

分类号: R614.2

单位代码: 10159

密 级: 公开

学 号: 2017240049



中国医科大学

硕 士 学 位 论 文

(同等学力人员申请硕士学位)

中文题目: 丙泊酚复合氢吗啡酮行老年患者 ERCP 麻醉的临床研究

英文题目: Clinical study of propofol combined with hydromorphone for ERCP anesthesia in elderly patients

论文作者: 赵 明

指导教师: 田阿勇 教授

学科专业: 麻醉学

完成时间: 2020 年 2 月

中国医科大学硕士学位论文

丙泊酚复合氢吗啡酮行老年患者 ERCP 麻醉的临床研究
Clinical study of propofol combined with hydromorphone for ERCP
anesthesia in elderly patients

论文作者 赵明 指导教师 田阿勇 教授

申请学位 临床医学硕士 培养单位 第一临床学院

专业学位类别 临床医学 专业学位领域 麻醉学

研究方向 临床麻醉

论文起止时间 2018 年 3 月—2020 年 2 月

论文完成时间 2020 年 2 月

中国医科大学（辽宁）

2020 年 2 月

摘要

目的：观察研究丙泊酚靶控输注复合氢吗啡酮行老年患者 ERCP 麻醉的临床效果。

研究方法：选择自 2017 年 10 月至 2019 年 1 月，自愿接受全身麻醉下 ERCP 的老年患者 60 例，随机分为 FP 组（芬太尼 $1.0\mu\text{g/kg}$ +丙泊酚）、HP 组（氢吗啡酮 $10.0\mu\text{g/kg}$ +丙泊酚）。观察患者进入介入手术室时刻（T0）、麻醉诱导结束后时刻（T1）、十二指肠镜进入口腔时刻（T2）、乳头切开时刻（T3）、网篮取石时刻（T4）、呼之能应时刻（T5）的平均动脉压、心率、呼吸频率、血氧饱和度及靶控输注浓度；观察术中体动情况、手术时间、麻醉恢复时间、术后 60minVAS 镇痛评分和 LOS 镇静评分；同时观察并记录两组患者术后发生呛咳、恶心呕吐、咽部不适等并发症的发生率。

结果：两组患者一般情况无显著差异， $P>0.05$ 。比较两组患者在 T0、T1、T2、T3、T4、T5 的平均动脉压，FP 组分别为（ 103.7 ± 8.21 ）mmHg、（ 78.47 ± 5.83 ）mmHg、（ 92.67 ± 6.37 ）mmHg、（ 102.13 ± 5.11 ）mmHg、（ 84.4 ± 4.89 ）mmHg、（ 106.77 ± 12.51 ）mmHg；HP 组分别为（ 101.98 ± 8.63 ）mmHg、（ 82.79 ± 6.14 ）mmHg、（ 92.6 ± 5.54 ）mmHg、（ 97.99 ± 4.99 ）mmHg、（ 86.79 ± 4.48 ）mmHg、（ 101.7 ± 10.15 ）mmHg；HP 组平均动脉压在 T1 时刻明显高于 FP 组， $P<0.05$ ；在 T3 时刻，HP 组比 FP 组有更低的平均动脉压， $P<0.01$ 。两组患者不同时刻的心率变化情况比较，FP 组 T0、T1、T2、T3、T4、T5 的心率分别为（ 80.97 ± 6.87 ）次/min、（ 74.31 ± 7.17 ）次/min、（ 85.52 ± 5.58 ）次/min、（ 88.28 ± 3.47 ）次/min、（ 75.1 ± 5.23 ）次/min、（ 81.55 ± 15.48 ）次/min；HP 组 T0、T1、T2、T3、T4、T5 的心率分别为（ 81.13 ± 6.6 ）次/min、（ 74.5 ± 7.44 ）次/min、（ 85.73 ± 5.66 ）次/min、（ 88.27 ± 4.6 ）次/min、（ 75.43 ± 3.75 ）次/min、（ 81.5 ± 12.07 ）次/min；HP 组心率在 T3 时刻明显低于 FP 组， $P<0.05$ ；两组呼吸频率、血氧饱和度、靶控输注浓度、术中体动次数、手术时间、麻醉恢复时间均无明显差异， $P>0.05$ 。FP 组术后 60min 的 VAS 和 LOS 评分分别为（ 3.14 ± 0.94 ）分、（ 1.66 ± 0.54 ）分；HP 组分别为（ 1.77 ± 0.67 ）分、（ 2.37 ± 0.80 ）分；HP 组显著优于 FP 组， $P<0.01$ 。FP 组呛咳反应、恶心、呕吐、咽部不适的发生率分别为 2 例（6.67%）、2 例（6.67%）、1 例（3.33%）、3 例（10%），总发生率 26.67%；HP 组分别为 0 例（0.00%）、1 例（3.33%）、1 例（3.33%）、0 例（0.00%），总发生率 6.67%，HP 组对于 FP 组来说，

有更少的不良反应发生率， $P<0.05$ 。

结论：氢吗啡酮复合丙泊酚靶控输注对比芬太尼复合丙泊酚靶控输注用于老年患者 ERCP 的麻醉效果更好，不良反应更少。

关键词：氢吗啡酮；丙泊酚；芬太尼；老年患者；内镜逆行性胰胆管造影术

Abstract

Objective: To observe the clinical effect of target-controlled infusion of propofol combined with hydromorphone on elderly patients undergoing ERCP.

Methods: Select 60 elderly patients who voluntarily received ERCP under general anesthesia from October 2017 to January 2019. Randomly divided into FP group (fentanyl 1.0 $\mu\text{g} / \text{kg} + \text{propofol}$), HP group (hydromorphone 10.0 $\mu\text{g} / \text{kg} + \text{propofol}$). Observe the patients' mean arterial pressure, heart rate, respiratory rate, blood oxygen saturation, and target-controlled infusion concentration at TO(Time to enter the interventional operating room), T1(time after the end of anesthesia induction), T2(time to enter the mouth with duodenoscope), T3(time to nipple incision), T4(time to take the basket), and T5(the time to call for response).Observe the body movements during the operation,the operation time,the recovery time of anesthesia.Observe the VAS analgesic score and LOS sedation score at 60 min after operation.Observe and record the incidence of complications such as cough, nausea and vomiting, and pharynx discomfort in both groups.

Results: There were no significant difference in the general conditions between the two groups of patients($P > 0.05$). Comparison of mean arterial pressure levels of T0,T1,T2,T3,T4 and T5 between two groups, the FP group was (103.7 $\pm$ 8.21) mmHg、(78.47 $\pm$ 5.83) mmHg、(92.67 $\pm$ 6.37) mmHg、(102.13 $\pm$ 5.11) mmHg、(84.4 $\pm$ 4.89) mmHg、(106.77 $\pm$ 12.51) mmHg. HP group is (101.98 $\pm$ 8.63) mmHg、(82.79 $\pm$ 6.14) mmHg、(92.6 $\pm$ 5.54) mmHg、(97.99 $\pm$ 4.99) mmHg、(86.79 $\pm$ 4.48) mmHg、(101.7 $\pm$ 10.15) mmHg. At time T1, the mean arterial pressure in the HP group was significantly higher than in the FP group, $P < 0.05$. At time T3, HP group had lower mean arterial pressure than FP group, $P < 0.01$. Comparison of heart rate changes at different time between two groups. The heart rate of T0, T1, T2, T3,T4 and T5 in FP group respectively were (80.97 $\pm$ 6.87) times/min,(74.31 $\pm$ 7.17) times/min,(85.52 $\pm$ 5.58) times/min, (88.28 $\pm$ 3.47) times/min, (75.1 $\pm$ 5.23) times/min, (81.55 $\pm$ 15.48) times/min; The heart rate of T0, T1, T2, T3 ,T4and T5 in HP group were (81.13 $\pm$ 6.6) times/min, (74.5 $\pm$ 7.44) times/min, (85.73 $\pm$ 5.66) times/min, (88.27 $\pm$ 4.6) times/min, (75.43 $\pm$ 3.75) times/min,

(81.5 ± 12.07) times/min; The heart rate in HP group was significantly lower than that in FP group at T3, $P < 0.05$. There were no significant differences in respiratory frequency, blood oxygen saturation, target-controlled infusion concentration, number of intraoperative movements, operation time, and recovery time of anesthesia between the two groups, $P > 0.05$. The VAS at 60 min after operation and LOS scores of the FP group were (3.14 ± 0.94) points and (1.66 ± 0.54) points respectively; the HP group was (1.77 ± 0.67) points and (2.37 ± 0.80) points respectively; HP group is significantly better than FP group, $P < 0.01$. The incidence of choking reaction, nausea, vomiting, and pharynx discomfort in the FP group were 2 (6.67%), 2 (6.67%), 1 (3.33%), and 3 (10%), with a total incidence of 26.67 %; HP group were 0 cases (0.00%), 1 case (3.33%), 1 case (3.33%), 0 cases (0.00%), with a total incidence of 6.67%. For the FP group, the HP group had more less incidence of adverse reactions, $P < 0.05$.

Conclusion: Target-controlled infusion of propofol combined with hydromorphone had better anesthetic effect and fewer side effects than that of propofol combined with fentanyl for ERCP in elderly patients.

