

· 临床研究 ·

无痛胃镜检查时丙泊酚对羟考酮有效剂量的影响

冯爱敏 何双双 王建伟 乔迎帅

【摘要】 目的 采用保守回归法评价无痛胃镜检查时不同丙泊酚浓度对羟考酮半数有效剂量 (ED_{50}) 的影响。**方法** 无痛胃镜检查患者 65 例,男 35 例,女 30 例,年龄 18~60 岁, BMI 20~24 kg/m^2 , ASA I 或 II 级,采用随机数字表法将患者随机分为两组。A 组和 B 组丙泊酚 TCI 血浆浓度分别为 5 $\mu g/ml$ 和 3 $\mu g/ml$,首例患者羟考酮初始剂量分别为 0.07 mg/kg 和 0.1 mg/kg 。根据前一例患者无痛胃镜置入结果决定次例患者羟考酮剂量。前一例患者体动或呛咳反应阳性,则下一例患者羟考酮剂量增加 0.01 mg/kg ,反之减少 0.01 mg/kg 。采用保守回归法计算羟考酮的 ED_{50} 及其 95% 可信区间 (95% CI),重复样本法计算 ED_{95} 及其 95% CI。记录入镜时吞咽、呛咳、体动发生情况;记录麻醉后低血压和低血氧情况;记录术后恶心、呕吐等不良反应情况。**结果** A 组羟考酮 ED_{50} 为 0.074 mg/kg (95% CI 0.063~0.086 mg/kg), ED_{95} 为 0.100 mg/kg (95% CI 0.087~0.194 mg/kg)。B 组羟考酮 ED_{50} 为 0.086 mg/kg (95% CI 0.061~0.098 mg/kg), ED_{95} 为 0.118 mg/kg (95% CI 0.103~0.308 mg/kg)。A 组低血压发生率明显高于 B 组 ($P < 0.05$)。两组恶心和呕吐发生率差异无统计学意义。**结论** 丙泊酚 TCI 血浆浓度 5.0 $\mu g/ml$ 和 3.0 $\mu g/ml$ 时,羟考酮的 ED_{95} 分别为 0.100 mg/kg 和 0.118 mg/kg 。

【关键词】 无痛胃镜;羟考酮;丙泊酚;药效学;保守回归法

Effective dose of oxycodone during painless gastroscopy with different doses of propofol FENG Aimin, HE Shuangshuang, WANG Jianwei, QIAO Yingshuai. Department of Anesthesiology, Henan Tumor Hospital, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: QIAO Yingshuai, Email: qiaoyingshuai@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate effective dose of oxycodone during painless gastroscopy with different doses of propofol. **Methods** Sixty-five patients undergoing painless gastroscopy, 35 males and 30 females, aged 18 - 60 years, BMI 20 - 24 kg/m^2 , ASA physical status I - II, were divided into two groups by random number table method. The plasma target concentration infusion of propofol TCI in group A and group B were 5 $\mu g/ml$ and 3 $\mu g/ml$, respectively. The initial doses of oxycodone in group A and group B were 0.07 mg/kg and 0.1 mg/kg , respectively. The dose of oxycodone in the latter patient was determined according to the results of former patient. If the former patient is positive, the dose of oxycodone in the next patient will be increased by 0.01 mg/kg , and vice versa. Finally, conservative regression analysis was used to obtain the results. **Results** The ED_{50} of oxycodone in group A and group B were 0.074 mg/kg (95% CI 0.063 - 0.086 mg/kg) and 0.086 mg/kg (95% CI 0.061 - 0.098 mg/kg), respectively. Oxycodone ED_{95} in group A and group B were 0.100 mg/kg (95% CI 0.087 - 0.194 mg/kg) and 0.118 mg/kg (95% CI 0.103 - 0.308 mg/kg), respectively. Compared with group B, the incidence of hypotension in group A was higher ($P < 0.05$). There was no difference in the incidence of nausea and vomiting between the two groups. **Conclusion** The ED_{95} of propofol 5.0 $\mu g/ml$ and 3.0 $\mu g/ml$ are 0.100 mg/kg and 0.118 mg/kg , respectively.

