

· 临床研究 ·

丙泊酚靶控输注时羟考酮抑制气管插管反应的半数有效剂量

袁静 丁素娟 夏江燕 杨建军

【摘要】 目的 测定丙泊酚靶控输注时羟考酮抑制气管插管反应的半数有效剂量(ED_{50})。**方法** 择期全麻下手术的患者,性别不限,年龄 18~65 岁, BMI 18.5~24.9 kg/m², ASA I 或 II 级, Mallampati I 或 II 级。静脉顺序注射羟考酮、靶控输注丙泊酚血浆浓度 4 μg/ml, BIS<60 时,静注罗库溴铵 0.9 mg/kg 后行气管插管机械通气。采用改良 Dixon 序贯法进行试验,羟考酮起始剂量 0.2 mg/kg。若气管插管反应阳性,则下一例增加剂量;反之,则降低剂量,相邻剂量比值为 1:1.1。气管插管反应阳性的标准:插管后 2 min 内 MAP_{max} 或 HR_{max} 较基础值 $\geq 20\%$ 。采用加权概率法计算羟考酮抑制气管插管反应的 ED_{50} 、 ED_{95} 及其相应的 95% 可信区间(CI)。**结果** 共有 27 例患者完成正式研究。羟考酮抑制气管插管反应的 ED_{50} 为 0.204 mg/kg, (95% CI 0.175~0.249 mg/kg), ED_{95} 为 0.342 mg/kg (95% CI 0.287~0.409 mg/kg)。**结论** 血浆靶控输注丙泊酚 4 μg/ml 时,羟考酮抑制气管插管反应的 ED_{50} 为 0.204 mg/kg, ED_{95} 为 0.342 mg/kg。

【关键词】 羟考酮;丙泊酚;插管法,气管内;剂量效应关系,药物

ED_{50} of oxycodone inhibiting responses to endotracheal intubation together with target concentration infusion of propofol YUAN Jing, DING Sujuan, XIA Jiangyan, YANG Jianjun. Department of Anesthesiology, Zhongda Hospital Affiliated to the Southeast University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: YANG Jianjun, Email: jianjunyang1971@163.com

【Abstract】 Objective To determine ED_{50} and ED_{95} of oxycodone inhibiting responses to endotracheal intubation together with target concentration infusion of propofol. **Methods** ASA physical status I or II patients, aged 18-65 years, with body mass index 18.5-24.9 kg/m², falling into Mallampati Score I or II, undergoing elective surgery under general anesthesia, were enrolled. Anesthesia was induced with intravenous injection of oxycodone, target concentration infusion of propofol with plasma concentration of 4 μg/ml and intravenous injection of rocuronium 0.9 mg/kg when BIS<60. The patients were endotracheally intubated and mechanically ventilated. The initial dose of oxycodone was 0.2 mg/kg. The dose of oxycodone was increased/decreased by ratio of 1.1 in the next patient by modified Dixon's up-and-down method. The response to endotracheal intubation was defined as an increase in the maximum mean arterial pressure and/or the maximum heart rate $\geq 20\%$ of the baseline value with 2 minute after intubation. Probit analysis was used for calculating ED_{50} , ED_{95} and 95% confidence interval (CI) of oxycodone inhibiting responses to endotracheal intubation. **Results** There were twenty-seven patients who completed the test finally. ED_{50} and ED_{95} (95% CI) of oxycodone inhibiting responses to endotracheal intubation were respectively 0.204 (0.175-0.249) mg/kg and 0.342 (0.287-0.409) mg/kg. **Conclusion** When plasma target concentration of propofol 4 μg/ml is infused, ED_{50} and ED_{95} of oxycodone inhibiting responses to endotracheal intubation is 0.204 and 0.342 mg/kg, respectively.

