

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.024

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210420.0918.002.html>(2021-04-20)布托啡诺对丙泊酚抑制宫腔镜手术体动 C_{p50} 的影响*杨沁岩,石 岚,欧媛媛,黎国媛,黄 立[△]

(重庆市第七人民医院麻醉科 400054)

[摘要] 目的 探讨等效镇痛剂量的布托啡诺或芬太尼对靶控输注丙泊酚用于宫腔镜手术无体动的半数有效血浆浓度(C_{p50})的影响。方法 选择 2019 年 11 月至 2020 年 5 月在该院拟行宫腔镜手术的患者 46 例,按照手术先后顺序采用随机数字表法分为布托啡诺组(B 组)和芬太尼组(F 组),B、F 组患者分别于手术操作前 5 min 静脉缓慢注射等效镇痛剂量的酒石酸布托啡诺 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和芬太尼 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$,均靶控输注丙泊酚麻醉,初始血浆靶浓度设为 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$,采用序贯法确定下一患者的血浆靶浓度,用序贯法公式计算丙泊酚抑制宫腔镜手术患者体动的 C_{p50} 及其 95%CI。观察患者入室后(T_0)、麻醉后(T_1)和刮除子宫内膜操作刺激最强时(T_2)的生命体征变化, T_1 和 T_2 时的脑电意识伤害指数,麻醉后患者不良反应发生情况。**结果** B、F 组患者靶控输注丙泊酚的 C_{p50} 及其 95%CI 分别为 2.23(2.12~2.34) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 2.67(2.21~3.22) $\mu\text{g}/\text{mL}$,F 组靶控输注丙泊酚的 C_{p50} 明显高于 B 组($P<0.05$);F 组患者 T_1 时 SpO_2 明显低于 B 组($P<0.05$),且 F 组呼吸抑制发生率和术后疼痛比例均高于 B 组($P<0.05$)。**结论** 合用布托啡诺时靶控输注丙泊酚的有效血浆浓度明显低于芬太尼,且不良反应少,布托啡诺用于宫腔镜手术更安全有效。

[关键词] 丙泊酚;布托啡诺;芬太尼;宫腔镜手术;半数有效血浆靶浓度**[中图法分类号]** R614.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1725-04Effect of butorphanol on propofol inhibiting CP_{50} of body movement in hysteroscopic surgery^{*}YANG Qinyan, SHI Lan, OU Yuanyuan, LI Guoyuan, HUANG Li[△]

(Department of Anesthesiology, Chongqing Municipal Seventh People's Hospital, Chongqing 400054, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of equivalent analgesic dose of butorphanol or fentanyl on the half-effective plasma concentration (C_{p50}) of target controlled infusion (TCI) propofol in the hysteroscopic surgery without body movement. **Methods** The patients undergoing hysteroscopic surgery were selected and randomly divided into the butorphanol group (group B) and fentanyl group (group F). The equivalent analgesic dose of butorphanol tartrate (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) and fentanyl (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) were intravenously and slowly injected in the group B and group F at preoperative 5 min respectively. The TCI propofol anesthesia was performed in both groups. The initial plasma targeted concentration (Cp) was set to 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Cp of the next patient was determined by the sequential method, the sequential formula was used to calculate C_{p50} and its 95%CI for inhibiting the body movement of the patients undergoing hysteroscopic surgery. The changes of vital signs were observed at entering the operation room (T_0), after anesthesia (T_1), and strongest stimulation of operation (T_2), the EEG awareness injury index were observed at T_1 and T_2 , as well as the adverse reactions occurrence of the patients after anesthesia. **Results** The C_{p50} and 95%CI of TCI propofol in the group B and F were 2.23 (2.12~2.34) $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 2.67 (2.21~3.22) $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. C_{p50} of TCI propofol in the group F was significantly higher than that in the group B ($P<0.05$); SpO_2 at T_1 in the group F was significantly lower than that in the group B ($P<0.05$), moreover the incidence rate of respiratory depression and postoperative pain ratio in the group F were significantly higher than those in the group B ($P<0.05$). **Conclusion** The effective plasma concentration of TCI propofol when combined with butorphanol is significantly

* 基金项目:重庆市科卫联合基金项目(2019QNXM009);重庆市巴南区科技计划基金项目(2019SHSY524)。 作者简介:杨沁岩(1974—),主任医师,硕士,主要从事临床麻醉工作及其相关研究。 △ 通信作者,E-mail:1521969551@qq.com。

lower than fentanyl, moreover has fewer adverse reactions, the butorphanol use in hysteroscopic surgery is more safe and effective.

