

不同年龄对胆总管结石内镜治疗中复合羟考酮麻醉时 丙泊酚靶控输注 EC_{50} 的影响

郭晓明, 王丽萍, 杨菲, 陈东生, 吴晓智, 邹毅清, 黄长炉

(福建医科大学福总临床医学院/联勤保障部队第九〇〇医院麻醉科, 福建 福州 350000)

摘要:目的 研究不同年龄对胆总管结石内镜治疗患者复合羟考酮麻醉时丙泊酚靶控输注 EC_{50} 的影响。方法 选择2017年5月—2018年8月于联勤保障部队第九〇〇医院消化内科诊断为胆总管结石并择期行ERCP合并EST的患者120例作为研究对象,根据年龄段不同分为4组,分别为青年组(A组)、中年组(B组)、低剂量老年组(C组)、中剂量老年组(D组),每组30例。麻醉开始前5 min, A、B、D组患者均静脉注射0.1 mg/kg 羟考酮, C组患者静脉注射0.08 mg/kg 羟考酮。所有患者均实施丙泊酚靶控输注麻醉,待意识消失后,丙泊酚效应室浓度以0.2 $\mu\text{g/ml}$ 的梯度滴定致入镜反应为阴性,并记录此时丙泊酚效应室浓度,另比较各组低血压、低心率、低氧血症发生率。结果 A、B、C、D组致入镜反应阴性的丙泊酚 EC_{50} 分别为:3.50(3.42~3.57) $\mu\text{g/ml}$ 、3.41(3.33~3.45) $\mu\text{g/ml}$ 、3.12(3.04~3.19) $\mu\text{g/ml}$ 、3.09(3.01~3.16) $\mu\text{g/ml}$ 。与A、B组比较, C、D组致入镜反应阴性丙泊酚 EC_{50} 均下降($P<0.05$); A、B组致入镜反应阴性丙泊酚 EC_{50} 比较,差异无统计学意义($P>0.05$); C、D组致入镜反应阴性丙泊酚 EC_{50} 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。四组低血压、心动过缓、低氧血症发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 胆总管结石患者内镜治疗复合羟考酮麻醉时,青年人和中年人丙泊酚 EC_{50} 无明显差异,老年人羟考酮推荐剂量为0.08 mg/kg,其丙泊酚 EC_{50} 为3.12 $\mu\text{g/ml}$ 。

关键词: 内镜逆行胰胆管造影;羟考酮;丙泊酚;靶控输注;半数有效浓度

中图分类号: R971+2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.08.018

文章编号: 1006-1959(2023)08-0090-04

Effects of Different Ages on EC_{50} of Propofol Target-controlled Infusion During Compound Oxycodone Anesthesia in Endoscopic Treatment of Common Bile Duct Stones

GUO Xiao-ming, WANG Li-ping, YANG Fei, CHEN Dong-sheng, WU Xiao-zhi, ZOU Yi-qing, HUANG Chang-lu

(Department of Anesthesiology, Fuzhou General Clinical Medical College of Fujian Medical University/
the 900th Hospital of Joint Logistics Support Force, Fuzhou 350000, Fujian, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of different ages on the EC_{50} of propofol target-controlled infusion during compound oxycodone anaesthesia in patients undergoing endoscopic surgery for common bile duct stones. **Methods** A total of 120 patients with common bile duct stones diagnosed in the Department of Gastroenterology, the 900th Hospital of the Joint Logistics Support Force from May 2017 to August 2018 and scheduled for ERCP combined with EST were selected as the research objects. According to different age groups, they were divided into four groups: young group (group A), middle-aged group (group B), low-dose elderly group (group C) and middle-dose elderly group (group D), with 30 cases in each group. Five minutes before the initiation of anesthesia, patients in groups A, B, and D received 0.1 mg/kg oxycodone intravenously, and patients in group C received 0.08 mg/kg oxycodone intravenously. Propofol target controlled infusion anesthesia was implemented in all patients. After the patient became unconscious, the propofol effect chamber concentration was adjusted to 0.2 $\mu\text{g/ml}$ of the gradient titrated to an entry lens reaction that was negative and the propofol effect chamber concentration was recorded at this time. Hypotension, low heart rate, hypoxemia and other adverse events among four groups were compared. **Results** The EC_{50} of propofol in groups A, B, C, and D who had a negative admission lens reaction were: 3.50 (3.42~3.57) $\mu\text{g/ml}$, 3.41 (3.33~3.45) $\mu\text{g/ml}$, 3.12 (3.04~3.19) $\mu\text{g/ml}$, 3.09 (3.01~3.16) $\mu\text{g/ml}$. Compared with groups A and B, the EC_{50} of propofol in groups C and D who had a negative admission lens reaction all decreased ($P<0.05$). The EC_{50} of propofol in groups A and B who resulted in a negative admission lens was not statistically different ($P>0.05$). The EC_{50} of propofol in groups C and D who resulted in a negative admission lens response was also not statistically different ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of hypotension, bradycardia and hypoxemia among the four groups ($P>0.05$). **Conclusion** There was no significant difference in the EC_{50} of propofol between young and middle-aged patients who underwent endoscopic surgery under combined oxycodone anesthesia for common bile duct stones, and the recommended dose of oxycodone for the elderly was 0.08 mg/kg, whose EC_{50} of propofol was 3.12 $\mu\text{g/ml}$.

