

2019, 128(3): 467-474.

- [6] Li H, Zhang H, Cheng Z, et al. Effects of alfentanil hydrochloride on cough and hemodynamics during induction of general anesthesia in daytime surgery. *Minerva Surg*, 2022, 28.
- [7] 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.
- [8] 陈鹭, 林颖仡, 俞建钧, 等. 羟考酮复合依托咪酯-罗库溴铵全麻诱导时抑制气管插管反应的量效关系. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(9): 1112-1115.
- [9] 陈明华, 薛富善, 冯艺, 等. 盐酸阿芬太尼注射液在全身麻醉中有效性和安全性研究: 一项多中心、双盲、对照研究. *中国药理学通报*, 2022, 38(10): 1504-1510.

- [10] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Comparison of fentanyl, remifentanyl, sufentanyl and alfentanil in combination with propofol for general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Clin Pharmacol*, 2019, 14(2): 116-124.
- [11] Abou-Arab MH, Feiner JR, Spigset O, et al. Alfentanil during rapid sequence induction with thiopental 4 mg/kg and rocuronium 0.6 mg/kg: tracheal intubation conditions. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015, 59(10): 1278-1286.
- [12] Niemi-Murola L, Unkuri J, Hamunen K. Parenteral opioids in emergency medicine-a systematic review of efficacy and safety. *Scand J Pain*, 2011, 2(4): 187-194.

(收稿日期: 2022-10-07)

· 临床经验 ·

复合阿芬太尼时环泊酚用于老年患者纤维支气管镜检查的半数有效剂量

卢冬 赵晓勇 单靖华 满妍 董桂敏 纪凡层

随着舒适化医疗及手术室外麻醉的发展, 无痛纤维支气管镜的应用日益增加。国内专家共识指出^[1], 丙泊酚复合阿片类药物的静脉麻醉适用于耐受性较差的患者, 包括老年患者, 然而在麻醉过程中易出现低血压及呼吸抑制^[2]。环泊酚作为新型非巴比妥类静脉麻醉药, 具有起效快、代谢快、注射痛少等优势, 与丙泊酚比较, 其低血压与呼吸抑制发生率较低^[3]。阿芬太尼是短效阿片类药物, 具有起效迅速、达峰时间短的特点。本研究采用 Dixon 序贯法, 计算复合阿芬太尼时环泊酚用于老年患者纤维支气管镜检查的半数有效剂量 (median effective dose, ED₅₀), 并观察相关不良反应, 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 (KYLL-20220825-6), 患者或家属签署知情同意书。选择 2022 年 7—9 月进行无痛纤维支气管镜检查的老年患者, 性别不限, 年龄 65~80 岁, ASA I 或 II 级。排除标准: 有全麻禁忌证或既往有麻醉意外史, 已知或怀疑对丙泊酚注射液、环泊酚注射液辅料、苯二氮䓬类药物、阿片类药物、肌松药物等过敏或禁忌, 严重的心、肺、肝、肾、脑等体质虚弱或具有重大疾病, 滥用或长期应用麻醉、镇静、镇痛药物, 既往有精神疾病史, 手术持续时间超过 30 min 或无法沟通。

麻醉方法 患者术前禁食 8 h, 禁饮 2 h, 均无术前用药。

进入检查室后, 鼻导管吸氧 6 L/min, 开放静脉通道, 患者在静脉注射环泊酚前 30 min 雾化吸入 2% 利多卡因 10 ml, 采用监护仪监测患者 BP、ECG、SpO₂。缓慢静脉注射阿芬太尼 5 μg/kg, 注射时间 30 s, 2 min 后使用微量输注泵限时 1 min 泵入试验剂量环泊酚 (浓度为 2.5 mg/ml), 待患者改良警觉镇静 (modified observer's assessment of alertness and sedation, MOAA/S) 评分 ≤ 1 分后进行检查。采用序贯法, 根据预试验结果, 选择环泊酚初始剂量为 0.262 mg/kg, 相邻患者环泊酚剂量比为 0.9。若纤维支气管镜经过声门出现呛咳反应, 则下一例患者升高一个梯度, 反之则降低一个梯度, 待出现 7 个交叉拐点时终止该研究。根据是否发生呛咳反应将患者分为两组: 阳性组和阴性组。所有检查由经验大于 5 年的呼吸内科医师完成, 麻醉操作由同一位麻醉科医师进行。术中根据情况可适当追加环泊酚增加麻醉深度。若检查期间出现低血压 (BP 下降幅度超过基础值的 20%), 静脉注射麻黄碱 6 mg; 若出现心动过缓 (HR ≤ 50 次/分), 静脉注射阿托品 0.4 mg; 若出现 SpO₂ 下降, 给予抬下颌, 升高氧流量等处理, 若无效, 嘱检查医师停止操作, 采取面罩加压给氧。