[Key words] propofol; butorphanol; fentanyl; hysteroscopic surgery; median effective plasma concentration

宫腔镜手术一般采用非气管插管的静脉全身麻醉,麻醉药物以丙泊酚镇静为主,常需要联合使用阿片类镇痛药物^[1-2],丙泊酚以靶控输注的给药方式更精准^[3]。镇痛药物以芬太尼及其衍生物较为常用,但其发生呼吸抑制、低血压等风险较高。有研究显示,布托啡诺主要作用在 κ 受体,对 μ 受体是激动和拮抗双重作用,呼吸抑制等不良反应发生率低,可以用于宫腔镜手术^[4-5],然而上述两种药物对靶控输注丙泊酚有效血浆浓度的影响尚不明确。本研究拟比较联合等效镇痛剂量的布托啡诺或芬太尼,靶控输注丙泊酚用于宫腔镜手术无体动的半数有效血浆浓度(C_{p50})和效果,旨在为指导临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 11 月至 2020 年 5 月在本院择期行静脉麻醉下宫腔镜检查联合子宫内膜诊刮术的患者 46 例,年龄 20~55 岁,体重指数(BMI) 18~30 kg/m²,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I ~ II 级,心、肝、肺、肾功能无明显异常。排除标准:丙泊酚过敏、药物滥用、气道不通畅、术前服用精神类药物者。本研究通过重庆市第七人民医院伦理委员会批准[(2019)02 号],所有患者签署知情同意书。按照手术先后顺序采用随机数字表法分为布托啡诺组(B 组)和芬太尼组(F 组),样本量的确定方法为采用序贯法直到各组获得 7 对阳性与阴性交叉转折点。B 组和 F 组分别纳入了 21 例和 25 例患者,两组患者年龄、BMI、ASA 分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者年龄、BMI 等一般资料比较

项目	B 组($n=21$)	F 组($n=25$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	24.00±10.99	23.10±7.61	1.44	0.39
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	45.33±7.07	42.68±7.86	1.23	0.64
ASA(I / II, n)	20/1	22/3	0.62	0.41

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法

患者术前均常规用米索前列醇成熟软化宫颈。入室后常规使用 Angel-6000D 脑电麻醉深度多参数监护仪(深圳市威浩康公司)连续监测心电图、血氧饱和度(SpO_2)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、呼吸频率(RR)及脑电意识指数(IOC_1)和伤害敏感指数(IOC_2),连接鼻导管吸氧(2 L/min),并通过气体采集

管监测呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)。开始术区消毒时采用内嵌 Mash 药代动力学参数的 TCI-III-B 型靶控输注泵(广西威利方舟科技有限公司)以血浆靶浓度靶控输注丙泊酚(批号:X10855A,意大利阿斯利康制药有限公司)麻醉诱导,当血浆靶浓度和效应室靶浓度达平衡时方可行宫腔镜手术操作。根据文献[5]确定布托啡诺 20 μg/kg 和芬太尼 1 μg/kg 为相等镇痛效能剂量,手术操作开始前 5 min,B 组和 F 组分别静脉缓慢注射等效镇痛剂量的酒石酸布托啡诺(批号:190911BP,江苏恒瑞医药股份有限公司)20 μg/kg 和芬太尼(批号:01D05191,宜昌人福医药有限公司)1 μg/kg,使用相同注射器配制镇痛药物,由另一名不知情的课题组麻醉医师负责临床观察、数据记录和结果处理。镇静过程中发生呼吸抑制时,须提下颌或辅助通气,若出现低血压等其他并发症时视情况及时处理。手术均由同一技术熟练妇科医师执行,宫腔镜为 5 mm 硬性镜,均使用窥阴器和钳夹宫颈。根据手术过程中体动情况判定效果,手术过程中出现明显扭臀、动腿、抬头等体动影响手术操作时均为阳性,反之为阴性。利用 Dixon 序贯法^[6-7]调整丙泊酚血浆靶浓度,根据预实验初始血浆靶浓度定为 2.5 μg/mL,前一例为阳性时,则下一例升高 1 个浓度梯度,反之降低 1 个浓度梯度,相邻浓度比值为 1.1。依次类推,直至出现阳性与阴性反应的第 7 个交叉转折点为止。阳性反应患者暂停手术操作,按上述浓度梯度提高靶控输注丙泊酚一个浓度梯度,直至警觉/镇静评分小于 0 分且无体动后继续手术,反之阴性患者调低一个梯度的靶浓度,维持 IOC_1 在 40~60, IOC_2 在 30~50^[8]。

