

# 瑞芬太尼血浆浓度对依托咪酯麻醉效能的影响

谭彬彬, 陈 君

(天津市环湖医院麻醉科, 天津 300060)

**摘要:**目的 研究靶控输注不同血浆浓度瑞芬太尼对依托咪酯麻醉效能的影响。方法 选择 2018 年 12 月-2019 年 10 月我院拟于全凭静脉麻醉下行颈内动脉内膜剥脱术患者 80 例作为研究对象, 按照随机数字表法将其分为 R0、R1、R2、R3 四组, R0 组不使用瑞芬太尼, R1、R2、R3 诱导开始时先靶控输注瑞芬太尼至血浆靶浓度为 1、2、3 ng/ml, 再以血浆浓度 0.5  $\mu\text{g/ml}$  为起点开始靶控输注依托咪酯, 此后每分钟增加依托咪酯的血浆靶浓度 0.1  $\mu\text{g/ml}$  直至患者意识消失及对电刺激体动反应消失。比较四组入室时、瑞芬太尼达靶浓度时、意识消失时和疼痛刺激反应消失时心率(HR)和平均动脉压(MAP), 记录四组意识消失及对疼痛刺激体动反应消失时依托咪酯的血浆浓度及脑电双频谱指数(BIS)值, 通过 Probit 法计算依托咪酯血浆浓度的半数有效浓度(EC50)和患者的半数入睡 BIS 值(BIS50)。结果 ①R1 组疼痛刺激体动反应消失时的 MAP 和 HR 高于意识消失时, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 意识消失时, R3 组 HR 低于 R0 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 疼痛刺激体动反应消失时, R3 组 MAP 和 HR 低于 R1 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。②意识消失时, R0、R1、R2、R3 组依托咪酯的 EC50 分别为 0.80  $\mu\text{g/ml}$ 、0.72  $\mu\text{g/ml}$ 、0.65  $\mu\text{g/ml}$  和 0.58  $\mu\text{g/ml}$ , BIS50 分别为 47、50、45、47; 疼痛刺激体动反应消失时, R1、R2、R3 组依托咪酯的 EC50 分别为 0.94  $\mu\text{g/ml}$ 、0.84  $\mu\text{g/ml}$  和 0.72  $\mu\text{g/ml}$ , BIS50 分别为 54、49 和 52。结论 靶控输注 1、2、3 ng/ml 的瑞芬太尼可以呈剂量依赖性地降低手术患者意识消失和疼痛刺激体动反应消失时所需依托咪酯血浆浓度的 EC50, 提高依托咪酯的麻醉效能; 另外, 患者对疼痛刺激体动反应消失时的 BIS50 较意识消失时有所上升。

**关键词:** 依托咪酯; 瑞芬太尼; 靶控输注

中图分类号: R614.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.15.031

文章编号: 1006-1959(2020)15-0103-03

## The Effect of Plasma Concentration of Remifentanyl on the Anesthetic Efficacy of Etomidate

TAN Bin-bin, CHEN Jun

(Department of Anesthesiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China)

**Abstract:** Objective To study the effect of target-controlled infusion of different plasma concentrations of remifentanyl on the anesthetic efficacy of etomidate. Methods From December 2018 to October 2019, 80 patients with internal carotid endarterectomy under total intravenous anesthesia in our hospital were selected as the research objects, and they were divided into R0, R1, R2, R3 according to the random number table method four groups, R0 group did not use remifentanyl, at the beginning of R1, R2, and R3 induction, remifentanyl was first target-controlled infusion to the plasma target concentration of 1, 2, 3 ng/ml, and then the plasma concentration was 0.5  $\mu\text{g/ml}$  the target-controlled infusion of etomidate was started with ml as the starting point, and the target plasma concentration of etomidate was increased by 0.1  $\mu\text{g/ml}$  every minute until the patient's consciousness disappeared and the body response to electrical stimulation disappeared. Compare the heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) when the four groups enter the room, when the target concentration of remifentanyl reaches the target concentration, when the consciousness disappears, and when the pain response disappears. Record the four groups when the consciousness disappears and the body movement response to the pain stimulation disappears the plasma concentration of etomidate and the bispectral index (BIS) value of etomidate were calculated by the Probit method to calculate the half effective concentration (EC50) of etomidate plasma concentration and the BIS value (BIS50) of half of patients falling asleep. Results ①The MAP and HR of the R1 group when the pain stimulus disappeared were higher than when the consciousness disappeared, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); when the consciousness disappeared, the HR of the R3 group was lower than the R0 group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); when the painful stimulation disappeared, the MAP and HR of the R3 group were lower than those of the R1 group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). ②When consciousness disappeared, the EC50 of etomidate in the R0, R1, R2, and R3 groups were 0.80  $\mu\text{g/ml}$ , 0.72  $\mu\text{g/ml}$ , 0.65  $\mu\text{g/ml}$  and 0.58  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, and the BIS50 were 47, 50, 45, 47, respectively; The EC50 of etomidate in groups R1, R2, and R3 were 0.94  $\mu\text{g/ml}$ , 0.84  $\mu\text{g/ml}$ , and 0.72  $\mu\text{g/ml}$  when the body movement response to pain stimulation disappeared, and the BIS50 was 54, 49, and 52, respectively. Conclusion Target-controlled infusion of 1 ng/ml, 2 ng/ml, and 3 ng/ml remifentanyl can dose-dependently reduce etomidate plasma concentration in patients undergoing surgery with disappearance of consciousness and painful stimuli. The EC50 improves the anesthetic efficacy of etomidate; in addition, the BIS50 of the patient when the patient's body response to painful stimulation disappears is higher than when the consciousness disappears.

