

DOI: 10.12235/E20210248

文章编号: 1007-1989 (2022) 02-0063-05

论 著

## 无痛胃镜检查时布托啡诺抑制吞咽反射ED50和ED95的测定

胡君凤<sup>1</sup>, 胡双燕<sup>2</sup>, 仲俊峰<sup>1</sup>, 叶钢<sup>1</sup>, 毛琳玲<sup>1</sup>, 邱凯<sup>1</sup>, 陈栋梁<sup>1</sup>

(绍兴市人民医院 1.疼痛科; 2.麻醉科, 浙江 绍兴 312000)

**摘要:** **目的** 测定不同剂量丙泊酚复合布托啡诺无痛胃镜检查时, 布托啡诺抑制吞咽反射的ED50和ED95值。**方法** 将76例无痛胃镜检查患者随机分为P1组和P2组, P1组给予丙泊酚2.0 mg/kg复合布托啡诺静脉麻醉, P2组给予2.5 mg/kg丙泊酚复合布托啡诺静脉麻醉。布托啡诺初始剂量为5.0  $\mu\text{g/kg}$ , 根据吞咽反射抑制情况, 运用Dixon序贯法确定下一例患者使用剂量, 应用Probit分析得出两组患者布托啡诺抑制吞咽反射ED50和ED95值。**结果** P2组低血压发生率明显高于P1组 ( $P < 0.05$ ); P1组和P2组布托啡诺抑制吞咽反射的ED50分别为3.5  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 2.9~4.1) 和3.1  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 2.4~3.5); P1组和P2组抑制吞咽反射的ED95分别为5.8  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 4.7~15.9) 和5.0  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 4.1~12.3)。**结论** 布托啡诺复合丙泊酚2.0和2.5 mg/kg无痛胃镜检查时, 抑制吞咽反射的ED50分别为3.5和3.1  $\mu\text{g/kg}$ , ED95分别为5.8和5.0  $\mu\text{g/kg}$ , 对临床无痛胃镜麻醉用药具有指导意义。

**关键词:** 布托啡诺; ED50; ED95; 胃镜; 吞咽反射

**中图分类号:** R614.2

## ED50 and ED95 of butorphanol required to avoid swallow reflex in painless gastroscopy

Jun-feng Hu<sup>1</sup>, Shuang-yan Hu<sup>2</sup>, Jun-feng Zhong<sup>1</sup>, Gang Ye<sup>1</sup>, Lin-ling Mao<sup>1</sup>, Kai Qiu<sup>1</sup>, Dong-liang Chen<sup>1</sup>

(1.Department of Pain Medicine; 2.Department of Anesthesiology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing, Zhejiang 312000, China)

**Abstract:** **Objective** To determine ED50 and ED95 of butorphanol required to avoid swallow reflex combined with different dose propofol in painless gastroscopy. **Methods** 76 patients underwent painless gastroscopy were randomly divided into groups P1 and group P2. Group P1 was given propofol 2.0 mg/kg combined with butorphanol and group P2 with 2.5 mg/kg combined with butorphanol. The dose of butorphanol for each subsequent patient was determined by the inhibition of swallow reflex in the previous patient with the Dixon up-and-down method. Butorphanol started at a dose of 5.0  $\mu\text{g/kg}$  on the first patient. The ED50 and ED95 were calculated using Probit regression. **Results** Incidence of hypotension in group P1 was significantly lower than that in group P2 ( $P < 0.05$ ). The ED50 in group P1 was 3.5  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 2.9~4.1) and in group P2 was 3.1  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 2.4~3.5) respectively. The ED95 in group P1 was 5.8  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 4.7~15.9) and in group P2 was 5.0  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 4.1~12.3). **Conclusion** Combined with propofol 2.0, 2.5 mg/kg, ED50 of butorphanol required to avoid swallow reflex were 3.5  $\mu\text{g/kg}$  and 3.1  $\mu\text{g/kg}$  respectively and ED95 were 5.8  $\mu\text{g/kg}$  and 5.0  $\mu\text{g/kg}$  respectively in

收稿日期: 2021-04-30

[通信作者] 仲俊峰, E-mail: zhongjunfeng800@126.com; Tel: 13777312712

painless gastroscopy. The results are instructive for painless gastroscopy anesthesia.

