

复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流术的半数有效剂量

王静 李荣华 祝平 蔡靓羽 尹卫娟

【摘要】 目的 探讨复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流术的半数有效剂量(ED₅₀)。方法 选择择期行无痛人流术患者 23 例,年龄 22~40 岁, BMI 20~30 kg/m², ASA I 或 II 级。麻醉诱导前静脉推注羟考酮 0.08 mg/kg, 环泊酚剂量采用序贯法。第 1 例患者环泊酚剂量为 0.6 mg/kg, 阳性反应定义为术中发生体动反应, 若出现阳性反应则升高一个剂量等级, 相邻剂量相差为 0.05 mg/kg, 若出现阴性反应则降低一个剂量等级, 直至出现第 7 个拐点终止研究。计算复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流术的 ED₅₀ 和 95% 有效剂量(ED₉₅) 及其 95% 可信区间(CI)。根据术中是否发生体动将患者分为两组: 阳性组和阴性组。记录睫毛反射消失时间、手术时间、苏醒时间。记录术中恶心、呕吐、注射痛、呼吸抑制、过敏的发生情况。**结果** 复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流术的 ED₅₀ 为 0.469 mg/kg (95% CI 0.453~0.486 mg/kg), ED₉₅ 为 0.542 mg/kg (95% CI 0.519~0.583 mg/kg)。与阴性组比较, 阳性组苏醒时间明显延长 ($P < 0.05$)。两组无一例出现恶心、呕吐、注射痛、呼吸抑制、过敏等不良反应。**结论** 复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流术的 ED₅₀ 为 0.469 mg/kg (95% CI 0.453~0.486 mg/kg), ED₉₅ 为 0.542 mg/kg (95% CI 0.519~0.583 mg/kg)。

【关键词】 环泊酚; 羟考酮; 无痛人流术; 序贯法; 半数有效剂量

Median effective dose of ciprofol combined with oxycodone in painless abortion surgery WANG Jing, LI Ronghua, ZHU Ping, CAI Liangyu, YIN Weijuan. Department of Anesthesiology, Wuxi Hospital of traditional Chinese Medicine, Wuxi 214000, China
Corresponding author: YIN Weijuan, Email: ywjmzk@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the median effective dose (ED₅₀) of ciprofol when combined with oxycodone on painless abortion. **Methods** Twenty-three patients who underwent painless abortion surgery on a scheduled basis were selected, aged 22–40 years, BMI 20–30 kg/m², ASA physical status I or II. Before anesthesia induction, 0.08 mg/kg of oxycodone was injected intravenously, and the dose of ciprofol was adopted sequential. In the first patient, the dose of ciprofol was 0.6 mg/kg. The positive reaction of painless abortion is defined as a body movement reaction that occurs during the surgical process. If there was a positive reaction, the dose level was increased by one level, and if there was a negative reaction, the dose level was reduced by one level. The difference between adjacent doses was 0.05 mg/kg, the study was terminated until 7 inflection points were found. The ED₅₀, 95% effective dose (ED₉₅) and corresponding 95% confidence interval (CI) of ciprofol combined with oxycodone on painless induced abortion were calculated. The patients were divided into two groups based on whether there was body movement during surgery: positive group and negative group. The time of disappearance of eyelash reflex, end of surgery, awakening time were recorded. The occurrence of intraoperative nausea, vomiting, injection pain, respiratory inhibition, and allergy were recorded. **Results** The ED₅₀ of ciprofol for painless abortion was 0.469 mg/kg (95% CI 0.453–0.486 mg/kg), and the ED₉₅ was 0.542 mg/kg (95% CI 0.519–0.583 mg/kg). Compared with negative group, the awakening time of the positive group was significantly prolonged. No adverse reactions such as nausea, vomiting, injection pain, respiratory inhibition, or allergies occurred in either group of patients. **Conclusion** When combined with oxycodone, the ED₅₀ of ciprofol for painless abortion is 0.469 mg/kg (95% CI 0.453–0.486 mg/kg), and the ED₉₅ of ciprofol for painless abortion is 0.542 mg/kg (95% CI 0.519–0.583 mg/kg).

