

[文章编号] 1007-7669(2024)06-0422-04

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.06.05

环泊酚复合瑞芬太尼用于学龄期儿童无痛胃镜检查镇静的半数有效剂量

张旭^a, 周加慧^b, 张蓓^b, 宋海成^b, 任悦义^{a,b}

(青岛大学附属妇女儿童医院 a. 麻醉中心, b. 内镜中心, 山东 青岛 266011)

[关键词] 环泊酚; 瑞芬太尼; 儿童; 胃镜; 半数有效剂量

[摘要] 目的 探索环泊酚复合瑞芬太尼用于学龄期儿童无痛胃镜检查镇静的半数有效剂量 (ED_{50})。方法 选择行无痛胃镜检查的学龄期儿童, 性别不限, 年龄 6~12 岁。静脉注射瑞芬太尼 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后, 给予患儿环泊酚 (初始剂量 $0.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 依据序贯法确定下一例患儿剂量, 镇静成功递减 $0.05 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 镇静失败递增 $0.05 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 静脉注射。采用 Probit 法计算环泊酚的 ED_{50} 、95% 有效剂量 (ED_{95}) 及其 95% 置信区间 (95%CI)。观察并记录患儿镇静前 (T_0)、瑞芬太尼给药后 (T_1)、环泊酚给药后 (T_2) 的平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)、呼吸频率 (RR) 等生命体征指标, 以及检查中不良反应的发生情况。结果 复合瑞芬太尼 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 环泊酚用于学龄期儿童无痛胃镜检查镇静的 ED_{50} 为 $0.302 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (95% CI: $0.184 \sim 0.356 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), ED_{95} 为 $0.461 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (95% CI: $0.390 \sim 1.004 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。与 T_0 比较, 患儿 T_1 、 T_2 的 MAP、HR、RR 均显著下降 ($P < 0.05$), 且 T_2 的 MAP 显著低于 T_1 ($P < 0.05$)。检查中出现低血压 6 例, 心动过缓 5 例, 呼吸抑制 5 例 (其中 3 例为短暂性呼吸暂停), 无注射痛和胸壁僵硬。结论 环泊酚复合瑞芬太尼 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 用于学龄期儿童无痛胃镜检查镇静的 ED_{50} 为 $0.302 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (95% CI: $0.184 \sim 0.356 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), ED_{95} 为 $0.461 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (95% CI: $0.390 \sim 1.004 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。

[中图分类号] R971

[文献标志码] A

Median effective dose of ciprofol combined with remifentanil for sedation in painless gastroscopy of school-aged children

ZHANG Xu^a, ZHOU Jia-hui^b, ZHANG Bei^b, SONG Hai-cheng^b, REN Yue-yi^{a,b}

(a. Anesthesia Center, b. Endoscopy Center, Qingdao Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao SHANDONG 266011, China)

[KEY WORDS] ciprofol; remifentanil; child; gastroscopes; median effective dose

[ABSTRACT] AIM To explore the median effective dose (ED_{50}) of ciprofol combined with remifentanil for sedation in painless gastroscopy of school-aged children. METHODS School-aged children scheduled for painless gastroscopy were selected, regardless of gender, aged 6–12 years old. Following the intravenous injection of remifentanil $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, the pediatric patient was administered with ciprofol (starting with an initial dose of $0.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, the dose for the next child was determined using the Dixon sequential method, based on the sedation situation. A decrease of $0.05 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ was applied for successful sedation, while an increase of $0.05 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ was applied for failed sedation). The ED_{50} , 95% effective dose

[收稿日期] 2023-05-12 [接受日期] 2024-04-03

[基金项目] 山东省医学会舒适化医疗-麻醉优化专项资金 (YXH2021ZX012)

[作者简介] 张旭, 男, 主治医师, 硕士, 主要从事小儿麻醉的研究, E-mail: zx348542767@126.com。任悦义, 男, 副主任医师, 博士, 主要从事小儿麻醉及手术室外麻醉的研究, E-mail: ryyqd@126.com