【Key words】 Painless gastroscopy; Oxycodone; Propofol; Pharmacodynamics; Conservative regression analysis

消化内镜诊疗技术是消化道疾病最常用、最可靠的方法,但也会给患者带来不同程度的痛苦及不适感。随着患者对医疗服务要求的不断提高,对消

化内镜诊疗的舒适需求也日益增加^[1-2]。丙泊酚单独用于门诊检查时仍有镇静过深、苏醒延迟的风险,且呛咳、体动发生率较高^[3]。现临床上多采用丙泊酚复合阿片类药物或其他镇痛药物,羟考酮是 μ 和 κ 受体激动药,对内脏痛有很好的镇痛效果,且不易引起呼吸抑制和恶心、呕吐^[4]。本研究采用保守回归和重复样本自助算法等统计方法,评价无痛

DOI:10.12089/jca.2019.08.007

作者单位:450000 郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院麻醉科

通信作者:乔迎帅,Email:qiaoyingshuai@163.com

胃镜检查时不同剂量丙泊酚复合羟考酮的有效剂量,为临床用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究已获医院伦理委员会批准(2019116),与患者及其家属签署知情同意书。选取我院择期实施无痛胃镜检查的患者,性别不限,年龄 18~60 岁, BMI 20~24 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:神经系统疾病或精神病史,药物过敏史,1 个月内手术史,镇痛药物长期服用史或其他影响试验结果的服药史,未控制的高血压、心律失常和心力衰竭等病史,阻塞性睡眠性呼吸暂停(OSA)、急性上呼吸道感染、哮喘等呼吸系统疾病史。采用随机数字表法将患者随机分为 A 组和 B 组。

检查方法 所有患者禁食水 6 h,无麻醉前用药,患者开放外周静脉,入室后监测 BP、HR 和 SpO₂,鼻导管吸氧 2 L/min,5 min 后置入胃镜检查牙垫后开始麻醉诱导。

研究设计采用序贯法,麻醉诱导时根据前期预试验和既往试验研究数据^[5-7]确定, A 组和 B 组分别给予丙泊酚 TCI 血浆浓度(Marsh 模型)5 μg/ml 和 3 μg/ml,同时给予羟考酮注射液,首例患者羟考酮剂量分别为 0.07 mg/kg 和 0.1 mg/kg。3 min 后进行胃镜检查。观察内镜时吞咽、呛咳、体动发生情况。体动分为 3 级^[8](1 级,轻微不自主地肢体运动,不影响内镜检查,无需追加丙泊酚;2 级,患者手抓持胃镜,影响内镜检查,需追加麻醉药物抑制;3 级,躁动,完全不能配合,需终止检查退镜,加深麻醉后继续)。呛咳反应分为 3 级(1 级,轻度;2 级,中度;3 级,重度)^[9]。患者麻醉诱导后内镜时体动或呛咳出现 2 级及以上为检查阳性,否则为阴性。如前一例患者阳性,则下一例患者羟考酮剂量增加 0.01 mg/kg,反之减少 0.01 mg/kg。待第 8 次阴性转为阳性结果出现时,终止研究。

如研究过程中出现低血氧(SpO₂<90%)则采取托下颌扣面罩方法保证患者血氧。如研究过程中出现低血压(SBP<90 mmHg 或降低幅度≥20 mmHg)则给予血管活性药物或补充患者液体容量,保证患者循环平稳。

观察指标 记录内镜时吞咽、呛咳、体动发生情况;记录麻醉后低血压和低血氧情况;记录术后恶心、呕吐等不良反应发生情况。

统计分析 根据前期预试验,两组 ED₅₀ 差值为(0.026±0.013)mg/kg,根据独立样本比较试验样本

含量估计公式,预估算样本量需要 68 例。采用 R 3.5.1 和 SPSS 22.0 软件统计分析。采用保守回归计算出各组相应的 ED₅₀,根据 ED₅₀通过 1000 重复样本自助算法计算出相应的 ED₉₅及其 95% CI。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验;非正态分布计量资料组间比较采用秩和检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

