

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002512

不同浓度瑞芬太尼对丙泊酚抑制胃镜置入反应半数有效浓度及麻醉质量的影响

李 飞¹, 李 霞², 王 惟¹, 李 彬¹, 罗文强¹, 李 聪¹, 秦 岩¹, 林小璐¹, 李莉莉¹, 贺轲渝¹, 薛 昀¹

(重庆市涪陵中心医院 1. 麻醉疼痛科; 2. 输血科, 重庆 400800)

【摘要】目的:探讨不同浓度瑞芬太尼对丙泊酚靶控输注(target controlled infusion, TCI)患者胃镜置入反应半数有效浓度(effective concentration 50%, EC₅₀)及麻醉质量的影响。**方法:**150 例行内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)患者, 年龄(59.11 ± 10.08)岁, ASA I/II 级, 采用随机数字表法分为 4 组: C 组(丙泊酚组), R1 组(0.5 ng/mL 瑞芬太尼联合丙泊酚组), R2 组(1.0 ng/mL 瑞芬太尼联合丙泊酚组), R3 组(1.5 ng/mL 瑞芬太尼联合丙泊酚组)。采用 Dixon 序贯法确定各组丙泊酚 EC₅₀, 丙泊酚靶控输注初始血浆效应室浓度设为 5 μg/mL, 相邻阶梯浓度差值为 1 μg/mL, 进镜吞咽反射或体动, 则下一患者丙泊酚浓度提升一阶梯, 反之则降低一阶梯。采用 Probit 回归分析不同组别丙泊酚 EC₅₀ 及 95% 置信区间(confidence interval, CI); 记录各组手术时长、麻醉及复苏时间、术中呛咳、呼吸和心率抑制等不良事件。**结果:**C、R1、R2、R3 组丙泊酚 EC₅₀ 依次为 6.686、6.476、5.970、5.640 μg/mL; 4 组手术及麻醉时长比较差异无统计学意义($P>0.05$)。苏醒时长: R1 组与 C 组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), R2、R3 组与 C 组比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。置镜时心率(heart rate, HR): R1 组与 C 组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), R2、R3 组与 C 组比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。置镜时平均动脉压(mean arterial pressure, MAP): R1 组与 C 组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), R2、R3 组与 C 组比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。麻醉中呼吸抑制: R1 组与 C 组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), R2、R3 组与 C 组比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**内镜下黏膜术中, 瑞芬太尼靶控浓度为 1.0 ng/mL 时, 与丙泊酚 TCI 配伍使用更为安全有效, 患者呛咳、呼吸抑制或心动过缓的情况更少。

【关键词】靶控输注; 半数有效浓度; 丙泊酚; 瑞芬太尼**【中图分类号】**R614**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-12-06

Effects of different concentrations of remifentanyl on the effective concentration 50% and anesthetic quality to propofol inhibiting gastroscopy

Li Fei¹, Li Xia², Wang Wei¹, Li Bin¹, Luo Wenqiang¹, Li Cong¹, Qin Yan¹,Lin Xiaolu¹, Li Lili¹, He Keyu¹, Xue Yun¹

(1. Department of Anesthesiology and Pain Medicine; 2. Department of Blood Transfusion,

Fuling Center Hospital of Chongqing City)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of different concentrations of remifentanyl on the effective concentration 50% (EC₅₀) and the anesthesia quality in patients receiving target controlled infusion (TCI) of propofol. **Methods:** One hundred and fifty patients who received endoscopic mucosal resection (EMR), with ASA physical status I/II and ages of (59.11 ± 10.08) years old, were randomly divided into four groups: C group (propofol group), R1 group (0.5 ng/mL of remifentanyl combined with propofol), R2 group (1.0 ng/mL of remifentanyl combined with propofol) and R3 group (1.5 ng/mL of remifentanyl combined with propofol). The Dixon's sequential method was used to determine the EC₅₀ of propofol concentration, with initial plasma effect-side concentration of 5.0 μg/mL

作者介绍: 李 飞, Email: 305228543@qq.com,

研究方向: 麻醉药对呼吸循环的影响。

通信作者: 薛 昀, Email: yunxue2010@hotmail.com。

基金项目: 重庆市涪陵区科技计划资助项目 (编号: FLKJ2018BBB3031)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200526.0946.004.html>

