·临床研究·

丙泊酚复合瑞芬太尼用于经阴道取卵术麻醉的药效学

于海　马欣　宋琳　黄咏磊　李春华　董希玮

【摘要】 **目的**　评价丙泊酚复合瑞芬太尼用于经阴道取卵术麻醉的临床效果，根据给药时间、剂量和药代动力学模型，用计算机模拟药物浓度，建立并分析药效学模型及其特点。**方法**　静脉麻醉下行经阴道取卵术患者 42 例，ASA Ⅰ或Ⅱ级，随机分为两组，分别静脉注射瑞芬太尼 1.5 μg/kg ＋丙泊酚 1.5 mg/kg(PR15 组，n＝24)或瑞芬太尼 1.0 μg/kg ＋丙泊酚 1.0 mg/kg(PR10 组，n＝18)。根据患者体动反应和自诉疼痛情况，酌情追加瑞芬太尼 0.5 μg/kg 和/或丙泊酚 0.5 mg/kg。麻醉质量评价主要指标包括睫毛反射消失时间、定向力恢复时间、低氧发生率(SpO_2＜92%)及其他不良反应。基于模拟浓度、非线性混合效应模型、采用 NONMEM 软件建立药效学模型。**结果**　PR15组患者定向力恢复时间明显慢于 PR10 组[(4.9±1.3)min vs (3.6±1.2) min，P＜0.05]；但两组睫毛反射消失时间[(58±14)s vs (64±13)s]、低氧(12.5% vs 16.7%)和咳嗽(16.7% vs 11.1%)发生率差异无统计学意义。50%患者有效镇静的丙泊酚浓度和有效镇痛的瑞芬太尼浓度(EC_{50})分别是 1.71 μg/ml、2.57 ng/ml；95%患者有效镇静的丙泊酚浓度和有效镇痛的瑞芬太尼浓度(EC_{95})分别为 4.30 μg/ml、4.57 ng/ml。丙泊酚 1.0 mg/kg 产生的峰效应位浓度低于 EC_{50}，而 1.5 mg/kg 产生的峰效应位则高于 EC_{50}；但瑞芬太尼 1.0、1.5 μg/kg 产生的峰效应位浓度均高于 EC_{50}，后者接近 EC_{95}。**结论**　基于患者恢复时间，经阴道取卵术麻醉时瑞芬太尼 1.0 μg/kg 复合丙泊酚 1.0 mg/kg 较为合适。

【关键词】　麻醉；瑞芬太尼；丙泊酚；药效学模型；经阴道取卵术

Pharmacodynamics of a combination of remifentanil and propofol for ultrasound-guided transvaginal oocyte retrieval　*YU Hai, MA Xin, SONG Lin, HUANG Yonglei, LI Chunhua, DONG Xiwei. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, Shihezi 832008, China*

Corresponding author: HUANG Yonglei, Email: 2367541746@qq.com

【**Abstract**】 **Objective**　To evaluate the clinical anesthetic efficacy of a combination of propofol and remifentanil for ultrasound-guided transvaginal oocyte retrieval. Pharmacodynamic (PD) model was established and its characteristics were analyzed based on the simulated concentrations of propofol and remifentanil in respective pharmacokinetic models, so as to guide further study. **Methods**　Forty-two female patients undergoing transvaginal oocyte retrieval were divided into groups PR15 (n＝24) and PR10 (n＝18), who were received intravenous bolus of remifentanil 1.5 μg/kg ＋ propofol 1.5 mg/kg and remifentanil 1.0 μg/kg＋propofol 1.0 mg/kg, respectively. The anesthesia quality evaluation was based on the following indicators: onset time (loss of eyelash reflex), recovery time of orientation, the incidence of hypoxemia (SpO_2＜ 92%) and adverse reactions. Nonlinear mixed-effects model was used to evaluate the time courses of the simulated propofol and remifentanil concentrations-effect and to establish the PD model with NONMEM software. **Results**　The time of recovering orientation in the patients of group PR10 was significantly faster compared with the patients in group PR15 [(3.6±1.2) min vs (4.9±1.3) min, P＜0.05]; the time of loss of eyelash reflex [(58±14) s vs (64±13) s], incidence of hypoxemia (12.5% vs 16.7%) and cough (16.7% vs 11.1%) had no significant differences between the both groups. With the final PD model, the estimated parameters as following: EC_{50} of propofol and remifentanil for effective sedation and analgesia were 1.71 μg/ml and 2.57 ng/ml, respectively. EC_{95} of propofol and remifentanil for effective sedation and analgesia were 4.30 g/ml and 4.57 ng/ml, respectively. The effect site concentration of propofol 1 mg/kg was lower than EC_{50}, but the effect site concentration of 1.5 mg/kg was higher than EC_{50}. The peak effect site of 1.0 μg/kg and 1.5 μg/kg remifentanil

