

doi: 10.13705/j.issn.1671-6825.2023.08.036

环泊酚诱导行腹部手术老年患者意识消失的半数有效量评估

MUHOZA Bertrand-Geoffrey, 梁增辉, 谢艳乐, 陈书涵, 吴有杰, 袁静静

郑州大学第一附属医院麻醉与围手术期及疼痛医学部 郑州 450052

关键词 环泊酚; 半数有效量; 老年患者; 序贯法

中图分类号 R614.2⁺4

摘要 **目的:** 评估环泊酚诱导行腹部手术老年患者意识消失的半数有效量(ED_{50})。**方法:** 选取2023年4至7月在本院择期全凭静脉麻醉下行腹部手术的老年患者, 采用Dixon序贯法纳入研究, 初始环泊酚诱导剂量为0.3 mg/kg, 相邻患者环泊酚诱导剂量梯度差值为0.03 mg/kg, 如果患者意识消失则下一例患者降低1个梯度, 反之则升高1个梯度, 待出现7个交叉拐点则终止该研究。采用Probit概率法计算环泊酚 ED_{50} 以及95% CI。记录开始给药至给药后3 min内患者的心率(HR)、脉搏氧饱和度(SpO_2)、平均动脉压(MAP)、脑电双谱指数(BIS)、改良警觉镇静评分(MOAA/S), 每30 s记录一次数据; 记录给药后患者低血压、心动过缓、呼吸抑制、注射痛情况和诱导期间环泊酚总剂量。**结果:** 共纳入26例, 年龄65~78岁, BMI 18.0~28.0 kg/m², ASA分级Ⅱ~Ⅲ级。环泊酚诱导致老年患者意识消失的 ED_{50} (95% CI) 为0.267 (0.250~0.284) mg/kg。与麻醉诱导即刻比较, 给药后30、60、90、120、150、180 s时的MOAA/S评分、BIS、MAP明显下降($P<0.05$), HR无明显变化; 患者均未发生注射痛、低血压和需要处理的心动过缓。**结论:** 环泊酚诱导行腹部手术老年患者意识消失的 ED_{50} (95% CI) 为0.267 (0.250~0.284) mg/kg。

Exploration of the median effective dose of ciprofol-induced loss of consciousness in geriatric patients undergoing abdominal surgery

MUHOZA Bertrand-Geoffrey, LIANG Zenghui, XIE Yanle, CHEN Shuhan, WU Youjie, YUAN Jingjing

Department of Anesthesiology, Pain and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052

Keywords ciprofol; median effective dose; geriatric patient; sequential method

Abstract **Aim:** To evaluate the median effective dose of ciprofol-induced loss of consciousness in geriatric patients undergoing abdominal surgery. **Methods:** The geriatric patients undergoing abdominal surgery from April to July 2023 were chosen, and enrolled the study by Dixon sequential method. The initial dose of ciprofol was 0.3 mg/kg, and the gradient difference of ciprofol dose of the successive patients was 0.03 mg/kg. If a patient experienced loss of consciousness, the next patient's dose was decreased by 0.03 mg/kg; otherwise, increased by 0.03 mg/kg. The study was terminated when 7 cross-over points occurred. The Probit probability method was used to calculate the median effective dose(ED_{50}) (95% CI) of ciprofol. HR, SpO_2 , MAP, BIS, and MOAA/S values were recorded every 30 seconds from the start of drug administration to 3 minutes after administration. The total dose of propofol during induction, hypotension, bradycardia, respiratory depression, and injection pain were recorded. **Results:** Totally 26 patients were enrolled, with age of 65–78 years and BMI of 18.0–28.0 kg/m², and ASA grade Ⅱ–Ⅲ. The ED_{50} of ciprofol-induced loss of consciousness in geriatric patients undergoing abdominal surgery was 0.267 (95% CI: 0.250–0.284) mg/kg. Compared with anesthesia induction, MOAA/S scores, BIS, and MAP significantly decreased at 30, 60, 90, 120, 150, and 180 seconds after administration ($P<0.05$), while HR showed no significant change. No patients experienced injection pain, hypotension or bradycardia requiring treatment. **Conclusion:** The ED_{50} of ciprofol-induced loss of consciousness in geriatric patients undergoing abdominal surgery was 0.267 (95% CI: 0.250–0.284) mg/kg.