**Keywords:** butorphanol; ED50; ED95; gastroscopy; swallow reflex

上消化道内镜检查或治疗时,约70%的患者会发生吞咽和呛咳反应,影响血流动力学稳定,严重时会出现上消化道出血、撕裂或穿孔等并发症<sup>[1]</sup>。充分的镇静或麻醉能够抑制胃镜置入时的吞咽和呛咳。丙泊酚复合阿片类药物静脉麻醉使患者血流动力学更稳定<sup>[2]</sup>。布托啡诺是阿片受体激动-拮抗剂,具有良好的内脏镇痛作用,且呼吸抑制轻,能明显减少日间胃肠镜手术麻醉时丙泊酚用量<sup>[3-4]</sup>。临床上,布托啡诺主要用于围术期镇痛治疗,用于无痛胃肠镜麻醉的研究较少。本研究拟通过序贯试验测定不同剂量丙泊酚复合布托啡诺行胃镜检查时,布托啡诺抑制吞咽反射的ED50和ED95值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择我院无痛胃镜检查或治疗患者76例,随机分为P1组( $n=37$ )和P2组( $n=39$ )。美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为Ⅰ级或Ⅱ级,年龄20~60岁,男32例,女44例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。纳入标准:无镇痛药物滥用史,无严重心肺疾病,无哮喘史,检查前24 h内未使用镇静药。本研究获得医院伦理委员会批准同意,并与患者签署麻醉知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	年龄/岁	性别/例		体重指数/ (kg/m <sup>2</sup> )
		男	女	
P1组( $n=37$ )	49.1±8.8	16	21	23.2±2.7
P2组( $n=39$ )	47.6±8.9	16	23	22.9±2.5
$\chi^2/t$ 值	0.78	0.04 <sup>†</sup>		0.50
$P$ 值	0.441	0.845		0.618

注:†为 $\chi^2$ 值

### 1.2 麻醉方法

所有患者入检查室后常规心电图监测,开放静脉。两组患者分别给予丙泊酚(西安力邦制药有限公司)2.0 mg/kg(P1组)和2.5 mg/kg(P2组),均复合布托啡诺(江苏恒瑞医药股份有限公司)静脉麻醉。麻醉药物由同一不参与实施麻醉的医生准备,将布托啡诺稀释为10 mL。布托啡诺初始剂量为5.0  $\mu$ g/kg,运用Dixon序贯法<sup>[5]</sup>确定下一例患者的用量。麻醉均由同一高年资麻醉医生实施,给予负荷剂量布托啡诺和丙泊酚后3 min,检查睫毛反射消失,由同一医生行胃镜检查。将吞咽、干呕、呛咳和/或患者拒绝接受胃镜探头定义为吞咽反射存在<sup>[6]</sup>。由另一不知情医生观察胃镜置入时吞咽反射情况,如有吞咽反射,下一例患者则增加一个剂量等级,如无吞咽反射,

下一例患者则降低一个剂量等级。各相邻剂量等级比率为1.1,按此比率布托啡诺剂量依次为2.6、2.9、3.2、3.5、3.8、4.1、4.6、5.0、5.5和6.0  $\mu$ g/kg。若血压降低,则加快补液,当血压低于80/40 mmHg时,则静注麻黄碱6.0 mg,若心率<45次/min,则静注阿托品0.3~0.5 mg。

### 1.3 观察指标

记录每个布托啡诺浓度的有效和无效病例数,观察检查过程中血流动力学情况,记录麻黄素和阿托品使用情况,苏醒时间及苏醒后头晕、恶心和呕吐等不良反应发生情况。

### 1.4 统计学方法

选用SPSS 24.0软件包分析数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较

行独立样本 *t* 检验；计数资料以例表示，行  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。布托啡诺抑制吞咽反射 ED50 和 ED95 值及各自 95%CI 用 Probit 进行分析。

2 结果

2.1 两组患者麻醉药用量比较

P2 组丙泊酚负荷量和总量明显多于 P1 组，两组比较，差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.2 两组患者麻醉相关指标比较

