丙泊酚联合艾司氯胺酮在内镜逆行胰胆管造影术中镇静有效性及安全性

刘文超，梁淑娟，王现雷
（秦皇岛市第一医院麻醉科，河北秦皇岛 066099）

摘要：目的 研究丙泊酚联合艾司氯胺酮在内镜逆行胰胆管造影术（endoscopic retrograde cholangiopancreatography，ERCP）中镇静的有效性及安全性。**方法** 选择2020年1月至2021年1月于秦皇岛市第一医院接受ERCP的患者100例进行前瞻性研究，按照随机数表法分为A组（采用丙泊酚联合艾司氯胺酮静脉麻醉）及B组（采用丙泊酚联合芬太尼静脉麻醉），各50例。比较两组镇静状态评分；记录两组麻醉前（T0）、完成诱导后（T1）、经口腔进镜（T2）、手术结束退镜后（T3）及苏醒时（T4）的心率、平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）及血氧饱和度（pulse oxygen saturation，SpO_2）。对比两组操作时间、苏醒时间、丙泊酚总用量及不良反应发生情况。**结果** A组镇静状态评分明显优于B组（$P<0.05$）。时间与方法在心率、MAP及SpO_2水平变化上主效应均显著（$P<0.05$）；时间与方法在心率、MAP及SpO_2水平变化上不存在交互效应（$P>0.05$）。T4时A组心率高于B组（$P<0.05$）；T3、T4时A组MAP、SpO_2高于B组（$P<0.05$）。A组苏醒时间较B组短，丙泊酚用量少于B组（$P<0.05$）。A组不良反应总发生率低于B组（$P<0.05$）。**结论** 丙泊酚联合艾司氯胺酮应用于ERCP术中麻醉能提供有效的镇静镇痛作用，在维持术中血流动力学稳定方面具有优势，且能减少麻醉药物用量，缩短苏醒时间，降低不良反应发生率，是一种安全、有效的麻醉方案。

关键词：丙泊酚；艾司氯胺酮；内镜逆行胰胆管造影术；安全性
中图分类号：R971^{+}.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）09-1124-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.008

Efficacy and safety of propofol combined with esketamine for sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography

LIU Wenchao, LIANG Shujuan, WANG Xianlei
（*Department of Anesthesiology, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066099, Hebei Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To study the efficacy and safety of propofol combined with esketamine for sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography（ERCP）. ***Methods*** A total of 100 patients who received ERCP in first hospital of Qinhuangdao from January 2020 to January 2021 were selected for prospective study. The patients were divided into group A（intravenous anesthesia with propofol combined with esketamine）and group B（intravenous anesthesia with propofol combined with fentanyl）according to the random number table method, 50 cases in each group. The scores of sedation were compared between the two groups. Heart rate, mean arterial pressure（MAP）and blood oxygen saturation（SpO_2）were recorded before anesthesia（T0）, after induction（T1）, through oral endoscopy（T2）, after surgery（T3）and after recovery（T4）in both groups. The operation time, recovery time, total dosage of propofol and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** The sedation score of group A was significantly better than that of group B（$P<0.05$）. The main effects of time and method on heart rate, MAP and SpO_2 levels were significant（$P<0.05$）. There was no interaction effect between time and method on heart rate, MAP and SpO_2 levels（$P>0.05$）. The heart rate of group A was higher than that of group B at T4（$P<0.05$）. MAP and SpO_2 in group A were higher than those in group B at T3 and T4（$P<0.05$）. The time of recovery in group A was shorter than that in group B, and the dosage of

收稿日期：2021-09-22；**修回日期：**2022-06-08
作者简介：刘文超，主治医师，硕士研究生，研究方向：临床麻醉。
基金项目：河北省卫生健康委员会资助项目（202004A064）

propofol in group A was less than that in group B ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in group A was lower than that in group B ($P<0.05$). ***Conclusion*** Esketamine combined with propofol in ERCP anesthesia can provide effective sedative and analgesic effect, has advantages in maintaining intraoperative hemodynamic stability, and can reduce the dosage of anesthetic drugs, shorten the time to wake up, and reduce the incidence of adverse reactions, which is a safe and effective anesthesia program.

