

复合阿芬太尼时环泊酚抑制患者喉罩置入反应的半数有效剂量

黄瑾^{1,2} 张珈硕^{1,3} 马凤丹^{1,3} 姜卜维^{1,2} 杨明玉^{1,3} 杨洋^{1,3} 韩亚楠^{1,2} 王晟昱^{1,3}
王春光¹

¹保定市第一中心医院麻醉科,保定 071000;²河北医科大学研究生学院,石家庄 050000;³承德医学院研究生学院,承德 067000

通信作者:王春光,Email:wangchunguang@163.com

【摘要】 目的 确定复合阿芬太尼时环泊酚抑制患者喉罩置入反应的半数有效剂量(ED_{50})。**方法** 选取择期全麻手术患者,性别不限,年龄 40~64 岁,BMI 20~30 kg/m²,ASA 分级 I 或 II 级。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑 0.025 mg/kg,5 min 后记录基础 MAP 和 HR,取 3 次平均值为基础值。依次静脉注射环泊酚和阿芬太尼 10 μg/kg,待 BIS 值<60 时静脉注射罗库溴铵 0.6 mg/kg,2 min 后置入喉罩,行机械通气。置入喉罩后 3 min 内 MAP 最大值或 HR 最大值较基础值增加≥20%,或者出现体动、呛咳、皱眉、口角抽动、流泪、喉痉挛、BIS 值未能下降至 60 以下,发生上述一种则判定为发生阳性反应。采用 Dixon 序贯法进行试验,环泊酚初始剂量为 0.4 mg/kg,相邻剂量比为 1.1,若发生阳性反应时,则下一例患者升高 1 个剂量梯度;否则降低 1 个剂量梯度。采用 probit 法计算环泊酚抑制患者喉罩置入反应的 ED_{50} 及其 95%可信区间(95%CI)。**结果** 复合阿芬太尼 10 μg/kg 时环泊酚抑制患者喉罩置入反应的 ED_{50} 及其 95%CI 为 0.291 (0.231~0.318) mg/kg。**结论** 复合阿芬太尼时环泊酚抑制患者喉罩置入反应的 ED_{50} 为 0.291 mg/kg。

【关键词】 阿芬太尼; 酚类; 喉面罩; 剂量效应关系,药物

DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20230418.00813

Median effective dose of ciprofol inhibiting responses to insertion of laryngeal mask airway when combined with alfentanil

Huang Jin^{1,2}, Zhang Jiashuo^{1,3}, Ma Fengdan^{1,3}, Jiang Bowei^{1,2}, Yang Mingyu^{1,3}, Yang Yang^{1,3}, Han Yanan^{1,2}, Wang Shengyu^{1,3}, Wang Chunguang¹

¹Department of Anesthesiology, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, China; ²Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ³Graduate School of Chengde Medical University, Chengde 076000, China

Corresponding author: Wang Chunguang, Email: wangchunguang@163.com

【Abstract】 Objective To determine the median effective dose (ED_{50}) of ciprofol inhibiting responses to insertion of laryngeal mask airway in the patients when combined with alfentanil. **Methods** American Society of Anesthesiologists Physical Status classification I or II patients of either sex, aged 40–64 yr, with body mass index of 20–30 kg/m², undergoing elective general anesthesia, were enrolled. Midazolam 0.025 mg/kg was intravenously injected for anesthesia induction, the baseline mean arterial pressure and heart rate were recorded 5 min later, and the average value of three times was considered as the baseline value. Ciprofol and alfentanil 10 μg/kg were intravenously injected in sequence, rocuronium 0.6 mg/kg was intravenously injected when BIS value < 60, 2 min later a laryngeal mask airway was placed, and mechanical ventilation was performed. Positive response was defined as increase in the maximum mean arterial blood pressure or heart rate more than or equal to 20% of the baseline value within 3 min after placement of the laryngeal mask airway or as the occurrence of body movement, bucking, frowning, mouth and face twitching, tearing, laryngospasm or the BIS value failing to drop below 60. The study was performed by the