1.2.2 观察指标

(1) 观察患者入室后(T_0)、麻醉后(T_1)和刮除子宫内膜操作刺激最强时(T_2)的 MAP、HR、 SpO_2 及 $P_{ET}CO_2$, T_1 和 T_2 时的 IOC_1 和 IOC_2 。(2) 麻醉后患者不良反应发生情况:呼吸抑制($SpO_2 < 90\%$, $P_{ET}CO_2 > 45$ mm Hg)、低血压(血压较基础值下降 20% 及以上)、恶心、呕吐及术后疼痛评分^[5,9]。(3) 记录两组患者手术时间、术后唤醒时间(从停药到 IOC_1 升至 80 的时间)和最终靶控输注丙泊酚满足手术无体动的有效血浆靶浓度。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析,计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,

不同时点 MAP、HR、SpO₂、P_{ET}CO₂、IOC₁、IOC₂ 组内和组间比较采用重复测量方差分析；计数资料采用例数的形式描述，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精准概率法；两组抑制宫腔镜体动反应时丙泊酚 Cp₅₀ 的比较采用 U 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者序贯趋势图和 Cp₅₀ 比较

B、F 组患者靶控输注丙泊酚的 Cp₅₀ 及其 95% CI 分别为 2.23(2.12~2.34) μg/mL 和 2.67(2.21~3.22) μg/mL (图 1)，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术中结果阳性患者增加丙泊酚血浆靶浓度满足手术，B、F 组患者最终满足手术需求的丙泊酚血浆靶浓度分别为 (2.30 ± 0.31) μg/mL 和 (2.70 ± 0.34) μg/mL，B 组明显低于 F 组 ($P < 0.05$)。

2.2 两组患者各时点生命体征及 IOC₁、IOC₂ 比较

B、F 组患者手术时间分别为 (23.32 ± 5.64)、(24.83 ± 6.71) min，两组患者手术时间比较差异无统

计学意义 ($P > 0.05$)。B、F 组患者 T₁、T₂ 时的 MAP、SpO₂、P_{ET}CO₂ 值与 T₀ 组内比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；F 组患者 T₁、T₂ 时的 HR 值与 T₀ 时组内比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；F 组 T₁ 时 SpO₂ 明显低于 B 组 ($P < 0.05$)。两组患者 T₁、T₂、IOC₁、IOC₂ 组间组内比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