初始纳入 70 例患者,其中 2 例患者入室后 SBP 持续高于 180 mmHg,1 例患者入室后频发室早暂停无痛胃镜诊治,剔除本研究。剩余 67 例患者纳入研究,两组均在第 8 次胃镜内镜结果阴性转为阳性时停止研究。研究终止时最终纳入 65 例患者。两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级等一般情况差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA I/II 级 (例)
A 组	32	18/14	38.5±7.8	23.5±0.7	11/21
B 组	33	17/16	39.7±8.5	23.4±0.6	10/23

A 组有 14 例患者检查阳性,采用保守回归计算,羟考酮 ED₅₀ 为 0.074 mg/kg (95% CI 0.063~0.086 mg/kg);采用重复样本计算,ED₉₅ 为 0.100 mg/kg(95% CI 0.087~0.194 mg/kg)。B 组有 15 例患者检查阳性,羟考酮 ED₅₀ 为 0.086 mg/kg(95% CI 0.061~0.098 mg/kg),ED₉₅ 为 0.118 mg/kg(95% CI 0.103~0.308 mg/kg)。A 组羟考酮 ED₅₀ 明显低于 B 组(*P*<0.05)(图 1—2)。

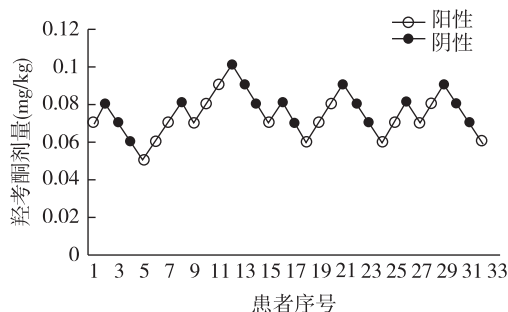


图 1 A 组患者序贯图

A 组术中有 5 例(15.6%)低血压,B 组无一例

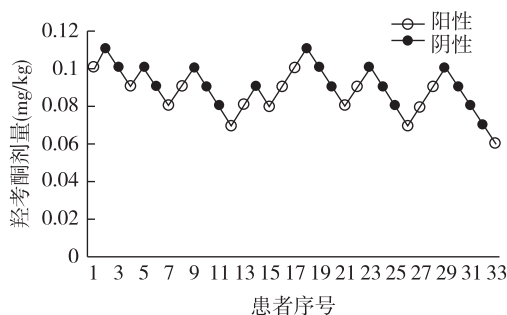


图2 B组患者序贯图

低血压, A 组低血压发生率明显高于 B 组 ($P < 0.05$)。两组术中均未发生 SpO_2 低于 90% 的情况。A 组术后恶心 4 例 (13%), 呕吐 1 (3%) 例, B 组术后恶心 2 例 (6%), 无一例呕吐。两组恶心和呕吐发生率差异无统计学意义。

讨 论

对于无痛胃镜时羟考酮用药剂量多根据临床经验。既往有无痛胃镜时丙泊酚和舒芬太尼等阿片类用药剂量研究, 但使用的多是 Dixon-Mood 序贯法, 通过 Dixon-Mood 序贯法通过 50% 有效浓度推算出更高百分位比有效浓度, 如 95% 有效浓度误差较大^[10-11]。对于临床工作来说, 准确的更高百分位的数据更具有临床意义, 需要一个更科学、有效的方法研究无痛胃镜时丙泊酚和羟考酮相互作用 95% 最低有效剂量。

本试验采用单因素偏倚保守回归计算出各组相应的 ED_{50} , 然后根据 ED_{50} 采用了 1000 重复样本自助算法推算出 ED_{95} , 使小样本数据采用统计方法获得更精准的结果, 为临床上试验研究节省了人力、物力, 对临床指导应用价值更大。