Key words: Hydromorphone, Propofol, Fentanyl, Elderly patients, ERCP

英文缩略语

英文缩写	英文全称	中文全称
ERCP	Endoscopicretrograde cholangiopancreatography	经内镜逆行性胰胆管造影 术
MAP	Mean arterial pressure	平均动脉压
SBP	Systolic blood pressure	收缩压
DBP	Diastolic blood pressure	舒张压
HR	Heart rate	心率
RR	respiratory rate	呼吸频率
SpO ₂	Oxygen saturation	血氧饱和度
VAS	visualanaloguescale	视觉模拟评分
LOS	Level of Sedation	镇静程度评分
ETCO ₂	End-expiratory carbon dioxide	呼气末二氧化碳
BMI	Body mass index	体重质量指数
ASA	American Society of Anesthesiologists	美国麻醉医师协会
BIS	Bispectral index	脑电双频指数
TCI	Target-controlled infusion	靶控输注
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery	加速康复外科
MAC	Monitored Anesthesia Care	监测下的麻醉管理

目 录

摘要	I
Abstract.....	III
英文缩略语	V
丙泊酚复合氢吗啡酮行老年患者 ERCP 麻醉的临床研究	
1 前言	1
2 材料和方法	2
2.1 主要试剂和仪器	2
2.1.1 主要试剂	2
2.1.2 主要仪器	2
2.2 研究资料和方法	2
2.2.1 一般资料	2
2.2.2 术前准备	3
2.2.3 麻醉方法	4
2.2.4 评价标准	4
2.2.5 名词定义	4
2.2.6 统计学处理	5
3 结果	6
3.1 患者一般资料情况	6
3.2 两组患者不同时刻 MAP 变化情况.....	6
3.3 两组患者不同时刻异丙酚的靶控输注浓度情况比较	10
3.4 两组患者术中体动、手术及麻醉恢复时间情况比较	11
3.5 两组患者术后 VAS 镇痛评分和 LOS 评分情况比较	12
3.6 两组患者术后不良反应情况比较	13
4 讨论	14
4.1 本研究的理论背景	14
4.2 本研究给药剂量与给药方式的理论依据	16
4.3 结果分析	17
5 结论	19
本研究创新性的自我评价	20

参考文献	21
综述	24
不同 MAC 方案在 ERCP 中的应用现状	24
攻读学位期间取得的科研成果	28
致谢	29
个人简历	30

丙泊酚复合氢吗啡酮行老年患者 ERCP 麻醉的临床研究

1 前言

ERCP (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, 内镜逆行性胰胆管造影术) 由于其具有微创、便捷、易操作、用时短等优势, 在临床上广泛应用于胆管炎、胆管结石等胰胆疾病诊疗中。近年来, 治疗型 ERCP, 包括胆总管碎石、胆总管取石、放置鼻-胆管等, 已成为老年患者胰胆管手术的常用方法。但 ERCP 操作时, 十二指肠镜较普通胃镜要略粗, 且目镜在侧方, 内镜医生几乎是凭借经验及解剖结构通过患者口腔进入食道, 经常引起患者咽部疼痛、剧烈咳嗽、干呕、频繁体动等, 无法配合手术操作, 大大限制了其应用可行性。尤其对于一些心脑血管等的功能都有所退化的老年患者, 且其本身大多数还可能合并一些慢性疾病, 导致在手术操作刺激中表现出剧烈的循环波动, 给自身的生命安全带来了危险, 给麻醉医生的术中管理带来了困难。目前, 临床上最常用的静脉麻醉药是起效迅速、苏醒迅速的丙泊酚注射液。但研究表明, 丙泊酚大量应用可抑制呼吸系统和循环系统, 增加了手术风险。近年来, 越来越多的研究指出, 丙泊酚与 μ 阿片受体激动剂复合应用能够有效改善麻醉效果并降低丙泊酚用量, 但阿片类受体激动剂用于 ERCP 的安全性仍待考证。有大量研究证实, 芬太尼镇痛效果强, 且起效快, 复合丙泊酚能够维持较好的麻醉效果, 但芬太尼并不能改善术后呛咳、咽部不适等副作用, 可能与芬太尼作用时间有限, 而术后依然有鼻-胆导管刺激有关。因此, 探寻安全性好的 ERCP 镇痛药物对提高临床麻醉安全性具有重要意义。

氢吗啡酮是一种新型的麻醉性镇痛药物, 能够激动 μ 受体, 属于半合成的阿片类药物, 镇痛作用强, 不易成瘾, 且对呼吸抑制作用小。作为吗啡的替代品, 氢吗啡酮在术后镇痛、癌性镇痛、急慢性镇痛中都有很好的镇痛效果和较少的不良反应^[1]。另外, 有研究指出该药物与血浆蛋白结合率低^[2], 所以, 对于老年患者, 其相对更高的游离血药浓度能更好的发挥药理作用, 且更容易代谢和排泄, 减少了体内蓄积, 减轻了肝肾的负担。但目前, 该药物复合丙泊酚的疗效和安全性评价较少。

本研究拟对自愿接受全身麻醉下 ERCP 的老年患者进行研究分析, 通过与芬太尼复合丙泊酚对比, 观察氢吗啡酮复合丙泊酚的临床麻醉效果、镇痛强度、对机体

的影响、术后恢复及副作用情况等，研究其临床效果和安全性。

2 材料和方法

2.1 主要试剂和仪器

2.1.1 主要试剂

盐酸麻黄碱滴鼻液（沈制字（2016）B104022）

复方利多卡因乳膏（厂家：清华同方；规格：每 g 含丙胺卡因 25mg 与利多卡因 25mg）

丙泊酚注射液（厂家：西安力邦制药；规格：50 ml/500 mg）

枸橼酸芬太尼（厂家：宜昌人福药业；规格：2 ml/0.1 mg）

盐酸氢吗啡酮注射液（厂家：宜昌人福药业；规格：2ml/2mg）

2.1.2 主要仪器

监护仪（uMEC 7，深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司）

麻醉机（A7，深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司）

TCI-I 注射泵（桂食药监械（准）字 2008 第 2540044 号，广西威利方舟科技有限公司）

2.2 研究资料和方法

2.2.1 一般资料

选择研究对象为 60 例自 2017 年 10 月至 2019 年 1 月，自愿接受全身麻醉下 ERCP 的老年患者，采用随机（抽签）双盲法，分为 FP 组（芬太尼 1.0 μ g/kg+丙泊酚）、HP 组（氢吗啡酮 10.0 μ g/kg+丙泊酚）各 30 例。入选标准：列入研究者均为 60~80 岁，且 ASA 等级为 I~II 级；心功能为 I~II 级；BMI（Body mass index，体重质量指数）在 18.0~30.0 之间；患者及其家属对手术及麻醉风险知情并在知情同意书上签字。排除标准：有精神障碍、语言障碍的患者；不能主动配合治疗的患者；昏睡或昏迷的患者；ASA III 级以上或合并其他严重疾病的患者；有酒精或药物滥用史的患者。本研究符合医院伦理审查委员会要求。

$$\text{BMI}=\text{体重(Kg)}/\text{身高(m)}^2 \cdots \cdots \cdots (1)$$

2.2.2 术前准备

两组患者在进行 ERCP 术前均需要进行心电图、胸部 X 片检查、血常规检测等常规检查，如有高血压、糖尿病的患者术前需要用药物严格将血压、血糖控制在相对正常且稳定的范围内，术前禁食 6h，禁饮 2h。完善常规的术前准备，所有患者术前均未给予镇静、镇痛药物，进入介入手术室后由护士开放静脉通路，使用监护仪对患者的 SBP（Systolic blood pressure，收缩压）、DBP（Diastolic blood pressure，舒张压）、HR（Heart rate，心率）、RR（respiratory rate，呼吸频率）、SpO₂（Oxygen saturation，血氧饱和度）、BIS（Body mass index，脑电双频指数）等进行实时监测。计算出 MAP（Mean arterial pressure，平均动脉压）。在患者的鼻腔中滴入 5 滴盐酸麻黄碱滴鼻液，同时在患者通畅的一侧鼻腔插入用复方利多卡因乳膏进行润滑后的鼻咽通气道，根据鼻咽通气道管径的大小选择合适大小的、可以紧密连接的气管导管的接头，连接呼吸机管路（如图 1），这样既可以保持患者的呼吸道通畅，还可以通过麻醉机调整吸入氧浓度，且可以监测 ETCO₂（End-expiratory carbon dioxide，呼气末二氧化碳）波形，使实施麻醉医生可以远距离观察患者，了解患者的呼吸情况。由设置实验的麻醉医生制备镇痛药物，此医生不参与实际手术麻醉诱导，以防止其对药物的主观理解造成实验结果的偏倚。配置药物为镇痛药物 A（芬太尼 1.0μg/kg，加入 0.9%氯化钠注射液配置成 10ml 的溶液）2 份；镇痛药物 B（氢吗啡酮 10μg/kg，加入 0.9%氯化钠注射液配置成 10ml 的溶液）2 份。

$$\text{MAP} = (\text{SBP} + 2 \times \text{DBP}) / 3 \dots\dots\dots (2)$$



图 1 鼻咽通气道呼吸机管路组合连接图

2.2.3 麻醉方法

FP 组患者和 HP 组患者在麻醉诱导前，分别由实施麻醉医生使用 TCI-I 注射泵恒速泵入 10ml 镇痛药物 A 或 10ml 镇痛药物 B，泵注速度设置为 300ml/h。5min 之后采用 TCI-I 注射泵，设置血浆靶浓度为 $2\mu\text{g/ml}$ ^[3]，TCI (Target Control Infusion, 靶控输注) 丙泊酚注射液，开始麻醉诱导，密切关注患者的 BIS 值，等到患者的 BIS 值到达 50 以下后可以进镜操作。术中时刻观察患者的循环状态、自主呼吸情况及 BIS 值，调整丙泊酚血浆靶浓度，尽量将 BIS 值控制在 55~70 范围内^[4]。若血压降低至入室血压 70% 以下，给予快速补液及去氧肾上腺素干预并在保证麻醉深度的基础上降低丙泊酚血浆靶浓度；若血压升高至入室血压 130% 以上，心率升高至入室心率的 120% 以上或有明显体动，给予镇痛药物 A 或 B 干预，并适当增加丙泊酚血浆靶浓度；若术中出现 $\text{SpO}_2 < 90\%$ ，给予托下颌，手动按压呼吸机呼吸囊辅助通气，如效果不明显或 SpO_2 持续下降，则暂停手术，退出十二指肠镜并面罩加压通气，必要时进行气管插管。

2.2.4 评价标准

(1) 由实施麻醉医生观察并记录两组患者进入介入手术室时刻 (T0)、麻醉诱导结束后时刻 (T1)、十二指肠镜进入口腔时刻 (T2)、乳头切开时刻 (T3)、网篮取石时刻 (T4)、呼之能应时刻 (T5) 的 MAP、HR、RR、 SpO_2 及靶控输注浓度。

(2) 由实施麻醉医生观察并记录两组患者术中的体动次数、手术时间、麻醉恢复时间、术后 60min VAS (visualanaloguescale, 视觉模拟评分) 疼痛评分和 LOS (Level of Sedation, 镇静评分) 评分。