随着人口老龄化和生活质量的日益改善, 接受

外科手术的老年患者逐渐增多, 全身麻醉时亟需更加安全、高效、不良反应率低的麻醉药。丙泊酚具有起效快、代谢快的特点, 可节约麻醉诱导时间和苏醒时间, 但其可显著抑制循环系统, 麻醉诱导期间易引

【作者简介】袁静静, 通信作者, 女, 1983年7月生, 博士, 副主任医师, 研究方向: 围术期疼痛、睡眠紊乱与慢性疼痛分子机制和麻醉药理

起患者血流动力学波动^[1-2],且存在剂量依赖性呼吸抑制以及注射痛^[3-4]等缺点,限制了其在临床的应用。环泊酚是一种新型静脉麻醉镇静药,作用机制与丙泊酚类似,具有麻醉效能卓越、不良反应率低等优点^[5-6]。已有研究^[7]发现,老年(65~73岁)患者静脉注射环泊酚0.3 mg/kg与非老年患者静脉注射0.4 mg/kg环泊酚的药代动力学和药效学表现相似。本研究旨在采用Dixon序贯法探索环泊酚诱导行腹部手术老年患者意识消失的半数有效量(ED₅₀),为环泊酚应用于老年患者提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入标准:选取2023年4至7月在郑州大学第一附属医院接受择期全凭静脉麻醉下腹部手术的老年患者。排除标准:已知对鸡蛋、大豆制品或试验药物(环泊酚、瑞芬太尼、顺式阿曲库铵、新斯的明、阿托品)过敏;合并中枢神经系统疾病;有严重高血压、糖尿病、肝肾功能障碍和心力衰竭;困难气道;存在明显的呼吸循环功能障碍;BMI>28.0 kg/m²。退出标准:发生严重不良事件,不宜继续接受试验者;研究者判断退出试验对受试者最有利;受试者自行退出。本研究经该院伦理委员会批准(2023-KY-0407-002),所有患者均签署有麻醉知情同意书,鉴于环泊酚为麻醉中常规使用的静脉麻醉药物,所以受试者签署的麻醉知情同意书可视为本研究的知情同意书。

1.2 麻醉方法 所有患者均接受标准化的手术和麻醉护理,术前未接受药物预处理。入室后常规进行心电图、脉搏氧饱和度(SpO₂)、无创血压(NIBP)、脑电双谱指数(BIS)监测,开放静脉通道,局麻下行桡动脉穿刺置管监测有创血压(ABP)。所有患者在诱导前均给予5~8 L/min流量的纯氧进行面罩吸氧去氮3 min。采用改良警觉镇静评分(modified observer's assessment of alertness and sedation, MOAA/S)对患者进行麻醉前意识评估。麻醉诱导:为保证盲法,给药和评估由两名医生各自进行。研究开始由一名麻醉医生静脉注射相应剂量的环泊酚,30 s内完成给药,随后注射1 mL生理盐水确保环泊酚完全进入体内;另一名麻醉医生判断诱导是否成功(意识消失)。评估方法:MOAA/S≤1且BIS值<60即为诱导成功。环泊酚剂量采用Dixon序贯法(上下法、阶梯法)确定,相邻患者环泊酚诱导剂量梯度差值为0.03 mg/kg。根据文献^[7]选取初始剂量为0.3 mg/kg。若患者意识消失则下一例患者环泊酚剂量下调1个剂量梯度,反之则增加

1个剂量梯度,直到出现7个由阳性反应到阴性反应或由阴性反应到阳性反应的交叉点,停止试验。

1.3 观测指标 主要观测指标:环泊酚诱导老年患者意识消失的ED₅₀。次要观测指标:开始给药至给药后3 min内患者的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、BIS、MOAA/S值,每30 s记录一次数据。同时记录给药后患者低血压、心动过缓(HR<45次/min且持续时间>1 min)、呼吸抑制、注射痛情况以及诱导期间环泊酚总剂量。若诱导期间出现低血压,静脉注射去甲肾上腺素4~8 μg或麻黄碱5~10 mg;若出现心动过缓,麻醉医生根据经验静脉注射阿托品0.2~0.5 mg;若出现呼吸抑制,给予面罩加压辅助通气,避免出现低氧血症。

