

文章编号 1006-8147(2021)01-0052-04

论著

复合达克罗宁胶浆对丙泊酚麻醉下瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应的影响

孙健, 孙建刚

(天津医科大学第二医院麻醉科, 300211)

摘要 目的: 测算复合达克罗宁胶浆时, 丙泊酚麻醉下瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应的95%有效浓度(EC_{95})。方法: 选择美国麻醉医师协会(ASA)分级I~II级, 择期行喉罩全身麻醉手术老年患者80例, 采用随机数字表法随机分成达克罗宁胶浆组(D组)和石蜡油组(C组)。麻醉诱导前2 min, D组嘱患者含服达克罗宁胶浆6 mL后可吞下, 另将达克罗宁胶浆4 mL均匀涂抹于喉罩罩体两侧和背面; C组患者含服生理盐水, 并用石蜡油涂抹喉罩。麻醉诱导采用靶控输注丙泊酚, 血浆靶浓度 $3 \mu\text{g/mL}$, 同时靶控输注瑞芬太尼, 初始血浆靶浓度为 1.5 ng/mL 。当两者的血浆和效应室浓度平衡且BIS值 <60 时置入喉罩。按偏倚95%硬币的序贯设计, 决定下1例瑞芬太尼血浆靶浓度: 即如果上1例患者出现置罩反应, 下1例患者上升一个等级; 如果上1例未出现置罩反应, 则下1例95%的概率留在同一等级, 有5%的概率下降一个等级。相邻剂量组差值为 0.5 ng/mL 。发生喉罩置罩反应的标准: 置入喉罩后出现体动、咳嗽、抵抗、喉痉挛和牙咬喉罩。 EC_{95} 及其95% CI采用保序回归分析和Bootstrap测算。结果: 靶控丙泊酚 $3 \mu\text{g/mL}$ 麻醉诱导下, D组瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应 EC_{95} 为 3.15 ng/mL , 95% CI: $2.48\sim3.42$, C组瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应 EC_{95} 为 3.80 ng/mL , 95% CI: $3.44\sim3.95$ 。结论: 丙泊酚麻醉下, 复合达克罗宁胶浆可降低瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应的血浆靶浓度。

关键词 丙泊酚; 瑞芬太尼; 喉罩; 偏倚硬币设计保序回归; EC_{95}

中图分类号 R614.3

文献标志码 A

Effects of dyclonine gel on the remifentanyl under propofol anesthesia to inhibit laryngeal mask insertion in elderly patients

SUN Jian, SUN Jian-gang

(Department of Anesthesiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract **Objective:** Comparison of the effect-site concentrations of remifentanyl for laryngeal mask airway (LMA) insertion during target-controlled infusion of propofol with or without dyclonine gel. **Methods:** Eighty elderly patients with ASA grade I – II scheduled to undergo general laryngeal mask anaesthesia were randomly assigned to either the dyclonine gel group (C group) or paraffin oil group (D group). Two groups of patients were taken orally dyclonine gel or normal saline 6 mL before 2 minutes of induction of anesthesia, and the other 4 mL of dyclonine gel or paraffin oil was evenly applied to both sides and back of the laryngeal mask body respectively. Anesthesia was induced by target-controlled infusion (TCI) of propofol at a target plasma concentration of $3 \mu\text{g/mL}$, meanwhile remifentanyl was administered by TCI at a target plasma concentration of 1.5 ng/mL for the first patient. When the target plasma and effect-site concentrations were balanced and bispectral index (BIS) was less than 60, then a laryngeal mask was inserted by the same anesthetist. The next effect-site concentration of remifentanyl was given by biased coin design (BCD) using the up-and-down method. If the LMA insertion failed, the next patient in the assigned group received the next higher concentration of remifentanyl. If the airway device was inserted successfully, the next patient in the same assigned group was randomized with a 0.95 probability to receive the same dose or a 0.05 probability to receive the next lower concentration using a 0.5 ng/mL step size. Airway device insertion was classified as 'success' or 'failure' based on patient response. The criteria of LMA reaction were body movement, cough, resistance, laryngospasm and tooth biting after laryngeal mask insertion. EC_{95} and its 95% CI were calculated by ordinal regression analysis and bootstrap. **Results:** During the anesthesia induced by target-controlled propofol $3 \mu\text{g/mL}$, the EC_{95} of remifentanyl inhibited LMA insertions in D group was 3.15 ng/mL , 95% CI ($2.49\sim3.42$), and the EC_{95} of C group was 3.80 ng/mL , 95% CI $3.44\sim3.95$, respectively. **Conclusion:** Combined with dyclonine gel can reduce the EC_{95} of remifentanyl under propofol anesthesia to inhibit laryngeal mask insertion in elderly patients.

