

## · 临床研究 ·

## 复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的半数有效剂量

蒋婷婷 刘月 徐漫 谭其莲 蒋宇智 孙蓓 赵雅梅 斯妍娜

**【摘要】** 目的 探讨复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的半数有效剂量(ED<sub>50</sub>)。方法 选择择期行胃镜检查患者 23 例,男 11 例,女 12 例,年龄 18~64 岁,BMI 18~24 kg/m<sup>2</sup>,ASA I 或 II 级。麻醉诱导时静脉注射阿芬太尼(30 s 内推注完毕),随后给予丙泊酚血浆靶控输注,靶控浓度为 3 μg/ml,待改良警觉镇静评分(MOAA/S)评分为 0 分时置入胃镜。依据 Dixon 序贯法确定阿芬太尼剂量(初始剂量为 4.5 μg/kg),如出现胃镜置入阳性反应,则下一位患者增加剂量至高一級,否则降低剂量至低一级,剂量梯度为 0.5 μg/kg。胃镜置入阳性反应标准:胃镜置入时或 1 min 内患者出现呛咳、恶心和(或)发生体动反应。研究过程中出现 7 次折返则停止试验。计算复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的 ED<sub>50</sub>、95% 有效剂量(ED<sub>95</sub>)及 95% 可信区间(CI)。结果 复合丙泊酚时单次静脉推注阿芬太尼抑制胃镜检查患者置入反应的 ED<sub>50</sub> 为 4.70 μg/kg(95% CI 3.92~5.79 μg/kg), ED<sub>95</sub> 为 5.87 μg/kg(95% CI 5.23~16.94 μg/kg)。结论 复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜检查患者置入反应的 ED<sub>50</sub> 为 4.70 μg/kg。

**【关键词】** 阿芬太尼;丙泊酚;胃镜;半数有效剂量

**Median effective dose of alfentanil blunting responses to gastroscopy when combined with propofol**

JIANG Tingting, LIU Yue, XU Man, TAN Qilian, JIANG Yuzhi, SUN Bei, ZHAO Yamei, SI Yanna. Department of Anesthesiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China  
Corresponding author: SI Yanna, Email: siyanna@njmu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To determine the median effective dose (ED<sub>50</sub>) of alfentanil inhibiting responses to gastroscopy combined with propofol infusion. **Methods** Twenty-three patients undergoing gastroscopy, 11 males and 12 females, aged 18–64 years, BMI 18–24 kg/m<sup>2</sup>, ASA physical status I or II, were enrolled. Patients received intravenous infusion of alfentanil within 30 seconds, and subsequently received propofol plasma target-controlled infusion with a target concentration of 3 μg/ml. Gastroscopy was performed when the level of modified observer's assessment of alertness and sedation (MOAA/S) was 0. The dose of alfentanil was determined using modified Dixon's up-and-down sequential method, and the initial dose was 4.5 μg/kg. When the insertion response was positive, the concentration of alfentanil increased by 0.5 μg/kg in the next patient. Otherwise, the concentration decreased by 0.5 μg/kg in the next patient. The insertion response of gastroscopy was defined as choking cough, nausea, and/or body movement when inserting the gastroscopy into pharyngeal cavity or within 1 minute. The test was completed after 7 independent cross-over pairs were observed. The ED<sub>50</sub>, 95% effective doses (ED<sub>95</sub>) and 95% confidence interval (CI) of alfentanil inhibiting responses to gastroscopy were calculated. **Results** When intravenous infusion combined with propofol, the ED<sub>50</sub> of alfentanil inhibiting responses to gastroscopy insertion was 4.70 μg/kg (95% CI 3.92–5.79 μg/kg), and the ED<sub>95</sub> was 5.87 μg/kg (95% CI 5.23–16.94 μg/kg). **Conclusion** The ED<sub>50</sub> of alfentanil inhibiting responses to gastroscopic insertion was 4.70 μg/kg when intravenously infused combined with propofol.

