

## · 临床研究 ·

# 心脏外科手术中全身麻醉和体外循环对血浆内源性大麻素浓度的影响

王叔衡, 丁保纯, 李胜锦, 杨海涛, 温聪聪

**[摘要]:**目的 探讨心脏外科手术中异氟烷/舒芬太尼全身麻醉及体外循环(CPB)对血浆内源性大麻素花生四烯酸乙醇胺(ANA)浓度的影响。方法 选取2011年1月~2011年12月间于我院在全身麻醉及CPB下行心脏外科手术的14例住院患者为研究对象进行前瞻性研究。采用咪唑安定及舒芬太尼麻醉诱导,异氟烷及舒芬太尼麻醉维持。在以下5个时间段抽取患者血样:全身麻醉诱导前及诱导后、心脏外科手术开胸时、CPB过程中及结束后。采用高效液相色谱法-串联质谱法测量血浆ANA浓度。结果 ①在麻醉诱导后血浆ANA浓度明显降低,由清醒状态( $0.36 \pm 0.13$ ) ng/ml降至无意识状态( $0.25 \pm 0.10$ ) ng/ml ( $P < 0.01$ );在外科手术和CPB期间,ANA浓度始终明显低于麻醉诱导前水平( $P < 0.01$ )。②血浆ANA浓度在麻醉诱导前与患者体表面积呈正相关( $r = 0.45, P = 0.03$ );ANA浓度与CPB期间去甲肾上腺素最大使用剂量呈正相关( $r = 0.48, P = 0.03$ );ANA浓度与CPB结束后胰岛素最大使用量呈负相关( $r = -0.14, P = 0.04$ )。结论 全身麻醉后血浆ANA浓度明显减小,其原因可能与意识丧失后应激反应减小有关。血浆ANA浓度变化与一些临床参数有关。

**[关键词]:** 全身麻醉;体外循环;心脏外科手术;内源性大麻素

**[中图分类号]:** R654.1 **[文献标识码]:** A **[文章编号]:** 1672-1403(2012)03-0141-04

## The effect of general anaesthesia and cardiopulmonary bypass on concentrations of plasma endocannabinoid during cardiac procedure

Wang Shu-heng, Ding Bao-chun, Li Sheng-jin, Yang Hai-tao, Wen Cong-cong

Department of Anaesthesia, Huludao Center Hospital, Huludao 125001, China

**[Abstract]: Objective** Changes of plasma endocannabinoid arachidonyl ethanolamide (ANA) during cardiac surgery under general anaesthesia with isoflurane/sufentanil, and during cardiopulmonary bypass (CPB) were studied. **Methods** Fourteen patients undergoing cardiac surgery with CPB were studied. Midazolam and sufentanil were used for induction, and isoflurane and sufentanil for maintenance of general anaesthesia. Blood samples were drawn before and after induction of general anaesthesia, during surgery (sternotomy), during and post CPB. Endocannabinoid measurements were performed by HPLC-tandem mass spectrometry. **Results** 1. There was a significant decline in plasma ANA concentrations after induction of general anaesthesia ( $0.36 \pm 0.13$ ) vs ( $0.25 \pm 0.10$ ) ng/ml,  $P < 0.01$ , and it remained low level during CPB period (all  $P < 0.01$ ). 2. Preoperative ANA concentrations correlated positively with the body surface area of the patients ( $r = 0.45, P = 0.03$ ). ANA concentrations during CPB correlated positively with the maximum intraoperative dose of norepinephrine ( $r = 0.48, P = 0.03$ ), whereas ANA concentrations after CPB correlated negatively with the maximum dose of insulin ( $r = -0.14, P = 0.04$ ). **Conclusion** General anaesthesia with isoflurane reduces plasma ANA concentrations significantly. This may be a consequence of stress reduction after loss of consciousness. Changes in ANA concentrations are related to a number of clinical parameters.