**Key words:** Etomidate; Remifentanyl; Target-controlled infusion

目前,全凭静脉麻醉(total intravenous anesthesia, TIVA)已普遍用于临床,而靶控输注(TCI)技术可以更加精确、可靠的进行调控麻醉深度,防止麻醉深浅不当带来的不良后果。依托咪酯对呼吸循环的抑制作用小,并且诱导和苏醒迅速,现已有研究表明

作者简介:谭彬彬(1983.4-),男,天津人,博士研究生,主治医师,主要从事临床麻醉药物的相互作用研究

通讯作者:陈君(1971.12-),女,天津人,硕士,主任医师,主要从事临床麻醉及监护工作

TCI 依托咪酯恒定靶血浆浓度(Cp)0.5  $\mu\text{g/ml}$  时,内嵌 Arden 药代动力学参数 TCI 系统的精确度符合临床要求<sup>[1]</sup>,且手术期间靶控输注依托咪酯对国人的肾上腺皮质功能没有明显影响<sup>[2]</sup>,因而其在临床应用日益广泛;另一方面,瑞芬太尼凭借其特殊的药理学特性也成为最常与其它药物联合用于靶控输注的超短效阿片类药物。本研究选择我院 80 例颈内动脉内膜剥脱术患者,观察不同靶控浓度瑞芬太尼

对依托咪酯麻醉效能的影响,旨在为临床合理用药提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2018 年 12 月~2019 年 10 月天津环湖医院拟于全凭静脉麻醉下行颈内动脉内膜剥脱术患者 80 例作为研究对象,本研究经天津环湖医院伦理委员会批准,患者及家属已签署知情同意书。纳入标准:①年龄 18~65 岁;②ASA 分级 I~II 级;③体重指数(BMI)18~30 kg/m<sup>2</sup>。排除标准:①术前应用影响实验结果的镇痛催眠药;②有中枢神经系统疾病病史,心肺或肝肾功能不全以及酒精药物滥用史。按照随机数字表法将研究对象分为 R0、R1、R2、R3 四组,各 20 例。四组性别、年龄、身高及体重比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 四组一般资料比较( $\bar{x}\pm s, n$ )

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)
R0	15	10/5	44.32±11.84	172.33±11.18	74.68±13.89
R1	17	11/6	42.58±10.28	171.04±12.53	74.67±12.58
R2	18	10/8	45.11±11.79	170.92±13.84	71.82±11.19
R3	18	12/6	43.46±10.76	172.48±12.81	73.24±12.55

注:R0、R1、R2、R3 组各有 5、3、2、1 例患者出现明显肌颤,R3 组有 1 例患者辅助通气后 SpO<sub>2</sub> 持续低于 90%,退出试验

**1.2 方法** 患者术前不用任何药物,入室后面罩吸氧,于左肘静脉建立静脉通路,输注氯化钠注射液 6 ml/kg,局麻下行左桡动脉穿刺置管,监测直接动脉血压,应用 Philips 监护仪监测平均动脉压(MAP)、心率(HR)。经充分酒精脱脂后与患者前额部放置 BIS 传感器并与 BIS VISTA 监护仪(Aspect 公司,美国)连接,保证信号质量指数>95%,电极阻抗<5 kΩ。于患者右前臂尺侧距腕部 5 cm 和 10 cm 处经酒精脱脂后连接两个心电图电极片,与 TOF-Watch SX 电刺激仪(Organon 公司,荷兰)连接以备进行 ETS。诱导时使用 TCI-I 型输注泵(北京思路高科技有限公司)靶控输注瑞芬太尼(批号: 80B11021)的药代动力学参数为 Minto 模型,依托咪酯(批号: 20180501)的药代动力学参数采用 Arden 模型。通过靶控输注使 R0、R1、R2、R3 组患者的瑞芬太尼血浆浓度分别达到 0、1、2、3 ng/ml,再以血浆靶浓度 0.5 μg/ml 为起点

