

· 临床研究 ·

右美托咪定对脑电双频指数监测下丙泊酚闭环靶控系统稳定性的影响

汪同旋 蒋敏兰 肖丽珠 侯新冉 钟涛 郭曲练

【摘要】 目的 探讨右美托咪定在腹腔镜手术中对脑电双频指数(BIS)监测下丙泊酚闭环靶控系统(closed-loop target controlled infusion, CL-TCI)稳定性的影响。**方法** 选择择期腹腔镜手术女性患者 60 例, 年龄 20~60 岁, BMI 18~28 kg/m², ASA I 或 II 级, 随机分为右美托咪定组(D 组)和生理盐水组(S 组), 每组 30 例。麻醉诱导前 10 min D 组泵入右美托咪定 1 μg/kg, 10 min 内注射完毕; 完毕后改为 0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 持续注射, S 组泵入等量生理盐水。诱导完成后均由 CL-TCI 泵注丙泊酚, 具体给药剂量由靶控系统根据 BIS 值自动调节, BIS 目标值为 45。根据术中连续记录的 BIS 值计算总体分数(GS)、误差绝对中位数(MDAPE)、摆动度(Wobble)。记录丙泊酚、瑞芬太尼药物用量以及血管活性药物使用例次。**结果** D 组 GS、MDAPE 均明显高于 S 组($P < 0.01$), 两组 Wobble 值差异无统计学意义; D 组丙泊酚用量、麻黄碱使用次数明显少于 S 组($P < 0.01$), 两组瑞芬太尼的用量差异无统计学意义。**结论** 腹腔镜手术患者全身麻醉过程中使用右美托咪定联合 BIS 监测下 CL-TCI 能明显减少丙泊酚的用量, 但会降低该系统的稳定性。

【关键词】 脑电双频指数; 闭环靶控输注; 右美托咪定; 血流动力学

Effect of dexmedetomidine on the performance of bispectral index guided closed-loop target controlled infusion system for propofol administration WANG Tongxuan, JIANG Minlan, XIAO Lizhu, HOU Xinran, ZHONG Tao, GUO Qulian. Department of Anesthesiology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410000, China

Corresponding author: GUO Qulian, Email: qulianguo@hotmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of dexmedetomidine on the performance of closed-loop target controlled infusion (CL-TCI) system for propofol administration guided by BIS in patients undergoing laparoscopic surgery. **Methods** Sixty female patients undergoing elective laparoscopic surgery, aged 20 - 60 years, BMI 18 - 28 kg/m², ASA physical status I or II, were randomly divided into 2 groups: saline group (group S) and DEX group (group D), 30 patients in each group. Before induction of anesthesia, dexmedetomidine 1 μg/kg was administered within 10 minutes, then 0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹ dexmedetomidine was continuously administrated during operation in group D. Group S was infused with an equal volume of saline. During the operation, both groups used CL-TCI to infuse propofol, the rate of propofol was adjusted by the CL-TCI system in order to maintain the target BIS of 45. Global score (GS), median absolute performance error (MDAPE), Wobble were figured out according to the continuously recorded BIS values to evaluate the performance of CL-TCI. The dosage of propofol, remifentanyl and the number of times requiring vasoactive drugs were recorded. **Results** GS and MDAPE in group D was higher than those in group S ($P < 0.01$). There was no statistical difference in Wobble. The dose of propofol and times requiring ephedrine treatment in group D was significantly less than that of group S ($P < 0.01$). No difference was found in the dose of remifentanyl between the two groups. **Conclusion** CL-TCI system combined with dexmedetomidine during general anesthesia for laparoscopic surgery can significantly reduce the dose of propofol, but reduce the performance of CL-TCI system.

【Key words】 Bispectral index; Closed-loop targeted controlled infusion; Dexmedetomidine; Hemodynamics

右美托咪定是临床上常用的麻醉辅助药物,有

轻度镇静、镇痛的作用,并且能够减慢心率。研究发现右美托咪定能使麻醉苏醒过程更加平稳,减少苏醒期躁动,有效减少术后并发症如谵妄的发生^[1]。靶控输注(target controlled infusion, TCI)是临床上常用的麻醉药物给药方式,可分为开环和闭环两