Key words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Oxycodone; Propofol; Target-controlled infusion; 50% effective concentration

基金项目: 1. 联勤保障部队第九〇〇医院科研项目(编号: 2019Z04); 2. 福建省科技对外合作项目(编号: 2020I0035)

作者简介: 郭晓明(1984.9-), 男, 福建龙岩人, 硕士, 副主任医师, 主要从事临床麻醉与疼痛治疗方面研究

通讯作者: 王丽萍(1979.7-), 女, 江西南昌人, 博士, 副主任医师, 主要从事临床麻醉与疼痛治疗方面研究

丙泊酚平衡镇静 (balanced propofol sedation, BPS)是目前内窥镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP)下行胆总管取石合并内镜下括约肌切开术(endoscopic-sphincterotomy, EST)常用的监护麻醉方式。BPS 易操作,患者苏醒快,符合 ERCP 手术舒适化的需求,目前普遍用于内镜手术麻醉^[1,2]。ERCP 手术患者多表现为内脏痛,采用以激动 κ 受体为主的药物能取得更好的镇痛效果。而作为 μ 、 κ 受体双激动的羟考酮比纯 μ 受体激动的阿片类药物的抑制内脏痛作用更强^[3-6]。研究发现^[7],在 ERCP 合并 EST 中,麻醉诱导前 5 min 静脉注射 0.1 mg/kg 羟考酮复合丙泊酚靶控输注的麻醉效果满意,不增加麻醉不良事件发生率。目前普遍认为在全凭静脉麻醉中丙泊酚消耗量随年龄增大而逐渐减少,考虑年龄是影响丙泊酚药效学的重要因素^[8]。基于此,本研究主要探讨不同年龄对胆总管结石内镜治疗患者复合羟考酮麻醉时丙泊酚靶控输注 EC_{50} 的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 5 月-2018 年 8 月于联勤保障部队第九〇〇医院消化内科诊断为胆总管结石并择期行 ERCP 合并 EST 的患者 120 例作为研

究对象。纳入标准:性别不限,年龄 18~89 岁,体重指数(BMI)18.5~27 kg/m²;美国麻醉医师协会(ASA)分级为 I~III 级。排除标准:有严重的心、脑、肺、肝、肾和代谢疾病病史者;既往有异常手术麻醉恢复史者;心电图提示心率低于 50 次/min;2 周内呼吸道急性炎症且未治愈病史;术前高血压患者收缩压高于 180 mmHg 和(或)舒张压高于 110 mmHg,或低血压患者(血压低于 90/60 mmHg);有神经肌肉系统疾病、精神疾病者;血红蛋白低于 90 g/L 者;怀疑有滥用麻醉性镇痛药或镇静药者;预测可能发生或曾发生困难气道者;已知对乳剂、阿片类药物过敏者;不配合,无法沟通者。据年龄分为 4 组,其中 A 组:青年组 30 例(18~44 岁);B 组:中年组 30 例(45~59 岁);老年组 60 例(60~89 岁)按电脑生成的随机数字均分为两组,即 C 组:小剂量羟考酮老年组 30 例;D 组:中剂量羟考酮老年组 30 例。4 组性别、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其中 C 组与 D 组性别、年龄、身高、体重、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究获联勤保障部队第九〇〇医院医学伦理委员会批准(伦理批件号:IEC-2017-026),患者及家属知情并签署知情同意书。

表 1 4 组人口学资料比较($\bar{x}\pm s, n$)