作者单位：832008　新疆石河子大学医学院第一附属医院麻醉科(于海、马欣)；上海交通大学医学院附属仁济医院麻醉科(宋琳、黄咏磊)；新疆生产建设兵团医院麻醉科(李春华、董希玮)

通信作者：黄咏磊，Email：2367541746@qq.com

was higher than EC_{50}，and 1.5 μg/kg concentration was close to EC_{95}. **Conclusion**　Based on patients' recovery time，propofol 1.0 mg/kg combined with fentanyl 1.0 μg/kg is appropriate in patients undergoing transvaginal oocyte retrieval.

【Key words】　Anesthesia；Remifentanil；Propofol；Pharmacodynamic model；Transvaginal oocyte retrieval

约 10%～15%已婚夫妇罹患不孕症，需借助辅助生殖(IVF)助孕，经阴道超声引导下穿刺取卵术是 IVF 不可或缺的步骤。静脉麻醉可减轻取卵操作时的疼痛和患者恐惧焦虑心理。取卵操作创伤小、无需肌松、为时较短，故要求麻醉起效、恢复迅速且无后遗效应。瑞芬太尼丙泊酚合用，理论上具有较多的优点。本研究拟采用计算机模拟建立药物的浓度效应关系模型，以期基于药效学模型定义更好的临床用药方案。

资料与方法

一般资料　本研究经石河子大学医学院第一附属医院伦理委员会批准(伦理号：2015-151-01)，所有患者均签署知情同意书，拟择期静脉麻醉下行超声引导下取卵术的患者，年龄 20～45 岁，体重 40～70 kg，ASA Ⅰ或Ⅱ级。既往无心、肺、肝、肾及内分泌疾病，无药物过敏史，血常规无明显异常，心电图检查正常。随机将患者分为两组。

麻醉方法　所有患者不使用麻醉前用药，常规术前禁食 6 h，禁饮 4 h。入室后开放静脉并静脉滴注生理盐水。心电监护仪监测 BP、HR 和 SpO_2，鼻导管吸氧 3 L/min。麻醉前采用抽签法将患者随机分为两组。手术开始前 1 min 缓慢静注(约 30 s)瑞芬太尼和丙泊酚。PR15 组为瑞芬太尼 1.5 μg/kg＋丙泊酚 1.5 mg/kg，PR10 组为瑞芬太尼 1.0 μg/kg＋丙泊酚 1.0 mg/kg。待患者意识消失后手术，术中根据患者体动反应(以是否影响手术操作为度)决定是否追加给药，每次追加丙泊酚 0.5 mg/kg和/或瑞芬太尼 0.5 μg/kg。术毕必要时给予瑞芬太尼 20～30 μg 以缓解术后腹痛。术中 SpO_2＜92%时视为呼吸抑制给予手控辅助呼吸。