Key words isotonic regression; propofol; remifentanyl; laryngeal mask; biased coin design; EC_{95}

喉罩是一种介于面罩与气管插管间的声门上

通气道, 对气道刺激小、实用性强, 特别适用于短小手术中气道的管理。虽然置入喉罩操作简便, 但没有润滑剂, 一次置入喉罩成功率不高^[1]。患者也易发生

作者简介 孙健(1987-), 男, 医师, 硕士, 研究方向: 老年患者麻醉;

通信作者: 孙建刚, E-mail: sjg9602182@sina.com。

体动、抵抗及喉痉挛等。盐酸达克罗宁胶浆不仅具有润滑作用,还有表面麻醉效果,可减轻喉罩置入的不良反应^[2]。既往序贯试验测算 EC_{95} 多采用 *Logistic/Probit* 回归,本研究介绍一种新的基于抛偏倚硬币设计(biased coin design,BCD)的序贯试验^[3],采用 *Isotonic* 回归分析测算复合达克罗宁胶浆时丙泊酚麻醉下瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应的 EC_{95} 。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入本院择期行下腹部手术喉罩全身麻醉患者 80 例,年龄 65~75 岁,性别不限,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级,采用随机数字表法随机分成达克罗宁胶浆组(D组)和石蜡油组(C组),每组 40 例。排除标准:既往严重心、肺、肝肾疾病;有胃食管反流病史;存在可疑困难气道;口咽腔发育异常或有并存病变(如扁桃腺增生、肥大);既往有哮喘病史及长期服用镇静药和阿片类药物过敏史。本研究经本院伦理委员会批准(2020KYLL102),术前患者签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 术前常规禁食禁饮,均不使用术前用药。患者入室后开放左上肢静脉,8 mL·kg⁻¹·h⁻¹ 速度持续输注乳酸钠林格。常规监测心电图、血压、心率、脉搏氧饱和度;BIS Vista(Covidien 公司,美国)监测仪监测麻醉深度。依据患者体重选择适宜喉罩,麻醉诱导前 2 min,D 组嘱患者含服达克罗宁胶浆(批号:19102712,扬子江药业集团有限公司)6 mL 后可吞下,另将达克罗宁胶浆 4 mL 均匀涂抹于喉罩罩体两侧和背面,备用;C 组患者含服生理盐水 6 mL,用石蜡油涂抹喉罩。两组麻醉诱导方法相同,纯氧去氮 5 min 后,启动内嵌 March 药代动力学模型 CIN-TCI-I 靶控泵(slog 科技有限公司,北京)靶控输注(TCI)丙泊酚(批号:1806052,四川国瑞药业有限责任公司),血浆靶浓度设为 3 μg/mL^[4]。同时采用 Minto 药代动力学模型 TCI 瑞芬太尼(批号:6171207,宜昌人福药业有限责任公司),初始血浆靶浓度为 1.5 ng/mL^[5]。患者意识消失后,辅助通气,当两者的血浆靶浓度和效应室靶浓度均平衡且脑电双频指数(BIS)小于 60,由助手双手托起患者下颌角,并推开下颌使患者口腔张开,具有丰富经验的麻醉医师采用右手执笔式握住喉罩,顺口腔解剖结构将喉罩从患者右侧口角向下推动至有落空感或遇到阻力时,接呼吸机和气体监护仪,判断喉罩位置正常指征:(1)正压手控通气时胸廓起伏良好,气道压达 20 cm H₂O 时口咽部无漏气声。(2) $P_{ET}CO_2$ 波型正常。(3)听诊胸部呼吸音对称。

