

磷丙泊酚二钠与丙泊酚中/长链脂肪乳 用于全身麻醉诱导脑电双频指数值 对比观察

谭丹丹 朱宇航 刘德行 覃涵睿 朱昭琼

遵义医科大学附属医院麻醉科, 遵义 563000

通信作者: 朱昭琼, Email: zhuzhaoqiong@zmu.edu.cn

【摘要】 目的 分析 20 mg/kg 磷丙泊酚二钠用于全身麻醉诱导时脑电双频指数 (BIS) 值稳定性。**方法** 采用随机、双盲双模拟、阳性对照研究方法, 将全身麻醉下行择期手术的受试者 179 例按 1:2 随机分为对照组 60 例 (2 mg/kg 丙泊酚) 和试验组 119 例 (20 mg/kg 磷丙泊酚二钠)。观察并记录麻醉过程中 BIS 值的变化, 麻醉诱导成功率 (5 min 内 MOAA/S ≤ 1)、安全性指标、不良反应发生率等。**结果** 173 例患者完成了本研究, 其中对照组 58 例、试验组 115 例。试验组在插管即刻、切皮即刻 BIS 值均低于对照组 (32.76 ± 9.15 比 39.28 ± 10.09 、 40.05 ± 12.17 比 48.62 ± 10.35 , $P < 0.05$), 但两组在相应节点的变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 在手术室时两组 BIS 值均回升至基线水平 ($P > 0.05$)。试验组与对照组麻醉诱导成功率差异无统计学意义 (97.4% 比 96.6%, $P > 0.05$); 两组血压在插管及切皮即刻低于基线值, 苏醒期恢复到基线水平, 血压变化趋势一致。在给药即刻两组患者心率稍增快, 手术开始后逐渐减慢低于基线值水平, 苏醒期恢复到基线值水平。试验组常见不良反应为感觉异常 (81.74%)、收缩压 (SBP) 降低 (26.09%) 及脉搏血氧饱和度 (SpO_2) 下降 (23.48%), 均呈一过性。**结论** 磷丙泊酚二钠与丙泊酚中/长链脂肪乳均能满足气管插管所需麻醉深度, 安全有效, 且不影响患者术后苏醒。

【关键词】 磷丙泊酚二钠; 丙泊酚; 全身麻醉诱导; 脑电双频指数; 不良反应

DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20230106-01004

Comparative study on bispectral index value induced by fospropofol disodium and propofol medium/long chain fat emulsion in general anesthesia induction

Tan Dandan, Zhu Yuhang, Liu Dexing, Qin Hanrui, Zhu Zhaoqiong

Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Corresponding author: Zhu Zhaoqiong, Email: zhuzhaoqiong@zmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the stability of bispectral index (BIS) value induced by 20 mg/kg fospropofol disodium in general anesthesia. **Methods** In a randomized, double-blind, double simulation, positive control study, 179 subjects undergoing elective surgery under general anesthesia were randomly divided into a control group of 60 cases (2 mg/kg propofol) and a test group of 119 cases (20 mg/kg fospropofol disodium) according to 1:2. During the induction period of general anesthesia, patients were injected with 2 mg/kg propofol and 20 mg/kg fospropofol disodium. The changes of bispectral index (BIS) during anesthesia, the success rate of induction (MOAA/S ≤ 1 within 5 min), vital signs and the incidence of adverse reactions were observed and recorded. Statistical analysis was conducted using SPSS 18.0 software. **Results** A total of 173 patients completed the study, including 58 in the control group and 115 in the experimental group. The BIS in the experimental group was lower than that in the control group at the time of intubation and skin incision (32.76 ± 9.15 vs. 39.28 ± 10.09 , 40.05 ± 12.17 vs. 48.62 ± 10.35 , $P < 0.05$), but there was no statistically significant difference between the two groups at these two time points ($P > 0.05$), and the BIS in both groups rose to the baseline level when they left the operating room ($P > 0.05$). The success rate of induction in the two groups were similar (97.4% vs. 96.6%, $P > 0.05$). The blood pressure of the two groups was lower than the baseline value immediately after intubation and skin incision, and returned to the baseline level during the awakening period, and the blood pressure changed in the same trend. The heart rate of patients in the two groups increased slightly immediately after administration, gradually slowed down below the baseline level after the operation began, and returned to the baseline level during the recovery period. The relatively common adverse reactions in the experimental group were paresthesia (81.74%), decreased SBP (26.09%) and decreased SpO_2 (23.48%), all of which were temporary. **Conclusion** Fospropofol and propofol can both satisfy the required depth of anesthesia for tracheal intubation, are safe and effective, and do not affect patient recovery after surgery.

