

· 临床研究 ·

复合阿芬太尼时环泊酚在不同性别患者中抑制气管插管反应的半数有效剂量

陈蒙光 刘继珍 丁宁 张伟

【摘要】 目的 测定复合阿芬太尼时环泊酚在不同性别患者中抑制气管插管反应的半数有效剂量(ED_{50})。**方法** 选择择期插管全麻下行甲状腺切除术的患者 56 例,年龄 18~64 岁,BMI 18.5~28.0 kg/m²,ASA I 或 II 级。根据性别将患者分为两组:男性组(M 组, $n=31$)和女性组(F 组, $n=25$)。静脉注射环泊酚,待 BIS ≤ 60 或改良警觉/镇静评分(MOAA/S 评分) ≤ 1 分后,依次静注阿芬太尼 30 μ g/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg,1 min 后插入气管导管。气管插管阳性反应定义为气管插管过程中患者出现呛咳或插管后 2 min 内 MAP 或 HR 升高幅度大于基础值的 20%。根据改良 Dixon 序贯法进行试验,设定环泊酚初始剂量为 0.4 mg/kg,相邻剂量梯度为 1:1.1,采用 Probit 概率法计算复合阿芬太尼时环泊酚在不同性别患者中抑制气管插管反应的 ED_{50} 、95%有效剂量(ED_{95})及 95%可信区间(CI)。**结果** M 组环泊酚复合阿芬太尼时抑制气管插管反应的 ED_{50} 为 0.311 mg/kg (95%CI 0.278~0.338 mg/kg), ED_{95} 为 0.380 mg/kg (95%CI 0.349~0.530 mg/kg);F 组环泊酚复合阿芬太尼时抑制插管反应的 ED_{50} 为 0.242 mg/kg (95%CI 0.172~0.279 mg/kg), ED_{95} 为 0.324 mg/kg (95%CI 0.284~0.665 mg/kg)。**结论** 复合阿芬太尼时环泊酚在男性和女性患者中抑制气管插管反应的 ED_{50} 分别为 0.311 mg/kg 和 0.242 mg/kg。

【关键词】 环泊酚;插管反应;性别;量-效关系

Median effective dose of ciprofol combined with alfentanil to inhibit tracheal intubation response in patients with different gender CHEN Mengguang, LIU Jizhen, DING Ning, ZHANG Wei. Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Corresponding author: ZHANG Wei, Email: chalou666666@126.com

【Abstract】 Objective To determine the median effective dose (ED_{50}) of ciprofol combined with alfentanil to inhibit tracheal intubation response in patients with different gender. **Methods** Fifty-six patients, aged 18–64 years, BMI 18.5–28.0 kg/m², ASA physical status I or II, who underwent elective thyroidectomy under intubation general anesthesia, were selected and divided into two groups based on gender: the male group (group M, $n=31$) and the female group (group F, $n=25$). After intravenous injection of ciprofol, BIS ≤ 60 or the modified observer's assessment of alertness and sedation (MOAA/S) score ≤ 1 , alfentanil 30 μ g/kg and rocuronium 0.6 mg/kg were successively injected, 1 minute later, the endotracheal tube was inserted. The positive reaction of tracheal intubation was defined as that the patient choked during the process of intubation or the MAP or HR increased by more than 20% of the base value within 2 minutes after intubation. The trial was conducted according to the modified Dixon sequential method, with an initial dose of ciprofol 0.4 mg/kg and an adjacent dose gradient of 1:1.1. The Probit analysis was used to calculate the ED_{50} , 95% effective dose (ED_{95}), and 95% confidence interval (CI) of the inhibition of tracheal intubation response in patients with different gender when ciprofol combined with alfentanil. **Results** In group M, the ED_{50} of inhibition of tracheal intubation response by combination of ciprofol and alfentanil was 0.311 mg/kg (95% CI 0.278–0.338 mg/kg), and ED_{95} was 0.380 mg/kg (95% CI 0.349–0.530 mg/kg). In group F, the ED_{50} for inhibition of tracheal intubation response was 0.242 mg/kg (95% CI 0.172–0.279 mg/kg) and the ED_{95} was 0.324 mg/kg (95% CI 0.284–0.665 mg/kg) when combined with alfentanil. **Conclusion** Combined with alfentanil, the ED_{50} of ciprofol inhibiting tracheal intubation response in male and female patients are 0.311 mg/kg and 0.242 mg/kg respectively.

