

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

全身麻醉藥物與體外循環對開心手術病人主動脈硬度影響  
之研究

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2314-B-002-301-

執行期間：93年08月01日至94年07月31日

執行單位：國立臺灣大學醫學院麻醉科

計畫主持人：王明鉅

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 12 月 19 日

一、中文摘要：請以五百字內作本計畫要點概述。(限本頁)

主動脈硬度在研究中發現與動脈血壓中之收縮壓密切相關，而且近年來陸續發現此一重要之生理學數據與許多心血管疾病有重要相關，並在許多研究中發現，單只是主動脈硬度此一指標，即可作為許多心血管疾病之預測因子。

本研究計畫以六十位將進行offpump冠狀動脈繞道手術病人。並以手術中例行使用之經食道心臟超音波為研究方法，並合併手術中例行使用動脈血壓後，測定胸腔主動脈之主動脈硬度指數。並加以比較。主動脈硬度之計算將採用以經食道心臟超音波以 2D mode以及M mode測定胸腔主動脈在心縮及心舒期之直徑大小，再合併心縮壓與心舒壓之數值後，再以已知之公式計算。在成人手術中並將利用offpump冠狀動脈繞道手術中，左心室功能表現及血壓變化之時機，觀察上昇及胸腔主動脈硬度指數之變化。並在手術過程中比較三種全身麻醉藥物desflurane、isoflurane以及propofol對於主動脈硬度指數之影響。

研究結果顯示於冠狀動脈繞道手術中，因心臟位置改變所導致之左心室功能抑制，並造成心輸出量下降時，對於主動脈硬度亦造成輕微下降的影響，雖然血壓未下降，但是主動脈硬度仍有下降狀況。而在心輸出量恢復正常後，主動脈硬度則亦回復原來之水準。

二、英文摘要：

關鍵詞 (Keywords):

Aortic stiffness was found to be closely associated with systolic blood pressure. In recent years, studies revealed that the aortic stiffness was an independent risk factor to several cardiovascular diseases.

Sixty adult patients who underwent off-pump coronary artery bypass grafting surgery. In these patients, transesophageal echocardiography was used to measure the diameters of the descending aorta in different phases of the cardiac cycles. In combination with the radial arterial pressure, the aortic stiffness index  $\beta$ , a value which was not affected by the blood pressure was obtained with the formula  $\ln(\text{SBP-DBP}) / [(\text{Maximal diameter}-\text{minimal diameter})/\text{minimal diameter}]$ .

Baseline aortic stiffness index was measured immediately after the general anesthetic induction and endotracheal intubation. Three kinds of general anesthetics including isoflurane, desflurane and propofol will be used to maintain the anesthetic depth and after the achievement

### 2.3 研究計畫申請

of steady anesthetic state, the measurement of aortic stiffness index was repeated in the adult patients. The effects of the left ventricular performance and the blood pressure upon the aortic stiffness were studied in the surgical manipulation period during coronary artery bypass grafting.

Our results demonstrated that aortic stiffness decreased when the cardiac motion was restricted by the manipulation of heart during anastomoses of the graft.

### 三、前言與文獻探討：

動脈血壓中，舒張壓主要與全身週邊動脈之阻力有關，而收縮壓以及脈衝壓(pulse pressure)則與主動脈硬度(aortic stiffness)，由週邊動脈反射的脈衝壓以及左心室射出方式(ejection pattern)所決定<sup>1</sup>。尤其主動脈及其主要分枝的硬度，更是決定這些血壓數值高低的主要因素<sup>1</sup>。在過去對於高血壓的研究與控制中，舒張壓常是為研究者注意的焦點，但是近年來的研究指出，動脈收縮壓比舒張壓對於老年人冠狀動脈阻塞疾病之預測效果更好<sup>2</sup>。而僅有收縮壓值不正常的高血壓(isolated systolic hypertension)不但是高血壓之中最常見的次分類之外<sup>3</sup>，更是腦中風<sup>4</sup>，冠狀動脈疾病<sup>2</sup>以及心血管疾病死亡率與整體死亡率之重要危險因子<sup>5</sup>。近來的研究更指出主要是由主動脈及其他大動脈所決定的肱動脈脈衝壓(brachial artery pulse pressure)，是冠狀動脈疾病極重要危險因子<sup>6</sup>。