【Key words】 Fospropofol disodium; Propofol; General anesthesia induction; Bispectral index; Adverse effect

DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20230106-01004

磷丙泊酚二钠是一种水溶性丙泊酚前体药物,其在体内碱性磷酸酶的酶解下代谢成丙泊酚后由丙泊酚产生麻醉作用^[1-2]。这种新型短效全身麻醉药水溶性好,可减轻静脉注射痛,减少输注过程中细菌污染的机会、避免重症监护病房长期镇静时出现的脂代谢紊乱^[1-2]。本研究在择期手术全身麻醉诱导中对比观察注射用磷丙泊酚二钠与丙泊酚中/长链脂肪乳优劣差异,为进一步临床合理用药及不良反应警示与预防提供依据。

资料与方法

1. 一般资料:本研究为随机、双盲双模拟、阳性对照试验,研究方法经遵义医科大学附属医院伦理委员会批准[伦审 2017 第(011)号],注册于国家食品药品监督管理总局(2014L02557),国家临床试验中心注册(注册号 ChiCTR1800016410),收集 2017 年 6 月至 2018 年 1 月于遵义医科大学附属医院全身麻醉择期手术患者 179 例作为研究对象,自愿并签署知情同意书。纳入标准:选择全身麻醉时间 ≥ 30 min,美国麻醉医师协会(american society of anesthesiologists, ASA) I ~ II 级,年龄 18 ~ 65 岁, $18 \text{ kg/m}^2 \leq$ 体重指数(body mass index, BMI) $\leq 30 \text{ kg/m}^2$, 出血量 $\leq 1\,000$ ml 的非心胸外科、非神经外科、非肝胆外科择期手术。排除标准:(1)临床控制不满意的高血压(收缩压 > 140 mmHg);(2)根据 Fridericia 公式计算的 QT/QTc 间期明显延长者(男性 QTc 间期 ≥ 470 ms;女性 QTc 间期 ≥ 480 ms);(3)有药物过敏史、过敏性疾病者,对鸡蛋、大豆及其制品过敏者;(4)认知功能障碍者;(5)有药物、酒精滥用史者;(6)妊娠、哺乳期妇女。

2. 研究分组:本试验按对照组和试验组 1:2 比例,以 SAS 9.3 软件产生随机表以及随机表所对应治疗组别,采用临床试验电子化中央随机系统(DAS for IWRS,上海博佳医药科技有限公司提供)分配随机号。对照组:0.9%氯化钠注射液(水溶剂,广西裕源药业有限公司,批号为 N16121207)(0.2 ml/kg)、丙泊酚中/长链脂肪乳注射液(乳剂 10 mg/ml,北京费森尤斯卡比医药有限公司生产,批号为 16KE4386)(0.4 ml/kg);试验组:注射用磷丙泊酚二钠(水溶剂 50 mg/ml,宜昌人福药业有限责任公司生产,批号为 6170201)(0.2 ml/kg)、中链脂肪乳注射液(乳剂,辰欣药业股份有限公司生产,批号为 1611242122)(0.4 ml/kg)。非盲护士配制药物,磷丙泊酚二钠配置浓度为 5%(50 mg/ml);丙泊