组别	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)
A 组	30	17/13	37.77 \pm 4.72	168.15 \pm 8.60	60.70 \pm 6.27	22.33 \pm 2.53
B 组	30	19/11	55.40 \pm 5.22	166.90 \pm 6.61	63.05 \pm 8.42	23.59 \pm 2.12
C 组	30	22/8	73.43 \pm 6.18	162.00 \pm 6.26	56.75 \pm 9.81	21.96 \pm 3.23
D 组	30	21/9	72.93 \pm 4.90	163.15 \pm 7.01	55.25 \pm 8.73	22.77 \pm 3.15

1.2 术前准备与麻醉方法 入室后患者取俯卧位,头偏向右侧,鼻导管吸氧(4 L/min),经静脉预充钠钾镁钙葡萄糖注射液 5 ml/kg,监测心率(HR)、血氧饱和度(SpO₂)、平均动脉压(MAP)。A 组、B 组、D 组均于麻醉开始前 5 min 静脉给予 0.1 mg/kg 羟考酮(萌蒂制药有限公司,批号:J20130142,规格:1 ml:10 mg),C 组于麻醉开始前 5 min 静脉给予 0.08 mg/kg 羟考酮。所有患者均采用丙泊酚(德国 B.Braun Melsungen AG,批号:H20110388,规格:20 ml:200 mg)靶控输注麻醉(Fresenius Kabi 公司,型号:Fresenius Infusion System TCI)。若术中患者 MAP<60 mmHg 或

比术前基线值下降超过 30%,则视为严重低血压,予 4~8 μ g 去甲肾上腺素(天津金耀药业有限公司,批号:H12020621,规格:1 ml:2 mg)静注,并适当调整丙泊酚效应室浓度;若 HR<50 次/min 则视为心动过缓,予 0.2~0.3 mg 阿托品(安阳九州药业有限责任公司,批号:H41023675,规格:1 ml:0.5 mg)静脉注射;若 SpO₂<90%则视为呼吸抑制,予紧闭面罩加压给氧,同时适当降低丙泊酚效应室浓度,必要时暂停手术操作。术毕患者转入麻醉恢复室,待患者意识恢复、呼吸规律、吸空气 SpO₂>96%、无恶心呕吐等不良反应即送返病房。

1.3 观察指标 比较各组内镜反应阴性时丙泊酚效应室浓度及不良事件(低血压、心动过缓、低氧血症)。内镜反应阴性定义:①内镜头端从口腔进入至手术部位过程中,患者无任何自主活动(体动定义为呛咳、干呕吞咽、头部、四肢、躯干活动);②内镜头端从口腔进入至手术部位后2 min内,患者Narcotrend指数(NI)值小于或等于该患者意识刚消失时的NI值。同时满足以上2项指标,即可判定内镜反应为阴性,否则判定内镜反应为阳性。丙泊酚致内镜反应阴性效应室浓度滴定:患者意识消失后置入内镜,评估内镜反应是否为阴性。若为阳性,停止置入内镜,同时靶浓度以0.2 $\mu\text{g/ml}$ 梯度递增;每递增1次,待血浆浓度和效应室浓度平衡时重复评估1次内镜反应,直至患者内镜反应评估为阴性。

1.4 统计学方法 数据采用SPSS 25.0软件进行分析。正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用Bonferroni's post hoc检验;计数资料以(n)和(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。另采用Probit回归分析(概率单位回归分析)计算 EC_{50} ,并进行组间 EC_{50} 比较,若95%CI包括0,提示两组 EC_{50} 统计学差异不显著;若不包括0,则提示两组 EC_{50} 统计学差异显著。

2 结果

2.1 各组致内镜反应阴性丙泊酚 EC_{50} 比较 A、B、C、D组致内镜反应阴性的丙泊酚 EC_{50} (95%CI)分别为:3.50(3.42~3.57) $\mu\text{g/ml}$ 、3.41(3.33~3.45) $\mu\text{g/ml}$ 、3.12(3.04~3.19) $\mu\text{g/ml}$ 、3.09(3.01~3.16) $\mu\text{g/ml}$ 。与A、B组比较,C、D组致内镜反应阴性丙泊酚 EC_{50} 均下降($P < 0.05$);A、B组致内镜反应阴性丙泊酚 EC_{50} 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);C、D组致内镜反应阴性丙泊酚 EC_{50} 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 各组致内镜反应阴性丙泊酚 EC_{50} 组间比较
(95%CI, $\mu\text{g/ml}$)

