

· 临床研究 ·

不同剂量芬太尼对全麻诱导时脑电双频谱指数和
异丙酚靶控输注浓度的影响孙 虎, 邹田田, 徐志新[△]

(新疆医科大学附属第一医院麻醉科, 乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 观察不同剂量芬太尼对全麻诱导时异丙酚靶控输注效应室浓度(Ce)、脑电双频谱指数(BIS)和血流动力学的影响,探讨复合异丙酚麻醉诱导时芬太尼的适宜剂量。方法 将择期行骨科手术全麻患者 84 例按芬太尼不同诱导剂量随机分为 4 组,即 G₁ 组(2 μ g/kg)、G₂ 组(4 μ g/kg)、G₃ 组(6 μ g/kg)、G₄ 组(8 μ g/kg)。观察麻醉诱导前(T₀)、静注芬太尼 4min 后(T₁)、意识消失时(T₂)、BIS 降到(45 \pm 5)时(T₃)、静注维库溴铵 4min 后(T₄)、气管插管即刻(T₅)、插管后 1min(T₆)、插管后 3min(T₇)、插管后 5min(T₈)时收缩压(SP)、HR、BIS 和 T₂、T₃ 时异丙酚的 Ce 变化情况。记录试验期间不良事件发生率。结果 G₂、G₃、G₄ 组患者在 T₂、T₃ 时所需异丙酚 Ce 均较 G₁ 组低(P<0.01),G₂、G₃ 组比较差异无统计学意义(P>0.05)。4 组患者 T₁ 时 BIS 均较 T₀ 降低(P<0.01),G₂、G₃、G₄ 组较 G₁ 组下降明显(P<0.01)。心动过缓和呛咳反应的发生率 G₃、G₄ 组较 G₁、G₂ 组高(P<0.05)。结论 芬太尼 4 μ g/kg 诱导时对 BIS 数值影响较少,所需靶控输注(TCI)异丙酚的 Ce 较小,是复合 TCI 异丙酚诱导时的适宜剂量。

关键词:芬太尼; 异丙酚; 靶控输注; 脑电双频谱指数

中图分类号:R614.2;R917.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)04-0434-02

Effects of different doses of fentanyl on the Bispectral index and target effect-site
concentration of propofol during anesthesia induction

SUN Hu, ZOU Tian-tian, XU Zhi-xin[△]

(Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of different doses of fentanyl on the target effect-site concentration(Ce) of target-controlled infusion propofol, Bispectral index(BIS) and hemodynamics during anesthesia induction and appropriate dose of fentanyl. **Methods** Eighty-four patients who scheduled for orthopedics surgery with general anesthesia were enrolled, and were divided into 4 groups according to different induction doses of fentanyl: G₁ (fentanyl 2 μ g/kg), G₂ (fentanyl 4 μ g/kg), G₃ (fentanyl 6 μ g/kg), G₄ (fentanyl 8 μ g/kg). Systolic pressure(SP), HR, BIS were recorded before induction of anesthesia(T₀), at 4 min after injection of fentanyl(T₁), lost of consciousness(T₂), the BIS decreased to 45 \pm 5 (T₃), at 4 min after injection vecuronium(T₄), immediately (T₅) and at 1 min(T₆), 3 min(T₇), 5 min (T₈) after tracheal intubation. The Ce of propofol at T₂, T₃ and the device cardiovascular events were also recorded. **Results** The Ce of propofol at T₂ and T₃ were significantly lower in G₂, G₃, G₄ than that in G₁ (P<0.01), but no difference between G₂ and G₃ (P>0.05). Comparing to T₀, the BIS in all groups was significantly decreased at T₁ (P<0.01) and was higher in G₁ than that in the other 3 groups. The incidences of bradycardia and cough, hiccup were significantly higher in G₃, G₄ than those in G₁, G₂ (P<0.05). **Conclusion** Fentanyl 4 μ g/kg is the appropriate dose of choice for anesthesia induction when combined with propofol TCI, which saving the consumption of propofol and affecting BIS lightly.

