

复合环泊酚时舒芬太尼抑制帕金森病患者气管插管反应的半数有效剂量

梅凤美¹ 章文斌² 曾琼¹ 阮义峰¹ 陆军¹

¹南京医科大学附属脑科医院麻醉科,南京 210029; ²南京医科大学附属脑科医院功能神经外科,南京 210029

通信作者:陆军,Email:13851507850@163.com

【摘要】 目的 确定复合环泊酚时舒芬太尼抑制帕金森病患者气管插管反应的半数有效剂量(ED_{50})。**方法** 本研究为前瞻性研究。选择南京医科大学附属脑科医院 2022 年 7 月至 2024 年 1 月择期行脑深部刺激器植入术的帕金森病患者,ASA 分级 I 或 II 级,年龄 18~64 岁,BMI 18.5~30.0 kg/m²,Mallampati 气道分级 I 或 II 级。依次静脉注射舒芬太尼、环泊酚 0.40 mg/kg 及罗库溴铵 0.60 mg/kg 麻醉诱导,待肌松起效后行气管插管术。气管插管后 2 min 内 HR、MAP 升高幅度超过基础值 20% 定义为阳性反应。舒芬太尼初始剂量为 0.36 μ g/kg,根据是否发生气管插管阳性反应,确定下一例患者舒芬太尼剂量,相邻剂量比为 1.2。根据 Dixon-Mood 法计算舒芬太尼抑制气管插管反应的 ED_{50} 和 95% 可信区间。**结果** 复合环泊酚时舒芬太尼抑制帕金森病患者气管插管反应的 ED_{50} (95% 可信区间) 为 0.335 (0.298~0.378) μ g/kg。**结论** 复合 0.40 mg/kg 环泊酚时,舒芬太尼抑制帕金森病患者气管插管反应的 ED_{50} 为 0.335 μ g/kg。

【关键词】 舒芬太尼; 环泊酚; 插管法,气管内; 剂量效应关系,药物; 帕金森病

基金项目:江苏省重点研发计划产业前瞻与关键技术研发项目(BE2022049, BE2022049-1)

DOI:10.3760/cma.j.cn131073.20240122.00614

Median effective dose of sufentanil in inhibiting responses to tracheal intubation when combined with ciprofol in patients with Parkinson's disease

Mei Fengmei¹, Zhang Wenbin², Zeng Qiong¹, Ruan Yifeng¹, Lu Jun¹

¹Department of Anesthesiology, Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ²Department of Functional Neurosurgery, Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Lu Jun, Email: 13851507850@163.com

【Abstract】 Objective To determine the median effective dose (ED_{50}) of sufentanil in inhibiting responses to tracheal intubation when combined with ciprofol in patients with Parkinson's disease. **Methods**

This was a prospective study. American Society of Anesthesiologists Physical Status classification I or II patients with Parkinson's disease, aged 18–64 yr, with body mass index of 18.5–30.0 kg/m², of Mallampati grade I or II, undergoing elective deep brain stimulator implantation with tracheal intubation in the Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from July 2022 to January 2024, were selected. Sufentanil, ciprofol 0.40 mg/kg and rocuronium 0.60 mg/kg were administrated intravenously and sequentially, and endotracheal intubation was performed after onset of muscle relaxation. A positive response was defined as an increase in heart rate or mean arterial pressure by more than 20% of the baseline value within 2 min after tracheal intubation. The initial dose of sufentanil was set at 0.36 μ g/kg, the dose in the next patient was determined according to the response to tracheal intubation, and the ratio between the two successive doses was 1.2. The ED_{50} and 95% confidence interval of sufentanil in inhibiting responses to tracheal intubation were calculated using the Dixon-Mood method. **Results** The ED_{50} (95% confidence interval) of sufentanil in inhibiting responses to tracheal intubation was 0.335 (0.298–0.378) μ g/kg when combined with ciprofol.

Conclusions When combined with ciprofol 0.40 mg/kg, the ED_{50} of sufentanil in inhibiting responses to

tracheal intubation is 0.335 $\mu\text{g/kg}$ in patients with Parkinson's disease.

