·临床研究·

BIS 监测下丙泊酚闭环靶控输注用于胆胰手术麻醉的临床效果

郑荃菁　杜小宜　陈虹宇　徐卉

【摘要】 **目的**　观察和比较脑电双频指数(BIS)监测下丙泊酚闭环靶控输注(TCI)在开腹胆胰手术中与人工开环控制麻醉的临床效果。**方法**　选择择期在全凭静脉麻醉下行开腹胆总管探查、胰腺占位手术的患者 40 例，男 17 例，女 23 例，年龄 18～75 岁，ASA Ⅱ或Ⅲ级，随机分为两组，每组 20 例。M 组为人工开环组，采用手动调节丙泊酚 TCI 的效应室靶控浓度行麻醉诱导和维持。C 组为闭环靶控组，麻醉诱导和维持由思路高闭环靶控输注系统计算机自动调节丙泊酚的效应室靶控浓度。两组均设定目标 BIS 值为 47，靶控范围为 47～52。系统运行后自动记录每秒钟的 BIS 值。记录意识消失时间、插管时间、苏醒时间、拔管时间、丙泊酚和瑞芬太尼的总用量。记录躁动、恶心呕吐和术中知晓等不良反应情况。记录血管活性药物使用次数。通过 BIS 值计算执行误差绝对中位数(MDAPE)、摆动(Wobble)和总体分数(GS)。**结果**　C 组 BIS 值波动幅度在设定值 10%(优)以内的时间比例明显高于 M 组[(52.1±10.5)% vs (37.6±5.8)%，$P<0.05$]。两组 BIS 值波动幅度在设定值 10%～20%(良)范围以内的时间比例差异无统计学意义。C 组 MDAPE 明显低于 M 组[(10.1±2.2)% vs (15.3±6.4)%，$P<0.05$]，C 组 GS 明显低于 M 组[(23.1±8.9)% vs (33.5±15.8)%，$P<0.05$]。C 组和 M 组丙泊酚用量[(0.13±0.04) $mg\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$ vs (0.12±0.03) $mg\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$]和瑞芬太尼用量[(0.12±0.03) $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$ vs (0.15±0.05) $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$]差异均无统计学意义。M 组有 1 例苏醒期躁动。两组均无恶心呕吐和术中知晓。**结论**　BIS 监测下的丙泊酚闭环靶控输注系统与人工开环靶控输注比较，麻醉镇静深度更合适、平稳。

【关键词】　脑电双频指数；闭环；开环；靶控输注；丙泊酚

Effect of closed-loop target controlled infusion system for propofol administration guided by the bispectral index during anethesia of the biliary tract and pancreas surgeries

ZHENG Quanjing, DU Xiaoyi, CHEN Hongyu, XU Hui. Department of Anesthesiology, the Second People's Hospital, Three Gorges University, Yichang 443000, China

Corresponding author: XU Hui, Email: sophia_wh@hotmail.com

【**Abstract**】 **Objective**　To evaluate the accuracy of bispectral index (BIS)-guided closed-loop target controlled infusion (TCI) system in comparison with opened-loop manual TCI during anesthesia of biliary tract and pancreas surgeries. **Methods**　Forty adult patients undergoing open surgery of biliary tract or pancreas under total intravenous anesthesia, including 17 males and 23 females, aged 18-75 years, falling into ASA physical status Ⅱ or Ⅲ, were randomly allocated into closed-loop group (group C, $n=20$) and opened-loop manual group (group M, $n=20$). In group M, the propofol effect-site concentration was adapted at the discretion of the anesthesiologist to reach and maintain a BIS as close as possible to 42-52. In the closed-loop TCI group, propofol was administered using the closed-loop anesthesia delivery system to reach and maintain atarget BIS of 42-52. The BIS values would be recorded automatically by the system at each second after it began to run. The anesthesia duration, unconsciousness time, endotracheal intubation time, recovery time and endotracheal extubation time were recorded. The total usage of propfol and remifentanil were calculated. The incidence rates of emergence agitation, postoperative nausea and vomiting and intraoperative awareness were recorded. The frequencies of vasoactive drug were recorded. MDAPE, Wobble, GS through BIS values were calculated. **Results**　BIS was maintained within ±10% of target (excellent) for significantly longer time in group C (52.1±10.5)% than that in group M (37.6±5.8)% ($P<0.05$). BIS

