

阿芬太尼复合环泊酚在无痛取卵术中的半数有效量及 95% 有效量

陈海亭¹ 孟庆香²

¹山东大学生殖医学研究中心, 山东大学附属生殖医院麻醉科, 济南 250012; ²山东省精神卫生中心物理治疗科, 济南 250014

通信作者: 孟庆香, Email: meng32888@126.com

【摘要】 目的 探讨阿芬太尼复合环泊酚用于无痛取卵术的 ED₅₀ 及 95% 有效剂量 (95% effective dose, ED₉₅)。 **方法** 纳入拟行无痛取卵术的患者, 年龄 21~40 岁, BMI 18.5~28.3 kg/m², ASA 分级 I、II 级。设置阿芬太尼初始剂量 4 μg/kg, 环泊酚 0.4 mg/kg, 采用改良序贯法确定下一例患者阿芬太尼给药剂量。记录患者术中不良反应 (低血压、低氧血症、心动过缓、恶心呕吐、头晕) 发生情况, 采用概率单位 Probit 回归分析法计算阿芬太尼的 ED₅₀、ED₉₅ 及其 95% CI。 **结果** 阿芬太尼复合环泊酚用于无痛取卵术的 ED₅₀、ED₉₅ 及其 95% CI 分别为 3.8 (3.2~4.2) μg/kg、4.6 (4.2~9.7) μg/kg。术中有 4 例患者出现低血压, 3 例患者发生低氧血症, 1 例患者出现头晕, 无患者发生恶心呕吐和心动过缓。 **结论** 阿芬太尼复合环泊酚 (0.4 mg/kg) 用于无痛取卵术的 ED₅₀、ED₉₅ 分别为 3.8 μg/kg 和 4.6 μg/kg。

【关键词】 无痛取卵术; 阿芬太尼; 环泊酚; 半数有效量

DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20220428-00778

Median effective dose and 95% effective dose of alfentanil combined with ciprofol in painless oocyte retrieval

Chen Haiting¹, Meng Qingxiang²

¹Department of Anesthesiology, Center for Reproductive Medicine, Shandong University, Ji'nan 250012, China; ²Department of Physical Therapy, Shandong Mental Health Center, Ji'nan 250014, China

Corresponding author: Meng Qingxiang, Email: meng32888@126.com

【Abstract】 Objective To determine the median effective dose (ED₅₀) and 95% effective dose (ED₉₅) of alfentanil combined with ciprofol in painless oocyte retrieval. **Methods** Patients, aged 21–40 years, with BMI 18.5–28.3 kg/m² and American Society of Anesthesiologists (ASA) grade I or II, who underwent painless oocyte retrieval were enrolled. The initial dose of alfentanil was 4 μg/kg, ciprofol was 0.4 mg/kg, and the dose of alfentanil for the next patient was determined using the modified sequential method. The incidence of adverse reactions (hypotension, hypoxemia, bradycardia, dizziness, nausea and vomiting) was recorded. Probit regression analysis was used to calculate the ED₅₀ and ED₉₅ of alfentanil, and the corresponding 95% confidence interval (CI). **Results** The ED₅₀ and ED₉₅ of alfentanil combined with ciprofol in painless oocyte retrieval was 3.8 (3.2, 4.2) μg/kg and 4.6 (4.2, 9.7) μg/kg, respectively. There were four cases of hypotension, three cases of hypoxemia, and one case of dizziness, without nausea and vomiting, and bradycardia. **Conclusion** The ED₅₀ and ED₉₅ of alfentanil combined with ciprofol (0.4 mg/kg) in painless oocyte retrieval are 3.8 μg/kg and 4.6 μg/kg.