(2020-05-26)

via TCI and step size of 1 μg/mL. Concentration of propofol was able to be increased for next one patient when deglutition reflex or body movement in gastroscopy placement for one patient, whereas the concentration was going to be decreased. The EC₅₀ and 95% confidence interval (CI) of propofol in different groups calculated by Probit regression analysis. Adverse events of op-

erative time, anesthesia and resuscitation time, intraoperative coughing and respiratory and heart rate depression were recorded. **Results:** EC_{50} of propofol in C group, R1 group, R2 group and R3 group were 6.686 $\mu\text{g/mL}$, 6.476 $\mu\text{g/mL}$, 5.970 $\mu\text{g/mL}$ and 5.640 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The operation and anesthesia duration among four groups had no statistically significant differences ($P>0.05$). For the resuscitation time, there was no statistically significant difference between C group and R1 group ($P>0.05$), but there were statistically significant differences between R2 group and R3 group and C group ($P<0.05$). For heart rate (HR) during placing gastroscope, there was no statistically significant difference between C group and R1 group ($P>0.05$), but there were statistically significant differences between R2 group and R3 group and C group ($P<0.05$). For mean arterial pressure (MAP), there was no statistically significant difference between C group and R1 group ($P>0.05$), but there were statistically significant differences between R2 group and R3 group and C group ($P<0.05$). For respiratory depression during anesthesia, there was no statistically significant difference between C group and R1 group ($P>0.05$), but there were statistically significant differences between R2 group and R3 group and C group ($P<0.05$). **Conclusion:** In endoscopic mucosal resection, remifentanyl concentration of 1.0 ng/mL combined with the propofol TCI is safer and more effective, without less coughing, respiratory depression or bradycardia.

[Key words] target controlled infusion; effective concentration 50%; propofol; remifentanyl

近年来,随着人们的健康意识增强和消化内镜检查增加,消化道黏膜下肿瘤、早期癌和癌前病变(如不典型增生、腺瘤型息肉等)的发现迅速增多^[1]。胃肠内镜下微创手术技术势必引起此类手术麻醉技术的变革,成为胃肠内镜微创手术麻醉亟待解决的一项重要课题。传统无痛胃肠内镜手术多采用手控静脉输注,麻醉深度多凭借麻醉医师经验,常常会造成一过性高血药峰浓度,导致患者低血压、呼吸抑制、心动过缓等症状。当手术治疗刺激增大或时间过长,又会出现镇静镇痛过浅、体动等应激反应,需要反复追加药物,导致血药浓度波动大,较高的瞬间峰浓度可导致一过性呼吸抑制、心动过缓、苏醒延长等不良反应。并且,可使操作过程中血压反复波动,在持续时间较长的微创手术中大大增加麻醉医生的工作量^[2]。靶控输注(target controlled infusion, TCI)的出现对于传统的静脉麻醉是一大进步,它通过控制药物维持泵,使血药浓度或效应部位浓度控制于预期范围,很快达到靶浓度并维持稳定,精确度较高,血流动力学平稳,并可根据需要进行调整,控制麻醉深度,具有给药安全、舒适、平稳等优势,成为麻醉控制的主要研究方向之一^[3]。然而不同浓度瑞芬太尼对丙泊酚靶控输注患者胃镜置入反应半数有效浓度的影响尚不清楚。本研究采用 Dixon 序贯法(the Dixon's up-and-down method)^[4]确定不同浓度瑞芬太尼靶控输注下丙泊酚抑制胃镜置入反应的 EC_{50} 及 95% 置信区间(confidence interval, CI),

为合理安全配伍瑞芬太尼与丙泊酚靶控输注提供临床参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 10 月至 2019 年 10 月,择期全麻消化内镜下黏膜切除术患者 150 例,患者年龄(59.11 ± 10.08)岁,体重(57.25 ± 9.99) kg,身高(162.93 ± 8.36) cm,体质指数(body mass index, BMI)(21.50 ± 2.83) kg/m^2 。患者按照美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiology, ASA)评分标准为 I/II 级,所纳入患者均无恶性肥胖、心血管疾病、反应性气道疾病/困难气道、严重肝肾病史,术前未使用镇静、镇痛药物。