1.4 统计学处理 采用SPSS 25.0处理数据。应用GraphPad Prism 9.5.1软件绘制环泊酚诱导老年患者意识消失的序贯图和量-效曲线。采用概率单位Probit概率法计算环泊酚诱导老年患者意识消失的ED₅₀、ED₉₅及95% CI。采用重复测量数据的方差分析比较诱导期不同时间点MOAA/S、BIS、MAP和HR的变化;MOAA/S为非正态分布,以中位数(四分位间距)表示,采用非参数Friedman秩和检验进行比较。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况 研究共纳入26例患者,其中男19例,女7例,年龄65~78(69.5±3.8)岁,BMI 18.0~28.0(23.9±2.7) kg/m²,ASA II级15例,III级11例。26例中7例吸烟,7例饮酒,15例有并发症(病历系统中定义的高血压、糖尿病、哮喘、肺炎、脑血管意外至少有一项)。

2.2 环泊酚诱导老年患者意识消失的序贯试验 序贯图见图1。环泊酚诱导老年患者意识消失的量-效曲线见图2。环泊酚的使用剂量为(0.270±0.004) mg/kg,单个患者环泊酚的总用量为17.63(15.58,20.93) mg。按照Probit概率单位回归分析拟合的Probit模型为:Probit(P)=-12.688+47.602×剂量,回归模型呈直线趋势,Pearson拟合优度检测χ²=22.184,P=0.568,模型拟合良好。依据Probit概率与剂量置信限度表得知:ED₅₀(95% CI)为0.267(0.250~0.284) mg/kg,ED₉₅(95% CI)为0.301(0.284~0.397) mg/kg。

2.3 诱导期不同时间 MOAA/S、BIS、MAP 和 HR 的变化 与麻醉诱导即刻比较,给药后30、60、90、120、150、180 s时的MOAA/S评分、BIS、MAP下降(P<0.05),HR无明显变化(表1)。有16例发生

了呼吸抑制;所有患者均未发生注射痛、低血压或需要处理的心动过缓。

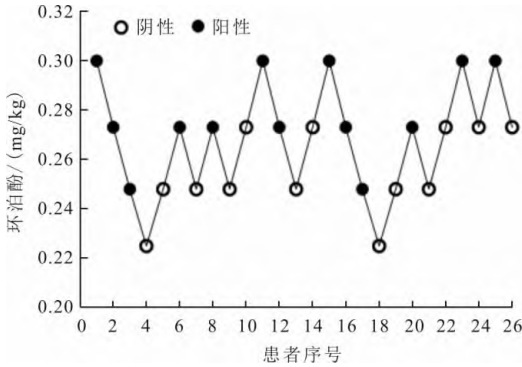
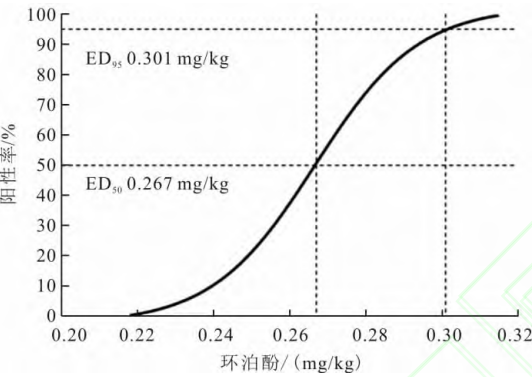


图 1 环泊酚诱导老年患者意识消失的序贯图



意识消失为阳性,否则为阴性。

图 2 环泊酚诱导老年患者意识消失的量-效曲线

表 1 诱导期不同時点

MOAA/S、BIS、MAP 和 HR 的变化(*n* = 26)