**[Key words]:** General anaesthesia; Cardiopulmonary bypass; Cardiac procedures; Endocannabinoids

内源性大麻素系统(the endocannabinoid system, ECS)是一复杂、多效系统,包括大麻素受体,内源性大麻素及合成它们和使它们失活的蛋白<sup>[1]</sup>。已被肯定的内源性大麻素受体有两种,即1型(CB1)和2型(CB2)受体,两种受体广泛分布于机体各组织细胞,其中包括心肌细胞<sup>[2]</sup>。花生四烯酸

乙醇胺(anandamide, ANA)是体内最重要的内源性大麻素之一,ANA主要通过激活CB1受体发挥其效应<sup>[1]</sup>。ANA参与机体内许多生理和病理生理过程,包括调节糖和脂肪代谢过程、动脉压力及心肌收缩力的调节<sup>[3-6]</sup>。在外科手术期间,不同麻醉用药方法能以不同方式调节血浆ANA浓度<sup>[7]</sup>。本研究旨在探讨在心脏外科手术中异氟烷/舒芬太尼全身麻醉及体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)对血浆

ANA 浓度的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 选取 2011 年 1 月~2011 年 12 月间于我院在全身麻醉及 CPB 下行心脏外科手术治疗的 14 例住院患者为研究对象进行前瞻性研究。其中男 10 例,女 4 例,年龄 56~72 ( $65.42 \pm 5.83$ ) 岁,平均体表面积(BSA) ( $1.77 \pm 0.11$ )  $m^2$ 。患者接受冠状动脉旁路移植术患者 8 例,二尖瓣置换术 4 例,主动脉瓣置换术 2 例。所有患者术前均无慢性肾功能障碍(血浆肌酐浓度  $>0.117 \mu\text{mol/L}$ )或肝功能障碍(血浆胆红素浓度  $>0.0702 \mu\text{mol/L}$ );术前平均射血分数( $54 \pm 15$ )%;其中 5 例合并胰岛素依赖性糖尿病(入院空腹血糖  $\geq 6.9 \text{ mmol/L}$ )。CPB 期间根据患者灌注压状况必要时应用正性肌力药物去甲肾上腺素;CPB 结束后根据患者血糖水平必要时应用胰岛素。

**1.2 术中麻醉管理方法** 麻醉诱导应用咪唑安定 ( $0.15 \sim 0.25 \text{ mg/kg}$ ),舒芬太尼 ( $1 \sim 3 \mu\text{g/kg}$ )及潘可罗宁 ( $0.1 \text{ mg/kg}$ );麻醉维持应用舒芬太尼 [ $1 \sim 2 \text{ mg/(kg} \cdot \text{h)}$ ]及异氟烷 ( $0.3\% \sim 1.0\%$ )。CPB 下亚低温 ( $31 \pm 2$ )  $^{\circ}\text{C}$  行心脏外科手术。CPB 期间,平均动脉压维持在  $60 \text{ mm Hg}$ 。心肌保护应用冷血高钾停搏液。

**1.3 手术期间测量指标** 手术期间记录 CPB 时间,主动脉阻断时间,肾上腺素、去甲肾上腺素、胰岛素最大使用剂量。

**1.4 血浆内源性大麻素 ANA 浓度测量** 在以下 5 个时间段抽取患者血样:麻醉诱导前、麻醉诱导后、外科手术开始、CPB 期间及 CPB 结束时。应用高效液相色谱法-串联质谱法 (high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC/MS-MS) 测量血浆 ANA 浓度。

**1.5 统计分析** 应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。组内均数的比较采用单因素方差分析。组间变量之间的对比分析采用直线回归方程,相关系数的比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 手术期间测量指标** 14 例患者 CPB 时间 ( $120 \pm 42$ ) min,主动脉阻断时间 ( $85 \pm 36$ ) min。14 例患者中 9 例患者 CPB 期间应用去甲肾上腺素,平均最大使用剂量 ( $0.32 \pm 0.15$ )  $\mu\text{g/(kg} \cdot \text{min)}$ ;5 例患者于 CPB 结束后应用胰岛素,平均胰岛素最大使用剂

量 ( $4.9 \pm 3.9$ ) U/h。

**2.2 血浆 ANA 浓度变化** 麻醉诱导后血浆 ANA 浓度明显降低,由清醒状态的 ( $0.36 \pm 0.13$ ) ng/ml 降至无意识状态的 ( $0.25 \pm 0.10$ ) ng/ml ( $P < 0.01$ )。在随后的外科手术中、CPB 期间及 CPB 结束时,血浆 ANA 浓度始终明显低于麻醉诱导前水平 ( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 14 例患者血浆 ANA 浓度变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

观察时间段	ANA (ng/ml)
麻醉诱导前	$0.36 \pm 0.13$
麻醉诱导后	$0.25 \pm 0.10^*$
外科手术开始	$0.31 \pm 0.09$
CPB 期间	$0.23 \pm 0.05$
CPB 结束	$0.20 \pm 0.03$