两组患者苏醒时间比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。P1 组低血压发生率明显低于 P2 组，两组

比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；两组患者均无心动过缓发生，苏醒后不良反应两组比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组患者使用麻黄碱和阿托品例数比较，差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 3。

2.3 两组患者 ED50 和 ED95 值

应用 Probit 分析得出，P1 组布托啡诺抑制吞咽反射 ED50 为 3.5  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 2.9 ~ 4.1)，P2 组 ED50 为 3.1  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 2.4 ~ 3.5)；P1 组抑制吞咽反射的 ED95 为 5.8  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 4.7 ~ 15.9)，P2 组 ED95 为 5.0  $\mu\text{g/kg}$  (95%CI: 4.1 ~ 12.3)。两组序贯试验结果见图 1 和 2。

表 2 两组患者麻醉药用量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of anesthetic dosage between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	丙泊酚负荷量/mg	丙泊酚总量/(mg/kg)	布托啡诺用量/( $\mu\text{g/kg}$ )
P1 组( <i>n</i> = 37)	126.9±26.5	3.5±0.7	3.7±0.5
P2 组( <i>n</i> = 39)	154.8±22.2	3.9±0.6	3.4±0.6
<i>t</i> 值	4.99	2.60	2.22
<i>P</i> 值	0.000	0.011	0.030

表 3 两组患者麻醉相关指标比较  
Table 3 Comparison of anaesthesia related indexes between the two groups

组别	苏醒时间/min	低血压/例	使用麻黄碱/例	使用阿托品/例	恶心、呕吐/例	头晕/例
P1 组( <i>n</i> = 37)	11.3±4.0	22	2	0	11	15
P2 组( <i>n</i> = 39)	11.7±4.0	34	4	1	14	18
$\chi^2/t$ 值	0.46 <sup>†</sup>	7.52	0.61	0.96	0.33	0.24
<i>P</i> 值	0.648	0.006	0.433	0.327	0.567	0.622

注：†为 *t* 值

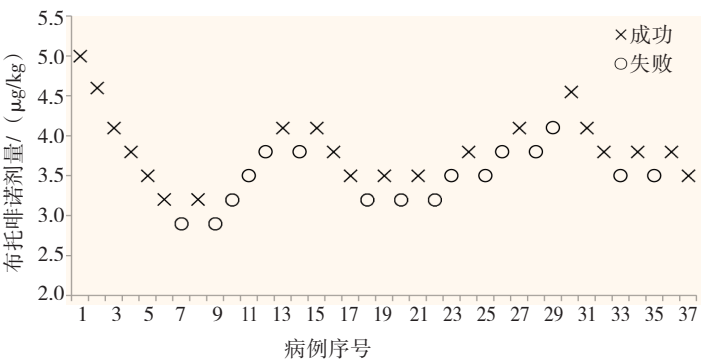


图 1 P1 组布托啡诺抑制吞咽反射 Dixon 序贯试验图

Fig.1 Dixon test of butorphanol combined with propofol in group P1 to avoid swallow reflex

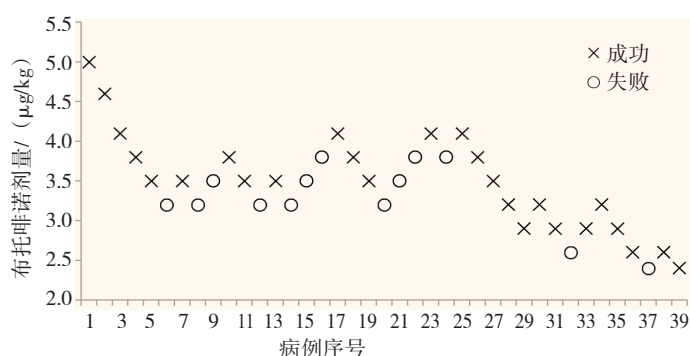


图2 P2组布托啡诺抑制吞咽反射Dixon序贯试验图

Fig.2 Dixon test of butorphanol combined with propofol in group P2 to avoid swallow reflex

