

# 摘要

## 研究背景

近年来，由于麻醉和外科学技术的进步，腹腔镜手术得到了极大的发展，其切口小、出血少、恢复快的优点成为许多患者选择的手术方式。我国每年约有六千万人需要接受外科手术治疗，其中老年患者占据了很大一部分。但相较于年轻患者来说，老年患者的基础病较多，耐受性差，手术风险高。在将“加速康复外科(Enhanced recovery after surgery, ERAS)”作为围术期治疗共识的当下，腹腔镜手术成为了必不可少的一部分，该术式也成为了老年患者腹部手术的首选术式。除此之外，麻醉药物的合理使用也是确保患者术中血流动力学平稳以及术后及时复苏的关键。丙泊酚是一种经典常用的短效全麻药物，有起效快、苏醒迅速的特点，具有良好的药代动力学和药效学特征，且能够减少腹腔镜术后恶心呕吐的发生率。但是丙泊酚对于循环和呼吸系统具有抑制作用，对于老年患者而言并非最佳选择。而环泊酚是一种类似丙泊酚的新型麻醉镇静药物，且对于 GABA<sub>A</sub>受体具有比丙泊酚更强的亲和力。研究表明，环泊酚不仅拥有丙泊酚起效快苏醒快的优点，且在诱导后的血流动力学更稳定，这一特性对于老年患者的手术安全极为重要，但是环泊酚目前主要用于消化内镜检查和 18~65 岁成人全身麻醉的诱导，对于老年患者腹腔镜全身麻醉的诱导与维持尚无具体研究。

## 研究目的

探索环泊酚对老年腹腔镜手术患者对血流动力学的影响和镇静效果，对比环泊酚与丙泊酚的安全性和有效性，以期为环泊酚的临床麻醉应用提供参考。

## 研究方法

选择 2021 年 5 月至 2022 年 12 月在本院行择期腹腔镜手术的老年患者(年龄 60-75 岁) 60 名。采用计算机随机数表法将参与试验的患者分为两组，丙泊酚组(P 组) 30 例和环泊酚组(N 组)30 例。两组均静脉给予 1.5~2mg/kg 丙泊酚(P 组)或 0.3~0.4mg/kg 环泊酚(N 组)缓慢推注(30~40s)、舒芬太尼 0.3ug/kg 和罗库溴铵 0.6mg/kg 进行诱导。麻醉维持均使用丙泊酚 4~6mg/kg/h (P 组)或环泊酚 0.8~1.2mg/kg/h (N 组)和瑞芬太尼 0.2~1ug/(kg•min) 静脉泵注。入 PACU 后采用 Aldrete 评分对患者进行苏醒期评估及处理。观察记录以下指标：(1) 一般指标：详细记录患者分组、性别、年龄、

BMI、ASA 分级、麻醉时长、瑞芬太尼消耗量、多巴胺使用情况等一般情况；（2）主要指标（血流动力学指标）：①各时间点平均动脉压（Mean arterial pressure, MAP）和心率（Heart rate, HR）的变化：记录入室后（T<sub>0</sub>）、诱导后即刻（T<sub>1</sub>）、插管时（T<sub>2</sub>）、插管后十分钟（T<sub>3</sub>），切皮时（T<sub>4</sub>）、手术结束前（T<sub>5</sub>）患者的心率和平均动脉压；②心功能指标：使用彩色多普勒超声测量患者 T<sub>0</sub>、T<sub>1</sub>、T<sub>3</sub> 的每搏输出量（Stroke volume, SV）、心输出量（Cardiac output, CO）和射血分数（Ejection Fraction, EF）；③应激反应指标：在 T<sub>0</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>5</sub> 三个时刻采集患者的静脉血 3 mL，应用酶联免疫吸附试验法测定血浆皮质醇、去甲肾上腺素（Norepinephrine, NE）水平。（3）次要指标：①镇静效果：镇静成功的时间和睫毛反射消失时间{镇静成功定义为从开始给药到患者警觉性/镇静评估（Observer's assessment alert/Sedation, OAA/S）≤1 的时间}；②各时间点 BIS 的变化：记录 T<sub>0</sub>、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub> 患者的 BIS 值；（4）不良反应指标：注射痛的发生（根据患者口述表达或观察患者手臂反应）。记录两组患者低血压（SAP<90mmHg 或低于基础血压 20%）、心动过缓（HR<50 次/min）的发生情况；（5）苏醒期指标：记录两组患者进入恢复室后的苏醒时间、拔管时间，观察是否出现苏醒延迟（苏醒时间>90min）；记录两组患者停药后 90min 时的 Aldrete 镇静评分。