Key words: propofol; esketamine; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; safety

经内镜逆行胰胆管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography，ERCP）是诊断胰胆管疾病的金标准，随着器械及插管技术的不断进步，ERCP已成为目前微创诊治胆胰疾病的主要手段之一[1]。虽然ERCP是一项微创诊疗技术，但在检查及治疗过程中患者仍会出现腹痛等不适感。随着无痛内镜的开展，部分大型消化内镜中心已经开始进行无痛ERCP检查和治疗。临床上常在保留患者自主呼吸的静脉麻醉下实施，采用低浓度局麻药复合阿片类镇痛药物如芬太尼、舒芬太尼等[2-3]，但在维持循环和呼吸稳定性以减少不良反应的发生方面仍存在不足[4-5]。2019年底，艾司氯胺酮在我国获批上市，与其他静脉镇痛药物相比，艾司氯胺酮最大的优势在于其镇痛起效快，苏醒迅速，且对呼吸、循环影响甚微[6-7]。与传统氯胺酮相比，艾司氯胺酮使用剂量仅是其1/2，且具有更高的体内清除率，药物不良反应发生率更低[8]。目前，艾司氯胺酮联合丙泊酚的镇静方案在各类微创检查中取得良好效果，如无痛肠镜、宫腔镜及支气管镜等。但艾司氯胺酮作为一种新的临床镇静新药，在各类微创手术或检查中效果仍需要进一步研究证实。基于此，本研究前瞻性选择在本院行ERCP术的患者100例，研究丙泊酚联合艾司氯胺酮在ERCP镇静中的效果，旨在为临床提供数据参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性选择2020年1月至2021年1月于我院接受ERCP的患者100例。纳入标准：①择期行ERCP。②美国麻醉医师协会（American Society of Anesthesiologists，ASA）分级Ⅰ～Ⅲ级。③体质量指数（body mass index，BMI）18～28 kg/m^2。排除标准：①严重高血压或糖尿病。②严重心肺或肾功能不全者。③合并中枢神经系统疾病。④妊娠及哺乳期者。⑤困难气道。⑥对研究药物过敏。⑦急性胰腺炎或慢性胰腺炎急性发作。⑧入院前2个月内间断或长期服用阿片类药物。

按照随机数表法单盲将患者分为A组（采用丙泊酚联合艾司氯胺酮静脉麻醉）及B组（采用丙泊酚联合芬太尼静脉麻醉），各50例。本研究通过秦皇岛市第一医院伦理委员会批准（2019-1201），患者知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本量计算

根据镇静状态评分进行样本量估算，采用随机对照试验（两组均数）比较的样本量计算方法，取$\alpha=0.05$（双侧），$\beta=0.1$，检验效能取0.9，两样本比例1∶1，按如下公式$n_1=n_2=2\sigma^2(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2/\delta^2$计算，其中$n$代表每组样本量；查表得到$Z_{\alpha/2}=1.96$，$Z_{\beta}=1.28$；$\sigma$代表参照组标准差，本研究中$\sigma=0.57$；$\delta$代表两组均数差值，$\delta=0.42$。得出每组最少需纳入样本量为39例，即研究计算总样本量应不少于78例，考虑20%样本脱落，根据公式：脱落率＝（总样本量－计算样本量）/总样本量＝20%，最终算得总样本量为97.5，故纳入100例患者进行研究。

1.2.2 麻醉方法

所有患者术前禁食8 h，手术当日清晨口服阿普唑仑0.25 mg，术前20 min静脉注射地塞米松10 μg/kg，昂丹司琼4 mg，戊乙奎醚0.5 mg。内镜下诊疗操作由本院两位高年资消化内科医生进行，1

名高年资麻醉主治医师实施麻醉。患者进入手术室后给予多功能监护仪常规监测心电图、无创血压、血氧饱和度（pulse oxygen saturation，SpO_2）、呼吸频率及脑电双频指数（bispectral index，BIS），每 5 min 采集记录 1 次数值。开放静脉通道并以 4 ml/（kg·h）输注平衡盐溶液；患者采取侧俯卧位，头偏向右侧，给予 4 L/min 流量鼻导管吸氧。诱导用药：A 组静脉给予丙泊酚（50 ml ∶ 0.5 g，2011281，北京费森尤斯卡比医药有限公司）1.5 mg/kg ＋艾司氯胺酮（2 ml ∶ 50 mg，201231BL，江苏恒瑞医药股份有限公司）0.5 mg/kg；B 组静脉给予丙泊酚 1 mg/kg ＋芬太尼（2 ml ∶ 0.1 mg，20403018，宜昌人福药业有限责任公司）1 μg/kg，静脉缓慢给药（15 min 推注完毕），当 BIS 值达 60 时开始进行内镜操作。维持用药：两组患者均静脉泵注丙泊酚 4 ～ 6mg/（kg·h）维持镇静，麻醉医生根据 BIS 值手动调整丙泊酚效应室浓度，以每次 0.25 mg/kg 改变靶浓度，使 BIS 值维持在目标值内。若在术中出现体动、呛咳或其他苏醒迹象，则快速静脉推注丙泊酚 20 ～ 40 mg。手术结束后即刻停药。