【Key words】 Oxycodone; Propofol; Intubation, intratracheal; Dose-response relationship, drug

气管插管反应指气管插管操作刺激会厌感受器、舌根部肌肉感受器和气管粘膜所引起的交感神经反射。气管插管反应可引起血浆儿茶酚胺浓度升高,表现为血压升高和心率增快。严重的气管插管反应可能导致心脑血管意外等并发症^[1]。丙泊酚和阿片类药物是临床常用全身麻醉诱导组合,复合

阿片类药物时常用丙泊酚靶控输注(血浆浓度 3~5 μg/ml)以维持血流动力学稳定。羟考酮是阿片 μ 和 κ 受体激动药,可安全有效地用于全身麻醉诱导^[2],但其抑制气管插管反应的量效关系尚未见报道。本研究旨在确定丙泊酚靶控输注时羟考酮抑制气管插管反应的 ED_{50} 和 ED_{95} ,为临床应用提供参考。

作者单位:210009 南京市,东南大学附属中大医院麻醉科
通信作者:杨建军,Email: jianjunyang1971@163.com

资料与方法

一般资料 本研究获医院伦理委员会批准,并与患者签署知情同意书。择期行气管插管全身麻醉下手术的患者,性别不限,年龄 18~65 岁, BMI 18.5~24.9 kg/m², ASA I 或 II 级,张口度 ≥ 2.5 cm,头颈活动度正常, Mallampati I 或 II 级,排除神经肌肉接头疾病、心血管疾病及服用影响心率、血压药物史的患者。

方法 所有患者术前 30 min 肌注苯巴比妥钠 0.1 g 与阿托品 0.5 mg。患者入室后开放上肢静脉通路,监测 ECG、SpO₂ 和 BIS,桡动脉置管监测动脉血压。麻醉诱导前 20 min 内快速输注复方乳酸钠 6~8 ml/kg。静脉注射咪达唑仑 0.025 mg/kg, 5 min 后记录基础 MAP 和 HR,取 3 次平均值为基础值。麻醉诱导采用静脉顺序注射盐酸羟考酮注射液(批号 BT873)、丙泊酚 TCI 血浆浓度 4 μ g/ml, BIS <60 时静注罗库溴铵 0.9 mg/kg,羟考酮注射 5 min 后气管插管行机械通气。气管插管由熟练操作的同一主治医师完成,要求在 30 s 内一次成功(从喉镜暴露开始到气管导管套囊充气结束)。

采用 Dixon 序贯法进行试验,羟考酮初始剂量设定为 0.2 mg/kg。若气管插管反应阳性,则下一例增加剂量;反之,则降低剂量,相邻剂量比值为 1:1.1。首次出现符号改变者为正式试验开始,直至出现 7 个阳性反应和阴性反应交替波形时,结束试验。气管插管反应阳性的标准:插管后(套囊充气完成)2 min 内 MAP 最大值(MAP_{max})或 HR 最大值(HR_{max})较基础值 $\geq 20\%$ 。首次气管插管失败、气管插管时间 >30 s 和诱导过程中使用血管活性药物的患者剔除出本研究。麻醉诱导过程中 MAP <60 mm Hg 时静注麻黄碱 6 mg; HR <50 次/分时静注阿托品 0.3 mg。

统计分析 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用加权概率法计算羟考酮抑制气管插管反应的 ED₅₀、ED₉₅ 及相应的 95% 可信区间(CI)。

结 果

共 30 例患者参与本研究,1 例患者因首次气管插管失败剔除出本研究。羟考酮初始剂量 0.20 mg/kg,首次出现符号改变时剂量为 0.16 mg/kg,此为正式开始的剂量。共有 27 例患者完成研究,其中有效 12 例、无效 15 例(图 1)。所有患者在麻醉