观察指标 记录进镜经过声门时呛咳反应发生情况。记录麻醉诱导前 (T₁)、麻醉诱导后即刻 (T₂)、进镜时 (T₃) 和检查结束时 (T₄) 的 HR、SBP、DBP、MAP 和 SpO₂。记录注射痛、呼吸抑制、乏力、苏醒延迟等不良反应的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。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, 组内比较采用重复测量数据方差分析。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Probit 回归分析计算环泊酚在老年患者纤维支气管镜检查的概率回归方程, 并对方程进行拟合度检验, 最后根据方程计算相

DOI: 10.12089/jca.2023.09.021

作者单位: 261042 潍坊医学院麻醉学院 (卢冬、赵晓勇、满妍); 潍坊医学院附属医院麻醉科 (单靖华); 潍坊市人民医院麻醉科 (董桂敏、纪凡层)

通信作者: 纪凡层, Email: jifanceng@163.com

应的 ED_{50} 、95%有效剂量(95% effective dose, ED_{95})及95%可信区间(confidence interval, CI)。采用 Graphpad prism 8.0 软件绘制序贯图和量-效关系图。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 22 例,阳性组 12 例,阴性组 10 例。两组性别、年龄、BMI、ASA 分级差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	ASA I/II 级(例)
阳性组	12	7/5	69.5 $\pm$ 2.9	23.1 $\pm$ 2.9	0/12
阴性组	10	6/4	69.8 $\pm$ 4.8	22.4 $\pm$ 1.7	0/10

与 T_1 时比较, T_2 时患者 HR 明显减慢、MAP 明显降低($P<0.05$)(表 2)。

表 2 患者不同时点血流动力学变化的比较($\bar{x}\pm s, n=22$)

指标	T_1	T_2	T_3	T_4
HR(次/分)	77.8 $\pm$ 12.7	72.9 $\pm$ 12.6 ^a	79.6 $\pm$ 11.7	81.6 $\pm$ 10.4
MAP(mmHg)	97.4 $\pm$ 13.4	83.3 $\pm$ 8.2 ^a	95.3 $\pm$ 11.1	92.9 $\pm$ 11.2
SpO ₂ (%)	98.4 $\pm$ 1.5	98.0 $\pm$ 2.3	98.0 $\pm$ 1.9	98.6 $\pm$ 1.7

注:与 T_1 比较, ^a $P<0.05$

阴性组发生苏醒延迟 1 例,术中呼吸抑制 2 例(下颌抬起后缓解);阳性组发生呼吸抑制 1 例。两组无一例发生注射痛、乏力等不良反应。

Probit 回归分析得出环泊酚在老年患者纤维支气管镜检查的概率回归方程为: $P=-14.439+45.335\times$ 环泊酚剂量。检验该方程的拟和度, $P=0.879$ 。根据方程计算得出复合阿芬太尼时环泊酚用于老年患者纤维支气管镜检查的 ED_{50} 为 0.318 mg/kg (95% CI 0.299~0.345 mg/kg), ED_{95} 为 0.355 mg/kg (95% CI 0.335~0.484 mg/kg)(图 1—2)。

讨 论

纤维支气管镜是呼吸系统疾病诊断和治疗的一种重要方法。老年患者在表面麻醉下行纤维支气管镜检查时常难以配合,且容易出现剧烈呛咳、心血管不良反应等并发症,但气管插管全麻则会增加就诊费用,降低周转速度,因此,非气管插管全麻复合表面麻醉成为最佳的麻醉方式。然而,老年患者多存在衰弱,器官功能在逐渐衰退,内环境平衡储备也逐渐减少,这些生理变化会影响到麻醉药以及镇痛药的代谢和效力^[4],为此,合理搭配麻醉用药至关重要。目前国内指南^[1]推荐阿片类药物复合苯二氮䓬类药物或丙泊酚用于耐受性较差患者的麻醉,包括老年患者。环泊酚是一种类似丙

