

· 临床经验 ·

环泊酚用于椎管内麻醉辅助镇静的半数有效剂量

邓欣雨 陈觅 杨扬 崔家田 胡秋艳 曾祥刚 邹小华 莫怀忠

椎管内麻醉能够提供良好的镇痛及肌肉松弛效果,广泛应用于下腹部及下肢手术^[1],但由于患者意识清醒、对手术室环境陌生,且长时间被动体位、下半身感觉暂时缺失的情况下,易导致患者紧张、烦躁不安,部分患者甚至出现循环波动引起心脑血管意外,影响患者术后恢复^[2-3]。通过药物辅助镇静可减轻患者焦虑、紧张情绪^[4],有利于手术顺利进行,提高患者手术满意度。环泊酚是一类新型静脉麻醉药,现已被广泛应用于 ICU 机械通气患者^[5]、胃肠镜^[6]及支气管镜^[7]检查的辅助镇静,且环泊酚较丙泊酚注射痛发生率更低、血流动力学更稳定^[8]。本研究探讨环泊酚用于椎管内麻醉下肢手术辅助镇静的半数有效剂量(the median effective dose, ED₅₀),为临床用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院医学伦理委员会批准(LRY2024001),患者或其家属签署知情同意书。选择 2024 年 1—3 月择期椎管内麻醉下行下肢手术患者,性别不限,年龄 18~64 岁, BMI 18.5~30.0 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:存在精神系统疾病或长期服用镇静安眠药物,存在沟通障碍、听力障碍,存在严重呼吸系统或心脑血管疾病,肝肾功能严重障碍,麻醉药物过敏史及患者拒绝。

麻醉方法 术前常规禁食 8 h, 禁饮 2 h。入室后建立静脉通道,常规监测 HR、BP、SpO₂、ECG,面罩吸氧,氧流量为 3 L/min。选择 L₂₋₃ 或 L₃₋₄ 椎间隙作为穿刺点,实施椎管内麻醉,将 0.75% 罗哌卡因(批号:EE2353) 2 ml 与 10% 葡萄糖(批号:E223052002) 1 ml 混合为重比重溶液后注入蛛网膜下腔,控制麻醉平面在 T₈—S₅。确定麻醉平面及循环稳定后,静脉输注环泊酚(批号:20211104),环泊酚负荷剂量均为 0.1 mg/kg,初始维持剂量为 0.3 mg · kg⁻¹ · h⁻¹,手术结束时停止输注。术中持续面罩吸氧维持患者氧合。采用 Dixon 序贯法确定下一例患者的环泊酚维持剂量,环泊酚的初始维持剂量为 0.3 mg · kg⁻¹ · h⁻¹,间隔剂量梯度比为 1:1.1。若镇静效果满意,则下一例患者降低一个剂量梯度,若镇静效果不满意,则下一例患者升高一个剂量梯度,以首例出现镇静效果不满意与镇静效果满意的交替为起始,至第 7 个交替

出现时停止试验。镇静效果满意定义为:镇静期间有 ≥3 个时点的改良警觉/镇静(modified observer's assessment of alertness/sedation, MOAA/S)评分 ≤3 分同时 BIS <85。镇静期间若出现低氧血症(SpO₂ <90%),增加氧流量,必要时人工辅助通气,若无改善,停止给药;若出现低血压(SBP <90 mmHg 或降低幅度超过基础值的 30%),静脉推注间羟胺 0.3 mg;出现心动过缓(HR <50 次/分),静脉推注阿托品 0.3~0.5 mg;若出现心动过速(镇静期间 HR >120 次/分),观察 3 min,若仍无改善,给予艾司洛尔 0.2 mg/kg。

观察指标 记录给药前、给药后 5、10、20、30 min、1 h 及手术结束时 MOAA/S 评分以及 HR、MAP、SpO₂、BIS。记录镇静期间多语、高血压、低血压、低氧血症、心动过缓、心动过速、恶心呕吐、苏醒期谵妄或躁动、苏醒延迟(停止给药后超过 30 min 未苏醒)等不良反应的发生情况。