作者单位：443000 湖北省宜昌市第二人民医院麻醉科(郑荃菁、杜小宜、陈虹宇)；华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科(徐卉)

通信作者：徐卉，Email：sophia_wh@hotmail.com

was maintained within ±(10%-20%) of target (good) for the same time in both groups. MDAPE in group C (10.1±2.2)% were significantly lower than those in group M (15.3±6.4)% ($P<0.05$). GS in group C (23.1±8.9)% was significantly lower than that in group M (33.5±15.8)%. The usages of propofol in group C [(0.13±0.04) mg·kg^{-1}·min^{-1}] were similar to those in group M [(0.12±0.03) mg·kg^{-1}·min^{-1}], and the usages of remifentanil in group C [(0.12±0.03) μg·kg^{-1}·min^{-1}] were similar to those in group M [(0.15±0.05) μg·kg^{-1}·min^{-1}]. The frequencies of vasoactive drug were similar in both groups. There was one incidence of emergence agitation in groups M. Postoperative nausea and vomiting and intraoperative awareness didn't occur in both groups. **Conclusion** The depth of the anesthesia is maitained more appropriately and stable in the closed-loop group than that in manual administration group.

【Key words】 Bispectral index; Closed-loop; Opened-loop; Target controlled infusion; Propfol

靶控输注(target controlled infusion,TCI)技术是以药代-药效动力学原理为依据,通过计算机模拟药物在体内分布代谢和效应过程,找到最佳用药方案。TCI 输注泵内嵌的有 Marsh 和 Schnider 两种药代动力学模型,但这两种均是基于欧美人的模式,与国人的匹配有一定的差距,国人中央室分布容积明显小于欧美人群,药物从中央室向外周室转运和消除速率较快[1]。近年来在 TCI 的基础上出现了闭环 TCI 系统,这是在使用丙泊酚的临床麻醉中,以 BIS 或 Nacrotrend,听觉诱发电位(AEP)等麻醉深度监测值为反馈信号自动调整丙泊酚输注剂量的 TCI 系统,可以使麻醉用药个体化[2]。本研究探讨以 BIS 值为反馈信号的丙泊酚闭环 TCI 系统在开腹胆胰手术中麻醉诱导和维持的临床应用效果。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(批准号:TJ-IRB20160906),所有患者术前均签署了知情同意书。选择拟在全麻下行开腹胆总管探查、胰腺占位手术的患者,性别不限,年龄 18～75 岁,体重 40～76 kg,ASA Ⅱ或Ⅲ级,肝功能 Child 分级 A 级,预计手术时间>2 h。无中枢神经系统、严重心血管、肾脏疾病。无长期服用镇静催眠、抗精神病和抗癫痫药物史或酒精依赖史,无脑电图异常者。未安装有心脏起搏器。患者随机分为人工开环组(M 组)和闭环靶控组(C 组)。