1.2 方法

预试验阶段观察到瑞芬太尼浓度大于 2 ng/mL 配伍丙泊酚 TCI 时,呼吸抑制明显。故本研究把瑞芬太尼浓度上限设定在 1.5 ng/mL ,丙泊酚采用 March 模式,瑞芬太尼采用 Minto 模式。术前常规禁食 6 h,禁饮 2 h。入室后给予 5 L/min 面罩预吸氧,常规无创监测血压、心电图、血氧饱和度。随机数字表法分为 4 组:C 组(生理盐水联合效应室靶控输注丙泊酚),R1 组(0.5 ng/mL 瑞芬太尼联合效应室靶控输注丙泊酚),R2 组(1.0 ng/mL 瑞芬太尼联合效应室靶控输注丙泊酚),R3 组(1.5 ng/mL 瑞芬太尼联合效应室靶控输注丙泊酚)。采用 Dixon 序贯法(the Dixon's up-and-down method),丙泊酚 TCI 初始血浆效应室浓度设为 5 $\mu\text{g/L}$,相邻阶梯浓度差值为 1 $\mu\text{g/L}$,进镜吞咽反射或体动,则下一患者丙泊酚浓度提升一阶梯,反之则降低一阶梯。计算丙泊酚 EC_{50} 及 95%CI;并记录手术时长、麻醉及苏醒时间、术中生命体征情况、呼吸

和循环抑制等不良事件。根据 Dixon 序贯法,需要 6 对以上转折波可完成数据收集并可进行统计分析。传统进行胃镜操作时机是患者睫毛反射消失即开始内镜置入操作。本研究采用重力法,即使患者左上臂紧贴于床,肘关节屈曲 $95^{\circ}\sim 100^{\circ}$,进行麻醉诱导,当患者紧贴于胸壁的左上臂和手掌下垂时,即进行胃镜操作。术中低血压(平均动脉压 <60 mmHg 或降低 30% 以上)予麻黄碱 6 mg 静注;心动过缓(心率 <50 次/min 或与降低 30% 以上)予阿托品 0.5 mg 静注;脉搏氧饱和度(SpO_2) $<90\%$ 时抬颌法高流量给氧,若 SpO_2 仍不能逆转,则需面罩加压辅助通气处理。

1.3 观察指标

记录患者年龄、身高、体质量、性别等一般情况;记录患者清醒到意识消失时长、麻醉时长、手术时长、拔出消化内镜到睁眼的时间,记录患者术前(T0)、意识消失时(T1)、消化内镜置入时(T2)、术毕消化内镜拔出时(T2)的心率和平均动脉压;记录呼吸抑制(呼吸频率 <10 次/min 或血氧饱和度 $<90\%$)、呛咳、术中心动过缓(心率 <60 次/min)的发生率。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,计数资料比较采用卡方检验。丙泊酚 EC_{50} 及 95%CI 采用 Probit 概率单位回归分析。

2 结果

本试验共入选 150 例患者,流失 16 例,最终 C、R1、R2、R3 组分别纳入患者 32、35、34、33 例,4 组一般情况见表 1,性别、年龄、身高、体质量、ASA 分级组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 组患者在麻醉后均不同程度出现平均动脉压、心率及呼吸频率下降,在置入和拔出消化内镜时呈现平均动脉压、心率回弹现象。麻醉前(T0):4 组 MAP、HR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);意识消失时(T1)、置镜时(T2)及退镜时(T3):R1 组与 C 组在 MAP、HR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而 R2、R3 组与 C 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$) (表 2)。

4 组患者意识消失时长、麻醉时长、手术时长比较,差异无统计学意义($P>0.05$),苏醒时间 R2、R3 组与 C 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$) (表 3)。

4 组患者发生呛咳情况比较:R2、R3 组与 C 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);发生呼吸抑制、心动过缓比较:R3 组与 C 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$) (表 4)。

4 组靶控输注序贯图、半数有效浓度及 95%CI 见表 5 及图 1。

表 1 患者一般情况比较 (n/n ; $\bar{x}\pm s$)