【Key words】 Sufentanil; Ciprofol; Intubation, endotracheal; Dose-response relationship, drug; Parkinson disease

Fund program: Key R&D Program of Jiangsu Science and Technology Project (BE2022049, BE2022049-1)

DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20240122.00614

帕金森病是一种慢性神经系统变性疾病,我国帕金森病患者人数众多,约占全球一半。脑深部电刺激术(DBS)是目前治疗帕金森病的有效方法。帕金森病患者多为中老年患者,多巴胺能神经元发生退行性变。患者长期服药提高多巴胺含量及机体对多巴胺的敏感性易引起血容量相对不足,且自主调节功能失调,围术期血流动力学不稳定。麻醉药用量宜减少,以免麻醉过深加重循环波动。帕金森病患者术前已安装立体定向头架,头颈活动受限,增加气管插管的难度,因此需要充足的麻醉深度,以缓解气管插管反应。舒芬太尼是临床常用的阿片类镇痛药,镇痛作用强,循环稳定^[1],能有效地抑制气管插管反应^[2]。环泊酚是我国自主研发的新型静脉麻醉药,用于麻醉诱导时呼吸、循环抑制较少,安全性高,耐受性好^[3]。本研究拟确定复合环泊酚时舒芬太尼抑制帕金森病患者气管插管反应的半数有效剂量(ED_{50}),为临床用药提供参考。

资料与方法

病例选择 本研究为前瞻性研究,已获南京医科大学附属脑科医院伦理委员会审批(伦理编号:2022-KY121-01),术前均与家属沟通并签署知情同意书。选择南京医科大学附属脑科医院 2022 年 7 月至 2024 年 1 月择期拟行 DBS 的帕金森病患者,病程 ≥ 5 年,Hoehn-Yahr 分期为 2.5~4.0 期,ASA 分级 I 或 II 级,性别不限,年龄 18~64 岁,BMI 18.5~30.0 kg/m^2 ,Mallampati 气道分级 I 或 II 级。排除标准:困难气道、严重高血压、严重心肺疾病、无法进行有效沟通。

麻醉方法 患者术前常规禁食 8 h,禁水 6 h。入室后采用 M8004A 多功能监护仪(Philips 公司,德国)监测 ECG、BP、 SpO_2 和 BIS。开放静脉血管通路并输注钠钾镁钙葡萄糖液 5 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,局麻下行桡动脉穿刺置管术监测有创 BP。选择合适型号的气管导管,并在导管前端涂抹润滑凝胶。麻醉诱导前记录即刻生命体征作基础值,予 6 L/min 纯氧

进行面罩给氧去氮 3 min。经 60 s 静脉注射舒芬太尼(批号:31A090412,宜昌人福药业有限责任公司);然后经 30 s 静脉注射环泊酚(批号:33230805,辽宁海思科制药有限公司)0.40 mg/kg ,待患者意识消失且 BIS 值 ≤ 60 时,经 15 s 静脉注射罗库溴铵 0.60 mg/kg ,待肌松完全起效后由同一位操作熟练的麻醉医师在可视视频喉镜引导下行气管插管术。双肺听诊确认导管位置正确后,连接 Datex-Ohmeda 麻醉机行机械通气。设置 V_T 8~10 ml/kg ,RR 12 次/min,维持 $P_{ET} \text{CO}_2$ 35~45 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。静脉泵注右美托咪定、瑞芬太尼和苯磺顺阿曲库铵维持麻醉,术中维持 BIS 值 40~60。

试验方法与观察指标 采用 Dixon 序贯法进行试验,舒芬太尼初始剂量设为 0.36 $\mu\text{g/kg}$,若发生阳性反应,则下一例患者升高 1 个剂量梯度;若为阴性反应,则下一例患者降低 1 个剂量梯度;相邻剂量比为 1.2。气管插管后 2 min 内 MAP 或 HR 较基础值升高幅度超过 20% 定义为阳性反应。首次出现阳性反应和阴性反应交叉点作为试验起点,到第 7 个交叉点时试验结束。如气管插管反应阳性,静脉注射舒芬太尼或环泊酚补救。剔除标准:气管插管时间超过 30 s;麻醉诱导后发生心动过缓($\text{HR} < 50$ 次/min)或低血压(SBP 低于 90 mmHg 或 MAP 下降幅度超过 20%)给予对症处理并剔除。观察并记录试验过程中呛咳、体动、气管痉挛、心动过速和高血压的发生情况。

