

- [8] Bhavsar R, Ryhammer PK, Greisen J, et al. Remifentanyl compared with sufentanil does not enhance fast-track possibilities in cardiac surgery—a randomized study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(5): 1212-1220.
- [9] Zhu Y, Wang Y, Du B, et al. Could remifentanyl reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2017, 21(1): 206.
- [10] Lomivorotov VV, Fominskiy EV, Efremov SM, et al. Hypertonic solution decreases extravascular lung water in cardiac patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(2): 273-282.
- [11] Groesdonk HV, Pietzner J, Borger M A, et al. The incidence of intraoperative awareness in cardiac surgery fast-track treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 24(5): 785-789.
- [12] Zhou G, Feng Z, Xiong H, et al. A combined ultrafiltration strategy during pediatric cardiac surgery: a prospective, randomized, controlled study with clinical outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(5): 897-902.
- [13] Iodice FG, Thomas M, Walker I, et al. Analgesia in fast-track paediatric cardiac patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(3): 610-613.

(收稿日期:2019-07-05)

· 临床经验 ·

两种丙泊酚药代动力学模型靶控输注在中海拔地区患者的麻醉效果

沈国灿 吴婕 张宇 杨雪辉 张顺吉 龚航 李建钢

高海拔环境可影响高血浆蛋白结合药物的药代动力学 (pharmacokinetic, PK)^[1]。丙泊酚临床常用剂量范围内游离部分仅占 1%~3%^[2],属于高血浆蛋白结合药物。有研究显示,高海拔地区患者丙泊酚麻醉用量增加^[3]。靶控输注 (target-controlled infusion, TCI) 丙泊酚为目前常用给药方式,这种基于 PK 模型的给药方式是否受所选模型参数、海拔高度的影响,其药效学特征和安全性等相关研究资料有限。因此,本研究通过观察中海拔地区 (平均海拔 2 000 m) 不同 PK 参数 TCI 丙泊酚血浆浓度的药效学差异,探讨适合中海拔地区人群的 PK 模型参数。

资料与方法

一般资料 本研究经曲靖市第一人民医院伦理委员会批准 (伦市一医 2019-43), 获得所有患者的书面知情同意。募集 2019 年 1—4 月拟于全麻下施行择期手术患者,性别不限,年龄 18~60 岁,体重 44~79 kg, BMI 18.5~28.0 kg/m², ASA I 或 II 级,患者出生并长期居住于中海拔地区。排除标准:神经外科手术史或神经肌肉疾病史,丙泊酚或脂类过敏史,长期服用精神类药物、镇痛药物、酒精成瘾及肝肾功能异常。采用随机数字法将患者随机分为两组: Schnider 模型^[4]组 (S 组) 和 Marsh 模型^[5]组 (M 组)。

麻醉方法 所有患者入手术室前均不使用术前药。患者进入手术室后,常规经鼻导管吸氧 3 L/min,监测 ECG、SpO₂。开放上肢外周静脉输注复方乳酸钠。桡动脉穿刺置管监测有创动脉血压 (IBP)。S 组 TCI 系统 PK 参数采用

Schnider 模型, M 组 TCI 系统 PK 参数采用 Marsh 模型。设定并维持血浆靶浓度为 4.2 μg/ml^[6],持续输注 15 min。TCI 系统由 Stelpump 程序、RS232 接口和 Graseby3500 泵组成。Marsh 模型 PK 参数^[4]: 中央室容积 $V_1 (L) = 0.228 \times \text{体重} (kg)$, $k_{10} (min^{-1}) = 0.119$, $k_{12} (min^{-1}) = 0.112$, $k_{21} (min^{-1}) = 0.055$, $k_{13} (min^{-1}) = 0.042$, $k_{31} (min^{-1}) = 0.003$, $k_{e0} (min^{-1}) = 0.291$ 。Schnider 模型 PK 参数^[5]: $V_1 (L) = 4.27$, $V_2 (L) = 18.9 - 0.391 \times (\text{年龄} - 53)$, $V_3 (L) = 238$, $CL_1 (L/min) = 1.89 + (\text{体重} - 77) \times 0.046 + (\text{瘦体重} - 59) \times (-0.068) + (\text{身高} - 177) \times 0.062$, $CL_2 (L/min) = 1.29 - 0.024 \times (\text{年龄} - 53)$, $CL_3 (L/min) = 0.836$, $k_{e0} (min^{-1}) = 0.26$ 。其中,瘦体重根据文献^[5]的方法计算。

输注丙泊酚期间若患者发生低血压 (MAP < 60 mmHg 并持续 3 min 以上) 则静脉推注多巴胺 2 mg, 如发生心动过缓 (HR < 50 次/分并持续 3 min 以上) 则静脉推注阿托品 0.5 mg。TCI 开始 15 min 后,评估患者镇静深度,依次静脉推注顺式阿曲库铵 1.5 mg/kg、舒芬太尼 0.3 μg/kg 行麻醉诱导,待肌松效果满意后气管插管机械通气。术中麻醉维持采用静脉泵注丙泊酚 4~8 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 和瑞芬太尼 0.15~0.25 μg · kg⁻¹ · min⁻¹,维持 BIS 值在 40~60。术后根据患者需要选择 PCIA 或单次注射镇痛治疗。

