

· 临床研究 ·

复合环泊酚麻醉诱导时舒芬太尼抑制老年患者
气管插管心血管反应的半数有效效应室浓度

梅凤美 赵金兵 金晶星 陆军 曾琼

【摘要】 目的 探讨并比较复合丙泊酚或环泊酚诱导时舒芬太尼抑制老年患者气管插管心血管反应的半数有效效应室浓度 (CE_{50})。**方法** 选择择期行气管插管全麻颅内血运重建术的老年患者 66 例,男 32 例,女 34 例,年龄 ≥ 65 岁, BMI $20 \sim 30 \text{ kg/m}^2$ 。将患者随机分为两组:丙泊酚组(P 组)和环泊酚组(C 组),每组 33 例。两组首例患者靶控输注舒芬太尼 0.30 ng/ml ,达到效应室浓度后根据分组分别缓慢静脉注射丙泊酚 1.5 mg/kg 或环泊酚 0.30 mg/kg ,待患者意识消失且 $BIS \leq 60$,给予罗库溴铵 0.60 mg/kg ,肌松完全 TOF 为 0 后行气管插管。气管插管心血管阳性反应为气管插管后 2 min 内 HR 或 SBP 升高幅度超过基础值的 20%。舒芬太尼的靶浓度由序贯法确定,相邻浓度梯度比为 1:1.2。根据气管插管反应,上调或下降一个浓度梯度,直至第 7 个阳性反应-阴性反应交叉点时结束试验。记录麻醉诱导前(T_0)、气管插管前(T_1)、气管插管后 1 min(T_2)、气管插管后 3 min(T_3)和气管插管后 5 min(T_4)的 HR、SBP、DBP 和 BIS。采用 Dixon-Mood 半数有效量序贯法计算公式计算 CE_{50} 及其 95% 可信区间(CI)。**结果** 与 P 组比较,C 组 T_1 时 SBP 明显升高; T_2-T_4 时 BIS 明显降低($P < 0.05$)。P 组和 C 组舒芬太尼抑制气管插管心血管反应的 CE_{50} 分别为 0.253 ng/ml (95% CI $0.215 \sim 0.297 \text{ ng/ml}$) 和 0.241 ng/ml (95% CI $0.209 \sim 0.279 \text{ ng/ml}$),两组 CE_{50} 差异无统计学意义。**结论** 麻醉诱导复合丙泊酚 1.5 mg/kg 时舒芬太尼抑制老年患者气管插管心血管反应的 CE_{50} 为 0.253 ng/ml (95% CI $0.215 \sim 0.297 \text{ ng/ml}$),复合环泊酚 0.30 mg/kg 时舒芬太尼抑制老年患者气管插管心血管反应的 CE_{50} 为 0.241 ng/ml (95% CI $0.209 \sim 0.279 \text{ ng/ml}$)。

【关键词】 半数有效浓度;舒芬太尼;环泊酚;气管插管;老年

Median effect-site concentration of sufentanil combined with ciprofol blunting cardiovascular responses to tracheal intubation in elderly patients MEI Fengmei, ZHAO Jinbing, JIN Jingxing, LU Jun, ZENG Qiong. Department of Anesthesiology, Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: ZENG Qiong, Email: zengqiong@njmu@163.com

【Abstract】 Objective To investigate and compare the median effect-site concentration (CE_{50}) of sufentanil combined with propofol or ciprofol blunting cardiovascular responses to tracheal intubation in elderly patients. **Methods** Sixty-six elderly patients were selected for extracranial-intracranial cerebral revascularization for general anesthesia with tracheal intubation, 32 males and 34 females, aged ≥ 65 years, BMI $20 \sim 30 \text{ kg/m}^2$. Patients were randomly divided into two groups: 1.5 mg/kg propofol group (group P) and 0.3 mg/kg ciprofol group (group C), 33 patients in each group. Sufentanil was target controlled infused with the initial dose of $0.30 \mu\text{g/kg}$, then propofol 1.5 mg/kg or ciprofol 0.30 mg/kg injected slowly after reaching the effect-site concentration. After the loss of consciousness and BIS score less than or equal to sixty, rocuronium 0.60 mg/kg was administrated, and underwent endotracheal intubation after the TOF value monitored by muscle relaxation drops to zero. Dixon's up and down sequential method was used to determined the target concentration of sufentanil. A positive response was defined as a 20% increase in HR or SBP exceeding the baseline within 2 minutes after tracheal intubation, otherwise, it was considered a negative response. According to the Dixon's sequential method, the ratio of adjacent dosed was 1.2 and if the patient had a positive response, the dose of next patient was moved up one gradient, otherwise, the dose would be reduced. The trail was terminated when the seventh crossover point was observed. When a positive response turned to a negative response, it was called a crossover point. HR, SBP, DBP and BIS were recor-