开始靶控输注依托咪酯,每分钟增加 0.1 μg/ml,直至患者意识消失(意识消失的标准为睫毛反射消失,对口头指令无反应,对轻拍轻推无反应),然后给予 R1、R2、R3 组患者 100 Hz、60 mA、5 s 的强直电刺激,若患者出现体动反应,则继续以每分钟 0.1 μg/ml 的速度增加依托咪酯的血浆靶浓度直至体动反应消失。记录相应数据后实验结束,按常规方法诱导并完成手术。给药过程中如果出现呼吸抑制则给予面罩人工辅助通气。若患者 HR<50 次/min 或 MAP<60 mmHg 时立即停止瑞芬太尼和依托咪酯输注,给予阿托品或麻黄素对症处理并退出研究;如果在静脉输注依托咪酯的过程中出现严重肌颤,则立即停止输注依托咪酯并退出研究。

**1.3 观察指标** 比较四组患者入室静卧 5 min 后(基础值)、瑞芬太尼达靶浓度时、意识消失时和疼痛刺激反应消失时心率(HR)和平均动脉压(MAP),记录四组意识消失及对疼痛刺激体动反应消失时依托咪酯的血浆浓度及脑电双频谱指数(BIS)值,通过 Probit 法计算依托咪酯血浆浓度的半数有效浓度(EC50)和患者的半数入睡 BIS 值(BIS50)。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,重复测量资料的比较采用方差分析。通过 Probit 法计算两个效应点时依托咪酯效应室浓度的 EC50 和患者的 BIS50 及各自的 95% 置信区间(95% CI),EC50 和 BIS50 比较采用 *u* 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 四组血流动力学参数比较** R1 组疼痛刺激体动反应消失时的 MAP 和 HR 高于意识消失时,差异有统计学意义( $P<0.05$ );意识消失时,R3 组 HR 低于 R0 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );疼痛刺激体动反应消失时,R3 组 MAP 和 HR 低于 R1 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.2 四组意识消失和对疼痛刺激体动反应消失时的 EC50 和 BIS50 比较** R0、R1、R2、R3 组患者意识消失时和疼痛刺激体动反应消失时依托咪酯的 EC50 依次降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );各组患者对疼痛刺激体动反应消失时的 BIS50 高于意识消失时的 BIS50,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 2 四组血流动力学参数比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	基础值		瑞芬太尼达靶浓度时		意识消失时		疼痛刺激反应消失时	
		MAP(mmHg)	HR(次/min)	MAP(mmHg)	HR(次/min)	MAP(mmHg)	HR(次/min)	MAP(mmHg)	HR(次/min)
R0	15	91.52±8.91	73.91±7.89	/	/	85.89±7.32	74.04±7.33	/	/
R1	17	89.27±9.14	73.02±8.43	88.03±7.67	74.89±10.22	83.67±6.42	70.45±8.32	92.14±6.23 <sup>a</sup>	78.89±7.78 <sup>a</sup>
R2	18	92.11±7.68	75.78±6.89	90.12±6.89	74.09±9.56	85.67±7.56	69.44±9.23	91.11±9.44	72.11±9.42
R3	18	88.88±8.78	72.14±7.26	85.72±7.45	67.21±7.22 <sup>c</sup>	82.13±8.42	66.12±7.33 <sup>b</sup>	85.89±10.56 <sup>c</sup>	69.44±6.56 <sup>c</sup>

注:与意识消失时比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 R0 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 R1 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

表 3 四组意识消失和对疼痛刺激体动反应消失时的 EC50 和 BIS50 比较

组别	n	意识消失时(95%CI)		疼痛刺激反应消失时(95%CI)	
		EC50( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	BIS50	EC50( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	BIS50
R0	15	0.80(0.75~0.84)	47(45~50)	/	/
R1	17	0.72(0.67~0.77) <sup>a</sup>	50(47~53)	0.94(0.89~0.98)	54(51~57) <sup>d</sup>
R2	18	0.65(0.60~0.70) <sup>ab</sup>	45(43~47)	0.84(0.79~0.88) <sup>b</sup>	49(47~53) <sup>d</sup>
R3	18	0.58(0.55~0.64) <sup>abc</sup>	47(46~48)	0.72(0.67~0.77) <sup>bc</sup>	52(48~55) <sup>d</sup>

