

· 临床研究 ·

右美托咪啶对异丙酚靶控输注时瑞芬太尼抑制气管插管反应的半数有效血浆浓度的影响

赵晓虹, 高成杰, 王 建, 王惠霞, 刘 健
(济南军区总医院麻醉科, 济南 250031)

摘要:目的 测定预先静脉注射小剂量右美托咪啶时成年患者异丙酚靶控输注(TCI)诱导时瑞芬太尼抑制气管插管反应的半数有效血浆浓度(Cp50)。方法 择期全麻手术患者 40 例, ASA I 或 II 级, 年龄 18~60 岁, 体质量指数 20~30 kg/m², 随机分为右美托咪啶组(D组)和对照组(C组)。D组患者首先给予 0.4 μg/kg 右美托咪啶缓慢静脉注射(5 min 注射完毕), C组患者给予相同方法静脉注射生理盐水; 观察 10 min 后开始麻醉诱导。瑞芬太尼 TCI 5 min 后 TCI 血浆靶浓度为 3 mg/L 的异丙酚, 患者意识消失后给予罗库溴铵行气管插管。瑞芬太尼的血浆靶浓度按序贯法确定, 相邻血浆靶浓度之间的比率为 1.2。结果 TCI 血浆靶浓度为 3 mg/L 的异丙酚麻醉诱导时, D组和C组瑞芬太尼抑制气管插管的 Cp50 分别为 2.88 μg/L 和 3.72 μg/L, 95% 的可信区间分别为 2.75~3.02 μg/L 和 3.54~3.89 μg/L。结论 成年患者在 TCI 血浆靶浓度为 3 mg/L 的异丙酚麻醉诱导时, D组和C组瑞芬太尼抑制气管插管反应的 Cp50 分别为 2.88 μg/L 和 3.72 μg/L, 右美托咪啶能减少瑞芬太尼抑制气管插管反应的 Cp50, 这可能与右美托咪啶与瑞芬太尼具有协同作用有关。

关键词:右美托咪啶; 瑞芬太尼; 二异丙酚; 剂量效应关系; 药物; 插管法; 气管内

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.10.009

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)10-0959-02

Effect of dexmedetomidine on effective target plasma concentrations of remifentanyl required to prevent tracheal intubation response in 50% of patients anesthetized with propofol by TCI

Zhao Xiaohong, Gao Chengjie, Wang Jian, Wang Hui Xia, Liu Jian

(Department of Anesthesiology, Jinan Military General Hospital, Jinan, Shandong 250031, China)

Abstract: Objective To observe the effect of single dose dexmedetomidine on effective target plasma concentrations of remifentanyl required to prevent tracheal intubation response in 50% of adult patients (Cp50) anesthetized with propofol by TCI. **Methods** Forty ASA class I or II patients, aged 18 to 60 years old, with body mass index 20-30 kg/m² undergoing elective general anesthesia were enrolled in the study. The patients were randomly divided into 2 groups: dexmedetomidine (D) group and control (C) group. Group D received dexmedetomidine 0.4 μg/kg by intravenous injection, and the whole dose was given within 5 minutes, and Group C received equal volume of normal saline as Group D intravenously without dexmedetomidine, observed 10 min before induction of anesthesia. Remifentanyl was administered by TCI for 5 min followed by propofol given by TCI at a target plasma concentration of 3 mg/L. When the patients lost consciousness, intravenous rocuronium was given to facilitate tracheal intubation. The ratio of two consecutive target plasma concentration was 1.2. **Results** The Cp50 of remifentanyl in Group D and Group C were 2.88 μg/L and 3.72 μg/L, respectively. The 95% confidence intervals were 2.75-3.02 μg/L and 3.54-3.89 μg/L, respectively. **Conclusion** The Cp50 values of remifentanyl for suppression of tracheal intubation response were 2.88 μg/L and 3.72 μg/L in Group D and Group C respectively. Dexmedetomidine reduce the Cp50 values of remifentanyl for suppression of tracheal intubation response. It may involve in the synergetic effect between dexmedetomidine and remifentanyl.