[责任作介] 任悦义

(ED₅₀) and corresponding 95% confidence interval (CI) of ciprofol were calculated by Probit method. The mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and respiratory rate (RR) of the pediatric patients before sedation (T₀), after remifentanyl administration (T₁), and after ciprofol administration (T₂), as well as the occurrence of adverse reactions were recorded. RESULTS The ED₅₀ of ciprofol when combined with 0.5 μg · kg⁻¹ remifentanyl in anesthesia induction for school-aged children in painless gastroscopy was 0.302 mg · kg⁻¹ (95% CI: 0.184 to 0.356 mg · kg⁻¹), and the ED₉₅ was 0.461 mg · kg⁻¹ (95% CI: 0.390 to 1.004 mg · kg⁻¹). Compared with those at T₀, the MAP, HR, and RR of the children decreased significantly at T₁ and T₂ (P<0.05). Compared with those at T₁, only MAP decreased significantly at T₂ (P<0.05). During the examination, there were 6 cases of hypotension, 5 cases of bradycardia, and 5 cases of respiratory depression (including 3 cases of transient apnea), with no injection pain or chest wall rigidity. CONCLUSION The ED₅₀ of ciprofol combined with 0.5 μg · kg⁻¹ remifentanyl for sedation in painless gastroscopy of school-aged children was 0.302 mg · kg⁻¹ (95% CI: 0.184 to 0.356 mg · kg⁻¹), and the ED₉₅ was 0.461 mg · kg⁻¹ (95% CI: 0.390 to 1.004 mg · kg⁻¹).

随着舒适化医疗在儿童领域的开展和普及,越来越多的儿童及其父母更倾向于无痛胃肠镜检查。目前临床上丙泊酚应用广泛,但引起的注射痛是一个棘手的问题,发生率在 32%~48%^[1,2]。最近的研究显示,中长链丙泊酚联合利多卡因引起患儿注射痛的发生率仍高达 20%^[3]。且有荟萃分析显示,在接受胃肠镜检查的患儿中,与其他麻醉方案相比,单用丙泊酚的患儿心肺并发症的发生率更高^[4]。环泊酚是一种新型静脉麻醉药物,在成人无痛胃肠镜检查中效果不劣于丙泊酚,且注射痛和呼吸抑制的发生率显著低于丙泊酚,患者血流动力学更稳定^[5,6]。环泊酚镇痛作用较弱,复合小剂量阿片类药物可以减少其用量及其相关不良反应的发生^[7]。目前,环泊酚复合阿片类药物用于儿童无痛胃肠镜检查中的研究较少,且用药剂量及安全性尚未明确。学龄期儿童是儿科消化系统疾病的高发群体,因此,本研究采用序贯法^[8]探索环泊酚复合瑞芬太尼用于学龄期儿童无痛胃镜检查镇静的半数有效剂量(ED₅₀)和 95%有效剂量(ED₉₅),以期为临床儿童用药提供参考。

资料与方法

病例选择 选择 2023 年 3 月至 4 月于本院内镜中心行无痛胃镜检查的学龄期儿童,性别不限,年龄 6~12 岁,ASA 分级 I 级。排除标准:急诊内镜检查,上呼吸道感染,肥胖(体重指数在 30 kg · m⁻² 以上),频繁呕吐,检查期间需要复杂治疗,严重营养不良,合并其他复杂先天性疾病或最近 7 d 内有麻醉史和对所使用药物过敏。本研究经本院伦理委员会审核通过(QFELL-YJ-2023-64),患儿监护人签署知情同意书。样本量根据序贯法^[8]计算,预计纳入患儿 30~40 例,序贯图出现 6~8 个交叉点(crossover point)。
麻醉方法 术前禁食 6 h,禁水 2 h,入室后开放外周