注:与前一观察时间段比较 \*  $P < 0.01$ 。

**2.3 血浆 ANA 浓度与临床参数之间的相关性** 在麻醉诱导前,血浆 ANA 浓度与患者 BSA 呈正相关 ( $r = 0.45$ ,  $P = 0.03$ ) 见图 1。CPB 期间 ANA 浓度与去甲肾上腺素最大使用剂量呈正相关 ( $r = 0.48$ ,  $P = 0.03$ ),见图 2;CPB 结束后 ANA 浓度与胰岛素最大使用量呈负相关 ( $r = -0.14$ ,  $P = 0.04$ ),见图 3。

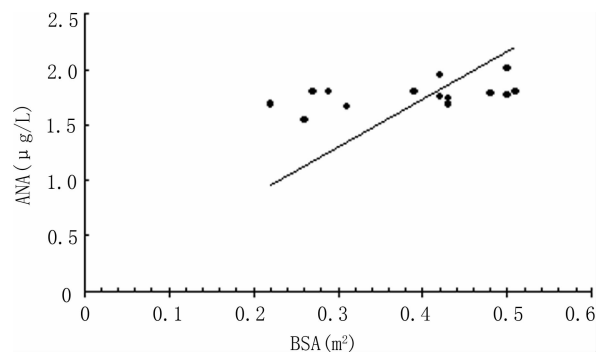


图 1 麻醉诱导前 ANA 浓度与患者 BAS

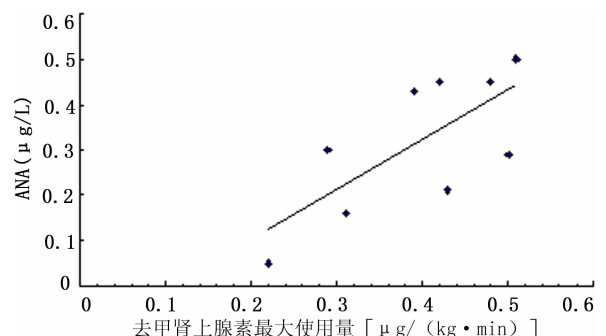


图 2 CPB 期间 ANA 浓度与去甲肾上腺素最大使用量

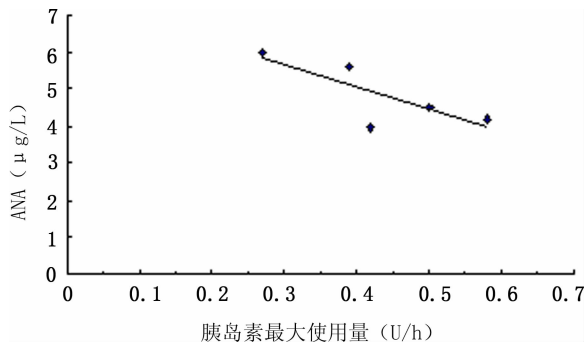


图3 CPB 期间 ANA 浓度与胰岛素最大使用量

### 3 讨论

**3.1 全身麻醉后血浆 ANA 浓度变化的机制** 全身麻醉导致血浆 ANA 浓度下降与应激反应减小有关: 应激可导致交感神经兴奋和血浆儿茶酚胺浓度增高<sup>[8]</sup>, 血浆儿茶酚胺结合于血细胞及外周器官  $\alpha$ -肾上腺素能受体。  $\alpha$ -肾上腺素能受体受到刺激后通过激活磷脂酶 C 诱导 ANA 合成<sup>[9-10]</sup>。由于 CB1 受体存在于交感神经末梢, CB1 受体激活后抑制去甲肾上腺素释放<sup>[9]</sup>。全身麻醉后患者意识丧失, 其应激反应减小, 因此, 血浆 ANA 浓度在全身麻醉后明显减小。

**3.2 血浆 ANA 浓度与临床参数之间的相关性分析**

**3.2.1** 以往的研究证实, 肥胖患者尤其是内脏脂肪组织中 ANA 活性过度<sup>[3]</sup>。在人类促脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞后, 内源性大麻素和 CB1 水平增加, 人促脂肪细胞的 CB1 刺激作用通常伴有 mRNA 上调的发生; 而 CB1 阻断剂能抑制脂肪细胞的增殖<sup>[3]</sup>。因此, 随着中央性 CB1 介导能量的摄取, 脂肪细胞 CB1 刺激作用保证了脂肪组织中的细胞内有充足的脂肪储存, 并且最大限度的调节脂肪<sup>[4]</sup>。本研究中血浆 ANA 浓度与患者 BSA 呈正相关, 与上述结果一致。