**【Key words】** Alfentanil; Propofol; Gastroscopy; Median effective dose

随着舒适化医疗迅速发展,无痛消化内镜诊疗患者日益增多。胃镜检查属于门诊短小手术操作,

麻醉要求舒适和安全。美国消化内镜协会胃肠内镜镇静麻醉指南中推荐阿片类药物配伍丙泊酚的镇静麻醉方案<sup>[1]</sup>。阿芬太尼是 μ 阿片受体激动药,镇痛作用是吗啡的 15 倍,起效迅速,达峰快,作用持续时间短,具有呼吸抑制发生率低、不易诱发呛咳、血流动力学稳定和无痛觉过敏的优点<sup>[2-4]</sup>,这些特性使其成为了手术室外麻醉的理想药物选择之

DOI: 10.12089/jca.2022.08.002

基金项目:南京市医学科技发展资金资助(QRX17019, YKK18105);江苏省六大人才高峰项目(WSW-106)

作者单位:210006 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)麻醉科

通信作者:斯妍娜,Email: siyanna@njmu.edu.cn

—<sup>[5]</sup>。阿芬太尼复合丙泊酚应用于胃镜检查患者,可明显减少丙泊酚用量,降低呼吸抑制和低血压等不良反应的发生<sup>[6]</sup>。目前关于复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的量-效关系尚未确定。本研究采用 Dixon 序贯法计算复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜检查置入反应的半数有效剂量(median effective dose, ED<sub>50</sub>),并观察相关不良反应,为临床合理用药提供参考。

### 资料与方法

**一般资料** 本研究经医院伦理委员会批准(202005-1),患者均签署知情同意书。选择门诊择期胃镜检查患者,性别不限,年龄 18~64 岁,BMI 18~24 kg/m<sup>2</sup>,ASA I 或 II 级。排除标准:严重的阻塞性睡眠呼吸暂停,未经控制的严重高血压,不稳定性心绞痛或心肌梗死,肝肾功能异常,中重度贫血,急性上消化道出血伴休克,胃肠道梗阻伴胃内容物潴留,对阿片类药物、丙泊酚、大豆或鸡蛋过敏,长期服用镇静镇痛药物,精神类疾病或神经系统疾病。

**麻醉方法** 检查前禁食 8 h,禁饮 2 h。入室后开放右上肢静脉通道,常规监测 ECG、BP 和 SpO<sub>2</sub>,采用改良警觉镇静评分(modified observer's assessment of alertness and sedation, MOAA/S)进行镇静评分。内镜检查采用左侧卧位,经鼻导管吸氧 5 L/min,静脉缓慢推注阿芬太尼,输注时间为 30 s,随后给予丙泊酚血浆靶控输注,靶控浓度为 3 μg/ml,待 MOAA/S 评分为 0 分时置入胃镜,开始胃镜下检查。若检查期间出现低血压(SBP<90 mmHg 或下降幅度超过基础值的 20%),静注去氧肾上腺素 50~100 μg 或麻黄碱 5~10 mg;若出现心动过缓(HR≤50 次/分),给予阿托品 0.5 mg;若 SpO<sub>2</sub>≤90%或 RR≤10 次/分,给予面罩辅助通气。操作过程中若出现 HR>90 次/分或增快幅度超过基础值的 15%,或 SBP 升高幅度超过基础值的 20%,或出现身体/四肢活动,给予丙泊酚 0.5 mg/kg。

按照 Dixon 序贯法<sup>[7-8]</sup>,确定每例患者的阿芬太尼给药剂量。根据文献<sup>[9-10]</sup>报道及本课题组前期的研究,阿芬太尼剂量 5.0 μg/kg,剂量梯度为 0.5 μg/kg,通过序贯法确定正式试验的第一例患者:依据前一例患者置入胃镜的反应确定下一例患者阿芬太尼的剂量,如胃镜置入反应阳性,下一例患者阿芬太尼剂量增加 0.5 μg/kg;若患者胃镜置入反应阴性,下一例患者阿芬太尼剂量减少 0.5 μg/kg,首次出现阴性和阳性反应改变的前一例为正式试

验开始的第一例患者。从此例患者开始按序贯法进行试验,直至胃镜置入阳性反应和阴性反应的交替波形成 7 个拐点结束试验。胃镜置入阳性反应标准:进镜时或进镜 1 min 内出现呛咳、恶心和/或发生体动反应。如患者出现胃镜置入阳性反应,追加丙泊酚 0.5 mg/kg。

**观察指标** 记录麻醉前、给药后 1 min、胃镜通过咽喉部、胃镜到达十二指肠降部、胃镜退出咽腔时的 HR、SBP、DBP、SpO<sub>2</sub> 和 MOAA/S 评分。记录静脉注射痛、恶心、肌肉僵直、低血压和心动过缓等不良反应发生情况。记录麻醉期间的亚临床呼吸抑制(90%≤SpO<sub>2</sub>≤95%)、低氧(75%<SpO<sub>2</sub><90%,持续时间<60 s)、严重低氧(SpO<sub>2</sub><75%,或 75%<SpO<sub>2</sub><90%并且持续时间>60 s)的发生情况。麻醉实施为同一位麻醉科高年资主治医师,胃镜操作为同一位消化科副主任医师。数据记录者对给药方案不知情。