分组	性别(男/女)	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	ASA 分级(I/II)
C 组($n=32$)	18/14	58.69 $\pm$ 10.17	163.69 $\pm$ 7.00	57.91 $\pm$ 10.63	14/18
R1 组($n=35$)	19/16	54.29 $\pm$ 10.19	164.66 $\pm$ 8.02	59.03 $\pm$ 10.58	20/15
R2 组($n=34$)	19/15	58.88 $\pm$ 8.93	162.00 $\pm$ 8.60	55.44 $\pm$ 9.78	14/20
R3 组($n=33$)	22/11	57.03 $\pm$ 10.82	161.70 $\pm$ 9.34	56.45 $\pm$ 9.17	18/15
χ^2/F 值	1.318	1.192	2.063	0.432	2.517
P 值	0.725	0.315	0.108	0.731	0.472

表 2 不同时点平均动脉压及心率比较 ($\bar{x}\pm s$)

		T0	T1	T2	T3
MAP/mmHg	C 组	93.81 $\pm$ 13.19	79.28 $\pm$ 5.66	109.63 $\pm$ 11.24	99.66 $\pm$ 10.00
	R1 组	91.80 $\pm$ 12.68	80.63 $\pm$ 5.94	110.80 $\pm$ 11.77	99.29 $\pm$ 9.00
	R2 组	94.71 $\pm$ 12.99	90.09 $\pm$ 7.00 ^a	96.00 $\pm$ 10.29 ^a	97.76 $\pm$ 8.35 ^a
	R3 组	92.06 $\pm$ 11.09	89.58 $\pm$ 8.70 ^a	92.76 $\pm$ 7.92 ^a	93.24 $\pm$ 8.30 ^a
	F 值	0.423	22.847	26.372	3.604
	P 值	0.737	0.000	0.000	0.015
HR/(次 $\cdot$ min ⁻¹)	C 组	88.72 $\pm$ 18.33	79.41 $\pm$ 10.94	92.03 $\pm$ 18.44	91.22 $\pm$ 13.36
	R1 组	87.20 $\pm$ 16.83	78.74 $\pm$ 12.90	84.06 $\pm$ 13.37	89.86 $\pm$ 13.59
	R2 组	86.50 $\pm$ 16.56	71.88 $\pm$ 7.69 ^a	84.24 $\pm$ 10.14 ^a	86.03 $\pm$ 9.91 ^a
	R3 组	88.88 $\pm$ 17.73	68.70 $\pm$ 5.40 ^a	77.03 $\pm$ 7.73 ^a	78.27 $\pm$ 7.92 ^a
	F 值	0.150	9.693	7.232	8.498
	P 值	0.930	0.000	0.000	0.000

注:a,与 C 组比较, $P<0.05$

表 3 各组围术期时长比较 ($\bar{x} \pm s; \text{min}$)

分组	意识消失时长	麻醉时长	手术时长	苏醒时长
C组	3.28 ± 1.20	31.66 ± 13.18	28.38 ± 13.35	13.16 ± 4.15
R1组	3.66 ± 1.08	31.14 ± 11.63	27.49 ± 11.06	13.00 ± 4.13
R2组	3.65 ± 1.15	30.62 ± 11.97	26.97 ± 11.87	10.26 ± 3.31 ^a
R3组	3.48 ± 1.09	27.42 ± 12.63	23.94 ± 12.78	9.85 ± 3.37 ^a
F 值	0.800	0.785	0.809	7.261
P 值	0.496	0.504	0.491	0.000

注:a,与 C 组比较, $P < 0.05$

表 4 不良事件发生情况

分组	术中呛咳	呼吸抑制	心动过缓
C组	10/22	3/29	4/28
R1组	7/28	4/31	3/32
R2组	5/29	3/31	4/30
R3组	5/28	8/26 ^a	8/26 ^a
χ^2 值	8.626	8.256	9.346
P 值	0.035	0.041	0.025

注:a,与 C 组比较, $P < 0.05$

表 5 各组丙泊酚半数有效浓度及 95%CI

分组	EC ₅₀ /($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	95%CI
C 组	6.686	5.760 ~ 7.614
R1组	6.476	5.325 ~ 7.784
R2组	5.970	5.178 ~ 6.764
R3组	5.640	4.908 ~ 6.385

