

· 临床研究 ·

不同剂量丙泊酚对儿童麻醉深度和应激反应的影响

王 洪¹, 涂生芬^{1△}, 柏 林¹, 杨 飞¹, 徐 颖¹, 魏光辉²

(重庆医科大学附属儿童医院: 1. 麻醉科; 2. 泌尿外科 400014)

摘要:目的 评价儿童静脉注射不同剂量丙泊酚后麻醉深度的变化及其对应激反应和血流动力学的影响。方法 对 36 例下腹部手术患儿, 采用常规全身麻醉(全麻)复合镇痛药和肌松药, 将其按丙泊酚维持剂量分为 3 组(A 组: 丙泊酚 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 每隔 20 min 按照 10、8、6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 方案减量; B 组: 丙泊酚 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 每隔 20 min 按 15、10、8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 减量; C 组: 丙泊酚 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 每隔 20 min 按 20、15、10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 减量), 每组 12 例。在给药后每隔 2 min 记录 1 次脑电双频指数(BIS)、心率、血压。在麻醉诱导前(T1)、气管插管前 1 min(T2)、气管插管后 1 min(T3)、切皮前 1 min(T4)、切皮后 1 min(T5)、手术探查(T6)及手术结束(T7)时, 采血测定血清皮质醇和血糖浓度。在 T4、T6、T7 时间点测定血清丙泊酚浓度。结果 B、C 组镇静深度达到手术要求, 应激反应较 A 组轻, 但长时间高浓度丙泊酚输注可导致血压下降, 心率减慢。结论 儿童全麻使用 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 丙泊酚, 并根据 BIS 值和血流动力学指标调整维持剂量, 可达到满意的麻醉效果和适当的应激水平。

关键词: 麻醉, 全身; 应激; 儿童; 二异丙酚

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.04.006

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)04-0327-03

Effects of different doses of propofol on depth of anesthesia and stress response in children

Wang Hong¹, Tu Shengfen^{1△}, Bo Lin¹, Yang Fei¹, Xu Ying¹, Wei Guanghui²

(1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Urinary Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the changes in anesthesia depth and effects on stress response, haemodynamics after intravenous injection of different doses of propofol. **Methods** Routine general anesthesia combined with analgesic and muscle relaxants were conducted on 36 children who would accept lower abdominal surgery, and they were divided into 3 groups with 12 children in each group, according to maintenance dose of propofol (group A: $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ propofol, reduction according to scheme of 10, 8, 6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ every 20 min; group B: $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ propofol, reduction according to scheme of 15, 10, 8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ every 20 min; group C: $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ propofol, reduction according to scheme of 20, 15, 10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ every 20 min). Bispectral index (BIS), heart rate and blood pressure were recorded every 2 min after administration of anesthetic agent. Venous blood samples were collected to detect serum cortisol and blood sugar concentration before anesthesia induction (T1), 1 min before endotracheal intubation (T2), 1 min before skin incision (T4), 1 min after skin incision (T5), during surgical exploration (T6) and at the end of surgery (T7). Serum propofol concentrations were measured at the time point of T4, T6, T7. **Results** The depth of sedation of children in group B and C achieved surgical condition and their stress response was milder than that in group A. However, prolonged and high concentration of propofol infusion led to low blood pressure and low heart rate. **Conclusion** It can achieve satisfactory anesthesia and appropriate stress response using $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ propofol for maintenance of general anesthesia and adjusting the dose according with BIS values and hemodynamic parameters in children.

Key words: anesthesia, general; stress; child; propofol

丙泊酚已广泛应用于成人麻醉, 其用药浓度和血药浓度以及相应的临床效应都已非常明确, 而在儿童中的应用尚无有力佐证的佐证, 小于 3 岁的儿童迄今为止尚无完整的药代动力学资料^[1-2], 儿童的年龄和体质量对丙泊酚的药代动力学有明显的影响^[3-5]。成人全身麻醉(全麻)的丙泊酚维持量从 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 开始, 按照 10、8、6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 方案复合镇痛药和肌松药能满足手术需要。而在儿科临床麻醉中, 发现这个方案常常不能有效地抑制应激反应。本研究拟对丙泊酚在儿童全麻中给药浓度的选择、血药浓度变化、麻醉深度变化、相应临床效应及应激反应之间的关系作逐一探讨, 为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择拟在全麻下实施下腹部手术(手术时间

不超过 2 h), 美国麻醉医师协会(ASA) I 级患儿 36 例, 术前未合并其他疾病, 年龄 3~10(5.7±2.4)岁, 体质量 12~30 kg。其中急性阑尾炎 12 例, 原发性腹膜炎 8 例, Meckel's 憩室 9 例, 急性肠套叠 6 例, 结肠息肉 1 例。

