· 临床经验 ·

靶控输注丙泊酚用于脊髓性肌萎缩症患儿鞘内注射诺西那生钠的麻醉效果

陈寿毅 黄庆 张俊杰 林献忠 林兰英

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是一种遗传和常染色体隐性运动神经元疾病,其特点是运动神经元存活(survival of motor neurons, SMN)蛋白功能缺陷,引起进行性肌无力和萎缩。SMA 在活产婴儿中的发生率是 1/10 000~1/6 000,人群携带率达 1/60~1/40^[1]。2016 年美国 FDA 批准了首个也是唯一一个治疗 SMA 的药物诺西那生钠(Nusinersen)^[2]。2019 年诺西那生钠在中国上市,成为中国首个特效治疗 SMA 的药物。诺西那生钠单价昂贵,且需要反复鞘内注射,治疗周期长。2021 年诺西那生钠被中国国家医保局正式纳入医保,且单价大幅度下降,更多的中国 SMA 患者得到治疗机会。目前,国内已有 SMA 成人患者手术麻醉的报道^[3],但 SMA 患儿鞘内注射诺西那生钠治疗过程的麻醉管理研究较少。本研究观察 SMA 患儿丙泊酚静脉麻醉下行诺西那生钠鞘内注射治疗的效果,探讨小剂量靶控输注丙泊酚用于鞘内注射诺西那生钠治疗患儿的安全性,为临床麻醉提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(闽医大附一伦理研[2022]015 号),患儿家属签署知情同意书。选择 2022 年 1—4 月 SMA 患儿,年龄 3~10 岁,ASA I 或 II 级。所有患儿肝肾功能、生化指标无明显异常,无心肌梗死及脑血管意外病史,无穿刺部位感染等腰部穿刺禁忌证。排除标准:有镇静麻醉药物相关过敏史,SMA I 型,凝血功能异常,需要吸氧等呼吸支持,存在饱胃、肠梗阻与胃潴留。分批次按照治疗周期择期行静脉麻醉下诺西那生钠鞘内注射治疗(2 次/例)。

麻醉方法 患儿入麻醉准备室后,常规监测 MAP、ECG、HR、SpO₂、P_{ET}CO₂ 和 BIS,并且根据患儿精神状态即时进行意识评分。意识评分采用改良警觉/镇静(modified observer's assessment of alert, MOAA/S)评分标准(5 级,对正常语调的呼名反应迅速;4 级,对正常语调的呼名反应冷淡;3 级,仅对大声或反复呼名有反应;2 级,仅对轻度的摇推肩膀或头部有反应;1 级,对用力挤捏斜方肌有反应;0 级,对用力挤捏斜方肌无反应)。患儿意识评分≤1 级时为深度镇静,即判定为意识消失。患儿均靶控输注小剂量丙泊酚行麻醉诱导,使用 TCI 输液泵(BCP-100 型)Paedfusor 输注模式,首先将靶控

浓度设定为 2.0 μg/ml,待血浆浓度与效应室浓度达到平衡后,每隔 2 min 判断患儿意识,若患儿意识评分>1 级,则将靶控浓度递增 0.2 μg/ml,直至患儿意识消失,并记录此时的血浆靶浓度(C_p)。

根据预试验结果,仅将 MOAA/S 评分≤1 级时的丙泊酚 C_p 作为腰椎穿刺过程中的维持浓度,若麻醉深度难以保证患儿在穿刺过程中(特别是注射局麻药时)不发生体动,继续递增丙泊酚 C_p 至患儿意识评分为 0 级,并记录此时的 C_{pt} 值。调整患儿体位为侧卧、屈颈、屈髋、抱膝位后,开始行腰椎穿刺,腰椎穿刺前使用 2%利多卡因 1 ml,穿刺过程中以 C_{pt} 值维持麻醉。如果穿刺过程中患儿发生了体动,则将丙泊酚 C_p 递增 0.2 μg/ml。在开始鞘内注射诺西那生钠时,即停止靶控输注丙泊酚。整个穿刺过程患儿采用无创呼吸机面罩自主通气,若 SpO₂<90%,行面罩加压辅助通气。穿刺操作结束后,将患儿送恢复室观察 30 min,直至呼吸循环均稳定且意识完全清醒(MOAA/S 评分 5 级),送回病房,并持续监测 SpO₂。