麻醉效果评价　选择下列指标作为主要评价措施：(1)睫毛反射消失时间：从开始注射麻醉药物直至患者清醒；(2)定向力恢复时间：从开始注射麻醉药物直至患者清醒，能自如回答身处何时、何地、本人姓名、年龄的时间；(3)低氧血症(SpO_2＜92%)发生率[1,2]；(4)不良反应：主要包括麻醉过程中出现咳嗽和舌后坠(如果有)。此外，观察并记录药物用量及追加药物的病例数和剂量、起效时间、手术时间等；记录 HR 基础值和术中最低值，HR＜50 次/分定义为心动过缓；仅 PR15 组患者记录麻醉前、睫毛反射消失和定向力恢复时的 MAP；患者进入麻醉恢复室后常规行 OAA/S 镇静警醒评分[3]。以下列指标作为患者离院标准：认知人员、地点、时间、能自如穿衣和自主行走，无头晕、恶心、呕吐及出血，并有家属陪同。

药效学分析　给药后丙泊酚和瑞芬太尼相应的有效镇静和有效镇痛定义如下：(1)有效镇静(赋值 1)时段为从睫毛反射消失至定向力恢复时间，此外时段定义为清醒(赋值 0)时段；(2)有效镇痛(赋值 1)时段为从睫毛反射消失至追加瑞芬太尼的时间，此外时段定义为镇痛无效(赋值 0)时段；(3)模拟药物浓度最后时间是 15 min；(4)无论是否追加丙泊酚，定向力恢复后的时段定义为清

表 1　模拟浓度使用的药代动力学参数

参数	丙泊酚	瑞芬太尼
V1 (L)	0.228 (L/kg)×WT (kg)	5.1－0.020 1×(Age－40)＋0.072×(LBM－55)
V2 (L)	(0.112×0.228×WT)/0.041 9	9.82－0.081 1×(Age－40)＋0.108×(LBM－55)
V3 (L)	(0.041 9×0.228×WT)/0.003 3	5.42
CL1 (L/min)	0.119×0.228×WT	2.6－0.016 2×(Age－40)＋0.0191×(LBM－55)
CL2 (L/min)	0.112×0.228×WT	2.05－0.030 1×(Age－40)
CL3 (L/min)	0.041 9×0.228×WT	0.076－0.0011 3×(Age－40)
ke0 (min^{-1})	0.291	0.516

注：Age：年龄；WT：体重；LBM：瘦体重，女性＝148－108×(WT/身高)^2

醒时段。如未追加瑞芬太尼，定义有效镇痛时间终止于手术结束，如追加了瑞芬太尼则其后时段定义为镇痛无效时段；(5)追加药物剂量不用于模拟药物浓度。

药代学模型选择：精确记录图 1 时间点(精确到秒)，随后，计算机模拟的药物浓度基于 Marsh 等[4]丙泊酚药代学模型和 Minto 等[5]瑞芬太尼药代学模型(表 1)进行模拟分析；二者目前均为靶控输注(TCI)系统常用模型参数。拟合浓度时间间隔：0～1 min 为 10 s；1～6 min 为 15 s；6～15 min 为 60 s。

建立药效学模型：镇静无效/有效、镇痛无效/有效(分别赋值为 0 和 1)是药效学的主要评价指标，模型预测的是药效学二相反应的概率，大部分药物表现为如公式(1)、(2)所示的 S 型曲线：式中 P 为药物反应(有效)的概率，EC 为根据药代学模型拟合的药物效应位浓度，EC_{50}、EC_{95} 为 50%、95%有效浓度；γ 是浓度-效应关系曲线的斜率：

$$P=\frac{EC\gamma}{EC\gamma+EC_{50}\gamma} \qquad 公式(1)$$

$$P=\frac{EC\gamma}{EC\gamma+EC_{95}\gamma/19} \qquad 公式(2)$$

根据公式(1)和(2)采用 NONMEM 软件以非线性混合效应拟合、优化药效学参数，包括 EC_{50}、EC_{95} 和 γ 及其 95%可信区间(CI)。假定个体药效学参数符合以群体药效学参数为典型值的对数-正态分布，采用指数模型描述药效学参数的个体间变异性。

统计分析　数据采用 R 语言(版本 3.2.3)开放程序进行分析和处理。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，两两比较采用 LSD 检验；计数资料以百分比(%)表示，比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