### 3 讨论

本研究表明,布托啡诺复合丙泊酚能有效抑制无痛胃镜检查时吞咽反射,布托啡诺复合丙泊酚2.0 mg/kg时,抑制吞咽反射的ED<sub>50</sub>为3.5 μg/kg (95%CI: 2.9~4.1),ED<sub>95</sub>为5.8 μg/kg (95%CI: 4.7~15.9);复合丙泊酚2.5 mg/kg时,抑制吞咽反射的ED<sub>50</sub>为3.1 μg/kg (95%CI: 2.4~3.5),ED<sub>95</sub>为5.0 μg/kg (95%CI: 4.1~12.3)。

有研究<sup>[2, 7-8]</sup>表明,强阿片类药物芬太尼和舒芬太尼等能有效减少无痛麻醉时丙泊酚用量。BORRAT等<sup>[6]</sup>研究显示,复合不同浓度丙泊酚(2.0和3.0 μg/mL)靶控输注时,瑞芬太尼抑制上消化道内镜检查时吞咽反射的ED<sub>50</sub>分别为1.00和4.79 ng/mL,ED<sub>90</sub>分别为0.72和3.19 ng/mL。笔者最近的一项研究<sup>[9]</sup>表明,复合1.5 mg/kg丙泊酚时,阿芬太尼抑制老年患者无痛胃镜检查吞咽反射的ED<sub>50</sub>为2.8 μg/kg。但强阿片类药物属于毒麻药品,门诊患者使用时管理繁琐,流程复杂,存在安全隐患。布托啡诺属于二类精神药品,管理相对简便,且其对内脏镇痛作用强,在门诊无痛胃肠镜麻醉中具有一定优势<sup>[3-4, 10]</sup>。布托啡诺是阿片受体激动-拮抗剂,主要作用于κ受体,对μ受体具有部分拮抗作用,几乎不影响呼吸,能够降低低氧血症的发生率<sup>[10]</sup>。临床上,布托啡诺主要用于围术期镇痛,用于无痛胃肠镜麻醉中的研究较少。冯建标等<sup>[4]</sup>将布托啡诺(10.0 μg/kg)复合丙泊酚(1.0~2.0 mg/kg)滴定给药应用于日间胃肠镜手术,镇痛效果确切,可明显减少丙泊酚用量,降低低血压发生率。笔者预试验过程中发现,单纯胃肠镜

检查时,布托啡诺剂量过大可能导致苏醒延迟,增加苏醒后头晕和恶心呕吐发生率。无痛麻醉需要足够的镇静和适度的镇痛,才能保障患者和医生检查过程中的舒适性。本研究的目的是:既要保证麻醉效果,又要能抑制吞咽、呛咳反应,避免消化道撕裂、穿孔等并发症,还能减轻头晕和恶心呕吐等不良反应,缩短苏醒时间。序贯试验是研究ED<sub>50</sub>的有效方法,可以节省样本量,从而选择更适合的麻醉药物和肿瘤药物<sup>[5]</sup>。临床上,麻醉医生不仅要关注药物的ED<sub>50</sub>,更多情况下还需应用ED<sub>95</sub>指导用药。笔者根据预试验,将5.0 μg/kg布托啡诺作为初始剂量,采用Dixon序贯试验,测定布托啡诺抑制吞咽反射的ED<sub>50</sub>和ED<sub>95</sub>值。丙泊酚是目前最适合的无痛镇静药物,但剂量增大可能会影响患者血流动力学稳定<sup>[2]</sup>。本研究结果显示:随着丙泊酚负荷量增加,低血压发生率明显升高,但不会延长苏醒时间,且没有增加苏醒后不良反应。因此,笔者认为,丙泊酚2.0 mg/kg负荷布托啡诺对循环影响更小,更适合无痛胃肠镜检查。

嗜睡是布托啡诺的主要不良反应,老年患者使用布托啡诺复合其他麻醉或镇静药物时,可能会加重嗜睡、谵妄现象,甚至导致认知功能障碍<sup>[3]</sup>。但本研究中患者年龄均小于60岁,患者选择方面仍有不足,需进一步纳入老年患者,对合适剂量做进一步测定。