静脉,麻醉前 10 min 予达克罗宁胶浆 6 mL 口服。常规监测血压(BP)、心率(HR)、脉搏氧饱和度(SpO₂)和呼吸频率(RR)。患儿侧卧,通过加温加湿鼻导管吸氧,氧气流量为 10 L · min⁻¹,吸入氧分数(FiO₂) 60%。

予瑞芬太尼 0.5 μg · kg⁻¹ 静脉注射(静注,注射时间 >60 s)后,基于预试验结果,给予第 1 例患儿环泊酚(四川海思科制药有限公司,规格为 10 mL : 50 mg) 0.5 mg · kg⁻¹ (>30 s) 静注。根据序贯法^[8],若镇静成功,则下一例环泊酚剂量降低 1 个梯度,反之则为镇静失败,环泊酚剂量升高 1 个梯度,1 个环泊酚剂量梯度为 0.05 mg · kg⁻¹。镇静成功定义为环泊酚静注后 1 min 内,改良警觉/镇静(MOAA/S)评分 ≤ 1 分,且在进镜过程中患儿无明显体动、呛咳等影响检查操作的情况,反之为镇静失败。镇静失败的患儿追加环泊酚 0.2 mg · kg⁻¹,总剂量 <0.8 mg · kg⁻¹,若镇静仍失败则给予丙泊酚静注以完成后续检查并被剔除本研究。检查过程中若 SpO₂ < 90% 超过 15 s 为低氧血症,给予托下颌,增加氧流量;RR < 10 次 · min⁻¹ 为呼吸抑制,密切监测;若 RR < 5 次 · min⁻¹,则为呼吸暂停,给予托下颌、提高 FiO₂,如同时 SpO₂ < 90%,则给予面罩加压给纯氧。平均动脉压(MAP)降低幅度超过基础值的 20% 为低血压,加快补液或使用血管活性药物以提升血压。HR < 60 次 · min⁻¹ 为心动过缓,根据情况静注阿托品 0.1~0.3 mg。研究中使用的所有镇静、镇痛药物均由同一麻醉医师管理和给药,所有胃镜检查均由同一经验丰富的内镜医师执行,检查结束将患儿送至内镜恢复室。
观察指标 由另一名麻醉医生评估并记录患儿的镇静情况和 MOAA/S 评分。观察镇静期间患儿的生命体征,并记录镇静前(T₀)、瑞芬太尼给药后(T₁)、环泊酚给药后(T₂)的 HR、MAP、SpO₂ 和 RR。观察并记录不良反应发生情况。

统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示, 各时点生命体征比较采用重复测量方差分析。计数资料以例 (%) 表示。采用 Probit 回归法计算 ED₅₀、ED₉₅ 及其 95% 置信区间 (95%CI)。P<0.05 为差异有显著意义。

结 果

一般情况 本研究共纳入 35 例患儿, 其中 3 例因口服药物出现恶心、呕吐而排除。共 32 例患儿纳入分析, 其中男性 20 例, 女性 12 例, 年龄 (9.4 ± 2.0) 岁, 体重指数 (18.9 ± 2.7) kg · m⁻²。

环泊酚的 ED₅₀ 和 ED₉₅ 复合瑞芬太尼时, 环泊酚用于学龄期儿童无痛胃镜检查镇静的 ED₅₀ 为 0.302 mg · kg⁻¹ (95% CI: 0.184~0.356 mg · kg⁻¹), ED₉₅ 为 0.461 mg · kg⁻¹ (95% CI: 0.390~1.004 mg · kg⁻¹)。序贯图见图 1。剂量 - 效应关系曲线见图 2。

