

· 临床研究 ·

依托咪酯靶控输注时靶浓度与实测血药浓度的差值分析和系统性能评价

谌雅雨 张兴安 丁立姝 谈晓露 邵伟栋 徐波

【摘要】 目的 分析靶控输注(TCI)依托咪酯血浆靶浓度(C_p) $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 与实测血浆浓度(C_m)的差异,并评价内嵌 Arden 药代动力学参数的思路高 TCI-Ⅲ型输注系统的性能。**方法** 择期全麻下行颈椎前路或腰椎侧路减压植骨内固定术患者 12 例,男 7 例,女 5 例,年龄 19~59 岁,BMI $18\sim 29\ \text{kg/m}^2$,ASA I 或 II 级。麻醉诱导前将 $0.5\ \mu\text{g/kg}$ 右美托咪定 10 min 恒速泵注完毕,诱导时先以舒芬太尼 $0.3\ \mu\text{g/kg}$ 缓慢地静脉注射,设定依托咪酯血浆靶浓度为 $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 持续泵注,待意识消失后,静脉注入顺式阿曲库铵 $0.3\ \text{mg/kg}$,行气管插管。麻醉维持期间依托咪酯血浆靶浓度维持 $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 恒定不变,同时辅以瑞芬太尼、右美托咪定静脉泵注,维持患者 BIS 40~60。于依托咪酯 TCI 前即刻、TCI 后 1、3、5、10、20、30、60、90、120 min 采集桡动脉血样,采用前期试验已验证的超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法测定血浆依托咪酯浓度。分析计算 TCI 依托咪酯的系统性能评价指标,包括精确度、偏离度、摆动度和分散度。**结果** TCI 后 1、3、10 min 时,依托咪酯 C_m 均明显低于 C_p ($P < 0.05$),依托咪酯总体血样 C_m 为 $0.42\ \mu\text{g/ml}$,明显低于 C_p 16% ($P < 0.05$)。输注期间 TCI 系统的偏离度为-15.9%,精确度为 21.9%,摆动度为 22.0%,分散度为-0.72%/h。**结论** TCI 依托咪酯恒定靶血浆浓度(C_p) $0.5\ \mu\text{g/ml}$ 时,内嵌 Arden 药代动力学参数 TCI 系统的偏离度和摆动度稍大,但系统分散度小,能维持稳定的血浆浓度,精确度在临床可接受范围内。

【关键词】 依托咪酯;药物释放系统;评价研究

Analysis of the difference between target and measured plasma concentrations of etomidate administered by TCI and evaluation of the performance of the TCI system CHEN Yayu, ZHANG Xing'an, DING Lishu, TAN Xiaolu, SHAO Weidong, XU Bo. Department of Anesthesiology, General Hospital of Southern Theatre Command, Southern Medical University, Guangzhou 510510, China
Corresponding author: ZHANG Xing'an, Email: zhangxingan01@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the difference between target and measured concentrations of etomidate $0.5\ \mu\text{g/ml}$ administered by target-controlled infusion (TCI) and evaluate the performance of the TCI-Ⅲ system incorporating the Arden pharmacokinetic parameters. **Methods** Twelve patients, 7 males, 5 females, aged 18~59 years, with a BMI $18\sim 29\ \text{kg/m}^2$, falling into ASA physical status I or II, undergoing spinal surgery were included in this study. Before anesthesia induction, dexmedetomidine was pumped for 10 min at $0.5\ \mu\text{g/kg}$, anesthesia was induced with $0.3\ \mu\text{g/kg}$ sufentanil and etomidate at target plasma concentration of $0.5\ \mu\text{g/ml}$ by TCI, after loss of consciousness, cisatracurium $0.3\ \text{mg/kg}$ was given to facilitate endotracheal intubation. The anesthesia was maintained with target plasma concentration of etomidate at $0.5\ \mu\text{g/ml}$, supplemented with remifentanyl and dexmedetomidine, maintaining the BIS 40~60. Arterial blood samples were collected before induction of anesthesia at 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 min after start of TCI for determination of plasma etomidate concentration by UPLC-MS/MS verified in previous experiments. The median performance error (MDPE), median absolute performance error (MDAPE), wobble and divergence were calculated to evaluate TCI etomidate system. **Results** The measured concentrations (C_m) of etomidate were significantly lower than the target plasma concentration (C_p) at 1, 3, 10 min of TCI ($P < 0.05$). The overall sample mean of etomidate C_m was $0.42\ \mu\text{g/ml}$, which was significantly lower than C_p 16% ($P < 0.05$). The MDPE, MDAPE, wobble and divergence were -15.9%, 21.9%, 22.0% and -0.72%/h. **Conclusion** The MDPE and wobble of the TCI system incorporating the Arden pharmacokinetic parameters were slightly larger when the target plasma concentration of etomidate was set at