**统计分析** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析和处理。正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组内比较采用重复测量方差分析。采用概率单位 Probit 回归分析方法计算复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的 ED<sub>50</sub>、ED<sub>95</sub>及其 95%可信区间(confidence interval, CI)。应用 GraphPad Prism 9.0.0 软件绘制阿芬太尼抑制胃镜置入反应的序贯图和剂量-效应关系曲线图。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

本研究按照 Dixon 序贯法,第一例和第二例患者的阿芬太尼剂量分别为 5.0、4.5 μg/kg,胃镜置入反应均为阴性,第三例阿芬太尼剂量为 4.0 μg/kg,胃镜置入反应为阳性,因此正式开始的第一例患者阿芬太尼剂量为 4.5 μg/kg,剂量梯度 0.5 μg/kg,阴性和阳性反应改变的第 7 个转折停止试验。

本研究共纳入患者 23 例,男 11 例,女 12 例,年龄(46.3±9.3)岁,BMI(22.4±1.6)kg/m<sup>2</sup>,ASA I 级 14 例,II 级 9 例。其中出现胃镜置入阳性反应 12 例(52%),追加丙泊酚后胃镜检查操作顺利。复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的序贯试验见图 1。

按照 Probit 概率单位回归分析拟合的 Probit 模型为:Probit( $p$ )=-6.578+1.400×剂量,回归模型呈直线趋势,Pearson 拟合优度检测  $\chi^2=0.990$  ( $P=0.804$ ),依据 Probit 概率与剂量置信限度表得知:

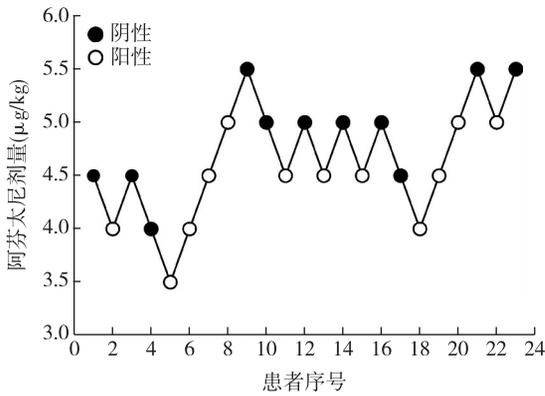


图 1 复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的序贯图

ED<sub>50</sub> 4.70 μg/kg (95% CI 3.92 ~ 5.79 μg/kg), ED<sub>95</sub> 5.87 μg/kg (95% CI 5.23 ~ 16.94 μg/kg)。复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的量-效曲线见图 2。

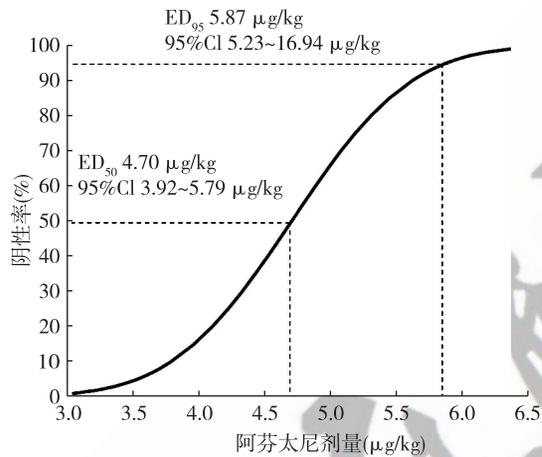


图 2 复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的量-效关系曲线图

与麻醉前比较,给药后 1 min、胃镜通过咽喉部、胃镜到达十二指肠降部、胃镜退出咽腔时的 HR、SBP、DBP 和 MOAA/S 评分明显下降,给药后 1 min SpO<sub>2</sub> 明显下降 ( $P < 0.05$ ) (表 1)。所有患者无一例