既往研究已验证了大剂量丙泊酚可致患者呼吸和循环障碍^[12], 本研究也发现 A 组因为采用了更高剂量的丙泊酚, 导致更多患者低血压的发生。不同剂量的静脉药物联合应用, 其产生的协同效应有明显差异。无痛胃镜麻醉时羟考酮复合丙泊酚 TCI 3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 与丙泊酚 TCI 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 比较, 羟考酮 ED_{50} 虽稍偏高, 但 ED_{95} 无统计学差异, 说明对于大多数人来说, 丙泊酚 TCI 3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 与丙泊酚 TCI 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 比较, 复合相近剂量的羟考酮, 即可满足无痛胃镜诊疗需求。羟考酮和丙泊酚可以达到很好的协同麻醉与镇痛效应, 使丙泊酚用药量均大幅度降低, 降低术中低血压的发生率, 减少了循环抑

制的发生率。丙泊酚 TCI 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组恶心概率虽然为丙泊酚 TCI 3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组两倍, 但两者比较未见统计学差异, 这可能和纳入患者样本量过少有关, 为此我们将在后续试验研究中进一步研究血流动力学和不良反应的发生情况。

限于条件限制, 本研究未能进行多中心研究, 也未能针对不同年龄、性别、体重进行分组研究, 羟考酮对于丙泊酚无痛胃镜麻醉时的影响仍需要进一步的研究探讨。

综上所述, 无痛胃镜麻醉时, 丙泊酚 TCI 血浆浓度 5.0 和 3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时, 羟考酮的 ED_{95} 分别为 0.100 mg/kg (95%CI 0.087~0.194 mg/kg) 和 0.118 mg/kg (95%CI 0.103~0.308 mg/kg)。初步证实了与丙泊酚 TCI 血浆浓度 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 比较, 3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 复合相应剂量羟考酮更适宜无痛胃镜麻醉。

参 考 文 献

- [1] Igea F, Casellas JA, Gonzálezhuix F, et al. Sedation for gastrointestinal endosc. Endoscopy, 2014, 46(8): 720-731.
- [2] Standards of Practice Committee, Lichtenstein DR, Jagannath S, et al. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. Gastrointest Endosc, 2008, 68(2): 205-216.
- [3] Obara K, Haruma K, Irisawa A, et al. Guidelines for sedation in gastroenterological endoscopy. Dig Endosc, 2015, 27(4): 435-449.
- [4] 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.
- [5] Gambús PL, Jensen EW, Jospin M, et al. Modeling the effect of propofol and remifentanyl combinations for sedation-analgesia in endoscopic procedures using an Adaptive Neuro Fuzzy Inference System (ANFIS). Anesth Analg, 2011, 112(2): 331-339.
- [6] 袁静, 丁素娟, 夏江燕, 等. 丙泊酚靶控输注时羟考酮抑制气管插管反应的半数有效剂量. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(11): 1050-1052.
- [7] 郭旋, 吴品雯, 张洪林, 等. 国人丙泊酚 ED_{50} 和 EC_{50} 的测定及年龄的影响. 临床麻醉学杂志, 2002, 18(7): 359-361.
- [8] 薛瑛, 刘进. 静脉利多卡因对无痛胃镜检查中异丙酚全身麻醉的影响. 华西医学, 2013, 28(6): 864-867.
- [9] 夏江燕, 陆新健, 袁静, 等. 丙泊酚复合阿片类药物在胃镜检查中的应用. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(5): 464-467.
- [10] Saranteas T, Finlayson RJ, Tran de QH. Dose-finding methodology for peripheral nerve blocks. Reg Anesth Pain Med, 2014, 39(6): 550.
- [11] Fisher D. What if half of your patients moved (or remembered or did something else bad) at Incision? Anesthesiology, 2007, 107(107): 1-2.
- [12] 郭旋, 吴品雯, 张洪林, 等. 国人丙泊酚 ED_{50} 和 EC_{50} 的测定及年龄的影响. 临床麻醉学杂志, 2002, 18(7): 359-361.

(收稿日期: 2018-11-18)