(3) 由实施麻醉医生观察并记录两组患者术后呛咳、恶心呕吐、咽部不适等并发症的发生率。

2.2.5 名词定义

(1) VAS 疼痛评分标准 (0~10 分)：患者在视觉模拟评分表上面根据自己感觉的疼痛强度自行选择，0 分表示无疼痛，1~3 分表示可耐受的轻度疼痛，4~6 分表示可耐重的重度疼痛，7~10 分表示剧烈的难以忍受的疼痛。

(2) LOS 镇静评分标准 (1~6 分)：对于患者全身麻醉和术后镇痛通常用的一种评分方法。1 分：躁动、烦躁不安；2 分：清醒，患者可以保持安静，对术后访视提出的问题可以回答，配合；3 分：嗜睡，但是对一些指令有相应的反应；4 分：睡眠状态，但是大声呼唤或者摇晃可叫醒患者；5 分：深度睡眠，呼吸缓慢，反应不

灵敏； 6：深度睡眠状态，对大声呼唤、摇晃、拍打甚至针刺均无反应。其中 2~4 分镇静满意，5~6 分镇静过度。

（3）呛咳：咳嗽反射是最常见和最重要的防御反射。在受到外部机械或化学刺激后会形成咳嗽反应。ERCP 术后留置的鼻-胆导管对于患者来说比较不适，这个异物随着鼻部呼吸运动和吞咽运动会产生机械性刺激而引起患者出现咳嗽，严重的话会引起血压升高、心率增快、颅内压增高等后果，尤其对老年患者造成极大威胁。

（4）恶心呕吐：恶心是一种想要通过口吐出胃内容物的不适感觉。恶心时可能会出现迷走神经兴奋所表现出来的头晕、出汗、心慌等症状。术后恶心会对患者的情绪、心理造成不良的影响，干扰患者的正常休息、进食等。呕吐是一种反射，通常在恶心的同时迫使胃中的内容物从口中排出。呕吐的同时会造成腹内压和颅内压急剧升高，会对血管弹性差的老年患者造成风险。频繁的呕吐会引起胃肠道痉挛，不利于患者的术后恢复。

（5）咽部不适：咽部位于鼻腔、口腔和喉的后方，多数是因为外界机械或者化学的刺激引起咽部的疼痛、干涩、异物感等不舒适。ERCP 操作需要将十二指肠镜通过口咽部进入食道，会造成一定的黏膜损伤，可能会因此而造成疼痛；术后需要留置鼻-胆导管，经胆管、十二指肠、胃、食道、口咽、鼻咽，置于鼻孔外，也可能因此对患者造成异物感等不适。

（6）麻醉恢复时间：以十二指肠镜离开口腔时就停止泵注丙泊酚，并开始计时。患者呼之能应，可以对一些指令作出反应（如睁眼，抬手等）时停止计时。此记录的时间为麻醉恢复时间。

（7）手术时间：以十二指肠镜进入口腔开始记录，直至十二指肠镜离开口腔时的时间，此记录的时间为手术时间。

2.2.6 统计学处理

由实验设计麻醉医生使用 Microsoft Excel 2007 建立表格，收集并录入所有数据，使用 IBM 公司的 SPSS 22.0 软件对数据结果进行分析，用%表示不良反应、体动情况等计数资料。计量资料 MAP、HR、RR、SpO₂、麻醉恢复时间、VAS 评分、LOS 评分、靶控输注浓度等采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间计量资料 t 检验，计数资料比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者一般资料情况

FP 组男、女分别 17 例、13 例；年龄 60~80 岁，BMI: 19.61~28.72，体重 50.0~78.0 kg；ASA 等级 I、II 级分别 21 例，9 例；心功能 I、II 级分别 19 例，11 例；HP 组男、女分别 18 例、12 例；年龄 67~79 岁，BMI: 19.96~29.73，体重 52.0~79.0 kg, ASA 等级 I、II 级分别 20 例，10 例；心功能 I、II 级分 21 例，9 例。两组列入研究患者的一般资料无明显差异， $P>0.05$ 。详见表 3.1。

表 3.1 两组患者一般资料情况比较 [(n, %), ($\bar{x} \pm s$)]

组别		FP 组 (n=30)	HP 组 (n=30)	χ^2/t 值	P 值
性别	男	17	18	0.07	0.79
	女	13	12		
年龄		73 $\pm$ 5	72 $\pm$ 4	0.21	0.84
BMI		22.95 $\pm$ 2.37	23.21 $\pm$ 2.33	0.44	0.66
体重		62.27 $\pm$ 6.71	62.23 $\pm$ 6.28	0.02	0.98
ASA	I	21	20	0.08	0.78
	II	9	10		
心功 能	I	19	21	0.30	0.58
	II	11	9		

注：与 FP 组相比， $P>0.05$

3.2 两组患者不同时刻 MAP 变化情况

HP 组患者于 FP 组患者在 T0、T1、T2、T3、T4、T5 时刻的 MAP 水平、HR、RR 及 SpO₂ 变化情况。HP 组 MAP 在 T1 时刻明显高于 FP 组， $P<0.05$ ；HP 组 MAP 在 T3 时刻明显低于 FP 组， $P<0.01$ ；HP 组 HR 在 T3 时刻明显低于 FP 组， $P<0.05$ 。见表 3.2，图 2~图 5。

表 3.2 两组患者不同时刻 MAP、HR、RR、SpO₂ 变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时刻	FP 组 (n=30)	HP 组 (n=30)	t 值	P 值
MAP (mmHg)	T0	104.38±9.01	101.98±8.78	1.05	0.30
	T1	78.81±6.12	82.79±6.25	2.49	0.02*
	T2	93.04±6.70	92.6±5.63	0.28	0.78
	T3	102.39±5.20	97.99±5.09	3.28	0.00 [#]
	T4	84.72±5.20	86.79±4.55	1.64	0.11
	T5	107.04±12.60	101.7±10.32	1.80	0.08
HR (次/min)	T0	81.13±6.93	80.3±6.72	0.47	0.64
	T1	74.5±7.25	72±7.57	1.31	0.20
	T2	85.73±5.71	84.1±5.76	1.10	0.28
	T3	88.27±3.47	85.53±4.67	2.57	0.02*
	T4	75.43±5.54	73.37±3.82	1.68	0.10
	T5	81.5±15.48	81.4±12.28	0.03	0.98
RR (次/min)	T0	19.4±1.19	18.93±1.36	1.41	0.17
	T1	15.2±2.0	15.73±1.95	1.05	0.30
	T2	15.33±1.32	15.93±1.44	1.68	0.10
	T3	15.2±1.35	15.33±1.52	0.36	0.72
	T4	14.87±1.55	14.67±1.60	0.49	0.63
	T5	19.33±1.77	19.07±1.80	0.58	0.57
SpO ₂	T0	0.96±0.01	0.96±0.01	0.28	0.78
	T1	0.98±0.02	0.98±0.01	0.57	0.57
	T2	0.98±0.01	0.98±0.01	0.51	0.61
	T3	0.98±0.01	0.98±0.01	0.39	0.70
	T4	0.98±0.01	0.98±0.01	0.38	0.71
	T5	0.96±0.01	0.96±0.01	0.27	0.79