Key words: dexmedetomidine; remifentanyl; propofol; dose response relationship; drug; intubation, intratracheal

本研究旨在测定预先静脉注射小剂量右美托咪啶时成年患者在靶控输注(TCI)血浆靶浓度为 3 mg/L 的异丙酚麻醉诱导时瑞芬太尼抑制气管插管反应的半数有效血浆浓度(Cp50), 为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 择期手术患者, ASA I 或 II 级, 年龄 18~60 岁, 体质量指数 20~30 kg/m²。排除标准包括近期服用镇静及阿片类药物, 心肺肝肾功能不全, 体质量低于标准 80% 或高于 120%, 长期酗酒史。随机分为右美托咪啶组(D组)和对照组(C组)。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 所有患者均不用术前药, 入室后, 开放上肢静脉, 持续输注乳酸钠林格氏注射液, 速率为 10 mL · kg⁻¹ ·

h⁻¹。常规监测心电图、无创血压、脉搏血氧饱和度。D组患者首先给予 0.4 μg/kg 右美托咪啶缓慢静脉注射(5 min 注射完毕), C组患者给予相同剂量生理盐水静脉注射; 观察 10 min 各项生命体征的变化之后开始诱导。麻醉诱导时面罩吸纯氧 3 min。采用 Fresenius 公司 DPS 工作站 TCI 瑞芬太尼(批号 100912, 湖北宜昌人福药业有限责任公司), 内嵌 Minto 药代动力学参数。瑞芬太尼 TCI 5 min 后, TCI 血浆靶浓度为 3 mg/L 的异丙酚(批号 US1570, 法国 Fresenius 公司), 内嵌 March 药代动力学参数, 患者意识消失后给予 0.6 mg/kg 的罗库溴铵(批号 793404, Organon 公司, 荷兰), 至充分肌肉松弛(4 个成串刺激无肌收缩 60 Hz、50 mA)时进行气管插管。气管插管要求在 30 s 内一次完成。

1.2.2 血浆靶浓度 瑞芬太尼的血浆靶浓度按序贯法确

定^[1]：两组均从瑞芬太尼血浆靶浓度 6 $\mu\text{g/L}$ 开始，患者的血浆靶浓度由上一个患者的气管插管反应决定，如果上一个患者出现气管插管反应，则应用高一级别的浓度；如果无气管插管反应，则应用低一级别的浓度，各相邻血浆靶浓度之间比率为 1.2。入选样本从发生气管插管反应的前一个病例开始计算，两组入选病例总数均为 20 例。气管插管反应标准为：收缩压高于基础值 15% 和(或)心率高出基础值 15% 和(或)出现流泪反应。并记录患者的血压、心率，数据采集的时间点为：诱导前记录 3 次，取平均值作为基础值，气管插管前（喉镜置入前）、插管后即刻、插管后 1、2 min 分别记录。

1.3 统计学处理 采用 SPSS12.0 统计软件处理数据。统计各血浆靶浓度下抑制气管插管反应的有效数(r)和无效数(s)，计算各血浆靶浓度对数(x)及患者合计数(n)、抑制气管插管反应的有效率(p)、两相邻浓度对数的差值(d)，按半数效量序贯法公式计算 Cp50 及其 95% 的可信区间。

$$\text{Cp50 的对数值: } \lg \text{Cp50} = \frac{\sum_{i=1}^{n_x} x_i}{\sum_{i=1}^n x_i}$$

$$\text{Cp50 的标准误: } S_{\lg \text{Cp50}} = d \sqrt{\frac{P(1-P)}{n-1}}$$

总体 Cp50 的 95% 可信区间的对数值：(1gCp50 - 1.96 $S_{\lg \text{Cp50}}$, 1gCp50 + 1.96 $S_{\lg \text{Cp50}}$)，各对数值取反对数即得 Cp50 及其 95% 可信区间。