组别(I)	组别(J)	$I_{EC50}-J_{EC50}$
A组	B组	0.08(-0.03~0.20)
	C组	0.38(0.25~0.52)
	D组	0.41(0.28~0.55)
B组	C组	0.30(0.18~0.43)
	D组	0.33(0.21~0.46)
C组	D组	0.03(-0.08~0.14)

2.2 各组不良事件发生率比较 4组低血压、心动过缓、低氧血症发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 各组不良事件发生率比较[n(%)]

组别	n	低血压	心动过缓	低氧血症
A组	30	3(10.00)	4(13.33)	8(26.67)
B组	30	4(13.33)	3(10.00)	10(33.33)
C组	30	6(20.00)	7(23.33)	12(40.00)
D组	30	5(16.67)	8(26.67)	17(56.67)
χ^2		1.302	3.784	6.264
P		0.731	0.286	0.102

3 讨论

ERCP手术麻醉单独使用丙泊酚时镇痛效果差,患者常会体动,影响手术进行^[9,10]。因此,在ERCP手术中常用阿片类药物联合丙泊酚实施全凭静脉麻醉。Haytural C等^[11]研究提示,在ERCP手术中,与单独使用丙泊酚相比,丙泊酚复合芬太尼组和丙泊酚复合瑞芬太尼组均能提供有效的镇静和镇痛,减少丙泊酚用量,提高手术医生满意度,患者血流动力学稳定。此外研究发现^[12],若不使用利多卡因或芬太尼,丙泊酚注射痛发生率为30%~70%,阿片类药物预处理可显著降低丙泊酚注射痛发生率。舒芬太尼、芬太尼、哌替啶等这些阿片类药物都可以明显改善ERCP手术麻醉效果,减少丙泊酚的消耗量,缩短苏醒时间,但也存在低氧血症和苏醒时间增加等情况^[13]。作为 μ 受体和 κ 受体同时激动的羟考酮在ERCP手术患者内脏镇痛方面更具优势,此外 κ 受体激动引起的消化道蠕动抑制、苏醒期躁动、低氧血症、精神依赖等不良反应发生率更低^[14]。

ERCP手术中,内镜插入过程对患者伤害性刺激最大。与其他操作比较,内镜过程所需丙泊酚效应室浓度较高。因此,计算抑制内镜反应的丙泊酚效应室 EC_{50} 具有临床意义。TCI泵能根据个体参数维持丙泊酚效应室浓度相对稳定,可控性好,呼吸抑制轻,循环较稳定^[15-17]。在TCI基础上,基于Probit回归分析计算 EC_{50} 得以实现。研究提示^[18],NI能更好地反映丙泊酚麻醉深度,调节丙泊酚效应室浓度能满足个体化麻醉需求。Meng D等^[19]研究表明,丙泊酚全凭静脉麻醉中,丙泊酚的消耗量随年龄增大而减少,具有年龄依赖性。本研究中与A、B组比较,C、D组致内镜反应阴性丙泊酚 EC_{50} 均下降($P < 0.05$);A、

B 组致入镜反应阴性丙泊酚 EC_{50} 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);C、D 组致入镜反应阴性丙泊酚 EC_{50} 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),与既往研究结果类似^[20,21],提示在 ERCP 手术中老年人丙泊酚消耗量明显下降。在不良事件方面,虽然 4 组低血压、心动过缓、低氧血症发生率比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),但 D 组(中剂量羟考酮组)的低氧血症发生率较高。老年人是胆总管疾病的高发人群,治疗方式也是首选 ERCP 手术。考虑老年人合并疾病较多,而在 ERCP 手术中要求患者侧卧位,有时腹部需要垫高,该体位导致患者胸、腹朝下受压,常引起限制性通气功能障碍。因此,为了尽量减少术中呼吸并发症,在 ERCP 手术中推荐老年患者复合较小剂量的羟考酮(0.08 mg/kg)。本研究主要结果为联合羟考酮时抑制入镜反应的丙泊酚效应室 EC_{50} ,并非术中的丙泊酚维持浓度。在临床实践中,应根据手术刺激的大小实时调整丙泊酚靶浓度。另外,虽然在不良事件方面 4 组患者无差异,但由于样本量较小,其统计结果并不能代表真实差别,需后续增加样本量进一步观察。