注：与 FP 组相比，* $P<0.05$ ，# $P<0.01$

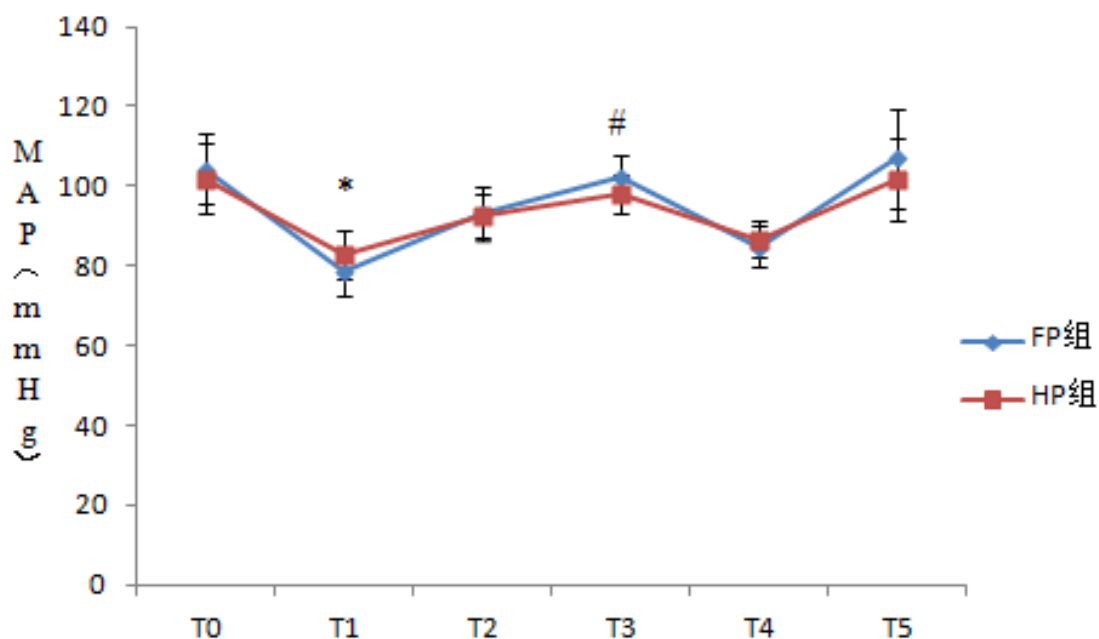


图2 两组患者不同时刻 MAP 变化情况 * $P<0.05$ # $P<0.01$

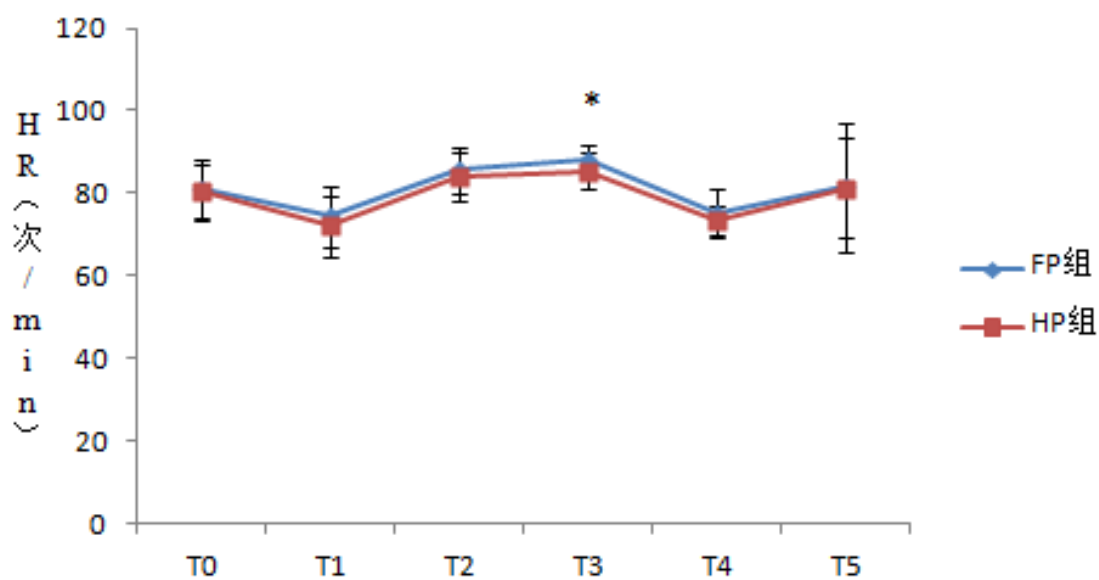


图3 两组患者不同时刻 HR 变化情况 * $P<0.05$

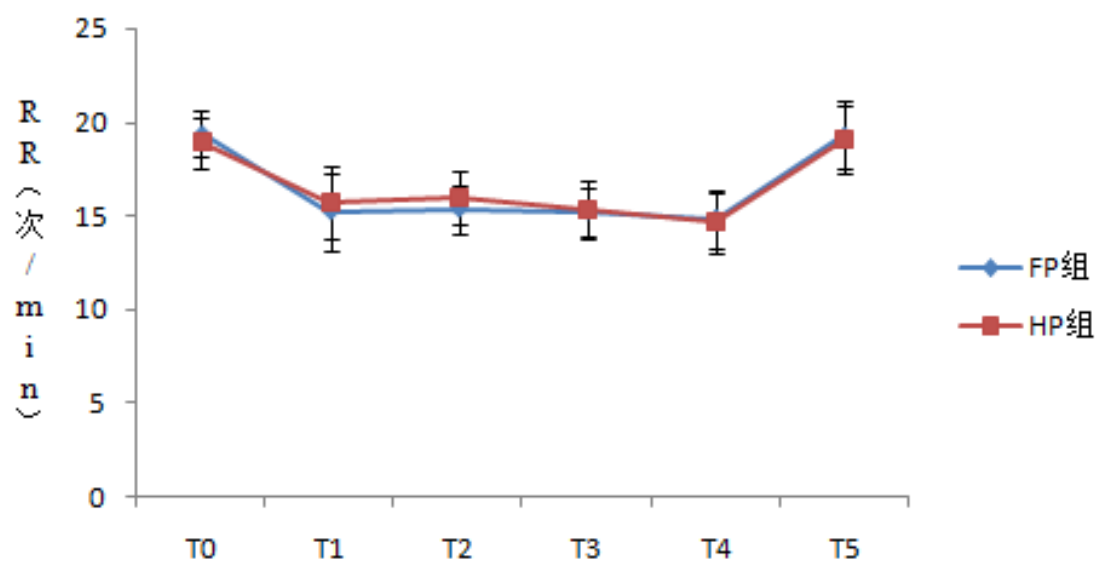


图4 两组患者不同时刻RR变化情况 $P>0.05$

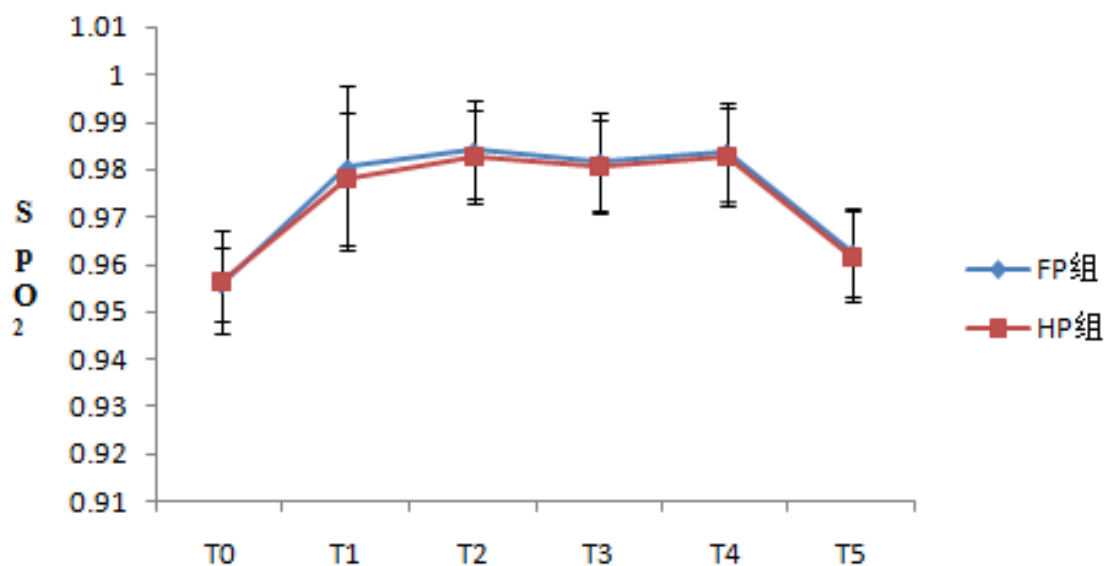


图5 两组患者不同时刻SpO₂变化情况 $P>0.05$

3.3 两组患者不同时刻异丙酚的靶控输注浓度情况比较

HP 组患者在 T1、T2、T3、T4 时刻的靶控输注浓度与 FP 组的各时刻靶控输注浓度比较，无统计学差异， $P>0.05$ 。详细数据见表 3.3，图 6。

表 3.3 两组患者不同时刻丙泊酚靶控输注浓度情况比较 [$\mu\text{g/ml}$, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	FP 组 (n=30)	HP 组 (n=30)	t 值	P 值
T1	1.96 ± 0.13	2.00 ± 0.12	0.62	0.54
T2	2.30 ± 0.16	2.31 ± 0.17	0.23	0.82
T3	2.47 ± 0.17	2.49 ± 0.18	0.30	0.77
T4	1.84 ± 0.26	1.77 ± 0.28	0.97	0.34

注：与 FP 组相比， $P>0.05$

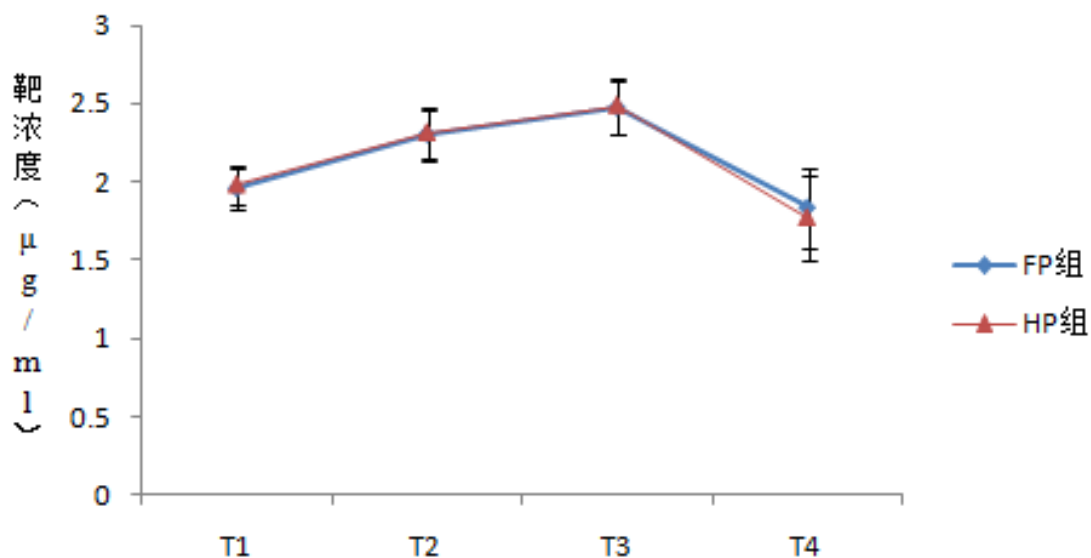


图 6 两组患者不同时刻丙泊酚靶控输注浓度情况 $P>0.05$

3.4 两组患者术中体动、手术及麻醉恢复时间情况比较

FP 患者术中的体动情况、手术时间、麻醉恢复时间与 HP 组比较 $P>0.05$ ，无显著差异。详细数据见表 3.4，图 7。

表 3.4 两组患者术中体动次数、手术及麻醉恢复时间情况比较 [$(\bar{x} \pm s)$, (n, %)]

组别	FP 组 (n=30)	HP 组 (n=30)	χ^2/t 值	P 值
术中体动	3 (10.00)	2 (6.67)	0.22	0.64
手术时间 (min)	61.27 $\pm$ 16.31	60.93 $\pm$ 14.51	0.08	0.93
麻醉恢复时间 (min)	7.60 $\pm$ 3.26	8.55 $\pm$ 3.56	1.08	0.29

