

· 临床研究 ·

靶控输注右美托咪定对丙泊酚致意识消失效应室半数有效浓度的影响

郑召鑫 徐波 张兴安 屠伟峰

【摘要】 目的 观察静脉靶控输注(target-controlled infusion, TCI)右美托咪定对丙泊酚致患者意识消失效应室半数有效浓度(C_{e50})的影响。**方法** 选择择期行喉罩全麻下手术患者 64 例,男 28 例,女 36 例,年龄 20~60 岁,ASA I 或 II 级,随机分为四组:空白组(P 组)、低浓度右美托咪定组(D1 组)、中浓度右美托咪定组(D2 组)和高浓度右美托咪定组(D3 组),每组 16 例。麻醉诱导时分别以 0、0.4、0.6 和 0.8 ng/ml 的血浆靶浓度靶控输注右美托咪定 15 min,然后以初始效应室靶浓度(C_e)1.0 $\mu\text{g/ml}$ 靶控输注丙泊酚。每次待丙泊酚的效应室浓度与靶浓度平衡时以 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 逐步升高丙泊酚的靶浓度,直至患者意识消失。观察和计算患者意识消失时丙泊酚的 C_{e50} 及其 95%CI,观察麻醉诱导过程中不良反应情况。**结果** P、D1、D2 和 D3 组丙泊酚致意识消失 C_{e50} 及其 95%CI 分别为 2.30(2.24~2.36)、1.92(1.87~1.96)、1.60(1.55~1.65)和 1.41(1.35~1.45) $\mu\text{g/ml}$ 。丙泊酚致意识消失的效应室浓度与右美托咪定的血浆靶浓度呈负相关关系($r = -0.84, P < 0.01$)。与 P、D1 和 D2 组比较,D3 组心动过缓的发生率明显增加($P < 0.05$)。**结论** 随着右美托咪定血浆靶浓度的升高,丙泊酚致意识消失 C_{e50} 逐渐降低。靶控输注右美托咪定 0.4 或 0.6 ng/ml 能明显降低丙泊酚致意识消失 C_{e50} ,心动过缓发生率较低,适合辅助丙泊酚进行麻醉诱导。

【关键词】 右美托咪定;丙泊酚;意识消失;靶控输注;效应室半数有效浓度

Effects of target-controlled infusion of dexmedetomidine on the median effective concentration of effect-site of propofol at loss of consciousness ZHENG Zhaoxin, XU Bo, ZHANG Xing'an, TU Weifeng. Guangzhou Medical University, Department of Anesthesiology, General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 511436, China

Corresponding author: XU Bo, Email: xubo333@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of target-controlled infusion (TCI) of dexmedetomidine on the median effective concentration of effect-site (C_{e50}) of propofol at loss of consciousness (LOC) in patients. **Methods** Sixty-four patients, 28 males and 36 females, aged 20-60 years, ASA physical status I or II, scheduled for elective surgery, were randomly allocated to receive dexmedetomidine of 0 ng/ml (group P), dexmedetomidine of 0.4 ng/ml (group D1), dexmedetomidine of 0.6 ng/ml (group D2) and dexmedetomidine of 0.8 ng/ml (group D3) for 15 min before TCI of propofol, $n = 16$ in each group. The propofol infusion was started to provide an effect-site concentration of 1.0 $\mu\text{g/ml}$, and increased by 0.2 $\mu\text{g/ml}$ when propofol effect-site concentration and target concentration were equilibrium until LOC. **Results** The C_{e50} (95%CI) at loss of consciousness in groups P, D1, D2 and D3 were 2.30 (2.24-2.36) $\mu\text{g/ml}$, 1.92 (1.87-1.96) $\mu\text{g/ml}$, 1.60 (1.55-1.65) $\mu\text{g/ml}$ and 1.41 (1.35-1.45) $\mu\text{g/ml}$, respectively. There was a negative correlation between the effect-site concentration of propofol-induced LOC and target concentration of dexmedetomidine ($r = -0.84, P < 0.01$). Compared with groups P, D1 and D2, the incidence of bradycardia was higher in group D3 ($P < 0.05$). **Conclusion** The C_{e50} of propofol-induced LOC gradually decreases with increasing target concentration of dexmedetomidine. Combining propofol with dexmedetomidine of 0.4 or 0.6 ng/ml that can reduce the C_{e50} of propofol-induced LOC, which is suitable for induction of anesthesia with a lower incidence of bradycardia.