发生静脉注射痛、恶心、肌肉僵直、低血压和心动过缓等不良反应。给药后 1 min 出现亚临床呼吸抑制 1 例,下颌托起后缓解。

### 讨 论

丙泊酚是一种起效迅速、短效的全身麻醉药,首次注射后 30 s 起效,首相分布半衰期 2~4 min,消除半衰期 30~60 min。因此丙泊酚是消化内镜手术的常用麻醉药物。阿芬太尼是一种短效阿片类镇痛药,静脉注射后即刻起效,快速分布半衰期为 1 min,慢速分布半衰期为 14 min。阿芬太尼复合丙泊酚是常见消化内镜手术麻醉管理专家共识<sup>[11]</sup>推荐的镇静麻醉方案。阿芬太尼在国外已有 30 余年的临床应用经验,而在国内于 2020 年上市,临床经验尚不足。序贯试验是一种确定药物 ED<sub>50</sub> 的常用试验方法,可充分利用临床数据提供的信息,节省样本数量,且试验结果能准确反映药物的效价强度<sup>[12]</sup>。本研究采用序贯法确定复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的量-效关系。根据预试验结果,本研究中阿芬太尼的初始剂量为 4.5 μg/kg,设计等差浓度为 0.5 μg/kg,直至连续出现至少 7 次转折停止试验。目前丙泊酚靶控输注用于无痛胃肠镜诱导的靶浓度是一个群体平均估计值。最近文献中所提供的丙泊酚初始效应室靶浓度为 3~4 μg/ml<sup>[13-14]</sup>。孙剑等<sup>[15]</sup>在复合小剂量舒芬太尼时,内镜操作时 40 岁以下患者丙泊酚效应室浓度为 (2.82 ± 0.08) μg/ml,40 岁以上患者为 (2.05 ± 0.05) μg/ml,因此本研究选择 3 μg/ml 作为丙泊酚的初始靶浓度。

胃镜检查操作中,置入咽喉时刺激最强,易引起患者呛咳、恶心呕吐和抵抗躁动等反应,甚至发生血流动力学恶化及食管破裂,因此需要足够的镇静镇痛以有效抑制应激反应,减少并发症的发生<sup>[16]</sup>。丙泊酚是以镇静为主的麻醉药,不具有镇痛

表 1 胃镜检查期间不同时点 HR、SBP、DBP、SpO<sub>2</sub> 和 MOAA/S 评分的变化 ( $\bar{x} \pm s, n = 23$ )

指标	麻醉前	给药后 1 min	胃镜通过咽喉部	胃镜到达十二指肠降部	胃镜退出咽腔时
HR(次/分)	75.7 ± 8.3	69.8 ± 7.7 <sup>a</sup>	69.4 ± 6.6 <sup>a</sup>	69.3 ± 5.4 <sup>a</sup>	73.1 ± 6.1 <sup>a</sup>
SBP(mmHg)	128.7 ± 9.6	118.8 ± 7.7 <sup>a</sup>	119.1 ± 6.6 <sup>a</sup>	121.9 ± 6.2 <sup>a</sup>	123.9 ± 6.7 <sup>a</sup>
DBP(mmHg)	73.9 ± 2.2	66.2 ± 1.7 <sup>a</sup>	67.5 ± 1.7 <sup>a</sup>	68.0 ± 1.6 <sup>a</sup>	70.4 ± 1.8
SpO <sub>2</sub> (%)	99.1 ± 0.9	97.3 ± 1.3 <sup>a</sup>	98.5 ± 1.0	99.5 ± 0.6	99.7 ± 0.5
MOAA/S(分)	5.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 <sup>a</sup>	0.3 ± 0.5 <sup>a</sup>	1.1 ± 0.9 <sup>a</sup>	3.3 ± 1.0 <sup>a</sup>

注:与麻醉前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

药理作用,胃镜检查时常存在用量较大的问题,患者呼吸和循环抑制的风险增加<sup>[17]</sup>。在门诊无痛胃肠镜检查中,阿芬太尼具有与芬太尼<sup>[4,10]</sup>、舒芬太尼<sup>[18]</sup>、瑞芬太尼<sup>[19]</sup>和氯胺酮<sup>[6]</sup>相同的镇痛效果,与丙泊酚复合用药时能减少丙泊酚的用量,且呼吸抑制的发生率明显低于芬太尼、瑞芬太尼和舒芬太尼,术后恢复时间及离院时间明显缩短。本研究中,复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜置入反应的 ED<sub>50</sub> 为 4.70 μg/kg (95%CI 3.92~5.79 μg/kg), ED<sub>95</sub> 为 5.87 μg/kg (95%CI 5.23~16.94 μg/kg)。此剂量低于说明书推荐和文献报道<sup>[2,5-6,18]</sup> 的使用剂量,究其原因可能是不同手术术种所需的目标镇静/镇痛有所不同,复合用药有所不同,而中等程度镇静镇痛即可满足胃镜检查。

本研究尚存在不足之处:首先,本研究中靶控输注丙泊酚仅仅是设定的初始靶浓度,内镜操作开始以 MOAA/S 评分到 0 分时为准。由于个体差异,MOAA/S 达到 0 分的时间可变,因此,此时效应室浓度也是不确定的。本研究结论仅适用于与目前研究方案相似的临床环境,方案不同得出的结论也可能不一致,最优化给药方案还待进一步研究。其次,选取的研究对象均为限定年龄和体重患者,BMI >25 kg/m<sup>2</sup> 或老年人群的生理特点不同,是否有不同的临床效应还有待于进一步研究。最后,阿芬太尼用于胃镜检查的适宜剂量尚需大样本临床试验去探索。

