

· 临床研究 ·

复合舒芬太尼时环泊酚在无痛胃镜检查中应用的量效关系

管婷 胡兵伟 王情 董思雯 王宏伟*

【摘要】 目的 观察复合舒芬太尼时环泊酚在无痛胃镜检查中产生充分镇静的半数有效剂量 (ED_{50}) 及95%的有效剂量 (ED_{95})。方法 选取2022年8至9月本院行无痛胃镜检查的患者22例,予静脉注射舒芬太尼 $5\mu\text{g}$ 后注射环泊酚诱导,待睫毛反射消失,改良警觉/镇静评分 ≤ 1 分后行胃镜检查。环泊酚的剂量变化根据改良序贯法确定,起始剂量为 0.3 mg/kg ,胃镜检查阳性反应标准:从胃镜导管置入开始 2 min 内,出现体动、呛咳、吞咽等。相邻间隔剂量为 0.01 mg/kg ,当出现六个交叉点后结束。采用概率回归分析法得出环泊酚的 ED_{50} 、 ED_{95} 及其95%置信区间。**结果** 22例患者均完成检查,镇静成功率100%,患者静脉注射环泊酚后的入睡时间为 $(59.68 \pm 3.91)\text{ s}$ 、胃镜检查时间 $(3.41 \pm 0.73)\text{ min}$ 、胃镜检查结束后可唤醒时间 $(3.40 \pm 1.43)\text{ min}$ 。与入室时(T_0)相比,诱导完成后(T_1)、进镜后 2 min (T_2)及出室时(T_3)三个时间点的平均动脉压及心率均有下降,但下降幅度 $<20\%$ 。在氧饱和度方面,诱导完成后下降幅度小且无低氧血症情况,无明显呼吸抑制发生。复合舒芬太尼时环泊酚用于无痛胃镜检查 ED_{50} 为 0.273 mg/kg ,95%的置信区间为 $0.262\sim 0.280\text{ mg/kg}$; ED_{95} 为 0.287 mg/kg ,95%置信区间为 $0.280\sim 0.349\text{ mg/kg}$ 。**结论** 复合舒芬太尼 $5\mu\text{g}$ 时环泊酚用于胃镜检查镇静的 ED_{50} 为 0.273 mg/kg 及 ED_{95} 为 0.287 mg/kg 。

【关键词】 环泊酚 舒芬太尼 半数有效剂量 无痛胃镜

【Abstract】 Objective To study the 50% effective dose (ED_{50}) and the 95% effective dose (ED_{95}) of cyclopropofol combined with sufentanil for sedation of gastroscopy. **Methods** 22 patients undergoing painless gastroscopy in our hospital from August to September 2022 were selected. They were induced by $5\mu\text{g}$ of sufentanil and cyclopropofol until the eyelash reflection disappeared. After being modified observer's assessment of alert ≤ 1 , gastroscopy was performed. The dosage of cyclopropofol was determined according to the modified sequential method, and the initial dose was 0.3 mg/kg . The positive criteria of gastroscopy were as follows: body movement, coughing, swallowing, etc. occurred within 2 minutes after the implantation of the gastroscopy catheter. The dose at adjacent intervals was 0.01 mg/kg , and the study was ended when six intersections appeared. Probit probability method was used to calculate the ED_{50} , ED_{95} of cyclopropofol and the corresponding 95% confidence intervals. **Results** All 22 patients completed the study, and the sedation success rate was 100%. The time to fall asleep after intravenous cyclopropofol injection was $59.68 \pm 3.91\text{ s}$, the time to gastroscopy was $3.41 \pm 0.73\text{ min}$, and the time to wake up after gastroscopy was $3.40 \pm 1.43\text{ min}$. Compared with the time of entry (T_0), the mean arterial pressure and heart rate at three time points after induction (T_1), 2 min after entry (T_2) and exit (T_3) were decreased, but the decrease was less than 20%. In terms of oxygen saturation, the decrease after induction was small, and there was no hypoxemia, and no obvious respiratory depression occurred. When combined with sufentanil, the ED_{50} of cyclopropofol for painless gastroscopy was 0.273 mg/kg , with a 95% confidence interval of 0.262 to 0.280 mg/kg . ED_{95} was 0.287 mg/kg , and the 95% confidence interval was 0.280 to 0.349 mg/kg . **Conclusion** When combined with $5\mu\text{g}$ of sufentanil, the ED_{50} and ED_{95} of cyclopropofol for sedation of gastroscopy were 0.273 mg/kg and 0.287 mg/kg .