时间点	(MOAA/S) /分	BIS	MAP/mmHg	HR/(次/min)
T1	5.00(0.00)	92.27 ± 1.54	112.11 ± 4.29	74.04 ± 2.65
T2	3.00(2.25) *	78.31 ± 3.28 *	104.81 ± 3.40 *	75.58 ± 2.66
T3	0.50(2.00) *	64.42 ± 3.31 *	99.04 ± 3.21 *	75.04 ± 2.35
T4	0.00(0.25) *	61.15 ± 2.88 *	97.62 ± 3.25 *	73.96 ± 2.43
T5	0.00(0.25) *	59.73 ± 2.93 *	97.69 ± 3.06 *	74.00 ± 2.22
T6	0.50(3.00) *	59.92 ± 2.98 *	95.62 ± 3.16 *	73.50 ± 2.26
T7	0.50(4.00) *	59.81 ± 3.53 *	95.01 ± 2.84 *	73.08 ± 2.27
<i>F</i> _{时间} <i>h</i> ² (<i>P</i>)	96.825(< 0.001)	55.088(< 0.001)	18.446(< 0.001)	0.880(0.434)

T1: 诱导即刻; T2: 诱导后 30 s; T3: 诱导后 60 s; T4: 诱导后 90 s; T5: 诱导后 120 s; T6: 诱导后 150 s; T7: 诱导后 180 s; 1 mmHg = 0.133 kPa; *: 与 T1 相比, *P* < 0.05。

3 讨论

丙泊酚是 γ -氨基丁酸(GABA)受体的变构增强剂和激动剂,通过增强中枢抑制性 GABA 神经递质来发挥镇静和全身麻醉作用^[3,8]。环泊酚是一种类似于丙泊酚的 GABA 受体增强剂,具有较为清晰的

吸收、分布、代谢和排泄过程,是应用于临床麻醉的新候选药物^[9]。一期临床试验^[10-11]证实环泊酚用于静脉全麻时与丙泊酚具有相同的有效性和安全性。二期临床试验^[12-13]显示 0.3 ~ 0.5 mg/kg 环泊酚剂量可达到 2.0 ~ 2.5 mg/kg 丙泊酚的镇静效果。老年患者由于各器官功能退变,麻醉药物在体内的分布与代谢发生变化,接受麻醉手术的风险明显高于非老年患者,而麻醉诱导阶段是麻醉风险最高的环节,故本研究评估了麻醉诱导阶段环泊酚的使用剂量和安全性。

ED₅₀是研究某种药物量-效关系的常用指标,通常被看作是药物临床研究的初始剂量,序贯试验是一种测量药物 ED₅₀的常用试验方法,能够在较小样本量的前提下,充分利用临床提供的信息,且试验结果能准确反映药物的效价强度^[14-15]。本试验采用 Dixon 序贯法确定环泊酚诱导使老年患者意识消失的量-效关系。根据以往研究^[7]结果,本研究将初始剂量设为 0.3 mg/kg,相邻患者剂量梯度为 0.03 mg/kg,连续出现至少 7 次转折停止试验,结果显示,环泊酚诱导老年患者意识消失的 ED₅₀(95% CI)为 0.267(0.250 ~ 0.284) mg/kg,略高于既往环泊酚联合舒芬太尼用于老年患者全麻诱导镇静研究^[16] [ED₅₀(95% CI)为 0.243(0.177 ~ 0.294) mg/kg],推测阿片类药物的协同作用减少了环泊酚的诱导用量。本研究中环泊酚的使用剂量为(0.270 ± 0.004) mg/kg,基本与既往一项多中心三期临床试验^[17]老年患者使用丙泊酚的诱导剂量一致。老年患者往往合并其他疾病,对缺氧耐受较差,是呼吸抑制发生的高危人群,加之本研究对呼吸抑制的定义较为严苛,故呼吸抑制发生率较高,在观察过程中多数呼吸抑制为一过性且一旦患者出现呼吸抑制,麻醉医生及时通过托下颌或面罩辅助通气,故在固定时点观察 SpO₂ 均为 100%。丙泊酚通过 GABA 受体介导的脑干自主神经控制作用来降低心率和血压^[18]。本研究中血流动力学在观察阶段始终稳定,显示出环泊酚对循环的影响较小。本研究无一例发生注射痛,可能与环泊酚的脂质含量低于丙泊酚且甘油三酯溶剂呈中长链,水相游离药物浓度较低有关^[19]。