种。开环 TCI 是根据预设的靶浓度持续注药;闭环 TCI(CL-TCI)则是通过监测到的反馈指标(如 BIS)来调整药物浓度,能够更加精确地控制麻醉深度^[2-5]。右美托咪定和 CL-TCI 系统在临床麻醉中使用逐渐增多,但右美托咪定的联合应用是否会对该系统的稳定性及麻醉深度的维持产生影响尚无定论。本研究从临床需求出发,探讨右美托咪定在腹腔镜手术中对 BIS 监测下丙泊酚 CL-TCI 系统稳定性的影响,以期为临床应用提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经中南大学湘雅医院医学伦理委员会批准(20180399),在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR1800015117),并与患者签署知情同意书。选择 2018 年 3 月 15 日至 4 月 18 日择期腹腔镜手术的女性患者,年龄 20~60 岁,BMI 18~28 kg/m²,ASA I 或 II 级。排除标准:严重心肺功能疾患以及肝肾功能障碍,近期明显感染或者凝血功能异常,术中出血量>5 000 ml,严重神经功能病变。

分组与处理 将患者随机分为右美托咪定组(D 组)和生理盐水组(S 组)。同一手术类型由同组手术医师操作。麻醉诱导前 10 min D 组泵入右美托咪定 1 μg/kg,10 min 内注射完毕,后改为 0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹持续注射;S 组泵入等量的生理盐水。

麻醉方法 患者入室后进行 ECG、NIBP、HR、SpO₂、BIS 监测,开放前臂静脉通路。麻醉诱导均使用咪达唑仑 0.05~0.075 mg/kg、舒芬太尼 0.5~0.6 μg/kg、顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg 静脉注射,丙泊酚输入最初由开环 TCI 模式按 4 μg/ml 效应室浓度静脉泵注,患者 BIS 值达到 60 之后开启 CL-TCI,目标 BIS 值设置为 45,由该闭环系统根据 BIS 值自动调整丙泊酚给药速率;同时瑞芬太尼效应室浓度 4 ng/ml 开环 TCI 泵注。待患者下颌完全松弛之后行气管插管机械通气,V_T 8~10 ml/kg,I:E 1:2,RR 10~12 次/分,维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。术中 SBP 降低幅度超过基础值的 30%使用麻黄碱 5 mg,升高幅度超过 20%使用拉贝洛尔 10 mg 静脉注射;HR<50 次/分使用阿托品 0.5 mg,HR>100 次/分使用艾司洛尔 10 mg。手术结束前 30 min 追加舒芬太尼 10 μg,并且停止泵注右美托咪定或生理盐水,丙泊酚和瑞芬太尼注射直到手术结束。

观察指标 通过术中连续记录的 BIS 值计算总

体分数(GS,反映总体性能,判断 CL-TCI 系统稳定性的主要指标)、误差绝对中位数(MDAPE,定量测量 CL-TCI 的偏差,表明实际值与目标值的偏差)、摆动度(Wobble,反映个体间的性能误差),评估系统的稳定性。BIS 波动幅度在目标值 10%范围内(即 40~50)为优;在目标值 10%~20%范围内(即 36~39 和 51~54)为良;超过目标值 20%(即<36 或>54)为差;计算优、良、差以及 BIS 在 40~60(BIS_{40~60})的时间占比;记录手术结束后丙泊酚和瑞芬太尼用量以及血管活性药物使用例次。

$GS = \text{中位数}(\text{MDAPE} + \text{Wobble}) / \text{BIS}_{40 \sim 60}$

$PE_{ij} = [(BIS_{\text{测量}ij} - BIS_{\text{目标}}) / BIS_{\text{目标}}] \times 100$

$MDPE = \text{中位数}[PE_{ij}, j=1, \dots, N_i]$

$MDAPE_i = \text{中位数}[|PE_{ij}|, j=1, \dots, N_i]$

$Wobble_i = \text{中位数}[|PE_{ij} - MDPE_i|, j=1, \dots, N_i]$

(i, 病例编号;j, BIS 值第 j 次测量;N, 观察期间 BIS 值总的测量次数)^[4]

统计分析 采用 SPSS 22.0 软件分析。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;计数资料比较采用 χ^2 检验,CL-TCI 稳定性参数采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

本研究初始纳入 60 例患者,最终 S 组纳入 30 例,D 组纳入 26 例。两组患者年龄、BMI、ASA 分级、手术类型、合并基础疾病、麻醉时间、手术时间、术中出血量和住院时间差异均无统计学意义。D 组丙泊酚每小时使用量明显低于 S 组($P < 0.01$)。D 组麻黄碱使用例次明显少于 S 组($P < 0.01$)。两组瑞芬太尼用量和阿托品使用例次差异无统计学意义(表 1)。