DOI:10.12089/jca.2024.11.008

基金项目:江苏省卫生健康委医学科科研项目(M2023223);南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK22136)

作者单位:210029 南京医科大学附属脑科医院麻醉科(梅凤美、金晶星、陆军、曾琼),脑血管救治中心(赵金兵)

通信作者:曾琼,Email: zengqiong@njmu@163.com

ded before induction of anesthesia (T_0), before tracheal intubation (T_1), 1 minutes after tracheal intubation (T_2), 3 minutes after tracheal intubation (T_3) and 5 minutes after tracheal intubation (T_4). Dixon-Mood's half effective quantity sequential calculation formula was used to calculate the Ce_{50} and 95% confidence interval (CI). **Results** Compared with group P, SBP was significantly increased at T_1 , BIS was significantly decreased at T_2 - T_4 in group C ($P < 0.05$). The Ce_{50} and 95% CI of sufentanil inhibiting cardiovascular response to tracheal intubation were 0.253 ng/ml (95% CI 0.215-0.297 ng/ml) in group P and 0.241 ng/ml (95% CI 0.209-0.279 ng/ml) in group C. There was no significant difference in Ce_{50} between the two groups. **Conclusion** When combined with propofol 1.5 mg/kg during anesthesia induction, the Ce_{50} of sufentanil inhibiting cardiovascular response to tracheal intubation in elderly patients was 0.253 ng/ml (95% CI 0.215-0.297 ng/ml). While combined with ciprofol 0.30 mg/kg, Ce_{50} of sufentanil was 0.241 ng/ml (95% CI 0.209-0.279 ng/ml).

【Key words】 Median effect-site concentration; Sufentanil; Ciprofol; Tracheal intubation; Aged

近年施行神经外科手术的老年患者趋多,围术期麻醉管理目标是维持大脑氧供需平衡,避免颅内压骤然增高和脑灌注压剧烈下降。老年患者大多数对麻醉的耐受力下降,需要优化麻醉诱导方案,维持诱导后血流动力学的稳定性,并抑制气管插管引起的应激反应。舒芬太尼镇痛作用强,能有效抑制气管插管所致的心血管反应^[1],且循环稳定,安全阈宽^[2],可安全应用于老年患者的麻醉诱导中^[3]。临床上常用丙泊酚联合阿片类药物进行麻醉诱导,环泊酚是新型镇静药,起效快、效价强、循环稳定、气管插管反应和注射痛少^[4]。环泊酚复合舒芬太尼应用于麻醉诱导安全、有效且耐受性良好,已用于老年患者的麻醉中^[5-6]。本研究比较复合丙泊酚或环泊酚时舒芬太尼应用于老年患者麻醉诱导时抑制气管插管心血管反应的半数有效效应室浓度(median effect-site concentration, Ce_{50})。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会审批(2022-KY121-01),患者或家属签署知情同意书。选择择期全麻下行颅内、外血运重建术的老年患者,性别不限,年龄 ≥ 65 岁,BMI 20~30 kg/m²。排除标准:术前 SBP ≥ 160 mmHg, DBP ≥ 110 mmHg, HR ≥ 110 次/分,困难气道,对研究药物过敏,严重心肺疾病,无法有效沟通者。剔除标准:一次插管不成功或气管插管时间超过 30 s。将患者随机分为两组:丙泊酚组(P组)和环泊酚组(C组)。