【Key words】 Ciprofol; Oxycodone; Painless induced abortion; Sequential; Median effective dose

DOI:10.12089/jca.2023.10.010

基金项目:江苏省中医药管理局科技项目(MS2022057)

作者单位:214000 无锡市中医医院麻醉科

通信作者:尹卫娟,Email: ywjmzk@126.com

无痛人流手术需要在较短的时间内给予患者充分镇静和有效镇痛,清醒状态下的患者会有明显的不适感^[1]。环泊酚作为一种新型静脉麻醉镇静药,与丙泊酚属同一类药物,作用于 γ -氨基丁酸 A 型(γ -aminobutyric acid-type A receptor, GABA_A)受体,其效价是丙泊酚的 4~5 倍,具有起效快、苏醒迅速的特点^[2]。环泊酚对呼吸及血流动力学的影响更小,注射痛发生率更低,尤其适合在无痛人流手术中使用。羟考酮 μ 受体作用弱,主要作用于 κ 受体,相较于舒芬太尼呼吸循环抑制小,生物利用度高,抑制内脏痛效果好^[3],是无痛人流手术的常规镇痛药。本研究采用序贯法探讨复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流手术的半数有效剂量(median effective dose, ED₅₀)、95%有效剂量(95% effective dose, ED₉₅),以期临床用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(LW2022041801),患者或家属签署知情同意书。选择 2022 年 2—6 月择期行无痛人流手术的患者,年龄 22~40 岁, BMI 20~30 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:哮喘急性期、感冒发作期、呼吸道感染等,精神疾病,呼吸道梗阻或循环系统疾病等麻醉禁忌证,麻醉药过敏,酗酒、吸毒、长期使用阿片类药物或羟考酮成瘾,不适合静脉麻醉的其他情况。剔除标准:术中出现难以立即纠正的低血压、心动过缓,手术时间超过 5 min。

麻醉方法 术前禁饮 4 h、禁食 6 h,入室后开放外周静脉通路,静脉滴注 5%葡萄糖氯化钠 250 ml。常规心电监护,鼻导管吸氧,氧流量 2 L/min,备好简易呼吸器、口咽通气道、喉镜及气管插管包等抢救设备。静脉匀速推注羟考酮 0.08 mg/kg(批号:J20180002),推注时间 30 s。随后静脉匀速推注环泊酚(批号:H20200013),推注时间 30 s。注药后观察患者改良警觉/镇静(modified observer's assessment of alertness/sedation scale, MOAA/S)评分,当 MOAA/S 评分 ≤ 3 分(睫毛反射消失)后开始手术。术中若 SpO₂<95%,托下颌打开呼吸道,若不能缓解则放置口咽通气道或用简易呼吸器加压供氧并做好气管插管准备;若 HR<45 次/分,则静脉推注阿托品 0.5 mg;若 SBP 下降幅度大于基础值的 20%,则静脉推注麻黄碱 5 mg。MOAA/S 评分标准:5 分,对正常语调的呼名反应迅速;4 分,对正常语调的呼名反应冷淡;3 分,仅对大声或反复呼名有反应;2 分,仅对轻

度的摇推肩膀或头部有反应;1 分,对轻度推摇无反应;0 分,对挤捏斜方肌无反应。麻醉有效标准:MOAA/S 评分 ≤ 3 分(睫毛反射消失),术中无皱眉、流泪、言语、体动等反应。

Dixon 序贯法 本研究环泊酚初始剂量为 0.6 mg/kg,相邻剂量差值为 0.05 mg/kg,若出现阳性反应则下一例环泊酚剂量增加 0.05 mg/kg,若出现阴性反应则下一例环泊酚剂量减少 0.05 mg/kg。阳性反应标准:术中出现体动反应。若出现阳性反应酌量静脉追加环泊酚 0.2 mg/kg 保证手术顺利完成,直至出现第 7 个阴性反应-阳性反应拐点终止研究。根据术中是否发生体动将患者分为两组:阳性组和阴性组。

观察指标 记录睫毛反射消失时间、手术时间、苏醒时间。记录入室时、注药后 1 min、注药后 5 min 的 HR、SBP、DBP、SpO₂。记录术中恶心、呕吐、注射痛、呼吸抑制、过敏的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用重复测量数据的方差分析;非正态分布计量资料以中位数(*M*)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Probit 回归法计算环泊酚复合羟考酮用于无痛人流手术的 ED₅₀、ED₉₅及 95%可信区间(confidence interval, CI)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者 23 例,阳性组 10 例,阴性组 13 例。两组患者年龄、BMI、ASA 分级、睫毛反射消失时间和手术时间差异无统计学意义,与阴性组比较,阳性组苏醒时间明显延长(*P*<0.05)(表 1)。

入室时、注药后 1、5 min 时两组 HR、SBP、DBP、SpO₂ 差异无统计学意义(表 2)。

复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流手术的 ED₅₀为 0.469 mg/kg(95%CI 0.453~0.486 mg/kg), ED₉₅为 0.542 mg/kg(95%CI 0.519~0.583 mg/kg)(图 1),复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流手术的量-效关系见图 2。