观察指标 TCI 开始后每 10 秒测试睫毛反射并记录睫毛反射消失时间 (主要指标),记录睫毛反射消失时的 BIS 值和系统拟合的效应位 (室) 浓度,记录 TCI 开始至睫毛反射消失时丙泊酚用量及 TCI 开始后 15 min 内丙泊酚总用量。记录 TCI 丙泊酚期间阿托品、多巴胺使用情况。记录血流动力学指标、BIS 和 TCI 相关参数 (由计算机以 10 s 间隔同步下载,实际分析时取 1 min 间隔)。记录 TCI 丙泊酚期间的不良反应,包括注射痛、呼吸抑制、呛咳、多语、不自主运动等

的发生情况。术后 24 h 随访并记录其他不良反应或并发症等。

统计分析 采用 R 3.4.4 开放程序统计软件进行统计分析。根据预试验结果,计算 $1-\beta=0.8, \alpha=0.05$ 所需样本量分别是每组 17 例和 27 例。考虑到数据缺失等,每组需纳入 32 例。采用 Shapiro-Wilk 检验变量是否近似服从正态分布,符合球形假设结果,则采用 post-hoc 进行两两比较;若不符合球形假设结果,则采用 Green-house 校正结果。计量资料组间比较采用单因素方差分析。计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

M 组 1 例患者生命体征数据丢失, S 组 2 例患者 TCI 数据丢失,最终纳入数据分析 61 例。其中甲状腺肿物切除术 23 例,附件肿物切除术 12 例,胃肠道肿物切除术 7 例,乳腺肿物切除术 5 例,子宫肌瘤剥除术 5 例,腹腔镜下胆囊切除术 4 例,腹腔镜下腹股沟疝修补术 2 例,肝脏肿物切除 1 例,宫颈癌根治术 1 例,肾囊肿去顶减压术 1 例。两组患者性别、年龄、体重、BMI、ASA 分级和血浆蛋白浓度差异无统计学意义(表 1)。所有患者在丙泊酚血浆靶浓度 $4.2 \mu\text{g/ml}$ 时均达到意识消失状态。

与 S 组比较, M 组睫毛反射消失时间明显缩短, TCI 开始至睫毛反射消失时丙泊酚用量明显增加, BIS 值明显降低,系统拟合的效应位浓度明显降低, TCI 开始后 15 min 内丙泊酚总用量明显增加($P<0.05$)(表 2)。

所有患者 BIS 变化与睫毛反射消失时间变化一致, M 组开始 TCI 后, BIS 迅速降低,而 S 组则相对缓慢。给药后 1~6 min, M 组 BIS 值明显低于 S 组($P<0.05$), 给药后 6~15 min 两组 BIS 值差异无统计学意义(图 1)。TCI 后期两组均有 2 例患者发生低血压,静注多巴胺 2 mg 后好转。两组均无心动过缓。

两组注射痛、呼吸抑制、呛咳、多语、不自主运动发生率

差异无统计学意义(表 3)。术后 24 h 随访患者,未发现其他不良反应或并发症。

讨 论

丙泊酚为目前临床常用的静脉麻醉药,因其半衰期短,且长期给药后输注时间敏感性半衰期也无明显增加(仅为 10 min)^[7],因此特别适用于 TCI 给药。本研究结果显示:(1)不同 PK 参数 TCI 丙泊酚血浆浓度的药理学差异仅存在于输注早期阶段, Marsh 模型 TCI 时血压下降、BIS 降低的速度更快,患者意识消失时间缩短,但血压和 BIS 下降的幅度相似,这可能与两种 PK 模型参数间巨大的 V_1 差异有关;(2)不同 PK 参数 TCI 丙泊酚血浆浓度的不良反应相似;(3)无论哪种 PK 模型,中海拔地区患者似乎无需增加丙泊酚用量,丙泊酚血浆靶浓度达 $4.2 \mu\text{g/ml}$ 时所有患者均能达到意识消失状态。

PK 参数是 TCI 给药的基础,常用参数有 Marsh 模型和 Schnider 模型^[8-10],后者在国内应用较少。两种模型 V_1 存在巨大差异,导致 TCI 初期计算的负荷量差别很大。TCI 初期丙泊酚高速注入,会导致两种效应:首先是药物效应位浓度上升更快^[11],因而患者意识消失更快, BIS 下降的速度也加快;其次是血压降低的速度更快。负荷剂量后,系统根据 PK 参数补充药物房室间转运和消除量以维持恒定的血浆浓度,两种 PK 模型对血压和 BIS 的影响趋于一致。

本研究使用不同 PK 模型 TCI,以患者睫毛反射消失为观察指标, Marsh 模型患者睫毛反射消失时间短,所用丙泊酚剂量大,患者的 BIS 值亦偏低,但此时的效应位点浓度却偏低。BIS 值是脑功能和效应位浓度的真实反应,而 TCI 系统显示的效应位浓度为根据 k_{e0} 参数的计算结果, k_{e0} 取值对效应位浓度的影响很大。Sahinovic 等^[12]研究表明,不加区分地将 PK 参数和来自不同文献的 k_{e0} 组合用于 TCI 是一种错误的做法。因而,从某种程度上说,这种情况下系统模拟的效应位浓度准确性较差,唯一的优点是血浆浓度相比,