## 研究结果

两组患者一般资料差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。与 P 组相比，N 组在 T<sub>1</sub> 和 T<sub>2</sub> 时刻的 MAP 更高、HR 更低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。与 P 组相比，N 组在 T<sub>1</sub> 时刻的 EF、SV 和 CO 下降更少，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。N 组在 T<sub>2</sub> 和 T<sub>5</sub> 时的血浆皮质醇和 NE 水平与 P 组相比更低，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。与 P 组相比，N 组的镇静成功时间和睫毛反射消失时间更长，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。P 组的药物消耗量约为 N 组的 4.58 倍。在 T<sub>1</sub> 时刻，N 组的 BIS 值与 P 组相比更高，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ），在 T<sub>2</sub> 和 T<sub>3</sub> 时刻 N 组的 BIS 值与 P 组相比更低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。两组低血压和心动过缓发生率相比，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。与 P 组相比，N 组注射痛的发生率明显较低，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。两组苏醒时间、拔管时间、苏醒延迟的发生率以及 Aldrete 评分比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

## 结论

对于行腹腔镜手术的老年患者，0.3~0.4mg/kg 的环泊酚比 1.5~2mg/kg 的丙泊酚诱

导后的血流动力学更加平稳，安全性更高。环泊酚术中维持镇静效果更好，应激反应小，不良反应较少。

**关键词：**环泊酚，老年患者，腹腔镜手术，注射痛

## 中英文缩略词表

| 英文缩写               | 英文全称   | 中文全称     |
|--------------------|--|----------|
| ASA                | American Society of Anesthesiologists        | 美国麻醉医师协会 |
| BIS                | Bispectral index                             | 脑电双频指数   |
| BMI                | Body mass index                              | 身体质量指数   |
| CO                 | cardiac output                               | 心输出量     |
| DBP                | Diastolic blood pressure                     | 舒张压      |
| EF                 | Ejection fraction                            | 射血分数     |
| ERAS               | Enhanced recovery after surgery              | 加速康复外科   |
| ECG                | Electrocardiograph                           | 心电图      |
| HR                 | Heart rate                                   | 心率       |
| ICU                | Intensive care unit                          | 重症监护室    |
| MAP                | Mean arterial pressure                       | 平均动脉压    |
| NE                 | Norepinephrine                               | 去甲肾上腺素   |
| PACU               | Post anesthesia care unit                    | 麻醉恢复室    |
| PetCO <sub>2</sub> | Partial pressure of end-tidal carbon dioxide | 呼末二氧化碳分压 |
| SpO <sub>2</sub>   | Pulse oxygen saturation                      | 脉搏氧饱和度   |
| SV                 | Stroke volume                                | 每搏输出量    |
| SBP                | Systolic blood pressure                      | 收缩压      |
| OAA/S              | Observer's assessment alert/Sedation         | 警觉镇静观察评分 |

