

环泊酚复合地佐辛抑制妇科日间手术患者 体动反应的半数有效剂量研究

金颖^{1,2}, 班征虎^{1,2}, 周涵^{1,2}, 孙建宏¹, 王林¹

(1. 扬州大学附属医院 麻醉科, 江苏 扬州, 225000; 2. 扬州大学医学院, 江苏 扬州, 225009)

摘要: 目的 采用改良序贯法观察环泊酚复合地佐辛抑制妇科日间手术患者体动反应的半数有效剂量(ED_{50})。方法 选取2023年4月在扬州大学附属医院行妇科日间手术的患者25例为研究对象。患者年龄为18~58岁, 体质指数(BMI)为19~27 kg/m², 美国麻醉医师协会(ASA)分级为I~II级。静脉注射地佐辛5 mg, 后静脉注射环泊酚, 初始剂量为0.3 mg/kg, 待患者睫毛反射消失后手术。若患者发生体动反应时, 追加环泊酚0.02 mg/kg。依据Dixon改良序贯法, 下一例患者环泊酚的剂量由上一例患者的反应来确定, 相邻间隔剂量为0.05 mg/kg。采用Probit回归分析计算 ED_{50} 、95%的有效剂量(ED_{95})及95% CI。结果 复合地佐辛时, 环泊酚用于妇科日间手术的 ED_{50} 为0.312(0.260~0.375) mg/kg, ED_{95} 为0.410(0.358~0.887) mg/kg。结论 环泊酚复合地佐辛用于抑制妇科日间手术患者体动反应的 ED_{50} 为0.312 mg/kg。

关键词: 环泊酚; 地佐辛; 日间手术; 妇科; 半数有效剂量

中图分类号: R 971; R 451 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2023)18-142-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.20232406

Half effective dose of ciprofol combined with dezocine in inhibiting body reaction in patients undergoing gynecological day surgery

JIN Ying^{1,2}, BAN Zhenghu^{1,2}, ZHOU Han^{1,2}, SUN Jianhong¹, WANG Lin¹

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000; 2. School of Medicine of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225009)

Abstract: Objective To observe 50% effective dose (ED_{50}) of ciprofol combined with dezocine in inhibiting body reaction in patients undergoing gynecological day surgery by modified sequential method. **Methods** A total of 25 patients who underwent gynecological day surgery in the Affiliated Hospital of Yangzhou University in April 2023 were selected as the study objects. Patients were aged 18 to 58 years with body mass index (BMI) ranging from 19 to 27 kg/m² and American Society of Anesthesiologists (ASA) classification ranging from I to II. Dezocine 5 mg was injected intravenously and ciprofol was injected intravenously, the initial dose was 0.3 mg/kg, and surgery was performed after the patient's eyelash reflex disappeared. Ciprofol should be added 0.02 mg/kg in case of body reaction. According to Dixon's modified sequential method, the dose of ciprofol for the next patient was determined by the response of the previous patient, and the adjacent interval dose was 0.05 mg/kg. The ED_{50} , 95% effective dose (ED_{95}) and 95% CI were calculated by Probit regression analysis. **Results** Ciprofol combined with dezocine, the ED_{50} of ciprofol for gynecological day surgery was 0.312 (0.260 to 0.375) mg/kg, and the ED_{95} was 0.410 (0.358 to 0.887) mg/kg. **Conclusion** The ED_{50} of ciprofol combined with dezocine is 0.312 mg/kg.

Key words: ciprofol; dezocine; day surgery; gynecology; half-effective dose

环泊酚是一种新型 γ -氨基丁酸 A 型 (GABA_A) 受体激动剂, 具有强镇静、注射痛少等优点^[1-2]。地佐辛作为激动-拮抗混合药, 镇痛效果较好^[3]。目前, 临床对环泊酚复合地佐辛用于

妇科日间手术中镇静的半数有效剂量(ED_{50})尚无统一标准。本研究将环泊酚复合地佐辛用于妇科日间手术, 测定环泊酚的 ED_{50} 及95%的有效剂量(ED_{95}), 以期为临床提供参考。

收稿日期: 2023-07-31 修回日期: 2023-09-11

通信作者: 王林, E-mail: yzywanglin@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会同意 (2023-YKL-课 15), 患者和家属签署知情同意书, 选取 2023 年 4 月行妇科日间手术的患者, 年龄 ≥ 18 岁, 体质指数 (BMI) 为 $19 \sim 27 \text{ kg/m}^2$, 美国麻醉医师协会 (ASA) 分级为 I ~ II 级, 均无严重基础疾病, 术前未服用镇静或镇痛药物。排除标准: 存在严重呼吸系统及循环系统疾病或严重肝肾功能不全者; 术前未禁食、禁饮者; 患有精神类疾病者; 长期酗酒者。剔除标准: 患者观察期内出现呼吸抑制而改为气管插管全身麻醉; 任何原因以及任意阶段患者或者委托人观察期间要求撤出该研究。