统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行分析,应用 Graphpad Prim 8 软件作图。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。根据 Dixon-Mood 法^[4]计算舒芬太尼的 ED_{50} 及其 95% 可信区间, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

麻醉诱导后有 2 例患者出现低血压剔除本研究,最终共 36 例患者纳入本研究,其中男性 28 例、女性 8 例,ASA 分级 I 级 7 例、II 级 29 例,年龄(55 ± 8)岁,BMI(24 ± 3) kg/m^2 ,帕金森病病程(9 ± 4)年,Hoehn-Yahr 分期(3.2 ± 0.6)期,开期 UPDRS-III

评分(52 ± 13)分,关期 UPDRS-Ⅲ评分(20 ± 8)分。

复合 0.4 mg/kg 环泊酚时,舒芬太尼抑制帕金森病患者气管插管反应的 ED_{50} 为 $0.335\ \mu\text{g/kg}$,95%可信区间为 $0.298\sim 0.378\ \mu\text{g/kg}$ 。复合环泊酚时舒芬太尼抑制帕金森病患者气管插管反应的序贯图见图 1。

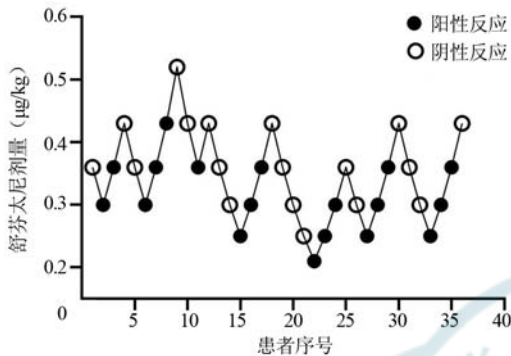


图 1 复合环泊酚时舒芬太尼抑制帕金森病患者气管插管反应的序贯图

讨 论

气管插管后心血管反应在气管导管置入后 30~45 s 最强^[5],BP 与 HR 增幅可高达 20%~50%^[6]。为降低不良应激反应,在各药物同时达到各自最大效应时进行气管插管是关键。舒芬太尼单次静脉注射后血药浓度在 5~6 min 达到高峰^[7],环泊酚达到峰效应时间为 2~3 min^[8],罗库溴铵为 2.0 min。本研究纳入的患者一般情况尚可,临床上舒芬太尼单次给药较为方便。本研究选择经 60 s 缓慢匀速静脉注射舒芬太尼,避免舒芬太尼血药浓度瞬时急剧升高导致心动过缓、低血压、胸壁僵直甚至呼吸抑制等。再依次给予环泊酚和罗库溴铵,肌松完全后行气管插管术,此给药顺序尽可能使药物在气管插管时达到峰浓度,并尽量减少因镇静不充分或肌松不完善引起的气管插管应激反应。环泊酚起效快、注射痛少,单次静脉注射 0.4 mg/kg 以上剂量能达到深度镇静,且呼吸抑制轻、循环稳定^[3],适用于有神经退行性变的帕金森病患者麻醉诱导。在麻醉诱导期均予患者吸氧,及时予辅助通气,避免低氧血症发生。

ED_{50} 可反映药物剂量与效应的关系,是评价药效动力学的重要指标。序贯法可在试验过程中根据结果不断调整药物剂量,提高试验精确性和准确性;因其对数据信息利用率高,大大节约了样本量,因此广泛用于测定药物 ED_{50} 的研究^[9]。本研究采用序贯法测定 ED_{50} ,并采用 Dixon-Mood 法对序贯资料进行回归分析。研究表明,舒芬太尼抑制双腔支气管导管插管反应的 ED_{50} 为 $0.464\ \mu\text{g/kg}$ ^[10],考虑到单

腔气管导管插管刺激性较小,本研究舒芬太尼的剂量降低一个等级,结合预试验结果首剂量设为 $0.36\ \mu\text{g/kg}$ 。本研究结果显示,舒芬太尼抑制帕金森病患者气管插管心血管反应的 ED_{50} 为 $0.335\ \mu\text{g/kg}$,介于喉罩 (ED_{50} 为 $0.18\ \mu\text{g/kg}$)^[11] 和双腔支气管导管 (ED_{50} 为 $0.464\ \mu\text{g/kg}$)^[10] 之间,这可能与置入喉罩和气管插管操作对咽喉部及气管壁的刺激程度不同有关。