Dixon's up-and-down method. The initial dose of ciprofol was 0.4 mg/kg, and the ratio between the two successive doses was 1.1. If a positive response occurred, the dose was increased in the next patient, otherwise the dose was reduced. The ED_{50} and 95% confidence interval of ciprofol inhibiting responses to insertion of laryngeal mask airway were calculated by the probit method. **Results** The ED_{50} (95% confidence interval) of ciprofol inhibiting responses to insertion of laryngeal mask airway was 0.291 (0.231–0.318) mg/kg when combined with alfentanil 10 μ g/kg. **Conclusions** The ED_{50} of ciprofol inhibiting responses to insertion of laryngeal mask airway is 0.291 mg/kg in the patients when combined with alfentanil 10 μ g/kg.

【Key words】 Alfentanil; Phenols; Laryngeal masks; Dose-effect relationship, drug

DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20230418.00813

喉罩作为一种在临床上广泛应用的声门上通气工具,可以避免喉镜对气道的机械刺激,但喉罩置入过程中会对咽喉部产生一定的刺激,易导致上呼吸道反射、咳嗽、呕吐和喉痉挛等不良事件的发生。临床上阿片类药物复合镇静药物麻醉诱导可以提供良好的喉罩置入条件,并维持血流动力学稳定^[1]。研究表明,环泊酚复合阿芬太尼可提供可靠的麻醉效果^[2]。环泊酚是一类新型短效静脉麻醉药,属于 γ -氨基丁酸(GABA)受体激动剂,是在丙泊酚的异丙基侧链引入环丙基,形成新的手性分子增加了空间效应,从而增加了对 GABA 受体的亲和力^[3]。研究表明,与丙泊酚相比环泊酚具有效价强度高、迅速起效、快速恢复、低蓄积、不良反应少等优势^[4-6]。阿芬太尼是一种新型的作用于 μ 受体的短效阿片类激动药,主要作用是镇痛和镇静,具有起效迅速、作用时间短和呼吸抑制发生率低等优点,广泛用于麻醉诱导和维持^[7]。而复合阿芬太尼时环泊酚抑制喉罩置入反应的量效关系尚不明确。本研究拟确定复合阿芬太尼时环泊酚抑制患者喉罩置入反应的半数有效剂量(ED_{50}),为临床合理用药提供参考。

资料与方法

本研究经医院伦理委员会批准[批准号:伦理号(2022)106],患者或家属均签署知情同意书。选取择期喉罩全麻手术患者,性别不限,年龄 40~64 岁,BMI 20~30 kg/m²,ASA 分级 I 或 II 级。无严重心肺系统疾病史,无中枢神经系统疾病病史,无哮喘病史及长期服用镇静药和阿片类药物过敏史,术前评估无困难气道。

患者常规禁食水,入室后建立上肢静脉通道,输注乳酸钠林格液,采用多功能监护仪连续监测 ECG、NIBP、MAP、HR 和 SpO₂;采用 BIS 监测镇静深度。给氧去氮 5 min 后,先静脉注射咪达唑仑(批号:TMZ23B15,江苏恩华药业股份有限公司)0.025 mg/kg 充分镇静,5 min 后记录基础 MAP 和 HR,取 3

次平均值作为基础值。麻醉诱导:匀速静脉注射环泊酚(批号:20221273,辽宁海思科制药有限责任公司)及阿芬太尼(批号:23S10011,宜昌人福药业有限责任公司)10 μ g/kg,待患者意识消失且 BIS 值<60 时静脉注射罗库溴铵(批号:EA2190,浙江仙琚制药股份有限公司)0.6 mg/kg,麻醉诱导后持续面罩吸氧,2 min 后由同一位资深麻醉科医生按照统一方法置入喉罩(根据患者体重选择适宜喉罩)。