D 组 GS 和 MDAPE 明显高于 S 组($P < 0.05$),Wobble 差异无统计学意义。S 组波动幅度为优的时间占比以及 BIS_{40~60} 的时间占比明显高于 D 组($P < 0.05$),波动幅度为良的时间占比差异无统计学意义,D 组波动幅度为差的时间占比明显高于 S 组($P < 0.05$)(表 2,图 1—2)。

讨论

本研究结果显示,在 CL-TCI 中联合使用右美托咪定可能降低系统的稳定性。有研究显示 BIS 系统对于由丙泊酚、咪达唑仑等药物的临床镇静深度

表 1 两组患者一般情况和术中情况的比较

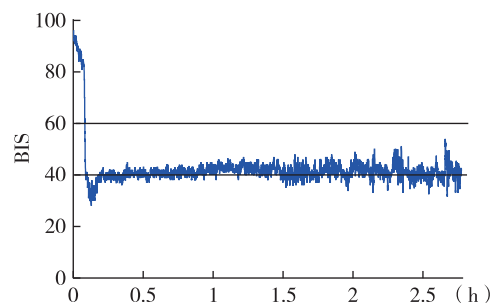
指标	D 组 (n=26)	S 组 (n=30)
年龄(岁)	38.1±10.3	35.4±8.1
BMI(kg/m ²)	22.2±2.3	21.9±2.2
ASA II/III 级(例)	14/12	16/14
手术类型[例(%)]		
妇科腔镜	13(50.0)	17(65.4)
胆囊切除	13(50.0)	13(50.0)
基础疾病[例(%)]		
高血压	7(26.9)	5(19.2)
糖尿病	2(7.7)	2(7.7)
丙泊酚用量(mg/h)	228.1±46.3 ^a	357.2±77.3
瑞芬太尼用量(μg/h)	510.6±76.8	546.7±157.2
阿托品[例(%)]	5(19.2)	4(13.3)
麻黄碱[例(%)]	5(19.2) ^a	16(53.3)
麻醉时间(min)	101.5±40.9	108.5±46.0
手术时间(min)	72.0±37.7	84.5±44.8
术中出血量(ml)	47.6±58.6	53.0±32.5
住院时间(d)	3.9±4.6	5.4±4.3

注:与 S 组比较,^aP<0.01表 2 两组患者闭环稳定性参数的比较(% , $\bar{x} \pm s$)

指标	D 组(n=26)	S 组(n=30)
GS	37.0±17.9 ^a	22.7±9.8
MDAPE	11.7±3.1 ^a	9.3±2.3
Wobble	8.1±2.3	8.0±2.2
BIS 波动幅度时间占比		
优	49.1±13.9 ^a	59.8±10.5
良	29.7±13.2	24.5±6.7
差	22.9±10.0 ^a	15.5±6.8
40~60	58.1±11.0 ^a	75.3±10.2

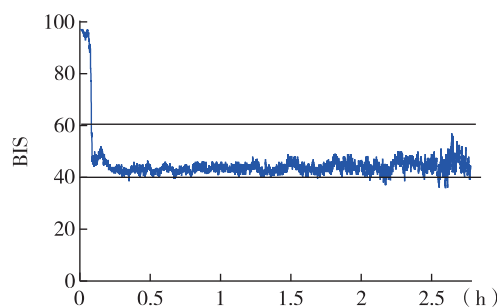
注:与 S 组比较,^aP<0.01

监测较准确,而对氯胺酮引起的镇静监测准确性较差,这可能和氯胺酮有很强的镇痛效能有关,而 BIS



注:中位数数据的合成视图

图 1 D 组术中 BIS 值分布图



注:中位数数据的合成视图

图 2 S 组术中 BIS 值分布图

不能进行疼痛监测^[6]。由于右美托咪定也有轻微的镇痛作用,这可能是 BIS 系统对右美托咪定镇静敏感性差的原因^[7]。右美托咪定通过激动中枢蓝斑区域突触前膜 α_2 受体,使蓝斑区神经元超极化,蓝斑区到视前区的神经投射抑制性输出减弱,视前区释放更多抑制性神经递质抑制中脑、脑桥以及下丘脑的觉醒中心,引发持续自然的非动眼睡眠状态。