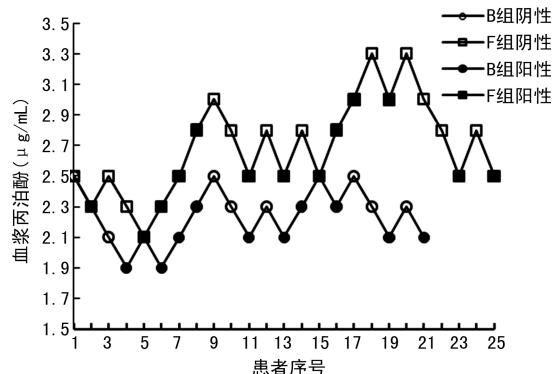


图 1 两组丙泊酚抑制宫腔镜手术体动序贯图

表 2 两组患者各时点生命体征及 IOC₁、IOC₂ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	T ₀		T ₁		T ₂	
	B 组 (n=21)	F 组 (n=25)	B 组 (n=21)	F 组 (n=25)	B 组 (n=21)	F 组 (n=25)
MAP(mmHg)	98.14 ± 11.12	96.22 ± 12.64	78.37 ± 11.13 ^a	72.39 ± 12.14 ^a	76.64 ± 8.43 ^a	75.18 ± 13.04 ^a
HR(次/分)	78.00 ± 13.51	78.90 ± 11.13	75.44 ± 17.41	69.24 ± 9.61 ^a	74.60 ± 12.04	69.92 ± 9.26 ^a
SpO ₂ (%)	98.71 ± 0.52	98.64 ± 0.81	96.54 ± 3.21 ^a	93.44 ± 5.89 ^{ab}	95.86 ± 3.04 ^a	95.60 ± 3.48 ^a
P _{ET} CO ₂	34.08 ± 5.03	34.11 ± 3.09	38.74 ± 8.13 ^a	39.23 ± 5.07 ^a	41.04 ± 6.55 ^a	38.51 ± 6.01 ^a
IOC ₁	—	—	49.00 ± 10.22	51.72 ± 9.48	50.12 ± 11.67	53.96 ± 10.01
IOC ₂	—	—	53.71 ± 15.88	54.86 ± 13.03	57.23 ± 17.46	49.87 ± 10.04

^a: $P < 0.05$, 与 T₀ 时比较；^b: $P < 0.05$, 与 B 组比较；—: 此项无数据。

2.3 两组患者不良反应比较

B 组麻醉中发生 2 例呼吸抑制，抬下颌吸氧即改善，F 组发生 10 例呼吸抑制，其中 2 例需面罩加压手控通气，其他抬下颌吸氧即改善，F 组呼吸抑制明显多于 B 组 ($P < 0.05$)。B、F 组发生低血压分别为 3、7 例，B 组恶心发生 1 例。F 组术后 6 例发生轻度腹部疼痛，明显多于 B 组 ($P < 0.05$)，见表 3。B、F 组患者术后唤醒时间分别为 (5.94 ± 3.00)、(5.72 ± 2.33) min，两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 [n(%)]

项目	B 组 (n=21)	F 组 (n=25)	χ^2/F	P
呼吸抑制	2(9.52)	10(40.00)	5.38	0.02
低血压	3(14.28)	7(28.00)	1.23	0.27
恶心	1(4.76)	0	1.20	0.28
术后疼痛	0	6(24.00)	5.67	0.02
合计	6(28.57)	23(92.00)	13.48	0.59

3 讨 论

宫腔镜检查被认为是宫腔内疾病诊断的“金标

准”^[10]，随着宫腔镜技术的不断创新与发展，使检查和微创手术融为一体^[11]，目前已成为妇科常见的手术方法^[12]，手术的疼痛主要来自放置窥阴器、钳夹和扩张宫颈、子宫内操作等，子宫颈、子宫体主要由起自骶 2 至骶 4 的副交感神支配和胸 10 至腰 1 的交感神经支配^[13]，故宫腔镜手术疼痛主要是内脏痛。宫腔镜手术麻醉中常用的丙泊酚是镇静药，无镇痛作用，麻醉中一般不使用肌松药，为满足患者手术中无体动的基本要求，常需要复合合适的镇痛药，以避免大剂量使用丙泊酚，减少不良反应的发生，故本研究是以有无体动来判断丙泊酚有效剂量，从而判断两组中更适合宫腔镜手术的镇痛药物。

布托啡诺为一种人工合成的混合型阿片类受体激动-拮抗剂，对内脏痛的镇痛有明显优势，有一定的镇静作用，在术后很长一段时间内仍保持镇痛效果^[5,14]。本研究的前期研究采用序贯法得出了复合布托啡诺时靶控输注丙泊酚的 CP₅₀^[15]，本研究则进一步研究比较两组靶控输注丙泊酚抑制宫腔镜手术体