麻醉方法 患者术前常规禁食 8 h,禁水 6 h。入室后予面罩吸氧;常规监测 ECG、血压和 SpO₂;使用脑电双频指数监护仪监测 BIS 值;选择拇内收肌连接肌松监测仪进行肌松监测。开放静脉通路,麻醉诱导前输注复方电解质注射液 5 ml/kg;局麻下行桡动脉穿刺实时监测动态血压。选择合适型号的气管导管,并在气管导管前端均匀涂抹润滑凝胶。

参考成年患者的浓度^[7],本研究纳入的是老年患者结合预试验设定两组舒芬太尼初始目标靶控效应室浓度为 0.30 ng/ml。麻醉诱导时先靶控输注舒芬太尼,待达到预设靶浓度后缓慢匀速静注(至少 30 s)丙泊酚 1.5 mg/kg(P组)或环泊酚 0.30 mg/kg(C组),患者意识消失且 BIS ≤ 60 后,给予罗库溴铵 0.60 mg/kg,至肌松监测 TOF 为 0 时行可视喉镜下气管插管,插管成功后机械通气。整个麻醉诱导过程中密切观察患者反应并根据需要及时行人工辅助吸氧。按序贯法原则确定下一例的浓度:若上一例患者气管插管反应呈阳性,则提高 1 个浓度梯度,否则降低 1 个浓度梯度,各相邻浓度之间的梯度比为 1:1.2^[8]。首次出现阳性反应和阴性反应交叉点作为试验起始点,当出现第 7 个交叉点,终止试验。气管插管心血管反应的阳性标准为气管插管后 2 min 内 HR 或 SBP 升高幅度超过基础值 20%。如气管插管反应阳性,静注丙泊酚、环泊酚或舒芬太尼补救。

观察指标 记录麻醉诱导前(T_0)、气管插管前(T_1)、气管插管后 1 min(T_2)、气管插管后 3 min(T_3)和 5 min(T_4)的 HR、SBP、DBP 和 BIS。记录诱导期不良反应如低血压、心动过缓、低氧血症、注射痛等的发生情况。采用 Dixon-Mood 半数有效量序贯法计算公式计算 Ce_{50} 及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。

统计分析 采用 SPSS 22.0 进行统计学分析,应用 Graphpad Prism 8 作图。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方差分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。根据 Dixon-Mood^[8]法计算公式计算舒芬太尼的 Ce_{50} 及其 95%CI,两组间 Ce_{50} 的比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究 P 组入选 35 例,在诱导过程中发生低血压 1 例,心动过缓 1 例,经处理后剔除。第 2 例患者开始有阳性反应,取第 1 例患者开始入组,至第 33 例时出现第 7 个交叉点,共 33 例患者纳入分析。C 组入选 35 例,在诱导过程中发生低血压 1 例,经处理后剔除出本研究。第 3 例患者开始出现阳性反应,取第 2 例患者入组,在第 34 例患者时出现第 7 个交叉点试验结束,最终纳入患者 33 例进行序贯分析。两组患者性别、年龄、体重、BMI、ASA 分级差异无统计学意义(表 1)。

与 T_0 时比较, T_2 时两组 HR 明显增快 ($P < 0.05$); T_1 时 P 组 SBP 和 DBP 明显降低, T_2 时明显升高, T_1 时 C 组 SBP 明显降低, T_2 时明显升高, T_1 时 DBP 明显下降 ($P < 0.05$); T_1 — T_4 时两组 BIS 明显降低 ($P < 0.05$)。与 P 组比较, T_1 时 C 组 SBP 明显升高; T_2 — T_4 时 BIS 明显降低 ($P < 0.05$)。麻醉诱导后两组均未发生心动过缓、低氧血症等不良反应。

采用 Dixon-Mood 法计算 Ce_{50} 及其 95% CI。P

组舒芬太尼抑制气管插管心血管反应的 Ce_{50} 为 0.253 ng/ml (95% CI $0.215 \sim 0.297 \text{ ng/ml}$); C 组的 Ce_{50} 为 0.241 ng/ml (95% CI $0.209 \sim 0.279 \text{ ng/ml}$) (图 1—2)。两组 Ce_{50} 差异无统计学意义。