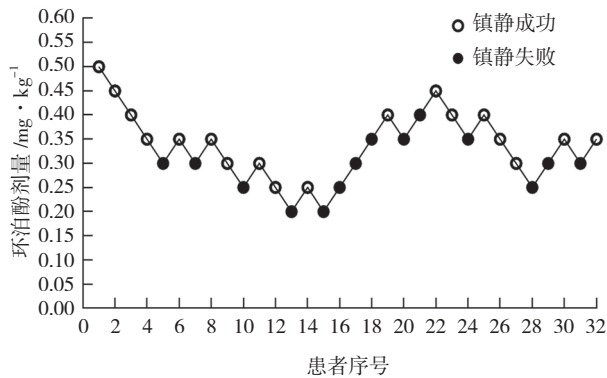


图 1 复合瑞芬太尼时环泊酚用于学龄期儿童无痛胃镜检查的剂量序贯图

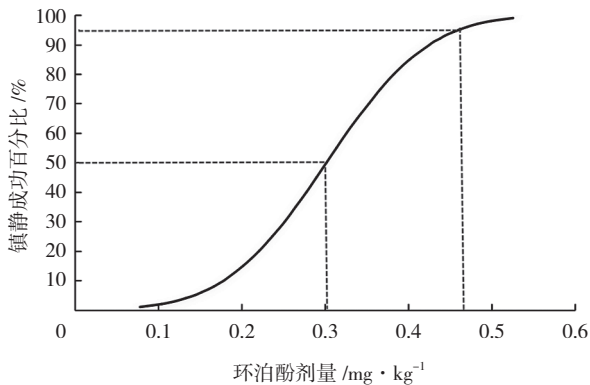


图 2 复合瑞芬太尼时环泊酚用于学龄期儿童无痛胃镜检查的剂量 - 效应关系图 (n=32)

生命体征 与 T₀ 比较, 患儿 T₁、T₂ 的 MAP、HR、RR 均显著下降 (P<0.05), SpO₂ 无显著差异 (P>0.05)。与 T₁ 比较, 患儿 T₂ 的 MAP 显著下降 (P<0.05), 其他指标无显著差异 (P>0.05)。见表 1。

表 1 生命体征变化

| 指标 | T ₀ | T ₁ | T ₂ |
|--------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|
| MAP/mmHg | 74.2 ± 11.0 | 64.5 ± 9.7 ^b | 60.9 ± 9.4 ^{bc} |
| HR/次 · min ⁻¹ | 84.7 ± 16.0 | 70.0 ± 10.9 ^b | 68.1 ± 8.4 ^{bd} |
| SpO ₂ /% | 99.2 ± 0.6 | 99.4 ± 1.1 ^a | 99.6 ± 0.5 nd |
| RR/次 · min ⁻¹ | 18.4 ± 3.4 | 12.7 ± 2.7 ^b | 12.0 ± 3.4 ^{bd} |

MAP: 平均动脉压, HR: 心率, SpO₂: 脉搏氧饱和度, RR: 呼吸频率, T₀: 镇静前, T₁: 瑞芬太尼给药后, T₂: 环泊酚给药后。经方差分析: 与 T₀ 比较, ^aP>0.05, ^bP<0.05; 与 T₁ 比较, ^dP>0.05, ^cP<0.05

不良反应 检查中发生低血压 6 例 (19%), 心动过缓 5 例 (16%), 呼吸抑制 5 例 (16%), 其中短暂性呼吸暂停 3 例 (9%), 未发生注射痛和胸壁僵硬。低血压和心动过缓均为一过性, 未予处理。呼吸抑制患儿未发生低氧血症, 呼吸暂停者在轻托下颌后快速恢复通气。