注：与 FP 组相比， $P>0.05$

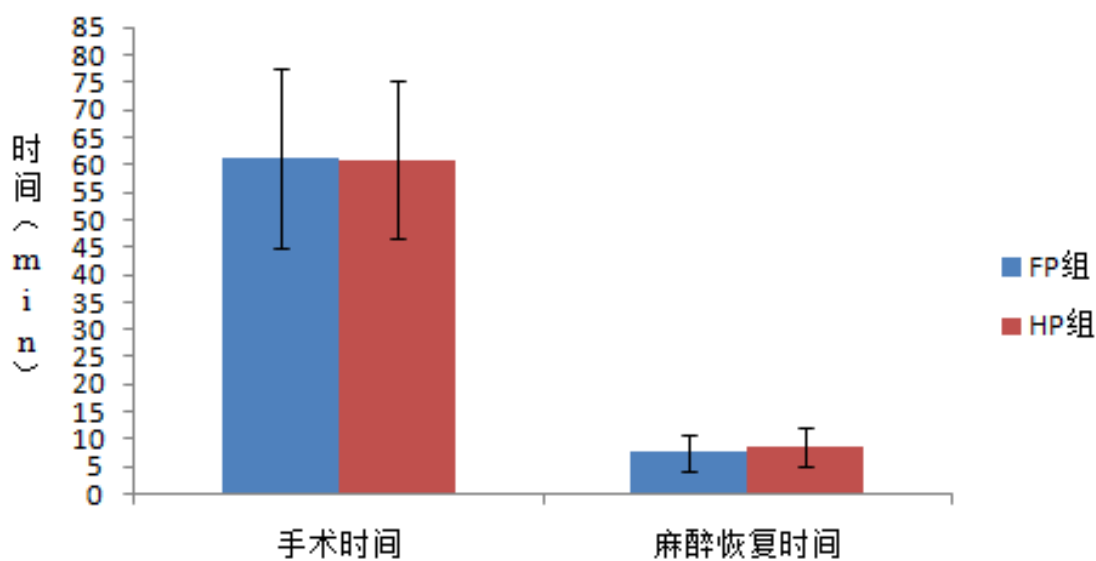


图 7 两组患者手术时间及麻醉恢复时间情况 $P>0.05$

3.5 两组患者术后 VAS 镇痛评分和 LOS 评分情况比较

HP 组术后 60min 的 VAS 镇痛评分显著低于 FP 组, $P < 0.01$, HP 组 LOS 评分显著高于 FP 组, $P < 0.01$ 。详细数据见表 3.5, 图 8。

表 3.5 两组患者术后 60min 的 VAS 镇痛评分和 LOS 评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$, (n, %)]

组别	FP 组 (n=30)	HP 组 (n=30)	t 值	P 值
VAS	3.13 ± 0.94	1.77 ± 0.68	6.47	0.00 [#]
LOS	1.67 ± 0.55	2.37 ± 0.81	3.93	0.00 [#]

注: 与 FP 组相比, $\#P < 0.01$

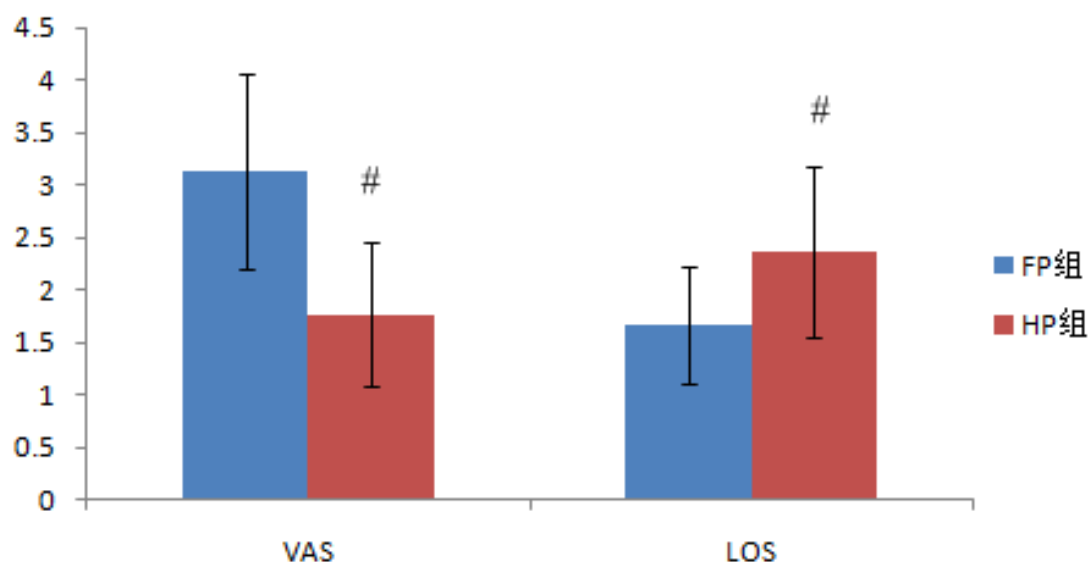


图 8 两组患者术后 60min 的 VAS 和 LOS 评分比较 $\#P < 0.01$

3.6 两组患者术后不良反应情况比较

FP 组呛咳反应、恶心、呕吐、咽部不适的发生率分别为 2 例(6.67%)、2 例(6.67%)、1 例 (3.33%)、3 例 (10%)，总发生率 26.67%；HP 组分别为 0 例 (0.00%)、1 例 (3.33%)、1 例 (3.33%)、0 例 (0.00%)，总发生率 6.67%。HP 组不良反应的总发生率明显低于 FP 组， $P<0.05$ 。详见图 9。

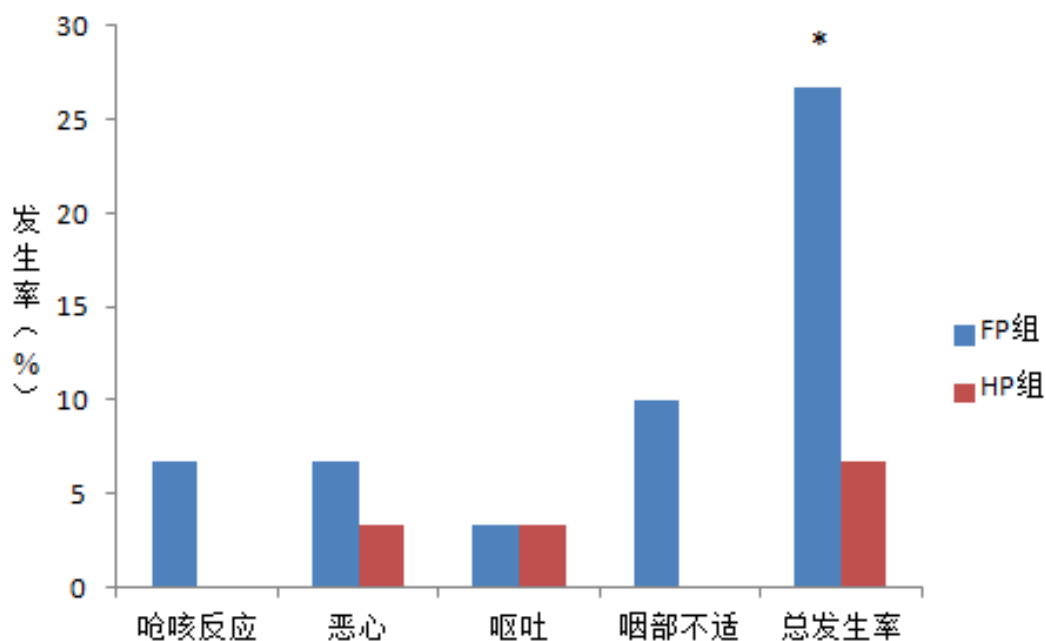


图 9 两组患者术后不良反应情况比较 * $P<0.05$

4 讨论

4.1 本研究的理论背景

近年来,随着新生儿人口出生率逐渐降低,老年人口的比率越来越高。随着年龄的增长,困扰着广大老年患者的胆道系统疾病的发病率也越来越高。胆总管结石是胆道系统的常见疾病,常常毫无先兆,急性发病,给患者带来巨大的痛苦,而且经常容易反复发作^[6]。若通过传统的治疗方法,手术切开胆管取出结石,虽然可以有效解决结石阻塞胆总管所带来的问题,但是手术所引起的刺激及创伤比较大,尤其对于合并慢性疾病、身体各方面机能及承受能力均下降的老年患者来说,需要承受很大的围术期风险。ERCP 技术最早始于六十年代后期,早期用来诊断胆道疾病,后来随着操作技术的不断完善和熟练,内镜医师逐渐发展到使用各种专用器械通过内镜治疗胆道及胰腺疾病,例如乳头括约肌切开术、鼻胆汁引流术、胆管结石碎石取石术等。ERCP 治疗胆总管结石相对于传统切开取石的手术来说,熟练地操作医生可以在短时间内结束手术;由于几乎没有创口,可以将出血控制在很小的范围内;微小的创面可以令患者术后迅速恢复,减少住院天数,降低住院总费用,且有效性和安全性较高^[4,5],现已成为老年患者临床胰胆疾病治疗中的最常用手段。

进行 ERCP 操作时,患者一般是采用侧卧或俯卧位,操作过程属于侵入性操作,可能会引起患者的排斥与抵抗;在切开十二指肠乳头时、球囊扩张胆管时造成的牵拉可引起循环系统大幅度波动,对心血管系统脆弱的老年患者带来巨大威胁。因此,探寻减少 ERCP 副作用的麻醉方法是保证老年患者围术期麻醉安全的重要手段。

早期 ERCP 术常用局部表面麻醉,由于其镇痛部位不全面、镇痛强度小,患者仍然会感到不适与恐惧,巨大的心理压力和身体不适感会让患者频繁的抵抗或者体动,进行精细操作的内镜医生会受到干扰,不但会影响手术进程,且可能带来胃肠道穿孔等严重的并发症,因此此方法在临床的应用受限。镇静/麻醉下行 ERCP 能增强患者的耐受性,减少因情绪、体动等带来的并发症,为内镜医生创造最佳的手术条件。虽然气管插管全身麻醉能够很好的保证患者术中气道的安全,但是气管导管的刺激,患者体位的变动等可能使患者的循环波动增大;肌松药的应用给患者体位的摆放带来困难;经口气管插管会占据内镜医生的操作空间,而经鼻气管插管往往会对患者鼻黏膜造成损伤;全身麻醉使用的药物相对较多,增加老年患者肝肾的

负担，且费用较高，患者接受度差。一般仅在患者呼吸功能受限，需要气道保护，急危重症患者等少数情况下应用^[7]。随着医学科学的发展，学者们提出了精准医疗，精准麻醉，ERAS（Enhanced Recovery After Surgery，加速康复外科）的理念^[8]，应用 MAC（Monitored Anesthesia Care，监测下的麻醉管理）进行中/深度镇静，可以较好的、安全的完成大多数 ASAⅠ~Ⅲ级患者的 ERCP 手术^[9,10]，麻醉方法相对简单，周转率快，加速患者康复^[11]。同时在 BIS 监测指导下，应用 TCI（Target-controlled infusion，靶控输注）技术，麻醉深度确切，麻醉苏醒迅速，为实现这一理念带来了希望。