综上所述,复合丙泊酚时阿芬太尼抑制胃镜检查置入反应的 ED<sub>50</sub> 为 4.70 μg/kg (95%CI 3.92~5.79 μg/kg)。小剂量阿芬太尼复合丙泊酚可以作为门诊胃镜的优选麻醉方案。

#### 参 考 文 献

- [1] ASGE Standards of Practice Committee, Early DS, Lightdale JR, et al. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(2): 327-337.
- [2] Cao S, Li Y, Wang L, et al. Synergistic analgesic effect of propofol-alfentanil combination through detecting the inhibition of cAMP signal pathway. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(9): 1170-1176.
- [3] Ozkan G, Ince ME, Eskin MB, et al. Sedoanalgesia for cardioversion: comparison of alfentanil, remifentanil and fentanyl combined with propofol and midazolam; a prospective, randomized, double-blind study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(6): 1140-1148.
- [4] Doğanay G, Ekmekçi P, Kazbek BK, et al. Effects of alfentanil or fentanyl added to propofol for sedation in colonoscopy on cognitive functions: randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol*, 2017, 28(6): 453-459.
- [5] Barker M, Dixon AA, Camporota L, et al. Sedation with alfentanil versus fentanyl in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: outcomes from a single-centre retrospective study. *Perfusion*, 2020, 35(2): 104-109.
- [6] Kilic E, Demiriz B, Isikay N, et al. Alfentanil versus ketamine combined with propofol for sedation during upper gastrointestinal system endoscopy in morbidly obese patients. *Saudi Med J*, 2016, 37(11): 1191-1195.
- [7] Yu J, Xiang B, Song Y, et al. ED<sub>50</sub> of propofol in combination with low-dose sufentanil for intravenous anaesthesia in hysteroscopy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(5): 460-465.
- [8] 孙飞, 施伶俐, 杨海洋, 等. 复合丙泊酚时舒芬太尼抑制患儿硬支气管镜检查插管反应的半数有效剂量. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(10): 1006-1008.
- [9] 王明玲, 滕莉, 帅训军, 等. 丙泊酚复合不同剂量阿芬太尼用于无痛人流术的临床观察. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(3): 249-251.
- [10] 王琦英. 丙泊酚复合不同剂量阿芬太尼用于无痛人流术的临床观察. *基层医学论坛*, 2015, 19(7): 908-909.
- [11] 中华医学会消化内镜学分会麻醉协作组. 常见消化内镜手术麻醉管理专家共识. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(2): 177-185.
- [12] Gorges M, Zhou G, Brant R, et al. Sequential allocation trial design in anesthesia: an introduction to methods, modeling, and clinical applications. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(3): 240-247.
- [13] 罗慧榕, 陈晓辉, 郑晓春. 丙泊酚靶控输注联合依托咪酯在无痛胃肠镜检查中的应用. *创伤与急诊电子杂志*, 2021, 9(1): 19-24.
- [14] 侯海军, 柯敬东, 刘英, 等. 脑电双频指数监测与靶控输注丙泊酚联合小剂量舒芬太尼在无痛胃肠镜检查麻醉中的应用. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(8): 683-685.
- [15] 孙剑, 蔡捍东, 赵志丹. 丙泊酚靶控输注复合舒芬太尼在无痛胃肠镜中的应用. *中国医刊*, 2014, 49(8): 52-54.
- [16] Borrat X, Valencia JF, Magrans R, et al. Sedation-analgesia with propofol and remifentanil: concentrations required to avoid gag reflex in upper gastrointestinal endoscopy. *Anesth Analg*, 2015, 121(1): 90-96.
- [17] Barends C, Driesens MK, van Amsterdam K, et al. Moderate-to-deep sedation using target-controlled infusions of propofol and remifentanil: adverse events and risk factors: a retrospective cohort study of 2937 procedures. *Anesth Analg*, 2020, 131(4): 1173-1183.
- [18] 詹丽花. 丙泊酚中/长链脂肪乳联合舒芬太尼麻醉于无痛胃肠镜检查临床疗效观察. *海峡药学*, 2020, 32(4): 134-136.
- [19] Mazanikov M, Udd M, Kylänpää L, et al. Patient-controlled sedation for ERCP: a randomized double-blind comparison of alfentanil and remifentanil. *Endoscopy*, 2012, 44(5): 487-492.

(收稿日期:2021-10-01)