阴性组静注环泊酚后上胸部出现斑片状红斑 1 例,2 min 后自行缓解,手术结束后完全好转。阳性组在扩宫颈时出现 HR<45 次/分 1 例,静脉推注阿托品 0.5 mg 后好转。所有患者无一例出现恶心、呕

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA I/II 级 (例)	睫毛反射消失时间 (s)	手术时间 (s)	苏醒时间 (s)
阳性组	10	30.5±5.1	22.3±3.4	6/4	86.6±3.8	238.0±26.8	122.3±13.6
阴性组	13	32.1±4.8	24.2±3.1	7/6	84.5±4.2	246.0±22.8	88.8±21.6

表 2 两组患者不同时点 HR、SBP、DBP 和 SpO₂ 的比较

指标	组别	例数	入室时	注药后 1 min	注药后 5 min
HR(次/分)	阳性组	10	73.3±5.5	72.1±4.6	74.3±5.8
	阴性组	13	73.5±5.1	72.3±4.8	75.5±5.1
SBP(mmHg)	阳性组	10	112.3±7.1	110.2±7.1	113.1±6.9
	阴性组	13	110.6±8.2	109.6±8.2	111.6±7.8
DBP(mmHg)	阳性组	10	70.2±4.2	68.2±4.2	72.2±3.9
	阴性组	13	72.5±5.1	70.2±4.6	73.8±6.1
SpO ₂ (%)	阳性组	10	99(98~100)	98(98~99)	99(98~100)
	阴性组	13	99(99~100)	97(97~99)	99(99~100)

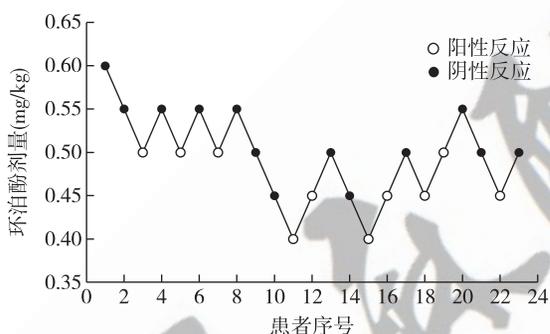


图 1 复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流术的序贯图

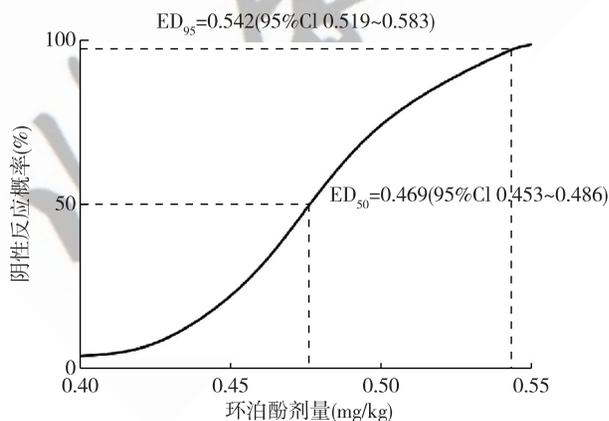


图 2 复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流术的量-效关系图

吐、注射痛、呼吸抑制、过敏等不良反应。

讨论

无痛人流术的麻醉选择应首先考虑起效迅速、代谢快,对血流影响小的药物,丙泊酚静脉镇静复合阿片类或非甾体类药物镇痛是目前无痛人流术应用较为广泛的麻醉方案^[4]。丙泊酚对呼吸循环呈现剂量依赖性的抑制作用^[5],阿片类药物有呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应,常会加重丙泊酚的呼吸抑制。环泊酚具有效价高、起效迅速、恢复快、注射痛少的特点^[2],目前可用于门诊手术和检查的麻醉诱导和维持。羟考酮通过作用于 μ 受体和 κ 受体发挥镇痛作用,属于双阿片受体激动药,起效快,镇痛作用无封顶效应^[6-7]。 κ 受体主要分布于平滑肌,因此羟考酮内脏镇痛作用更显著,适合人工流产术中子宫纤维收缩痛的镇痛。姚飞等^[3]研究表明,静脉使用羟考酮 0.08 mg/kg 完全能满足人工流产术的镇痛,并且能够调节情绪反应抗焦虑。因此本研究拟测定复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流术的 ED₅₀ 以及观察麻醉效果。