1.2 方法 全部患儿术前 30 min 肌内注射阿托品 0.01 mg/kg, 鲁米那钠 5 mg/kg。入室开放静脉通路, 用咪达唑仑 0.1 mg/kg、丙泊酚 2 mg/kg、舒芬太尼 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、维库溴铵 0.1 mg/kg 诱导完成气管插管行机械通气, 维持呼气末二氧化碳浓度在正常范围, 麻醉维持用舒芬太尼 0.5~1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、维库溴铵 0.1 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 及不同剂量的丙泊酚静脉持续泵注。术前常规禁饮、食, 术中按常规小儿补液原则静脉输注复方电解质注射液, 常规给予患儿保温并维持手术室温度 21~23 $^{\circ}\text{C}$ 。按照丙泊酚用量随机分为 3 组: 每组 12 例, 各组间

△ 通讯作者, Tel: 13983416114; E-mail: shengfent@sina.com。

年龄、体质量差异无统计学意义($P>0.05$),各组给药前脑电双频指数(bispectral index, BIS)均介于 92~100。A 组:丙泊酚 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,每隔 20 min 按照 10、8、6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 方案减量,6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持至缝皮肤时停用丙泊酚;B 组:丙泊酚 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,每隔 20 min 按 15、10、8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 减量,8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持至缝皮肤时停用丙泊酚;C 组:20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,每隔 20 min 按 20、15、10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 减量,10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持至缝皮肤时停用丙泊酚。术中血压下降时用麻黄碱,心率下降时用阿托品,泵注丙泊酚后每隔 2 min 记录 1 次 BIS、血压、心率。在麻醉诱导前(T1)、气管插管前 1 min(T2)、气管插管后 1 min(T3)、切皮前 1 min(T4)、切皮后 1 min(T5)、手术探查(T6)及手术结束(T7)时,采血测定皮质醇和血糖浓度,在 T4、T6、T7 时间点采血测定丙泊酚浓度。血糖用葡萄糖氧化酶法测定,皮质醇用放射免疫法测定,丙泊酚测定用高效液相法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用单因素方差分析,组内比较用双因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患儿静脉注射丙泊酚后各时间点的血药浓度比较

表 2 3 组患儿静脉注射丙泊酚后 BIS、MAP、心率、皮质醇、血糖的变化($\bar{x} \pm s, n=12$)

指标	组别	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
BIS	A 组	95.0±4.0	82.0±9.0	78.0±10.0	70.0±7.0	72.0±10.0	69.0±11.0	72.0±9.0
	B 组	94.0±3.0	62.0±10.0 ^b	55.0±12.0 ^b	54.0±8.0 ^b	52.0±10.0 ^b	54.0±8.0 ^b	58.0±8.0 ^b
	C 组	94.0±3.0	58.0±12.0 ^b	53.0±11.0 ^b	50.0±9.0 ^b	48.0±7.0 ^b	50.0±8.0 ^b	42.0±9.0 ^b
MAP (mm Hg)	A 组	57.7±8.2	53.7±7.6	71.0±11.0 ^a	52.0±8.0	69.0±7.0 ^a	67.0±6.0 ^a	54.0±7.0
	B 组	55.2±8.4	50.2±8.9	62.0±8.0	50.0±9.0	58.0±6.0 ^b	59.0±7.0	52.0±9.0
	C 组	56.8±9.0	52.5±8.1	51.0±10.0 ^{b,c}	49.0±9.0	50.0±7.0 ^b	46.0±6.0 ^b	42.0±8.0 ^{b,c}
心率 (次/分)	A 组	105.0±12.0	98.0±11.0	101.0±10.0	97.0±12.0	99.0±14.0	95.0±13.0	96.0±11.0
	B 组	101.0±15.0	97.0±10.0	96.0±12.0	96.0±10.0	98.0±9.0	87.0±13.0	80.0±10.0 ^b
	C 组	100.0±11.0	91.0±9.0	93.0±11.0	83.0±8.0	80.0±9.0	76.0±12.0 ^{a,b}	75.0±9.0 ^{a,b}
皮质醇 (pg/mL)	A 组	28.4±3.7	24.3±3.9	40.1±5.8 ^a	38.1±3.9 ^a	41.6±6.1 ^a	41.9±5.3 ^a	34.5±4.7
	B 组	27.6±4.0	25.2±4.1	32.3±4.7	28.9±4.8	36.3±5.1 ^a	38.7±4.3 ^a	31.6±4.4
	C 组	28.0±3.1	24.8±3.6	28.1±4.3 ^b	27.3±3.5 ^b	30.5±3.3 ^b	35.1±4.2	29.1±4.8 ^b
血糖 (mol/L)	A 组	5.0±1.1	4.6±1.6	5.2±1.3	5.2±1.7	5.8±2.1	6.1±2.5 ^a	6.4±2.0 ^a
	B 组	4.9±1.0	4.4±1.3	5.1±1.2	5.0±1.4	5.3±1.6	5.9±1.2 ^a	5.6±1.7
	C 组	5.1±0.8	45.0±1.1	5.3±1.3	50.0±1.8	5.7±1.0	5.7±0.9	5.5±1.3 ^b