一般情况　本研究募集的 59 例患者均顺利完成手术，其中 17 例由于剂量(4 例)、睫毛反射消失(10 例)和/或定向力恢复时间(10 例)缺失删除。42 例用于最终数据分析和药效学模拟；两组患者年龄、身高、体重差异无统计学意义，但 PR10 组手术时间明显短于 PR15 组($P<0.05$)(表 1)。

麻醉质量　PR15 组定向力恢复时间明显长于，丙泊酚和瑞芬太尼用量明显多于 PR10 组($P<0.05$)。两组睫毛反射消失时间、低氧和咳嗽发生率差异无统计学意义(表 2)。PR10 组有 1 例发生舌后坠；每组各 1 例患者复苏室评分低于 3 分；PR15 组、PR10 组需追加丙泊酚、瑞芬太尼的患者分别有 8 例、3 例和 10 例、4 例。PR15 组患者睫毛反射消失后 MAP 为(75±10) mm Hg，明显低于术前(96±8) mm Hg($P<0.05$)，定向力恢复后(90±10) mm Hg接近术前，麻醉期间 HR 均较基础值明显减慢($P<0.05$)，但无患者心动过缓。

药效学分析　42 例患者中纳入最终丙泊酚、瑞芬太尼药效学模型建立的拟合浓度-效应数据点分别是1 428对和1 104对。最终拟合的模型药效学参数见表 3。计算机模拟分析表明丙泊酚 1.0 mg/kg 产生的峰效应位浓度低于 EC_{50}，而 1.5 mg/kg产生的峰效应位则高于 EC_{50}；但瑞芬太尼 1.0、1.5 μg/kg产生的峰效应位浓度均高于 EC_{50}，后者接近 EC_{95}(图 1)。

表 1　两组患者一般情况的比较

组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	手术时间(min)
PR15 组	24	29.5±2.4	158.6±4.3	54.3±5.6	7.7±2.4
PR10 组	18	31.8±4.9	160.9±5.2	56.7±4.7	5.2±1.3[a]

注：与 PR15 组比较，[a]$P<0.05$

表 2　两组患者麻醉质量相关指标的比较

组别	例数	睫毛反射消失时间(s)	定向力恢复时间(min)	低氧发生率(%)	咳嗽发生率(%)	丙泊酚用量(mg)		瑞芬太尼用量(μg)	
						初次	追加	初次	追加
PR15 组	24	58±14	4.9±1.3	12.5	16.7	83±9	20±5	83±9	29±10
PR10 组	18	64±13	3.6±1.2[a]	16.7	11.1	57±5[a]	27±3	57±5[a]	28±5

注：与 PR15 组比较，[a]$P<0.05$

表 3　丙泊酚和瑞芬太尼最终的药效学模型参数

参数	丙泊酚			瑞芬太尼		
	典型值	95%*CI*	个体变异	典型值	95%*CI*	个体变异
EC_{50}	1.71 μg/ml	1.55～1.87 μg/ml	26.5%	2.57 ng/ml	2.36～2.78 ng/ml	10.7%
EC_{95}	4.30 μg/ml	3.23～5.37 μg/ml	54.5%	4.57 ng/ml	4.15～4.99 ng/ml	21.4%
γ	3.20	2.58～3.52	—	5.11	4.00～6.22	—