酚中/长链脂肪乳使用原液,浓度为 10 mg/ml,非盲护士不参与后续试验,参加试验麻醉医生、手术医生及患者对随机化结果均不知情。

3. 麻醉方法:受试者术前常规禁饮禁食,入手术室面罩吸氧并记录基线值。受试者双侧肘正中静脉置入静脉留置针,诱导前快速输注晶体液 500 ml。根据随机化分组,受试者入组后,在左右两侧肘正中静脉分别同时静脉注射水溶剂 0.4 ml/kg、乳剂 0.2 ml/kg,给药时间 60 s。当改良警觉/镇静评分(modified observer's assessment of alertness/sedation scale, MOAA/S)^[3] ≤ 1 时,立即依次静脉注射咪达唑仑 0.04 mg/kg、芬太尼 3 $\mu\text{g/kg}$ 、罗库溴铵 0.9 mg/kg,2 min 后进行气管插管。若给予试验药物 5 min 时,MOAA/S 评分未能 ≤ 1 ,则追加试验药物首剂的一半,若 20 min 内 MOAA/S 评分 ≤ 1 ,则立即联合给药,继续试验,否则该患者退出试验,并由麻醉医生决定用其他方法完成手术。插管后待脑电双频指数(bispectral index, BIS) ≥ 60 ,予以丙泊酚+瑞芬太尼静脉泵注维持。手术结束即刻停止麻醉维持,拔管后至少观察 30 min, Aldrete 评分^[4] 等于 10 分方可离开手术室。

4. 观察指标:主要研究指标为麻醉诱导过程中 BIS 值的变化。次要研究指标为,(1)麻醉诱导成功率(5 min 内 MOAA/S ≤ 1);(2)安全性指标:收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、心率(heart rate, HR)、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂);(3)不良反应发生率。

5. 统计学方法:应用 SPSS 18.0 统计软件分析,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示,采用非参数秩和检验,计数资料采用率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:本研究共入组 179 例受试者,6 例受试者随机后因各种原因退出试验,其中 1 例受试者诱导期给药后发现其隐瞒吸毒史,麻醉医生决定该受试者退出试验,其余 5 例均未用药。最终完成 173 例(对照组 58 例,试验组 115 例)。两组受试者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2. BIS 值水平:插管即刻、切皮即刻试验组 BIS 值均低于对照组(32.76 ± 9.15 比 39.28 ± 10.09 , $40.05 \pm$

表 1 两组患者一般情况比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别[例(%)]		身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	民族[例(%)]	
			男	女				汉族	其他
对照组	58	33.6 ± 12.7	34(58.6)	24(41.4)	163.2 ± 8.2	57.8 ± 9.0	21.7 ± 2.6	48(82.8)	10(17.2)
试验组	115	33.9 ± 10.9	60(52.2)	55(47.8)	162.3 ± 7.9	58.4 ± 8.6	22.1 ± 2.5	101(87.8)	14(12.2)
P 值		0.879	0.422		0.868	0.690	0.287	0.363	

注: BMI 示体重指数

12.17 比 48.62 ± 10.35, $P < 0.05$), 但两组在相应节点的变化及其他观察点差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。出手术室时两组 BIS 值均回升到基线水平。对照组和试验组给药后 BIS 值均下降, 对照组 BIS 最低值高于试验组 (35.33 ± 9.70 比 22.07 ± 5.94, $P < 0.05$)。试验组在给药后 12.1 min 达最低值, 对照组在给药后 4.5 min 达最低值, 均发生在联合给药之后, 试验组 BIS 达最低值时间较对照组延长 [(12.09 ± 4.31) min 比 (4.51 ± 2.81) min, $P < 0.05$]。

3. 麻醉诱导成功率: 对照组 56 例及试验组 112 例受试者麻醉诱导成功, 两组成功率比较差异无统计学意义 (96.6% 比 97.4%, $P > 0.05$)。

4. 血压、心率、SpO₂: 两组患者血压、心率基线一致。给药后两组患者血压均逐渐降低, 对照组和试验组插管即刻收缩压及舒张压无统计学意义 [(106.34 ± 12.83) mmHg 比 (104.1 ± 10.66) mmHg, $P > 0.05$ 、(62.19 ± 11.7) mmHg 比 (59.83 ± 11) mmHg, $P > 0.05$], 切皮即刻收缩压及舒张压无统计学意义 [(99.67 ± 9.74) mmHg 比 (102.35 ± 12.9) mmHg, $P > 0.05$ 、(57.59 ± 9.23) mmHg 比 59.00 ± 10.89) mmHg, $P > 0.05$], 均稍低于基线值, 苏醒期恢复到基线水平, 两组血压变化趋势一致。在给药即刻两组患者心率稍增快, 手术开始后逐渐减慢低于基线值水平, 于切皮即刻降至最低 [(67.26 ± 11.42) 次/分比 (71.94 ± 12.5) 次/分, $P > 0.05$], 苏醒期恢复到基线值水平。试验过程两组各时间节点血压、心率均在正常范围, 各观察点差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组 SpO₂ 在试验全程均 > 95%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