【Key words】 Cyclopropofol Sufentanil 50% effective dose Sedation Gastroscopy

无痛胃镜在内镜诊疗过程中增加患者的舒适体验,避免因严重吞咽及呛咳而导致消化道出血、撕裂或穿孔等并发症^[1],有利于消除普通胃镜操作给患者带来的紧张、焦虑和恐惧感,增加依从性^[2],从而保障内镜操作的顺利完成,因此无痛胃镜技术得到快速推广及应用^[3]。丙泊酚是目前门诊短小手术中应用广泛的静脉麻醉药^[4],但丙泊酚的治疗指数较窄,仍有不少患者在检查过程中有躁动发生^[5]。目前国内上市一种新型麻醉镇痛药物环泊酚,是在丙泊酚的化学结构基础上加入环丙基,构成R型手性分子结构,加强其立体效应,从而增强了药物与 γ -氨基丁酸A型(GABA_A)

受体的亲和力^[6]。本研究通过序贯试验确定复合舒芬太尼时环泊酚在无痛胃镜检查中产生充分镇静的半数有效剂量(ED_{50})及95%的有效剂量(ED_{95}),为优化环泊酚用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2022年8至9月浙江省立同德医院行无痛胃镜检查患者22例,男9例,女13例;年龄 $18\sim 65(46.18 \pm 12.22)$ 岁,体质指数 $18\sim 28(23.55 \pm 2.97)\text{ kg/m}^2$,美国麻醉医师协会(ASA)分级I~II级。排除患有慢性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病、脑缺血等疾病,以及中重度肝、肾功能不全、对检查药物过敏、有精神疾患史或长期使用镇静催眠药物史及妊娠或哺乳期女性、镜下治疗或中途要求终止本次研究的患者。本研究经本院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法 患者禁食禁饮 $8\sim 10\text{ h}$,入检查室后开通静

作者单位:310053 浙江中医药大学第二临床医学院(管婷 王情 董思雯)

310012 浙江省立同德医院(管婷 胡兵伟 王宏伟)

*通信作者

脉通路,予心电监护及鼻导管吸氧 3~5 L/min。麻醉医师统一将舒芬太尼(宜昌人福药业股份有限公司)5 μ g 稀释至 5 mL,将环泊酚(辽宁海思科制药有限公司)抽置 20 mL 注射器中,根据患者体质量计算环泊酚的给药剂量。由另一位高年资麻醉医师根据前一位麻醉医师提供的环泊酚给药剂量复合舒芬太尼的麻醉方案实施静脉麻醉,静脉推注舒芬太尼 5 μ g 后缓慢(不 <30 s)推注环泊酚,1 min 后,患者呼之不应,睫毛反射消失,改良警觉/镇静评分(MOAA/S) ≤ 1 分,后开始行胃镜检查,检查过程中视时间长短及患者反应酌情追加环泊酚 5 mg/次,直至完成检查。胃镜操作均由高年资消化内科医师操作,患者完成检查后转入麻醉恢复室。如患者检查过程中出现呼吸频率 <8 次或指脉氧饱和度(SpO₂) <90%,则立即托下颌开放气道或给予加压面罩进行辅助呼吸;窦性心动过缓[心率(HR) <50 次/min],静脉注射阿托品 0.5 mg;出现低血压[平均动脉压(MAP) <65 mmHg],静脉给多巴胺 1~2 mg/次静脉注射。采用 Dixon 上下序贯法^[7],根据预实验结果,将环泊酚起始诱导剂量定为 0.3 mg/kg,下一例患者的给药剂量根据上一例患者胃镜检查时出现的反应,其中阴性反应标准^[8]:从胃镜置入开始 2 min 内,患者无明显体动、呛咳、吞咽等反应,MOAA/S 评分 ≤ 1 分、胃镜顺利置入,表明镇静深度满足胃镜检查;反之则为阳性反应。如患者出现阳性反应,下一例患者的环泊酚使用剂量上升一个梯度,浓度梯度差值为 0.01 mg/kg,直到患者出现阴性反应。如患者出现阴性反应,那么下一例患者的环泊酚使用剂量则下降一个梯度,直到患者出现阳性反应。以此类推,出现六次阳性与阴性交叉后结束。