Key words: fentanyl; propofol; target-controlled infusion; bispectral index

芬太尼以循环系统影响轻微、镇痛作用强、药价低廉和抑制应激反应作用明显成为目前临床麻醉中最常用的阿片类麻醉镇痛药。有研究表明,芬太尼与异丙酚联合应用可以产生协同作用,明显减少异丙酚产生意识消失及抑制伤害性刺激所需剂量^[1]。脑电双频谱指数(BIS)和临床镇静深度之间有很高的相关性,在判断镇静深度方面具有较高的灵敏度和特异度,是目前普遍认可的监测意识深度的有效指标。本研究通过观察不同剂量的芬太尼复合异丙酚诱导达到相同 BIS 时对异丙酚靶控输注浓度(Ce)和血流动力学的影响,探讨复合异丙酚麻醉诱导时适宜的芬太尼剂量。

1 临床资料

1.1 病例选择及分组 选取择期行骨科手术全麻患者 84 例,ASA(美国麻醉师协会根据患者体质状况和对手术危险性进行的分级) I 或 II 级,年龄 19~63 岁,男 49 例,女 35 例,体重 47~91kg,无中枢神经系统疾病,代谢性疾病史,无困难气道,无阿片类药物、异丙酚、乙醇等过敏史,无长期应用阿片类药物及嗜酒史,非妊娠、哺乳期妇女,心、肺、肝、肾功能无异常。根

据芬太尼不同诱导剂量随机分为 4 组,即芬太尼 2 μ g/kg 组(G₁ 组)、芬太尼 4 μ g/kg 组(G₂ 组)、芬太尼 6 μ g/kg 组(G₃ 组)、芬太尼 8 μ g/kg 组(G₄ 组),每组均为 21 例。

1.2 麻醉方法 所有患者均未使用术前药。入室后开放上肢静脉,持续输注复方氯化钠 10mL \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹。常规监测心电图、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、无创血压等。患者额部酒精脱脂后放置专用 BIS 测量电极片,连续测量 BIS(Aspect A-2000, Aspect 公司,美国)。麻醉诱导:各组分别静脉注射(1min 内)芬太尼(批号:TD2006-0083,宜昌人福药业有限公司)2、4、6、8 μ g/kg(用生理盐水均稀释至 20mL),4min 后开始靶控输注(Graceby 3500, Graceby 公司,英国)异丙酚(批号:H20080488, AstraZeneca S. p. A. 意大利),血浆靶浓度从 1.5 μ g/mL 开始逐级递增,递增梯度为 0.5 μ g/mL,每一靶浓度维持 5min^[2],直至 BIS 降到(45 \pm 5)后静脉注射维库溴铵 0.1mg/kg,于 4min 后气管插管,机械通气。如果试验期间出现收缩压小于或等于 90mm Hg、HR \leq 50 次/分则分别给予麻黄碱 10mg,阿托品 0.5mg;出现 SpO₂ 降低、呼吸减弱则面罩吸氧,

[△] 通讯作者,电话:13609987191;E-mail:drexuzhixin@tom.com。

表 1 4 组患者一般情况比较(̄x±s)

组别	n	性别比(n) (男/女)	年龄(岁)	体重(kg)	身高(cm)	基础收缩压 (mm Hg)	基础 HR(次/分)	基础 BIS
G ₁ 组	21	13/8	39.7±8.9	71.1±12.9	168.9±12.1	122.0±9.0	80.0±9.0	96.0±2.0
G ₂ 组	21	11/10	45.4±9.1	68.5±14.9	166.7±11.7	122.0±8.0	79.0±10.0	95.0±2.0
G ₃ 组	21	12/9	41.1±12.6	69.2±12.6	168.4±10.1	121.0±8.0	83.0±9.0	94.0±4.0
G ₄ 组	21	13/8	44.9±8.5	72.2±11.7	169.5±12.4	121.0±7.0	79.0±9.0	95.0±3.0

手控辅助呼吸。

1.3 监测指标 观察麻醉诱导前(基础状态, T₀)、静注芬太尼 4min 后(T₁)、意识消失时(T₂)、BIS 降到(45±5)时(T₃)、静注维库溴铵 4min 后(T₄)、气管插管即刻(T₅)、插管后 1min(T₆)、插管后 3min(T₇)、插管后 5min(T₈)时收缩压(SP)、HR、BIS。同时,记录自诱导开始后每 15 秒测试睫毛反射直至睫毛反射消失(即意识消失, T₂)、T₃ 时的异丙酚 Ce 和试验期间各组呛咳、呼吸肌强直、心动过缓(HR≤60 次/分)、心动过速(HR≥100 次/分)、高血压(SP≥140mm Hg)、低血压(SP≤90 mm Hg)等不良事件发生率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 ̄x±s 表示,不同时间点组内或组间同一监测指标的比较采用单因素方差分析。计数资料的比较采用 χ² 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者一般情况、血流动力学指标及 BIS 比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。