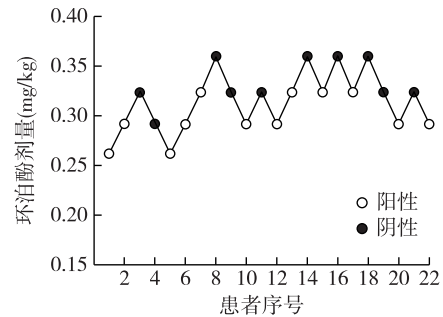


图 1 复合阿芬太尼时环泊酚用于纤维支气管镜检查的序贯图

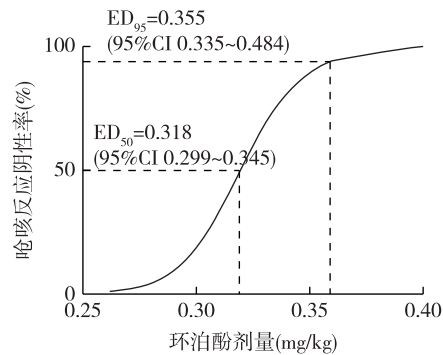


图 2 复合阿芬太尼时环泊酚用于纤维支气管镜检查的量-效关系图

泊酚的新型短效 GABA 受体激动药,通过增强 GABA 受体介导的氯离子通道内流,引起神经细胞膜超极化从而实现中枢神经抑制,具有起效迅速、效价强、无注射痛的优点。Nair 等^[3]研究表明,环泊酚与 GABA 受体结合能力高于丙泊酚。阿芬太尼是短效阿片类药物,起效快,达峰时间短,持续时间约为 15 min,代谢产物无活性^[5],适用于短小手术的麻醉镇痛和保留自主呼吸的无痛诊疗,与芬太尼和舒芬太尼比较,其术中呼吸抑制及术后恶心呕吐的发生率低^[6-7]。Hamad 等^[8]研究表明,充分的利多卡因表面麻醉能够降低呛咳发生率的同时提高内镜医师操作便利性。Hsieh 等^[9]进行纤维支气管镜检查麻醉时,丙泊酚给药前 2 min 给予阿芬太尼 5 μ g/kg,能够有效避免低氧血症、降低丙泊酚诱导剂量,因此,本研究选择阿芬太尼 5 μ g/kg,且给药时间早于环泊酚诱导。

本研究采用 Dixon 序贯法^[10]探讨环泊酚的 ED_{50} ,根据预试验确定环泊酚初始剂量为 0.262 mg/kg,经研究计算出环泊酚的 ED_{50} 为 0.318 mg/kg (95% CI 0.299~0.345 mg/kg), ED_{95} 为 0.355 mg/kg (95% CI 0.335~0.484 mg/kg)。Li 等^[11]研究表明,老年患者环泊酚 0.3 mg/kg 与非老年患者环泊酚 0.4 mg/kg 具有相似的临床效果。崔家田等^[12]研究中复合舒芬太尼时环泊酚抑制气管插管反应的 ED_{50} 为 0.421 mg/kg,高于本研究测得的 0.318 mg/kg,这可能与研究对象的年龄有关,本研究纳入对象为老年患者,且在检查

前已进行充分的气道雾化表面麻醉,故所测 ED_{50} 较小。易强林等^[13]研究表明,老年患者胃肠镜检查中,环泊酚 0.2 mg/kg 复合舒芬太尼 0.1 μ g/kg 的麻醉效果优于丙泊酚 1 mg/kg 复合舒芬太尼 0.1 μ g/kg,该剂量有别于本研究,可能是由于胃镜检查所需麻醉深度相对较浅,故该剂量较低。陈瑶等^[14]研究表明,环泊酚复合舒芬太尼用于老年患者全麻诱导镇静的 ED_{50} 为 0.243 mg/kg,小于本研究结果,这与阳性指标的不同以及舒芬太尼的用量有关。Luo 等^[15]一项 III 期临床试验研究表明,环泊酚显示出不劣于丙泊酚的麻醉镇静作用,围术期患者不良反应如低氧血症、低血压及心律失常发生率更低。本研究中 1 例老年患者发生苏醒延迟,这可能与药物代谢有关。3 例发生短暂的呼吸暂停, $SpO_2 < 90\%$, 抬下颌操作后患者 SpO_2 均恢复正常。麻醉诱导后即刻与麻醉诱导前 SpO_2 差异无统计学意义,提示环泊酚的呼吸抑制轻微,这与 Wu 等^[16]研究结果一致。麻醉诱导后即刻 HR 和 MAP 相对于麻醉诱导前出现一过性下降,但未达到需要药物干预的标准,这与 Wang 等^[17]研究中环泊酚用于全麻诱导后 2 min 出现血流动力学轻微抑制的结果类似。本研究无一例患者出现注射痛,这或许是由于环泊酚具有较高的疏水性和较低的血浆浓度,因此注射痛较轻微^[18]。