麻醉方法 术前常规禁食禁饮。入室后开放前臂静脉通道,常规监测 SpO_2、ECG、HR、NIBP。局麻下行桡动脉穿刺,行有创动脉压监测。舒芬太尼 0.5～0.6 μg/kg 静脉缓慢推注。推注完 3 min 后 C 组开始运行思路高 BIS 监测 TCI 自动输注泵,当 BIS 降至 75 以下时开启闭环模式。M 组开启 TCI 运行模式。待患者意识消失后静脉推注顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg。当 BIS 值降至 60 以下后行气管插管机械通气,V_T 8～10 ml/kg,RR 10～12 次/分,I∶E 1∶2,氧∶空气 1∶1。维持 $P_{ET}CO_2$ 35～45 mm Hg。之后行右颈内静脉置管,开放第 2 组静脉通道。两组患者均采用全凭静脉麻醉。术中 TCI 瑞芬太尼,必要时间断追加舒芬太尼 5～10 μg/次,但总量不超过 0.8 μg/kg,最后 1 次追加离手术结束约 1 h。术中持续泵注顺式阿曲库铵 1～2 μg·kg^{-1}·min^{-1}。关腹时停止顺式阿曲库铵输注。同时静脉推注地佐辛 5 mg。缝合腹膜完毕后停止瑞芬太尼输注。丙泊酚在缝皮快结束时停药。C 组使用北京思路高 BIS 监测下闭环丙泊酚 TCI 自动输注泵,M 组使用 Graseby TCI 泵(3500)。设定目标 BIS 值为 47,C 组中的思路高 BIS 监测下闭环丙泊酚 TCI 泵根据反馈的 BIS 值自动调整丙泊酚效应室目标靶浓度,从而改变输注速率,维持 BIS 值在 42～52;M 组则由麻醉医师根据 BIS 值手动调整效应室目标靶浓度,每次 0.2 μg/ml,从而改变 TCI 泵的输注速率,维持 BIS 值在 42～52。本研究中使用的思路高 BIS 监测 TCI 自动输注泵和 Grasby TCI 泵内嵌的药代动力学模式均为 Marsh 模式。

术中维持患者体温不低于 36℃,必要时使用暖风机保温。术中维持血容量的稳定,输入复方氯化钠和羟乙基淀粉,根据出血量及血气分析结果必要时输入红细胞和血浆。术中纠正酸碱平衡紊乱及电解质紊乱。维持血流动力学稳定,在血容量稳定情况下如 MAP 升高或下降超过基础值的 20%,则使用尼卡地平或多巴胺调整。HR<50 次/分,给予阿托品;HR>120 次/分,给予艾司洛尔。拔管条件:SpO_2>95%;自主呼吸恢复,呼唤患者能睁眼。

观察指标 主要指标为 BIS 监测仪自动记录

运行后每秒钟的 BIS 值。其次记录意识消失时间（从 TCI 开始运行到患者意识消失时），气管插管时间（从 TCI 开始运行到气管插管时），苏醒时间（从停药开始到患者睁眼时），拔管时间（从停药开始到拔除气管导管时）。记录意识消失时和气管插管时的丙泊酚用药量，麻醉结束时丙泊酚总用药量、瑞芬太尼总用药量。记录阿托品、艾司洛尔、多巴胺、尼卡地平使用情况。记录患者苏醒期躁动、恶心呕吐、术中知晓的发生情况。

设定目标 BIS 值为 47，波动幅度＜10％定义为优，10％～20％为良，＞20％为差。系统评价指标：执行误差（PE），偏差或执行误差中位数（MDPE），不准确度或执行误差绝对中位数（MDAPE），摆动（Wobble），总体分数（GS）[3]。

$PEij=[(BIS\ 测量\ ij-BIS\ 设定)/BIS\ 设定]\times 100$

$MDPEi=中位数[PEij,j=1,\cdots,Ni]$

$MDAPEi=中位数[|PEij|,j=1,\cdots,Ni]$

$Wobblei=中位数[|PEij-MDPEi|,j=1,\cdots,Ni]$

i 代表研究对象的编号，j 代表观察期的第 j 次测量结果，N 代表观察期间的总观察数。

$GS=中位数(MDAPE+Wobble)/BIS_t$

BIS_t 代表 BIS 为优良的时间占 BIS 总监测时间的百分比。

统计分析　采用 Excel 2007 和 SPSS 17.0 统计学软件进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用成组 t 检验；计数资料的比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