统计方法 采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用单因素方差分析。采用 Graphpad Prism 8 软件制作环泊酚椎管内麻醉辅助镇静序贯图。通过 Probit 计算环泊酚椎管内辅助镇静的 ED₅₀、95% 有效剂量(95% effective dose, ED₉₅)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入患者 32 例,出现第一个拐点的前一例患者为本研究的第一例患者(即从第 7 例开始计算),故本研究最终纳入患者 26 例,其中男性 16 例,女性 10 例,年龄(45.1 ± 11.4)岁, BMI(23.9 ± 2.8) kg/m², ASA I 级 16 例, ASA II 级 10 例,平均苏醒时间(8.96 ± 4.38) min,手术类型均为下肢骨科手术。与给药前比较,给药后 5、10、20、30 min、1 h 以及手术结束时 MAP 与 MOAA/S 评分明显降低(P < 0.05);与给药后 5 min 比较,给药后 20、30 min、1 h 以及手术结束时 MOAA/S 评分明显降低(P < 0.05)(表 1)。

环泊酚用于椎管内麻醉辅助镇静序贯试验见图 1。根据 Probit 概率分析法计算得出,环泊酚用于椎管内麻醉辅助镇静的 ED₅₀ 为 0.567 mg · kg⁻¹ · h⁻¹(95% CI 0.517~0.619 mg · kg⁻¹ · h⁻¹), ED₉₅ 为 0.664 mg · kg⁻¹ · h⁻¹(95% CI 0.615~1.023 mg · kg⁻¹ · h⁻¹),量-效关系曲线见图 2。

在环泊酚辅助镇静期间,MOAA/A 评分在 4~5 分时,有 5 例(19.2%)出现多语,多发生在镇静开始的 5~10 min;有 1 例(3.8%)出现低氧血症,提升氧流量后恢复;有 3 例(11.5%)出现低血压,使用间羟胺 0.3 mg 后可恢复正常血

DOI:10.12089/jca.2024.11.019

基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzkwj2024-418)

作者单位:550004 贵州医科大学麻醉学院(邓欣雨、崔家田);贵州医科大学附属医院麻醉科(陈觅、杨扬、曾祥刚、邹小华、莫怀忠);贵州医科大学附属医院罗甸分院麻醉科(胡秋艳)

通信作者:莫怀忠, Email: 1982629307@qq.com

表 1 环泊酚辅助镇静期间不同时间点 HR、MAP、MOAA/S 评分、BIS 的比较 ($\bar{x} \pm s, n=26$)

指标	给药前	给药后					手术结束时
		5 min	10 min	20 min	30 min	1 h	
HR(次/分)	76.1 $\pm$ 13.6	76.4 $\pm$ 13.5	75.4 $\pm$ 12.0	73.9 $\pm$ 12.8	74.4 $\pm$ 14.7	72.8 $\pm$ 15.6	72.7 $\pm$ 16.9
MAP(mmHg)	90.2 $\pm$ 12.2	84.4 $\pm$ 10.6 ^a	84.1 $\pm$ 10.8 ^a	81.9 $\pm$ 9.6 ^a	81.2 $\pm$ 10.2 ^a	78.9 $\pm$ 9.3 ^a	79.3 $\pm$ 8.7 ^a
MOAA/S 评分(分)	5.0 $\pm$ 0.0	3.9 $\pm$ 0.9 ^a	3.5 $\pm$ 1.2 ^a	3.2 $\pm$ 1.2 ^{ab}	2.8 $\pm$ 1.4 ^{abc}	2.4 $\pm$ 1.4 ^{abc}	2.4 $\pm$ 1.4 ^{abc}
BIS	97.6 $\pm$ 1.6	80.4 $\pm$ 10.1 ^a	77.1 $\pm$ 10.7 ^a	76.6 $\pm$ 10.7 ^a	71.5 $\pm$ 7.5 ^{abc}	70.0 $\pm$ 7.6 ^{abc}	70.7 $\pm$ 8.3 ^{abc}