1.3 基于 BCD 的序贯试验 参考文献^[3,6],按抛 95%

BCD 进行:即测算瑞芬太尼 EC_{95} 靶浓度($\Gamma=95\%$, $0.5<\Gamma<1$),若喉罩置入失败下 1 例瑞芬太尼靶浓度上升 1 个等级,若上 1 例患者喉罩置入成功,瑞芬太尼靶浓度则有 $B(B=\frac{1-\Gamma}{\Gamma}=\frac{1-95\%}{95\%}\approx 0.05)$ 的概率

下降 1 个等级和有 $1-B$ (95%) 的概率留在同一等级。喉罩置入成功标准:喉罩置入过程中或置入后 3 min 内未发生体动、咳嗽、抵抗、喉痉挛和牙咬喉罩。喉罩置入失败或发现喉罩阻塞,位置不对或插入时间过长(>1 min),拔出喉罩、面罩通气后给罗库溴铵 0.6 mg/kg,60 s 后再次尝试喉罩插入,经 3 次喉罩插入失败行气管内插管,并将此种情况患者剔除本研究。麻醉期间如平均动脉压 ≤ 50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),则给予麻黄素 10 mg;或心率(HR) ≤ 50 次/min,则给予阿托品 0.5 mg,或使用其他血管活性药物使血流动力学相对稳定,以保证患者安全。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 20.0 进行数据分析。计数资料比较采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。应用 R3.5.1 统计软件的 sample 函数生成 BCD 序贯顺序;通过 PAVA 算法(pooled adjacent-violators algorithm)和保序回归分析计算半数有效浓度(EC_{50})^[6-7];采用修正偏差后的百分位数 Bootstrap 法,通过 9 999 次重复抽样计算 95%CI;若 95%CI 没有重叠,则组间差异有统计学意义^[8]。

2 结果

2.1 一般资料比较 本研究共纳入 80 例老年患者,每组 40 例。所有患者喉罩均成功置入,无 1 例被剔除研究。各组患者的性别、年龄、身高、体重和 ASA 分级差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s, n$)

Tab 1 Comparison of basic data between the two groups($\bar{x}\pm s, n$)

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	ASA I/II
D 组	40	28/12	70.4±4.0	169.5±7.4	73.8±8.4	17/23
C 组	40	29/11	69.4±4.0	168.6±7.1	72.4±8.9	22/18
统计值		0.061	0.998	0.628	0.903	1.251
P		0.805	0.309	0.582	0.148	0.263

注:ASA:美国麻醉医师协会;D 组:达克罗宁组;C 组:石蜡油组

2.2 各组基于抛 BCD 序贯图 由保序回归和 Bootstrap 法测算复合达克罗宁胶浆时靶控丙泊酚 3 μg/mL 麻醉诱导下,D 组瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应 EC_{95} 为 3.15 ng/mL,95%CI:2.48~3.42,C 组瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应 EC_{95} 为 3.80 ng/mL,95%CI:3.44~3.95,两组差异有统计学意义。各组经合并相邻违法者算法

(PAVA)调整的各剂量水平下有效率分别见表 2、3 和图 1、2。

表 2 D 组经 PAVA 算法调整的各剂量水平有效率

Tab 2 Observed and pooled-adjacent-violators algorithm (PAVA)

response rate of group D				
靶浓度 (ng/mL)	试验 人数	有效 例数	观测到有效率	PAVA 调整有效率
1.0	1	0	0.000 000 0	0.000 000 0
1.5	4	3	0.750 000 0	0.666 666 7
2.0	2	1	0.500 000 0	0.666 666 7
2.5	14	12	0.857 142 9	0.857 142 9
3.0	14	13	0.928 571 4	0.928 571 4
3.5	5	5	1.000 000 0	1.000 000 0