本研究尚存在不足之处。首先,本研究仅探讨了 ASA I 或 II 级的老年患者,ASA III 级及以上患者和非老年患者的有效剂量也值得探究。其次,结论仅适用于非插管全麻复合气道表面麻醉方案,其他方案可能会得出不同的结果。最后,针对阿芬太尼复合环泊酚进行无痛纤维支气管镜检查的有效性,有待进行更大样本的临床试验探究。

综上所述,复合阿芬太尼 5 μ g/kg 环泊酚用于老年患者纤维支气管镜检查时的 ED_{50} 为 0.318 mg/kg (95% CI 0.299 ~ 0.345 mg/kg), ED_{95} 为 0.355 mg/kg (95% CI 0.335 ~ 0.484 mg/kg)。

参 考 文 献

- [1] 邓小明,王月兰,冯艺,等. (支)气管镜诊疗镇静/麻醉专家共识(2020 版). 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(8): 785-794.
- [2] Adler AC. Propofol: review of potential risks during administration. AANA J, 2017, 85(2): 104-107.
- [3] Nair A, Seelam S. Ciprofol- a game changing intravenous anesthetic or another experimental drug. Saudi J Anaesth, 2022, 16(2): 258-259.
- [4] Aurini L, White PF. Anesthesia for the elderly outpatient. Curr Opin Anaesthesiol, 2014, 27(6): 563-575.
- [5] Oldham JM. Opioids. J Psychiatr Pract, 2020, 26(1): 1-2.
- [6] 柳胜安,尹骏,张晨,等. 阿芬太尼复合丙泊酚对结肠镜检查患者术后恢复质量的影响. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(11): 1148-1153.
- [7] 李子超,肖洪一,朱腾,等. 阿芬太尼复合丙泊酚在日间宫腔镜手术麻醉中的应用效果观察. 山东医药, 2022, 62(6): 72-75.
- [8] Hamad S, Al-Alawi M, Devaney N, et al. Evaluation of the efficacy of transcrucoid lignocaine as adjunctive local anaesthesia for fiberoptic bronchoscopy. Ir J Med Sci, 2015, 184(2): 273-276.
- [9] Hsieh CH, Lin TY, Wang TY, et al. The safety and efficacy of alfentanil-based induction in bronchoscopy sedation: a randomized, double-blind, controlled trial. Medicine (Baltimore), 2016, 95(43): e5101.
- [10] Oron AP, Souter MJ, Flournoy N. Understanding research methods: up-and-down designs for dose-finding. Anesthesiology, 2022, 137(2): 137-150.
- [11] Li X, Yang D, Li Q, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a single bolus of the γ -aminobutyric acid (GABA) receptor potentiator HSK3486 in healthy Chinese elderly and non-elderly. Front Pharmacol, 2021, 12: 735700.
- [12] 崔家田,杨扬,邱丽,等. 复合舒芬太尼时环泊酚抑制气管插管反应的半数有效剂量. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(10): 1252-1253.
- [13] 易强林,莫怀忠,胡慧,等. 环泊酚与丙泊酚在老年患者无痛胃镜检查中的比较. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(7): 712-715.
- [14] 陈瑶,范婷,周永德,等. 环泊酚注射液联合舒芬太尼用于老年全麻诱导镇静的半数有效剂量研究. 北京医学, 2023, 45(3): 232-235.
- [15] Luo Z, Tu H, Zhang X, et al. Efficacy and safety of HSK3486 for anesthesia/sedation in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy: a multicenter, double-blind, propofol-controlled, randomized, phase 3 study. CNS Drugs, 2022, 36(3): 301-313.
- [16] Wu B, Zhu W, Wang Q, et al. Efficacy and safety of ciprofol-remifentanyl versus propofol-remifentanyl during fiberoptic bronchoscopy: a prospective, randomized, double-blind, non-inferiority trial. Front Pharmacol, 2022, 13: 1091579.
- [17] Wang X, Wang X, Liu J, et al. Effects of ciprofol for the induction of general anesthesia in patients scheduled for elective surgery compared to propofol: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, comparative study. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(5): 1607-1617.
- [18] Hu C, Ou X, Teng Y, et al. Sedation effects produced by a ciprofol initial infusion or bolus dose followed by continuous maintenance infusion in healthy subjects: a phase 1 trial. Adv Ther, 2021, 38(11): 5484-5500.

(收稿日期:2022-10-24)