观察指标 记录开始靶控输注丙泊酚时(T₁)、意识消失时(T₂)、置入腰穿针时(T₃)、停止靶控输注丙泊酚时(T₄)、苏醒时(T₅)的 HR、MAP、SpO₂、P_{ET}CO₂、BIS。记录镇静起效时间(从开始靶控输注丙泊酚至患儿意识消失的时间)、苏醒时间(从停止靶控输注丙泊酚至患儿 MOAA/S 评分 5 级的时间)、丙泊酚用量、C_p 值、C_{pt} 值。记录不良反应的发生情况,包括:呼吸抑制(SpO₂<90%)、心动过缓(HR<80 次/分)、穿刺过程中体动次数、鞘内注射药物时体动次数。于术后 6 h 随访操作医师、患儿家属对麻醉质量的满意度评分(满分 100 分),以及患儿术后嗜睡、恶心呕吐、发热、SpO₂<95%等并发症的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,重复测量数据采用重复测量方差分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究中 12 例患儿共计 24 人次在侧卧位进行穿刺,均顺利完成诺西那生钠鞘内注射(表 1)。丙泊酚镇静起效时间为(7.83±4.18)min,苏醒时间为(18.38±5.60)min。靶控输注丙泊酚期间患儿生命体征平稳(表 2)。丙泊酚 C_p 值为(2.29±0.36)μg/ml,C_{pt} 值为(2.54±0.46)μg/ml,丙泊酚用量为(79.90±25.10)mg。

有 2 例患儿在置入腰穿针时发生轻微体动,经递增丙泊酚靶控浓度后,在鞘内注射诺西那生钠时均未发生体动。此

DOI:10.12089/jca.2023.02.023

作者单位:350004 福州市,福建医科大学附属第一医院麻醉科
福建医科大学麻醉学研究所

通信作者:林兰英,Email:linlanying@163.com

表 1 患儿治疗前的一般情况

病例	性别	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	SMA 分型	SMN2 拷贝数	肌力情况
1	女	3	93	12.5	14.5	II	1	起身困难、进食速度慢
2	男	3	95	15.5	17.2	II	3	抬头不稳、无法翻身
3	男	4	96	11.8	12.8	II	2	俯卧位不能抬头、双下肢踢腿无力
4	女	5	95	13.0	14.4	II	3	无法抬头、抬臂、站立伴翻身困难
5	女	3	95	13.8	15.3	II	2	抬头不稳、无法翻身
6	男	7	110	15.0	12.4	II	-	抬头不稳、不能独立扶站
7	女	4	100	13.0	13.0	III	-	行走不稳、无法跑跳
8	女	4	104	13.4	12.4	III	-	行走不稳、无法跑跳
9	男	6	107	24.0	21.0	II	2	控头不稳、无法扶站、无法翻身
10	男	3	90	12.0	14.2	II	3	双下肢不能配合爬行
11	男	6	111	15.0	12.2	II	-	抬头不稳、双下肢踢腿无力
12	男	10	145	51.9	24.7	III	-	不能独站

表 2 鞘内注射治疗过程中患儿生命体征的变化($\bar{x}\pm s, n=24$)

指标	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
MAP(mmHg)	69.00±3.29	67.95±3.81	67.51±3.17	67.24±2.95	68.48±3.28
HR(次/分)	108.83±14.05	105.34±10.68	104.96±8.02	106.75±11.61	106.44±13.37
SpO ₂ (%)	96.39±1.84	95.77±2.03	94.81±2.62	95.27±2.05	96.19±1.92
P _{ET} CO ₂ (mmHg)	36.46±1.50	37.96±2.33	39.35±2.91	39.73±2.99	36.31±1.49
BIS	94.50±1.01	69.89±1.89	62.04±4.72	56.00±4.21	94.50±1.28

外,鞘内注射治疗过程中均未出现呼吸抑制和心动过缓。

患儿家属对麻醉质量的满意度评分为(92.3±2.9)分,操作医师对麻醉质量的满意度评分为(91.5±1.2)分。患儿在治疗后均无 SpO₂<95%、恶心呕吐、发热等并发症,有 1 例患儿术后发生嗜睡,嗜睡时间在 1 h 内,追问家属后得知患儿麻醉前一晚睡眠质量较差。

讨 论

诺西那生钠鞘内注射的治疗过程操作总时间需要 15~25 min,年龄较小的患儿多难以较好地配合,给操作造成困难,反复穿刺可能出现损伤、出血,尤其在鞘内注射诺西那生钠的 3~5 min,需要避免发生体动,否则可能出现鞘内注药不全,甚至治疗失败。不仅如此,诺西那生钠的鞘内注射治疗期较长,需要反复多次的鞘内注射。麻醉镇静可极大地减少患儿的焦虑恐惧、痛苦,提高腰穿的总体成功率^[4]。SMA 患儿由于肌肉无力等症状,可能出现呼吸功能不全、吞

咽功能障碍、反流和误吸等^[5],麻醉管理存在一定风险和难度,麻醉方式的选择更需要尽可能保证呼吸循环系统的稳定^[6]。丙泊酚是一种常用的静脉麻醉药物^[7],已有研究在 SMA II 型患儿鞘内注射时采用丙泊酚静脉麻醉^[8]。本研究采用小剂量递增靶控输注丙泊酚的麻醉方式,避免丙泊酚使用过量导致循环呼吸抑制、苏醒延迟等麻醉相关并发症,同时提供有效的镇静,以确保成功完成鞘内注射。在 Anderson 等^[9]研究中推荐小手术自主通气维持麻醉丙泊酚靶控输注目标浓度为 2.5~4.0 μg/ml,麻醉深度监测目标浓度下限为 2.0 μg/ml。因此,本研究将初始靶控输注浓度设定为 2.0 μg/ml,并根据患儿 MOAA/S 评分进行递增,直至患儿 MOAA/S 评分≤1 级。