造成主動脈與大動脈硬化的機制，主要是由於動脈壁中的彈性纖維(elastic fiber)被動脈壁中所沈積之脂質及脂質代謝過程所破壞，並為collagen所取代，因而使其彈性喪失，再加上鈣質在動脈壁中的沈積，更會使得主動脈變硬<sup>7</sup>。在過去的研究中，學者們對於主動脈中的粥狀腫變化與腦中風以及冠狀動脈疾病之關係已多有著墨，但是對於主動脈硬化的這一部份，由於牽涉到主動脈之物理性質，研究方式較為有限，因此研究也較少。在心血管藥物對於主動脈硬度之相關研究中已經發現，硝化甘油、鈣離子拮抗劑<sup>8</sup>、Angiotensin轉換酶抑制劑、 $\beta$  blocker以及降低血中膽固醇治療<sup>9</sup>等，對於減少主動脈硬度以及增加其彈性，均有其效果<sup>1</sup>。同時使用Angiotensin轉換酶抑制劑以及降低血中膽固醇治療用藥物statins等還能改善血管內皮細胞功能<sup>1,10</sup>。雖然前述這些研究主要係針對各種藥物之長期使用後，對於主動脈硬度之效果。但是Tomochika等人發現在服用nifedipine後可降低高血脂病人中原本極高之主動脈硬度<sup>8</sup>。而Stefanadis等人在一項研究中亦發現，讓病人在檢查時當場抽煙，與偽裝吸煙組比較時，發現吸煙組病人之主動脈硬度在吸煙過程中即開始上升，並因吸煙量及時間直接相關<sup>11</sup>。

## 2.3 研究計畫申請

主動脈硬度之測定方法，包括Pulse wave velocity，Stiffness index  $\beta$ ，Systolic pulse contour analysis以及ditital volume pulse等方法。雖然Pulse wave velocity方法之侵犯性較低，但在手術中使用較為不便。而Stiffness index  $\beta$ 之測定方法則係利用經食道心臟超音波，檢查胸腔主動脈(thoracic aorta)，並再以M mode測量出胸腔主動脈在心縮期與心舒期之最大(圖一中之D2) 與最小直徑(圖一中之D1)。並同時獲得血壓數據後，以下列公式計算得到。其公式為  $\beta = \ln(\text{收縮壓} / \text{舒張壓}) \div [(D2 - D1) / D1]$

在開心手術中，由於經食道心臟超音波(TEE)為例行使用之監視設備，而利用TEE正可以詳細評估胸腔主動脈內之粥狀腫之外，使用M mode亦可準備測得D2 與 D1值。同時在開心手術病人中由於固定使用動脈導管即時測量血壓，因此Stiffness index值之測定，在開心手術病人中極為恰當。而在全身麻醉中，麻醉藥物之使用原本即有造成血壓下降之作用，而這些吸入性與全身靜脈麻醉藥物，對於主動脈硬度之影響，過去從無類似研究。因此此一部份之研究，將為此一領域中最先驅之相關研究。

### 四、研究目的：

- 一、 研究在開心手術中，自然呈現之不同血壓與心臟收縮狀態下，對於主動脈硬度之變化影響。
- 二、 研究吸入性與靜脈全身麻醉藥物包括Isoflurane、Desflurane以及propofol對於主動脈硬度之影響。

### 五、研究方法

請詳述本計畫採用之研究設計、資料收集、研究方法與原因並預計可能遭遇的困難及解決途徑。

本計畫以60位進行off-pump冠狀動脈繞道手術(offpump CABG)成年病人進行主動脈硬度之相關研究。由於目前開心手術因健保之醫療品質要求，本院所有開心手術成年病人均早於五年前已例行使用經食道心臟超音波進行手術中監測。

#### 麻醉與主動脈硬度指數基本測定：

60位成年病人於完成橈動脈導管血壓監測後，以thiopental 5 mg/kg、rocuronium 1mg/kg以及fentanyl 10 microg/kg進行麻醉誘導，並於完成麻醉誘導及插入氣管內管

後，視手術需要及病人狀況置放肺動脈導管及中心靜脈導管。為避免必須立即使用之全身麻醉藥物對於主動脈硬度造成影響，因此在完成各項導管置放術之前，隨即開始進行經食道心臟超音波檢查，檢查將以6.7MHz之食道超音波探頭進行，除隨後將進行針對心臟功能與缺血狀態以及心肌收縮力之狀態進行檢查外，並將先進行主動脈弓及下降主動脈粥狀硬化狀況檢查，以及主動脈硬度測定。主動脈硬度之測定方法，將依照其他研究所描述方式<sup>7</sup>，亦即將主動脈自主動脈引以下至橫膈膜以下分成三部份，每一部分均將2D mode以及M mode分別以約4至6公分之深度(depth)進行掃瞄，並記錄主動脈隨脈搏與心搏所造成之直徑變化。此時並同時記錄血壓。完成後，再進行各項導管置放術。

