

环泊酚用于老年患者全麻诱导时意识消失的有效剂量及其与脑电双频指数的相关性

左明玉¹, 王晓鹏^{2*}, 庄 萍², 孔 莹², 庞 君², 张永强¹

[摘要] **目的** 探索环泊酚用于老年患者全麻诱导时意识消失的半数有效剂量(ED_{50})及 95% 有效剂量(ED_{95}), 并研究环泊酚剂量与脑电双频指数(BIS)的相关性。**方法** 选择 2023 年 4—7 月在山西白求恩医院行全麻择期手术的老年患者 50 例, 年龄 65~75 岁, 体重指数(BMI) 18~28 kg/m², ASA II/III 级。按照随机数字表法分为 5 组($n=10$): A 组、B 组、C 组、D 组和 E 组, 各组患者环泊酚的麻醉诱导剂量分别为 0.127 mg/kg、0.169 mg/kg、0.225 mg/kg、0.300 mg/kg 和 0.400 mg/kg。由脑电双频指数监测仪自动记录 BIS 值, 以改良警觉/镇静(MOAA/S)评分 ≤ 1 分作为意识消失的标准。采用点斜法计算环泊酚用于老年患者全麻诱导时意识消失的 ED_{50} 、 ED_{95} 及其 95% 置信区间(CI), 用直线回归分析探索环泊酚的药物剂量与 BIS 值之间的相关性。**结果** 环泊酚用于老年患者全麻诱导时意识消失的 ED_{50} 为 0.181 mg/kg (95%CI: 0.171~0.191 mg/kg), ED_{95} 为 0.350 mg/kg (95%CI: 0.277~0.423 mg/kg)。环泊酚的剂量与 BIS 值呈负相关($r=-0.775$, $P<0.001$), 回归方程 $y=-97.503x+82.25$, $R^2=0.600$ 。**结论** 环泊酚用于老年患者麻醉诱导时意识消失的 ED_{50} 为 0.181 mg/kg, ED_{95} 为 0.350 mg/kg, 环泊酚的药物剂量与 BIS 值呈负相关。

[关键词] 环泊酚; 麻醉诱导; 半数有效剂量; 点斜法; 脑电双频指数

Effective dose of ciprofol for loss of consciousness at induction of general anesthesia in elderly patients and its correlation with bispectral index

Zuo Mingyu¹, Wang Xiaopeng^{2*}, Zhuang Ping², Kong Ying², Pang Jun², Zhang Yongqiang¹ (1. School of Anesthesiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; 2. Department of Anesthesiology, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan 030000, China)

*Corresponding author

[Abstract] **Objective** To explore the half effective dose (ED_{50}) and 95% effective dose (ED_{95}) of ciprofol for loss of consciousness at induction of general anesthesia in elderly patients, and to study the correlation between ciprofol and bispectral index (BIS). **Methods** A total of 50 elderly patients who underwent elective surgery under general anesthesia in Shanxi Bethune Hospital from April to July 2023 were selected. The patients' ages were 65~75 years old, with BMI 18~28 kg/m² and ASA grade II/III. The patients were divided into 5 groups according to the randomized numerical table method: the anesthesia induction doses of ciprofol were 0.127, 0.169, 0.225, 0.300, and 0.400 mg/kg for patients in groups A, B, C, D, and E, respectively. BIS values were recorded automatically by an bispectral index monitor. Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (MOAA/S) ≤ 1 was considered as a criterion for loss of consciousness. The ED_{50} and ED_{95} and their 95% confidence intervals (CI) for loss of consciousness at induction of general anesthesia in elderly patients with ciprofol were calculated by point-slope method. The correlation between ciprofol drug dose and BIS value was explored by linear regression analysis. **Results** The ED_{50} for loss of consciousness at induction of general anesthesia in elderly patients for ciprofol was 0.181 mg/kg (95%CI 0.171~0.191 mg/kg), and ED_{95} was 0.350 mg/kg (95%CI 0.277~0.423 mg/kg). The dose of ciprofol was negatively correlated with the BIS value ($r=-0.775$, $P<0.001$), regression equation: $y=-97.503x+82.25$, $R^2=0.600$. **Conclusion** The ED_{50} for loss of consciousness at induction of anesthesia in elderly patients for ciprofol is 0.181 mg/kg, and ED_{95} is 0.350 mg/kg. The dose of ciprofol is negatively correlated with the BIS value.