综上所述,布托啡诺复合丙泊酚2.0和2.5 mg/kg无痛胃镜检查时,抑制吞咽反射的ED<sub>50</sub>分别为3.5和3.1 μg/kg,ED<sub>95</sub>分别为5.8和5.0 μg/kg。本研究结果对临床无痛胃镜麻醉用药具有一定的指导意义,但布托啡诺半衰期长,镇静作用强,容易引起嗜睡和谵

妄,下一步研究应关注老年患者用药剂量测定。

#### 参考文献:

- [1] ABRAHAM N S, FALLONE C A, MAYRAND S, et al. Sedation versus no sedation in the performance of diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: a Canadian randomized controlled cost-outcome study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(9): 1692-1699.
- [2] YOON S W, CHOI G J, LEE O H, et al. Comparison of propofol monotherapy and propofol combination therapy for sedation during gastrointestinal endoscopy: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Dig Endosc*, 2018, 30(5): 580-591.
- [3] 黄宇光, 黄文起, 李刚, 等. 酒石酸布托啡诺镇痛专家共识[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(10): 1028-1029.
- [3] HUANG Y G, HUANG W Q, LI G, et al. Expert consensus on butorphanol tartrate analgesia[J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2011, 27(10): 1028-1029. Chinese
- [4] 冯建标, 陈伟元, 汪福群, 等. 布托啡诺复合丙泊酚滴定给药在日间胃肠镜手术患者中的应用效果[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(15): 120-122.
- [4] FENG J B, CHEN W Y, WANG F Q, et al. Application effect of Butorphanol combined with Propofol titration in patients undergoing daytime gastrointestinal endoscopic surgery[J]. *China Modern Medicine*, 2019, 26(15): 120-122. Chinese
- [5] PACE N L, STYLIANOU M P. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a précis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research[J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(1): 144-152.
- [6] BORRAT X, VALENCIA J F, MAGRANS R, et al. Sedation-analgesia with propofol and remifentanyl: concentrations required to avoid gag reflex in upper gastrointestinal endoscopy[J]. *Anesth Analg*, 2015, 121(1): 90-96.
- [7] LEE J H, CHOI S H, CHOI Y S, et al. Does the type of anesthetic agent affect remifentanyl effect-site concentration for preventing endotracheal tube-induced cough during anesthetic emergence? Comparison of propofol, sevoflurane, and desflurane[J]. *J Clin Anesth*, 2014, 26(6): 466-474.
- [8] 郭乐, 李虹烨, 罗洁. 舒芬太尼和纳布啡复合丙泊酚在无痛胃肠镜麻醉中的临床研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019, 40(10): 1232-1233.
- [8] GUO L, LI H Y, LUO J. Clinical study of sufentanil and naborphine compound with propofol in painless gastroenteroscopy anesthesia[J]. *Journal of Qiqihar Medical University*, 2019, 40(10): 1232-1233. Chinese
- [9] 胡双燕, 胡君凤, 余德华, 等. 复合丙泊酚时阿芬太尼抑制无痛胃镜检查老年患者吞咽反射的量效关系[J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41(4): 459-461.
- [9] HU S Y, HU J F, YU D H, et al. Dose-response relationship of alfentanil inhibiting gag reflex when combined with propofol in elderly patients undergoing painless gastroscopy[J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2021, 41(4): 459-461. Chinese
- [10] 李丽伶, 孟轶男, 吴群, 等. 酒石酸布托啡诺复合丙泊酚对无痛肠镜病人的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13(9): 1062-1065.
- [10] LI L L, MENG Y N, WU Q, et al. Effects of intravenous butorphanol tartrate combined with propofol for apnoea colonofiberscope patients[J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2008, 13(9): 1062-1065. Chinese

(吴静 编辑)

#### 本文引用格式:

胡君凤, 胡双燕, 仲俊峰, 等. 无痛胃镜检查时布托啡诺抑制吞咽反射ED50和ED95的测定[J]. *中国内镜杂志*, 2022, 28(2): 63-67.

HU J F, HU S Y, ZHONG J F, et al. ED50 and ED95 of butorphanol required to avoid swallow reflex in painless gastroscopy[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2022, 28(2): 63-67. Chinese