2 结果

D 组和 C 组瑞芬太尼血浆靶浓度分别降至 2.4 $\mu\text{g/L}$ 和 2.9 $\mu\text{g/L}$ 时开始出现气管插管反应，分别以其上一级别浓度 2.9 $\mu\text{g/L}$ 和 3.5 $\mu\text{g/L}$ 作为各自的第 1 例。TCI 血浆靶浓度为 3 mg/L 的异丙酚时，D 组和 C 组瑞芬太尼抑制气管插管反应的 Cp50 分别为 2.88 $\mu\text{g/L}$ 和 3.72 $\mu\text{g/L}$ ，95% 的可信区间分别为 2.75~3.02 $\mu\text{g/L}$ 和 3.54~3.89 $\mu\text{g/L}$ 。两组患者对各瑞芬太尼血浆靶浓度的反应见图 1、2。

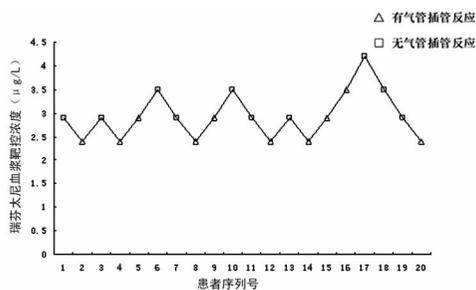


图 1 D 组不同瑞芬太尼血浆靶控浓度时气管插管反应曲线

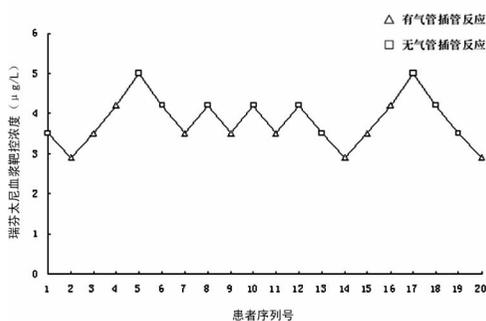


图 2 C 组不同瑞芬太尼血浆靶控浓度时气管插管反应曲线

两组患者均在 TCI 瑞芬太尼 10 min 后插管。所有患者均未见胸壁肌僵和肌阵挛反应。

3 讨论

右美托咪啶是一种新型高选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂，与肾上腺素受体的亲和力是可乐定的 8 倍 ($\alpha_2 : \alpha_1 = 1600 : 1$)^[2]。在临床应用中右美托咪啶被认为是一种很好的麻醉辅助用药，研究报道诱导前静脉注射右美托咪啶 1 $\mu\text{g/kg}$ 可明显减弱气管插管反应并减少芬太尼用量^[3]。

TCI 异丙酚和瑞芬太尼是麻醉诱导和维持时一个可靠的给药管理方法^[4]。异丙酚是一种快速强效的全身麻醉剂，该药已广泛应用于临床各科麻醉及重症患者镇静。轻度镇静、深度镇静和麻醉所需的血浆浓度分别是 0.5~1.0 mg/L, 1.0~1.5 mg/L, 3~16 mg/L^[5]。

瑞芬太尼是较新的阿片类 μ 受体的激动药，长时间连续输注后药物敏感半衰期仅为 3~5 min^[6]。为了使气管插管时效应部位的瑞芬太尼浓度与血浆之间达到平衡，本试验在 TCI 异丙酚之前先 TCI 瑞芬太尼 5 min。这样，加上 TCI 异丙酚后的患者意识消失时间和静脉注射罗库溴铵至充分肌松时间，大部分患者都能在预定的时间(瑞芬太尼给药 10 min)进行气管插管，而此时设定的瑞芬太尼血浆浓度与效应部位浓度已经达到平衡。