右美托咪定也通过激动蓝斑区突触前膜 α_2 受体,减少去甲肾上腺素的释放,降低了蓝斑区到基底前脑、丘脑的层内核和皮质的兴奋性输出,减弱了丘脑皮层连接而产生镇静。丙泊酚通过与中枢神经系统突触后膜的抑制性神经递质 GABA_A 型受体结合产生内向氯电流,导致突触后神经细胞超极化而广泛抑制皮层、丘脑、脑干和脊髓;丙泊酚还通过抑制从下丘脑视前区到觉醒中心的胆碱能、单胺能、组胺能神经递质的释放,从而抑制脑干的觉醒中心^[8-10]。这两种不同作用机制的药物镇静程度也有差异。丙泊酚镇静程度较深,临床上不能通过呼喊等刺激唤醒患者;右美托咪定镇静类似于生理性睡眠状态,患者可以被唤醒。这两种药物可能导致患者虽然处于同一临床镇静深度,但是 BIS 监测数值却有差异^[11],叠加使用可能会使 BIS 值波动更

大,影响闭环靶控系统的稳定性。丙泊酚全身麻醉维持过程中脑电波主要呈现为低频 δ 波和 α 波,而右美托咪定脑电波主要呈现为低频 δ 波和纺锤波^[9]。丙泊酚复合右美托咪定使用时脑电波将出现 δ 、 α 以及纺锤波的交错和叠加,这可能增加了 BIS 监测系统准确统计和计算的难度,使 BIS 值准确性降低,从而影响系统的稳定性。

本研究结果显示在腹腔镜手术中使用右美托咪定联合 CL-TCI 能够有效减少术中丙泊酚的用量约 42%,这可能与右美托咪定与丙泊酚有协同作用有关,这和已有的研究结果相符^[12-13]。

因研究经费有限,本研究样本量较少,可能导致结论有一定误差,还需要更大样本的试验来验证该系统的稳定性。因医院病种的限制,为排除性别导致的偏差,本研究最终决定全部选择女性患者,缺乏男性患者数据,可能导致研究结果的应用在男性患者上有所差别。麻醉诱导使用的常规诱导药物,种类较多,可能影响结果准确性,后期研究可以做相应改进。

综上所述,腹腔镜手术患者使用 CL-TCI 时,复合右美托咪定能明显减少术中丙泊酚的用量,但会使该系统的稳定性降低,使术中 BIS 值的波动增大。

参 考 文 献

- [1] Li H, Zhang L, Shi M, et al. Impact of dexmedetomidine on pediatric agitation in the postanesthesia care unit. *J Perianesth Nurs*, 2018, 33(1): 53-57.
- [2] Brogi E, Cyr S, Kazan R, et al. Clinical performance and safety of closed-loop systems: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*, 2017, 124(2): 446-455.
- [3] Absalom AR, Kenny GN. Closed-loop control of propofol anaesthesia using bispectral index: performance assessment in patients receiving computer-controlled propofol and manually controlled remifentanyl infusions for minor surgery. *Br J Anaesth*, 2003, 90(6): 737-41.
- [4] 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.
- [5] Puri GD, Kumar B, Aveek J. Closed-loop anaesthesia delivery system (CLADS) using bispectral index: a performance assessment study. *Anaesth Intensive Care*, 2007, 35(3): 357-362.
- [6] Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006, 20(1): 81-99.
- [7] de Valence T, Elia N, Czarnetzki C, et al. Effect of sufentanil on bispectral index in the elderly. *Anaesthesia*, 2018, 73(2): 216-222.
- [8] Brohan J, Goudra BG. The role of GABA receptor agonists in anesthesia and sedation. *CNS Drugs*, 2017, 31(10): 845-856.
- [9] Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, et al. Clinical electroencephalography for anesthesiologists: part I: background and basic signatures. *Anesthesiology*, 2015, 123(4): 937-960.
- [10] Hemmings HC Jr, Akabas MH, Goldstein PA, et al. Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26(10): 503-510.
- [11] 李慧玲, 余守章, 阎焱, 等. 丙泊酚靶控输注复合雷米芬太尼麻醉期间右旋美托咪啶对麻醉深度的影响. *浙江大学学报(医学版)*, 2010, 39(1): 84-88.
- [12] Park HY, Kim JY, Cho SH, et al. The effect of low-dose dexmedetomidine on hemodynamics and anesthetic requirement during bis-spectral index-guided total intravenous anesthesia. *J Clin Monit Comput*, 2016, 30(4): 429-435.
- [13] Kang WS, Kim SY, Son JC, et al. The effect of dexmedetomidine on the adjuvant propofol requirement and intraoperative hemodynamics during remifentanyl-based anesthesia. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 62(2): 113-118.

(收稿日期:2018-04-19)