注:与 R0 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 R1 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 R2 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与意识消失时相比,<sup>d</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

依托咪酯在产生麻醉作用的同时可保持血流动力学稳定,呼吸抑制作用弱,并且具有特殊的脑保护作用。研究表明<sup>[3]</sup>,与丙泊酚 TCI 复合瑞芬太尼麻醉比较,BIS 指导依托咪酯 TCI 复合瑞芬太尼用于 3 h 内非心脏手术麻醉时,血液动力学更平稳,无明显注射痛。另外,依托咪酯麻醉诱导及术中持续静脉输注均无明显影响手术患者术后相关生化指标<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,患者意识消失和对疼痛刺激反应消失时的 HR 和 MAP 均在正常范围之内,也证明了依托咪酯具有的独特优势。

TCI 技术中药物的 EC50 类似于吸入麻醉药最低肺泡有效浓度(MAC),其位于量效反应曲线的中点,能敏感地反映药物效应的变化,是研究药物效能的理想指标。单独使用阿片类药物不能使患者意识消失,但阿片类镇痛药物可以明显降低静脉麻醉药的 EC50<sup>[5,6]</sup>,从而增强静脉麻醉药的作用。本次研究显示,R0、R1、R2、R3 组患者意识消失时和疼痛刺激体动反应消失时依托咪酯的 EC50 依次降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );各组患者对疼痛刺激体动反应消失时的 BIS50 高于意识消失时的 BIS50,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。说明无论是使患者意识消失还是对疼痛刺激体动反应消失时,靶控输注瑞芬太尼都可以使依托咪酯血浆靶浓度的 EC50 降低,并且降低程度随瑞芬太尼靶控浓度的增加而增强,提示瑞芬太尼可以呈剂量依赖性的增强依托咪酯的麻醉效能。在临床麻醉工作中,应该充分发挥联合用药的优势,合理用药,降低麻醉药物的副作用,提高经济性,避免过度用药。Lysakowski C 等<sup>[7]</sup>研究发现瑞芬太尼与异丙酚合用可以使患者在较高的 BIS 值时意识消失,而本研究中 R2、R3 组患者意识消失时的 BIS50 小于 R0 组,表明合用瑞芬太尼并不能使依托咪酯使患者意识消失时的 BIS 值升高。本研究中意识消失后的患者在受到疼痛刺激时 BIS 值会出现增高,提示疼痛刺激可能会对 BIS 值产生

影响,这与之前的研究结果一致<sup>[8]</sup>。

综上所述,靶控输注 1、2、3 ng/ml 的瑞芬太尼可以呈剂量依赖性地降低手术患者意识消失和疼痛刺激体动反应消失时所需依托咪酯血浆浓度的 EC50,提高依托咪酯的麻醉效能;另外,患者对疼痛刺激体动反应消失时的 BIS50 较意识消失时有所上升。

### 参考文献:

- [1] 谌雅雨,张兴安,丁立,等.依托咪酯靶控输注时靶浓度与实测血药浓度的差值分析和系统性能评价[J].临床麻醉学杂志,2019,35(11):1065-1069.
- [2] 刘骥,李金宝,邓小明.靶控输注依托咪酯用于全身麻醉维持的可行性研究[J].临床麻醉学杂志,2009,25(5):389-391.
- [3] 吴奇伟,岳云,左明章,等.BIS 指导靶控输注依托咪酯复合瑞芬太尼用于非心脏手术麻醉的效果:前瞻性、随机、单盲、多中心、临床对比研究[J].中华麻醉学杂志,2012,32(7):795-798.
- [4] 沈浩,高雪莹,曹江北,等.依托咪酯持续输注对患者术后生化指标的影响[J].临床麻醉学杂志,2019,35(10):995-998.
- [5] Ricardo F,Luis IC,Victor C,et al.Propofol Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile and Its Electroencephalographic Interaction With Remifentanyl in Children[J].2018,28(12):1078-1086.
- [6] Choe S,Choi BM,Lee YH,et al.Response surface modelling of the pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl in patients undergoing anaesthesia[J].Clin Exp Pharmacol Physiol.2017,44(1):30-40.
- [7] Lysakowski C,Dumont L,Pellegrini M,et al.Effects of fentanyl,alfentanil,remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia [J].British Journal of Anaesthesia,2001,86(4):523-527.
- [8] Marie CR,Yannick TL,Paul O,et al.The use of the bispectral index in the detection of pain in mechanically ventilated adults in the intensive care unit:A review of the literature [J].Pain Research&Management the Journal of the Canadian Pain Society,2015,20(1):e33-e37.

收稿日期:2020-06-23;修回日期:2020-07-06

编辑/钱洪飞