1.3 观察指标 记录复合舒芬太尼时环泊酚的诱导剂量、入睡时间(从推注环泊酚药物开始到睫毛反射消失的时间)、胃镜检查时间、胃镜检查结束后患者唤醒时间。记录患者入室时(T0)、诱导完成后(T1)、进镜后 2 min(T2)、出室时(T3)四个时间点的 HR、MAP 及 SpO₂ 变化。观察注射痛、低血压(MAP <65 mmHg)、低氧血症(SpO₂ <90%)发生率及镇静成功率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计。采用 Probit 法分析环泊酚 ED₅₀、ED₉₅ 及其 95% 置信区间。符合正态分布计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料用 $n(\%)$ 表示,用方差分析。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 22 例患者均完成检测,镇静成功率 100%,胃镜检查中,环泊酚诱导剂量为 (20.70 ± 5.77)

mg/kg。患者复合舒芬太尼注射环泊酚后的入睡时间 (59.68 ± 3.91) s,检查时间 (3.41 ± 0.73) min,胃镜检查结束后可唤醒时间 (3.40 ± 1.43) min。不同时间点生命体征变化情况见表 1。

表1 不同时间点生命体征变化 [$n=22$, ($\bar{x} \pm s$)]

指标	T0	T1	T2	T3
MAP (mmHg)	97.90 $\pm$ 16.00	83.95 $\pm$ 12.92 [*]	81.83 $\pm$ 11.66 [*]	87.00 $\pm$ 13.95 [*]
HR (次/min)	68.77 $\pm$ 7.89	66.86 $\pm$ 10.11	64.09 $\pm$ 9.47 [*]	64.55 $\pm$ 8.58
SpO ₂ (%)	99.73 $\pm$ 0.55	99.22 $\pm$ 1.11	98.78 $\pm$ 1.02 [*]	97.36 $\pm$ 0.95 [*]

注:与 T0 比较,^{*} $P < 0.05$

2.2 复合舒芬太尼时环泊酚在无痛胃镜检查中的 ED₅₀ 本研究中性反应 9 例,阴性 13 例,复合舒芬太尼时环泊酚用于无痛胃镜检查的 ED₅₀ 为 0.273 mg/kg (95%CI=0.262~0.280 mg/kg) 及 ED₉₅ 为 0.287 mg/kg (95%CI=0.280~0.349 mg/kg)。复合舒芬太尼时环泊酚用于胃镜检查的剂量序贯图及其 Probit 回归模型见图 1~2。