DOI:10.12089/jca.2019.11.006

基金项目:广东省科技计划项目(2013B090500113)

作者单位:510510 广州市,南方医科大学附属南部战区总医院麻醉科[谌雅雨(现在南昌大学第二附属医院麻醉科)、张兴安、丁立姝、谈晓露、邵伟栋、徐波]

通信作者:张兴安,Email:zhangxingan01@163.com

0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, but the system has low divergence and can maintain stable blood concentration.

【Key words】 Etomidate; Drug deliver systems; Evaluation studies

依托咪酯为起效迅速、代谢快的强效非巴比妥类静脉麻醉药,静脉输注即时半衰期短暂,持续输注后无蓄积,可安全应用于靶控输注(target-controlled infusion, TCI)麻醉维持^[1]。依托咪酯 TCI 系统内嵌 Arden 药代动力学参数^[2],但该系统用于国内人群的准确性和性能评价尚未见相关报道。本研究拟分析 TCI 依托咪酯靶血浆药物浓度(C_p)与实测浓度(C_m)的差值并评价内嵌 Arden 药代动力学参数 TCI 系统性能,为临床应用提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究已获本院伦理委员会批准(2018 年科研 031 号),患者或其家属的知情同意。选择 2018 年 8—11 月于我院择期全麻下行颈椎前路或腰椎侧路减压植骨内固定术患者,性别不限,年龄 19~59 岁, BMI 18~29 kg/m^2 , ASA I 或 II 级,预计手术时间 2~3 h,所有患者血常规、心肺功能检查、肝、肾及凝血功能等指标均在正常范围。排除标准:精神神经系统功能障碍,既往有重要脏器器质性疾病史,长期服用镇静镇痛或抗抑郁药物,肾上腺皮质功能不全,皮质激素替代治疗史。剔除标准:术中出血量超过 500 ml,依托咪酯诱导过程中发生严重肌颤搐而改用其他药物,血管条件差所致的桡动脉穿刺失败或血样采集不全。

麻醉方法 所有患者麻醉前 30 min 肌注阿托品 0.5 mg 和苯巴比妥钠 0.1 g。入室后常规监测 HR、BP、ECG、 SpO_2 和 BIS,开放一侧上肢静脉通路,输注复方乳酸钠 8 ml/kg,同侧上肢桡动脉置管测量动脉血压,并用于血样采集。诱导前泵注 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的右美托咪定 10 min,麻醉诱导:采用内嵌 Arden 药代动力学参数的思路高 TCI-III 型靶控输注泵,输入患者性别、年龄、身高和体重等相应的药代动力学参数,设定依托咪酯(批号:20180501) C_p 为 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$,缓慢静注舒芬太尼 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$,待患者意识消失后,静脉注射顺式阿曲库铵 0.3 mg/kg,肌松完全后行气管插管,机械通气。麻醉维持:TCI 依托咪酯维持 C_p 为 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、恒速输注右美托咪定 0.2~0.8 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、瑞芬太尼 0.1~0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,间断静脉注射顺式阿曲库铵 0.1 mg/kg,调节右美托咪定用量,维持 BIS 稳定于 40~60, $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 35~45 mmHg,维持 MAP 变化幅度不超