# 目 录

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| 摘 要.....              | I        |
| <b>ABSTRACT</b> ..... | <b>V</b> |
| 中英文缩略词表.....          | IX       |
| 目 录.....              | XI       |
| 前 言.....              | 1        |
| 1 资料与方法.....          | 3        |
| 1.1 一般资料.....         | 3        |
| 1.1.1 研究对象.....       | 3        |
| 1.1.2 纳入标准.....       | 3        |
| 1.1.3 排除标准.....       | 3        |
| 1.1.4 终止及退出标准.....    | 3        |
| 1.1.5 试验分组.....       | 4        |
| 1.1.6 试验用药品.....      | 4        |
| 1.1.7 试验用仪器与设备.....   | 4        |
| 1.2 研究方法.....         | 5        |
| 1.2.1 术前访视.....       | 5        |
| 1.2.2 麻醉前准备.....      | 5        |
| 1.2.3 麻醉诱导.....       | 5        |
| 1.2.4 麻醉维持.....       | 5        |
| 1.2.5 麻醉苏醒.....       | 6        |
| 1.3 观察指标.....         | 6        |
| 1.4 统计学分析.....        | 7        |
| 1.4.1 样本量计算.....      | 7        |
| 1.4.2 统计方法.....       | 7        |
| 2 结果.....             | 9        |
| 2.1 受试者招募结果.....      | 9        |
| 2.2 患者一般资料.....       | 10       |

|   |    |
|---|----|
| 2.3 血流动力学指标 .....   | 10 |
| 2.3.1 各时间点 MAP 与 HR 变化 .....                                      | 10 |
| 2.3.2 心功能指标 .....   | 12 |
| 2.3.3 皮质醇和 NE 水平 .....  | 14 |
| 2.4 术中镇静指标 .....  | 15 |
| 2.5 术中不良反应指标 .....  | 17 |
| 2.6 苏醒期指标 .....   | 18 |
| 3 讨论 .....  | 19 |
| 3.1 药物剂量、评分方法以及手术时长的选择 .....                                      | 19 |
| 3.2 研究结果的讨论 .....   | 20 |
| 3.2.1 基线特征分析 .....  | 20 |
| 3.2.2 血流动力学相关结果分析 .....   | 20 |
| 3.2.3 术中镇静效果结果分析 .....  | 22 |
| 3.2.4 不良反应相关结果分析 .....  | 23 |
| 3.2.6 苏醒期相关结果分析 .....   | 24 |
| 3.2.7 研究的局限性 .....  | 24 |
| 4 结论 .....  | 25 |
| 参考文献 .....  | 27 |
| 综 述 .....   | 31 |
| 参考文献 .....  | 41 |
| 附 录 .....   | 45 |
| 附录 A Aldrete 评分评估标准 .....   | 45 |
| 附录 B 警觉/镇静评估评分 (Observer's assessment alert/Sedation,OAA/S) ..... | 45 |
| 致 谢 .....   | 47 |

## 前 言

在我国每年约有六千万人需要接受外科手术治疗，而目前我国正处于人口老龄化的严重阶段。根据相关资料的数据统计显示，我国 60 岁以上的老年人口占据 18.7%，65 岁及以上的人口占据了 13.6% 左右。在此环境下，需要就医并进行外科手术和麻醉的老年患者也日益增多。但相较于年轻患者来说，老年患者的基础病较多，心血管功能和肝肾的代谢功能较差，术中代偿能力差。术前的禁饮禁食、原有的基础病、手术本身对机体的刺激、麻醉的深度、术中联合用药等对患者来说均有不利影响，故而老年患者更容易发生术中血流动力学波动、苏醒延迟以及术后认知功能障碍<sup>[1]</sup>，对于术中麻醉管理要求较高。近年来，由于麻醉和手术技术的进步，腹腔镜手术得到了极大的发展。与传统开腹手术相比，其优点包括缩小切口尺寸，减少术中出血和术后疼痛，减少术后伤口感染率，住院时间更短，成本更低。在“加速康复外科（Enhanced recovery after surgery, ERAS）”成为围术期治疗共识的当下，腹腔镜手术成为了重要的组成部分。该术式不仅能够极大地减少手术创伤对老年患者心脑血管的刺激，还可使患者更快恢复正常活动，减少肺部并发症和血栓形成等术后卧床带来的风险，符合当下“ERAS”的理念。但腹腔镜手术的气腹会导致腹内压升高<sup>[2]</sup>，影响静脉回流，降低心排血量和每搏输出量，增加外周血管阻力。另外，气腹压力导致二氧化碳吸收还会造成高碳酸血症，引起心肌收缩力下降和颅内压升高，增加术中低血压和脑血管意外的风险。因此，我们在术中尤其要关注患者的血流动力学变化，术中选择合适的麻醉药物是确保患者术中平稳以及术后及时复苏的关键。在选择麻醉药物方面不仅要选择易于代谢和苏醒的药物，还要关注镇静药物的安全性。丙泊酚作为一种经典的短效全麻药物，拥有起效快、苏醒迅速的特点<sup>[3]</sup>，这是一种短效  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型（GABA<sub>A</sub>）受体激动剂，具有良好的药代动力学和药效学特征，在过去的几十年中占据了很重要的地位。丙泊酚具有许多药理优势，如见效时间短、恢复快、副作用少(如术后恶心、健忘)等，因此不仅常用于外科手术，也经常被用于门诊和日间短小手术的麻醉和镇静，如无痛人流产术、无痛胃肠镜、无痛支气管镜等，还可用于在重症监护病房（Intensive care unit, ICU）患者的镇静和催眠。丙泊酚具有高脂溶性，在血液中可以快速分布，即使长时间输注，也可在停药后很快苏醒。此外，它还可以减少腹腔镜术后恶心呕吐的发生率。但是丙泊酚会产生剂量依赖性的血