诱导过程中均未使用血管活性药物。

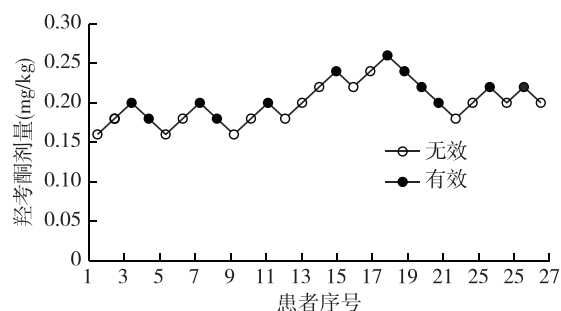


图 1 羟考酮抑制气管插管反应序贯图

羟考酮抑制气管插管反应的 ED₅₀ 为 0.204 mg/kg 及 95% CI 为 0.175~0.249 mg/kg、ED₉₅ 为 0.342 mg/kg 及 95% CI 为 0.287~0.409 mg/kg。

讨 论

序贯法测定药物有效浓度,试验剂量集中,既避免了盲目加大样本量造成浪费,又不至于样本量过小而得不到应有结论,适合临床研究,是确定 ED₅₀ 和 ED₉₅ 较为准确和简便的方法^[3]。羟考酮和芬太尼的镇痛效能比 100:1^[4],芬太尼 2~3 μ g/kg 可抑制成人气管插管反应,本研究选取镇痛效能的等效低剂量羟考酮 0.2 mg/kg 为序贯法起始剂量。

气管插管包括喉镜暴露和气管导管插入两个过程。机体应激反应导致的血流动力学变化在刺激后 1 min 内可达高峰。插管过程从喉镜暴露开始到气管导管套囊充气完成结束,要求在 30 s 内完成,以插管完成后 2 min 内的 MAP 和 HR 变化判断插管反应标准。为了控制人为偏倚,插管由熟练操作的同一医师完成。

本研究结果复合丙泊酚血浆 TCI 4 μ g/ml 时羟考酮抑制气管插管反应的 ED₅₀ 为 0.204 mg/kg,与既往研究报道羟考酮 0.2 mg/kg 可安全有效用于全身麻醉气管插管诱导一致^[2],但高于 Park 等^[5]观察到羟考酮复合硫喷妥钠麻醉诱导时抑制气管插管反应 MAP 升高的 ED₅₀ 为 0.054 mg/kg、ED₉₅ 为 0.219 mg/kg。本研究同时显示抑制气管插管反应 HR 增快可能需要更大剂量的羟考酮,故采用了 HR 和 MAP 同时作为判断气管插管反应的指标,因此所观察到的 ED₅₀ 与 ED₉₅ 剂量更大。另有报道羟考酮抑制双腔支气管导管插管反应的合适剂量为 0.35 mg/kg^[6],虽高于 ED₅₀ 剂量,但仍在 ED₉₅ 范围内,可能是因为双腔支气管导管管径更粗及插管位置更深,插管所致的应激反应更强,需要更大剂

量的羟考酮。

本研究患者均为一般情况良好、无明显合并症的成年人,有别于老年、幼儿及特殊合并症人群的药效学,羟考酮抑制此部分人群气管插管反应的 ED_{50} 还需要进一步研究探讨。

参 考 文 献

- [1] Yoo KY, Jeong SW, Kim SJ, et al. Cardiovascular responses to endotracheal intubation in patients with acute and chronic spinal cord injuries. *Anesth Analg*, 2003, 97 (4): 1162-1167.
- [2] 朱文志, 王冬信. 羟考酮在全身麻醉诱导中的临床应用. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(4): 341-343.
- [3] 郭祖超. 医用数理统计方法. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 656-662.
- [4] 徐建国. 盐酸羟考酮的药理学和临床应用. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(5): 511-513.
- [5] Park YH, Lee SH, Lee OH, et al. Optimal dose of intravenous oxycodone for attenuating hemodynamic changes after endotracheal intubation in healthy patients: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(11): e6234.
- [6] 姜慧芳, 连燕红, 方军, 等. 羟考酮抑制单肺通气患者双腔支气管导管插管反应的适宜剂量. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35 (9): 1104-1106.