本研究存在一些局限性: 第一,本研究为非随机化设计,可能会在一定程度上造成研究结果的偏倚; 第二,仅探索环泊酚使老年患者意识消失的 ED₅₀, 未对年龄分层进行随机对照试验,探索环泊酚对不同年龄段老年患者意识消失的影响; 第三,只评估了 BMI 18.0 ~ 28.0 kg/m² 的老年患者的 ED₅₀, 不包括

超重和肥胖的老年患者,未来可在特殊人群中继续探索环泊酚在麻醉诱导阶段的安全性和有效性;最后,本研究的主体人群是老年腹部手术患者,还需要在其他类型手术患者以及更大样本的临床试验中去验证观察。

综上所述,目前的研究表明,环泊酚诱导行腹部手术老年患者意识消失的 ED_{50} (95% CI) 为 0.267 (0.250 ~ 0.284) mg/kg,安全有效,无明显不良反应。

参考文献

- [1] FARHAN M, HODA MQ, ULLAH H. Prevention of hypotension associated with the induction dose of propofol: a randomized controlled trial comparing equipotent doses of phenylephrine and ephedrine [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2015, 31(4): 526
- [2] PHILLIPS AT, DEINER S, MO LIN H, et al. Propofol use in the elderly population: prevalence of overdose and association with 30-day mortality [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(12): 2676
- [3] SAHINOVIC MM, STRUYS MMR, ABSALOM AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12): 1539
- [4] LIANG P, DAI M, WANG X, et al. Efficacy and safety of ciprofol vs. propofol for the induction and maintenance of general anaesthesia: a multicentre, single-blind, randomised, parallel-group, phase 3 clinical trial [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2023, 40(6): 399
- [5] DING YY, LONG YQ, YANG HT, et al. Efficacy and safety of ciprofol for general anaesthesia induction in elderly patients undergoing major noncardiac surgery: a randomised controlled pilot trial [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2022, 39(12): 960
- [6] GAN TJ, BERTOCH T, HABIB AS, et al. Comparison of the efficacy of hsk3486 and propofol for induction of general anesthesia in adults: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase 3 noninferiority trial [J]. *Anesthesiology*, 2024, 140(4): 690
- [7] 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 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 735700
- [8] KREUZER M, BUTOVAS S, GARCÍA PS, et al. Propofol affects cortico-hippocampal interactions via $\beta 3$ subunit-containing GABA(A) receptors [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5844
- [9] 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
- [10] 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 [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(11): 5484
- [11] 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
- [12] LIU Y, YU X, ZHU D, et al. Safety and efficacy of ciprofol vs. propofol for sedation in intensive care unit patients with mechanical ventilation: a multi-center, open label, randomized, phase 2 trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(9): 1043
- [13] TENG Y, OU M, WANG X, et al. Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: phase II a and II b multi-center clinical trials [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 164: 105904
- [14] GÖRGES M, ZHOU G, BRANT R, et al. Sequential allocation trial design in anesthesia: an introduction to methods, modeling, and clinical applications [J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(3): 240
- [15] PACE NL, STYLIANOU MP. 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
- [16] 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 [J]. *北京医学*, 2023, 45(3): 232
CHEN Y, FAN T, ZHOU YD, et al. Study on the median effective dose (ED_{50}) for ciprofoloxacin injection combined with sufentanil for induction of general anesthesia in elderly patients [J]. *Beijing Medical Journal*, 2023, 45(3): 232
- [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 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(5): 1607
- [18] MCDUGALL SJ, BAILEY TW, MENDELOWITZ D, et al. Propofol enhances both tonic and phasic inhibitory currents in second-order neurons of the solitary tract nucleus (NTS) [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 54(3): 552
- [19] ZHONG J, ZHANG J, FAN Y, et al. Efficacy and safety of Ciprofol for procedural sedation and anesthesia in non-operating room settings [J]. *J Clin Anesth*, 2023, 85: 111047
(2023-08-09 收稿 责任编辑徐春燕)