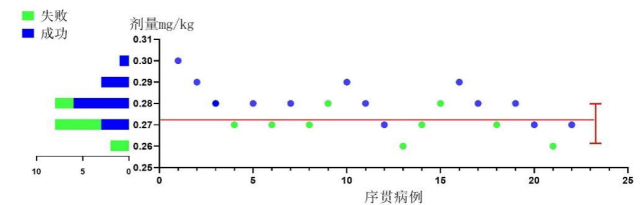


图1 复合舒芬太尼时环泊酚剂量序贯图

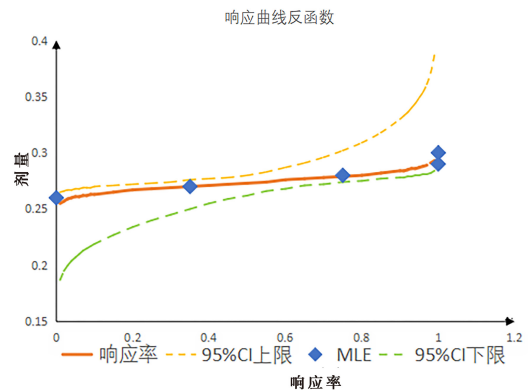


图2 Probit回归模型

2.3 安全性评价 22 例患者未发生呼吸抑制、低氧血症及注射痛等不良反应。

3 讨论

近年来无痛胃肠镜检查得以广泛应用,得益于麻醉药物及麻醉技术的应用为临床提供更满意的麻醉效果保障。由于无痛胃镜周转快,因而短效、快速代谢的镇静药物更加得到临床青睐,更有利于临床工作的开展。环泊酚虽是一种新型的静脉催眠药物,因其在丙泊酚的化学结构基础上加入环丙基,改变立体结构,从而增强与 GABA_A 受体的亲和力,且环泊酚在肝脏代谢主要是与葡萄糖醛酸及硫酸结合等方式,其代谢产物是无活性的,在绝大多数组织中消除更快,清除率方面

呈无剂量依赖性趋势^[9],因而具有起效快、代谢迅速、苏醒完全等特点^[10]。但环泊酚Ⅳ期临床应用数据目前仍十分有限,如药物特性、最佳配伍及给药时机等,有研究显示^[11],环泊酚单一用药或联合小剂量舒芬太尼用于无痛胃镜检查均有良好的镇静/麻醉效果,与单独使用环泊酚相比,联合组镇静起效时间更快,环泊酚总用量更少,且不良事件发生率更低。故本研究进一步对复合小剂量舒芬太尼时环泊酚在无痛胃镜应用中的量效关系进行探究,以利于选择临床使用时的最低有效剂量,一定程度上降低胃镜麻醉的相关并发症,进而提升麻醉的安全性^[12]。

Dixon 序贯法可简便快速测定 ED_{50} 。Dixon 从最小化估计偏差的角度,研究不同交叉次数的影响得出 6 个交叉就可以满足研究需求^[13]。使用基于非参数均值的方法对真实的药物 ED_{50} 进行估计,可以借助二元回归(Logistic, Probit)的通用软件。研究表明^[14],环泊酚 0.3~0.9 mg/kg 的剂量范围区间,血浆药物浓度越高,麻醉或镇静的程度则越深,近期有研究^[15]表明在老年患者胃镜检查中 0.2 mg/kg 的环泊酚与 1 mg/kg 丙泊酚的镇静效果相当,尽管其研究与本研究的目标人群年龄层不同,但其结论为本研究所探讨的剂量范围提供了更广阔的思路,故采用 0.3 mg/kg 作为试验的第 1 例剂量是合理的。本研究通过 Dixon 序贯法测量,得出复合舒芬太尼时环泊酚用于无痛胃镜检查的 ED_{50} 为 0.273 mg/kg, 95% 置信区间为 0.262~0.280 mg/kg,并根据 Probit 回归模型计算出 ED_{95} 为 0.287 mg/kg, 95% 置信区间为 0.280~0.349 mg/kg。

本研究中环泊酚剂量在 0.26~0.30 mg/kg 范围内,复合小剂量舒芬太尼的麻醉下均完成胃镜检查,患者入睡时间 (59.68 ± 3.91) s 可能与环泊酚低剂量起效慢有关,而拔除胃镜至患者清醒时间 (3.40 ± 1.43) min,与环泊酚Ⅲ期临床试验中比较环泊酚 (0.4 mg/kg) 与长链丙泊酚 (1.5 mg/kg) 用于胃镜检查术镇静效果中环泊酚组苏醒时间 (4.4 ± 2.3) min 相近^[16]。有临床研究显示环泊酚显著改善丙泊酚中循环抑制、呼吸、注射痛等方面的临床问题^[17],与本研究结果相似。与入室时相比,诱导完成后、进镜后 2 min 及出室时三个时间点的平均动脉压及心率均有下降,但下降幅度均 <20%,表明低剂量环泊酚对血流动力学影响小。在氧饱和度方面,诱导完成后下降幅度小且无低氧血症情况,无明显呼吸抑制发生,可能由于研究中环泊酚 (0.26~0.30) mg/kg 剂量偏低对呼吸的影响较小。本研究中无注射痛病例报告,考虑与环泊酚的化学结构中加入环丙基后,其亲脂性降低,影响了制剂类型,从而其游离环泊酚的浓度降低有关。但本研究仍存在一定局限性,由于本研究样本量小