年龄、体质量、机体内环境、复合用药情况及刺激强度的大小等会不同程度地影响药物药代动力学及药效动力学,从而影响舒芬太尼用量^[12-14]。本研究选择一般情况尚可的帕金森病患者,最大程度地减少此类因素对药效动力学的影响。气管插管后出现的应激反应,除与刺激交感神经有关外,与气道的困难程度和气管插管操作有关。本研究中在可视喉镜下引导下进行气管插管,不需过度上提会厌显露声门,导管前端涂抹润滑凝胶可以减轻对患者咽喉和气管内壁的刺激,减少 HR 增快、BP 升高等心血管反应的发生。

本研究选择的研究对象范围有限,对于高龄、ASA 分级 $\geq$ Ⅲ级或心功能较差的帕金森病患者,复合环泊酚时舒芬太尼抑制气管插管反应的量效关系还有待进一步的研究。

综上所述,复合 0.4 mg/kg 环泊酚时,舒芬太尼抑制帕金森病患者气管插管反应的 ED_{50} 为 $0.335\ \mu\text{g/kg}$ 。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 梅凤美:研究设计、数据收集、论文撰写;章文斌:研究指导、经费支持;曾琼:试验操作、数据收集;阮义峰:数据整理、统计分析;陆军:研究设计和指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Bhavsar R, Sloth E, Folkersen L, et al. Sufentanil preserves hemodynamics and left ventricular function in patients with ischemic heart disease[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2011, 55(8): 1002-1009. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02479.x.
- [2] Yeganeh N, Roshani B, Latifi H, et al. Comparison of target-controlled infusion of sufentanil and remifentanyl in blunting hemodynamic response to tracheal intubation[J]. J Inj Violence, 2013, 5(2): 101-107. DOI: 10.5249/jivr.v5i2.325.
- [3] 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(2023)[J].中华麻醉学杂志, 2023, 43(7): 769-772. DOI: 10.3760/ema.j.cn131073.20230711.00701.
- [4] 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.
- [5] Adachi YU, Takamatsu I, Watanabe K, et al. Evaluation of the cardiovascular responses to fiberoptic orotracheal intubation with

- television monitoring; comparison with conventional direct laryngoscopy [J]. J Clin Anesth, 2000, 12 (7) : 503-508. DOI: 10.1016/s0952-8180(00)00196-3.
- [6] Iamail S, Azam SI, Khan FA. Effect of age on haemodynamic response to tracheal intubation. A comparison of young, middle-aged and elderly patients [J]. Anaesth Intensive Care, 2002, 30 (5) : 608-614. DOI: 10.1177/0310057X0203000511.
- [7] Lotsch J. Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling of opioids [J]. J Pain Symptom Manage, 2005, 29 (5) : 90-103. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.01.012.
- [8] 刘进,米卫东,姚尚龙,等.环泊酚临床应用指导意见[J].中华麻醉学杂志, 2021, 41 (2) : 129-132. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20201011.00201.
- [9] Pace NL, Stylianou MP. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a precis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research [J]. Anesthesiology, 2007, 107 (1) : 144-152. DOI: 10.1097/01.anes.0000267514.42592.2a.
- [10] 彭文平,王巧恒,左明章.复合异丙酚时舒芬太尼抑制双腔支气管导管插管反应的半数有效剂量 [J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35 (12) : 1470-1472. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2015.12.016.
- [11] Wang S, Wang W, Xiao J, et al. Determination of the median effective dose of sufentanil for inhibiting the laryngeal mask insertion response in geriatric patients: a prospective, double-blinded, dose-response trial [J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22 (1) : 216. DOI: 10.1186/s12871-022-01758-7.
- [12] 彭文平,王巧恒,左明章.舒芬太尼抑制老年患者双腔气管插管反应的半数有效剂量研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35 (1) : 72-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.01.018.
- [13] 方为,侯俊,林雷,等.经鼻纤维支气管镜气管插管时舒芬太尼 ED_{50} [J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29 (10) : 1011-1012.
- [14] 罗宏,陶凡,汪国香,等.靶控输注丙泊酚时舒芬太尼抑制肺结核患者双腔气管导管插管反应的量效关系 [J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37 (2) : 199-121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2017.02.019.

(收稿日期:2024-01-22)

(本文编辑:王娟)



中华医学会