3 讨论

加速康复外科的目的是减少手术应激,促进患者快速康复,提高患者围手术期安全性和舒适性。临床实践中,消化内镜微创手术的麻醉管理要素是控制血压、充分镇静、完善镇痛^[5]。因此,镇静与镇痛药物配伍成为消化内镜微创手术的首选方式,研究表明丙泊酚联合瑞芬太尼静脉麻醉具有起效快、镇静镇痛作用强、苏醒迅速、不良反应相对较少等优点,是短小及非住院手术较为合理的药物配伍组合。丙泊酚是一种镇静、催眠效能强,短效且快速的静脉麻醉药,因其无镇痛作用,单独使用时所需剂量较大,易出现呼吸抑制、呛咳等不良反应,常需配伍镇痛药^[6]。瑞芬太尼是一种超短效阿片受体激动剂,具有强镇痛作用,能与丙泊酚更好地发挥协同作用,弥补了丙泊酚无镇痛的缺点。本研究采用 TCI 以提供精准药物浓度量效关系,通过序贯法明确合理的配伍及安全剂量对患者围术期麻醉质量、自主呼吸和循环的影响。

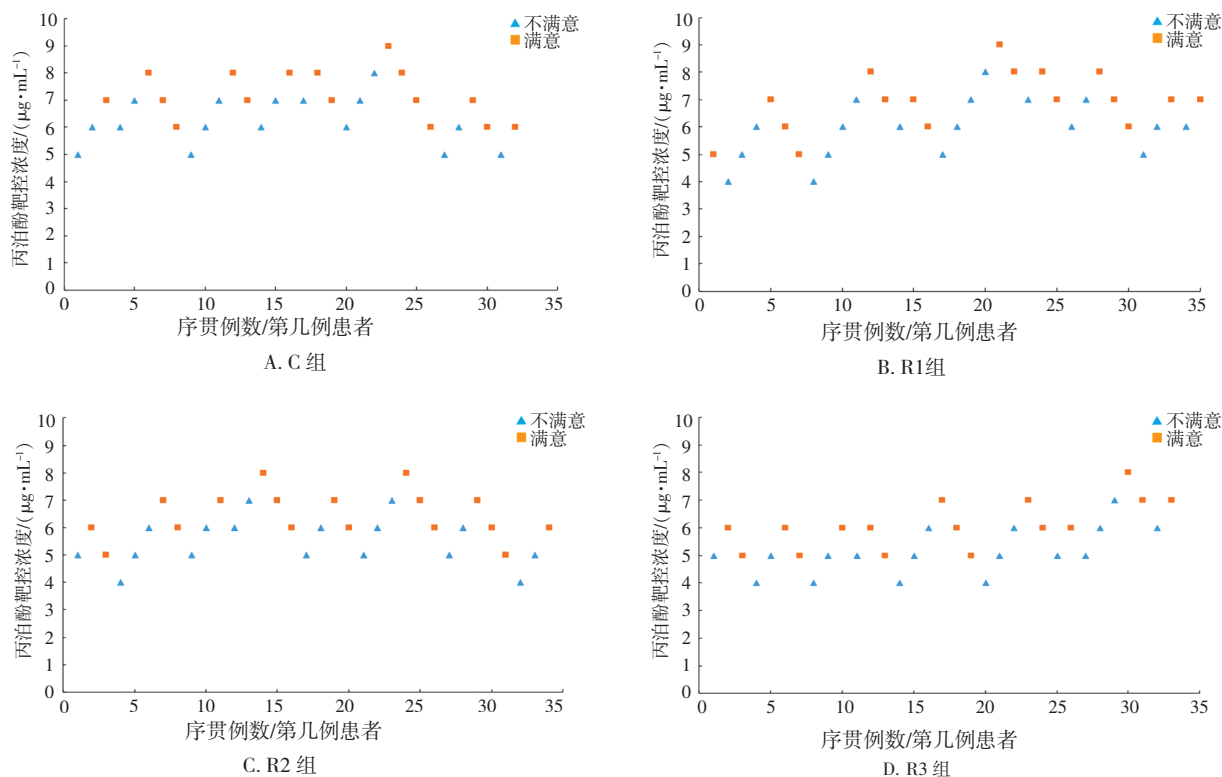


图 1 瑞芬太尼不同效应室靶控浓度序贯情况

本研究选择循环影响较大的时点进行分析,各组患者诱导后的血流动力学受到抑制,血压降低,在刺激增强后又有所反弹。随着瑞芬太尼配伍浓度的增加,丙泊酚半数有效浓度明显降低,当瑞芬太尼剂量增大至 1.5 ng/mL 时,患者呼吸抑制、心率减慢的发生率增加,在瑞芬太尼为 1.0 ng/mL 时,围术期循环呼吸平稳麻醉效果好。然而,不同手术类别报道对瑞芬太尼靶控浓度报道不同,该项结果低于 Choi JB 等^[7]在没有神经肌肉阻滞的丙泊酚靶控输注期间对喉罩插入瑞芬太尼的 EC_{50} (1.58 ng/mL),而高于范雪梅等^[8]对无痛人流术中靶控输注瑞芬太尼 EC_{50} 为 0.6~0.8 ng/mL 的结论。分析其原因可能包括以下几方面:手术刺激大小不一样,喉部刺激较宫颈刺激更加明显,需要镇痛药物更多;TCI 输注系统不完全符合中国人种,估计浓度与实测浓度可能有一定差距;入组年龄及伴随疾病差异也是影响药代动力学与药效学的重要因素;即使使用相同药代动力学模型和血浆与效应部位之间的平衡常数,药物输注部位不同,同时输注或先后输注,药物达到的平衡是不同的^[9]。

在 16 例剔除患者中,10 例因手术原因剔除;2 例严重误吸患者,后经呼吸科治疗痊愈出院,分析原因可能为:瑞芬太尼降低食管胃交界处的压力,胃内容物被动反流^[10];术中体位不当可引起胃内容物反流导致误吸;消化内镜充气过多,术毕吸气不充分,胃内压力过高,胃内容物反流致误吸;4 例严重呼吸抑制患者,消化内镜拔出后,经面罩给氧辅助呼吸得以救治。

本研究为单中心研究,病例数量有限;消化内镜置入时点以重力法替代传统结膜反射消失,缺乏麻醉深度监测一致性支持,整个围术期未能实施全程麻醉深度监测。

综上所述,不同浓度瑞芬太尼靶控输注下,丙

泊酚的靶控剂量需个体化,才能确保消化内镜微创手术麻醉安全有效实施。当瑞芬太尼用量以 1.0 ng/mL 靶控输注时,围术期循环呼吸平稳,麻醉效果好,此时丙泊酚 EC_{50} 为 5.97 (95%CI=5.178~6.764)。

参 考 文 献

- [1] Chai NL, Li HK, Linghu EQ, et al. Consensus on the digestive endoscopic tunnel technique[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(7): 744-776.