(收稿日期: 2017-07-10)

· 病例报道 ·

臂丛神经阻滞诱发短暂听力障碍一例

何靖

患者,女,48岁,因“右手外伤2h”入院,拟在臂丛神经阻滞下行右侧桡骨骨折切开复位内固定术。患者既往体健,否认青霉素等药物及食物过敏史,否认耳疾病病史,否认耳毒性药物使用史。术前检查:血常规提示轻度贫血,凝血常规正常,ECG正常,ASAⅡ级,心肺听诊未闻及异常。术前常规禁食8h,禁饮6h。手术前30min肌注阿托品0.5mg和苯巴比妥钠0.1g。患者入室后常规监测HR、NIBP、 SpO_2 ,输液,吸氧。术前BP130/80mmHg,HR80次/分, SpO_2 99%。患者取仰卧位,头后仰尽量偏向对侧,取肌间沟入路靠近肩胛舌骨肌处即为穿刺点,22G穿刺针垂直刺入,针尖略向尾侧进针,进针深度约2cm时患者诉右前臂麻木、酸胀,反复回抽无血无脑脊液,缓慢推入1.0%利多卡因与0.25%甲磺酸罗哌卡因混合液5ml,询问患者有无眩晕,耳鸣,患者未述异常,缓慢推入局麻药25ml,8min后出现右侧鼻塞、眼睑下垂、面部发红,无耳鸣,无头晕、恶心呕吐等症状,测试麻醉平面满足手术需求后开始手术,术中患者生命体征平稳,无明显不适,手术时间共1h。术后1h患者感觉右侧听力减退,做听力测试,根据言语频率(500~4000Hz)的平均听阈,患者右侧听阈存在60dB的缺失,左侧正常,请五官科会诊,考虑与局麻药作用有关,未做任何特殊处理,术后8h患者右侧听力恢复,无明显后遗症。

讨论 臂丛神经阻滞后出现听力障碍较少见,主要是因为出现听力障碍的临床症状不明显,需要通过听力测试

才能发现,常被麻醉医师忽视。

有学者通过对20例行臂丛神经阻滞的患者分别在术前、术后的听力监测,发现4例患者术后出现一过性同侧不同频率的听力损害。其原因可能是由于局部交感神经阻滞,引起咽鼓管和中耳的血管扩张,导致中耳至内耳的声传导受阻,间接影响了耳蜗的螺旋器,导致同侧听力下降。国内报道过1例右侧桡骨骨折在颈丛神经阻滞下行内固定取出术,术后1h患者出现右侧听力障碍,3h后听力恢复。

本例患者行臂丛神经阻滞后出现了右侧鼻塞、眼睑下垂、面部发红等症状。此外,患者没有出现耳鸣、头晕、恶心呕吐等症状,排除了局麻药中毒,出现听力障碍的机制考虑也是与交感神经阻滞有关。本例患者并没有做特殊处理也是考虑麻醉作用消退后,患者听力应该能恢复。

麻醉后听力损害的患者大部分可能没有临床症状,很难被发现,而且大多数患者麻醉后听力损害能在数日内自行恢复,不需要特殊处理。但是也有患者术后听力损害持续数月不能恢复,因此有学者建议不应等待患者听力自行恢复,而是采取相关治疗措施包括使用血管扩张药物以及类固醇激素等。此外,年龄是术后听力损害的危险因素,有研究发现40岁左右的年轻患者术后容易出现临床症状不明显的听力损害。

存在耳毒性的药物多达130种,这些药物在术前或者是术后患者都有可能接触到,麻醉医师应了解这些药物的耳毒性,避免或者减少其使用,术后随访应注意患者是否存在临床症状不明显的听力损害,可以通过听力测试来早期发现和及时治疗。

(收稿日期: 2017-01-24)

作者单位: 211300 南京市高淳人民医院麻醉科(现在南京医科大学附属江宁医院麻醉科)

通信作者: 何靖, Email: hejing190190@163.com