18	0.04		
1.21	0.083	0	1	1	0	0.083	0		
0.84	-0.076	0	0	0	0	0	0		
合计		9	11	20		7.484	0.068	0.37	2.37

表3 血瘀质(B)组七氟醚EC₅₀

呼吸末浓度(%)	lgC	有效	无效	合计	有效率(%)	n lgC	P(1-P)/(n-1)	lgEC ₅₀	EC ₅₀
3.5	0.544	3	0	3	100	1.632	0		
2.45	0.389	5	4	9	56	3.501	0.031		
1.72	0.236	1	6	7	14	1.652	0.02		
1.21	0.083	0	1	1	0	0.083	0		
0.84	-0.076	0	0	0	0	0	0		
合计		9	11	20		6.868	0.051	0.34	2.21

表4 阴虚质(C)组七氟醚EC₅₀

呼吸末浓度(%)	lgC	有效	无效	合计	有效率(%)	n lgC	P(1-P)/(n-1)	lgEC ₅₀	EC ₅₀
3.5	0.544	9	0	9	100	4.896	0		
2.45	0.389	1	9	10	0	3.89	0.01		
1.72	0.236	0	1	1	0	0.236	0		
1.21	0.083	0	0	0	0	0	0		
0.84	-0.076	0	0	0	0	0	0		
合计		10	10	20		9.022	0.01	0.45	2.83

表5 阳虚质(D)组七氟醚EC₅₀

呼吸末浓度(%)	lgC	有效	无效	合计	有效率(%)	n lgC	P(1-P)/(n-1)	lgEC ₅₀	EC ₅₀
3.5	0.544	1	0	1	100	0.544	0		
2.45	0.389	5	1	6	83	2.334	0.028		
1.72	0.236	4	5	9	44	2.124	0.03		
1.21	0.083	0	4	4	0	0.332	0		
0.84	-0.076	0	0	0	0	0	0		
合计		10	10	20		5.334	0.058	0.26	1.85

纳入平和质(A组)、血瘀质(B组)、阴虚质(C组)、阳虚质(D组)四组患者,以A组为对照组,研究血瘀质、阴虚质和阳虚质患者吸入七氟醚全身麻醉意识消失时MAC值的影响,通过序贯法计算出EC₅₀以反映药物效能。研究结果提示:气虚质组七氟醚EC₅₀最低,麻醉效能最好;阴虚质组的EC₅₀最高,麻醉效能最差;平和质组和血瘀质组居中。

研究已证实不同体质分型存在某些疾病的易感性。比如痰湿质和湿热质属于高危体质,其发展为高血压病的风险比其他体质高^[9]。研究已证实患者血压会影响七氟醚MAC值,两者呈正相关^[10]。孙小琳^[11]等对比脾气虚与平和质患者术中丙泊酚靶控输注镇静效应的差异,结果显示:脾虚证患者起效时间延长,用量增加,但苏醒时间反而缩短。因此,综合各项研究结果表明七氟醚在不同体质患者中的药效差异也是有迹可循。

吸入性麻醉药经肺泡动脉入血,通过血脑屏障到达脑组织,阻断其突触传递功能,引起全身麻醉。其作用机制至今未明,Science将“一般麻醉剂如何发挥作用”列为125个科学前沿问题之一。最新的动物实验中^[12],通过在体光纤钙信号和脑电-肌电记录,发现多巴胺1受体(D1R)阳性神经元在七氟烷麻醉诱导期活性下降,在苏醒期活性增加。利用化学遗传学方法,特异性激活伏隔核D1R阳性神经元,小鼠对七氟烷麻醉的敏感性降低,七氟烷麻醉诱导延缓、但苏醒加快;抑制D1R神经元活性,其作用相反。多巴胺D1受体激活后通过腺苷酸环化酶(AC)通路,使环磷酸腺苷(cAMP)水平增高,激活蛋白激酶A(PKA),产生生物效应^[13]。一项基础研究表明^[14],相较正常大鼠,阳虚型大鼠的下丘脑cAMP/PKA/PhK/GP通路是抑制状态的。此通路为D1R神经元下游通路,抑制状态意味着D1R神经元得不到很好的激活,这就能解释阳虚型患

者对七氟醚麻醉的敏感性增高,诱导加快。同样,有关阴虚质和阳虚质对比研究^[15]中发现阴虚质血浆 cAMP 占优势:阳虚质血浆环磷酸鸟苷(cGMP)占优势。cAMP 和 cGMP 共存于细胞内,构成成对的双向调节系统,常起到拮抗作用。