【Key words】 Dexmedetomidine; Propofol; Loss of consciousness; Target-controlled infusion; Median effective concentration of effect-site

基金项目:广东省科技计划项目(2014A020215026);军队后勤科研计划面上项目(CGZ15C003)

作者单位:511436 广州医科大学(郑召鑫);广州军区广州总医院麻醉科(徐波、张兴安、屠伟峰)

通信作者:徐波,Email:xubo333@hotmail.com

右美托咪定是一种高选择性的 α_2 肾上腺素受体激动药,具有剂量依赖性的镇静作用和麻醉药节省效应。恒速输注右美托咪定时,其血药浓度会逐

渐升高,经 4~5 个半衰期达到稳态,而运用靶控输注(target-controlled infusion, TCI)给药能够实时预测并快速获得稳定的血药浓度,从而弥补恒速给药的不足^[1]。研究发现,恒速输注一定剂量的右美托咪定能够降低丙泊酚致患者意识消失的半数有效浓度(EC_{50})^[2,3]。但是静脉 TCI 右美托咪定对丙泊酚致意识消失 Ce_{50} 的影响报道很少。通过 TCI 右美托咪定,能够有助于精准管理右美托咪定的镇静效应。本研究探讨麻醉诱导期 TCI 不同血浆靶浓度右美托咪定对丙泊酚致意识消失 Ce_{50} 的影响,为联合 TCI 右美托咪定与丙泊酚提供用药参考。

资料与方法

一般资料 本研究已通过本院医学伦理委员会批准和 ClinicalTrials.gov 注册(注册号: NCT02777619),患者及其家属签署知情同意书。选择 2016 年 1~6 月择期行喉罩全麻下手术患者,性别不限,年龄 20~60 岁, BMI 19.0~25 kg/m², ASA I 或 II 级。无严重的心、肺、肝、肾和代谢性疾病,无心律失常,无滥用麻醉性镇痛药物史,高血压病患者无创血压控制在 160/100 mm Hg 以下。随机将患者分为四组。

方法 所有患者术前禁食禁饮,入手术室前 30 min 肌注阿托品 0.5 mg,入室后给予患者面罩吸氧 3 L/min,开放上肢静脉通路,输注复方乳酸钠 10 ml·kg⁻¹·h⁻¹。监测 ECG、SpO₂ 和无创血压。右美托咪定注射液(批号: H20090248)用生理盐水稀释至 4 μg/ml,采用 Markku 药代动力学模型^[4] TCI 给药。P、D1、D2 和 D3 组右美托咪定的血浆靶浓度分别设为 0、0.4、0.6 和 0.8 ng/ml,研究者不知晓每个观察对象右美托咪定的靶浓度。在静脉 TCI 右美托咪定 15 min 后,丙泊酚(批号: 16IE1348)采用 Schnider 模型以初始靶效应室浓度 1.0 μg/ml 进行 TCI 给药,每次待效应室浓度与靶浓度达平衡后以 0.2 μg/ml 的梯度逐步升高丙泊酚的靶浓度,直至患者意识消失。待患者意识消失后采用 Minto

模型效应室 TCI 瑞芬太尼 4 ng/ml,静脉推注顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg,5 min 后置入喉罩,控制呼吸。SBP<90 mm Hg 或 >160 mm Hg 时使用多巴胺或乌拉地尔;HR<45 次/分或 >100 次/分时使用阿托品或艾司洛尔,必要时可重复给药。TCI 丙泊酚期间,当患者闭眼后,每 30 秒行 1 次 OAA/S 评分^[5]直至患者意识消失:OAA/S 评分<2 分为意识消失;5 分,对正常语调呼喊名字反应良好;4 分,对正常语调呼喊名字反应嗜睡;3 分,仅在大声或重复喊名字时有反应;2 分,仅对轻度针刺或摇动有反应;1 分,对轻度针刺或摇动无反应。