5. 不良反应: 给药后试验组不良反应发生率高于对照组 (95.65% 比 72.41%, $P < 0.05$)。但均为轻、中度不良反应, 见表 2。试验组感觉异常发生率高于对照组 (81.74% 比 6.90%, $P < 0.05$)、试验组注射痛发生率低于对照组 (2.61% 比 17.24%, $P < 0.05$), 其余不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

本研究主要目的是分析磷丙泊酚二钠用于全身麻

醉诱导的 BIS 值稳定性。结果表明两药均能满足患者

表 2 两组患者不良反应严重程度比较[例(%)]

组别	轻度	中度	重度
对照组			
感觉异常	4(6.90)	0(0)	0(0)
注射痛	10(17.24)	0(0)	0(0)
SBP 升高	13(22.41)	4(6.90)	0(0)
SBP 降低	14(24.14)	1(1.72)	0(0)
SpO ₂ 下降	11(18.97)	2(3.45)	0(0)
呛咳	5(8.62)	0(0)	0(0)
心率降低	5(8.62)	0(0)	0(0)
QT 间期延长	6(10.34)	0(0)	0(0)
ST-T 改变	2(3.45)	1(1.72)	0(0)
试验组			
感觉异常	87(75.65)	7(6.09)	0(0)
注射痛	3(2.61)	0(0)	0(0)
SBP 升高	28(24.35)	7(6.09)	0(0)
SBP 降低	27(23.48)	3(2.61)	0(0)
SpO ₂ 下降	23(20.00)	4(3.48)	0(0)
呛咳	18(15.65)	0(0)	0(0)
心率降低	6(5.22)	0(0)	0(0)
QT 间期延长	7(6.09)	0(0)	0(0)
ST-T 改变	4(3.48)	1(0.87)	0(0)

注: SBP 示收缩压; SpO₂ 示脉搏血氧饱和度

气管插管所需的麻醉深度, 有着稳定确切的麻醉效果。两组 BIS 值在出手术室时均回升到基线水平, 表明对中枢神经系统的抑制可逆^[5]。试验组 BIS 在给药后达最低值时间晚于对照组, 推测因磷丙泊酚二钠进入人体后逐渐分解为丙泊酚而产生麻醉效应, 符合磷丙泊酚二钠的药理特性^[1,6]。两组 BIS 最低值均发生于联合给药之后, 推测有可能是受到咪达唑仑、芬太尼和罗库溴铵的影响。试验组在给药后 BIS 值更低, 麻醉深度更深, 临床使用时推荐根据 BIS 值调整磷丙泊酚二钠用药剂量, 减少其他配伍药物的剂量。

磷丙泊酚二钠与丙泊酚中/长链脂肪乳麻醉诱导组成功率差异无统计学意义, 提示两组疗效相当, 均能满足麻醉诱导要求。两组患者在联合给药后生命体征的改变趋势与全身麻醉过程表现一致。

本研究所有不良反应给予密切观察或对症处理后即可痊愈。试验组不良反应主要为感觉异常, 表现为会阴部瘙痒、刺痛, 其次为四肢麻木、全身或局部发麻, 呈一过性, 术后未观察到持续影响, 推测与血磷浓

度一过性增高有关^[1-2]。注射痛是丙泊酚常见的不良反应,缓解注射痛的方式包括选择大血管、缓慢推注;给予利多卡因或其他镇痛肌松药后再注射丙泊酚等方法^[7],本研究中磷丙泊酚二钠则有效地避免了丙泊酚所致的注射痛。

本研究结果表明,磷丙泊酚二钠与丙泊酚中/长链脂肪乳用于择期手术全身麻醉诱导的患者 BIS 值稳定,均能满足气管插管所需麻醉深度,且不影响患者术后苏醒;磷丙泊酚二钠注射痛发生率明显低于丙泊酚中/长链脂肪乳,无严重不良反应,安全有效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dinis-Oliveira RJ. Metabolic profiles of propofol and fospropofol: clinical and forensic interpretative aspects [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 6852857. DOI: 10.1155/2018/6852857.
- [2] Feng AY, Kaye AD, Kaye RJ, et al. Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol,

2017, 33(1): 9-15.