2.2 4 组患者在 T₂、T₃ 时异丙酚效应室浓度 G₂、G₃、G₄ 组均低于 G₁ 组(P<0.01);G₃ 组与 G₂ 组比较 Ce 差异无统计学意

义(P>0.05);4 组患者 BIS 在 T₁ 时较 T₀ 均降低(P<0.01),T₁ 时 4 组间 BIS 随着芬太尼剂量的增加依次降低(P<0.01),见表 2。

2.3 4 组患者中 G₁ 组气管插管后血压及心率较其他 3 组高(P<0.05),其他 3 组比较差异无统计学意义(P>0.05)。心动过缓和呛咳反应发生率 G₃、G₄ 组高于 G₁、G₂ 组(P<0.05),见表 3。

2.4 G₄ 组中有 2 例患者在静注完芬太尼后 BIS 短暂下降,低于 40 时仍呼之睁眼,睫毛反射仍存在。

表 2 4 组患者不同时间点异丙酚 Ce(μg/mL)及 BIS 比较(̄x±s)

组别	n	T ₂ 时异 丙酚 Ce	T ₃ 时异 丙酚 Ce	T ₀ 时 BIS	T ₁ 时 BIS
G ₁ 组	21	1.88±0.18 ^b	3.68±0.24 ^b	96±2	90±3 ^c
G ₂ 组	21	1.10±0.18 ^a	2.95±0.39 ^a	95±2	86±3 ^{ac}
G ₃ 组	21	1.01±0.21 ^a	2.91±0.29 ^a	94±4	80±5 ^{ac}
G ₄ 组	21	0.66±0.11 ^{ab}	2.67±0.28 ^{ab}	95±3	75±4 ^{ac}

^a:与 G₁ 组比较, P<0.01; ^b:与 G₂ 组比较, P<0.05; ^c:与 T₀ 时比较, P<0.01。

表 3 4 组患者各时间点不良事件发生率比较(%)

组别	n	高血压		低血压		心动过速		心动过缓		呛咳反应、 呼吸抑制
		T _{1~4}	T _{5~8}	T _{1~4}	T _{5~8}	T _{1~4}	T _{5~8}	T _{1~4}	T _{5~8}	
G ₁ 组	21	2	17 ^a	2	4	1	15 ^a	1 ^a	0	1 ^a
G ₂ 组	21	0	9	4	2	1	8	2 ^a	0	1 ^a
G ₃ 组	21	0	5	7	3	0	6	13	2	6
G ₄ 组	21	0	4	9	5	0	5	17	8	13

^a:与 G₄ 组比较, P<0.05。

3 讨论

芬太尼复合异丙酚静脉诱导全麻是目前临床上最常用的麻醉方法,芬太尼可以剂量依赖性的减少异丙酚的稳态血浆药物浓度(Cp50)^[1]。由于芬太尼的零级有效速率(Ke0)为 0.147/min,达到 95%平衡时间需要 20min,且不宜持续静脉泵注的药代学特点,故在临床中以单次静脉注射为主要用药方式。本研究中各组患者意识消失时异丙酚的 Ce 均低于单独应用异丙酚时所需的 2.5~3.5μg/mL^[3],是因为联合应用芬太尼的原因。随着芬太尼诱导剂量的增大,在意识消失、BIS 降到(45±5)时异丙酚 Ce 持续减小,可以明显减少异丙酚的用量;同时,在芬太尼 4、6μg/kg 时对异丙酚 Ce 的降低效应无差异,可能是由于芬太尼增强镇静药物的封顶效应所致^[4]。随着芬太尼剂量的增加,异丙酚 Ce 都有所降低,以 2、4μg/kg 组下降最为明显,虽然继续增加芬太尼剂量后 Ce 也有降低,但是降低作用有限,反而导致心动过缓、收缩压(SP)下降及呛咳等不良事件的发生率明显增加。因此推测,芬太尼 4μg/kg 是复合 TCI 异丙酚诱导时气管插管反应小,呛咳反应及呼吸抑制发生率低且能够明显减少异丙酚用药量的适宜剂量。