Key words: Ciprofol; Induction of anesthesia; Half effective dose; Point-slope method; Bispectral index

0 引言

环泊酚是我国自主研发的新型 2,6-双取代苯酚衍生物^[1], 属于短效 γ -氨基丁酸(GABA)受体激动剂, 主要通过增强 GABA 介导的氯离子内流而

产生镇静或麻醉作用, 目前已用于各类检查手术的镇静或麻醉、外科手术的全身麻醉及 ICU 镇静等^[2]。环泊酚对呼吸、循环系统的抑制较少^[3], 并且在体内具有清晰的吸收、分布、代谢和排泄过程^[1], 安全性高, 相比于丙泊酚, 对老年患者具有良好的麻醉效果^[4-5]。但目前环泊酚用于老年患者全麻诱导时意识消失的量效关系尚不明确, 并且环泊酚剂量与 BIS 之间的相关性并无定论。本研究探讨环泊酚用于老年患者全麻诱导时意识消失

收稿日期: 2024-01-12

作者单位: 1. 山西医科大学麻醉学院麻醉教研室, 山西太原 030000; 2. 山西白求恩医院麻醉科, 山西太原 030000

* 通信作者

DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202407007

的ED₅₀及ED₉₅,并用直线回归分析探索环泊酚剂量与BIS之间的相关性,从而为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过山西白求恩医院伦理委员会批准(YXLL-2023-162),患者或家属签署知情同意书。选取2023年4-7月在山西白求恩医院行全麻择期手术的老年患者50例,纳入标准:①年龄65~75岁;②BMI 18~28 kg/m²;③ASA II/III级。排除标准:①有代谢性疾病史者;②严重心肺疾病者;③严重肝肾功能不全者;④有精神、神经病史者;⑤有镇静药物使用史者。按照随机数字表法分为5组(n=10):A组、B组、C组、D组和E组。根据前期预试验确定每组患者的用药剂量。

1.2 麻醉方法 所有患者术前均未给予任何药物,术前禁食8 h、禁饮6 h,入手术室后,面罩吸氧,氧流量4 L/min,开放静脉通道,常规监测心电图、无创动脉血压、脉搏血氧饱和度,连接脑电双频指数监测仪(Covidien公司186-1100主机)。在患者前额的左侧或右侧放置BIS电极,粘贴前用生理盐水清洁患者前额皮肤以减少阻抗。患者静卧5 min后,开始麻醉诱导:A组、B组、C组、D组和E组每组患者分别静脉注射环泊酚(批号:33230615)0.127、0.169、0.225、0.300和0.400 mg/kg,给药时间30 s,静脉注药后由脑电双频指数监测仪每隔1 s自动记录BIS的数值,并观察患者的意识状态,直至BIS最低值出现,以改良警觉/镇静(MOAA/S)评分≤1分作为意识消失的标准。3 min以内患者的意识消失视为有效,意识未消失视为无效。MOAA/S评分标准:5分,对正常语调的呼名反应迅速;4分,对正常语调的呼名反应冷淡;3分,仅对大声或反复呼名有反应;2分,仅对轻度的摇推肩膀或头部有反应;1分,对轻度推摇无反应;0分,对挤捏斜方肌无反应^[6]。记录患者的意识状态以及BIS最低值、记录不良反应的发生情况。诱导过程中若患者收缩压<90 mmHg或相对基线下降30%且持续时间>2 min时,静脉注射去甲肾上腺素2~

8 μg/次;心率<45次/min且持续时间>30 s,静脉推注阿托品0.5 mg/次;血氧饱和度<90%且持续时间>30 s时增大氧流量,抬高下颌开放气道、面罩吸氧。