综上所述,胆总管结石患者内镜治疗复合羟考酮麻醉时,青年人和中年人丙泊酚 EC_{50} 无明显差异,老年人羟考酮推荐剂量为 0.08 mg/kg ,其丙泊酚 EC_{50} 为 $3.12\text{ }\mu\text{g/ml}$ 。

参考文献:

- [1]Liu J,Liu X,Peng LP,et al.Efficacy and safety of intravenous lidocaine in propofol-based sedation for ERCP procedures:a prospective,randomized,double-blinded,controlled trial [J].Gastrointest Endosc,2020,92(2):293-300.
- [2]Ogawa T,Tomoda T,Kato H,et al.Propofol sedation with a target-controlled infusion pump in elderly patients undergoing ERCP[J].Gastrointest Endosc,2020,92(2):301-307.
- [3]Lazzari M,Sabato AF,Caldarulo C,et al.Effectiveness and tolerability of low-dose oral oxycodone/naloxone added to anti-convulsant therapy for noncancer neuropathic pain: an observational analysis[J].Curr Med Res Opin,2014,30(4):555-564.
- [4]Mc Nicol ED,Midbari A,Eisenberg E.Opioids for neuropathic pain[J].Cochrane Database Syst Rev,2013,2013(8):CD006146.
- [5]Staahl C,Christrup LL,Andersen SD,et al.A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal,tissue-differentiated experimental pain model[J].Pain,2006,123(1-2):28-36.
- [6]徐建国.盐酸羟考酮的药理学和临床应用[J].临床麻醉学杂志,2014,30(5):511-513.
- [7]郭晓明,吴黄辉,王丽萍,等.不同剂量羟考酮复合丙泊酚靶控输注麻醉在胆总管结石患者内镜治疗中的比较[J].实用医学杂志,2018,34(2):277-280,284.
- [8]吴群林,张兴安,王若松,等.年龄对异丙酚药效学的影响[J].中华麻醉学杂志,2001,21(3):146-148.
- [9]Li S,Sheng G,Teng Y,et al.Systematic review of anaesthetic medication for ERCP based on a network meta-analysis[J].Int J Surg,2018,51:56-62.
- [10]Eberl S,Koers L,van Hooft JE,et al.Sedation with propofol during ERCP: is the combination with esketamine more effective and safer than with alfentanil? Study protocol for a randomized controlled trial[J].Trials,2017,18(1):472.
- [11]Haytural C,Aydinli B,Demir B,et al.Comparison of Propofol,Propofol-Remifentanyl,and Propofol-Fentanyl Administrations with Each Other Used for the Sedation of Patients to Undergo ERCP[J].Biomed Res Int,2015,2015:465465.
- [12]Hemlata DR,Verma DR,Siddiqui DA,et al.Effects of fentanyl and lignocaine on propofol injection pain: a randomized,placebo [J].International Journal of Current Advanced Research,2021,10(2{A}):23753-23758.
- [13]Poyhia R,Seppala T,Olkola KT,et al.The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects [J].British Journal of Clinical Pharmacology,2012,33(6):617-621.
- [14]Finkel JC,Pukish J.Molecular Biology of Opioid Analgesia and Its Clinical Considerations[J].Clin J Pain,2019,35(6):473-480.
- [15]张英,陈巍巍,章炳法,等.丙泊酚静脉麻醉辅助单人结肠镜检查的临床价值[J].浙江临床医学,2017,19(9):1724-1725.
- [16]Eberl S,Koers L,van Hooft J,et al.The effectiveness of a low-dose esketamine versus an alfentanil adjunct to propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomised controlled multicentre trial [J].Eur J Anaesthesiol,2020,37(5):394-401.
- [17]Burton FM,Lowe DJ,Millar J,et al.Propofol Target-Controlled Infusion in Emergency Department Sedation (ProTEDS): a multicentre,single-arm feasibility study [J].Emerg Med J,2021,38(3):205-210.
- [18]Dennhardt N,Boethig D,Beck C,et al.Optimization of initial propofol bolus dose for EEG Narcotrend Index-guided transition from sevoflurane induction to intravenous anesthesia in children[J].Paediatr Anaesth,2017,27(4):425-432.
- [19]Meng D,Zhang X,Yu P,et al.Analysis of influence factors of pharmacodynamics of propofol with target-controlled infusion during anesthetic recovery period [J].Int J Clin Pharmacol Ther,2021,59(2):109-115.

收稿日期:2022-06-05;修回日期:2022-06-28

编辑/杜帆