两组患者性别、年龄、BMI、手术时间、出血量等差异无统计学意义（表 1）。

两组丙泊酚和瑞芬太尼的用药量差异无统计学意义。两组意识消失时间、插管时间、苏醒时间、拔管时间差异均无统计学意义（表 2）。

C 组 BIS 值为优的时间比例明显高于 M 组（$P<0.05$），两组 BIS 为良的时间比例差异无统计学意义（图 1，2，表 3）。

M 组有苏醒期躁动 1 例。两组均无一例恶心呕吐、术中知晓。C 组 MDAPE、GS 明显低于 M 组（$P<0.05$）（表 4）。

两组血管活性药物的使用差异无统计学意义（表 5）。

讨　论

全身麻醉涉及疼痛、意识、肌松以及交感内分泌等几个方面，麻醉过浅会造成术中知晓、镇痛不全、血流动力学波动、体动等现象；麻醉过深则使呼吸系统、循环系统功能出现严重抑制，有研究表明术中麻醉过深可以增加术后的死亡率[4]。

闭环输注系统是近 20 年来麻醉静脉药物输注系统中提出的新概念，根据有无反馈信号可将 TCI 分为闭环、开环两种。由于目前无法实际测量药物的效应室浓度，血浆药物浓度也无法进行实时测量，因此需要采用其他监测麻醉深度的指标来作为反馈信号。BIS 是经美国 FDA 批准的可以用来监测麻醉深度的指标，也是目前应用最为广泛、研究最多的指标。

表 1　两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女（例）	年龄（岁）	BMI（kg/m^2）	手术时间（min）	出血量（ml）
C 组	20	8/12	52.1±14.5	22.7±3.3	185.0±45.9	457.5±176.4
M 组	20	9/11	42.9±13.5	22.0±2.2	162.9±34.9	462.9±181.2

表 2　两组患者意识消失、气管插管、苏醒和拔管时间以及丙泊酚和瑞芬太尼用量的比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	意识消失时间（min）	气管插管时间（min）	苏醒时间（min）	拔管时间（min）	丙泊酚用量（$mg\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$）	瑞芬太尼用量（$\mu g\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$）
C 组	20	2.06±1.20	6.26±1.66	15.33±7.29	17.46±7.05	0.13±0.04	0.12±0.03
M 组	20	2.13±1.23	6.33±2.22	17.06±8.79	19.62±8.15	0.12±0.03	0.15±0.05

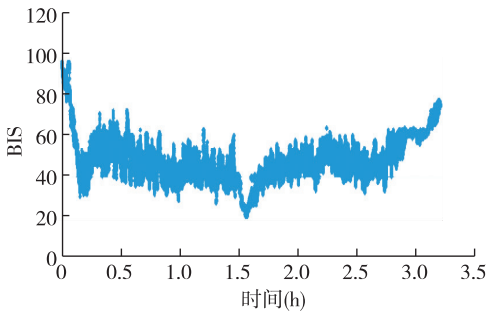

图 1　M 组患者术中 BIS 值变化

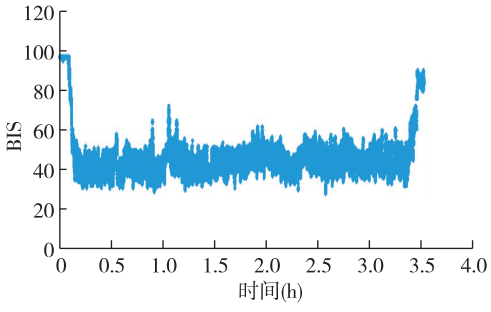

图 2　C 组患者术中 BIS 值变化

表 3　两组患者 BIS 值为优良的时间占比的比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	优	良
C 组	20	52.1±10.5[a]	30.5±12.0
M 组	20	37.6±5.8	29.7±11.2

注：与 M 组比较，[a] $P<0.05$

表 4　两组患者 MDAPE、Wobble 和 GS 的比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MDAPE	Wobble	GS
C 组	20	10.1±2.2[a]	8.9±2.9	23.1±8.9[a]
M 组	20	15.3±6.4	10.9±5.3	33.5±15.8