序贯法^[8]是研究量-效关系最经典的方法之一,序贯法分为等差法和等比法^[9],本研究采用等差药物剂量梯度法,取点均匀配药方便,便于通过

概率回归法观察 ED_{50} 。本研究结果显示,复合羟考酮时环泊酚用于无痛人流术的麻醉时 ED_{50} 为 0.469 mg/kg (95%CI $0.453 \sim 0.486 \text{ mg/kg}$), ED_{95} 为 0.542 mg/kg (95%CI $0.519 \sim 0.583 \text{ mg/kg}$)。预试验中环泊酚 0.6 mg/kg 能满足无痛人流术的镇静需求,而 Nair 等^[10]研究表明环泊酚 0.4 mg/kg 可成功用于胃镜及结肠镜的检查,可能是因为无痛人流术中扩宫操作及宫内负压吸引刺激大,故剂量稍大。

本研究中术中出现体动反应的患者苏醒时间明显延长,可能是因为出现体动反应时追加环泊酚 0.02 mg/kg ,故苏醒延迟。与入室前比较,注药后 1.5 min 两组 HR、SBP、DBP、 SpO_2 变化不明显,这与贾畅^[11]等研究结果一致,表明环泊酚复合羟考酮用于无痛人流术呼吸循环稳定。一例患者在扩宫时 $HR < 45$ 次/分,可能与迷走神经反射有关。所有患者无一例发生注射痛,可能与环泊酚效价高而水相中乳剂浓度降低有关^[12]。Teng 等^[13]研究表明,环泊酚诱导后偶有四肢肌颤的不良反应发生,可能与中枢神经系统 $GABA_A$ 受体抑制有关,但本研究中并未观察到此现象。

本研究仍存在不足之处。首先,本研究为小样本单中心初步临床观察性研究,后续仍需大样本、多中心、前瞻性的临床研究支持验证。其次,本研究研究对象单一,未纳入情况复杂的患者。最后,本研究仅探讨环泊酚复合羟考酮的用药效果,复合其他药物用于无痛人流术所需剂量及其效果仍需进一步探讨。

综上所述,复合羟考酮时环泊酚的 ED_{50} 为 0.469 mg/kg (95%CI $0.453 \sim 0.486 \text{ mg/kg}$), ED_{95} 为 0.542 mg/kg (95%CI $0.519 \sim 0.583 \text{ mg/kg}$)。

参 考 文 献

[1] 苏冠男,王凯利,董铁立,等. 纳布啡与舒芬太尼无痛人流

流产术的麻醉效果比较. 临床研究, 2022, 30(7): 38-40.

- [2] “环泊酚临床应用指导意见”专家小组. 环泊酚临床应用指导意见. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(2): 129-132.
- [3] 姚飞, 朱爱兵, 许少军, 等. 不同剂量羟考酮对无痛人流术后宫缩痛和情绪量值的影响. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(1): 12-16.
- [4] Chen L, Zhou Y, Cai Y, et al. The ED_{95} of nalbuphine in outpatient-induced abortion compared to equivalent sufentanil. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 123(2): 202-206.
- [5] Sahinovic MM, Struys M, Absalom AR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(12): 1539-1558.
- [6] 许幸, 吴新民, 薛张纲, 等. 盐酸羟考酮注射液用于全麻患者术后镇痛的有效性和安全性: 前瞻性、随机、盲法、多中心、阳性对照临床研究. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(3): 269-274.
- [7] 徐建国. 盐酸羟考酮的药理学和临床应用. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(5): 511-513.
- [8] WJ Dixon. The up-and-down method for small samples. J Am Stat Assoc, 2006, 312: 967-978.
- [9] Tang L, Ye C, Wang N, et al. The median effective doses of propofol combined with two different doses of nalbuphine for adult patients during painless gastroscopy. Front Pharmacol, 2022, 13: 1014486.
- [10] Nair A, Seelam S. Ciprofol-a game changing intravenous anesthetic or another experimental drug. Saudi J Anaesth, 2022, 16(2): 258-259.
- [11] 贾畅, 曹惠鹏, 孙莹杰, 等. 丙泊酚与环泊酚分别复合羟考酮对无痛人流术麻醉效果的随机对照研究. 实用药物与临床, 2022, 25(11): 1012-1015.
- [12] Chen BZ, Yin XY, Jiang LH, et al. The efficacy and safety of ciprofol use for the induction of general anesthesia in patients undergoing gynecological surgery: a prospective randomized controlled study. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 245.
- [13] Teng Y, Ou M, Wang X, et al. Efficacy and safety of ciprofol for the sedation/anesthesia in patients undergoing colonoscopy: phase IIa and IIb multi-center clinical trials. Eur J Pharm Sci, 2021, 164: 105904.

(收稿日期:2022-12-30)