

## · 临床研究 ·

复合丙泊酚时瑞芬太尼抑制妇科腹腔镜手术患者  
气腹反应的半数有效血浆靶浓度

刘春宏 尹利群 刘夏曦 胡庆波 王中清

**【摘要】 目的** 确定复合丙泊酚时瑞芬太尼抑制妇科腹腔镜手术患者气腹反应的半数有效血浆靶浓度(median effective plasma concentration,  $C_{p50}$ )。**方法** 择期拟行妇科腹腔镜手术患者 22 例, 年龄 20~60 岁, BMI 18~30 kg/m<sup>2</sup>, ASA I 或 II 级。麻醉诱导采用靶控输注(TCI)瑞芬太尼和丙泊酚, 对应血浆靶浓度( $C_p$ )分别为 5 ng/ml 和 4 μg/ml, 静脉注射罗库溴铵 0.6 mg/kg。气管插管后稳定 3 min, 调整瑞芬太尼  $C_p$ , 第 1 例患者为 6 ng/ml, 待效应室靶浓度与  $C_p$  平衡后建立气腹。发生气腹反应时, 下一例采用高一级浓度, 否则采用低一级浓度, 浓度梯度的比值为 1.2。发生气腹反应的标准: 建立气腹后 3 min 内 HR 增快和/或 MAP 升高幅度超过基础值的 20%。计算复合丙泊酚时瑞芬太尼抑制妇科腹腔镜手术患者气腹反应的  $C_{p50}$  及其 95% CI。**结果** 复合丙泊酚时瑞芬太尼抑制妇科腹腔镜手术患者气腹反应的  $C_{p50}$  及其 95% CI 为 4.58(4.14~5.08) ng/ml。**结论** 复合丙泊酚时瑞芬太尼抑制妇科腹腔镜手术患者气腹反应的  $C_{p50}$  为 4.58 ng/ml。

**【关键词】** 瑞芬太尼; 丙泊酚; 腹腔镜手术; 半数有效血浆靶浓度

**Median effective plasma concentration of remifentanyl inhibiting cardiovascular response to CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum stimulus when combined with propofol in patients undergoing laparoscopic gynaecological surgery** LIU Chunhong, YIN Liqun, LIU Xiaxi, HU Qingbo, WANG Zhongqing. Department of Anesthesiology, Huainan Chaoyang Hospital, Huainan 232007, China

Corresponding author: LIU Chunhong, Email: ycw424@163.com

**【Abstract】 Objective** To determine the median effective plasma concentration ( $C_{p50}$ ) of remifentanyl inhibiting cardiovascular response to CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum stimulus when combined with propofol in patients undergoing laparoscopic gynaecological surgery. **Methods** Twenty-two female patients scheduled for elective laparoscopic gynaecological surgery under general anesthesia, aged 20-60 years, with a BMI 18-30 kg/m<sup>2</sup>, falling into ASA physical status I or II, were enrolled in this study. Anesthesia was induced with propofol and remifentanyl target-controlled infusion and iv injection of rocuronium 0.6 mg/kg. The target plasma concentration ( $C_p$ ) of remifentanyl and propofol were set at 5 ng/ml and 4 μg/ml respectively. 3 minutes after endotracheal intubation, the  $C_p$  of remifentanyl was adjusted. The target  $C_p$  was set at 6 ng/ml in the first patient. CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum was performed after the target effect-site concentration and  $C_p$  were balanced. Each time  $C_p$  increased/decreased by 20% in the next patient depending on whether or not the cardiovascular response to CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum occurred. The positive cardiovascular response was defined as HR and/or MAP increasing by 20% within 3 minutes after CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum. The  $C_{p50}$  and 95% confidence interval (CI) of remifentanyl required to inhibit cardiovascular response to CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum stimulus when combined with propofol in patients undergoing laparoscopic gynaecological surgery were calculated. **Results** The  $C_{p50}$  (95% CI) of remifentanyl required to inhibit cardiovascular response to CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum stimulus was 4.58(4.14-5.08) ng/ml when combined with propofol in patients undergoing laparoscopic gynaecological surgery. **Conclusion** The  $C_{p50}$  of remifentanyl required to inhibit cardiovascular response to CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum stimulus was 4.58 ng/ml when combined with propofol in patients undergoing laparoscopic gynaecological surgery.