【Key words】 Painless oocyte retrieval; Alfentanil; Ciprofol; Median effective dose

DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20220428-00778

超声引导下经阴道穿刺取卵术是不孕症患者
在辅助生殖的体外受精 (in vitro fertilization, IVF) 过
程中常用的取卵方式, 在舒适化医疗发展大趋势
下, 患者大都选择在麻醉下进行取卵操作。常用麻
醉方式一般选择保留自主呼吸静脉麻醉, 目前常用

的药物复合方式多为镇静药+镇痛药。患者在取卵
前都需使用激素类药物促进卵泡生长, 被促排卵的卵
巢体积变大, 血管变丰富, 多点穿刺后会引起卵巢不
同程度出血, 大部分可自凝, 但少数出血量大, 需采取
压迫或药物止血, 如发展为出血性休克需紧急手术止

血^[1]。为避免因使用镇痛药物而掩盖腹腔内出血痛, 尽量避免使用长效类镇痛药物。阿芬太尼作为一种作用于 μ 受体的芬太尼衍生物, 具有起效快、作用时间短、镇痛强的优点^[2]。阿芬太尼是国内近期研制和上市的新药, 在临床上未广泛使用, 指导经验较少。本研究拟探讨阿芬太尼用于无痛取卵术的 ED_{50} 及 95% 有效量 (95% effective dose, ED_{95}), 为临床安全、合理用药提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经山东大学附属生殖医院伦理委员会批准 ([2022] 伦审字 (41) 号), 患者均签署知情同意书。选取山东大学附属生殖医院 2022 年 1 月 IVF 过程中需 B 超引导下无痛取卵术患者 26 例, 年龄 21~40 岁, BMI 18.5~28.3 kg/m², ASA 分级 I、II 级, B 超下可穿刺卵泡数量为 5~15 个。排除标准: 有哮喘史、长期服用镇痛药物史、对所用药物过敏, 明确有困难气道, 卵巢位置较高需要经腹壁外力辅助。

1.2 麻醉方法

所有患者术前均禁食 8 h、禁饮 2 h, 入室后建立外周静脉通路, 输注 5% 葡萄糖注射液 (生产批号: B21122602B, 山东科伦药业有限公司)。鼻导管吸氧 4 L/min, 常规监测血压、心率、 SpO_2 。所有患者均由同一名高年资手术医师进行取卵操作。

根据前期预实验的结果以及参考其他文献^[3], 第 1 例患者阿芬太尼 (生产批号: 01S03041, 宜昌人福药业有限责任公司) 的初始剂量为 4 μ g/kg 缓慢静脉推注, 随后静脉推注环泊酚 (生产批号: 20210806, 海思科医药集团股份有限公司) 0.4 mg/kg (说明书推荐剂量), 待患者 Ramsay 镇静评分 >5 分时进行取卵穿刺操作。术中患者发生低氧血症 (SpO_2 < 90%) 则采取提下颌或呼吸气囊给予辅助呼吸, 若发生术中低血压 [SBP < 基础值的 70% 或 SBP < 80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)] 则给予麻黄碱 (生产批号: 201202, 东北制药集团沈阳第一制药有限公司) 5 mg, 若发生心动过缓 (心率 < 50 次/min) 则给予阿托品 (生产批号: 2108102, 河南润弘制药股份有限公司) 0.4 mg。术毕患者送 PICU 至完全苏醒。

1.3 序贯方法

采用改良序贯法决定患者阿芬太尼给药剂量, 初始给药剂量 4 μ g/kg, 下一例患者给药剂量由上一例患者反应决定, 即出现阳性反应则下一例患者阿芬太尼给药剂量增加 0.3 μ g/kg, 出现阴性反应则下

一患者阿芬太尼给药剂量减少 0.3 μ g/kg。阳性反应定义为: 穿刺针进针时出现明显的皱眉、体动等动作影响取卵操作, 反之则为阴性^[4]。出现体动反应影响取卵操作时追加环泊酚 10 mg 以完成取卵操作。以阳性反应转阴性反应为拐点, 连续出现 7 个拐点终止研究。

1.4 观察指标

记录患者术中不良反应 (低血压、低氧血症、心动过缓、恶心呕吐、头晕) 发生情况。采用概率单位 Probit 回归分析法计算阿芬太尼复合 0.4 mg/kg 环泊酚的 ED_{50} 、 ED_{95} 及其 95%CI。分析阿芬太尼量效关系。