**3.2.2** 以往的研究证实, 内源性大麻素系统在心血管系统中的作用涉及到血压及心肌收缩力的调节等诸多方面, 它们在体内主要通过刺激 CB1 受体发挥降低血压和心脏抑制的效果<sup>[13]</sup>。心房肌细胞存在 CB1 受体, 当 CB1 受体激活时出现 cAMP 减少、 $K^+$  通道激活、 $Ca^{2+}$  通道抑制和心肌收缩减弱的效应<sup>[14]</sup>。这种现象类似于交感神经突触前 CB1 受体可抑制去甲肾上腺素释放<sup>[9]</sup>。内源性大麻素 ANA 可发挥降压和血管舒张作用<sup>[15]</sup>, 此效应与以下途径有关: ① ANA 作为内皮依赖性超极化因子 (EDHF) 通过激活  $K^+$  通道发挥舒血管作用, 血管舒张

导致低血压反应<sup>[6]</sup>。② ANA 激活 CB1 受体, 抑制外周血管交感神经活性<sup>[5,16]</sup>。本研究中, 血浆 ANA 浓度与 CPB 期间及外科手术中去甲肾上腺素最大使用剂量正相关与上述结论相一致。

**3.2.3** 在心肌组织、血管平滑肌细胞、内皮细胞和血管壁周围的感觉神经或交感神经纤维末梢存在内源性大麻素的生物合成和灭活系统<sup>[11]</sup>。ANA 的生物合成有两种途径<sup>[11]</sup>: 体内 ANA 前体花生四烯磷脂酰乙醇胺, 在磷脂酶 D 作用下水解生成 ANA。另外, 高浓度花生四烯酸和乙醇胺在 ANA 合成酶的作用下直接合成 ANA<sup>[11]</sup>。ANA 可被脂肪酸酰胺水解酶 (fatty acid amide hydrolase, FAAH) 迅速水解。由于胰岛素可引起 FAAH 活性增加<sup>[12]</sup>, 因此, 胰岛素水平越高, 体内的内源性大麻素含量就越少。本研究中 CPB 结束后胰岛素用量较高者, 血浆 ANA 浓度较低, 与上述结果相一致。

综上所述, 心脏外科手术中, 全身麻醉 (应用咪唑安定/舒芬太尼/异氟烷) 致血浆 ANA 浓度明显降低; 血浆内源性大麻素 ANA 浓度变化与患者 BAS、术中 去甲肾上腺素及胰岛素最大使用剂量等临床参数有关。麻醉医生充分了解血浆内源性大麻素浓度变化机制, 有助于对全身麻醉和 CPB 下行心脏外科手术的患者提供更好的麻醉管理。

### 参考文献:

- [1] 杜瑞琴, 李宏亮, 杨文英. 内源性大麻素系统的心脏保护作用研究进展 [J]. 中日友好医院学报, 2008, 22 (1): 44-46.
- [2] Bouchard JF, Lepicier P, Lamontagne D. Contribution of endocannabinoids in the endothelial protection afforded by ischemic preconditioning in the isolated rat heart [J]. Life Sci, 2003, 72 (16): 1859-1870.
- [3] 郭庆奋. 2 型糖尿病、肥胖症与内源性大麻素系统的生化作用 [J]. 中国老年保健医学, 2008, 6 (6): 3-6.
- [4] Pagano C, Pilon C, Calcagno A, et al. The endogenous cannabinoid system stimulates glucose uptake in human fat cells via phosphatidylinositol 3-kinase and calcium-dependent mechanisms [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (12): 4810-4819.
- [5] Kunos G, Bátkai S, Offertóler L, et al. The quest for a vascular endothelial cannabinoid receptor [J]. Chem Phys Lipids, 2002, 121 (1-2): 45-56.
- [6] de Wit C, Wolffe SE. EDHF and gap junctions: important regulators of vascular tone within the microcirculation [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2007, 8 (1): 11-25.
- [7] Schelling G, Hauer D, Azad SC, et al. Effects of general anesthesia on anandamide blood levels in humans [J]. Anesthesiology, 2006, 104 (2): 273-277.