注：个体变异为变量 η（= ω^2）的平方根×100

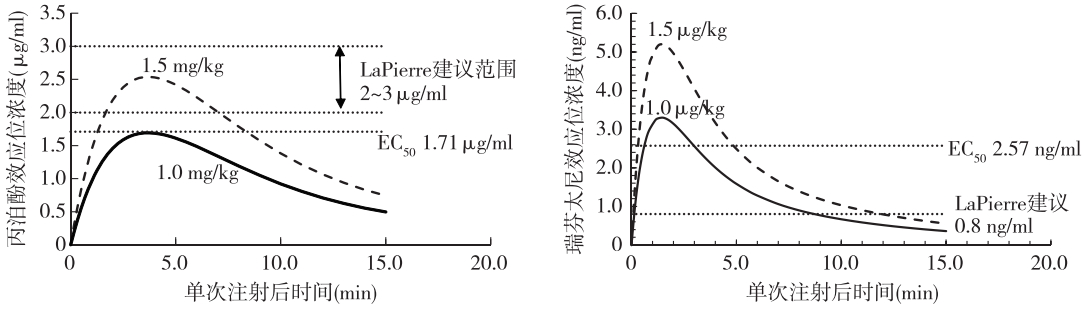

图 1　单次注射不同剂量丙泊酚和瑞芬太尼后效应位浓度变化

讨　论

本研究评价指标基于经阴道取卵术的特点和临床麻醉的主要关注点而定：定向力恢复是确定患者离院的主要指标；选择低氧而非呼吸频率是因为手术时间短（平均 6.25 min）且患者术前紧张焦虑状态下的呼吸频率也非基础呼吸频率。综合临床观察和后续的药效学分析，丙泊酚瑞芬太尼的配伍优化需要从以下两点出发：一是进一步降低瑞芬太尼剂量，适当增加丙泊酚剂量；二是改善两种药物的用药方式以维持稳定的血药浓度。

丙泊酚的药理已为临床熟知，瑞芬太尼较之芬太尼家族其他药物起效和消除更快[6]；少有研究涉及两者用于超声经阴道取卵术复合使用的最佳浓度。LaPierre 等[7]在志愿者中研究了两药复合，认为丙泊酚意识消失的 EC_{50} 为 2.2 μg/ml，瑞芬太尼单独应用时，出现不能耐受的呼吸抑制 EC_{50} 是 4.1 ng/ml，本研究结果高于前者但低于后者，主要是因为评价标准不同，设定的意识消失标准是 OAA/S 评分≤1 分，呼吸抑制标准是≤4 次/分。此外，Motamed 等[8]发现瑞芬太尼呼吸抑制的 ED_{50} 为 0.67 μg/kg，这相当于产生的峰效应位浓度 2.28 ng/ml，本研究结果与之类似。LaPierre 等[7]同时指出较低的瑞芬太尼浓度（0.8 ng/ml）和较高的丙泊酚浓度（2～3 μg/ml）可避免大部分志愿者出现呼吸抑制。模拟分析表明：本研究中丙泊酚浓度低于、瑞芬太尼浓度高于他们的推荐浓度；此外，本研究发现，大部分患者定向力恢复后仍可以继续手术，证明这种状态下镇痛充分；而且有相当数量的患者即便没有达到意识消失，手术仍可以进行，所有这些均提示可以进一步减少瑞芬太尼的用量，同时提高丙泊酚的使用剂量。

本研究的局限性：(1)模拟基于临床实践，不能区分药物的单独效应，已有研究证实异丙酚和瑞芬太尼对镇静和镇痛效应存在显著协同[9]。(2)虽经随机分配，但 PR10 组手术时间较短，这可能与不同手术者以及研究期间患者计划取卵数量的偏倚有关。但这并不影响结论，该组较少的药物用量、较短的手术时间，不良反应的发生率仍与 PR15 组没有明显不同。(3)模拟基于同样药代参数和 ke0，不可否认这些参数可能存在个体差异性，但总的来说，选择的参数和 ke0 值应处于人群的中位数值，能够反映一定的临床现实[10]。

总之，本研究探索了经阴道超声引导下取卵术麻醉临床经验剂量，证实丙泊酚和瑞芬太尼合用起效和苏醒迅速。基于患者恢复时间，瑞芬太尼 1.0 μg/kg ＋丙泊酚 1.0 mg/kg 较为合适，但理论上配伍的优化，有待基于模型计算机模拟建立的药效学进一步探索、改善用药方式和剂量。

（致谢：感谢上海儿童医学中心麻醉科张马忠

教授在研究设计、计算机模拟方面给予的指导!)

参 考 文 献

[1] 鹿曼曼，杨改生. 麻醉深度监测对全身麻醉恢复时间影响的 Meta 分析. 中国医药导报，2016，13(1)：71-74.

[2] 张德林，庄小凤，裘卫东，等. 脑电双频指数对镇静深度和血液动力学预测作用的研究. 临床麻醉学杂志，2004，20(6)：330-332.

