

## · 临床研究 ·

## 复合瑞芬太尼时艾司氯胺酮用于无痛胃镜诊疗麻醉诱导的半数有效剂量

许楠 刘昕 高巨

**【摘要】** 目的 测定复合瑞芬太尼时艾司氯胺酮用于无痛胃镜诊疗麻醉诱导的半数有效剂量 ( $ED_{50}$ )。方法 选择 2021 年 10 月于内镜中心行无痛胃镜诊疗的患者 18 例,男 8 例,女 10 例,年龄 18~60 岁, BMI 18~30 kg/m<sup>2</sup>, ASA I 或 II 级。采用序贯法测定艾司氯胺酮用于无痛胃镜患者麻醉诱导的有效剂量,初始剂量为静脉推注艾司氯胺酮 0.1 mg/kg 复合瑞芬太尼 0.3 μg/kg,艾司氯胺酮相邻药物剂量比值为 1:1.2,若患者 MOAA/S 评分 ≤ 1 分,诱导时间 ≤ 2 min,体动程度 ≤ 1 级且围麻醉期未发生 III 级以上不良事件为镇静成功(成功组),则下一例患者在上一例的给药剂量基础上降低一个梯度,若任意一项指标不达标则为镇静失败(失败组),下一例给药剂量升高一个梯度;直到出现第 7 个拐点终止研究。采用 Probit 法计算艾司氯胺酮的  $ED_{50}$ 、95% 有效剂量 ( $ED_{95}$ ) 及其 95% 可信区间 (CI)。记录诱导时间和苏醒时间。**结果** 艾司氯胺酮复合瑞芬太尼用于无痛胃镜诊疗麻醉诱导的  $ED_{50}$  为 0.215 mg/kg (95% CI 0.163~0.249 mg/kg),  $ED_{95}$  为 0.254 mg/kg (95% CI 0.227~0.453 mg/kg)。成功组诱导时间、苏醒时间明显短于失败组。**结论** 艾司氯胺酮复合瑞芬太尼用于无痛胃镜麻醉诱导的  $ED_{50}$  为 0.215 mg/kg。

**【关键词】** 序贯法;艾司氯胺酮;瑞芬太尼;无痛胃镜

**Median effective dose of esketamine combined with remifentanyl in anesthesia induction of sedative gastroscopy** XU Nan, LIU Xin, GAO Ju. Department of Anesthesiology, Jiangdu People's Hospital Affiliated to Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

Corresponding author: GAO Ju, Email: doctor2227@163.com

**【Abstract】** **Objective** To measure median effective dose ( $ED_{50}$ ) of esketamine combined with remifentanyl in anesthesia induction of sedative gastroscopy. **Methods** Eighteen patients who received sedative gastroscopy in October 2021, 8 males and 10 females, aged 18~60 years, BMI 18~30 kg/m<sup>2</sup>, ASA physical status I or II, were selected. The induction dose of anesthesia according to the sequential method. The initial dose was intravenous injection of esketamine 0.1 mg/kg combined with remifentanyl 0.3 μg/kg of adjacent drug dose ratio 1:1.2. The patients with MOAA/S score ≤ 1, induction time ≤ 2 minutes, body movement degree ≤ 1, were considered as successful sedation (successful group), the induction dose of esketamine was increased in the next patient. If the patients with any index above fails to meet the standard, were considered as failure sedation (unsuccessful group). The number of samples was calculated as at least 7 reaction crossover points. The  $ED_{50}$ , 95% effective dose ( $ED_{95}$ ) and 95% confidence interval (CI) were calculated using Probit method. Induction time and recovery time were recorded. **Results** The  $ED_{50}$  of esketamine combined with remifentanyl in anesthesia induction of sedative gastroscopy was 0.215 mg/kg (95% CI 0.163~0.249 mg/kg), and the  $ED_{95}$  was 0.254 mg/kg (95% CI 0.227~0.453 mg/kg). Induction time and recovery time in successful group were shorter than those in unsuccessful group. **Conclusion** The  $ED_{50}$  of esketamine combined with remifentanyl in anesthesia induction of sedative gastroscopy was 0.215 mg/kg.