按 Dixon 序贯法^[8]进行试验,环泊酚初始剂量 0.4 mg/kg,若喉罩置入发生阳性反应时,下一例患者升高 1 个剂量梯度;否则降低 1 个剂量梯度,相邻剂量比为 1.1^[9]。以首次发生阳性反应和阴性反应的交替为起始,直至出现 7 个阴性、阳性反应的交替波形^[10]。发生喉罩置入反应的阳性标准:置入喉罩后 3 min 内 MAP 最大值或 HR 最大值较基础值增加 $\geq 20\%$,或者出现体动、呛咳、皱眉、口角抽动、流泪、喉痉挛、BIS 值未能下降至 60 以下^[11]。出现阳性反应后,可给予环泊酚初始剂量的 1/2 进行补救。诱导过程中 MAP 与 HR 变化一过性时,则无需特殊处理,否则可应用麻黄碱或阿托品等血管活性药物维持患者血流动力学稳定。排除标准:(1)喉罩位置不对,阻塞或插入时间过长(>1 min);(2)诱导期间 HR ≤ 50 次/min;(3)诱导期间 MAP ≤ 50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。当出现上述情况时应及时处理并排除本试验。

采用 SPSS 26.0 软件进行分析,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。采用 probit 法计算环泊酚抑制喉罩置入反应的 ED_{50} 及其 95%可信区间(CI)。

结 果

本研究纳入 18 例患者,其中男性 6 例,女性 12 例,年龄(54 $\pm$ 7)岁,BMI (25.5 $\pm$ 2.9) kg/m²。ASA 分级 I 级 12 例,II 级 6 例。

复合阿芬太尼 10 μ g/kg 时环泊酚抑制患者喉

罩置入反应的 ED_{50} 及其 95% CI 为 0.291 (0.231 ~ 0.318) mg/kg。环泊酚抑制喉罩置入反应的序贯图见图 1。

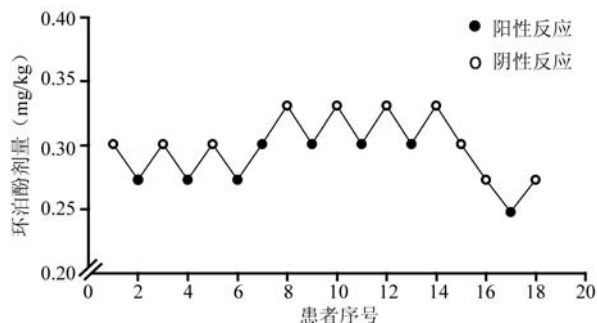


图 1 环泊酚抑制喉罩置入反应的序贯图

讨 论

序贯法是研究药剂量效关系可靠而且简便的方法,可充分利用临床数据提供信息,由于所选药物剂量集中在 ED_{50} 附近,可节省样本数量,提高效率,且试验结果能准确反映药物的效价强度^[8]。在 Teng 等^[12]的研究中,环泊酚剂量在 0.4~0.9 mg/kg 时具有良好的耐受性,均能达到麻醉镇静所需的麻醉深度,且参照预试验结果选择环泊酚初始剂量为 0.4 mg/kg,相邻剂量比为 1.1。参考文献^[13-15],本研究选择阿芬太尼剂量为 10 μ g/kg。环泊酚单次给药后,2 min 内改良警觉/镇静 (MOAA/S) 评分迅速降至 0 或 1 分,15 min 内药物基本代谢完全^[16]。阿芬太尼单次静脉注射起效时间为 0.75 min,1.4 min 可达到高峰,维持时间 10~15 min^[13]。因此本研究先静脉注射相应剂量环泊酚后再静脉注射阿芬太尼,待 BIS 值<60 后给予罗库溴铵,2 min 后置入喉罩,这可以保证置入喉罩时,阿芬太尼达到充分满意的镇痛效果,两种药物的作用均达到峰值,以准确反映药物效应^[17]。

本研究静脉注射环泊酚 0.3~0.4 mg/kg 后,MOAA/S 评分逐渐降低,意识逐渐消失,对伤害性刺激反应逐渐减弱,BIS 值迅速降低并达到 60 以下。但有 2 例患者在静脉注射环泊酚 0.27 mg/kg 后,BIS 值尚未降至 60 以下,后给予环泊酚初始剂量的 1/2 进行补救,可能与环泊酚剂量太低有关。