[3] 陈章玲，曹德权，徐军美，等. 右美托咪定镇静时 BIS 与 OAA/S 评分的相关性研究. 临床麻醉学杂志，2014，30(5)：434-436.

[4] Thomson AJ, Nimmo AF, Engbers FH, et al. A novel technique to determine an 'apparent ke0' value for use with the Marsh pharmacokinetic model for propofol. Anaesthesia, 2014, 69(5): 420-428.

[5] Zaballos M, Bastida E, Agustí S, et al. Effect-site concentration of propofol required for LMA-Supreme™ insertion with and without remifentanil: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol, 2015, 15: 131.

[6] 罗晶，梁雁冰，张鸿飞，等. 女性患者术前焦虑对腹腔镜下子宫切除术后疼痛及阿片类药物用量的影响. 临床麻醉学杂志，2016，32(6)：543-546.

[7] LaPierre CD, Johnson KB, Randall BR, et al. An exploration of remifentanil-propofol combinations that lead to a loss of response to esophageal instrumentation, a loss of responsiveness, and/or onset of intolerable ventilatory depression. Anesth Analg, 2011, 113(3): 490-499.

[8] Motamed C, Weil G, Deschamps F, et al. Remifentanil target-controlled infusion: a safe rescue protocol for unexpected severe postoperative pain. J Opioid Manag, 2014, 10(4): 284-288.

[9] Hannivoort LN, Vereecke HE, Proost JH, et al. Probability to tolerate laryngoscopy and noxious stimulation response index as general indicators of the anaesthetic potency of sevoflurane, propofol, and remifentanil. Br J Anaesth, 2016, 116(5): 624-631.

[10] 宋蕴安，张马忠，王珊娟，等. 应用脑电频谱熵建立七氟醚药代药效学模型. 临床麻醉学杂志，2009，25(3)：204-207.

(收稿日期：2016－11－24)

·读者·作者·编者·

《临床麻醉学杂志》中英文摘要撰写规范

论著文章须有中、英文摘要，内容必须包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)和结论(Conclusion)四个部分，目的主要是回答为什么进行此项研究，说明提出问题的理由，表明研究的范围和重要性。方法中应简要说明研究课题的基本设计，所用的原理，条件，对象，材料，设备，如何分组对照，研究范围精确度，观察的指标等。结果部分应写出本研究的主要数据，被确定的关系，观察结果，得到的效果，有何新发现。结论是结果内容的升华，是由结果推论而出，是结果的分析，研究的比较，评价，应用，假设，启发，建议及预测等。摘要应具有独立性，即不阅读全文就能获得必要的信息，采用第三人称撰写，不用"本文"、"作者"等主语，不加评论和解释，摘要中首次出现的缩略语、代号等，非公认公知者，须注明全称。考虑篇幅的限制，中文摘要可简略些，一般 300～500 字左右，英文摘要与中文摘要原则上相对应，考虑到国外读者的需要，可更详细，一般 500 个实词左右。英文摘要尚应包括文题(仅第一个字母大写)、所有作者姓名(姓在前，名在后；姓全大写，名字仅首字母大写)、第一作者单位名称和科室、所在城市名、邮政编码及国名。

《临床麻醉学杂志》对来稿署名的要求

作者姓名在文题下方按序排列，一般不宜超过 6 位。排序应在投稿时确定，在编排过程中不应再作更换，如欲更换第一作者，需出具单位证明和由全体作者签名的申请。作者单位的邮编、所在城市、单位名称的全称和科室在首页脚注中说明。若其他作者不属同一单位，需写出各自单位，并在单位后用括号列出作者的姓名。作者应具备的条件：(1)参与选题和设计，或参与资料的分析和解释；(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容；(3)能对编辑部的修改意见进行核修，在学术上进行答辩，并最终同意该文发表者。以上 3 条均需具备。"通信作者"系指研究生课题论文的导师或直接指导者、相关科研项目课题负责人及该文的主要责任者和联系者。"通信作者"对论文应具有与第一作者同等的权利和义务。