1.2 方法

术前常规禁饮禁食。入室后开放静脉通道, 鼻吸氧管吸氧, 调节氧流量为 5 L/min , 常规监测患者心电图 (ECG)、血压 (BP)、脉氧饱和度 (SpO_2)。先静脉注射地佐辛 (批号: 19121911, 江苏扬子江药业集团有限公司) 5 mg 。患者取截石位, 铺好洞巾后静脉注射环泊酚注射液 (批号: H20200013, 辽宁海思科制药有限公司) 0.3 mg/kg , 给药时长超过 30 s , 待患者睫毛反射消失后行妇科日间手术。

1.3 序贯法

通过 Dixon 改良序贯法来确定环泊酚的剂量, 根据既往文献^[4]以及预实验的结果, 确定 0.30 mg/kg 为初始剂量。下一例患者给药剂量由上一例患者术中体动反应决定, 相邻间隔剂量为 0.05 mg/kg 。若患者出现阳性反应, 下一例患者则增加剂量; 若患者未出现阳性反应, 则下一例患者减少剂量; 当出现 7 个阳性与阴性反应交叉点时, 终止研究^[5]。阳性反应判定为检查中患者出现体动反应。体动反应分为 3 级^[6]: 1 级, 患者轻微不自主的肢体运动, 不影响操作, 无需追加

麻醉药物; 2 级, 患者不自主的肢体运动, 影响操作, 需追加麻醉药物; 3 级, 患者躁动, 完全不能配合, 需终止操作, 加深麻醉后继续操作。术中若患者发生体动反应 ≥ 2 级, 影响手术操作, 则追加环泊酚 0.20 mg/kg , 给药时间 10 s , 每次追加间隔 $\geq 2 \text{ min}$, 15 min 内追加次数不可超过 5 次。

手术过程中, 若患者平均动脉压 (MAP) $< 60 \text{ mmHg}$ 或与术前基础值相比降低 20% 以上, 则静脉注射麻黄碱 6.0 mg ; 若心率 (HR) $< 45 \text{ 次/min}$, 或者与术前基础值相比降低 20% 以上, 则静脉注射阿托品 0.5 mg ; $\text{SpO}_2 < 90\%$ 时, 加大吸氧流量或面罩辅助通气处理。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据处理, 应用 Graphpad Prism8.0.2 软件进行作图。正态分布计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。采用 Probit analysis 概率单位回归分析测定环泊酚抑制日间妇科手术体动的 ED_{50} 、 ED_{95} 及 95% CI。

2 结果

2.1 患者基本信息

本实验采用改良序贯法进行实验, 最终纳入患者 25 例, ASA 分级 I 级有 16 例, ASA 分级 II 级有 9 例; 平均年龄 (38.6 ± 11.2) 岁; 平均身高 $(161.5 \pm 4.8) \text{ cm}$; 平均体质量 $(60.6 \pm 8.0) \text{ kg}$; 高血压患者 9 例, 糖尿病患者 1 例。

2.2 环泊酚改良序贯试验结果

日间妇科手术时患者的反应情况见图 1。经计算, 复合地佐辛时, 环泊酚用于日间妇科手术的 ED_{50} 为 $0.312 (0.260 \sim 0.375) \text{ mg/kg}$, ED_{95} 为 $0.410 (0.358 \sim 0.887) \text{ mg/kg}$ 。

2.3 环泊酚量效关系

环泊酚量效关系见图 2。观测值拟合的线性回归方程为 $y = 16.673x - 5.196$, 决定系数 R^2 为 0.957。

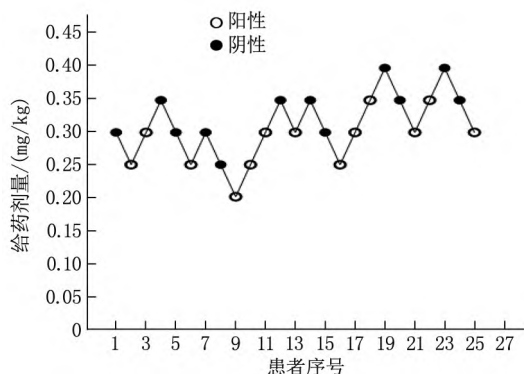


图 1 环泊酚改良序贯试验图

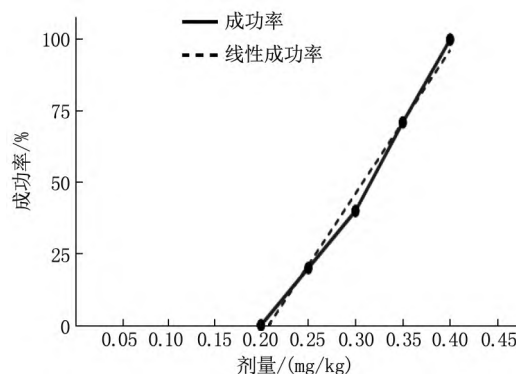


图 2 环泊酚量效关系图

2.4 不良反应发生情况

本研究中,有 2 例患者麻醉诱导后出现氧饱和度和下降,但均在上调吸氧流量以及托下颌后恢复至正常水平。与麻醉前相比,有 4 例患者在给药后出现 MAP 下降超过基础值 20%,均在静脉注射麻黄碱后恢复。所有患者均无心动过缓、胃肠道反应、皮肤瘙痒等不良反应发生。