2 结果

以序贯试验出现 7 个拐点终止研究, 共纳入 26 例患者。

术中 4 例患者出现低血压, 3 例患者出现低氧血症 (经提下颌后 SpO_2 恢复至 99%), 1 例患者苏醒后头晕, 无患者发生恶心呕吐和心动过缓。

序贯试验结果见图 1。经计算, 阿芬太尼复合环泊酚用于无痛取卵术的 ED_{50} 、 ED_{95} 及其 95%CI 分别为 3.8 (3.2~4.2) μ g/kg、4.6 (4.2~9.7) μ g/kg。

阿芬太尼量效关系见图 2。根据概率单位 Probit 回归分析法拟合的概率单位回归方程为 Probit (P) = -8.860 + 2.304 (剂量), 皮尔逊拟合优度显著性 P 值 = 0.761。

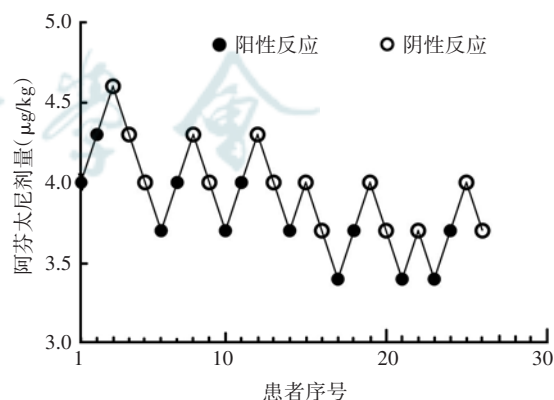


图1 阿芬太尼复合环泊酚用于无痛取卵术的序贯图

3 讨论

超声引导下经阴道穿刺取卵术是 IVF 过程中最常用的取卵手术方式, 但卵泡数量较多患者在不麻醉情况下穿刺取卵疼痛可达到中度以上, 甚至有患者会因疼痛发生晕厥。在目前舒适化医疗发展大

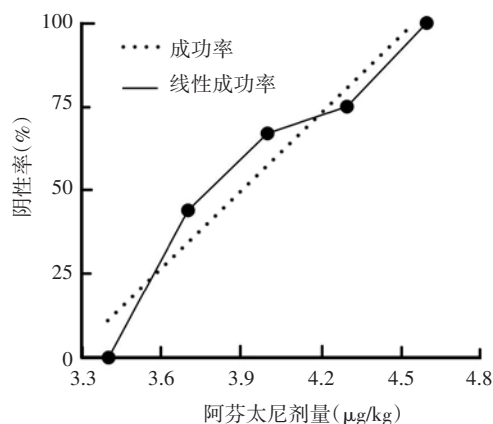


图2 阿芬太尼的剂量-效应曲线

环境下,山东大学附属生殖医院超过90%的患者选择在麻醉下进行取卵,可以有效减轻患者取卵过程中疼痛及紧张焦虑情绪^[5]。目前辅助生殖技术在全国已广泛开展,周期数量直线上升,患者取卵术后并发症亦随之渐增;常见并发症有卵巢过度刺激综合征、取卵后卵巢出血、感染等^[6]。其中大部分因较常见而得到有效治疗,如卵巢过度刺激综合征,但取卵后卵巢出血或其他组织出血较严重者因在临床上发生较少极易被忽视。Nouri等^[7]分析了32例取卵后卵巢出血病例,有4例患者进行手术止血后未能保留卵巢。取卵后腹腔内出血的临床表现主要为腹痛、腹胀以及其他失血后休克表现,镇痛药物选择不当则会掩盖病情。目前无痛取卵术中常规麻醉药物配伍一般为镇静药+镇痛药,但镇痛药物琳琅满目,配伍种类多达数十种,抉择困难。山东大学附属生殖医院根据取卵术后常见并发症的特征,选择具有镇痛强度够、作用时间短等特点的镇痛药物,以避免患者清醒后因过度镇痛而掩盖病情。