观察指标 观察和计算患者意识消失时丙泊酚 Ce_{50} 及其 95%CI;观察麻醉诱导过程中心动过缓(HR<50 次/分)和低血压(SBP<90 mm Hg)等不良反应情况。

统计分析 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,采用概率单位 Probit 回归方法计算 Ce_{50} 及其 95%CI;相关性采用线性相关与回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 64 例患者,四组患者性别、年龄、身高、体重和 ASA 分级等一般资料差异无统计学意义(表 1)。

P、D1、D2 和 D3 组丙泊酚致意识消失 Ce_{50} 及其 95%CI 分别为 2.30 (2.24~2.36)、1.92 (1.87~1.96)、1.60 (1.55~1.65) 和 1.41 (1.35~1.45) μg/ml。P 组与 D1 组 Ce_{50} 差值 (ΔCe_{50}) 为 0.39 (0.24~0.62) μg/ml, D1 组明显低于 P 组 ($P<0.05$); D1 组与 D2 组 ΔCe_{50} 为 0.32 (0.20~0.49) μg/ml, D2 组明显低于 D1 组 ($P<0.05$); D2 组与 D3 组 ΔCe_{50} 为 0.19 (0.11~0.30) μg/ml, D3 组明显低于 D2 组 ($P<0.05$) (图 1)。

表 1 四组患者一般资料的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	ASA I / II 级(例)
P 组	16	7/9	42.4±6.9	163.5±6.9	60.4±8.4	10/6
D1 组	16	6/10	45.5±10.7	163.1±6.3	59.9±6.0	11/5
D2 组	16	8/8	42.0±11.7	166.9±8.4	63.1±8.8	9/7
D3 组	16	7/9	43.1±9.8	166.2±8.6	62.8±10.4	10/6

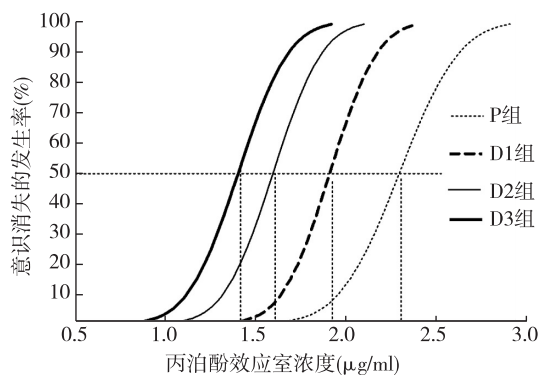


图 1 意识消失时丙泊酚效应室浓度-效应关系曲线图

丙泊酚致意识消失效应室浓度 $[y (\mu\text{g/ml})]$ 与右美托咪定的靶浓度 $[x (\text{ng/ml})]$ 呈负相关关系, 相关系数 $r = -0.84 (P < 0.01)$ 。线性回归方程为 $y = 2.38 - 1.17x$ (图 2)。

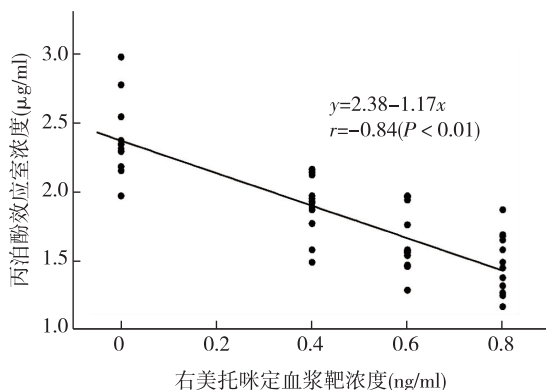


图 2 意识消失时丙泊酚效应室浓度与右美托咪定血浆靶浓度的相关性

D1 组未出现心动过缓, P 组和 D2 组各有 1 例 (6.2%) 出现心动过缓, D3 组有 6 例 (37.5%) 出现心动过缓。D3 组心动过缓的发生率明显高于 P、D1 和 D2 组 ($P < 0.05$), P、D1 和 D2 组心动过缓发生率差异无统计学意义。四组麻醉诱导过程中均无低血压情况。