丙泊酚是一种近年来非常常用，越来越受到麻醉医生青睐的速效静脉麻醉药，它可以从血液到中枢神经系统和周围组织都有快速分布，这得益于其很高的亲脂性。约 2.6 min 的血脑平衡半衰期使其静脉注射后起效很快。丙泊酚在肝脏中迅速代谢，因此镇静效果维持比较短，患者苏醒后也不会觉得困倦，因此麻醉医生可以在一些短小的手术中精确的控制麻醉镇静时间，患者清醒后可迅速恢复定向力。丙泊酚可能导致平均动脉压降低，程度取决于剂量和输注速度，引起血压下降主要原因是由于周围血管阻力的下降。快速静脉注射也可能导致呼吸暂停。由于老年患者对丙泊酚的代谢时间延长，外周室迅速达到平衡的能力和总清除率都明显下降，游离的药物会持续起效，使得老年患者对其敏感性增高，达到相同麻醉效果所需丙泊酚的血药浓度几乎比年轻患者低 50%。因此，老年患者使用丙泊酚时需要格外注意使用剂量和输注速度。

TCI 是一种人工设置的参数，利用计算机程序精确计算，结合药物的药效学和药动学，结合麻醉医生手动输入的患者身高、体重、年龄等生理指标，在体外模拟药物进入体内的分布过程，控制注射泵静脉给药，计算并显示其所模拟出来的患者的血浆浓度或效应室浓度直到达到麻醉医生所设置的浓度期望值。这种给药方式的优点在于机械泵注相比于麻醉医生手动推注更平稳、更精确，可以控制输注速度来减轻速度过快带来的呼吸抑制和血流动力学改变，适用于非气管插管全麻下的 ERCP^[12]。血浆靶控输注给药速度较慢，适用于老年体弱的患者，其血浆浓度与 BIS 值有很好的相关性^[13,14]。其显示出来的血浆浓度是一种理想状态下的模拟值，还需要麻醉医生结合患者的生命体征进行调整，且可根据模拟血药浓度计算大致的苏醒时间。相对于普通的输液泵来说，TCI 输注泵给麻醉医生的麻醉工作带来了很方便。

近年来，越来越多的研究指出，丙泊酚与阿片受体激动剂复合应用能够有效改

善麻醉效果并降低丙泊酚用量。芬太尼是一种常用的 μ 阿片受体激动剂,镇痛强度为吗啡的 60~80 倍。芬太尼静脉注射起效迅速,维持时间短,约 30~60min。虽然芬太尼相对于吗啡来说,其对呼吸的抑制作用比较弱。但如果在静脉注射时大剂量的迅速的推注,可能会引起胸壁僵硬,甚至停止呼吸。由于芬太尼维持时间相对较短,并不能改善 ERCP 术后呛咳、咽部不适等副作用。

氢吗啡酮是一种新型的麻醉性镇痛药物,属于半合成的阿片类药物,结构上与吗啡非常相似。静脉注射氢吗啡酮的镇痛效果约为吗啡的 8 倍^[15],5min 起效,20min 后达到血药高峰,镇痛效果可维持相当长的时间,刘杰^[16]等在一项试验中提到,在术后将 8mg 氢吗啡酮分四次注射,每次 2mg,间隔 20min,镇痛效果可至少维持到术后 36h。氢吗啡酮通过肝脏葡萄糖醛酸代谢,代谢产物有二氢吗啡酮、二氢异吗啡、氢吗啡酮-3-葡萄糖醛酸苷(h3g)和氢吗啡酮-6-葡萄糖醛酸苷(h6g),h3g 代谢量较大且无镇痛活性^[17]。氢吗啡酮不通过细胞色素 P450 途径代谢,因此降低了药物与药物之间发生重大相互作用的可能性^[18]。W Xie 等^[19]研究发现,氢吗啡酮可通过激活 mTOR 途径保护 CA1 神经元免受缺血再灌注损伤,对神经功能减退的老年患者有一定的脑保护作用。像吗啡一样,它主要作用于 μ 受体,在较小程度上作用于 δ 受体,对 κ , σ 或 ϵ 受体无影响^[20]。 μ 受体介导阿片类药物的镇痛特性,但也介导有恶心、呼吸抑制等副作用^[21]。 δ 受体镇痛活性不强,但能够增强 μ 受体的镇痛效果,同时能调节 μ 受体带来的副作用^[22]。目前,该药物主要应用在癌性镇痛、术后镇痛方面,在全身麻醉中应用较少,尤其是其是否可以复合丙泊酚安全的应用于老年患者 ERCP,故本研究对我院 2017 年以来的进行全身麻醉下 ERCP 取石术的老年患者进行了观察研究。

4.2 本研究给药剂量与给药方式的理论依据

芬太尼与氢吗啡酮的作用强度比约为 1:10。田治等^[23]发现,10 μ g/kg 氢吗啡酮复合丙泊酚可安全有效的完成纤维支气管镜检查。陈齐等^[24]在在一项研究中提到,使用 10 μ g/kg 氢吗啡酮用于无痛肠镜效果显著,且较少发生不良反应。因此本研究设定 FP 组的药物剂量为芬太尼 1.0 μ g/kg,HP 组的药物剂量为氢吗啡酮 10 μ g/kg。

由于氢吗啡酮脂溶性高于吗啡,其作用起效相对快于吗啡,但慢于芬太尼等高脂溶性药物,生物利用度较高。氢吗啡酮可以在高浓度溶液中制备(高达 100mg/ml),而且由于体积较小,在非常高剂量的阿片类药物注射(如抗阿片类癌症疼痛)环境下,氢吗啡酮作为皮下输注比吗啡更容易。然而,高浓度氢吗啡酮注射可以导致严重的

局部反应如静脉炎等^[25]，所以氢吗啡酮静注最好稀释并缓慢推注。因此本研究设定两种药物分别加 0.9%氯化钠注射液稀释至 10ml，输液泵 300ml/h 恒速泵入，防止静脉炎及快速高浓度推注导致的呛咳、胸壁僵硬及呼吸抑制^[26]。

Lee 等^[27]研究发现使用氢吗啡酮作为预处理剂，对罗库溴铵引起的注射部位疼痛有即刻的镇痛作用，且能减少经口插管时的血流动力学反应。崔秀雯^[28]发现使用氢吗啡酮预处理，具有一定心肌保护的作用。段凤梅等^[29]研究显示氢吗啡酮可减少老年患者术后认知障碍。因此本研究设定在麻醉诱导前 5min 分别给予芬太尼及氢吗啡酮。

4.3 结果分析

研究结果数据表明：

- (1) 两组的 MAP 在 T1 有明显差异， $P < 0.05$ 。观察 T1 相对于 T0，HP 组的 MAP 下降较少，且 HP 组的 MAP 在 T1 明显高于 FP 组，提示氢吗啡酮可能相比于芬太尼而言，对血流动力学影响较小，HP 组循环在 T1 比较稳定。在 T0-T1 之间，进行了盐酸麻黄碱滴鼻液滴鼻、鼻咽通气道置入、镇痛药物给予三项操作，鼻粘膜对麻黄碱滴鼻液的吸收程度、利多卡因乳膏的作用效果、鼻咽通气道置入时对患者的刺激等均可能对患者血流动力学造成影响。随后给予镇痛药物，FP 组由于芬太尼起效时间迅速可能掩盖了血流动力学的波动，HP 组由于氢吗啡酮起效时间略长而没有完全掩盖，造成最终 T1 时刻两组 MAP 的明显差异。
- (2) HP 组 MAP 在 T3 时刻明显低于 FP 组， $P < 0.01$ ，有统计学意义。T3 时刻十二指肠乳头切开时，机械牵拉对患者刺激较大，HP 组 MAP 升高较少，提示患者应激反应不强烈，镇痛效果强，患者整体循环比较稳定。
- (3) 两组的 HR 在 T3 有明显差异， $P < 0.05$ 。手术操作在 T3 比较剧烈，机械牵拉对患者刺激较大，HP 组 HR 升高较少，提示镇痛效果优于 FP 组，患者整体循环比较稳定。
- (4) 两组间的 RR 和 SpO_2 在 T0、T1、T2、T3、T4、T5 的变化情况相似， $P > 0.05$ 。且两组均没有需要干预的呼吸抑制，说明氢吗啡酮与芬太尼在不插管情况下行 ERCP 安全性较高，本实验中给予的药物剂量和给药方式对于患者的呼吸功能影响较小。
- (5) 丙泊酚的靶控输注浓度无显著差异， $P > 0.05$ 。说明氢吗啡酮与芬太尼镇痛强

度相当，对丙泊酚的使用剂量没有明显影响，具有良好的可行性。

- (6) 两组患者的手术时间相当，且患者麻醉恢复时间无显著差异， $P>0.05$ 。说明两组患者麻醉效果基本相似，基本没有对手术操作造成影响，都可以很好的完成手术，氢吗啡酮与芬太尼在手术结束后对患者的镇静效果较小，对患者的苏醒几乎无影响，两组患者的麻醉恢复时间均较短。
- (7) 体动次数情况、VAS 镇痛评分和 LOS 评分是评价麻醉镇痛效果的重要指标。由于老年患者代偿能力的下降，血管弹性减弱，在麻醉过程中对循环的自身调节比较差，且随着年龄的增大，对药物的敏感性增加，较小剂量的麻醉药物就能使老年患者保持镇静状态。但是往往过多关注于患者的循环稳定而忽视了有效的镇静深度和镇痛强度，导致患者可能在术中突然体动，对正在进行精细操作的手术医生造成干扰，甚至因此而出现并发症等后果。故良好的麻醉方案应能兼顾麻醉深度适中、镇痛效果良好两个方面。研究结果显示，HP 组患者的体动次数与 FP 无显著差异，说明氢吗啡酮与芬太尼在术中的镇痛效果相当。但 VAS 镇痛评分在术后 60min 访视时却差异巨大，HP 组明显低于 FP 组， $P<0.01$ 。说明在术后 60min，氢吗啡酮的镇痛效果要显著大于芬太尼，可维持更长的镇痛时间。HP 组的 LOS 评分高于 FP 组， $P<0.01$ ，说明使用氢吗啡酮的患者术后更安静舒适。
- (8) 临床研究表明，阿片类药物虽然能给我们带来良好的镇痛作用，但是恶心呕吐等不良反应也一直困扰我们。本研究中可以发现，虽然两组患者的每一项不良反应的发生率无显著差异，可能是因为样本量较小导致的。但是 HP 组几乎没有不良反应发生，且总发生率显著低于 FP 组， $P<0.05$ 。说明氢吗啡酮不仅麻醉镇痛效果好，且能够有效降低不良反应，但具体机制尚不清楚，可能与氢吗啡酮既能激动 μ 受体、又能部分激动 δ 受体有关，不仅能产生强效镇痛，还能减少副作用。多位专家指出，注射氢吗啡酮相对于吗啡来说有很多优势，比如更强的镇痛作用，不容易成瘾，且给患者带来更少的瘙痒和恶心^[30,31]。氢吗啡酮的致吐作用小于芬太尼衍生物^[32]。罗云等^[33]研究显示，氢吗啡酮组的不良反应 20.0%明显低于芬太尼组的 67.5%，与本研究结果具有较好的一致性。