序贯法测定药物 Cp50 是研究 Cp50 较为简便而有效的方法之一，且结果更为准确。为了测定 D 组和 C 组患者瑞芬太尼抑制气管插管反应的血浆靶控浓度，两组患者都以 TCI 血浆靶浓度为 3 mg/L 的异丙酚诱导。有研究表明，单纯异丙酚靶控诱导时，患者意识消失时血浆靶浓度为 3.7 mg/L；而复合 TCI 瑞芬太尼可将异丙酚使患者意识消失的 Cp50 降低 1/3~1/2^[7]。张照哲和吴新民^[8]的研究表明在复合 TCI 3 mg/L 异丙酚时，瑞芬太尼抑制气管插管反应的 Cp50 为 2.6 $\mu\text{g/L}$ 。但是试验的研究对象限定在一般情况良好、无严重并发症的成年患者。

本研究 D 组和 C 组患者均 TCI 血浆靶浓度为 3 mg/L 的异丙酚诱导，D 组瑞芬太尼抑制气管插管反应的 Cp50 低于 C 组，可能与右美托咪啶具有镇静、镇痛作用，当它与阿片类药物合用时，镇痛作用呈协同性增强，并能降低各自药物的需要量有关。

本研究测定，TCI 血浆靶浓度为 3 mg/L 的异丙酚麻醉诱导时，右美托咪啶组和对照组瑞芬太尼抑制气管插管反应的 Cp50 分别为 2.88 $\mu\text{g/L}$ 和 3.72 $\mu\text{g/L}$ 。

参考文献：

- [1] Dixon WJ, Massey FJ. Introduction to statistical analysis [M]. London: McGraw-Hill, 1957: 428-439.
- [2] Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists, their pharmacology and therapeutic role[J]. Anaesthesia, 1999, 54(2): 146-165.
- [3] Scheinin B, Lindgren L, Randell T, et al. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and preoperative fentanyl [J]. Br J Anaesth, 1992, 68(2): 126-131.
- [4] Gray JM, Kenny GN. Development of the technology for 'Diprifuor' TCI systems[J]. Anaesthesia, (下转第 963 页)

创伤,痛苦比较小,且客观真实,易被受试者接受的刺激方法,相对于使用针电极检测诱发电位时需将针电极的插入皮下,存在受试者不适、易感染等问题,TSEP 在一定程度上优于针电极^[6-7]。TSEP 是直接反映三叉神经通路机能状态和解剖完整性的一项电生理诊断技术,可作为诊断及预后评估的参考指标,该方法已被广泛用于临床研究,但至今关于年龄对 TSEP 的影响方面的报道较少。

部分学者认为年龄是影响神经传导的最重要的生物学因素^[8-9],正常足月新生儿,其传导速度接近成人的一半,3~5 岁时接近成人值,十几岁达到成人值。20 岁以后开始随年龄的增长而轻度下降,大约每 10 岁下降 0.5~1.8 m/s,60 岁后显著性下降。老年人通常传导较慢,波幅降低。也有文献报道,波幅随年龄的增长呈现 U 字形变化,即年龄较小时波幅较高,中年时波幅降低,到老年时波幅又升高^[10]。

潜伏期延长的原因为年龄增长过程中身长增加的同时神经传导通路增长^[11],以及生理性老化导致机体神经纤维的轴突变性或节段性髓鞘脱失等原因。在有髓神经纤维中,动作电位发生在郎飞结之间,引起局部电流,该电流实际上是从一个结点跳到下一个结点,产生跳跃式传导,节段性髓鞘脱失结间电容和电导增大,在到达郎飞结的下一个结点前,通过电容充电和结间膜发生的泄露使局部电流损耗更多,下一结点激活失败会导致传导阻滞。如果传导消减,冲动传播会减慢,因为消散的电流产生动作电位所需的时间更长^[12]。本实验有统计学意义的波幅没有随年龄的增长而降低或呈 U 字形变化,而是表现为升高。波幅升高的原因 Kazis 等^[13]推测老年人皮层抑制活动降低,兴奋活动占优势,导致原发皮层反应的波幅升高;Scheibel 等^[14]认为随年龄增长,大脑皮层锥体细胞的横树突与顶树突比较明显减少,老年人顶树突肥大,这种顶树突的形态学变化可能产生兴奋性突触后电位总量的增大,导致某些波幅增高。