过基础值的 20%,必要时使用多巴胺等血管活性药物维持血流动力学稳定。所有患者手术结束时停止给药,术后入 PACU,待自然清醒拔管后返回病房。

血样采集和保存 所有患者于依托咪酯 TCI 前即刻、TCI 后 1、3、5、10、20、30、60、90 和 120 min 采集桡动脉血液样本 3 ml,置入肝素抗凝管并存放于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内,随后离心(3 000 r/min, 10 min),吸取上层血浆密封后-70 $^{\circ}\text{C}$ 低温保存直至分析。

依托咪酯血药浓度测定 采用本课题组前期试验已验证的超高效液相色谱串联质谱(ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)法进行依托咪酯血浆浓度的检测。血浆样本经饱和硫酸铵沉淀蛋白及乙腈液液萃取进行前处理后,使用 Acquity UPLC I-Class 超高效液相色谱仪、Xevo TQ-S 三重四级杆质谱仪及 Masslynx V4.1 数据处理软件。色谱柱为 Phenomenex Kinetex C_{18} (50 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μm),乙腈-0.1% 甲酸为流动相。梯度洗脱程序:0~0.8 min, 10% A; 0.8~1.8 min, 10%~90% A; 1.8~3.2 min, 90% A; 3.2~3.5 min, 90%~10% A; 3.5~5.0 min, 10% A; 体积流量为 0.3 ml/min。柱温 40 $^{\circ}\text{C}$, 进样量为 10 μl 。质谱条件为电喷雾离子(ESI)源离子源,毛细管电压 2 500 V,脱溶剂气温度 350 $^{\circ}\text{C}$,脱溶剂气流量 850 L/h。正离子化模式,扫描方式为多重反应监测(MRM)模式,行基质外标法定量分析。用于定量分析的离子为 m/z 245.2 $\rightarrow$ 141.1。平均加样回收率在 86.4%~102%,日间和日内相对标准偏差均在 1.6%~8.9%,依托咪酯基质效应为 79.4%~81.2%,提取回收率平均值为 67.2%~70.4%,依托咪酯有一定程度的基质抑制效应,为了不影响待测物血药浓度的测定,采用基质匹配标准曲线进行定量校正,室温稳定性及冻融稳定性良好。最低平均检测质量浓度为 2.0 ng/ml,血浆中依托咪酯质量浓度在 0.5~500 $\mu\text{g}/\text{L}$ 呈良好的线性关系,进样浓度与峰面积之间典型代表方程为: $Y = 9\,143.24 \times X + 231.75$, $r = 0.999\,4$,该方法准确、快速、专属性强且稳定性良好,适用于人血浆中依托咪酯浓度分析。

统计分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)

表示,偏态分布计量资料以中位数(M)、百分位数及95%可信区间表示;计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。TCI系统性能评价指标分别如下表示^[3]:Cm与Cp的误差采用执行误差(PE)的百分数表示; $PE(\%) = [(Cm - Cp)/Cp] \times 100\%$,TCI系统的偏离度采用PE的中位数(MDPE)表示; $MDPE_i = \text{median}\{PE_{ij}, j = 1, \dots, N_i\}$,精确度采用执行误差绝对值(APE)的中位数(MDAPE)表示; $MDAPE_i = \text{median}\{|PE_{ij}|, j = 1, \dots, N_i\}$,摆动度采用中位绝对误差(MDADPE)表示;摆动度 $= \text{median}\{|PE_{ij} - MDPE_{ij}|, j = 1, \dots, N_i\}$, i 为第 i 个个体, j 为该个体第 j 个样本, N 为该个体总样本量,分散度是对一段时间内的APE作线性回归的斜率,代表一定时间内的执行效果的稳定性,其计算公式如下:

$$60 \times \sum_{j=1}^N i = 1 |PE_{ij}| \times t_{ij} - (\sum_{j=1}^N i = 1 |PE_{ij}|) \times (\sum_{j=1}^N i = 1 |t_{ij}|) / N_i / \sum_{j=1}^N i = 1 (L_{ij})^2 - (\sum_{j=1}^N i = 1 t_{ij})^2 / N_i$$