讨 论

丙泊酚是目前临床常用的麻醉诱导用药, 起效迅速, 为一个臂-脑循环时间。采用逐步递增丙泊酚靶浓度的方法进行 TCI 麻醉诱导, 可避免一次性大剂量的丙泊酚抑制循环功能。右美托咪定具有镇静、镇痛、抗交感、利尿和器官保护等作用, 广泛用于辅助丙泊酚全麻, 其分布半衰期约为 6 min, 消除半衰期约为 2 h, 起效时间较丙泊酚长, 为 10~15

min^[6]。因此, 本研究先 TCI 右美托咪定 15 min, 待起效后观察其对丙泊酚致意识消失 C_{e50} 的影响。

右美托咪定的镇静特性与丙泊酚不同^[7], 右美托咪定主要在蓝斑核水平通过增强非快速动眼睡眠而发挥作用, 而丙泊酚的催眠效应主要与激动 GABA 受体有关, 二者联合用药后可能产生协同或相加效应。本研究中随着右美托咪定血浆靶浓度的升高, 丙泊酚致意识消失 C_{e50} 逐渐降低, 分别为 2.30、1.92、1.60 和 1.41 $\mu\text{g/ml}$ 。Xu 等^[8]研究发现单独使用丙泊酚 TCI 诱导意识消失 C_{e50} 为 2.20 $\mu\text{g/ml}$, 本研究结果与之相接近。Dutta 等^[9]发现在睫毛反射消失和对电刺激反应消失水平 TCI 右美托咪定可以显著降低丙泊酚 EC_{50} , 本研究在意识消失水平也发现类似结果。张军等^[10]以 BIS 值为靶控目标, 发现不同剂量的右美托咪定对丙泊酚诱导效应室浓度存在负相关关系, 本研究显示右美托咪定靶浓度与丙泊酚致意识消失的效应室浓度呈负相关关系。因此, 右美托咪定辅助丙泊酚进行麻醉诱导, 应降低诱导时丙泊酚的靶浓度, 以避免麻醉过深。

右美托咪定具有剂量依赖性效应, 能够激动中枢 α_2 肾上腺素受体, 抑制去甲肾上腺素的释放和中枢交感神经冲动的传递, 降低交感神经系统紧张度, 反射性增强迷走神经系统的活性, 导致血压下降和心率减慢。丙泊酚对心血管系统有明显的抑制作用, 可出现心率减慢, 与右美托咪定联合用药在心率方面可产生协同作用。本研究中有 8 例患者出现心动过缓, D3 组心动过缓的发生率明显高于其他三组, 而 P、D1 和 D2 组心动过缓的发生率无明显差异, 提示低靶浓度右美托咪定辅助丙泊酚麻醉诱导并不增加麻醉诱导期心动过缓的发生率, 而高靶浓度右美托咪定能够明显增加心动过缓的发生率。本研究并未出现低血压情况, 提示逐步递增丙泊酚靶浓度进行麻醉诱导可避免一次性大剂量的丙泊酚过度抑制循环功能, 同时, TCI 右美托咪定 0.0~0.8 ng/ml 辅助丙泊酚麻醉诱导并不增加诱导期低血压的发生率。

由于未观察更高靶浓度 ($>0.8 \text{ ng/ml}$) 右美托咪定对丙泊酚致意识消失 C_{e50} 的影响, 因此不确定右美托咪定降低丙泊酚致意识消失 C_{e50} 是否具有封顶效应。丙泊酚的药代和药效动力学受年龄和性别等因素的影响, 如果增大样本量, 对性别和年龄进行分组来探讨不同靶浓度右美托咪定对丙泊酚致意识消失 C_{e50} 的影响, 将对临床更具有指导意义。

本研究结果显示,随着右美托咪定靶浓度的升高,丙泊酚致意识消失效应室半数有效浓度逐渐降低。靶控输注右美托咪定 0.4 或 0.6 ng/ml 能够明显降低丙泊酚致意识消失效应室半数有效浓度,心动过缓发生率低,适合辅助丙泊酚进行麻醉诱导。