1.3 统计分析 采用SPSS 27.0软件进行数据分析,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析。计数资料以例(%)表示,组间比较使用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用直线回归分析探索环泊酚的剂量与BIS的相关性,并用Excel软件绘图。用点斜法^[7]计算环泊酚的ED₅₀、ED₉₅及95%CI,采用Graphpad prism 8.0软件绘制量-效关系图。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 本研究共纳入50例患者,无一例剔除,五组患者性别、年龄、体重指数(BMI)和ASA分级比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 五组患者一般资料比较

组别	例数 (n)	ASA II/III 级(例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	男/女 (例)
A组	10	7/3	68.9±2.8	23.2±1.4	5/5
B组	10	7/3	69.2±2.4	23.1±1.6	4/6
C组	10	8/2	68.9±2.0	22.6±2.8	4/6
D组	10	8/2	68.2±2.3	22.3±2.6	5/5
E组	10	8/2	68.9±1.8	23.0±1.8	6/4
χ^2/F 值		0.909	0.259	0.328	1.261
P值		1.000	0.903	0.858	0.967

注:每组患者环泊酚剂量分别为:A组0.127 mg/kg,B组0.169 mg/kg,C组0.225 mg/kg,D组0.300 mg/kg,E组0.400 mg/kg。BMI:体重指数

2.2 ED₅₀、ED₉₅的计算结果及量效关系图 采用点斜法计算环泊酚用于老年患者麻醉诱导时意识消失的ED₅₀为0.181 mg/kg(95%CI:0.171~0.191 mg/kg);ED₉₅为0.350 mg/kg(95%CI:0.277~0.423 mg/kg)。相关参数见表2。环泊酚用于老年患者麻醉诱导时意识消失的量-效关系见图1。

表2 点斜法计算ED₅₀及ED₉₅的相关参数

剂量(mg/kg)	对数剂量(X)	有效(例)	无效(例)	合计(例)	有效率(P)	有效率平方(P ²)	概率单位
0.127	-0.896	2	8	10	0.20	0.04	4.16
0.169	-0.772	4	6	10	0.40	0.16	4.75
0.225	-0.648	7	3	10	0.70	0.49	5.52
0.300	-0.523	9	1	10	0.90	0.81	6.28
0.400	-0.398	10	0	10	1.00	1.00	6.96
合计		32	18	50	$\Sigma P=3.2$	$\Sigma P^2=2.5$	

2.3 环泊酚剂量与 BIS 的相关性 环泊酚的剂量与 BIS 最低值呈负相关($r=-0.775$, $P<0.001$), 回归方程 $y=-97.503x+82.25$, $R^2=0.600$ 。见图 2。

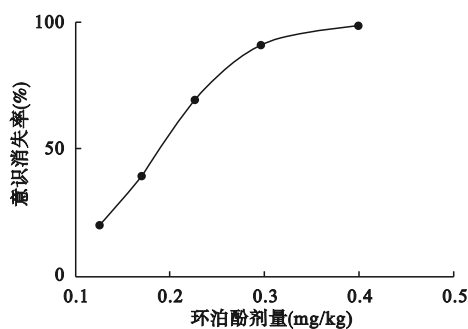


图1 环泊酚致患者意识消失的量-效关系图

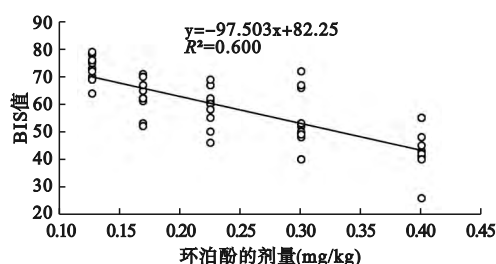


图2 环泊酚的剂量与 BIS 值的关系

2.4 不良反应发生情况 本研究有 8 例患者发生低氧血症,予以抬高下颌后缓解,6 例患者发生低血压,静脉推注去甲肾上腺素 $4\mu\text{g}$ 后血压回升,未出现恶心呕吐、注射痛、肌颤等不良反应。