【Key words】 Ciprofol; Intubation reaction; Gender; Dose-response relationship

DOI:10.12089/jca.2023.09.009

作者单位:450001 郑州大学第一附属医院麻醉与围术期医学部(陈蒙光、刘继珍、张伟);郑州大学第三附属医院麻醉科(丁宁)

通信作者:张伟,Email: chalou666666@126.com

环泊酚是一种新型静脉麻醉药物,在丙泊酚化学结构基础上引入环丙基,改变了立体构象,增强了与 γ -氨基丁酸受体的亲和力,具有起效快、代谢迅速、效价高、注射痛少等特点^[1]。在动物实验中,环泊酚治疗指数约为丙泊酚的 2.4 倍^[2],安全性更好。另外,环泊酚可能通过改善神经细胞和线粒体功能及调节信号通路发挥神经保护作用^[3]。目前环泊酚获批准的应用范围为消化道内镜检查术及成年患者全身麻醉诱导。性别可影响药物的药代动力学^[4],甚至影响到临床用药的安全性。本研究采用改良 Dixon 序贯法测定复合阿芬太尼时环泊酚在不同性别的患者中抑制气管插管反应的半数有效剂量(median effective dose, ED_{50})及 95%有效剂量(95% effective dose, ED_{95}),为临床合理用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(2022-KY-0819-001),并在中国临床试验中心注册(ChiCTR2200061309),患者或家属签署知情同意书。选择择期行气管插管全麻下甲状腺切除术的患者,年龄 18~64 岁, BMI 18.5~28.0 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:有丙泊酚、鸡蛋及豆类制品过敏史,有精神疾病病史,有高血压、心律失常病史及服用影响 HR、BP 的药物,术前评估为困难气道。剔除标准:首次气管插管不成功或气管插管时间>30 s,诱导过程中出现需要使用血管活性药物维持 HR 或 BP。根据性别将患者分为两组:男性组(M 组)和女性组(F 组)。

麻醉方法 所有患者术前禁食 8 h、禁饮 2 h,入室后建立外周静脉通路,监测 ECG、SpO₂、BIS,5 min 后测量并记录患者基线 HR 和 MAP。静脉注射环泊酚(批号:20211207),待 BIS≤60 或改良警觉镇静评分(the modified observer's assessment of alertness and sedation, MOAA/S 评分)≤1 分后,依次静脉注射阿芬太尼 30 μg/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg,1 min

后由有经验的麻醉科医师行气管插管,要求 30 s 内一次成功,若插管时间>30 s 则剔除出本研究。通过改良 Dixon 序贯法进行试验,环泊酚首次剂量设定为 0.4 mg/kg。若给予环泊酚 3 min 后 MOAA/S 评分仍>1 分或气管插管反应阳性,则下一例患者增加剂量;若气管插管反应为阴性,则下一例患者降低剂量,相邻剂量比为 1:1.1。首次出现气管插管反应改变时为试验开始,直至出现 7 个阳性反应和阴性反应交替时结束试验。气管插管阳性反应定义为气管插管过程中患者出现呛咳或插管后 2 min 内 MAP 或 HR 升高幅度大于基础值的 20%。麻醉诱导过程中 HR<50 次/分时静脉注射阿托品 0.01 mg/kg;MAP<60 mmHg 时静脉注射麻黄碱 6 mg。

观察指标 记录年龄、BMI、ASA 分级、术前 HR 和 MAP。

统计分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料采用中位数(*M*)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Probit 概率法计算环泊酚抑制插管反应的 ED_{50} 、 ED_{95} 及对应的 95%可信区间(confidence interval, CI)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入 59 例患者,M 组 32 例,F 组 27 例。其中,F 组中有 1 例诱导后 MAP<60 mmHg、1 例因喉镜暴露困难导致插管时间>30 s 被剔除,M 组中有 1 例因诱导后出现低血压被剔除,故最终 M 组 31 例,F 组 25 例。M 组术前 MAP 明显高于 F 组(*P*<0.05)。两组年龄、BMI、ASA 分级、术前 HR 差异均无统计学意义(表 1)。

两组气管插管反应序贯图见图 1—2,量-效关系图见图 3—4。M 组复合阿芬太尼时环泊酚抑制气管插管反应的 ED_{50} 为 0.311 mg/kg(95%CI 0.278~

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA I/II 级 (例)	术前 HR (次/分)	术前 MAP (mmHg)
M 组	31	42.8±11.5	24.4±1.9	25/6	72.1±9.6	97.2±10.8 ^a
F 组	25	43.0±9.8	23.5±1.9	20/5	75.7±8.2	87.8±10.3

注:与 F 组比较,^a*P*<0.05

0.338 mg/kg)、 ED_{95} 为 0.380 mg/kg (95%CI 0.349~0.530 mg/kg); F 组复合阿芬太尼时环泊酚抑制气管插管反应的 ED_{50} 为 0.242 mg/kg (95%CI 0.172~0.279 mg/kg)、 ED_{95} 为 0.324 mg/kg (95%CI 0.284~0.665 mg/kg)。