若麻醉后出现血压低于基础值 30%，静脉注射麻黄碱 0.1 mg/kg；心率低于 50 次 /min 时，静脉注射阿托品 0.01 mg/kg；当患者出现低血氧症时（SpO_2 ＜ 90%），给予面罩辅助通气或加压通气；若患者出现气道痉挛，根据情况予以沙丁胺醇 5 喷、地塞米松 10 mg 静脉推注、高流量吸氧、加压吸氧，必要时建立人工气道。

1.3 观察指标

1.3.1 主要观察指标

根据警觉镇静评分（observer's assessment of alertness/sedation，OAA/S）标准比较两组镇静状态评分。评分细则：0 分表示患者无疼痛；1 分表示患者感到有轻微的疼痛；2 分表示患者麻醉后对医护人员的轻轻摇动有感觉；3 分表示患者麻醉后对医护人员的大声叫喊行为有反应；4 分表示患者麻醉后对医护人员的正常叫喊有少许的反应，且反应较为迟钝；5 分表示患者麻醉后对医护人员的正常叫喊能够迅速作出反应，镇静评分越低，镇静效果越好 [9]。

1.3.2 次要观察指标

血流动力学指标比较：记录两组麻醉前（T0）、完成诱导后（T1）、经口腔进镜（T2）、手术结束退镜后（T3）和苏醒时（T4）的心率、平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）及 SpO_2。

观察两组的操作时间、苏醒时间、丙泊酚总用量及低血压、心动过缓、SpO_2 下降、呼吸抑制以及术后恶心呕吐、寒颤等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

应用 SPSS22.0 软件进行数据分析，计数资料以 n（%）表示，采用 χ^2 或 Fisher 精确检验；符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用独立 t 检验，重复测量数据采用重复测量的方差分析；不符合正态分布的计量资料以中位数（四分位数）表示，组间比较采用非参数检验；以 P ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组年龄、性别、BMI、ASA 分级及疾病类型比较，差异无统计学意义（P ＞ 0.05），具有可比性，见表 1。

2.2 两组 OAA/S 评分比较

比较两组的镇静状态评分，结果显示，A 组 OAA/S 评分明显优于 B 组，差异有统计学意义（P ＜ 0.05），见表 2。

2.3 两组血流动力学指标比较

时间与方法在心率、MAP 及 SpO_2 水平变化上主效应显著（P ＜ 0.05）；时间与方法在心率、MAP 及 SpO_2 水平变化上不存在交互效应（P ＞ 0.05）。T4 时，A 组心率高于 B 组，差异有统计学意义（P ＜ 0.05）；T3 及 T4 时，A 组 MAP 及 SpO_2 高于 B 组，差异均有统计学意义（P ＜ 0.05）；其余时刻，两组的心率、MAP 及 SpO_2 比较，差异均无统计学意义（P ＞ 0.05），见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

指标		A组（n=50）	B组（n=50）	$\chi^2/t/Z$值	P值
性别/n（%）	男	36（72.00）	34（68.00）	0.190	0.663
	女	14（28.00）	16（32.00）		
年龄/岁		56.32±7.64	55.87±7.91	0.289	0.773
BMI/kg·m^{-2}		23.75±3.18	24.24±3.52	−0.730	0.467
ASA分级/n（%）	Ⅰ	23（46.00）	25（50.00）		
	Ⅱ	12（24.00）	11（22.00）	−0.362	0.717
	Ⅲ	15（30.00）	14（28.00）		
疾病类型/n（%）	胆总管结石	26（52.00）	25（50.00）		
	胆道狭窄	10（20.00）	10（20.00）		
	胆囊癌	5（10.00）	6（12.00）	0.387	0.983
	胰腺占位	7（14.00）	6（12.00）		
	其他	2（4.00）	3（6.00）		

2.4 两组操作时间、苏醒时间及丙泊酚用量比较

两组操作时间比较，差异无统计学意义（P > 0.05）；A 组苏醒时间较 B 组短，丙泊酚用量少于 B 组，差异均有统计学意义（P < 0.05），见表 4。

2.5 两组不良反应比较

A 组出现呛咳及低血氧症各 3 例，体动、呼吸抑制及恶心呕吐各 1 例，心动过缓 2 例，总发生率为 22.00%（11/50）；B 组出现呛咳、心动过缓及呼吸抑制各 4 例，体动 1 例，低血氧症 6 例，恶心呕吐 2 例，总发生率为 42.00%（21/50）。A 组不良反应总发生率低于 B 组，差异有统计学意义（χ^2 = 4.596，P = 0.032）。