压下降，引起心肌耗氧量增加和外周血管阻力下降，对于循环系统有明显的抑制作用。并且丙泊酚对于呼吸系统也有抑制作用<sup>[4]</sup>，在老年患者中尤其明显，故而对于一些老年患者而言并非最佳选择。据研究，丙泊酚存在一些不良反应包括肌阵挛和输注综合征，长时间输注后可能导致高钾血症和心脏骤停。丙泊酚的注射痛也是一种常见的不良反应，会增加患者的紧张和焦虑，这直接或间接地影响镇静的稳定性，降低了患者的舒适度。基于此，丙泊酚的“优化版本”环泊酚在2020年被中国国家药品监督管理局批准使用，这是一种药理作用类似于丙泊酚的新型麻醉镇静药物，为(R)-构型异构体的小分子化合物，可以通过增强 GABA<sub>A</sub>受体功能而调节氯离子内流，从而发挥镇静和麻醉作用，与丙泊酚的等效疗效比为 1/4 ~ 1/5，是新型的短效 GABA<sub>A</sub>受体激动剂。环泊酚在丙泊酚原本的化学结构上增加了环丙基<sup>[4]</sup>，形成手性结构，增加了立体效应，所以环泊酚对 GABA<sub>A</sub>受体具有比丙泊酚更强的亲和力，约为丙泊酚的4~5倍，并产生更大的 GABA<sub>A</sub>介导的细胞电流。它不仅具有起效快、代谢迅速、效价高、苏醒完全等特点，还几乎没有注射痛<sup>[5]</sup>。Qin 等<sup>[6]</sup>在其实验中发现，环泊酚半数有效剂量是 1.5mg/kg，50%致死剂量是 9.9mg/kg，治疗指数是 6.6，大约是丙泊酚的 2.4 倍，安全窗更宽，适用于各种检查的镇静需求、外科手术的麻醉以及 ICU 的镇静等。Hu 等人<sup>[7]</sup>的一项一期实验研究了环泊酚初始输注大剂量或连续输注对健康受试者产生的镇静作用。结果是环泊酚的安全性和耐受性参数与丙泊酚相似，不良反应轻，使用环泊酚的受试者注射疼痛和呼吸抑制的发生率明显低于使用丙泊酚的受试者。根据以上研究可得，环泊酚可能具有比丙泊酚更高的有效性和安全性，或许是更合适老年患者的镇静药物，但环泊酚目前主要用于消化内镜检查<sup>[8]</sup>和 18~65 岁成人全身麻醉的诱导，对于老年患者全身麻醉的诱导与维持尚无具体研究，故而本研究主要观察环泊酚应用于老年患者腹腔镜手术的有效性和安全性，观察给药后患者术中血流动力学的变化、对心功能和应激反应的影响、苏醒期不良反应等，以期环泊酚的临床应用提供依据。



## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

#### 1.1.1 研究对象

本研究已获取本院伦理委员会的批准（2021-03-024），并与患者及其家属签署了知情同意书。一共招募 2021 年 5 月至 2022 年 12 月在本院住院行择期腹腔镜手术的老年患者（年龄 60~75 岁）66 名。

#### 1.1.2 纳入标准

- （1）行择期腹腔镜手术的全麻患者；
- （2）年龄 60~75 岁；
- （3）美国麻醉医师协会（American Society of Anesthesiologists, ASA）分级 I~II 级；
- （4）身体质量指数（BMI）18~25kg/m<sup>2</sup>；
- （5）手术时间 90~180min；

#### 1.1.3 排除标准

- （1）存在长期饮酒史或滥用镇静药物的患者；
- （2）近期有镇静或精神药物用药史；
- （3）对脂肪乳制剂过敏的患者；
- （4）过去发生过苏醒延迟的患者；
- （5）术前心脏超声检查 EF<50% 的患者或患有心脏瓣膜病、心肌病等；
- （6）肾上腺皮质功能异常的患者；

#### 1.1.4 终止及退出标准

- （1）纳入患者或家属不愿意继续参加本研究或参加了其他研究；
- （2）纳入患者的临床资料严重缺失；
- （3）患者术后进入 ICU。

### 1.1.5 试验分组

本研究最终纳入 60 例患者（男性 29 例，女性 31 例）。采用计算机随机数表法将患者分为：①丙泊酚组（P 组）；②环泊酚组（N 组）。每组各 30 例。

### 1.1.6 试验用药品

| 药品名称       | 规格           | 批号        | 生产厂家         |
|------------|--------------|-----------|--------------|
| 枸橼酸舒芬太尼注射液 | 1ml : 50ug   | 11A06061  | 宜昌人福药业有限责任公司 |
| 罗库溴铵注射液    | 5ml : 50mg   | EA2207    | 浙江仙琚制药股份有限公司 |
| 丙泊酚乳状注射液   | 20ml : 200mg | X19135B   | 四川国瑞药业有限责任公司 |
| 环泊酚注射液     | 20ml: 50mg   | 20211117  | 辽宁海思科制药有限公司  |
| 注射用瑞芬太尼    | 1mg          | 10A09231  | 宜昌人福药业有限责任公司 |
| 甲硫酸新斯的明注射液 | 2ml          | H31022770 | 上海信谊金朱药业有限公司 |
| 盐酸多巴胺注射液   | 2ml: 20mg    | H31021174 | 上海禾丰制药有限公司   |
| 硫酸阿托品注射液   | 1ml: 0.5mg   | 2208012   | 安徽长江药业有限公司   |

### 1.1.7 试验用仪器与设备

| 仪器名称               | 公司名称              |
|--------------------|-------------------|
| PHILIPS 麻醉监护仪      | 荷兰皇家飞利浦（上海）电子公司   |
| 脑电双频指数监护仪          | 美国 Aspect 医学系统公司  |
| 迈瑞彩色多普勒超声          | 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司  |
| CL - 1200I 型电化学发光仪 | 深圳迈瑞医疗器械有限公司      |
| 手持式麻醉视频喉镜          | 河南驼人金泰克医疗器械有限责任公司 |
| 气管导管               | 泰利福医疗器械有限公司       |
| Datex-Ohmeda 麻醉机   | 通用电气医疗系统（中国）有限公司  |
| 微量泵                | 浙江史密斯医学仪器有限公司     |
| 人皮质醇酶联免疫吸附测定试剂     | 武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司  |
| 去甲肾上腺素酶联免疫吸附测定试剂   | 武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司  |

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/477136115001010006>