讨 论

儿童无痛内镜检查要求无痛舒适, 镇静起效、恢复均快速平稳, 同时诊断性胃镜检查通常用时较短, 因此用于镇静的药物应是短效药物, 循环和呼吸抑制轻, 其他副作用较少。瑞芬太尼是一种强效阿片类药物, 起效快, 作用时间短 (约 3~10 min), 可被非特异性血浆和组织酯酶快速代谢, 非常适用于需要快速改变麻醉深度或术后镇痛要求较低的内镜检查^[9]。与丙泊酚相比, 环泊酚具有更好的药动学和药效学性能, 在成年患者麻醉诱导中呈剂量依赖性镇静, 且在 0.4~0.9 mg · kg⁻¹ 的剂量范围内患者耐受性良好^[5]。也有病例报道, 研究者误用环泊酚 1.2 mg · kg⁻¹ · min⁻¹ (应为 1.2 mg · kg⁻¹ · h⁻¹) 持续泵注 3 min 才发现, 但并未导致严重并发症^[10]。在成人人群中, 与阿片类药物联用时, 环泊酚初始剂量推荐为 0.4 mg · kg⁻¹, 可根据患者反应每次追加 0.15~0.20 mg · kg⁻¹^[11]。考虑到儿童群体单位体重药物剂量较成人高, 本研究根据预试验结果设定环泊酚初始剂量为 0.5 mg · kg⁻¹。本研究结果显示, 复合瑞芬太尼 0.5 μg · kg⁻¹ 时, 环泊酚的 ED₅₀ 和 ED₉₅ 分别为 0.302 mg · kg⁻¹ (95% CI: 0.184~0.356 mg · kg⁻¹) 和 0.461 mg · kg⁻¹ (95% CI: 0.390~1.004 mg · kg⁻¹), 环泊酚的 ED₉₅ 处于成人推荐剂量范围内 (0.4~0.6 mg · kg⁻¹), 且未引起严重不良反应。达克罗宁胶浆为儿童胃镜检查前的常规用药, 用于咽喉部黏膜局部麻醉和润滑, 祛除胃内泡沫。该药为口服, 剂量过小无法起到消除胃内泡沫的作用, 因此本研究采用了临床上的常用剂量 6 mL。有研究显示, 达克罗宁胶浆检查前服用可以

减少无痛胃镜检查麻醉药的用量, 提高麻醉效果^[12]。因此, 口服达克罗宁胶浆可能对本研究结果有一定影响。

本研究观察到, 给予瑞芬太尼 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 具有明显的镇静作用, 会导致 RR 明显减慢, MAP 和 HR 均有一定程度下降, 虽低血压和心动过缓均为一过性, 但提示复合用药时应注意监测患儿生命体征。HAYES 等^[13] 进行的丙泊酚复合氯胺酮用于儿童胃镜检查 ED₅₀ 的研究中, 呼吸暂停发生率为 12%~26%。本研究中呼吸暂停发生率为 9%, 低于 HAYES 等的研究结果, 这可能提示环泊酚的呼吸抑制作用弱于丙泊酚。对于呼吸暂停的患儿, 给予托下颌后即恢复了通气。一项 Meta 分析结果表明, 高流量鼻导管吸氧用于儿童程序性镇静可以降低低氧血症的发生率^[14]。因此推测, 本研究由于给予持续高流量鼻导管吸氧, 并未发生低氧血症。发生呼吸暂停的原因可能为, 一方面由于学龄期儿童中度镇静情况下很难配合操作, 所以本研究要求患儿处于深度镇静 (MOAA/S 评分 ≤ 1 分) 时才置入内镜, 所用麻醉药物的剂量较大; 另一方面瑞芬太尼和环泊酚都有呼吸抑制作用, 两者联用呼吸抑制作用叠加, 导致患儿的 RR 下降, 发生呼吸暂停。延长瑞芬太尼静注时间, 或增加与环泊酚之间的注药间隔时间, 可能会有益于降低呼吸暂停的发生率。本研究中无注射痛发生, 可能与环泊酚本身注射痛发生率较低, 且复合瑞芬太尼后进一步减少了其注射痛的发生有关^[15]。

综上所述, 环泊酚复合瑞芬太尼用于学龄期儿童无痛胃镜检查镇静的 ED₅₀ 为 $0.302 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ED₉₅ 为 $0.461 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。但本研究仅测定了环泊酚复合单一剂量瑞芬太尼用于学龄期儿童无痛胃镜检查镇静的 ED₅₀ 和 ED₉₅, 环泊酚复合不同剂量瑞芬太尼在儿童无痛胃镜检查的应用效果和安全性, 还需随机对照试验进一步研究。此外, 学龄期儿童处于发育阶段, 身高、体重发育存在一定差异, 对于肥胖儿童剂量选择需谨慎。