表 2 两组 OAA/S 评分比较

Table 2 Comparison of OAA/S scores between the two groups

组别	0分/n（%）	1分/n（%）	2分/n（%）	3分/n（%）	4分/n（%）	平均分/分
A组（n=50）	24（48.00）	16（32.00）	10（20.00）	0（0.00）	0（0.00）	0.72±0.35
B组（n=50）	16（32.00）	16（30.00）	14（28.00）	3（6.00）	1（2.00）	1.14±0.57
Z/t值			−2.076			4.440
P值			0.038			0.000

表 3 两组血流动力学比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of hemodynamics between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	心率/次·min^{-1}	MAP/mmHg	SpO_2/%
A组（n=50）	T0	76.32±8.54	96.02±5.24	99.34±0.62
	T1	65.95±7.26	80.32±4.71	94.92±0.81
	T2	66.14±7.92	81.25±4.46	95.65±0.54
	T3	66.33±8.37	81.61±4.03	95.63±0.85
	T4	75.19±8.91	94.32±5.24	98.18±0.74
B组（n=50）	T0	74.13±9.06	97.90±4.74	99.15±0.82
	T1	66.72±7.83	79.38±4.85	95.29±0.56
	T2	65.54±8.37	79.43±5.02	95.47±0.63
	T3	64.81±8.65	78.22±4.59	95.18±0.61
	T4	71.34±8.62	91.56±5.17	97.42±0.54
$F_{时间}/F_{组间}/F_{交互}$值		7.012/5.318/1.562	5.973/6.391/1.265	6.523/7.096/2.011
$P_{时间}/P_{组间}/P_{交互}$值		<0.05/<0.05/0.093	<0.05/<0.05/0.103	<0.05/<0.05/0.075

表 4 两组操作时间、苏醒时间及丙泊酚用量比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of operation time, awakening time and dosage of propofol between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	操作时间/min	丙泊酚用量/mg	苏醒时间/min
A组 (n=50)	42.12±7.54	321.45±41.73	8.86±3.25
B组 (n=50)	43.63±7.95	369.84±53.07	18.04±5.72
t值	−0.975	−5.068	−9.867
P值	0.332	0.000	0.000

3 讨论

ERCP 是将内镜经口腔插入十二指肠降部，经十二指肠乳头导入专用器械进入胆管或胰管内，在 X 线透视下注入造影剂的造影技术 [10]。ERCP 的应用不仅可减少外科侵入性手术给患者带来的创伤，也提供了更多诊治机会。这项技术具有创伤小、恢复快、诊断确切及疗效明显等优点，近年来已普遍成为诊断胰胆管疾病的检查 [11]。但 ERCP 操作过程中往往会给患者带来强烈的不适感，甚至导致血流动力学指标剧烈变化等严重并发症。患者的不良反应不仅给操作带来不便，加大了手术难度，延长了手术时间，也增加了操作的风险 [12]。因此，需要适当程度的镇痛镇静治疗来辅助 ERCP 操作的顺利进行。氯胺酮是目前唯一具有镇痛作用的全麻药物，艾司氯胺酮是新型麻醉镇静镇痛药物，是氯胺酮效价更强的右旋结构，其药理特点与氯胺酮相似，主要作用于 *N*- 甲基 -*D*- 天冬氨酸受体和阿片受体，相较于氯胺酮具有更强的麻醉镇痛效果。艾司氯胺酮除具有选择性兴奋或抑制作用外，还会增强交感神经活性，起效速度快，可深度镇痛，具有较强的麻醉作用。相比于氯胺酮，艾司氯胺酮使用剂量更低，相应麻醉不良反应发生风险也更低，在临床中更具应用前景 [13]。国外研究显示，在行开腹子宫切除术麻醉诱导前给予患者艾司氯胺酮，能够显著减轻术后疼痛，延长术后镇痛时间，且不会增加不良反应的发生风险 [14]。研究表明，大部分麻醉镇静药物单独使用时，为了达到深度镇静满足手术需要，有可能会因超过安全剂量而发生呼吸、循环抑制等不良反应，而与小剂量的艾司氯胺酮联合使用可以减轻一些麻醉药物（阿片类药物、丙泊酚等）在呼吸、循环方面的不良反应 [15]。因此，本研究将艾司氯胺酮联合丙泊酚应用于 ERCP 中，并与芬太尼联合丙泊酚的麻醉方案进行有效性和安全性比较。