讨 论

气管插管时交感神经兴奋,使心肌耗氧剧增,老年患者心脏储备功能和代偿能力下降,严重的心血管反应可致不良事件的发生。麻醉诱导时阿片类药物与镇静药联合应用,可有效抑制气管插管的心血管反应。单次静脉注射药物导致瞬时血药浓度过高,靶控输注更可控,使麻醉诱导更精确、平稳^[9]。舒芬太尼靶控输注能提供稳定的镇痛水平且心血管功能稳定^[10],对老年患者麻醉诱导应激反应的抑制作用强^[11]。老年患者应选择对循环影响较小的镇静药物,环泊酚在老年患者麻醉诱导中能有效镇静,低血压发生率较低,对呼吸循环抑制更小^[12]。如给予丙泊酚应该分次、小量、缓慢静脉注射或分级靶控输注^[13]。本研究环泊酚采用说明书推荐的缓慢静脉注射,丙泊酚亦采用缓慢静脉注射

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 II/Ⅲ级 (例)
P 组	33	15/18	69.5±5.0	65.8±9.7	24.4±2.9	27/6
C 组	33	17/16	70.3±4.5	67.3±7.8	25.2±2.8	28/5

表 2 两组患者不同时点 HR、SBP、DBP 和 BIS 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
HR (次/分)	P 组	33	75.0±10.8	73.2±10.1	93.1±16.0 ^a	80.3±8.6	72.8±6.2
	C 组	33	74.2±11.3	72.6±10.5	89.3±13.0 ^a	81.9±9.7	74.6±9.2
SBP (mmHg)	P 组	33	142.3±14.8	121.3±16.7 ^a	159.8±13.8 ^a	145.4±8.2	133.4±8.4
	C 组	33	140.1±11.0	131.0±9.5 ^{ab}	157.6±14.9 ^a	147.0±8.3	136.6±7.8
DBP (mmHg)	P 组	33	83.0±10.0	70.9±9.6 ^a	90.9±11.4 ^a	84.6±7.4	79.5±6.1
	C 组	33	82.6±9.9	72.0±10.0 ^a	86.9±14.8	82.5±11.7	77.6±9.1
BIS	P 组	33	93.8±3.3	55.2±3.4 ^a	58.9±4.2 ^a	55.4±3.0 ^a	54.8±3.9 ^a
	C 组	33	94.3±2.8	53.3±7.6 ^a	48.5±5.4 ^{ab}	47.6±5.4 ^{ab}	46.9±7.3 ^{ab}

注:与 T_0 比较, ^a $P < 0.05$;与 P 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

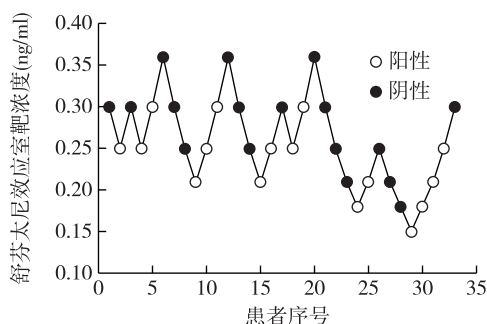


图 1 P 组舒芬太尼抑制气管插管反应的序贯图

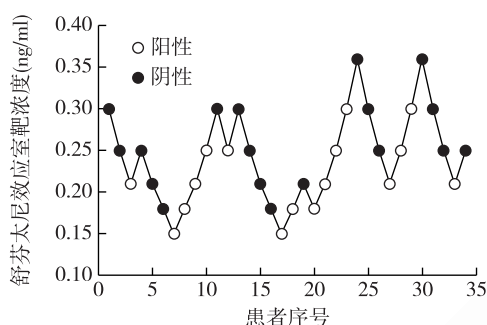


图 2 C 组舒芬太尼抑制气管插管反应的序贯图

的方式以统一用药途径,便于比较。麻醉诱导后两组各 1 例低血压,予以剔除。丙泊酚诱导剂量与诱导后低血压有相关性^[14]。本研究中丙泊酚的剂量尚小,符合美国 FDA 推荐的老年患者诱导剂量范围^[14]。两组在麻醉诱导后均能较快达到适宜的镇静深度,插管后 BIS 值无明显波动,环泊酚组 BIS 值低于丙泊酚组,这与环泊酚的强效镇静有关。