动的 C_{p50} 及其 95%CI。序贯法是测定药物 C_{p50} 的简便、高效方法,可以较敏感地反映浓度与效应的变化关系^[8]。本研究中 B 组丙泊酚 C_{p50} 明显低于 F 组,所有患者满足手术需求的丙泊酚血浆靶浓度组间比较也是同样结果,同时两组患者的 IOC_1 、 IOC_2 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。脑电意识伤害指数是客观、实时麻醉深度指数, IOC_1 反映患者的镇静状态, IOC_2 主要反映镇痛程度,二者联合可精确监测全身麻醉患者的意识深度和伤害刺激敏感程度^[8],两组患者麻醉深度无差异,则与布托啡诺的药理作用有关,其具有镇静镇痛双重作用,特别是对内脏痛的作用,明显减少了丙泊酚的剂量。两组患者麻醉后的 MAP、 SpO_2 均比基础值降低, $P_{ET}CO_2$ 值比基础值升高,F 组的 HR 比基础值降低,B 组的 HR 与基础值无明显变化,F 组患者在呼吸抑制方面比 B 组发生率高,这表明布托啡诺对心肺功能影响相对较小,术中更平稳。两组患者的低血压、恶心等不良反应无明显差别,这可能与样本量较少有关。F 组患者术后疼痛明显多于 B 组,这与布托啡诺的镇痛作用时间长、内脏痛的镇痛优势和有效抑制术后的子宫收缩痛有关^[14,16]。郭瑞等^[2]研究比较了地佐辛与芬太尼的安全窗,结果显示复合丙泊酚行静脉全身麻醉时,安全性优于芬太尼,布托啡诺与地佐辛同为阿片类受体激动-拮抗剂类药物,也支持了本研究的结论。

综上所述,联合等效镇痛剂量的布托啡诺或芬太尼时,布托啡诺合用靶控输注丙泊酚的 C_{p50} 比合用芬太尼的低,布托啡诺明显减少了丙泊酚使用剂量,同时循环和呼吸功能更稳定,术后疼痛等不良反应少,用于宫腔镜手术更安全有效。

参考文献

- [1] 颜娅,向波,顾燕,等. 静脉麻醉下宫腔镜日间手术的临床观察[J]. 临床麻醉学杂志,2016,32(10):1003-1004.
- [2] 郭瑞,王立勋,何婉雯,等. 两种静脉麻醉药物配伍的安全窗比较[J]. 重庆医学,2017,46(7):953-955.
- [3] 奉光举,罗怡君,罗晓敏,等. 异丙酚 TCI 镇静靶控技术在宫腔镜手术中的应用[J]. 中国现代手术学杂志,2017,21(3):236-238.
- [4] YU J, XIANG B, SONG Y, et al. ED50 of propofol in combination with low-dose sufentanil for intravenous anaesthesia in hysteroscopy[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 125(5):460-465.
- [5] 何伟,曾睿峰,罗宏,等. 布托啡诺复合靶控输注丙泊酚麻醉用于宫腔镜电切术的临床观察[J]. 实用医学杂志,2009,25(21):3682-3684.
- [6] 陈旭,王迪,疏树华,等. 复合丙泊酚时瑞芬太尼抑制宫腔镜术中体动的半数有效效应室靶浓度[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(4):394-395.
- [7] 林卓鹏,刘念,李集源,等. 臂丛神经阻滞不同温度罗哌卡因的 EC_{50} [J]. 重庆医学,2019,48(14):2471-2473,2477.
- [8] 黄媚,李娟,杨成伟. 意识指数监测对脑微血管减压术患者术后早期恢复质量的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(6):555-558.
- [9] 周俊辉,孟宪慧. 序贯法测定羟考酮皮下注射用于 Stanford A 型主动脉夹层撕裂患者术前镇痛的半数有效剂量[J]. 中国临床药理学与治疗学,2019,24(8):916-921.
- [10] MA T, READMAN E, HICHS L, et al. Is outpatient hysteroscopy the new gold standard? Results from an 11 year prospective observational study[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2017, 57(1):74-80.
- [11] SALAZAR C A, ISAACSON K B. Office operative hysteroscopy: an update[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2018, 25(2):199-208.
- [12] AAS-ENG M K, Langebrekke A, Hudelist G. Complications in operative hysteroscopy-is prevention possible? [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(12):1399-1403.
- [13] IRELAND L D, ALLEN R H. Pain management for gynecologic procedures in the office[J]. Obstet Gynecol Surv, 2016, 71(2):89-98.
- [14] 吕顺,孙德峰. 布托啡诺临床应用的研究进展[J]. 中华麻醉学杂志,2020,40(4):509-512.
- [15] 杨沁岩,黄立,石岚,等. 复合布托啡诺时丙泊酚抑制宫腔镜手术患者体动的半数有效血浆靶浓度[J]. 中国临床药理学与治疗学,2020,25(9):1033-1037.
- [16] 陆瑞斌,许旭东. 丙泊酚、布托啡诺用于无痛人流术的临床观察[J]. 临床麻醉学杂志,2009,25(7):625-626.

(收稿日期:2020-12-30 修回日期:2021-04-12)