注:PAVA:合并相邻违反者算法

表 3 C 组经 PAVA 算法调整的各剂量水平有效率

Tab 3 Observed and pooled-adjacent-violators algorithm (PAVA)

response rate of group C				
靶浓度 (ng/mL)	试验 人数	有效 例数	观测到有效率	PAVA 调整有效率
1.5	1	0	0.000 000 0	0.000 000 0
2.0	2	1	0.500 000 0	0.500 000 0
2.5	6	4	0.666 666 7	0.538 461 5
3.0	7	3	0.428 571 4	0.538 461 5
3.5	16	14	0.875 000 0	0.875 000 0
4.0	8	8	1.000 000 0	1.000 000 0

注:PAVA:合并相邻违反者算法

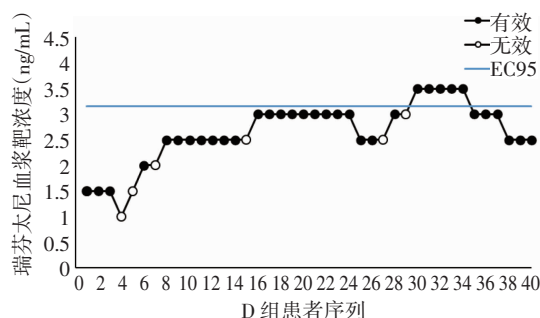


图 1 D 组瑞芬太尼血浆靶浓度与抑制喉罩置入反应关系

Fig 1 Relationship between remifentanyl target plasma concentration and inhibition of laryngeal mask airway insertion in group D

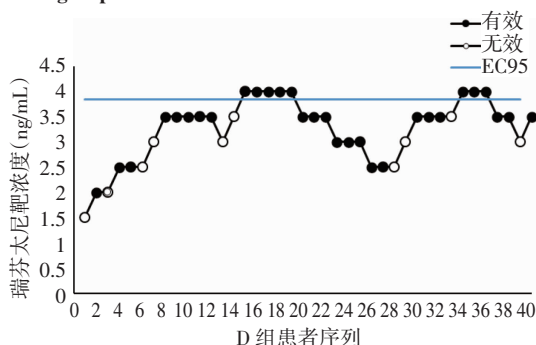


图 2 C 组瑞芬太尼血浆靶浓度与抑制喉罩置入反应关系

Fig2 Relationship between remifentanyl target plasma concentration and inhibition of laryngeal mask airway insertion in group C

3 讨论

喉罩为声门上通气工具,与气管插管比,对气道刺激小,特别适合短小手术的气道管理。但喉罩罩囊与喉罩导管间呈半僵硬状态,顺从性低,不适应解剖变化,没有润滑而强力置罩可导致咽后壁出血等损伤^[9]。咽喉部神经分布丰富,老年患者对置罩引起的机械刺激反应强烈,易出现血流动力学剧烈波动。单独应用丙泊酚置入喉罩易发生呛咳、喉痉挛、体动反应等,提高丙泊酚的靶浓度又容易血流动力学波动。复合局部麻醉药和阿片类药物是临床常用的方法。瑞芬太尼是一种作用起效快、清除率高、作用时间短的 μ 受体激动剂;它还可改善下巴松弛程度,减少丙泊酚的需求量,进而使丙泊酚诱导喉罩置入有较小的血流动力学变化。丙泊酚的效应室浓度与血浆浓度达到平衡约需 4~5 倍 k_{e0} 半衰期,约 15 min^[10]。达克罗宁胶浆在口咽喉黏膜处的表面麻醉药效高峰在 4~6 min^[2]。此时瑞芬太尼血浆浓度和效应室浓度已经平衡。本研究置入喉罩时三者的药效已达最高峰,且观察患者的 BIS 值小于 60,以避免术中知晓。