生物群体普遍存在基因多态性,它是遗传基因与内、外环境因素相互作用的结果。中医体质形成的本质是基因差异表达的结果^[16],近年来,有学者对基因多态表达与中医辨证联系作了探索性研究,检测发现不同个体体内的活性物质水平存在显著差异,使其对药物的反应各不相同^[16]。另有研究指出阴虚和阳虚体质患者有数个基因表达完全相反的,其中包括 HM74(GPR109B)基因,阳虚者此基因较平和质、阴虚质患者表达明显上调,致 G 蛋白偶联受体增多,使游离的 G 蛋白和 cAMP 减少^[18]。因此,我们考虑几种中医体质患者由于基因表达多态性、下丘脑反馈调节等机制的影响,导致体内第二信使 cAMP、cGMP 等水平差异,介导 D1R/AC 通路的活化与否,从而影响对七氟醚麻醉的敏感性。

本研究探讨了传统中医体质辨证对麻醉药物七氟醚 EC₅₀ 的影响,从分子水平和基因多态性的角度作论证分析,结果表明七氟醚 MAC 在不同中医体质分型患者中存在明显差异。麻醉药物过量容易诱发低血压、循环抑制、或增加术后认知障碍等风险;麻醉过浅会导致术中知晓,对患者身心造成极大伤害。根据结果提示,临床应用中可适当调整不同体质患者的单位体重药物剂量,包括七氟醚、阿片类药物及丙泊酚等镇静镇痛药物用量,降低或提高药物的协同作用以达到适合的麻醉深度,实现个体化精准用药。这是传统中医辨证与现代医学个体化治疗的结合,为指导临床精准用药提供新思路。中医体质共有 9 种类型,由于人群的体质分布有偏颇,故只对常见的四种类型作分析探讨,这也本研究的不足之处。其他几种体质与七氟醚药效学的相关性有待进一步研究。

参考文献

- [1] 韩冲芳,贺建东,王晓鹏,等.七氟醚预处理联合后处理对大鼠心肌缺血-再灌注损伤的影响[J].临床麻醉学杂志,2015,31(6):592-596.
- [2] Mapleson WW. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 1996, 76(2): 179-185.
- [3] Tsuruta S, Satsumae T, Mizutani T, et al. Minimum alveolar concentrations of sevoflurane for maintaining

- bispectral index below 50 in children [J]. Paediatr Anaesth, 2011, 21(11): 1124-1127.
- [4] Zeidan A, Mazoit JX. Minimal alveolar concentration of sevoflurane for maintaining bispectral index below 50 in morbidly obese patients [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2013, 57(4): 474-479.
- [5] Eger EI 2nd. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration - awake [J]. Anesth Analg, 2001, 93(4): 947-953.
- [6] ZZYXH/T157-2009,《中医体质分类与判定》标准[S].
- [7] 秦凯,李宇国,李金峰,等.中医体质分型对丙泊酚靶控输注药效学的影响[J].实用医学杂志,2016,32(11):1868-1870.
- [8] 刘永峰,张伟山,刑祖民,等. Narcotrend 监测下右美托咪定对七氟醚 EC₅₀ 的影响[J]. 广东医学, 2012, 33(8): 1073-1075.
- [9] 周忠云,董玉江,蔚青.正常高值血压患者心血管危险因素和中医体质的相关性研究[J].湖南中医杂志, 2019, 35(5): 1-3.
- [10] 华璐,魏继承,姜鲜.七氟醚 MAC 影响因素研究进展[J].四川生理科学杂志,2013,35(4):178-181.
- [11] 孙小琳.脾虚证患者异丙酚靶控输注的药效学研究[D].广州:广州中医药大学,2010.
- [12] Bao WW, Xu W, Pan GJ, et al. Nucleus accumbens neurons expressing dopamine D1 receptors modulate states of consciousness in sevoflurane anesthesia[J]. Curr Biol, 2021, 31(9): 1893-1902.e5.
- [13] Lars H, Arvind K, Robert S, et al. Abundance compensates kinetics: Similar effect of dopamine signals on D1 and D2 receptor populations[J]. J Neurosci, 2020, 40(14): 2868-2881.
- [14] 于化新,马丹,刘旭东,等.下丘脑 cAMP/PKA/PhK/GP 通路在脾气虚食少腹胀中的作用研究[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(2):177-180.
- [15] 王琦,姚实林,董静,等.阳虚体质内分泌及免疫功能变化[J].中西医结合学报,2008,6(12):1226-1232.
- [16] 孙占东,刘嘉,曾庆琪.“基因-体质-疾病”关联模式下 4 种中医体质差异表达基因富集分析[J].中国中医药信息杂志,2018,25(9):91-95.
- [17] 陈鹏.基因多态性与中医辨证关系研究的回顾与思考[J].中国中西医结合杂志,2003,23(11):852-854.
- [18] 俞若熙.基于阴虚、阳虚体质基因表达的健康状态微观辨识研究[D].北京:北京中医药大学,2013:1-210.

(收稿日期:2023-11-24)

(本文编辑:张翔)