**【Key words】** Remifentanyl; Propofol; Laparoscopic surgery; Median effective plasma concentration

腹腔镜手术以其微创、恢复快等优势现已广泛应用于临床。然而, 术中 CO<sub>2</sub> 气腹对患者循环系统

影响较大, 可能引起不良并发症。维持患者循环系统稳定是麻醉的基本要求。全身麻醉是腹腔镜手术常用的麻醉方式, 丙泊酚和瑞芬太尼是常用的麻醉药物, 临床上常采用靶控输注(TCI)。然而, 丙泊酚和瑞芬太尼如何配伍可抑制腹腔镜气腹反应尚

不清楚。本研究拟确定复合 TCI 丙泊酚时瑞芬太尼抑制妇科腹腔镜手术患者  $\text{CO}_2$  气腹诱发心血管反应的半数有效血浆靶浓度 (median effective plasma concentration,  $\text{Cp}_{50}$ ), 为临床提供参考。

### 资料与方法

**一般资料** 本研究获医院伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。择期行妇科腹腔镜手术患者, 年龄 20~60 岁, BMI 18~30  $\text{kg}/\text{m}^2$ , ASA I 或 II 级, 心、肺、肝、肾功能未见异常。排除标准: 酗酒, 阿片类药物滥用, 术前服用镇静、镇痛及抗交感神经药物。

**麻醉方法** 所有患者均无术前用药, 入室后开放上肢外周静脉, 麻醉诱导前静注复方乳酸钠 10  $\text{ml}/\text{kg}$ , 后以 8  $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  持续输注。连续监测 ECG、HR 及  $\text{SpO}_2$ 。局麻下行桡动脉穿刺置管术, 连续监测患者有创动脉血压。麻醉诱导时面罩吸氧 3  $\text{L}/\text{min}$ , 以 Minto 药代动力学模型 TCI 瑞芬太尼, 血浆靶浓度 ( $\text{Cp}$ ) 设为 5  $\text{ng}/\text{ml}$ , 待血浆靶浓度与效应室靶浓度 ( $\text{Ce}$ ) 平衡时, 采用相同泵以 Marsh 药代动力学模型 TCI 丙泊酚,  $\text{Cp}$  设为 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 待患者意识消失 (以镇静/警觉评分  $\leq 2$  分为判断意识消失的标准<sup>[1]</sup>), 静脉注射罗库溴铵 0.6  $\text{mg}/\text{kg}$ , 气管插管后行机械通气, 参数设定:  $V_T$  8~10  $\text{ml}/\text{kg}$ , RR 10~12 次/分, I:E 1:2, 维持  $P_{ET}\text{CO}_2$  35~45  $\text{mmHg}$ 。稳定 3 min 后调整瑞芬太尼  $\text{Cp}$  至目标水平, 待  $\text{Cp}$  与  $\text{Ce}$  平衡后建立气腹。腹腔镜气腹机压力设置为 14  $\text{mmHg}$ , 气体流量为 20  $\text{L}/\text{min}$ 。术后随访有无术中知晓发生。

瑞芬太尼  $\text{Cp}$  按序贯法确定, 第 1 例患者气管插管后 TCI 瑞芬太尼的浓度设定为 6  $\text{ng}/\text{ml}$ , 相邻靶浓度之比为 1.2, 若第 1 例患者建立气腹时心血管反应阳性, 下一例患者则升高一个浓度梯度; 相反地, 若第 1 例患者建立气腹时心血管反应阴性, 下一例患者则降低一个浓度梯度。依次类推, 直至出现 7 个由阴性到阳性或由阳性到阴性的交叉点为止。入选患者病例数由发生心血管反应的前一例患者开始计算。取建立气腹前 1、3 min 时的 HR 和 MAP 平均值为基础值, 以建立气腹后 3 min 内患者 HR 增快和/或 MAP 升高幅度超过基础值 20% 为心血管反应阳性的判断标准, 即气腹反应<sup>[2]</sup>。HR < 50 次/分时, 静脉注射阿托品 0.5  $\text{mg}$ ; MAP < 60  $\text{mmHg}$  时, 静脉注射麻黄碱 6~10  $\text{mg}$ , 观察 2 min, 待患者 HR 或 MAP 平稳后建立气腹。