序贯试验广泛应用于 EC_{50} 的研究,而麻醉医生在应用麻醉药物时并不只局限于对其 EC_{50} 的了解,更需要知道药物的 EC_{95} 。本研究基于 BCD 序贯试验中,下一病例有 95% 的概率仍然留在同等级剂量水平,从而有更大的机会获得“阳性反应”带来的收益。BCD 数据并非独立的,数据分布不可知,样本量大小用标准的计算方法不适合。Stylianou 和 Flournoy^[6]证明通过模拟试验,20~40 例病例可以提供稳定的结果,本研究每组均纳入 40 例研究对象。根据量效关系理论,药物有效率随剂量/浓度增加。在临床研究中,由于生物个体差异和实验设计的原因,观测到的有效率随剂量/浓度增加出现起伏而非单调递增的情形(表 2、3),可对此用 PAVA 调整有效率,使其符合量效关系,再用保序回归去计算靶浓度。应用保序回归可以得到 3 个参数 $\hat{\mu}_1$ 、 $\hat{\mu}_2$ 、 $\hat{\mu}_3$ 。本研究计算 EC_{95} 的参数即为 $\hat{\mu}_3$,与 Dixon and Mood 法^[13]估计值有更小的偏差和均方差,与 Logistic/Probit 回归相比^[7],保序回归不需要对称性假设且有相似的均方差。

对于未知统计量的抽样分布时, EC_{95} 的 95%CI 的计算基于偏差纠正百分位 Bootstrap,对原始样本资料进行有放回的重复抽样以产生“新”的样本集以反映该统计量的抽样分布。本研究在 R 软件经过

(下转第 69 页)

- [16] Nolen-Hoeksema S, Girgus J S. The emergence of gender differences in depression during adolescence[J]. Psychol Bull, 1994, 115(3):424
- [17] Wojtyna E, Łakuta P, Marcinkiewicz K, et al. Gender, body image and social support: biopsychosocial determinants of depression among patients with psoriasis[J]. Acta Derm Venereol, 2017, 97(1):91
- [18] Miller L J. Postpartum depression[J]. JAMA, 2002, 287(6):762
- [19] 王湘, 朱熊兆. 抑郁情绪及负性态度对糖尿病患者血糖控制的影响[J]. 中国临床心理学杂志, 2000, 8(1):32
- [20] Papellbaum M, Moreira R O, Coutinho W, et al. Depression, glycemic control and type 2 diabetes[J]. Diabetol Metab Syndr, 2011, 3(1):1
- [21] Richardson L K, Egede L, Mueller M, et al. Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with Type 2 diabetes[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2008, 30(6):509
- [22] Yu M, Zhang X, Lu F, et al. Depression and risk for diabetes: a Meta-Analysis[J]. Can J Diabetes, 2015, 39(4):266
- [23] Eaton W W, Armenian H, Gallo J, et al. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study[J]. Diabetes Care, 1996, 19(10):1097
- [24] Gohel M G, Chacko A N. Serum GGT activity and hsCRP level in patients with type 2 diabetes mellitus with good and poor glycemic control: an evidence linking oxidative stress, inflammation and glycemic control[J]. J Diabetes Metab Disord, 2013, 12(1):56
- [25] Souesme G, Martinet G, Ferrand C. Perceived autonomy support, psychological needs satisfaction, depressive symptoms and apathy in French hospitalized older People[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2016, 65:70
- [26] Custers A, Gij W, Kuin Y, et al. Need fulfillment in the nursing home: resident and observer perspectives in relation to resident well-being[J]. Eur J Ageing, 2013, 10(3):201
- [27] 王东方, 田凯, 谢光荣, 等. 快感缺失、压力和神经质人格对抑郁症发病的影响[J]. 中国临床心理学杂志, 2017, 25(4):754
- [28] Salem T, Winer E S, Jordan D G, et al. Anhedonia and the relationship between other depressive symptoms and aggressive behavior[J]. J Interpers Violence, 2018:886260518770646
- [29] Deci E L, Ryan R M. The support of autonomy and the control of behavior[J]. J Pers Soc Psychol, 1987, 53(6):1024
- [30] Vansteenkiste M, Sheldon K M. There's nothing more practical than a good theory: integrating motivational interviewing and self-determination theory[J]. Br J Clin Psychol, 2006, 45(Pt1):63
- [31] 张小倩, 姜天, 高玲玲, 等. 《中国2型糖尿病自我管理处方专家共识(2017年版)》解读[J]. 中国全科医学, 2018, 21(18):2152