无法全面反映舒芬太尼复合环泊酚麻醉相关不良反应,有待扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] 胡君凤,胡双燕,仲俊峰,等.无痛胃镜检查时布托啡诺抑制吞咽反射 ED_{50} 和 ED_{95} 的测定 [J]. 中国内镜杂志,2022,28(2):63-67.
- [2] 阮洪军,郑卫华,徐启顺,等.丙泊酚静脉麻醉在胃镜检查中的应用价值 [J]. 浙江临床医学,2006(7):691-692.
- [3] 张修礼,唐平,孔金艳,等.国内无痛胃肠镜开展近况调查 [J]. 中华消化内镜杂志,2012(6):316-318.
- [4] 张顺忠.丙泊酚联合表面麻醉在胃镜检查中的应用 [J]. 浙江临床医学,2008,10(6):838.
- [5] 黄凤南,崔珊珊,夏中元,等.环泊酚单药与丙泊酚联合瑞芬太尼在无痛胃镜检查中的应用效果比较 [J]. 山东医药,2022,62(26):79-81.
- [6] QIN L,REN L,WAN S,et al.Design,synthesis,and evaluation of novel 2,6-disubstituted phenol derivatives as general anesthetics [J]. J Med Chem,2017,60(9):3606-3617.
- [7] PACE N L,STYLIANOU M P.Advances in and limitations of up-and-down methodology:A précis of clinical use,study design,and dose estimation in anesthesia research [J]. Anesthesiology, 2007,107(1):144-152.
- [8] 陈燕,赵刚,王鹏宇,等.复合利多卡因胶浆时瑞马唑仑用于成人胃镜检查的半数有效剂量 [J]. 浙江医学,2022,16:1784-1787.
- [9] BIAN Y,ZHANG H,MA S,et al.Mass balance,pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous HSK3486,a novel anaesthetic,administered to healthy subjects [J]. Br J Clin Pharmacol,2021,87(1):93-105.
- [10] 张俊伟,胡艳辉,李之明.环泊酚在无痛胃肠镜麻醉中的应用研究 [J]. 中国现代药物应用,2022,16(16):35-38.
- [11] 黄凤南,徐城,崔珊珊,等.环泊酚单药与联合小剂量舒芬太尼在无痛胃镜检查中的麻醉效果比较 [J]. 武汉大学学报(医学版),2022:1-5.
- [12] 卢盛位,吴论,楼莹莹,等.依托咪酯联合瑞芬太尼用于老年患者胃镜检查时依托咪酯的半数有效剂量 [J]. 临床麻醉学杂志,2016,32(7):665-667.
- [13] 林映紫.甲苯磺酸瑞马唑仑用于老年患者胃镜检查的半数有效量 ED_{50} [D]. 福州:福建医科大学,2021.
- [14] LADBROOK G,LI F Q,SLEIGH J,et al.Assessments of onset and duration of drug effects and pharmacokinetics by dose level of HSK3486,a new sedative-hypnotic agent,in healthy female/male subjects:A phase I multiarm randomized controlled clinical trial:Retraction [J]. Anesth Analg,2021,133(1):e16.
- [15] 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 [J]. 临床麻醉学杂志,2022,38(7):712-715.
- [16] 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 [J]. 中华麻醉学杂志,2021,41(2):129-132.
- [17] 黄凤南,崔珊珊,徐城,等.环泊酚联合小剂量舒芬太尼在门诊无痛胃肠镜检查中的麻醉效果与安全性研究 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2022,43(6):616-620.