注:与给药前比较,^a $P<0.05$;与给药后 5 min 比较,^b $P<0.05$;与给药后 10 min 比较,^c $P<0.05$ 。

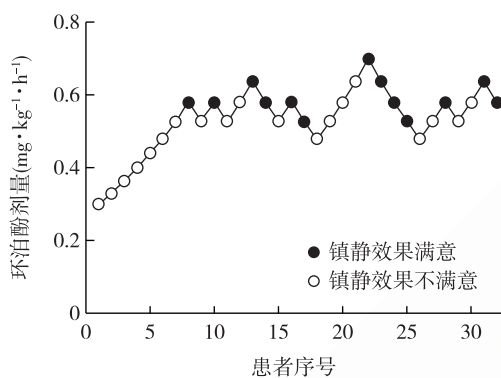


图 1 环泊酚用于椎管内麻醉辅助镇静序贯图

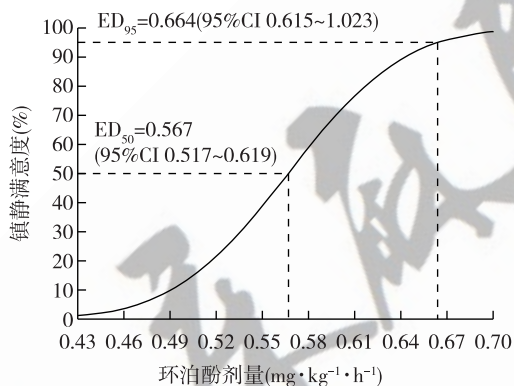


图 2 环泊酚用于患者椎管内麻醉辅助镇静的量-效关系图

压;有 1 例(3.8%)出现一过性心动过速,观察 2 min 后恢复正常心率。镇静期间无一例出现 BIS<60,环泊酚给药期间未出现注射痛,手术结束后无恶心、呕吐、无苏醒期谵妄躁动及苏醒延迟等不良反应发生。

讨 论

通过药物辅助镇静,可缓解患者椎管内麻醉术中心理应激状态,提高舒适度及椎管内麻醉接受度,有利于手术的顺利进行^[9]。BIS 监测可客观地评估镇静水平、减轻镇静期间

的并发症^[10],然而不同药物镇静所致 BIS 存在差异,单一使用 BIS 评估镇静深度并不准确,MOAA/S 量表与 BIS 的结合将更好地了解患者的镇静深度^[11],且 BIS 与临床镇静评分存在相关性,BIS 在 75~84 显示与 MOAA/S 评分为 3 分高度相关^[12],故本研究选择镇静期间有 ≥ 3 个时点的 MOAA/S 评分 ≤ 3 分,同时 BIS<85 表示镇静满意。

环泊酚作为一类新型静脉麻醉药物,在临床应用中的镇静效果与丙泊酚相当,且药物相关不良反应较丙泊酚更轻,可安全应用于胃肠镜、纤维支气管镜等检查及 ICU 患者机械通气等的辅助镇静^[6-7,13]。环泊酚 0.1~0.2 mg/kg 负荷剂量、0.3 mg·kg⁻¹·h⁻¹初始维持剂量应用于 ICU 患者机械通气辅助镇静可达到良好镇静效果^[14],故本研究设定环泊酚负荷剂量为 0.1 mg/kg,初始维持剂量为 0.3 mg·kg⁻¹·h⁻¹应用到椎管内麻醉辅助镇静。

本研究中有 5 例(19.2%)患者在镇静期间出现多语,其维持剂量为 0.528~0.638 mg·kg⁻¹·h⁻¹,在镇静开始的 5~10 min 且 MOAA/S 评分 4~5 分时出现,镇静深度加深后消失,表明环泊酚在镇静深度不足时可能会出现多语、兴奋等不良反应,这与丙泊酚诱导期及镇静期出现多语、躁动等不良反应相似^[15-16],且研究表明低剂量丙泊酚不会产生镇静效果,反而引起兴奋相关脑电及行为学的改变,其可能机制为在膜电位水平上,GABA_A 电流和内膜慢钾电流相互作用,将中间神经元同步活动转变为非同步活动,从而导致反常兴奋的发生^[17-18]。环泊酚辅助镇静期间无注射痛发生,其与环泊酚分子结构改变,脂溶性更强,水溶液中游离药物浓度更低有关^[19]。

本研究仅有 3 例(11.5%)于镇静期间出现低血压(SBP<90 mmHg),予间羟胺注射后血压回升至正常;术中有 1 例(3.8%)患者出现低氧血症(SpO₂降低至 88%),其可能原因为患者较肥胖(BMI 28.3 kg/m²),导致环泊酚镇静后出现舌后坠,予增加氧流量、托下颌后立即缓解,本研究结果显示,环泊酚用于椎管内麻醉辅助镇静期间未出现严重的呼吸及循环抑制,但镇静期间仍需密切关注患者呼吸及循环情况。