- [2] Wang JF, Li B, Yang YG, et al. Target-controlled infusion of propofol in training anesthesiology residents in colonoscopy sedation: a prospective randomized crossover trial[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 206-210.
- [3] Struys MM, De Smet T, Glen JJ, et al. The history of target-controlled infusion[J]. Anesth Analg, 2016, 122(1): 56-69.
- [4] Dixon WJ. Staircase bioassay; the up-and-down method[J]. Neurosci Biobehav Rev, 1991, 15(1): 47-50.
- [5] 马正良, 黄宇光, 顾小萍, 等. 成人日间手术加速康复外科麻醉管理专家共识[J]. 协和医学杂志, 2019, 10(6): 562-569.
- [6] Tabiri S, Adjimani NT, Mohammed BS. Propofol versus pethidine/midazolam sedation: benefits in flexible upper gastrointestinal endoscopy[J]. Ain-Shams J Anesthesiol, 2018, 10: 11.
- [7] Choi JB, Kwak HJ, Lee KC, et al. Comparison of remifentanyl EC_{50} for facilitating i-gel and laryngeal mask airway insertion with propofol anesthesia[J]. J Anesth, 2016, 30(3): 377-383.
- [8] 范雪梅, 王 平, 潘楚雄, 等. 靶控输注不同浓度瑞芬太尼对无痛人流手术抑制体动丙泊酚 EC_{50} 及麻醉效果的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(11): 1085-1087.
- [9] Simoni RF, Miziara LE, Esteves LO, et al. Comparative study between fast and slow induction of propofol given by target-controlled infusion: expected propofol concentration at the effect site. Randomized controlled trial[J]. Rev Bras Anesthesiol, 2015, 65(2): 99-103.
- [10] Ander F, Magnuson A, Berggren L, et al. Effects of esmolol on the esophagogastric junction: a double-blind, randomized, crossover study on 14 healthy volunteers[J]. Anesth Analg, 2017, 125(4): 1184-1190.

(责任编辑:张学颖)