结 果

本研究共纳入15例患者,排除1例患者手术时间 < 120 min,2例患者因肌阵挛严重并发症改用丙泊酚,最终12例患者纳入分析,男7例,女5例,年龄 (48.6 ± 11.6) 岁,身高 (164.3 ± 10.4) cm,体重 (59.2 ± 8.8) kg,BMI (22.1 ± 2.8) kg/m²,依托咪酯靶控输注时间 (144.0 ± 10.9) min,依托咪酯用量 (137.3 ± 28.8) mg(表1)。

TCI后1、3、10 min时平均Cm明显低于Cp($P < 0.05$)。TCI后5、20、30、60、90、120 min时平均Cm与Cp差异无统计学意义。依托咪酯总体血样Cm为0.42 μ g/ml,明显低于Cp 16%($P < 0.05$)(表2)。

依托咪酯TCI血浆靶浓度(Cp)0.5 μ g/ml恒定不变时,TCI系统性能评价指标结果见表3。

讨 论

依托咪酯产生镇静、催眠和遗忘作用的同时可保持血流动力学稳定,呼吸抑制作用小,且具有独特的脑保护作用,与其他静脉麻醉药物比较具有明显的优越性^[4],依托咪酯抑制肾上腺皮质功能的相关研究报道较多^[5],李军祥等^[6]研究表明,持续输注依托咪酯会抑制肾上腺皮质功能,但在24 h内肾上腺皮质即恢复对促肾上腺皮质激素的反应,依托咪酯可安全用于无肾上腺皮质功能低下患者的全凭静脉麻醉维持。一项多中心研究显示,BIS指导依托咪酯TCI复合瑞芬太尼可安全用于3 h非心脏手术麻醉^[7],依托咪酯靶控输注时浓度的确定往往需要大量的临床资料,已证实依托咪酯麻醉维持所需血浆药物浓度为0.3~0.5 μ g/ml^[8],李岩等^[9]在动脉瘤介入术中,诱导时依托咪酯血浆靶浓度0.4~0.5 μ g/ml,能提供满意的麻醉,血流动力学波动小且不良反应发生率低。BIS可较好地监测依托咪酯麻醉深度^[10],预防麻醉过深或浅麻醉下术中知晓。

表1 患者的一般情况

患者编号	性别	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	依托咪酯靶控时间 (min)	依托咪酯用量 (mg)
1	女	56	158.3	51.2	20.4	128.2	101.3
2	男	41	165.2	63.1	23.1	135.9	150.9
3	男	19	165.7	63.8	23.2	141.1	145.2
4	女	49	158.8	55.0	21.8	137.5	111.5
5	男	57	170.1	61.5	21.3	155.4	117.3
6	女	59	150.8	58.3	25.6	146.2	116.4
7	女	52	153.9	51.2	21.6	139.6	128.4
8	男	51	165.5	58.6	21.4	144.6	146.1
9	女	54	153.6	45.2	19.2	133.4	110.8
10	男	35	180.2	65.3	20.1	152.5	165.2
11	男	55	172.6	60.2	20.2	146.3	151.9
12	男	55	182.2	80.8	24.3	168.7	202.4

表 2 TCI 后不同时点依托咪酯 Cm 的变化 ($\mu\text{g/ml}$)

患者编号	1 min	3 min	5 min	10 min	20 min	30 min	60 min	90 min	120 min
1	0.45	0.47	0.34	0.43	0.54	0.48	0.42	0.44	0.55
2	0.39	0.41	0.53	0.35	0.29	0.30	0.24	0.46	0.39
3	0.47	0.33	0.66	0.38	0.40	0.21	0.13	0.59	0.62
4	0.16	0.19	0.19	0.27	0.27	0.55	0.53	0.52	0.60
5	0.18	0.44	0.19	0.33	0.48	0.57	0.55	0.46	0.46
6	0.18	0.30	0.26	0.59	0.48	0.70	0.61	0.42	0.42
7	0.11	0.41	0.31	0.45	0.57	0.60	0.73	0.72	0.55
8	0.51	0.61	0.75	0.48	0.59	0.63	0.47	0.39	0.31
9	0.68	0.53	0.72	0.39	0.36	0.39	0.41	0.49	0.35
10	0.46	0.43	0.37	0.36	0.28	0.28	0.44	0.42	0.26
11	0.40	0.31	0.36	0.58	0.45	0.37	0.31	0.27	0.26
12	0.16	0.57	0.33	0.51	0.63	0.41	0.39	0.20	0.17
平均 Cm ($\bar{x} \pm s$)	0.35 $\pm$ 0.18	0.42 $\pm$ 0.20	0.42 $\pm$ 0.12	0.43 $\pm$ 0.10	0.44 $\pm$ 0.13	0.46 $\pm$ 0.16	0.44 $\pm$ 0.16	0.45 $\pm$ 0.14	0.41 $\pm$ 0.15