^a: $P<0.05$,与 T1 比较;^b: $P<0.05$,与 A 组比较;^c: $P<0.05$,与 B 组比较。

3 讨论

BIS 代表相应的中枢镇静水平,当 BIS 值下降至 40~60 时患者意识完全消失,此时镇静深度符合麻醉要求^[7]。王祥瑞等^[6]研究显示,维持这种理想麻醉状态所需的丙泊酚血药浓度为 2.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。本实验中,3 组静脉注射丙泊酚后其血药浓度均高于 2.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$,发现在镇痛药和肌松药一致的情况下,按照 10、8、6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 丙泊酚维持麻醉时,BIS 值在 60 以上,其镇静深度不能满足手术需要,而当维持剂量达到 15 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时,BIS 下降至所需水平。表明达到相应临床效应,儿童所需血药浓度较成人高,与前期的研究一致^[8-9]。尽管儿童丙泊酚药代动力学与成人一样符合三室模型,但年龄和体质量是具有重要意义的符合因素,与成人有较大区别,儿童丙泊酚中央室分布容积大于成人的相应值^[1-10]。

3 组患儿 T4、T6、T7 的血药浓度均高于王祥瑞等^[6]所推荐的维持理想麻醉状态所需的浓度 2.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$,见表 1。

表 1 3 组患儿 T4、T6、T7 时间点丙泊酚血药浓度比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g}/\text{mL}$)

组别	T4	T6	T7
A 组	2.8±1.1	4.3±2.0	3.5±1.4
B 组	3.9±1.6	6.1±2.3	4.8±2.9
C 组	5.1±2.4	7.6±2.8	6.5±2.1

2.2 3 组患儿静脉注射丙泊酚后 BIS、心率、平均动脉压(MAP)及应激指标变化 B、C 组静脉持续泵注丙泊酚后,镇静深度均能达到手术要求,而 A 组 BIS 显示其镇静深度不够。随着输注时间的延长,心率和 MAP 在 B、C 组有一定的下降。A、B 组在 T5、T6 时皮质醇较 T1 明显升高($P<0.05$),C 组的皮质醇有升高趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。A 组血糖在 T6、T7 时明显升高,2 组在 T6 时升高($P<0.05$),C 组在手术前后无明显变化($P>0.05$),见表 2。

围术期的任何刺激均可使患者产生应激反应,适度的应激反应对机体调动抵抗能力是有益的,但过度的应激反应会造成内稳态的失衡,进而导致一系列的并发症。应激反应的调控是一个较为棘手的问题,就麻醉本身而言,理想的麻醉药、麻醉方法及 BIS 应使患者处于适度的应激状态。在儿童的全凭静脉全麻中,由于儿童中央室分布容积大于成人,其诱导及维持剂量若按成人剂量则不一定能达到理想效果。本研究显示,在完善的镇痛和肌松条件下,按照 10、8、6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 丙泊酚维持麻醉时,其应激反应明显高于 15、10、8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 及 20、15、10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持麻醉,尤其在麻醉开始后 30 min。有研究表明,为维持相同血浆浓度,儿童丙泊酚输注速度要比成人高 50%~100%^[11-13]。这与儿童的体液占总体质量的比例高,细胞外液的量较成年人多,脂肪含量少,血浆中游离

药物浓度增加,药物的分布容积加大有关。而输注速度过快,时间过长,则可能导致血压下降,心率减慢。本实验中,维持剂量达到 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 时,血压下降明显,心率减慢,这与外周血管阻力下降、心肌抑制、心输出量减少以及抑制压力感受器对低血压的反应有关^[14-15]。本文结果显示,在儿童全麻中,使用 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 丙泊酚,按照 15、10、8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持麻醉是可行的,结合镇痛药和肌松药并适时按照 BIS、心率、血压等指标调整剂量以适应手术需要,维持适当的应激反应,以保持内稳态的平衡,可减少并发症。