药物半数有效量反映药物作用强度的大小,测定这一剂量对临床用药提供一定的指导作用。序贯法已广泛应用于测定药物的半数有效量^[8]。本研究采用 Dixon 序贯法测定,设置等比药物浓度梯度为 1:1.2,避免设置过大时导致结果误差较大,或设置过小时所需样本量增加的问题。因交叉点大于 6 个时对结果的影响很小^[15],本研究取 7 个交叉点终止试验。既往有多项有关复合丙泊酚麻醉诱导时 TCI 舒芬太尼的半数有效浓度的研究^[7,16-17],年龄、复合用药情况以及插管时的刺激强度均可影响研究结果。复合利多卡因、右美托咪定、咪达唑仑等进行麻醉诱导能加强抑制气管插管反应。年龄可影响阿片类药物的药代动力学和药效动力学,而药效动力学差异是老年患者需要量降低的主要原因^[18]。另外气管导管置入时难易程度亦会影响应激反应。本研究中气管插管使用可视喉镜,且气管导管表面涂抹润滑凝胶,可在一定程

度上减轻咽喉和气管内感受器受机械刺激所致的心血管反应。

老年人高血压较多,经有效治疗后麻醉诱导期血流动力学波动与血压正常患者无明显差异^[19],本研究将正规治疗的高血压患者也纳入其中,因而入室后基础血压略高。老年患者血管弹性差,麻醉诱导后体循环阻力下降,血压下降。本研究中在患者入室后开放静脉通路并补液,在麻醉诱导前适当扩容,避免诱导后循环抑制导致血压大幅度的下降。插管引起的应激反应在气管导管置入后 30~45 s 最强^[20],持续约 3~5 min。老年患者气管插管的心血管反应主要表现为收缩压升高^[21],本研究将气管插管阳性反应定义为插管后 2 min 内收缩压或心率超过基础血压的 20%;并选择在麻醉诱导前、气管插管前、气管插管后 1、3 和 5 min 观察患者生命体征的变化情况。麻醉诱导后患者 HR 无明显波动,SBP 和 DBP 出现一过性下降。这可能是患者禁食禁饮,舒芬太尼与丙泊酚或环泊酚协同作用^[5]或舒芬太尼的直接作用使动脉扩张导致全身血管阻力降低有关^[22],但采用环泊酚的患者更趋平缓。气管插管后患者 HR 增快和 SBP 升高,采用丙泊酚的患者 DBP 在气管插管后亦升高,而环泊酚组无明显变化。这可能与环泊酚的强效镇静作用有关。5 min 后患者 HR、SBP 和 DBP 均恢复至基础值水平。阳性患者在追加舒芬太尼、丙泊酚或环泊酚后,均能缓解插管后应激反应。

本研究尚存在不足之处,比如舒芬太尼在不同性别及不同年龄段患者中的用量是有差别的^[23],本研究未细化对不同性别及不同年龄段的患者进行研究。

综上所述,麻醉诱导复合丙泊酚 1.5 mg/kg 时舒芬太尼抑制老年患者气管插管心血管反应的 CE_{50} 为 0.253 ng/ml (95% CI 0.215~0.297 ng/ml),复合环泊酚 0.30 mg/kg 时舒芬太尼抑制老年患者气管插管心血管反应的 CE_{50} 为 0.241 ng/ml (95% CI 0.209~0.279 ng/ml)。

参 考 文 献

- [1] Zou Y, Kong G, Wei L, et al. The effect of intravenous lidocaine on hemodynamic response to endotracheal intubation during sufentanil-based induction of anaesthesia. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2020, 52(4): 287-291.
- [2] Weber F, Prasser C. Investigating propofol-sufentanil interaction using clinical endpoints and processed electroencephalography: a prospective randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol*,