3 讨论

老年患者机体储备功能下降、心血管调节能力差、麻醉药物的治疗指数低^[8],对药物的敏感性增加。研究药物的量效关系,为老年患者手术麻醉提供药效学参数有一定临床意义。环泊酚是一种新型静脉麻醉药,其效价为丙泊酚的 5 倍左右^[9],起效快、恢复快,清除率高^[10],与丙泊酚具有相似的安全性和有效性,但环泊酚能提供更稳定的血流动力学^[11-12]。本研究探索环泊酚用于老年患者麻醉诱导时意识消失的量效关系,为临床用药提供参考。

监测患者脑电活动的指标有脑电双频指数 (BIS)^[13]、听觉诱发电位 (APE)^[14]、意识指数^[15]、熵指数^[16]等。BIS 是公认的评估患者意识状态的敏感、准确的客观指标^[17],但是环泊酚与 BIS 的相关性尚不明确。临床研究显示,随着环泊酚镇静程度加深,患者表现为 MOAA/S 逐渐降低,直至意识消失^[2],所以本研究采用 MOAA/S 作为判断患者意识消失的标准,并进一步探索环泊酚与 BIS 的相关性。本研究结果显示,环泊酚的剂量与 BIS

值呈负相关,随着环泊酚诱导剂量增加,BIS 值逐渐降低,与许幸等^[18]研究的异丙酚与 BIS 的相关性相似,因此,临床上可以通过 BIS 来指导环泊酚用药。

临床上有多种测定 ED_{50} 的方法,常用的有 Bliss 法^[19]、序贯法^[20]、点斜法^[21]等,不同方法的实验设计和计算思路均不同。点斜法又称综合法、改良寇氏法,其精确性及简便性均较高,该法要求组间剂量呈等比数列、各组样本量相等、有效率分布大致符合常态^[22],在临床上容易实施。本研究采用点斜法计算出环泊酚用于老年患者麻醉诱导时意识消失的 ED_{50} 和 ED_{95} 分别为 0.181 mg/kg 、 0.350 mg/kg 。本研究结果显示,有 8 例患者发生低氧血症、6 例患者发生低血压、5 例患者发生呛咳,虽然经过积极的对症处理后,患者均恢复平稳状态,但是在临床用药时仍需谨慎。此外,本研究未观察到注射痛的发生,与 Zhong 等^[23]的研究结果一致,可能是因为环泊酚的脂溶性较高,脂肪乳液中游离分子的浓度较低,对血管的刺激较小^[24]。

综上所述,环泊酚用于老年患者全麻诱导时意识消失的 ED_{50} 为 0.181 mg/kg , ED_{95} 为 0.350 mg/kg ,环泊酚的药物剂量与 BIS 值呈负相关。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] "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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 张焕焕,何金华,张梦,等. 不同剂量环泊酚对三叉神经痛老年患者全身麻醉诱导期血流动力学及心率变异性的影响 [J]. 中国医药, 2024, 19(4): 540-544.
- [6] 王静,李荣华,祝平,等. 复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流术的半数有效剂量 [J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(10): 1060-1063.
- [7] 杨树勤. 中国医学百科全书 医学统计学 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 202-203.
- [8] 陈红芽,王惠军,王月,等. 瑞马唑仑与丙泊酚对老年眼底日间手术患者全麻恢复质量的影响 [J]. 实用医学杂志, 2024, 40(8): 1052-1057.
- [9] 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.

基于网络药理学方法探索黄连治疗前列腺癌的潜在价值

王庆哲*

[摘要] **目的** 通过网络药理学方法,探索黄连在前列腺癌治疗中的潜在价值。**方法** 采用TCMSP数据库解析黄连的有效化学成分及其靶基因, GeneCards和OMIM数据库检索前列腺癌相关基因,交集上述基因集后,获得黄连治疗前列腺癌潜在基因。对潜在治疗基因进行功能富集分析以及蛋白质-蛋白质相互作用网络分析。**结果** 获得黄连治疗前列腺癌潜在基因139个。功能富集分析提示,黄连主要通过白介素相关通路发挥作用。蛋白质-蛋白质相互作用网络提示, IL6、IL1B、JUN、CASP3、ESR1、PTGS2、HIF1A、MMP9、MYC、PPARG 是黄连治疗前列腺癌机制中的重要环节。**结论** 黄连具有治疗前列腺癌的潜在价值。