5 结论

氢吗啡酮复合丙泊酚靶控输注用于老年 ERCP 的麻醉效果可靠,麻醉深度可控,对患者麻醉后苏醒的时间没有影响,患者生命体征稳定,具有较好的安全性。

与芬太尼复合丙泊酚相比,氢吗啡酮的镇痛效果能维持更长时间,术后疼痛评分更低,且不良反应发生率低,效果更好。

不足之处:

- (1) 本研究观察样本例数较少,未设置不同剂量的氢吗啡酮对照组,有待于进一步完善。
- (2) T0-T1 之间的操作可能对 T1 时刻血流动力学造成影响,对实验结果也许有一些干扰。
- (3) 研究中未详细记录并比较丙泊酚用药总量。
- (4) 患者术后恶心呕吐的原因,可能是阿片类药物引起,也可能是放置鼻-胆导管刺激导致,使用氢吗啡酮后恶心呕吐发生率减少的根本原因有待进一步研究。

本研究创新性的自我评价

通过本研究结果显示,氢吗啡酮缓慢静注对呼吸功能影响较小,镇痛强度优良,可安全用于 ERCP 手术。

目前麻醉学已经从术中管理逐渐拓展到围手术期管理,良好的术后镇痛及舒适度是必要的。ERCP 作为微创手术,大部分患者不能接受使用术后镇痛泵,而氢吗啡酮可维持较长时间的术后镇痛,可提高患者术后的舒适度。

参考文献

- [1] 王双,方美丹,潘振祥.盐酸氢吗啡酮的临床应用进展[J].中国实验诊断学,2016,20(08):1405-1407.
- [2] Yang Y, Wu J, Li H, *et al.* Prospective investigation of intravenous patient-controlled analgesia with hydromorphone or sufentanil: impact on mood, opioid adverse effects, and recovery[J]. *Bmc Anesthesiology*, 2018, 18(1):37.
- [3] 吴丽敏. 丙泊酚 TCI 诱导对老年患者血流动力学的影响[D].皖南医学院,2016.
- [4] 王海振. 脑电双频指数指导靶控输注丙泊酚麻醉探究 ERCP 最佳麻醉深度[D].吉林大学,2017.
- [5] 唐万峰,依玛木买买提江·阿布拉,王海久,等.胆总管结石患者的内镜逆行胰胆管造影联合内镜括约肌切开术取石的效果研究[J].中国内镜杂志,2016,22(05):47-51.
- [6] 朱振中,汤亲青,张剑林,等.ERCP 治疗急性胆源性胰腺炎疗效的临床研究[J].肝胆外科杂志,2016,24(01):29-31.
- [7] Martindale, S. J. "Anaesthetic considerations during endoscopic retrograde cholangiopancreatography." *Anaesthesia and intensive care* 34.4 (2006): 475-480.
- [8] 陈凛,陈亚进,董海龙,等.加速康复外科中国专家共识及路径管理指南(2018 版)[J].中国实用外科杂志,2018,38(01):1-20.
- [9] 常见消化内镜手术麻醉管理专家共识[J].临床麻醉学志,2019,35(02):177-185.
- [10] 方先海. 非气管插管静脉全麻在无痛 ERCP 中的应用[C]. 中华医学会疼痛学分会.中华医学会疼痛学分会第八届年会暨 CASP 成立二十周年论文集.中华医学会疼痛学分会:《中国疼痛医学杂志》编辑部,2009:128.
- [11] Yuen, V. M., Xia, H. F., Chan, Y. W., Yan, X., & Irwin, M. G. (2016). Anesthesiologist-managed sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Experience at the University of Hong Kong Shenzhen Hospital. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 18(1), 38-41.
- [12] 闻国春. 丙泊酚靶控输注技术在 ERCP 非气管插管全身麻醉的应用[J]. 医学信息, 2014(1):89-89.
- [13] JIJ,HUANG HM,JIANG H,*et al.*Role ofbispectralindex in assessing depth ofsedation in postoperative children[J].*Journalof Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2007, 27(2): 208-209.Chinese

- [14] 纪均,黄慧敏,姜虹,等.脑电双频指数评估小儿术后镇静深度的可行性[J].上海交通大学学报(医学版),2007,27(2):208-209.
- [15] Kumar, Priyank, *et al.* "Hydromorphone efficacy and treatment protocol impact on tolerance and μ -opioid receptor regulation." *European journal of pharmacology* 597.1-3 (2008): 39-45.
- [16] 刘杰,陈伟. 盐酸氢吗啡酮不同镇痛模式的镇痛效果和不良反应对比研究[J]. 海南医学院学报,2015,03:400-402.
- [17] Babul, Najib, Andrew C. Darke, and Neil Hagen. "Hydromorphone metabolite accumulation in renal failure." *Journal of pain and symptom management* 3.10 (1995): 184-186.
- [18] Smith, Howard S. "Opioid metabolism." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 84. No. 7. Elsevier, 2009.
- [19] Xie, Wenji, *et al.* "Hydromorphone protects CA1 neurons by activating mTOR pathway." *Neuroscience letters* 687 (2018): 49-54.
- [20] Benedetti CB, Butler SH. Systemic analgesics. In: Bonica JJ, ed. *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990:1640–1658.
- [21] Murray, A., & Hagen, N. A. (2005). Hydromorphone. *Journal of pain and symptom management*, 29(5), 57-66.
- [22] 王特,朱瑞新,田川,等.具有 μ/δ 双重功效的阿片受体激动剂中药成分筛选研究[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(02):46-50.
- [23] 田治,曹福羊,李亮,等.不同剂量氢吗啡酮及舒芬太尼用于无痛支气管镜检查的随机对照研究[J].转化医学杂志,2016,5(03):162-164.
- [24] 陈齐,刘庆,辜文艳,等.氢吗啡酮注射液联合丙泊酚注射液用于无痛肠镜的临床观察[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(A4):126-127.
- [25] Adams, F., Cruz, L., Deachman, M. J., & Zamora, E. (1989). Focal subdermal toxicity with subcutaneous opioid infusion in patients with cancer pain. *Journal of pain and symptom management*, 4(1), 31-33.
- [26] Uvelin, A., and G. Rakic. "Guidelines for prevention of fentanyl-induced cough." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 53.9 (2009): 1228.
- [27] Lee, Sang Hyun, *et al.* "Novel use of hydromorphone as a pretreatment agent: a double-blind, randomized, controlled study in adult Korean surgical patients." *Current therapeutic research* 72.1 (2011): 36-48.
- [28] 崔秀雯. 氢吗啡酮预处理对冠心病患者非心脏手术心肌保护的临床观察[D].西南医科大学

学,2018.

- [29] 段凤梅,孙旭颖,李玲,等.氢吗啡酮超前镇痛对老年患者术后认知功能及炎性细胞因子的影响[J].实用医学杂志,2016,32(13):2161-2163.
- [30] Sarhill, Nabeel, Declan Walsh, and Kristine A. Nelson. "Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients." *Supportive care in cancer* 9.2 (2001): 84-96.
- [31] Rapp, S. E., Egan, K. J., Ross, B. K., Wild, L. M., Terman, G. W., & Ching, J. M. (1996). A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesthesia & Analgesia*, 82(5), 1043-1048.
- [32] Wittmann, Maria, *et al.* "The effects of fentanyl-like opioids and hydromorphone on human 5-HT_{3A} receptors." *Anesthesia & Analgesia* 107.1 (2008): 107-112.
- [33] 罗云,邵淑维,张志杰.氢吗啡酮或羟考酮复合丙泊酚用于无痛胃镜检查的麻醉效果[J].中国乡村医药,2017,24(09):16-17.

综 述

不同 MAC 方案在 ERCP 中的应用现状

ERCP(经内镜逆行性胰胆管造影术)诞生于 60 年代后期,通过 ERCP 可以在内镜下放置鼻胆引流管、治疗急性化脓性梗阻性胆管炎、胆总管结石取石术等微创治疗。由于 ERCP 相对于传统外科手术来说,利用人体生理解剖通道进行操作,几乎没有创面,且出血很少,在内镜直视下和透视影像引导下,可以精准、确切的进行治疗,因此所带来的并发症也很少,可以在较短的时间内结束手术,住院时间和住院费用都会减少,逐渐成为胰胆管疾病的主要治疗手段。由于 ERCP 需要通过口咽置入内镜,且患者需要保持侧卧或俯卧体位,进镜、十二指肠乳头切开、胆道内牵拉等操作会给患者带来咽部不适、恶心呕吐、呛咳、呃逆误吸,甚至可引起严重的心血管系统并发症,给大多数患者带来紧张恐惧的记忆^[1]。

MAC(Monitored Anesthesia Care, 监测下的麻醉管理)是指麻醉医师进行实时的生命体征监测,使用镇静和镇痛药物,对一些接受局部麻醉进行诊断检查和(或)治疗的患者,使他们能够缓解紧张、焦虑、恐惧等的情绪,减轻他们的疼痛和其他有害刺激,使围术期更加安全舒适。与全麻相比,MAC 主要优点是操作简单,对环境设备要求较低,医疗资源消耗较少,患者接受度高;与局麻相比,MAC 主要优点是安全,消除患者焦虑和恐惧,舒适无痛。这些优势使得 MAC 成为 ERCP 的首选麻醉方法。