本实验结果与已有研究类似,随年龄的增长有统计学意义的潜伏期延长,波幅升高,得知年龄因素对于 TSEP 的影响显著,并建立了本实验室不同年龄组健康者 TSEP 参考值。各年龄组 TSEP 潜伏期及波幅存在差异,临床工作中判读 TSEP 结果,应充分考虑到年龄的影响。结合临床症状综合分析,明确三叉神经病变。

影响 TSEP 的因素很多,本实验对年龄做了具体的研究,在以后的工作中将对其他方面进行进一步探讨。

参考文献:

[1] 章翔,易声禹.现代神经系统定位诊断[M].2版.北京:人

(上接第 960 页)

1998,53(Suppl 1):22-27.

[5] Sebel PS,Lowden JD. Propofol: a new intravenous anaesthetic[J]. Anesthesiology,1989,71(4):260-277.

[6] Rosow CE. An overview of remifentanyl[J]. Anesth Analg,1999,89(4 Suppl):S1-S3.

[7] 耿志宇,许幸,吴新民.瑞芬太尼复合异丙酚靶控输注诱

导时的量效关系[J].中华麻醉学杂志,2004,24(4):20-23.

[2] Fagade OO, Wastell DG. Trigeminal somatosensory evoked potentials; technical parameters, reliability and potential in clinical dentistry[J]. J Dent,1990,18(3):137-141.

[3] 李娜,庞蕾,许维刚,等.三叉神经分支皮层诱发电位及其与瞬目反射的相关性研究[J].口腔医学研究,2010,26(2):267-270.

[4] 王雨生,高山,刘文,等.上颌神经诱发三叉神经皮层电位的研究[J].现代口腔医学杂志,2002,16(4):302-303.

[5] 王雨生,刘文,卢建慧,等.电刺激颞神经诱发三叉神经皮层电位的研究[J].现代口腔医学杂志,2000,14(2):89-91.

[6] Pogrel MA, Mouhabaty D, Dodson T, et al. Trigeminal somatosensory evoked potentials; a normal value study[J]. J Dent,1992,20(5):298-301.

[7] 罗晶,尹居中,孙树岩,等.三叉神经体感诱发电位检测的改进[J].中国神经精神疾病杂志,1993,20(2):93-95,127.

[8] 卢祖能,曾庆杏,李承晏,等.实用肌电图学[M].北京:人民卫生出版社,2000:215.

[9] 崔丽英.简明肌电图学手册[M].北京:科学出版社,2006:105.

[10] 黄华品,车春晖,郑安,等.年龄对健康人体感诱发电位高频振荡成份的影响[J].中国应用生理学杂志,2005,21(4):111-112.

[11] 胡晓晴,唐娜.体感诱发电位的基本原理[J].国外医学:物理医学与康复学分册,2005,30(2):53-55,79.

[12] 木村淳.神经肌肉疾病电诊断学原理与实践[M].天津:天津科技翻译出版公司,2008:55.

[13] Kazis A, Vlaikidis N, Pappa P, et al. Somatosensory and visual evoked potentials in human aging[J]. Electromyogr Clin Neurophysiol,1983,23(1/2):49-59.

[14] Scheibel ME, Lindsay RD, Tomiyasu U, et al. Progressive dendritic changes in aging human cortex[J]. Exp Neurol,1975,47(3):392-403.

(收稿日期:2011-11-20 修回日期:2011-12-27)

导时的量效关系[J].中华麻醉学杂志,2004,24(4):20-23.

[8] 张熙哲,吴新民.异丙酚靶控输注时瑞芬太尼抑制气管插管反应的半数有效血浆浓度[J].中华麻醉学杂志,2006,26(3):204-206.

(收稿日期:2011-11-21 修回日期:2011-12-23)