**【Key words】** Sequential method; Esketamine; Remifentanyl; Sedative gastroscopy

艾司氯胺酮药理特点与氯胺酮相似,主要作用

于 N-甲基-D 天冬氨酸 (N-methyl-D aspartic acid, NMDA) 受体,但是其对于 NMDA 受体、阿片受体和 M 胆碱受体的亲和力分别较氯胺酮高 3~4 倍、2~4 倍和 2 倍<sup>[1-2]</sup>。艾司氯胺酮具有起效快、代谢快、苏醒质量好、呼吸抑制轻微、兼备镇痛作用等优点,可以满足无痛胃镜诊疗麻醉起效快、苏醒快、周转快、安全性高、复苏质量好的要求,而且也同时解决了

DOI:10.12089/jca.2022.12.011

基金项目:国家自然科学基金(82172190);江苏省卫生健康委员会 2021 年度医学科研项目面上项目(166 号);扬州市创新能力建设计划专项基金(市级重点实验室培育)(YZ20211148)

作者单位:225000 扬州大学医学院附属扬州市江都人民医院麻醉科(许楠);苏北人民医院麻醉科(刘昕、高巨)

通信作者:高巨,Email: doctor2227@163.com

传统的丙泊酚麻醉带来的呼吸抑制和循环抑制等问题。在无痛舒适医疗中有着广泛的应用前景。既往研究多将艾司氯胺酮与丙泊酚等静脉全麻药物应用于短小手术操作的麻醉<sup>[3-4]</sup>。本课题组前期研究及临床经验显示,艾司氯胺酮复合瑞芬太尼也可以达到良好麻醉效果。因此,本研究采用序贯法,探索艾司氯胺酮复合瑞芬太尼用于无痛胃镜麻醉诱导时的半数有效剂量(median effective dose, ED<sub>50</sub>),为优化无痛胃镜诊疗麻醉方案提供参考。

### 资料与方法

**一般资料** 本研究经医院伦理委员会批准(YJRY-2021-K-012),并于中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2100052317),患者或家属签署知情同意书。选择 2021 年 10 月于本院内镜中心行无痛胃镜诊疗的患者,性别不限,年龄 18~60 岁,BMI 18~30 kg/m<sup>2</sup>,ASA I 或 II 级。排除标准:计划进行操作复杂或伤害性刺激大的内镜诊疗技术,如上消化道异物取出术、食管静脉曲张套扎术、食管狭窄扩张术等;术前认知功能异常;1 周内使用麻醉药品或者镇静药品;困难气道;酗酒史;3 个月内参与其他临床研究。剔除标准:术中临时更改胃镜下诊疗方案;中途拒绝继续参与本研究。

**麻醉方法** 患者通过麻醉评估,常规禁食禁饮。入室后开放外周静脉通路,行心电图监护监测生命体征,面罩吸氧 2~4 L/min。麻醉诱导完成、睫毛反射消失后允许胃镜进镜,胃镜操作由具备相应资质的医师诊疗规范完成操作。若 SBP 低于基础值的 70%或 SBP<90 mmHg,则静脉缓慢推注去甲肾上腺素 8 μg;若 HR<60 次/分,则静脉注射阿托品 0.5 mg;SpO<sub>2</sub><90%时采取适当头后仰、抬下颌等方式开放气道,或轻微压迫下颌角行适当疼痛刺激加深呼吸。

**麻醉诱导剂量:**艾司氯胺酮 0.1 mg/kg 复合瑞芬太尼 0.3 μg/kg。患者接受的诱导剂量依照序贯法确定,相邻药物剂量比值为 1:1.2,下一阶梯比上一个阶梯增加诱导剂量:艾司氯胺酮用量分别为 0.100、0.120、0.144、0.173、0.207、0.249、0.300、0.358 mg/kg;瑞芬太尼用法用量不变。若患者 MOAA/S 评分<sup>[5]</sup>≤1 分、诱导时间(开始诱导至 MOAA/S 评分≤1 分的时间)≤2 min,体动程度<sup>[6]</sup>≤1 级且围麻醉期未发生 III 级以上不良事件为镇静成功(成功组),则下一例患者在上一例的给药剂量基础上降低一个梯度,若任意一项指标不达标则为镇

静失败(失败组),则下一例给药剂量升高一个梯度。以出现首例镇静成功患者的前一例患者为第 1 例,重复此过程直到至少出现第 7 个从镇静失败到镇静成功拐点终止研究。