#### 吸入性全身麻醉藥物對主動脈硬度指數影響:

病人於前項超音波檢查完成後，即開始進行各項導管置放，於完成後即開始使用吸入性及靜脈全身麻醉藥物。在本研究中吸入性麻醉藥物，將先以isoflurane以及desflurane二種進行研究。二種吸入性麻醉藥物將分別以三十位病人進行。每位病人以吸入性麻醉藥物維持全身麻醉深度，均給予1-2 MAC之麻醉藥物濃度。並維持血壓、心搏率之穩定，其他臨床處置與一般病人完全相同。使用上述吸入性麻醉藥物後，於其end tidal麻醉藥物濃度達預定之1.5MAC時，再進行主動脈硬度指數之測定與計算。由此數值與前次之數值比較，即可得出吸入性麻醉藥物對於主動脈硬度指數之影響。

#### 左心室表現與主動脈硬度指數變化:

此一部份研究將在60位進行Offpump手術病人中進行。由於主動脈硬度指數之研究與推演計算中，雖曾強調此一指數之計算應與主動脈血壓高低無關，但在臨床上並無足夠堅強之証據提出佐証。由於在off-pump冠狀動脈繞道手術中，由於心臟位置必須翻動以獲得較好之手術視野(surgical exposure)，但是此一心臟位置之改變常會造成心搏出量減少，以及血壓下降之各種狀況。同時經食道心臟超音波又正是必備的監測設施，因此針對offpump冠狀動脈繞道手術病人，正好是觀察血壓及左心室功能表現(performance)，對於同一病人之主動脈硬度指數是否產生影響之絕佳機會。因此本研究將分別在offpump冠狀動脈繞道手術中之不同階段，包括影響較小之LAD吻合階段、RCA吻合階段、以及LCX吻合階段，分別重複測定主動脈硬度指數。並與手術前之基礎值比較，以了解血壓及左心室功能表現，對主動脈硬度指數之影響。

## 六、結果

	手術麻醉後	LAD吻合	LCX吻合	RCA吻合
主動脈硬度指數	7.78±0.26	7.84±0.29	7.14±0.32*	7.78±0.28

\* P<0.05 when compared with other time points

	手術麻醉後	Isoflurane	Desflurane	Sevoflurane
主動脈硬度指數	7.32±0.46	7.18±0.69	7.25±0.52	7.14±0.42

## 七、討論

本研究結果顯示，在Off-pump冠狀動脈繞道手術中，當進行left circumflex artery之吻合時，心輸出量下降時，主動脈硬度指數也下降。而在進行左前下降動脈以及右冠狀動脈之吻合時，主動脈硬度指數則與手術麻醉後之數據相差不多。此項結果顯示，心臟之心輸出量，亦即主動脈壓之來源壓力，確實對於主動脈硬度有其影響。

而全身麻醉藥物對於主動脈硬度之影響，則是在進行全身麻醉並使用吸入性麻醉氣體之後，主動脈硬度並無明顯之下降。但各種全身麻醉藥物之間則並無明顯差異。我們推測其原因，可能係因全身麻醉藥物主要係對於全身之小動脈，產生血管舒張作用。因此對於主動脈硬度之變化並無產生明顯變化。

## 八、參考文獻：

1. Oliver JT, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 2003;23:554-66.
2. Franklin SS, Larson MG, Kahan S et al. Does the relation of blood pressure to coronary artery disease risk change with age? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.
3. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001;37:869-47.
4. Nielsen W, Vestbo J, Jensen G. Isolated systolic hypertension as a major risk factor for stroke and myocardial infarction and an unexploited source of cardiovascular prevention: a prospective population-based study. *Journal of Human Hypertension* 1995;9:175-80.
5. Antikainen R, Jousilahti P, Tuomilehto J. Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population. *Journal of Hypertension* 1998;16:577-83.

6. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham study. *Circulation* 1999;100:354-60.
7. Tomochika Y, Tanaka N, Ono S et al. Assessment by transesophageal echography of atherosclerosis of the descending thoracic aorta in patients with hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology* 1999;83:703-9.
8. Takahashi T, Tanaka N, Tomochika Y et al. Effects of nifedipine on mechanical properties of the normal and atherosclerotic descending aorta assessed by transesophageal echocardiography. *American Journal of Cardiology* 1994;74:1047-51.
9. Tomochika Y, Okuda F, Tanaka N et al. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 1996;16:955-62.
10. Dupuis J, Tardif JC, Cermacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE trial. *Circulation* 1999;99:3227-33.
11. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation* 1997;95:31-8.
12. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension* 2001;37:1429-33.