参考文献:

- [1] Murat I, Billard V, Vernois J, et al. Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1–3 years with minor burns. Comparison of three data analysis approaches[J]. *Anesthesiology*, 1996, 84(3):526-532.
- [2] 顾洪斌, 陈煜. 全麻下儿童丙泊酚的药代动力学特征[J]. *临床麻醉学杂志*, 2007, 23(6):463-465.
- [3] Allegaert K, de Hoon J, Verbesselt R, et al. Maturational pharmacokinetics of single intravenous bolus of propofol [J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17(11):1028-1034.
- [4] Peeters MY, Allegaert K, Blussé van Oud-Alblas HJ, et al. Prediction of propofol clearance in children from an allometric model developed in rats, children and adults versus a 0.75 fixed-exponent allometric model[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(4):269-275.
- [5] Mahmood I. Prediction of drug clearance in children; impact of allometric exponents, body weight, and age[J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(3):271-278.
- [6] 王祥瑞, 孙大金, 杭燕南, 等. 异丙酚血液浓度与临床效应

[J]. *中华麻醉学杂志*, 1996, 16(7):292-294.

- [7] Tufano R, Palomba R, Lambiase G, et al. The utility of bispectral index monitoring in general anesthesia[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2000, 66(5):389-393.
- [8] Hannallah RS, Baker SB, Casey W, et al. Propofol: effective dose and induction characteristics in unpremedicated children[J]. *Anesthesiology*, 1991, 74(2):217-219.
- [9] Westrin P. The induction dose of propofol in infants 1–6 months of age and in children 10–16 years of age[J]. *Anesthesiology*, 1991, 74(3):455-458.
- [10] 刘华程, 上官王宁, 连庆泉, 等. 小儿异丙酚药代动力学及其靶控输注[J]. *实用医学杂志*, 2005, 21(4):437-438.
- [11] Raof AA, van Obbergh LJ, Verbeeck RK, et al. Propofol pharmacokinetics in children with biliary atresia[J]. *Br J Anaesth*, 1995, 74(1):46-49.
- [12] McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG. The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide [J]. *Paediatr Anaesth*, 1999, 9(3):209-216.
- [13] Schüttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study[J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(3):727-738.
- [14] 赵俊. 新编麻醉学[M]. 北京:人民军医出版社, 2000:299-299.
- [15] Sato M, Tanaka M, Umehara S, et al. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans [J]. *Br J Anaesth*, 2005, 94(5):577-581.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-07-12)

(上接第 326 页)

- (3):660-672.
- [2] Peng HY, Chang HM, Lee SD. TRPV1 mediates the uterine capsaicin-induced NMDA NR2B-dependent cross-organ reflex sensitization in anesthetized rats [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(5):1324-1335.
- [3] 陈勇, 吴小候, 秦潮. 盆腔内跨器官痛觉致敏产生机制的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2010, 41(1):65-68.
- [4] 唐伟, 宋波, 卢根生, 等. 树酯毒素抑制大鼠前列腺神经肽表达的实验研究[J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(24):2456-2458.
- [5] Michele PM. Chronic prostatitis syndrome: a common, but poorly understood condition[J]. *Updates Series*, 2007(5):1-15.
- [6] Peng HY, Chen GD, Tung KC, et al. Colon mustard oil instillation induced cross-organ reflex sensitization on the pelvic-urethra reflex activity in rats [J]. *Pain*, 2009, 142(1):75-88.
- [7] Chen Y, Song B, Jin XY, et al. Possible mechanism of referred pain in the perineum and pelvis associated with the

prostate in rats[J]. *J Urol*, 2005, 174(6):2405-2408.

- [8] Amaya F, Shimosato G, Nagano M, et al. NGF and GDNF differentially regulate TRPV1 expression that contributes to development of inflammatory thermal hyperalgesia[J]. *Eur J Neurol*, 2004, 20(9):2303-2310.
- [9] Stein RJ, Santos S, Nagatomi J, et al. Cool (TRPM8) and hot (TRPV1) receptors in the bladder and male genital tract[J]. *J Urol*, 2004, 172(3):1175-118.
- [10] Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, et al. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. *Urology*, 2002, 59(4):603-608.
- [11] Ji RR, Samad TA, Jin SX, et al. p38MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia [J]. *Neuron*, 2002, 36(1):57-68.
- [12] Chen Y, Wu XH, Liu J, et al. Distribution of convergent afferents innervating bladder and prostate at dorsal root ganglia in rats[J]. *Urology*, 2010, 76(3):764e1-764e6.

(收稿日期:2011-03-03 修回日期:2011-07-20)