同时满足以下四项条件判定为镇静成功,出现任一项不满足,判定为镇静失败。(1)完成诱导后,MOAA/S 评分≤1 分<sup>[5]</sup>。MOAA/S 评分标准:5 分,完全清醒,对正常呼名的反应正常;4 分,对正常呼名的反应迟钝;3 分,仅对大声和/或反复呼名有反应;2 分,仅对轻微推动或轻微晃动身体有反应;1 分,仅对疼痛刺激(挤压斜方肌)有反应;0 分,对疼痛刺激(挤压斜方肌)无反应。(2)诱导时间(诱导至 MOAA/S 评分≤1 分的时间)≤2 min。(3)体动程度≤1 级。体动分级<sup>[6]</sup>:1 级,轻微不自主地肢体运动,不影响内镜检查,无需追加麻醉药物;2 级,患者手抓持内镜,影响内镜医师检查,需追加麻醉药物抑制;3 级,躁动,完全不能配合,需终止检查,加深麻醉后再继续。(4)围麻醉期未发生 III 级以上不良事件。不良事件分级<sup>[7]</sup>:I 级,轻度,无临床症状或有轻微临床症状,仅有临床或实验室检查异常,不需要治疗;II 级,中度,需要微量的、局部的或非侵害性的治疗,与年龄相符的使用工具的日常生活受限(使用工具的日常生活指做饭、购物、打电话等等);III 级,病情重或有医学上严重的症状,但是暂时不会危及生命;导致住院或住院时间延长,导致残疾,日常生活自理受限(日常生活自理指洗澡、穿衣、脱衣、吃饭、去卫生间、吃药等),非卧床不起;IV 级,危及生命,需要紧急治疗;V 级,不良事件致死。

**麻醉维持及追加方案:**每 5 分钟静脉注射艾司氯胺酮 0.05 mg/kg;如遇严重体动、呛咳等,需要加深麻醉,予静脉注射艾司氯胺酮 0.05 mg/kg,如仍不能平稳,1 min 后可再次静脉注射艾司氯胺酮 0.05 mg/kg 直至麻醉平稳;每 10 分钟静脉注射瑞芬太尼 0.3 μg/kg。在序贯法实施过程中,被判定为镇静失败的患者,给药研究者可以自行选择使用丙泊酚 1.0~2.5 mg/kg 或依托咪酯 0.1~0.5 mg/kg 等方法保证患者镇静/麻醉质量以完成胃镜诊疗。

**观察指标** 记录诱导时间、胃镜进镜时以及胃镜诊疗过程中的体动、呛咳发生情况、胃镜操作时间、苏醒时间、围麻醉期不良事件。

**统计分析** 采用 SPSS 20.0 对数据进行数据分析,正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。采用 Probit 回归分析法测定艾司氯胺酮复合瑞芬太尼

用于无痛胃镜诊疗麻醉诱导的 ED<sub>50</sub> 和 ED<sub>95</sub> 及其 95%CI。P<0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

本研究共纳入患者 18 例,成功组 9 例,失败组 9 例。两组患者性别、年龄、身高、体重差异无统计学意义(表 1)。成功组诱导时间、苏醒时间明显短于失败组(表 2)。

表 1 两组患者一般情况的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)
成功组	9	6/3	48.7±6.0	166.0±6.8	69.1±8.6
失败组	9	2/7	49.7±5.6	163.4±6.6	62.4±11.0

表 2 两组患者麻醉诱导、胃镜操作和苏醒时间的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	麻醉诱导 时间(s)	胃镜操作 时间(min)	苏醒时间 (min)
成功组	9	58.6±5.5 <sup>a</sup>	2.6±0.5	2.9±1.5 <sup>a</sup>
失败组	9	91.6±5.9	2.8±0.4	8.3±1.1

注:与失败组比较,<sup>a</sup>P<0.05

复合瑞芬太尼时艾司氯胺酮用于无痛胃镜诊疗麻醉诱导镇静成功的 ED<sub>50</sub> 为 0.215 mg/kg(95%CI 0.163~0.249 mg/kg),ED<sub>95</sub> 为 0.254 mg/kg(95%CI 0.227~0.453 mg/kg)(图 1—2)。