本研究采用序贯法计算出复合阿芬太尼 10 μ g/kg 时环泊酚抑制患者喉罩置入反应的 ED_{50} 及其 95% CI 为 0.291 (0.231 ~ 0.318) mg/kg。崔家田等^[18]研究复合舒芬太尼 0.3 μ g/kg 时,环泊酚抑制气管插管反应的 ED_{50} 为 0.421 mg/kg,本试验低于此剂量,其原因可能是喉罩仅置于咽喉部,无需进入气

管内,避免了喉镜对会厌、舌根和咽喉部肌肉的机械性刺激,也可能是复合用药有所不同所致。

综上所述,复合阿芬太尼时环泊酚抑制患者喉罩置入反应的 ED_{50} 为 0.291 mg/kg。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 黄瑾:酝酿和设计试验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅、统计学分析;张珈硕、姜卜维、韩亚楠、王晟昱:采集数据、统计学分析;马凤丹:采集数据、分析/解释数据、统计学分析;杨明玉、杨洋:采集数据、统计学分析、行政、技术或材料支持;王春光:对文章的知识性内容作批评性审阅、指导、支持性贡献

参 考 文 献

- [1] Kazama T, Ikeda K, Morita K. Reduction by fentanyl of the $Cp50$ values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli[J]. *Anesthesiology*, 1997, 87(2): 213-227. DOI: 10.1097/0000542-199708000-00007.
- [2] 王超,董星,赵克非. 环泊酚复合阿芬太尼用于老年衰弱患者结肠镜检查的效果[J]. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(5): 550-552. DOI: 10.12089/jca.2023.05.021.
- [3] Liao J, Li M, Huang C, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of HSK3486, a novel 2,6-disubstituted phenol derivative as a general anesthetic[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 830791. DOI: 10.3389/fphar.2022.830791.
- [4] 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. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00254.
- [5] Wei Y, Qiu G, Lei B, et al. Oral Delivery of propofol with methoxymethylphosphonic acid as the delivery vehicle[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(20): 8580-8590. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01133.
- [6] Zhu Q, Luo Z, Wang X, et al. Efficacy and safety of ciprofol *versus* propofol for the induction of anesthesia in adult patients: a multicenter phase 2a clinical trial[J]. *Int J Clin Pharm*, 2023, 45(2): 473-482. DOI: 10.1007/s11096-022-01529-x.
- [7] Li H, Zhang H, Cheng Z, et al. Effects of alfentanil hydrochloride on cough and hemodynamics during induction of general anesthesia in daytime surgery[J]. *Minerva Surg*, 2022. DOI: 10.23736/S2724-5691.21.09341-2.
- [8] Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1991, 15(1): 47-50. DOI: 10.1016/s0149-7634(05)80090-9.
- [9] 袁静,丁素娟,夏江燕,等. 丙泊酚靶控输注时羟考酮抑制气管插管反应的半数有效剂量[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(11): 1050-1052. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5805.2017.11.002.
- [10] Tian S, Zhang D, Zhou W, et al. Median effective dose of lidocaine for the prevention of pain caused by the injection of propofol formulated with medium- and long-chain triglycerides based on lean body weight[J]. *Pain Med*, 2021, 22(6): 1246-1252. DOI: 10.1093/pm/pnaa316.

[11] 孙健,卢悦淳,吕国义,等.复合异丙酚时瑞芬太尼抑制老年男性患者喉罩置入反应的半数有效效应室浓度[J].中华麻醉学杂志,2014,34(3):312-314.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2014.03.015.

[12] Teng Y, Ou MC, Wang X, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of ciprofol emulsion in Chinese subjects: a single center, open-label, single-arm dose-escalation phase 1 study[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(12): 13791-13802.