表 3 依托咪酯 TCI 系统性能评价指标

参数	计量值	中位数	10%百分位数	90%百分位数	95% CI
执行误差 (%)	-15.50	-15.86	-58.22	21.37	-21.15~-9.85
偏离度 (%)	-15.86	-18.63	-28.35	0.45	-26.23~-8.03
精确度 (%)	21.89	22.45	13.77	28.35	17.95~29.06
摆动度 (%)	21.95	22.18	-19.82	13.53	16.18~26.67
分散度 (%/h)	-0.72	-0.72	11.11	31.00	-11.02~6.01

预先静脉注射 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 右美托咪定可以显著抑制肌阵挛及插管引起的应激反应^[11-12],故本研究采用联合右美托咪定、瑞芬太尼,并行术中 BIS 监测。本研究结果显示仍有两例出现严重肌阵挛现象,可能与抑制性神经元回路对依托咪酯的抑制作用敏感性较高有关。国内外依托咪酯血浆药物浓度测定的方法学报道较少,本研究对以往报道的依托咪酯高效液相色谱分析法(HPLC)^[13]进一步优化,在以往的药物浓度检测实验基础上^[14],探索得出依托咪酯 UPLC-MS/MS 分析方法,该方法结合了超高压液相色谱强大的分离能力和质谱在定性、定量分析过程中的高灵敏度和专属性强等特点,使得依托咪酯定量分析的可靠性、重复性和准确性得到显著提高,为本研究准确测定血浆依托咪酯浓度提供了重

要的方法学基础,此方法最低检测浓度为 2 ng/ml,可满足临床应用过程中血浆依托咪酯浓度测定。

依托咪酯 TCI 系统的性能主要是指血浆靶浓度是否能较准确地反映实测血浆浓度。影响 TCI 系统的性能的因素主要有机械误差、药代动力学参数模型、手术以及其他方面。其中准确的药代动力学参数模型是影响 TCI 系统性能的主要因素。目前依托咪酯 TCI 系统内嵌的 Arden 药代动力学参数为欧美国家小样本研究群体中获得的平均估计值,由于种族差异、身高、体重以及年龄等影响因素,以及同种族不同个体之间相互存在的各种差异,使得所选用的参数与国人实际的药代动力学不匹配,应用于国内人群可产生明显的系统误差。

评价 TCI 系统性能主要采用偏离度、准确度、

摆动度和分散度四个指标。通常认为绝对偏离度 ($|\text{MDPE}|$) $< 15\%$, 精确度 (MDAPE) $< 30\%$, 即可应用于临床麻醉。本研究结果显示, TCI 期间系统的精确度小于 30% , 系统精确度较高; TCI 期间系统偏离度为 -15.86% , 绝对值接近 15% , 且精确度尚好, 基本满足临床要求。依托咪酯 TCI 后 1、3、10 min 的 C_m 均值分别为 0.35 、 0.42 、 $0.43 \mu\text{g/ml}$, 均明显低于 C_p , 总体血样依托咪酯 C_m 为 $0.42 \mu\text{g/ml}$, 低于 C_p 的 16% , 显示依托咪酯靶控输注系统高估了实测血药浓度, 该结果可能与本研究 TCI 系统内嵌的 Arden 药代动力学参数中的系统清除率 (CL_1) 与国人不同有关, 提示在临床应用过程中应根据麻醉深度监测结合临床经验进行靶浓度的调节, 防止麻醉诱导和维持过程中术中知晓的发生。本研究的摆动度偏大, 可能与样本例数较少有关。