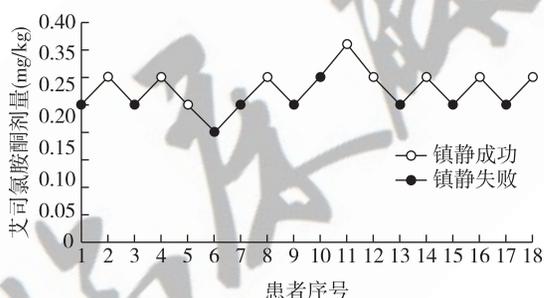


图 1 复合瑞芬太尼时艾司氯胺酮无痛胃镜诊疗序贯图

成功组胃镜进镜和操作过程中体动 1 例,体动评分 1 级,围麻醉期 I 级不良事件 2 例,其中心动过速(HR>100 次/分)1 例,术后明显乏力(Christensen 术后疲劳评分 7 分)1 例,所有患者诱导后均未进行追加。失败组在麻醉诱导后都未能达到 MOAA/S 评分 ≤ 1 分的目标麻醉/镇静深度,其中患者 MOAA/S 评分 3 分 2 例,其余患者均为 4 分,且体动

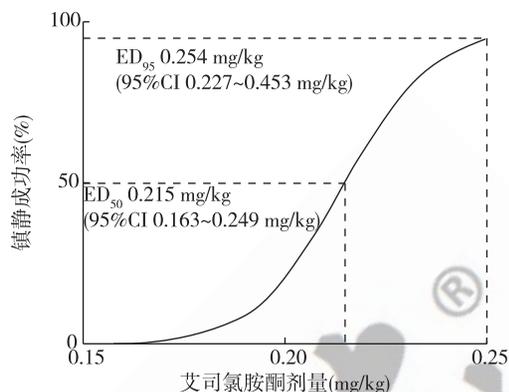


图 2 复合瑞芬太尼时艾司氯胺酮无痛胃镜检查量-效关系图

或呛咳程度皆超过 2 级,静脉推注丙泊酚等补充麻醉后,完成胃镜进镜和操作。

### 讨 论

无痛麻醉技术中经典的丙泊酚麻醉方案,存在丙泊酚用量较大、循环稳定性差、呼吸抑制等不良反应,而且术后疲劳综合征等术后症状也很大程度上影响着患者术后复苏质量<sup>[9-11]</sup>。因此,有必要探索更优化的麻醉方案,进一步提升麻醉质量。氯胺酮作为一种经典且兼有镇痛作用的静脉全麻药物,被广泛的应用于各类镇静、麻醉工作中<sup>[12]</sup>。艾司氯胺酮相较于氯胺酮,有着用量更少、效果更好的特点。本课题组前期研究表明,艾司氯胺酮复合瑞芬太尼能够在无痛胃镜麻醉中获得满意的麻醉效果,并且具有生命体征平稳、苏醒快速的优点。

本研究为了更加切合临床实际,制定了麻醉/镇静效果评价标准。首先,确定深度镇静为目标镇静水平,即 MOAA/S 评分 ≤ 1 分,胃镜进镜时以及胃镜诊疗过程中,体动、呛咳严重程度 ≤ 1 级。目前虽然各指南和共识没有对麻醉/镇静深度进行硬性要求<sup>[13-15]</sup>,但是长期的临床实践中,内镜操作医师更满意患者麻醉状态下安稳、完全无体动的内镜操作条件。其次,诱导时间 ≤ 2 min。消化道内镜工作中患者数量巨大、每个患者平均诊疗时间短,要求各个环节都要高效的周转。一般认为人体臂脑循环时间为 1 min,临床实践中观察丙泊酚起效时间明显短于 1 min,本研究参考丙泊酚起效时间以及临床实际工作经验,标准放宽为 2 min。

本研究中的艾司氯胺酮用量有别于其他研究<sup>[16]</sup>中应用于宫腔镜检查麻醉中艾司氯胺酮 0.5 mg/kg 复合丙泊酚 1.0 mg/kg 的用药剂量,因宫腔

镜术中疼痛刺激强于胃镜,且本研究采用艾司氯胺酮复合瑞芬太尼,因此艾司氯胺酮用量明显减少。在镇静成功的 9 例患者中,艾司氯胺酮复合瑞芬太尼的方案,麻醉诱导后都达到了深度镇静的预定麻醉/镇静深度,诱导时间和苏醒时间明显缩短,未发生Ⅲ级以上不良事件,诱导时间和苏醒时间均明显短于相关研究中的丙泊酚复合艾司氯胺酮<sup>[17]</sup>、丙泊酚复合依托咪酯<sup>[18]</sup>和丙泊酚复合阿芬太尼<sup>[19]</sup>方案,但是苏醒时间要长于丙泊酚复合瑞芬太尼方案<sup>[20]</sup>,未来需要进一步的随机对照试验比较不同用药方案的麻醉效果。