(2020-07-21 收稿)

(上接第54页)

9 999次重复抽样得出结果为:D组瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应 EC_{95} 为 3.15 ng/mL, 95%CI: 2.48~3.42, C组瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应 EC_{95} 为 3.80 ng/mL, 95%CI: 3.44~3.95。

置入喉罩过程中由于舌、软腭、咽后壁的摩擦阻力, 术后容易出现咽部黏膜损伤出血、异物感引起的剧烈咳嗽及疼痛等不良反应。老年人由于口咽部黏膜组织萎缩增加, 腺体分泌唾液减少, 舌根部及咽后部脂肪沉积比例增加, 更易发生术后咽部不良反应^[11]。达克罗宁在咽喉部或呼吸道黏膜吸收更为迅速, 从而起到表面麻醉作用, 阻断咽喉部不良刺激传导, 抑制触觉和痛觉, 稳定血流动力学, 可减少气管插管时应激反应^[12]。本研究将盐酸达克罗宁凝胶均匀地涂抹于罩体的两侧前沿和背面, 在凝胶尚未干燥时置入喉罩, 与石蜡油对照组比较, 瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应 EC_{95} 明显降低。

综上所述, 复合达克罗宁胶浆时可降低丙泊酚麻醉下, 瑞芬太尼抑制老年患者喉罩置入反应的剂量。

参考文献:

- [1] 张宁丽, 屈启才, 柴璇, 等. 比较盐酸达克罗宁胶浆及利多卡因凝胶作为喉罩润滑剂的临床分析[J]. 昆明医科大学学报, 2019, 40(2):102
- [2] 易雯婧, 邓小明. 达克罗宁药代药效学与临床应用研究进展[J].

广东医学, 2016, 37(12):1752.

- [3] Li S, Liu H, Zhang J, et al. The 95% effective dose of intranasal dexmedetomidine sedation for pulmonary function testing in children aged 1–3 years: A biased coin design up-and-down sequential method[J]. J Clin Anesth, 2020, 63:109746
- [4] 罗颖, 于洋, 周小莲, 等. 复合丙泊酚时羟考酮抑制成年女性患者喉罩置入反应的半数有效剂量[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(5):562
- [5] 孙健, 卢悦淳, 吕国义. 复合异丙酚时瑞芬太尼抑制老年男性患者喉罩置入反应的半数有效效应室浓度[J]. 中华麻醉学杂志, 2014, (3):312
- [6] Stylianou M, Flournoy N. Dose finding using the biased coin up-and-down design and isotonic regression[J]. Biometrics, 2002, 58(1):171
- [7] Pace N L, Stylianou M P. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a precis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research[J]. Anesthesiology, 2007, 107(1):144
- [8] Macgregor-Fors I, Payton M E. Contrasting diversity values: statistical inferences based on overlapping confidence intervals[J]. PLoS One, 2013, 8(2):e56794
- [9] 欧阳杰, 屈启才, 思永玉, 等. 盐酸达克罗宁胶浆对喉罩置入成功率和不良反应[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(19):3284
- [10] 包音, 吕国义, 孙健, 等. 复合丙泊酚时地佐辛抑制老年患者喉罩置入反应的半数有效剂量[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(11):1378
- [11] 顾冰, 李杰, 张晓娜, 等. 4种喉罩置入法用于经尿道手术老年患者效果比较[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(23):5713
- [12] 夏勇, 宋健, 吴浩. 达克罗宁对全身麻醉诱导气管插管期间应激反应及术后咽喉疼痛的影响[J]. 中国药业, 2019, 28(6):42

(2020-07-16 收稿)