依托咪酯 TCI 系统内嵌的药代动力学参数与 TCI 实施人群的药代动力学特点之间存在差异, TCI 系统不可能达到 C_m 与 C_p 完全相等, 而在于实测浓度与靶浓度呈平行关系, 使按比例调整血浆浓度成为可能, 一般认为系统的分散度绝对值小于 $1\%/h$, 已相当稳定。本研究分散度中位数为 $-0.72\%/h$, 依托咪酯 TCI 期间, 随着时间的推移, C_m 较稳定并逐渐趋向 C_p , 至 TCI 20 min 以后, 与 C_p 差异无统计学意义, 显示该系统具有较好的稳定性, 可根据临床需要成比例地调整靶血浆浓度。

综上所述, 依托咪酯 C_p 为 $0.5 \mu\text{g/ml}$, 在国内人群 TCI 时, 内嵌 Arden 药代动力学参数 TCI 系统的偏离度和摆动度稍大, 但系统分散度小, 能维持稳定的血浆浓度, 精确度在临床可接受范围内。该研究样本量小, 未考察调整 C_p 时 TCI 系统的性能, 尚需大样本研究进一步全面评价依托咪酯 TCI 系统的性能。

参 考 文 献

- [1] 刘骥, 李金宝, 邓小明. 靶控输注依托咪酯用于全身麻醉维持的可行性研究. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(5): 389-391.
- [2] Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology*, 1986, 65(1): 19-27.
- [3] Yi JM, Doh I, Lee SH, et al. Predictive performance of a new pharmacokinetic model for propofol in underweight patients during target-controlled infusion. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(4): 448-454.
- [4] Erdoes G, Basciani RM, Eberle B. Etomidate--a review of robust evidence for its use in various clinical scenarios. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(4): 380-389.
- [5] 黄杨, 杨昌明, 李涛, 等. 依托咪酯复合丙泊酚在腹腔镜胆囊切除术中的应用. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(11): 1078-1081.
- [6] 李军祥, 宋华勇, 刘娟, 等. 依托咪酯持续输注用于全身麻醉诱导和持续输注维持的临床观察. 华西医学, 2009, 24(10): 2543-2546.
- [7] 吴奇伟, 岳云, 左明章, 等. BIS 指导靶控输注依托咪酯复合瑞芬太尼用于非心脏手术麻醉的效果: 前瞻性、随机、单盲、多中心、临床对比研究. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(7): 795-798.
- [8] 曾因明, 邓小明, 刘进, 等. 依托咪酯临床应用指导意见. 国际麻醉学与复苏杂志, 2008, 29(4): 382-385.
- [9] 李岩, 张久祥, 李慧, 等. 靶控输注依托咪酯在颅内动脉瘤介入手术中的应用. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(3): 254-257.
- [10] Kim HM, Shin SW, Yoon JY, et al. Effects of etomidate on bispectral index scale and spectral entropy during induction of anesthesia by means of the raw electroencephalographic and electromyographic characteristics. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 62(3): 230-233.
- [11] Du X, Zhou C, Pan L, et al. Effect of dexmedetomidine in preventing etomidate-induced myoclonus: a Meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 365-370.
- [12] Dey S, Kumar M. Comparison of pretreatment with dexmedetomidine with midazolam for prevention of etomidate-induced myoclonus and attenuation of stress response at intubation: a randomized controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2018, 34(1): 94-98.
- [13] McIntosh MP, Rajewski RA. A simple and efficient high-performance liquid chromatographic assay for etomidate in plasma. *J Pharm Biomed Anal*, 2001, 24(4): 689-694.
- [14] 任莉, 徐波, 张兴安, 等. LC-MS/MS 法测定人血浆中盐酸右美托咪定的浓度. 中国药房, 2014, 25(2): 126-128.

(收稿日期: 2019-01-16)