BIS 是通过定量分析脑电图各成分之间相位偶联关系而

确定信号的二次非线性特征和偏离正态分布的程度,其原理是傅立叶转换的二阶自协方差,是目前用来监测麻醉药物对中枢神经系统抑制程度的有效指标。Miller^[5]认为应用中、小剂量的阿片类麻醉药和催眠药(挥发性麻醉药和静脉麻醉药)实施麻醉时,BIS 对麻醉用药有指导作用。既往在研究阿片类药物对 BIS 影响时大多联合应用了镇静催眠类药物^[6-9],少有单独使用阿片类药物对 BIS 影响的报道。本研究在无刺激状态下观察单独静注芬太尼 4min 后达到血药浓度高峰时 BIS 变化情况,发现与基础 BIS 相比不同剂量的芬太尼对 BIS 均有降低作用,并且随着芬太尼剂量的增大,其减小 BIS 的作用越明显。在气管插管后,芬太尼 2μg/kg 组 BIS 较其他剂量组明显增加,提示芬太尼 2μg/kg 并不能很好地抑制气管插管所引起的 BIS 改变。通常认为,小剂量芬太尼不会影响脑电活动,大剂量芬太尼会抑制皮层脑电活动而明显影响 BIS。本试验将芬太尼稀释至 20mL 且 1min 内匀速静注,在 8μg/kg 组有 2 例患者静注后,BIS 一过性低于 40 时仍然呼之睁眼,睫毛反射仍存在,且提示 BIS 在 40~60 之间并不是一个绝对的安全范围,患者仍有意识存在的可能性,同时在临床应用较大剂量芬太尼时还应减慢输注速度。(下转第 437 页)

处理,多在 1~2d 内自行缓解。对照组未发生明显不良反应。

表 1 两组患者结痂时间和痊愈时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	结痂时间(d)	痊愈时间(d)
对照组	21	5.46±0.80	7.60±0.71
治疗组	22	3.37±0.68*	5.53±0.57*

*:与对照组比较, P<0.05。

表 2 两组患者 1 周痊愈率比较

组别	n	1 周痊愈(n)	1 周末愈(n)	1 周痊愈率(%)
对照组	21	10	11	47.6
治疗组	22	21	1	95.5*

*:与对照组比较, P<0.01。

3 讨 论

水痘是由水痘-带状疱疹病毒感染所引起的一种儿童出疹性疾病,但近年来成人水痘发病率逐渐增高,多发于 18~30 岁年龄段,与儿童水痘相比具有前驱期长、皮疹较多、全身症状较重、病程较长的特点^[1]。因此若单用普通抗病毒药物治疗成人水痘,其疗效往往不甚理想。

干扰素是人体免疫系统在机体感染病毒后产生的重要细胞因子,主要有 IFN α 、IFN β 和 IFN γ 3 类,目前大量应用于临床的是基因重组技术生产的 α 干扰素,常用的有 IFN α -1b、IFN α -2b 和 IFN α -2a。其中干扰素 α -1b 是我国第一个实现产业化的基因重组治疗药物,与国内、外同类产品比较,具有疗效显著、不良反应小的特点^[3]。由于干扰素具有广谱抗病毒、免疫调节和抗肿瘤等作用,因此临床上已广泛应用于多种病毒性疾病、肿瘤的治疗及调节免疫功能^[4]。

目前关于干扰素 α -1b 治疗水痘的文献不多^[2,5],在成人水痘的治疗方面,包军^[2]认为早期单次应用大剂量干扰素 α -1b 可明显缩短成人水痘病程。但对于干扰素 α -1b 治疗水痘的剂量、疗程,目前尚无统一标准。本实验中作者采用重组人干扰素 α -1b 注射液肌肉注射联合伐昔洛韦片口服治疗成人水痘患者,与单用伐昔洛韦片口服治疗进行对比性研究,结果显示治