注：与 M 组比较，[a] $P<0.05$

表 5　两组患者术中血管活性药使用情况的比较[例(%)]

组别	例数	多巴胺	尼卡地平	艾司洛尔	阿托品
C 组	20	5(25)	4(20)	2(10)	3(15)
M 组	20	6(30)	2(10)	1(5)	3(15)

开腹胆胰手术患者常常内环境失调，合并梗阻性黄疸，肝功能受到影响，手术时间长，术中失血失液量多，血流动力学不稳定。这给麻醉管理带来很大的困难。Adachi 等[5]研究发现，静脉注射后丙泊酚的初始动脉浓度反相关于心输出量。术中手术刺激的强弱、出血、酸碱平衡紊乱等因素都可以影响到心输出量的改变，从而引起肝、肺、肠的灌注改变，然后引起丙泊酚代谢的改变，进而引起药物效应浓度的改变。此外，胆胰手术中渗出往往很严重，可引起大量血浆蛋白丢失。丙泊酚本身的血浆蛋白结合率较大(97%～99%)，血浆蛋白下降使其游离药物浓度增加。多方因素使实际药物效应浓度复杂化。既要避免麻醉过深导致循环抑制、术后苏醒延迟和增加术后死亡率[4]，又要避免术中麻醉过浅引发血流动力学波动和术中知晓等问题，BIS 值的监测可以帮助维持合适的麻醉镇静深度。

有研究表明，BIS 所对应的意识消失与否的 95%和 99%把握度的数值分别是 63 和 53[6]，即 BIS 值低于 53 时有 99%的患者不会发生术中知晓。一般来说，BIS 在 40～60 之间被认为处于足够镇静状态[7]。由于 BIS 值的计算有 30 s 的延迟，再加上手术刺激增大或减小时，闭环系统或麻醉医师根据 BIS 值增快或减慢给药速率后，丙泊酚起效或作用消退需要一定的时间，因而 BIS 值的增加趋势或减小趋势会有一定的惯性，为避免增加术中知晓或麻醉过深的风险，因此在本研究中设定的 BIS 靶控目标为 47±5。BIS 的实测值在设定值±20%以内，镇静深度合适，麻醉平稳。实测值在设定值±20%以上有术中知晓或麻醉过深的风险。

BIS 在设定值±20%以内所占的时间比例高，则得到的 GS 低，说明该闭环系统性能良好。本研究中闭环靶控组的 MDAPE 和 GS 明显低于人工开环组，表明该闭环系统性能优越，能维持更稳定的麻醉深度。既往研究提示，低于 30 的 BIS 值所占的百分比明显降低时，可以降低外科手术的死亡率[8]。因此维持理想的 BIS 值不仅仅可以减少术中知晓，还可以降低术后的死亡率。

术中人工开环组 BIS 值相对闭环靶控组有更大的波动，在本研究中并未导致苏醒时间、拔管时间，术中丙泊酚、瑞芬太尼及血管活性药物的用量及术中知晓的统计学差异。但这还需要更大样本来研究。

闭环系统的良好表现得益于该系统通过不断持续得到的 BIS 值作为反馈信息来频繁和相对少量的调整丙泊酚的输注剂量。显然人工开环组不可能如此频繁地去调整丙泊酚的输注剂量。闭环系统的临床应用大大减轻了麻醉医师的工作负荷，避免麻醉医师在长时间手术中过于疲乏劳累，从而减

少麻醉医师出现医疗差错的几率。

虽然闭环系统表现比人工手动调控要优秀，但这并不意味着麻醉中有了闭环 TCI 系统就降低了对麻醉医师的要求。该系统只是一个辅助设备，只是帮助麻醉医师进行药物输注管理，容易受到手术中电刀等外科设备的干扰。如果术中未使用肌松药或是肌松药未足量，特别是额肌眼肌的活动产生的肌电效应会产生干扰，当干扰较大时反馈值可能偏离实际值增大，虽然这种情况不多见，但出现时需要麻醉医师结合患者其他的临床体征来进行综合判断和评估，确保麻醉的安全和稳定。由于 BIS 值的计算有 30 s 的延迟效应，因此存在引起术中知晓的风险。