DOI: 10.4103/0970-9185.202205.

- [3] Kim TK, Niklewski PJ, Martin JF, et al. Enhancing a sedation score to include truly noxious stimulation: the Extended Observer's Assessment of Alertness and Sedation (EOAA/S) [J]. Br J Anaesth, 2015, 115(4): 569-577. DOI: 10.1093/bja/aeu306.
- [4] Hetta DF, Elgalaly NA, Hetta HF, et al. Preoperative Duloxetine to improve acute pain and quality of recovery in patients undergoing modified radical mastectomy: A dose-ranging randomized controlled trial [J]. J Clin Anesth, 2020, 67: 110007. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.110007.
- [5] Goudra B, Gouda G, Mohinder P. Recent developments in drugs for gi endoscopy sedation [J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(10): 2781-2788. DOI: 10.1007/s10620-020-06044-5.
- [6] Wu CM, Zhang WS, Liu J, et al. Efficacy and safety of fospropofol disodium for injection in general anesthesia induction for adult patients: a phase 3 trial [J]. Front Pharmacol, 2021, 12, 687894. DOI: 10.3389/fphar.2021.687894.
- [7] Nimmaanrat S, Jongjitrpranitarn M, Prathep S, et al. Premedication with oral paracetamol for reduction of propofol injection pain: a randomized placebo-controlled trial [J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1): 100. DOI: 10.1186/s12871-019-0758-y.

(收稿日期:2023-01-06)

· 简报 ·

介入导管碎栓与低剂量静脉溶栓联合治疗急性肺栓塞的作用效果及对 ET-1、cTnI、Hcy 及 BNP 水平的影响

舒向阳 刘光宁 王亚平 张先腾 张大平 杨宗江 罗艳

黔东南苗族侗族自治州人民医院骨科四病区,凯里 556000

DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20230418-00219

Effect of interventional catheter thrombolysis and low-dose intravenous thrombolysis in the treatment of acute pulmonary embolism and its effects on ET-1, cTnI, Hcy and BNP levels

Shu Xiangyang, Liu Guangning, Wang Yaping, Zhang Xianteng, Zhang Daping, Yang Zongjiang, Luo Yan

Department of Orthopedics, Qiandongnan Miao and Dong Autonomous Prefecture People's Hospital, Kaili 556000, China

DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20230418-00219

本研究旨在观察介入导管碎栓以及低剂量静脉溶栓两者联合治疗急性肺栓塞的作用,现报道如下。

一、资料与方法

1. 一般资料:选择 2020 年 1 月至 2022 年 11 月在黔东南苗族侗族自治州人民医院接受治疗的急性肺栓塞患者 116 例作为观察对象。按随机数表法划分成观察组及对照组各 58 例,为对照组给予低分子肝素及华法林联合疗法,为观察组给予介入导管碎栓以及低剂量静脉溶栓联合治疗。两组均治疗 6 个月,对比两组疗效,出血风险,临床指标,以及残余少量血栓的情况。

2. 统计学方法:应用 SPSS 22.0 统计软件分析,计数数据比较采用 χ^2 检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,其比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

观察组的总有效率 [91.38% (53/58)] 明显高于对照组 [77.59% (45/58)],差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.209, P < 0.05$)。观察组出血风险的总发生率为 5.17% (3/58),与对照组

[10.34% (6/58)] 比较,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.084, P > 0.05$)。

三、讨论

本研究结果显示,观察组的总有效率是 91.38% (53/58),明显高于对照组的 77.59% (45/58),差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示观察组应用介入导管碎栓以及低剂量静脉溶栓的综合疗法产生的整体疗效明显更好。本研究观察组应用综合疗法治疗后,患者的血栓症状明显缓解或基本消失,且相对对照组明显更彻底,因此上述指标水平降低地更加明显^[1]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Konstantinides SV, Barco S. Prevention of early complications and late consequences after acute pulmonary embolism: Focus on reperfusion techniques [J]. Thromb Res, 2018, 4(164): 163-169.

(收稿日期:2023-04-18)