MAC 药物组合方式多样,本文就 ERCP 中常用 MAC 药物作一综述。

1. 丙泊酚用于 ERCP

丙泊酚,又名异丙酚。临床剂量时,丙泊酚增加氯离子传导,大剂量时使 GABA 受体脱敏感,从而抑制中枢神经系统,产生镇静、催眠效应。起效快,作用时间短,苏醒迅速,持续输注后无蓄积^[2]。由于丙泊酚镇痛效果弱^[3],因此 ERCP 中单纯使用丙泊酚麻醉,可能会由于缺乏有效的镇痛造成患者不自主的体动,对手术操作影响较大,延长手术时间,增加围术期并发症^[4]。

2. 丙泊酚复合阿片类药物用于 ERCP

阿片类药物是治疗中-重度疼痛的最主要的镇痛药物。阿片类药物所激动的主要受体是 μ 、 κ 、 δ 、 σ 。 μ 受体主要分为 μ_1 和 μ_2 ,激动 μ_1 受体主要效应是脊髓上镇

痛,镇静;激动 μ_2 受体主要效应是呼吸抑制,瘙痒,抑制肠蠕动,恶心呕吐,依赖性。 κ 受体主要效应是脊髓镇痛,呼吸抑制,镇静,致幻觉。激动 δ 受体主要效应是脊髓镇痛,平滑肌效应。激动 σ 受体主要效应是呼吸加快,心血管激动,致幻觉^[5]。

阿片类激动药物主要有吗啡、哌替啶、芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼、氢吗啡酮、羟考酮等,主要对术中引起的中、强度疼痛提供镇痛。阿片类激动-拮抗药和部分激动药有布托啡诺、地佐辛、纳布啡等,主要对术中中度的疼痛提供镇痛。

丙泊酚复合阿片类药物在 ERCP 术中能够较好的抑制手术操作带来的刺激,且无封顶效应,但随着剂量增加会带来呼吸抑制、恶心呕吐、心率减慢等不良反应^[6]。

3. 丙泊酚复合非甾体类抗炎药用于 ERCP

非甾体类抗炎药(NSAIDs)是广泛用于缓解疼痛,减轻炎症和降低体温的药物。其主要作用是阻止 Cox-1 和 Cox-2,这些酶在制造前列腺素中起关键作用。通过阻断 Cox 酶,NSAIDs 可以减少前列腺素的合成。NSAIDs 药物均有封顶效应,故不应超量给药。临床上常用于术中镇痛的 NSAIDs 药物有氟比洛芬酯、帕瑞昔布钠等,与丙泊酚复合用于 ERCP,镇痛效果迅速,抗炎作用强,不良反应少^[7]。有上消化道溃疡。出血史,缺血性心脏病或脑血管病史慎用 NSAIDs 药物^[8]。

4. 丙泊酚复合右美托咪定用于 ERCP

右美托咪定是 α_2 受体激动剂,引发并维持自然非动眼睡眠(NREM)状态,产生可被刺激或语言唤醒的镇静催眠状态,且无呼吸抑制^[9]。右美托咪定是一种特异性和选择性的 α_2 肾上腺素受体激动剂。通过与突触前的 α_2 肾上腺素受体结合,抑制去甲肾上腺素释放,从而终止疼痛信号的传播,产生镇痛作用^[10]。突触后 α_2 肾上腺素受体的激活抑制交感神经活动,从而降低血压和心率。丙泊酚复合右美托咪定用于 ERCP,手术过程平稳,呼吸抑制发生率低^[11]。但右美托咪定起效时间长,持续输注半衰期($t_{1/2CS}$)随输注时间增加显著延长,可造成苏醒延迟,且术中易发生心动过缓和低血压^[12]。

5. 依托咪酯用于 ERCP

依托咪酯为咪唑类衍生物,是短、速效的静脉麻醉药,半衰期短,适合持续输注。对呼吸循环的影响较小,安全性相对较高^[13,14]。依托咪酯肌阵挛发生率较高,达到 50%~80%^[15],肌阵挛可导致患者血钾升高,眼压升高,术后肌肉困乏甚至肌痛。

由于依托咪酯镇痛效果很弱,常常需要复合镇痛类药物。临床中常用的镇痛类药物包括阿片类药物、NSAIDs 药物等都可以复合依托咪酯用于 ERCP,且麻醉效

果平稳，安全性高，并能减少依托咪酯的不良反应。

6. 右美托咪定复合阿片类药物用于 ERCP

利用右美托咪定的镇静镇痛作用，一些研究尝试使用右美托咪定代替丙泊酚作为 ERCP 术中的镇静药物。Suzana Muller 等发现单独使用右美托咪定在 ERCP 术中的镇静效果不如丙泊酚^[16]，因此完成 ERCP 手术还需要复合镇痛药物，如阿片类药物。右美托咪定作为镇静药物的最大优势在于不影响患者的呼吸^[17]，且可以减少阿片类药物的使用剂量^[18]，进而减少了阿片类药物带来的呼吸抑制、恶心呕吐等副作用。右美托咪定复合阿片类药物能够安全的完成 ERCP 术且患者满意度较高^[19]，但术中易造成心动过缓及低血压^[12]。

综上所述，由于 ERCP 的特殊性，其手术时间比一般的内窥镜手术时间要长，刺激性更强烈，因此需要镇痛、镇静的程度更高。所有的 MAC 方案除了要满足手术中镇静镇痛的需求之外，最重要的是满足患者保持自主呼吸。在药物的选择上都要尽量保证在一定剂量下对呼吸运动要无明显的抑制作用。临床上已经有多种麻醉药物选择方案可以让患者平稳舒适的完成手术，随着麻醉药物的不断更新，会有更多新的麻醉药物配伍方案。

参考文献

- [1] 陈晓琴, 张其勇, 刘雄昌, 等.内镜逆行胰胆管造影术并发症的预防及诊治措施[J].中国医药, 2012,7 (9): 1121-1122.
- [2] 张永健, 吉明柱, 黄增平, 等.异丙酚静脉麻醉辅助胃镜检查的效果[J].实用医学杂志, 2007,23 (11): 1734-1735.
- [3] 陈伯銮.临床麻醉药理学[M].北京: 人民卫生出版社, 2000:92.
- [4] 郑海燕, 胡道美, 梁永源.静脉复合麻醉用于结肠镜检查的效果观察[J].温州医学院学报, 2004,34 (4): 300-302.
- [5] 徐建国.成人手术后疼痛处理专家共识[J].临床麻醉学杂志,2017,33(09):911-917.
- [6] 丛露,王珊娟,杭燕南.芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼对呼吸功能的影响[J].实用疼痛学杂志,2007(05):379-383.
- [7] 朱龙泉, 朱云生, 陈世彪, 赵为禄.ERCP 术中氟比洛芬酯复合异丙酚麻醉的效果[J].南昌大学学报 (医学版), 2012,52 (10): 68-70.
- [8] Bozimowski G.A review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.AANA J,2015,83(6):425-433.
- [9] Peng M,Wang YL,Wang CY,et al.Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced

- proinflammatory response in primary microglia[J].J Surg Res,2013,179(1):e219-e225.
- [10] NELSON LE,LU J,GUO T,*et al*.The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects[J]. Anesthesiology, 2003,98(2):428-436.
- [11] 周锦,刘洋,孙莹杰,陈克研,张铁铮,吴晓宁,金强.丙泊酚复合右美托咪定或瑞芬太尼在高龄患者 ERCP 中的应用[J].实用药物与临床,2014,17(09):1103-1108.
- [12] BHANA N,GOA KL,McCLELLAN KJ.Dexmedetomidine[J],Drugs,2000,59(2):263-270.
- [13] 张艳茹,沈莉莉,顾建锋,等.依托咪酯脂肪乳剂在无痛人流产术中的应用[J].临床麻醉学杂志, 2011,27 (3) :272-274.
- [14] 牛金柱,李坤,兰海涛,等.依托咪酯乳剂静脉维持麻醉在内镜逆行胰胆管造影治疗中的应用效果[J].华北国防医药, 2010,22 (2): 111-112.
- [15] Bergen J M,Smith D C.A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department [J].J Emerg Med,1997,15(2):221-230.
- [16] Suzana Muller, Silvia M. Borowics, Elaine A.F. Fortis, *et al*. Clinical efficacy of dexmedetomidine alone is less than propofol for conscious sedation during ERCP. 2007, 67(4):651-659.
- [17] 殷卓. 右美托咪定在 ERCP 中镇痛与镇静的安全性及有效性的研究[D].大连医科大学,2019.
- [18] 史可薇,景桂霞.右美托咪定在 ERCP 手术麻醉中对患者 BIS 影响的临床分析[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(91):170+172.
- [19] Zhiqiang Lu, Wenyuan Li, Huiyu Chen, *et al*. Efficacy of a Dexmedetomidine–Remifentanil Combination Compared with a Midazolam–Remifentanil Combination for Conscious Sedation During Therapeutic Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography: A Prospective, Randomized, Single-Blinded Preliminary Trial. 2018, 63(6):1633-1640.

攻读学位期间取得的科研成果

一、 发表论文

1. 赵明,田阿勇.不同 MAC 方案在 ERCP 中的应用现状[J].影像研究与医学应用,2019,3(01):57-58.

致 谢

光阴荏苒，紧张而充实的研究生生活即将结束，在这三年里，我收获良多，也感谢良多！

感谢导师田阿勇老师，对我学习、工作以及生活上无微不至的关怀。德高为师，身正为范。田老师以持之以恒的学习态度，严谨忘我的科学科研精神，认真敬业的工作作风，积极向上的人生态度给我们树立了榜样。从本课题的构思、设计、实施，到撰写和修改，都凝集着田老师的心血和汗水，他一直给与我耐心的帮助和指导，让我对科学研究从笼统到细致，从懵懂到清晰。在此，我再次对恩师田阿勇老师致以崇高的敬意和由衷的感谢。

感谢北部战区空军医院（原中国人民解放军第四六三医院）麻醉科尚宇老师，在课题设计及实施上提出宝贵的意见，帮助我解决实验中的困难，对我研究生学业的支持与关注。

感谢我的家人，在我求学生涯中给我无微不至的关怀和照顾，一如既往的支持我，鼓励我。你们永远是我的坚实后盾和前进动力。

最后，向百忙之中参加论文评审和答辩工作的各位专家教授表示衷心的感谢，我会在各位专家的建议和指正下进一步完善我的文章。

三年的时光如白驹过隙。感谢在我研究生学习生涯结交的良师益友，感谢相遇。今天既是结束，也是新的开始。前路漫漫，任重而道远，吾将砥砺前行。