本研究存在以下不足之处:(1)本研究仅测定了艾司氯胺酮复合瑞芬太尼 0.3 μg/kg 诱导时剂量的 ED<sub>50</sub>和 ED<sub>95</sub>,虽然设置了追加方案,但是镇静成功的 9 例患者麻醉诱导后即完成胃镜操作,均未追加药物。因此,该方案下麻醉维持剂量该如何进一步的优化是后续研究需要明确的问题。(2)序贯法测定药物的 ED<sub>50</sub>和 ED<sub>95</sub>虽然简单、样本量少,但是较为粗略。本研究所得的 ED<sub>50</sub>和 ED<sub>95</sub>可以提供参考,但探索临床更有效的用药方案,明确新的用药方案的应用效果、是否可以完全满足临床诊疗需求,需要进一步的随机对照试验。

综上所述,复合瑞芬太尼时艾司氯胺酮用于无痛胃镜诊疗麻醉诱导的 ED<sub>50</sub>为 0.215 mg/kg,可以满足无痛胃镜诊疗需求。

### 参 考 文 献

- [1] White PF, Ham J, Way WL, et al. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology*, 1980, 52(3): 231-239.
- [2] Ihmsen H, Geisslinger G, Schüttler J. Stereoselective pharmacokinetics of ketamine; R(-)-ketamine inhibits the elimination of S(+)-ketamine. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 70(5): 431-438.
- [3] 陆化梅,于国军,郭永娟,等.艾司氯胺酮对良性骨肿瘤患者术后早期疼痛和认知功能的影响. *新乡医学院学报*, 2021, 38(6): 516-519.
- [4] 钱夏丽,夏凡,沈晓凤,等.艾司氯胺酮复合丙泊酚在宫腔镜检查术中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(7): 706-708.
- [5] Kim MG, Park SW, Kim JH, et al. Etomidate versus propofol sedation for complex upper endoscopic procedures: a prospective double-blinded randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(3): 452-461.
- [6] 冯爱敏,何双双,王建伟,等.无痛胃镜检查时不同浓度羟考酮对丙泊酚 ED<sub>50</sub>/ED<sub>90</sub>的影响. *实用医学杂志*, 2019, 35(7): 1141-1145.
- [7] 张正付,宁靖,张惠芳,等.药物临床试验远程核查的探索与思考. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(6): 597-601.
- [8] 陈宇,熊利泽.努力成为舒适化医疗的主导学科. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(4): 385-386.
- [9] 刘昕,葛亚丽,高巨.门诊无痛结肠镜患者术后疲劳综合征的危险因素. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(7): 785-788.
- [10] 刘昕,高巨,周罗晶,等.门诊无痛胃镜患者术后疲劳综合征的危险因素. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(10): 1162-1164.
- [11] 周罗晶,刘昕,高巨.无痛结肠镜检查患者术后疲劳综合征人工神经网络预测模型的建立. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(4): 397-400.
- [12] Hu Y, Xu W, Cao F. A meta-analysis of randomized controlled trials: combination of ketamine and propofol versus ketamine alone for procedural sedation and analgesia in children. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(7): 1159-1165.
- [13] 中华医学会麻醉学分会,中华医学会消化内镜学分会.中国消化内镜诊疗镇静/麻醉的专家共识. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(9): 920-927.
- [14] 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. *中华消化内镜杂志*, 2019, 36(1): 9-19.
- [15] 中华医学会消化内镜学分会,中华医学会麻醉学分会.中国消化内镜诊疗镇静/麻醉专家共识意见. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(8): 756-764.
- [16] 钱夏丽,夏凡,沈晓凤,等.艾司氯胺酮复合丙泊酚在宫腔镜检查术中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(7): 706-708.
- [17] 张忠其,许亚菲,张艳静,等.丙泊酚复合小剂量艾司氯胺酮抑制胃镜置入反应的有效剂量. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(9): 949-952.
- [18] 杨晓春,谢咏秋,赵婉莹,等.不同配比依托咪酯-丙泊酚混合液在无痛胃镜中的应用比较. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(3): 246-249.
- [19] 陈洁娟,邹小华,陈佳,等.不同剂量阿芬太尼复合丙泊酚用于无痛胃镜检查的效果. *临床麻醉学杂志*, 2022, 38(1): 46-51.
- [20] 段怡,张欢,高翠荣,等.意识指数监测下瑞芬太尼或舒芬太尼复合丙泊酚在妇科短小手术中的比较. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(12): 1189-1192.

(收稿日期:2021-12-03)