本研究结果显示，A 组的镇静状态评分优于 B 组，A 组在苏醒时刻的心率、MAP 和 SpO_2 以及手术结束退镜后的 MAP 和 SpO_2 均与 B 组有显著差异，提示艾司氯胺酮联合丙泊酚在维持血流动力学指标方面优于丙泊酚联合芬太尼，总结原因可能是艾司氯胺酮对 ERCP 术中血流动力稳定性发挥了较大作用，可能与其循环兴奋特性有关。本研究显示，A 组的丙泊酚用量及苏醒时间均低于 B 组。丙泊酚是非巴比妥类静脉麻醉药物，半衰期短，持续输注无蓄积，小剂量镇静效果不足，大剂量易引起循环、呼吸抑制，艾司氯胺酮可对抗丙泊酚引起的血压降低，并可减少丙泊酚的用量。此外，艾司氯胺酮代谢快，机体对艾司氯胺酮的清除率显著高于消旋氯胺酮和左氯胺酮。对比两组的不良反应情况，A 组的不良反应总发生率低于 B 组，艾司氯胺酮在完善镇痛镇静的同时，发挥其拟交感活性作用，使其对呼吸、循环的抑制减轻。

本研究还存在一定的局限性，首先研究病例数偏少。其次，根据 BIS 值调整药物泵注速度需要医生的临床经验来操作，对于麻醉药物剂量的调整可能会有一定程度上的误差和延迟。最后，仅根据前期工作总结经验用药，药物剂量有待进一步深入研究。

4 结论

综上所述，艾司氯胺酮作为一种新型镇静镇痛药物，联合丙泊酚应用于 ERCP 麻醉中效果可靠，在维持术中血流动力学稳定方面具有优势，且能减少麻醉药物用量，缩短苏醒时间，降低不良反应发生率，是一种安全、有效的麻醉方案，值得在临床上推广。

参考文献：

[1] 李鹏, 王拥军, 王文海. 中国经内镜逆行胰胆管造影术指南(2018版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2537-2554.

[2] Dumonceau JM, Riphaus A, Aparicio JR, *et al*. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anesthesiology Guideline: non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy[J]. Endoscopy, 2010, 42(11): 960-974.

[3] Goyal R, Hasnain S, Mittal S, *et al*. A randomized, controlled trial to compare the efficacy and safety profile of a dexmedetomidine-ketamine combination with a propofol-fentanyl combination for ERCP[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 83(5): 928-933.

[4] Wadhwa V, Issa D, Garg S, *et al*. Similar risk of cardiopulmonary adverse events between propofol and traditional anesthesia for gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(2): 194-206.

[5] 朱康丽, 王东春, 刘宇, 等. 全身麻醉下经内镜逆行胰胆管造影术中气道管理[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(12): 1138-1142.

[6] 王晓东, 于明涛, 刘子强, 等. 苯磺酸瑞马唑仑联合艾司氯胺酮静脉麻醉在内镜下逆行胰胆管造影术中的临床应用[J]. 中国医刊, 2021, 56(3): 274-277.

[7] 赵文莉, 邱妍, 李玮玲, 等. 一种新机制抗抑郁药: 艾司氯胺酮[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(10): 585-588.

[8] Correia-melo FS, Leal GC, Carcalho MS, *et al*. Comparative study of esketamine and racemic ketamine in treatment-resistant depression: protocol for a non-inferiority clinical trial[J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(38): e12414.

[9] 中华医学会麻醉学分会区域麻醉镇静管理专家共识工作小组. 区域麻醉镇静管理专家共识[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(1): 12-20.

[10] 中华医学会消化内镜学分会ERCP学组, 中国医师协会消化医师分会胆胰学组, 国家消化系统疾病临床医学研究中心. ERCP诊治指南(2018版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(11): 1041-1072.

[11] Jokelainen J, Udd M, Kylänpää L, *et al*. How patient-controlled sedation is adopted in clinical practice of sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography? A prospective study of 1 196 cases[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(2): 166-172.

[12] 杨金伟, 陈昊, 苏锐良, 等. 内镜逆行胰胆管造影术后主要并发症的防治[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(2): 149-154.

[13] Harvey M, Sleigh J, Voss L, *et al*. Development of rapidly metabolized and ultra-short-acting ketamine analogs[J]. Anesth Analg, 2015, 121(4): 925-933.

[14] Oliveira C, Issy AM, Sakata RK, *et al*. Preemptive effect of Ⅳ S(+)-ketamine for hysterectomy[J]. Acute Pain, 2005, 7(3): 139-143.

[15] Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, *et al*. S(+)-ketamine : current trends in emergency and intensive care medicine[J]. Wien Klin Wochenschr, 2018, 130(9-10): 356-366.

(编辑：王 佳)