疗组患者结痂时间和痊愈时间均较对照组明显缩短(P<0.05);治疗组 1 周痊愈率(95.5%),明显高于对照组(P<0.01)。提示干扰素 α -1b 的应用可加快病变愈合,明显缩短病程,这可能与其强大的广谱抗病毒活性和免疫调节作用有关。水痘患者从发病前 1~2d 到全身皮疹干燥结痂前都具有传染性,尤其以病初传染性最强,但结痂后病毒消失,因此促使水痘尽早结痂、痊愈,缩短水痘整个病程,对于降低水痘患者传染性具有重要临床意义。在安全性方面,部分患者肌注干扰素后出现发热、头痛、肌痛、关节酸痛、乏力等不良反应,但症状轻微,多于 1~2d 内自行缓解,无需进行特殊处理。本组中无 1 例患者因此而中断治疗,说明常规剂量、短疗程的干扰素 α -1b 治疗成人水痘是安全可靠的。

综上所述,重组人干扰素 α -1b 联合伐昔洛韦治疗成人水痘能加快病变愈合,明显缩短水痘病程,提高 1 周痊愈率,相应降低了水痘患者传染性,不良反应小。作者认为,重组人干扰素 α -1b 治疗成人水痘安全有效,是一种理想的治疗药物,值得临床推广应用。但至于治疗成人水痘最佳剂量、方法和疗程尚有待于今后进行大样本、多中心的研究。

参考文献:

- [1] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 3 版. 南京:江苏科学技术出版社,2001:299.
- [2] 包军. 单次大剂量重组人干扰素 α -1b 对成人水痘病程的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志,2006,20(10):604.
- [3] 张伟霞,蔡卫民. I 型干扰素临床应用最新进展[J]. 中国药房,2006,17(2):145.
- [4] 侯云德,张丽兰,张利萍,等. 干扰素及其临床应用[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2007,21(4):408.
- [5] 赵振芹. 干扰素 α -1b 治疗小儿水痘[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2004,7(4):343.

(收稿日期:2009-07-13 修回日期:2009-09-13)

(上接第 435 页)

本研究显示,芬太尼 2 μ g/kg 组插管后血压及心率较其他各组高;而芬太尼 6.8 μ g/kg 诱导时心动过缓及呛咳反应、呼吸抑制等不良事件的发生率较其他剂量组明显增加,这一结果与朱敏敏等^[10]的研究结果比较接近。

综上所述,芬太尼 4 μ g/kg 诱导时对 BIS 影响较小,所需 TCI 异丙酚 Ce 较低,且不良事件发生少,是复合 TCI 异丙酚诱导时的适宜剂量。

参考文献:

- [1] Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision[J]. Anesthesiology, 1994, 81:820.
- [2] 肖红霞,程茹,徐建华,等. 脑电双频谱指数和麻醉深度指数用于全麻术中镇静深度的监测[J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25:687.
- [3] Forrest FC, Tooley MA, Saunders PR, et al. Propofol infusion and the suppression of consciousness: The EEG and dose requirements[J]. Br J Anaesth, 1994, 72:35.
- [4] Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FH, et al. Propofol reduces perioperative remifentanyl requirements in a synergistic manner: response surface modeling of perioperative

- remifentanyl-Propofol interactions [J]. Anesthesiology, 2003, 99:347.
- [5] Ronald D, Miller. Miller's Anesthesia[M]. 曾因明, 邓小明, 译, 6th ed. 北京:北京大学出版社, 2006, 1279.
- [6] Glass PSP. Anesthetic drug interaction: An insight into general anesthesia its mechanisms and dosing strategies [J]. Anesthesiology, 1998, 88:5.
- [7] Glass PSP, Gan TJ, Howell S, et al. Drug interaction: Volatile anesthetics and opiates[J]. J Clin Anesth, 1997, 9:18.
- [8] Guignard B, Menigaux C, Dupont X, et al. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic response after orotracheal intubation[J]. Anesth Analg, 2000, 90:161.
- [9] Manyam SC, Gupta DK, Johnson KB, et al. When is a bispectral index of 60 too low?: Rational processed electroencephalographic targets are dependent on the sedative-opioid ratio[J]. Anesthesiology, 2007, 106(3):472.
- [10] 朱敏敏,徐建国,何慧梁,等. 不同剂量舒芬太尼复合靶控输注异丙酚麻醉诱导对患者血液动力学的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2009, 29(4):293.

(收稿日期:2009-11-08 修回日期:2009-12-09)