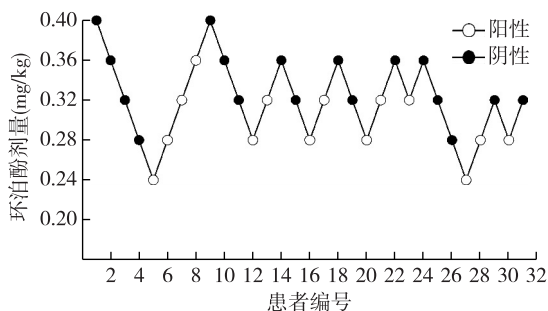


图1 M组复合阿芬太尼时环泊酚抑制气管插管反应序贯图

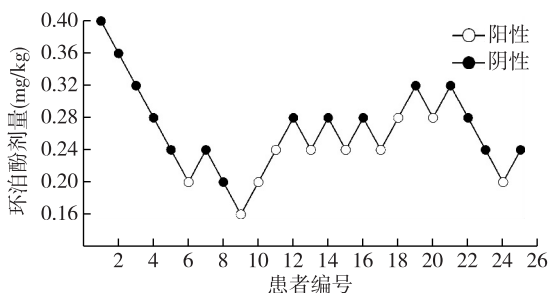


图2 F组复合阿芬太尼时环泊酚抑制气管插管反应序贯图

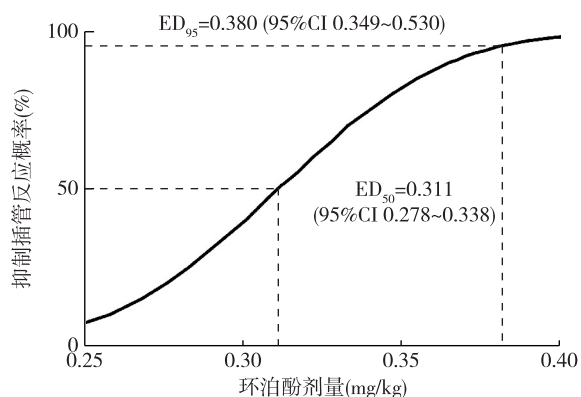


图3 M组复合阿芬太尼时环泊酚抑制气管插管反应量-效关系图

讨论

气管插管是全身麻醉气道管理的重要环节,在保证患者围术期安全方面发挥重要作用。然而,气

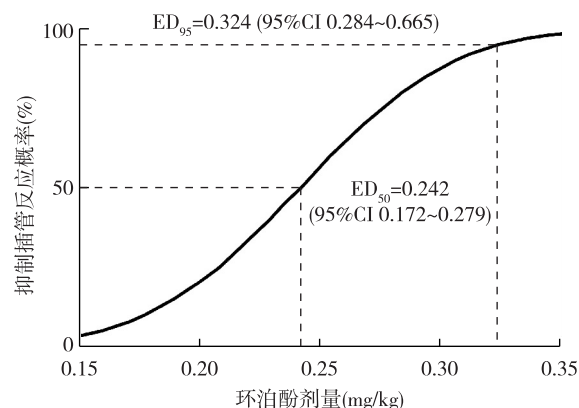


图4 F组复合阿芬太尼时环泊酚抑制气管插管反应量-效关系图

管插管操作是一种较强的刺激,需要应用镇静、镇痛及肌肉松弛药物辅助进行。临床常用的麻醉药物有丙泊酚、依托咪酯、瑞马唑仑等。丙泊酚易出现注射痛、呼吸循环抑制等不良反应^[5];依托咪酯对循环系统影响较轻微,但同样有注射痛、肌阵挛、抑制肾上腺功能等不良反应^[6];瑞马唑仑是一种新型的苯二氮䓬类药物,起效快,对呼吸循环影响较小,无注射痛,但镇静效果相比丙泊酚较差。环泊酚是一种新型的静脉麻醉药,在丙泊酚的基础上进行了结构的优化,提高麻醉效能的同时降低了注射痛的发生率,是一种比较理想的麻醉药物。改良 Dixon 序贯法是一种简便有效的测定药物有效剂量的方法^[7]。本研究采用改良 Dixon 序贯法测定复合阿芬太尼时环泊酚在不同性别患者中抑制气管插管反应的 ED_{50} ,初始剂量选择环泊酚推荐最大剂量,阿芬太尼与罗库溴铵选择插管推荐剂量。