3 讨论

近年来,妇科日间手术的应用越来越广泛^[1]。目前,临床上静脉麻醉所用药物多为丙泊酚复合阿片类镇痛药,但对呼吸系统与循环系统存在显著抑制^[2],且丙泊酚存在显著静脉注射痛,可影响患者舒适度。因此,临床需要一种效价高、对循环和呼吸系统影响小的麻醉药。

环泊酚是一类静脉麻醉药新药,为 R 构型异构体小分子化合物,与 GABA_A 受体的亲和力约为丙泊酚的 5 倍,动物实验证明安全性提高 2.4 倍,其具有起效快、恢复快、效价高等优点。环泊酚单次静脉给药后,人体血浆药物浓度与剂量呈正比,血浆蛋白结合率约为 95%。环泊酚主要通过氧化、葡萄糖醛酸等方式经肝脏代谢^[3,4]。在环泊酚用于支气管镜的一项多中心的临床试验^[5]中,环泊酚的注射痛发生率为 4.4%,显著低于丙泊酚的 39.4%。这可能与环泊酚在乳剂的水相中的浓度减少有关。易强林等^[6]在老年患者胃镜检查中发现,0.2 mg/kg 的环泊酚能提供与 1.0 mg/kg 的丙泊酚相似的镇静效果,且诱导和苏醒时间相当,注射痛、低血压及呼吸抑制等不良反应较少。郝迎春等^[7]在宫腔镜手术中发现,与丙泊酚组比较,环泊酚组术中呼吸抑制和注射痛的发生率明显降低。MAN Y 等^[8]发现在妇科日间手术中 0.5 mg/kg 环丙酚与 2 mg/kg 丙泊酚具有相当的麻醉效果,且安全性相似。

地佐辛作为混合激动-拮抗剂,是 κ 受体完全激动剂,其特点是起效快、作用时间长、镇痛作用强^[9]。地佐辛是 μ 受体部分激动剂,可使胃肠道平滑肌松弛,能有效降低呼吸抑制、术后恶心呕吐的发生率^[10]。单次静脉注射地佐辛 5 mg 后,15 min 起效,作用持续 6 h^[11]。因此,选用 5 mg 地佐辛于检查前 15 min 给药来进行本次研究,使其血药峰值与环泊酚相重合,从而起到更好的麻醉效果。环泊酚复合地佐辛抑制妇科日间手术患者体动反应的 ED₅₀ 为 0.312(0.260~0.375) mg/kg。

参考文献

- [1] QIN L L, REN L, WAN S L, *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.
- [2] BIAN Y C, 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.
- [3] YE R R, JIANG S, XU X, *et al.* Dezocine as a potent analgesic: overview of its pharmacological characterization [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(7): 1646–1657.
- [4] "环泊酚临床应用意见" 专家小组, 刘进, 王东信, 等. 环泊酚临床应用指导意见 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2021(2): 129–132.
- [5] 谭潮, 吴浩, 于乐洋, 等. 预先静脉注射利多卡因预防丙泊酚中/长链脂肪乳注射痛的半数有效量 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(2): 132–136.
- [6] 冯爱敏, 何双双, 王建伟, 等. 无痛胃镜检查时不同浓度羟考酮对丙泊酚 ED₅₀/ED₉₀ 的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(7): 1141–1145.
- [7] 颜娅, 向波, 顾燕, 等. 静脉麻醉下宫腔镜日间手术的临床观察 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(10): 1003–1004.
- [8] 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 [J]. *山东医药*, 2022, 62(6): 72–75.
- [9] LI X J, YANG D M, LI Q 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 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 735700.
- [10] 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 [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(3): 301–313.
- [11] 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.
- [12] 郝迎春, 曹惠鹃, 孙莹杰, 等. 环泊酚与丙泊酚用于宫腔镜手术的比较 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(1): 106–108.
- [13] MAN Y, XIAO H Y, ZHU T, *et al.* Study on the effectiveness and safety of ciprofol in anesthesia in gynecological day surgery: a randomized double-blind controlled study [J]. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1): 92.
- [14] WANG Y H, CHAI J R, XU X J, *et al.* Pharmacological characterization of dezocine, a potent analgesic acting as a κ partial agonist and μ partial agonist [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14087.
- [15] 郭瑞, 王立勋, 何婉雯, 等. 两种静脉麻醉药物配伍的安全窗比较 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(7): 953–955.
- [16] 张利东, 徐建国, 王国林, 等. 地佐辛临床镇痛专家共识 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(6): 641–645.

(本文编辑: 周娟 钱锋)