本研究还有一些不足的方面：(1)本次研究样本量偏小，今后还需要以更大样本来检验闭环输注系统的性能。(2)单盲实验，麻醉医师知道患者的分组情况。麻醉医师在麻醉中可能会比双盲时更为关注维持 BIS 值在设定值左右，从而研究的结果比双盲的结果要理想。(3)苏醒时间的判定存在个体差异，有的患者轻声呼唤即可睁眼，有的需要大声呼唤才能睁眼，有的需要拍三角肌同时大声呼唤才会睁眼。(4)即使执行了严格的拔管指征，两组患者拔管时间的判定亦存在较大的主观性。(5)较早的研究显示镇痛不足可引起 BIS 升高[9]。目前该研究尚缺乏理想、有效的指标来评估患者的镇痛水平，因此对 BIS 值可能会产生一定的影响。

综上所述，以 BIS 为反馈信息的丙泊酚闭环靶控输注系统与人工开环控制比较，系统性能更优越，麻醉镇静深度更稳定、更理想。此外，闭环靶控输注系统可以大大减轻麻醉医师的工作负荷。

参　考　文　献

[1] 郑宏，王江，曹兴华，等. 国人靶控输注异丙酚的群体药代动力学. 中华麻醉学杂志，2004，24(5)：332-334.

[2] Liu N，Rinehart J. Closed-loop propofol administration：routine care or a research tool? What impact in the future? Anesth Analg，2016，122(1)：4-6.

[3] Liu Y，Li M，Yang D，et al. Closed-loop control better than open-loop control of propofol TCI guided by BIS：a randomized，controlled，multicenter clinical trial to evaluate the CONCERT-CL closed-loop system. PLoS One，2015，10(4)：e0123862.

[4] Leslie K，Short TG. Anesthetic depth and long-term survival：an update. Can J Anaesth，2016，63(2)：233-240.

[5] Adachi YU，Satomoto M，Higuchi H，et al. The determinants of propofol induction time in anesthesia. Korean J Anesthesiol，2013，65(2)：121-126.

[6] Iannuzzi M，Iannuzzi E，et al. Relationship between bispectral index，electroencephalographic state entropy and effete-site EC50 for propofol at differente clinical end points. Br J Anaesth，2005，94(5)：613-616.

[7] Dussaussoy C，Peres M，Jaoul V，et al. Automated titration of propofol and remifentanil decreases the anesthesiologist's workload during vascular or thoracic surgery：a randomized prospective study. J Clin Monit Comput，2014，28(1)：35-40.

[8] Leslie K，Myles PS，Forbes A，et al. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. Anesth Analg，2010，110(3)：816-822.

[9] Guignard B，Menigaux C，Dupont X，et al. The effect of remifentanil on the bispectralindex change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. Anesth Analg，2000，90(1)：161-167.

(收稿日期：2016－11－29)

·读者·作者·编者·

《临床麻醉学杂志》关于学术不端行为的声明

为维护学术期刊的严肃性和科学性，并向广大读者负责，本刊编辑部重申坚决反对抄袭、剽窃、一稿两投、一稿两用等学术不端行为，一经查实，本刊将采取以下措施：(1)稿件刊出前所有作者须在校样首页亲笔签名，并加盖公章；稿件文责自负。(2)投稿后 3 个月内未收到稿件处理意见，稿件可能仍在审阅中；作者欲投他刊，请先与编辑部联系撤稿，切勿一稿两投。(3)来稿如有学术不端行为嫌疑时，编辑部在认真收集有关资料和仔细核对后将通知第一作者，作者须对此作出解释。(4)如稿件被证实系一稿两用，本刊将在杂志和网站上刊登撤销该文的声明，并向作者所在单位通报；2 年内拒绝发表该作者的任何来稿。