**统计分析** 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行处理。正态分布计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。分别计算各  $\text{Cp}$  的对数 ( $\lg x$ ) 及该浓度下的患者例数 ( $n$ ), 抑制腹腔镜气腹反应的有效率 ( $p$ ), 两相邻靶浓度对数的差值 ( $d$ ), 按照下列公式<sup>[3]</sup> 计算  $\text{Cp}_{50}$  及其 95%  $CI$ 。

$$\text{Cp}_{50} \text{ 的对数值: } \lg \text{Cp}_{50} = \sum \lg x / \sum n$$

$$\text{两相邻靶浓度对数差值: } d = \lg 1.2 = 0.079\ 2$$

$$\text{Cp}_{50} \text{ 对数值的标准误: } S_{\lg \text{Cp}_{50}} = d \sqrt{\sum \frac{p(1-p)}{(n-1)}}$$

$$\text{Cp}_{50} \text{ 的 95\% CI 的对数值为 } (\lg \text{Cp}_{50} - 1.96 S_{\lg \text{Cp}_{50}}, \lg \text{Cp}_{50} + 1.96 S_{\lg \text{Cp}_{50}})$$

得出结果后各对数值取反对数即得瑞芬太尼抑制妇科腹腔镜手术患者气腹诱发心血管反应的  $\text{Cp}_{50}$  及其 95%  $CI$ 。

### 结 果

22 例入选患者中, 年龄 ( $38 \pm 10$ ) 岁, BMI ( $23 \pm 3$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ 。瑞芬太尼  $\text{Cp}$  降至 5  $\text{ng}/\text{ml}$  时开始出现气腹反应, 以其上一浓度 (6  $\text{ng}/\text{ml}$ ) 为第 1 例。复合 TCI 丙泊酚 (4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 时瑞芬太尼抑制妇科腹腔镜手术患者气腹反应的  $\text{Cp}_{50}$  为 4.58  $\text{ng}/\text{ml}$ , 95%  $CI$  为 4.14~5.08  $\text{ng}/\text{ml}$  (图 1)。

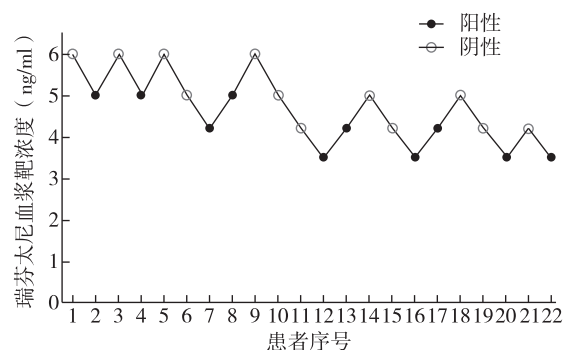


图 1 患者麻醉诱导瑞芬太尼序贯图

### 讨 论

序贯法是研究药物半数有效浓度的较简便方法,  $\text{Cp}_{50}$  位于浓度-效应曲线陡直的中段, 药物浓度的轻微变化就可以引起效应的明显改变, 因此可以较敏感地反映浓度与效应的变化关系, 是研究药物量效关系的敏感指标<sup>[4-5]</sup>。

既往研究显示, TCI 丙泊酚患者意识消失时的  $\text{Cp}_{50}$  和  $\text{Cp}_{95}$  分别为 3.8、4.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 且复合瑞芬太尼可降低其  $\text{Cp}_{50}$ <sup>[6]</sup>。本研究依据此并结合预试验设

定丙泊酚的  $C_p$  为  $4 \mu\text{g/ml}$ , 术后随访所有患者均未发生术中知晓。张熙哲等<sup>[7]</sup> 研究显示, 复合丙泊酚 ( $C_e$  为  $3 \mu\text{g/ml}$ ) 时, 瑞芬太尼抑制患者气管插管反应的  $C_{p50}$  为  $2.6 \text{ ng/ml}$ , 结合预试验本研究诱导时瑞芬太尼  $C_p$  设定为  $5 \text{ ng/ml}$ , 以有效地抑制气管插管反应。

本研究依据瑞芬太尼临床常用浓度, 并结合预试验结果, 将第 1 例患者瑞芬太尼  $C_p$  设定为  $6 \text{ ng/ml}$ 。序贯法要求相邻靶浓度之比在  $1 \sim 1.5$  之间, 本研究将相邻靶浓度之比定为  $1.2$ 。