本研究结果显示,当丙泊酚 C_p 分别递增至(2.28±0.25) μg/ml 和(2.49±0.37) μg/ml 时,可分别满足意识消失时和维持鞘内注射操作镇静的麻醉深度操作期间患儿生命体征平稳,提示经丙泊酚麻醉诱导后的生命体征与有刺激

操作时的生命体征无明显差异,患儿机体应激反应被抑制,麻醉深度足够。苏醒时各生命体征已恢复,提示本研究采用的递增丙泊酚靶控输注的麻醉方式是相对安全的。Zgleszewsk 等^[10]分别采取常规注射丙泊酚和戊巴比妥镇静麻醉下行患儿 CT 检查,从停止静脉注射丙泊酚至患儿意识清醒的苏醒时间分别为(34±17) min 和(100±31) min,而本研究在停止靶控输注丙泊酚(18.38±5.60) min 后,患儿就可苏醒,说明采取丙泊酚靶控输注的麻醉方式,一方面既可达到起效时间短、麻醉诱导迅速的目的,另一方面又可达到苏醒时间短、苏醒迅速的目的。

Bielsky 等^[8]在 8 例 SMA II 型患儿 64 次鞘内注射中采用丙泊酚静脉麻醉,无一例麻醉相关并发症。本研究在术后 6 h 患儿随访中,均未出现恶心、呕吐、发热、呼吸抑制等并发症,仅有 1 例出现短时的嗜睡,且可能由于治疗前一晚睡眠不足所致,说明靶控输注丙泊酚的术后麻醉相关并发症的发生率较低,患儿术后是安全的。

本研究存在一定的局限性:(1)样本量较小且局限于目前就诊的 SMA II、III 型 3~10 岁患儿,因此本研究中丙泊酚靶控浓度不一定适用其他分型、年龄段的 SMA 患儿。(2)本研究 12 例患儿均做了 2 次穿刺,存在重复镇静麻醉,而重复麻醉是否影响本研究结果有待后续研究。(3)在既往的患儿镇静深度的指标中,BIS 为镇静/镇痛深度提供了有用的监测指导^[11],但是否具有可靠的相关性仍存在争议,因此本研究没有根据 BIS 来调整丙泊酚血药浓度,未来后续的研究可关注最适丙泊酚靶控血药浓度与 BIS 的相关性等。

综上所述,靶控输注丙泊酚静脉麻醉用于患儿鞘内注射诺西那生钠治疗相对安全可行,具有快速和可预测的麻醉深度、稳定的呼吸循环、平稳的苏醒以及较低的术中术后并发症发生率等优点。

参 考 文 献

- [1] Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(7): 1608-1616.
- [2] Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1; recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(2): 103-115.
- [3] 邱瑾,李琴琴,梁艳,等.脊髓性肌萎缩 III 型患者的剖宫产麻醉 1 例. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40(6): 559-561.
- [4] Angheliescu DL, Burgoyne LL, Faughnan LG, et al. Prospective randomized crossover evaluation of three anesthetic regimens for painful procedures in children with cancer. *J Pediatr*, 2013, 162(1): 137-141.
- [5] Graham RJ, Athiraman U, Laubach AE, et al. Anesthesia and perioperative medical management of children with spinal muscular atrophy. *Paediatr Anaesth*, 2009, 19(11): 1054-1063.
- [6] 黄佳佳,黄悦.脊髓性肌萎缩小儿的麻醉管理. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(5): 510-514.
- [7] Sury MR, Smith JH. Deep sedation and minimal anesthesia. *Paediatr Anaesth*, 2008, 18(1): 18-24.
- [8] Bielsky AR, Fuhr PG, Parsons JA, et al. A retrospective cohort study of children with spinal muscular atrophy type 2 receiving anesthesia for intrathecal administration of nusinersen. *Paediatr Anaesth*, 2018, 28(12): 1105-1108.
- [9] Anderson BJ, Bagshaw O. Practicalities of total intravenous anesthesia and target-controlled infusion in children. *Anesthesiology*, 2019, 131(1): 164-185.
- [10] Zgleszewski SE, Zurakowski D, Fontaine PJ, et al. Is propofol a safe alternative to pentobarbital for sedation during pediatric diagnostic CT. *Radiology*, 2008, 247(2): 528-534.
- [11] Tschiedel E, Müller O, Schara U, et al. Sedation monitoring during open muscle biopsy in children by comfort score and bispectral index - a prospective analysis. *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(3): 265-271.

(收稿日期:2022-07-11)

[1] Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, et al. Newborn and carrier