参 考 文 献

- [1] Hannivoort LN, Eleveld DJ, Proost JH, et al. Development of an optimized pharmacokinetic model of dexmedetomidine using target-controlled infusion in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 2015, 123(2): 357-367.
- [2] 吴兆琦, 吕黄伟. 右美托咪定对丙泊酚靶控输注意识消失 Cp50 的影响. *临床军医杂志*, 2015, 43(8): 826-829.
- [3] Chen Z, Shao DH, Hang LH. Effects of dexmedetomidine on performance of bispectral index as an indicator of loss of consciousness during propofol administration. *Swiss Med Wkly*, 2013, 143; w13762.
- [4] Angst MS, Ramaswamy B, Davies MF, et al. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans. *Anesthesiology*, 2004, 101(3): 744-752.
- [5] 徐波, 黎治滔, 周东旭, 等. 右美托咪定用于下肢手术时患者意识抑制的半数有效剂量. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(5): 439-441.
- [6] 中华医学会麻醉学分会. 右美托咪定临床应用指导意见 (2013). *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(10): 1165-1167.
- [7] Kasuya Y, Govinda R, Rauch S, et al. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol. *Anesth Analg*, 2009, 109(6): 1811-1815.
- [8] Xu Z, Liu F, Yue Y, et al. C50 for Propofol-remifentanyl target-controlled infusion and bispectral index at loss of consciousness and response to painful stimulus in chinese patients: a multicenter clinical trial. *Anesth Analg*, 2009, 108 (2): 478-483.
- [9] Dutta S, Karol MD, Cohen T, et al. Effect of dexmedetomidine on propofol requirements in healthy subjects. *J Pharm Sci*, 2001, 90(2): 172-181.
- [10] 张军, 顾尔伟, 何文胜, 等. 不同剂量右美托咪定对丙泊酚诱导效应室靶浓度的影响. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(6): 578-580.

(收稿日期: 2016-07-30)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》可直接使用缩略语的词汇

美国麻醉医师学会(ASA)
酶联免疫吸附试验(ELISA)
 γ -氨基丁酸(GABA)
效应室靶浓度(Ce)
血红蛋白(Hb)
收缩压(SBP)
红细胞计数(RBC)
平均动脉压(MAP)
心肺转流(CPB)
潮气量(V_T)
患者自控硬膜外镇痛(PCEA)
动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)
间歇正压通气(IPPV)
静脉血二氧化碳分压(PvCO_2)
听觉诱发电位指数(AAD)
四个成串刺激(TOF)
丙氨酸氨基转移酶(ALT)
磁共振成像(MRI)
伊红染色(HE)

聚合酶链反应(PCR)
N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)
血浆靶浓度(C_p)
肿瘤坏死因子(TNF)
血压(BP)
红细胞压积(Hct)
心率与收缩压乘积(RPP)
体重指数(BMI)
脉搏血氧饱和度(SpO_2)
患者自控静脉镇痛(PCIA)
呼气末二氧化碳分压($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$)
呼气末正压(PEEP)
静脉血氧分压(PvO_2)
脑电双频指数(BIS)
重症监护病房(ICU)
天门冬氨酸氨基转移酶(AST)
警觉/镇静状态评定(OAA/S)
羟乙基淀粉(HES)
术后认知功能障碍(POCD)

美国纽约心脏病协会(NYHA)
吸入氧浓度(FiO_2)
白细胞介素(IL)
心率(HR)
血小板(Plt)
舒张压(DBP)
白细胞计数(WBC)
中心静脉压(CVP)
靶控输注(TCI)
呼吸频率(RR)
患者自控镇痛(PCA)
动脉血氧分压(PaO_2)
最低肺泡有效浓度(MAC)
视觉模拟评分法(VAS)
麻醉后恢复室(PACU)
心电图(ECG)
核因子(NF)
计算机断层扫描(CT)
急性呼吸窘迫综合征(ARDS)