本研究结果显示, 瑞芬太尼抑制妇科腹腔镜手术患者气腹反应的  $C_{p50}$  为  $4.58 \text{ ng/ml}$ ,  $95\% CI$  为  $4.14 \sim 5.08 \text{ ng/ml}$ , 高于切皮刺激<sup>[8]</sup>。分析原因为, 单纯切皮刺激为瞬间体表伤害性刺激, 其消失较快。而气腹刺激则为持续体腔刺激, 刺激因素一直存在, 再加上气腹穿刺针刺激 (相当于切皮刺激) 的残余效应, 循环系统变化就更为明显。这也与 Zou 等<sup>[9]</sup> 研究结果一致。张旭彤等<sup>[10]</sup> 探讨过妇科腹腔镜手术患者不同靶浓度丙泊酚对瑞芬太尼  $EC_{50}$  的影响。但是他们的研究采用的不是经典的序贯法, 并且评价的标准是适宜麻醉深度, 与本研究 (评价标准为气腹诱发心血管反应) 不同, 因此得出的结论也不尽相同。

诚然, 本研究也存在不足之处。首先, 本研究设定机械通气潮气量及通气频率在一定范围, 尽量保证  $P_{ET} \text{ CO}_2$  在正常范围内, 但是未严格控制  $P_{ET} \text{ CO}_2$ ; 其次, 本研究纳入 22 例患者, 病例数较少, 但是所有本研究得出的结果也是可靠的<sup>[11]</sup>; 最后, 本研究固定了丙泊酚的血浆靶浓度, 而个体间对丙泊酚的需求量必然存在差异, 故采用 BIS 监测调控麻醉深度可能更加适合。

综上所述, 复合 TCI 丙泊酚 ( $4 \mu\text{g/ml}$ ) 时瑞芬太尼抑制妇科腹腔镜手术患者气腹反应的  $C_{p50}$  为

$4.58 \text{ ng/ml}$ ,  $95\% CI$  为  $4.14 \sim 5.08 \text{ ng/ml}$ 。

## 参 考 文 献

- [1] 钟涛, 杨勇, 朱茂恩, 等. 瑞芬太尼对丙泊酚靶控输注患者意识消失及诱发脑电爆发抑制时的半数有效浓度的影响. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(12): 1165-1168.
- [2] 杨成伟, 陆丹军, 康芳, 等. 复合异丙酚时瑞芬太尼抑制神经外科女性患者安置头架反应的半数有效血浆靶浓度. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(2): 196-198.
- [3] 谢阳, 姜文强, 谢红. 复合丙泊酚时瑞芬太尼抑制光棒插管反应的半数有效效应室浓度. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(6): 607-608.
- [4] 胡云霞, 曾思, 兰志勋. 舒芬太尼抑制双腔气管插管心血管反应的半数有效效应室浓度. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(4): 365-367.
- [5] 田雪, 孟园园, 安海燕, 等. 全麻复合肌间沟臂丛神经阻滞镇痛时罗哌卡因的半数有效浓度. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(1): 16-20.
- [6] 刘芳, 徐志鹏, 岳云, 等. 靶控输注异丙酚意识消失时血浆和效应室靶浓度的  $EC_{50}$  与脑电双频谱指数的关系多中心大样本临床研究. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(4): 324-327.
- [7] 张熙哲, 吴新民. 异丙酚靶控输注时瑞芬太尼抑制气管插管反应的半数有效血浆浓度. 中华麻醉学杂志, 2006, 26(3): 204-206.
- [8] 陈勇, 梁敏, 欧阳碧山, 等. 异丙酚麻醉下瑞芬太尼抑制病人气管插管和切皮时心血管反应的效应室靶浓度. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(1): 28-31.
- [9] Zou ZY, Zhao YL, Yang XL, et al. Effects of different remifentanyl target concentrations on MAC BAR of sevoflurane in gynaecological patients with  $\text{CO}_2$  pneumoperitoneum stimulus. British Journal of Anaesthesia, 2014, 114(4): 634-639.
- [10] 张旭彤, 李快春, 徐旭仲, 等. 妇科腹腔镜手术患者不同靶浓度异丙酚对瑞芬太尼半数麻醉效应靶浓度的影响. 中华麻醉学杂志, 2008, 28(5): 478-479.
- [11] Choi EM, Park WK, Choi SH, et al. Smooth emergence in men undergoing nasal surgery: the effect site concentration of remifentanyl for preventing cough after sevoflurane-balanced anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand, 2012, 56(4): 498-503.

(收稿日期: 2018-07-14)