[关键词] 黄连;网络药理学;前列腺癌

Potential therapeutic value of *Rhizoma coptidis* in prostate cancer based on network pharmacology

Wang Qingzhe* (Department of Urology, Panjin People's Hospital, Panjin 124000, China)

*Corresponding author

[Abstract] **Objective** To explore the potential value of *Rhizoma coptidis* in the treatment of prostate cancer by network pharmacology. **Methods** TCMSP database was used to analyze the effective chemical components of *Rhizoma coptidis* and its targeted genes. GeneCards and OMIM databases were searched for genes related to prostate cancer. The potential genes for *Rhizoma coptidis* treatment in prostate cancer were obtained by intersecting the above gene sets. Functional enrichment analysis and protein-protein interaction network analysis were performed on potential therapeutic genes. **Results** A total of 139 potential genes for *Rhizoma coptidis* treatment in prostate cancer were identified.

收稿日期:2024-01-20

作者单位:盘锦市人民医院泌尿外科,辽宁 盘锦 124000

*通信作者

DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202407008

- [10] Teng Y, Ou M, Wang X, et al. Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: phase IIa and IIb multi-center clinical trials [J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 164: 105904.
- [11] Chen X, Guo P, Yang L, et al. Comparison and clinical value of ciprofol and propofol in intraoperative adverse reactions, operation, resuscitation, and satisfaction of patients under painless gastroenteroscopy anesthesia [J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 9541060.
- [12] Chen BZ, Yin XY, Jiang LH, et al. The efficacy and safety of ciprofol use for the induction of general anesthesia in patients undergoing gynecological surgery: a prospective randomized controlled study [J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 245.
- [13] Chen Z, Shao DH, Hang LH. Effects of dexmedetomidine on performance of bispectral index as an indicator of loss of consciousness during propofol administration [J]. Swiss Med Wkly, 2013, 143: w13762.
- [14] Ishioka Y, Sugino S, Hayase T, et al. Intraoperative auditory evoked potential recordings are more reliable at signal detection from different sensor sites on the forehead compared to bispectral index [J]. J Clin Monit Comput, 2017, 31(1): 117-122.
- [15] Zhao J, Kang Z, Xie W, et al. Effects of depth of anesthesia monitored by IoC on patients undergoing laparoscopic radical resection of colorectal cancer [J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2020, 18: 304-311.
- [16] 宋晓丽, 李天佐, 李萍. 七氟醚与异氟醚苏醒期熵指数和听觉诱发电位指数的相关性 [J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(5): 424-426.
- [17] 左都坤, 杨贵英, 陈凤, 等. 意识指数监测腹腔镜手术中七氟醚麻醉深度的效果 [J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(2): 119-123.
- [18] 许幸, 魏秀兰, 吴新民. 序贯试验法测定异丙酚诱导时的 BIS₅₀ 和 ED₅₀ [J]. 中华麻醉学杂志, 2001, 21(1): 6-8.
- [19] 王洋, 项荣武, 田百会, 等. Bliss法四种模型计算半数反应量和治疗指数的差异探究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(6): 463-469.
- [20] Oron AP, Souter MJ, Flournoy N. Understanding research methods: up-and-down designs for dose-finding [J]. Anesthesiology, 2022, 137(2): 137-150.
- [21] 陈鸿, 潘宁玲, 崔旭蕾. 点斜法、序贯法测定全身麻醉诱导时依托咪酯催眠 ED₅₀ 的研究 [J]. 临床麻醉学杂志, 2006, (11): 813-815.
- [22] 孙瑞元. 定量药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 184-185.
- [23] 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.
- [24] 王悠笛, 陈亮, 孙盈盈, 等. 环泊酚或丙泊酚复合瑞芬太尼用于无痛纤维支气管镜检查的比较 [J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(10): 1050-1054.

(本文编辑:高宽)