本研究不足之处在于仅纳入年龄在 18~64 岁,ASA I 或 II 级的患者,针对其他人群、其他区域麻醉方式的环泊酚

术中辅助镇静的推荐剂量及环泊酚不同负荷剂量对应的半数有效维持剂量有待进一步研究。

综上所述,环泊酚用于椎管内麻醉下肢手术辅助镇静的 ED_{50} 为 $0.567 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (95% CI $0.517 \sim 0.619 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$), ED_{95} 为 $0.664 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (95% CI $0.615 \sim 1.023 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)。

参 考 文 献

- [1] 吕彦兵. 右美托咪定和咪达唑仑对椎管内麻醉手术患者应激反应影响的对比分析. 中国实用医刊, 2016, 43(23): 121-123.
- [2] 梁丽敏. 腰硬联合麻醉下丙泊酚自控镇静效果的临床研究. 温州医科大学, 2015.
- [3] 刘芳辰, 雷秀红, 陈莹, 等. 右美托咪定与丙泊酚对行椎管内麻醉手术患者麻醉效果的影响对比. 中外医学研究, 2023, 21(34): 135-139.
- [4] Nabatame M, Takeuchi M, Takeda C, et al. Association between sedation during spinal anesthesia and mortality in older patients undergoing hip fracture surgery: a nationwide retrospective cohort study in Japan. J Clin Anesth, 2024, 92: 111322.
- [5] Liu Y, Peng Z, Liu S, et al. Efficacy and safety of ciprofol sedation in ICU patients undergoing mechanical ventilation: a multicenter, single-blind, randomized, noninferiority trial. Crit Care Med, 2023, 51(10): 1318-1327.
- [6] Chen L, Xie Y, Du X, et al. The effect of different doses of ciprofol in patients with painless gastrointestinal endoscopy. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 1733-1740.
- [7] Zhong J, Zhang J, Fan Y, et al. Efficacy and safety of ciprofol for procedural sedation and anesthesia in non-operating room settings. J Clin Anesth, 2023, 85: 111047.
- [8] 黄瑾, 张珈硕, 姜卜维, 等. 环泊酚临床应用研究进展. 中华麻醉学杂志, 2023, 43(9): 1149-1152.
- [9] Höhener D, Blumenthal S, Borgeat A. Sedation and regional anaesthesia in the adult patient. Br J Anaesth, 2008, 100(1): 8-16.
- [10] Park SW, Lee H, Ahn H. Bispectral index versus standard monitoring in sedation for endoscopic procedures: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci, 2016, 61(3): 814-824.
- [11] Kasuya Y, Govinda R, Rauch S, et al. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol. Anesth Analg, 2009, 109(6): 1811-1815.
- [12] Pérez-García S, Lozano-Carrascal N, Ruiz-Roca JA, et al. Evaluation of endovenous sedation using BIS monitoring in dentistry. A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2020, 25(4): e439-e448.
- [13] Liu GL, Wu GZ, Ge D, et al. Efficacy and safety of ciprofol for agitation and delirium in the ICU: a multicenter, single-blind, 3-arm parallel randomized controlled trial study protocol. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 1024762.
- [14] Liu Y, Yu X, Zhu D, et al. Safety and efficacy of ciprofol vs. propofol for sedation in intensive care unit patients with mechanical ventilation: a multi-center, open label, randomized, phase 2 trial. Chin Med J (Engl), 2022, 135(9): 1043-1051.
- [15] 李淑琴, 张利勇, 王保国. 丙泊酚诱导期不良反应的多中心、大样本调查. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(10): 738-739.
- [16] 黄辉, 刘陕岭, 王世端, 等. 硬膜外麻醉下膝关节置换术老年患者右美托咪啶与异丙酚镇静效果的比较. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(18): 5282-5285.
- [17] 徐丹, 刘程曦, 张宇, 等. 丙泊酚致欣快的研究进展. 神经解剖学杂志, 2019, 35(3): 347-350.
- [18] McCarthy MM, Brown EN, Kopell N. Potential network mechanisms mediating electroencephalographic beta rhythm changes during propofol-induced paradoxical excitation. J Neurosci, 2008, 28(50): 13488-13504.
- [19] Liao J, Li M, Huang C, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of HSK3486, a novel 2,6-disubstituted phenol derivative as a general anesthetic. Front Pharmacol, 2022, 13: 830791.

(收稿日期:2024-06-21)