[13] 王金伙,郭建荣.阿芬太尼的临床药理特性及其麻醉应用进展[J].中国临床药理学与治疗学,2021,26(7):824-829.DOI:10.12092/j.issn.1009-2501.2021.07.015.

[14] Ni YL, Lo YL, Lin TY, et al. Conscious sedation reduces patient discomfort and improves satisfaction in flexible bronchoscopy[J]. Chang Gung Med J, 2010, 33(4): 443-452.

[15] Fox BD, Krylov Y, Leon P, et al. Benzodiazepine and opioid sedation attenuate the sympathetic response to fiberoptic bronchoscopy. Prophylactic labetalol gave no additional benefit. Results of a randomized double-blind placebo-controlled study[J]. Respir Med, 2008, 102(7): 978-983.DOI:10.1016/j.rmed.2008.02.011.

[16] 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.DOI:10.1111/bcp.14363.

[17] 方向葵,林春兰,柯品辉,等.复合 TCI 异丙酚时舒芬太尼抑制 SLIPA 喉罩置入反应的半数有效效应室靶浓度[J].中华麻醉学杂志,2017,37(9):1055-1057.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.09.007.

[18] 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[J].中华麻醉学杂志,2022,42(10):1252-1253.DOI:10.376/cma.j.cn131073.20220526.01020.

(收稿日期:2023-04-18)

(本文编辑:葛胜辉)

·消息·

首届嘉博杯格隆溴铵注射液有奖征文通知

ERAS 理念下的肌松管理至关重要,手术结束后如何使患者肌力快速恢复是促进患者术后康复的关键环节,尤其对于肌松残余患者,安全有效的肌松拮抗药对防止肌松残余具有重要的临床意义。

《中华麻醉学杂志》作为引领我国麻醉学术发展的重要期刊,为推动 ERAS 理念下的肌松管理,季铵型抗胆碱药格隆溴铵注射液的上市为广大麻醉医生提供了选择。鉴于此,在广东嘉博制药有限公司的倾力协助下,由《中华麻醉学杂志》编委会主办“首届嘉博杯格隆溴铵注射液有奖征文”活动,为更好的发挥格隆溴铵注射液在临床应用的优势,探寻其更合理的用药方式和最佳配伍方案,获得更完美的临床效果提供依据。欢迎广大医师积极参与,踊跃投稿。

一、征文内容

- 格隆溴铵复合抗胆碱酯酶药,如新斯的明,逆转非去极化肌松药神经肌肉阻滞的临床应用。
- 术前:减少唾液、气管、支气管和咽部腺体的分泌;阻断麻醉诱导和气管插管时心脏迷走神经抑制反射。
- 术中:消除与手术、药物或迷走神经反射相关的心律失常。
- 抑制胃酸分泌,观察格隆溴铵在成人消化性溃疡辅助治疗的临床应用。

二、征文要求

- 论文类型包括实验研究、临床研究、病例报告、经验总结,但不包括综述和译文;实验研究和临床研究设计科学合理,统计学方法正确,资料齐全。
- 未公开发表,数据真实准确;一般不超过 5 000 字,格式规范参照《中华麻醉学杂志》稿约;Word 文档。
- 注明作者姓名、单位、职称、邮编、手机号码。
- 征文截止时间:2023 年 10 月 31 日。
- 主题注明“嘉博杯征文”,Email 至 cja@vip.163.com。

三、征文评选

在 2023 年 6 月后由《中华麻醉学杂志》编委会组织专家评审组召开评审会议,按照“公平、公正、公开”的原则评出各类奖项,获奖名单将在《中华麻醉学杂志》上公布。

四、奖项设立

一等奖 2 名,各奖励人民币 5 000 元;二等奖 6 名,各奖励人民币 3 000 元;三等奖 10 名,各奖励人民币 1 000 元;纪念奖 40 名,赠送《中华麻醉学杂志》2023 年全年杂志。获奖人员将获得证书,优秀论文将汇编成集(册)并推荐在国内相关医学杂志上发表。

五、颁奖地点及日期待定。