本研究麻醉药物选择阿芬太尼复合环泊酚。丙泊酚麻醉时引起血压下降、心率减慢、呼吸抑制等不良反应较重^[8],环泊酚作为国内一种新型短效γ-氨基丁酸A型受体激动剂,具有无注射痛、苏醒快、对循环系统和呼吸系统影响小等优点^[9],目前在国内外门诊手术中已大量应用环泊酚替代丙泊酚。在一项环泊酚与丙泊酚对比研究中,环泊酚诱导剂量采用0.4 mg/kg,丙泊酚诱导剂量采用2 mg/kg,两者在诱导及维持的疗效之间差异无统计学意义,但环泊酚的起效时间长于丙泊酚^[10]。

阿芬太尼作为阿片类药物的一种,主要作用于μ受体,为短效强镇痛药,具有起效快、作用时间短、

副作用小等特点,在无痛取卵术中镇痛效果良好。阿芬太尼对呼吸的影响较其他阿片类药物小,呈剂量依赖性,40~80 μg/L时即有很好的镇痛效果,50~100 μg/L时会对呼吸产生影响,超过300 μg/L会抑制呼吸甚至出现呼吸暂停^[11]。阿芬太尼在手术过程中镇痛效果良好,且无痛觉过敏现象^[12]。阿芬太尼复合丙泊酚用于妇科门诊手术时麻醉效果好,苏醒快,呼吸和循环抑制较轻,更适合门诊手术^[13]。在Guasch等^[14]的研究中,阿芬太尼复合丙泊酚用于无痛取卵术,丙泊酚的用量减少。也有研究证明,阿芬太尼在老年患者的门诊舒适化医疗中对认知功能相较芬太尼影响更小^[15]。Farzi等^[16]研究比较阿芬太尼、芬太尼、瑞芬太尼分别用于无痛取卵术,在胚胎结局中着床率、胚胎生化和临床妊娠率方面差异无统计学意义。

年龄、肥胖以及药物相互作用等会影响阿芬太尼的药代动力学,本研究着重探讨在育龄期女性患者阿芬太尼的ED₅₀及ED₉₅。ED₅₀及ED₉₅能准确反映药物的量效关系,改良序贯法是计算药物ED₅₀的常用方法,但此方法的数据主要集中在量效曲线上的中点位置,由此而算出的ED₉₅基本为量效曲线的延伸,所对应的95%CI相对较大,在临床上指导意义有限。同时,环泊酚的用药剂量也会影响阿芬太尼的ED₅₀,所以本研究为排除环泊酚用药剂量对阿芬太尼产生的影响,患者入组时设定了可穿刺卵泡数量为5~15,取卵时间控制在8 min以内,正好是环泊酚的诱导推荐剂量0.4 mg/kg的维持时间,无特殊情况不再追加环泊酚。

本研究不足之处在于:①所有研究对象均为孕龄期女性,无男性患者,无法代表所有人群、其他手术类型的ED₅₀;②配伍药物为新型短效镇静药物环泊酚,不能代表其他镇静药物(例如丙泊酚)的ED₅₀。

综上所述,阿芬太尼复合环泊酚(0.4 mg/kg)用于无痛取卵术的ED₅₀、ED₉₅及其95%CI分别为3.8(3.2~4.2) μg/kg、4.6(4.2~9.7) μg/kg,可为门诊短小手术安全用药提供参考。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈海亭:研究操作、论文撰写、数据整理、统计分析;孟庆香:研究指导、论文修改、数据整理、统计分析、经费支持

参考文献

- [1] 邱琳,邓珊.经阴道取卵后腹腔内出血致急腹症[J].生殖医学杂志, 2019, 28(7): 822-823. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.201