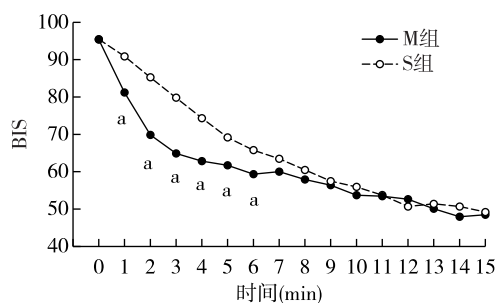
表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	BMI (kg/m^2)	ASA I/ II 级(例)	总蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)
S 组	30	5/25	42.2±10.8	59.0±8.6	22.8±2.2	1/29	70.5±6.7	45.9±4.7	24.5±4.0
M 组	31	5/26	43.2±9.2	60.1±7.4	24.0±2.4	1/30	69.8±6.0	45.7±4.3	24.1±4.3

表 2 两组患者主要药理学评价指标的比较

组别	例数	睫毛反射消失				丙泊酚总用量 (mg)
		时间(min)	丙泊酚用量(mg)	BIS 值	效应位浓度($\mu\text{g/ml}$)	
S 组	30	4.5±2.1	83.4±31.3	72.3±10.9	2.7±0.7	218.0±19.2
M 组	31	3.0±1.8 ^a	92.0±22.8 ^a	65.3±12.0 ^a	2.2±0.1 ^a	240.9±30.2 ^a

注:与 S 组比较, ^a $P<0.05$



注:与 S 组比较, ^a $P < 0.05$

图 1 TCI 丙泊酚期间两组患者 BIS 的变化

表 3 两组患者 TCI 丙泊酚期间不良反应的比较[例(%)]

组别	例数	注射痛	呼吸抑制	呛咳	多语	不自主运动
S 组	30	13(43)	2(7)	5(17)	4(13)	3(10)
M 组	31	13(42)	2(6)	4(13)	4(13)	4(13)

其与效应参数的同步性更好。

本研究有几点不足之处。首先,女性比例偏高可能导致结果偏倚,但 Schnider 模型已充分考虑了患者的体格特性。其次,目标浓度为血浆药物浓度,15 min 观察期对 BIS 效应时间充分,但由于心血管效应延迟现象^[13],心血管影响可能未能充分反映。

综上所述,采用 Marsh 模型和 Schnider 模型 TCI 丙泊酚时,药效学差异仅发生于输注早期阶段,不良反应相似,均适用于中海拔地区患者的全麻诱导,且无需增加诱导浓度。需要快速起效时,建议采用 Marsh 模型。考虑到低血压和用药量的关系,如果采用靶控效应室浓度输注,建议采用 Schnider 模型。

参 考 文 献

- [1] 年永琼, 辛元尧, 周雪姣, 等. 高原低氧环境对人体的生理影响以及人体药物代谢动力学特征的研究进展. 药学研究, 2018, 37(6): 346-351.
- [2] Dawidowicz AL, Kalitynski R, Kobielski M, et al. Influence of propofol concentration in human plasma on free fraction of the drug. Chem Biol Interact, 2006, 159(2): 149-155.
- [3] 祁延杰, 杨晓黎, 林元, 等. 靶控输注丙泊酚在高海拔与低海拔的比较. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(8): 474-476.
- [4] Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. Anesthesiology, 1998, 88(5): 1170-1182.
- [5] Marsh B, White M, Morton N, et al. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. Br J Anaesth, 1991, 67(1): 41-48.
- [6] 俞青, 张马忠, 王祥瑞, 等. 苯巴比妥钠和东莨菪碱术前用药对丙泊酚意识消失 CP50 的影响. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(7): 499-501.
- [7] Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: part I. pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. Anesthesiology, 2020, 132(4): 636-651.
- [8] Lee YH, Choi GH, Jung KW, et al. Predictive performance of the modified Marsh and Schnider models for propofol in underweight patients undergoing general anaesthesia using target-controlled infusion. Br J Anaesth, 2017, 118(6): 883-891.
- [9] Kenny GN, White M. Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. Anaesthesia, 1991, 46(2): 156-157.
- [10] Eleveid DJ, Colin P, Absalom AR, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. Br J Anaesth, 2018, 120(5): 942-959.
- [11] Shafer SL, Gregg KM. Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. J Pharmacokinet Biopharm, 1992, 20(2): 147-169.
- [12] Sahinovic MM, van den Berg JP, Colin PJ, et al. Influence of an "electroencephalogram-based" monitor choice on the delay between the predicted propofol effect-site concentration and the measured drug effect. Anesth Analg, 2020.
- [13] Passot S, Servin F, Allary R, et al. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. Anesth Analg, 2002, 94(5): 1212-1216.

(收稿日期:2019-11-06)