本研究结果显示,女性患者中复合阿芬太尼时环泊酚抑制气管插管反应的 ED_{50} 为 0.242 mg/kg (95%CI 0.172~0.279 mg/kg), ED_{95} 为 0.324 mg/kg (95%CI 0.284~0.665 mg/kg);男性患者中复合阿芬太尼时环泊酚抑制气管插管反应的 ED_{50} 为 0.311 mg/kg (95%CI 0.278~0.338 mg/kg), ED_{95} 为 0.380 mg/kg (95%CI 0.349~0.530 mg/kg)。两组患者有效剂量存在差异,表明性别因素对环泊酚抑制插管反应的效力可能存在差异,考虑原因为:首先,女性含有较高的脂肪比例,血浆容量较少^[8-9],相同体重时环泊酚血浆药物浓度较男性更高;其次,女性体内孕激素及其代谢产物具有镇静^[10]、抗焦虑^[11]、抗惊厥及镇痛效应^[12],可能与环泊酚抑制气管插管反应存在协同效应;此外, Niesters 等^[13]研究表明,女

性对 μ 和 κ 阿片类受体的敏感性更高,可能导致阿芬太尼对气管插管刺激有更强的抑制作用。目前,相关研究中插管反应主要以插管前后 HR 和 BP 的变化作为标准^[14],本研究中男性患者术前 MAP 高于女性患者,但是否因性别差异所导致尚不能确定。在本研究中女性患者中有 1 例患者诱导后出现低血压,考虑初始剂量较大所致,给予麻黄碱后血压平稳,未出现不良反应;男性患者中有 1 例患者出现低血压,未给予升压药,患者血压逐渐上升至可接受水平。

本研究存在以下局限性:本研究中,男性患者术前 MAP 高于女性患者,尽管生理状态下男性 MAP 高于女性,但难以排除血压因素对插管反应的影响,基于血流动力学以外的评价插管反应的客观指标可能有助于消除因性别导致血压差异对插管反应的影响。其次,本研究纳入研究对象健康状况均较好、ASA 分级较低,并不适用于 ASA 分级较高的患者。

综上所述,复合阿芬太尼 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,女性患者中环泊酚抑制气管插管反应的 ED_{50} 为 0.242 mg/kg , ED_{95} 为 0.324 mg/kg ;男性患者中环泊酚抑制气管插管反应的 ED_{50} 为 0.311 mg/kg , ED_{95} 为 0.380 mg/kg 。

参 考 文 献

- [1] “环泊酚临床应用指导意见”专家小组. 环泊酚临床应用指导意见. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(2): 129-132.
- [2] Qin L, Ren L, Wan S, et al. Design, synthesis, and evaluation of novel 2,6-disubstituted phenol derivatives as general anesthetics. J Med Chem, 2017, 60(9): 3606-3617.
- [3] 尚平平, 刘晓宁, 范军朝, 等. 环泊酚通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对帕金森病大鼠的神经保护作用. 现代药物与临床, 2022, 37(3): 453-457.
- [4] Djurendic-Brenesel M, Mimica-Dukic N, Pilija V, et al. Gender-related differences in the pharmacokinetics of opiates. Forensic Sci Int, 2010, 194(1-3): 28-33.
- [5] Sahinovic MM, Struys M, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(12): 1539-1558.
- [6] Albert SG, Sitaula S. Etomidate, adrenal insufficiency and mortality associated with severity of illness: a meta-analysis. J Intensive Care Med, 2021, 36(10): 1124-1129.
- [7] Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method. Neurosci Biobehav Rev, 1991, 15(1): 47-50.
- [8] Filipescu D, Ștefan M. Sex and gender differences in anesthesia: relevant also for perioperative safety. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2021, 35(1): 141-153.
- [9] Campesi I, Fois M, Franconi F. Sex and gender aspects in anaesthetics and pain medication. Handb Exp Pharmacol, 2012, (214): 265-278.
- [10] Morssinkhof M, van Wylick DW, Priester-Vink S, et al. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev, 2020, 118: 669-680.
- [11] Fruzzetti F, Fidecicchi T. Hormonal contraception and depression: updated evidence and implications in clinical practice. Clin Drug Investig, 2020, 40(12): 1097-1106.
- [12] Nadeson R, Goodchild CS. Antinociceptive properties of neurosteroids III: experiments with alphadolone given intravenously, intraperitoneally, and intragastrically. Br J Anaesth, 2001, 86(5): 704-708.
- [13] Niesters M, Dahan A, Kest B, et al. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. Pain, 2010, 151(1): 61-68.
- [14] 崔家田, 杨扬, 邱丽, 等. 不同剂量瑞马唑仑麻醉诱导对瑞芬太尼抑制气管插管反应的半数有效血浆靶浓度的影响. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(12): 1278-1281.

(收稿日期:2022-09-15)