- 9.07.020.
- [2] 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.
 - [3] 胡双燕, 胡君凤, 余德华, 等. 复合丙泊酚时阿芬太尼抑制无痛胃镜检查老年患者吞咽反射的量效关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(4): 459-461. DOI: 10.3760/cma.j.cn131073.20210116.00416.
 - [4] 刘进, 于布为. 麻醉学[M]. 北京: 人民出版社, 2014: 285-286.
 - [5] Kwan I, Wang R, Pearce E, et al. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 5(5): CD004829. DOI: 10.1002/14651858.CD004829.pub4.
 - [6] 郝桂敏, 罗卓野, 崔娜. 辅助生殖技术治疗中常见并发症的危害[J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(10): 7-12. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2019.724.
 - [7] Nouri K, Walch K, Promberger R, et al. Severe haemoperitoneum caused by ovarian bleeding after transvaginal oocyte retrieval: a retrospective analysis and systematic literature review[J]. Reprod Biomed Online, 2014, 29(6): 699-707. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.08.008.
 - [8] 徐建国. 成人术后疼痛治疗进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(3): 299-301.
 - [9] Wang T, Yao S, Zhang L, et al. Ciprofol: a novel medication from development towards clinical use[J]. Transl Perioper & Pain Med, 2021, 8(4): 397-402. DOI: 10.31480/2330-4871/147.
 - [10] Zeng Y, Wang DX, Lin ZM, et al. Efficacy and safety of HSK3486 for the induction and maintenance of general anesthesia in elective surgical patients: a multicenter, randomized, open-label, propofol-controlled phase 2 clinical trial[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(4): 1114-1124. DOI: 10.26355/eur-rev_202202_28101.
 - [11] Mildh LH, Scheinin H, Kirvelä OA. The concentration-effect relationship of the respiratory depressant effects of alfentanil and fentanyl[J]. Anesth Analg, 2001, 93(4): 939-946. DOI: 10.1097/0000539-200110000-00028.
 - [12] Schiffner C, Schulte G, Wallace MS. Effect of intravenous alfentanil on nonpainful thermally induced hyperalgesia in healthy volunteers[J]. J Clin Pharmacol, 2017, 57(9): 1207-1214. DOI: 10.1002/jcph.911.
 - [13] 彭霄艳, 帅训军, 艾登斌, 等. 阿芬太尼复合丙泊酚用于绝经妇女取环术[J]. 中南药学, 2014, 12(2): 185-186, 192. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2014.02.024.
 - [14] Guasch E, Gómez R, Brogly N, et al. Anesthesia and analgesia for transvaginal oocyte retrieval. Should we recommend or avoid any anesthetic drug or technique? [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2019, 32(3): 285-290. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000715.
 - [15] 王苗苗, 毛立科, 韩雪敏, 等. 单次静脉注射阿芬太尼或芬太尼辅助丙泊酚 TCI 对老年患者无痛肠镜检查认知功能的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(12): 1285-1290. DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20210916-00435.
 - [16] Farzi F, Mehrafza M, Mirmansouri A, et al. Hemodynamic parameters and reproductive outcome after intracytoplasmic sperm injection and fresh embryo transfer in patients undergoing oocyte retrieval with general anesthesia using fentanyl, remifentanyl or alfentanil-A randomized clinical trial[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2019, 58(4): 536-540. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.05.019.

(本文编辑: 华云)

·读者·作者·编者·

短横线的用法

以前短横线有两种, 半字线和三开线, 现在统一用三开线, 也就是电脑键盘上“0”和“=”之间的“-”。国家标准规定, 标示下列各种情况, 均用短横线:

- (1) 化合物的名称或表格、插图的编号。示例: 3-戊酮为无色液体, 对眼及皮肤有强烈刺激性。
- (2) 连接号码, 包括门牌号码、电话号码, 以及用阿拉伯数字表示年月日等。示例: 安宁里东路26号院3-2-11室。
- (3) 在复合名词中起连接作用。示例: 吐鲁番-哈密盆地。
- (4) 某些产品的名称和型号。示例: WZ-10直升机具有复杂天气和夜间作战的能力。
- (5) 汉语拼音、外来语内部的分合。示例: shuōshuō-xiàoxiào(说说笑笑)。
- (6) 标示参考文献序号的起止和参考文献中的页码范围。例如: 文献[2-4], 123-246。