[参考文献]

- [1] CHIDAMBARAN V, COSTANDI A, D'MELLO A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation [J] . CNS Drugs, 2015, 29 (7) : 543-563.
- [2] PEI S, ZHOU C, ZHU Y, *et al.* Efficacy of ondansetron for the prevention of propofol injection pain: a meta-analysis [J] . J Pain Res, 2017, 10: 445-450.
- [3] SINGLA B, MALDE AD. A prospective observational study of injection pain in children with medium plus long chain triglyceride and long chain triglyceride propofol premixed with lignocaine [J] . Indian J Anaesth, 2018, 62 (3) : 214-218.
- [4] NARULA N, MASOOD S, SHOJAEE S, *et al.* Safety of propofol versus nonpropofol-based sedation in children undergoing gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis [J] . Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018: 6501215.
- [5] LI J, WANG X, LIU J, *et al.* Comparison of ciprofol (HSK3486) versus propofol for the induction of deep sedation during gastroscopy and colonoscopy procedures: a multi-centre, non-inferiority, randomized, controlled phase 3 clinical trial [J] . Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2022, 131 (2) : 138-148.
- [6] WU X, LIAO M, LIN X, *et al.* Effective doses of ciprofol combined with alfentanil in inhibiting responses to gastroscope insertion, a prospective, single-arm, single-center study [J] . BMC Anesthesiol, 2024, 24 (1) : 2.
- [7] LU M, LIU J, WU X, *et al.* Ciprofol: a novel alternative to propofol in clinical intravenous anesthesia? [J] . Biomed Res Int, 2023, 2023: 7443226.
- [8] ORON AP, SOUTER MJ, FLOURNOY N. Understanding research methods: up-and-down designs for dose-finding [J] . Anesthesiology, 2022, 137 (2) : 137-150.
- [9] DAMPS M, STOLTNY L, SIEMEK-MITELA J, *et al.* Comparison of propofol-ketamine versus propofol-remifentanil in children anaesthetized for gastroscopy [J] . Anaesthesiol Intensive Ther, 2019, 51 (4) : 262-267.
- [10] WEI A, YANG L, MA S, *et al.* A case report of ciprofol overdose during anesthesia/analgesia and literature review: clinical presentation, blood pressure, and management [J] . J Int Med Res, 2022, 50 (11) : 3000605221132466.
- [11] HUNG KC, CHEN JY, WU SC, *et al.* A systematic review and meta-analysis comparing the efficacy and safety of ciprofol (HSK3486) versus propofol for anesthetic induction and non-ICU sedation [J] . Front Pharmacol, 2023, 14: 1225288.
- [12] 王从辉, 刘雅芳, 盛福庭, 等. 达克罗宁复合丙泊酚用于无痛胃镜检查的临床效果 [J] . 实用医学杂志, 2017, 33 (17) : 2911-2914. WANG CH, LIU YF, SHENG FT, *et al.* Assessment of the clinical effect of dyclonine combined with propofol in the application of painless gastroscopy [J] . J Pract Med, 2017, 33 (17) : 2911-2914.
- [13] HAYES J, MATAVA C, PEHORA C, *et al.* Determination of the median effective dose of propofol in combination with different doses of ketamine during gastro-duodenoscopy in children: a randomised controlled trial [J] . Br J Anaesth, 2018, 121 (2) : 453-461.
- [14] THIRUVENKA TARAJAN V, SEKHAR V, WONG DT, *et al.* Effect of high-flow nasal oxygen on hypoxaemia during procedural sedation: a systematic review and meta-analysis [J] . Anaesthesia, 2023, 78 (1) : 81-92.
- [15] WU B, ZHU W, WANG Q, *et al.* Efficacy and safety of ciprofol-remifentanil versus propofol-remifentanil during fiberoptic bronchoscopy: a prospective, randomized, double-blind, non-inferiority trial [J] . Front Pharmacol, 2022, 13: 1091579.