- 2019, 85(3): 271-278.
- [3] Xu Q, Wu J, Shan W, et al. Effects of remimazolam combined with sufentanil on hemodynamics during anesthetic induction in elderly patients with mild hypertension undergoing orthopedic surgery of the lower limbs: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*, 2023, 23(1): 311.
- [4] Wang X, Wang X, Liu J, et al. Effects of ciprofol for the induction of general anesthesia in patients scheduled for elective surgery compared to propofol: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, comparative study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(5): 1607-1617.
- [5] Ding YY, Long YQ, Yang HT, et al. Efficacy and safety of ciprofol for general anaesthesia induction in elderly patients undergoing major noncardiac surgery: a randomised controlled pilot trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2022, 39(12): 960-963.
- [6] Duan G, Lan H, Shan W, et al. Clinical effect of different doses of ciprofol for induction of general anesthesia in elderly patients: a randomized, controlled trial. *Pharmacol Res Perspect*, 2023, 11(2): e01066.
- [7] 钱晓岚, 张卫, 阙全程. 丙泊酚麻醉下舒芬太尼抑制气管插管反应的半数有效浓度. *临床麻醉学杂志*, 2010, 26(4): 287-288.
- [8] Dixon WJ. Staircase bioassay: the up-and-down method. *Neurosci Biobehav Rev*, 1991, 15(1): 47-50.
- [9] Short TG, Campbell D, Egan TD. Increasing the utility of target-controlled infusions: one model to rule them all. *Br J Anaesth*, 2018, 120(5): 887-890.
- [10] Poterman M, Kalmar AF, Buisman PL, et al. Improved haemodynamic stability and cerebral tissue oxygenation after induction of anaesthesia with sufentanil compared to remifentanil: a randomised controlled trial. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 258.
- [11] Yang Y, Teng X, Zhu J. Sufentanil blunts the myocardial stress induced by tracheal intubation in older adult patients with coronary heart disease better than equipotent fentanyl. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(6): 3909-3914.
- [12] 徐明, 王艺钢, 宋丹丹, 等. 环泊酚和丙泊酚在老年患者纤维结肠镜治疗中镇静效果比较. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(7): 705-708.
- [13] 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉与围术期管理学会. 中国老年患者围手术期麻醉管理指导意见(2020版). *中华医学杂志*, 2020, 100(33): 2565-2578.
- [14] Schonberger RB, Dai F, Michel G, et al. Association of propofol induction dose and severe pre-incision hypotension among surgical patients over age 65. *J Clin Anesth*, 2022, 80: 110846.
- [15] Paul M, Fisher DM. Are estimates of MAC reliable. *Anesthesiology*, 2001, 95(6): 1362-1370.
- [16] 刘鉴, 杨扬, 吴论, 等. 复合小剂量右美托咪定时舒芬太尼抑制老年患者气管插管的半数有效浓度. *广东医学*, 2020, 41(3): 278-281.
- [17] Jia D, Yuan X, He C, et al. Intravenous lidocaine decreased the median effective concentration of sufentanil for tracheal intubation in obese patients. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 2431-2439.
- [18] Lim BG, Lee IO. Anesthetic management of geriatric patients. *Korean J Anesthesiol*, 2020, 73(1): 8-29.
- [19] da Silva Neto WV, Azevedo GS, Coelho FO, et al. Evaluation of hemodynamic variations during anesthetic induction in treated hypertensive patients. *Rev Bras Anesthesiol*, 2008, 58(4): 330-341.
- [20] Adachi YU, Takamatsu I, Watanabe K, et al. Evaluation of the cardiovascular responses to fiberoptic orotracheal intubation with television monitoring: comparison with conventional direct laryngoscopy. *J Clin Anesth*, 2000, 12(7): 503-508.
- [21] Ketata S, Fourati M, Derbel R, et al. McGrath versus Macintosh laryngoscopes on hemodynamic response to intubation in elderly patients: a randomized clinical trial. *Pan Afr Med J*, 2023, 45: 108.
- [22] Saugel B, Bebert EJ, Briesenick L, et al. Mechanisms contributing to hypotension after anesthetic induction with sufentanil, propofol, and rocuronium: a prospective observational study. *J Clin Monit Comput*, 2022, 36(2): 341-347.
- [23] 吉晓丽, 李小静, 钱涛, 等. 性别因素对复合右美托咪定时舒芬太尼抑制患者气管插管反应的影响. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(8): 977-979.

(收稿日期:2024-01-20)