

DOI: 10.12235/E20220269

文章编号: 1007-1989 (2023) 04-0001-05

论著

阿芬太尼联合瑞马唑仑用于纤维支气管镜检查 深度镇静的半数有效量和95%有效量*

贾真, 范叶铁, 任丽霞, 吴育男, 周斌, 谭志明

[海南医学院附属肿瘤医院 (海南省肿瘤医院) 麻醉科, 海南海口 570100]

摘要: 目的 计算阿芬太尼与瑞马唑仑用于纤维支气管镜检查深度镇静的半数有效量 (ED_{50}) 和95%有效量 (ED_{95})。 **方法** 选择拟行纤维支气管镜检查和治疗的患者50例。用试验剂量的阿芬太尼联合瑞马唑仑进行镇静, 患者所给予的阿芬太尼剂量依序贯试验法设计, 首位患者给予的阿芬太尼剂量为6.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。待患者睫毛反射消失, 改良警觉/镇静评分 (MOAA/S) < 1分后, 进行纤维支气管镜检查或治疗, 记录序贯试验的结果和不良反应发生情况。 **结果** 阿芬太尼剂量的对数回归方程为 $Y = 8.9286X - 7.6429$, 阿芬太尼的 ED_{50} 为7.286 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (95%CI: 6.566 ~ 8.084), ED_{95} 为10.154 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (95%CI: 8.753 ~ 22.323)。 **结论** 阿芬太尼联合瑞马唑仑用于纤维支气管镜检查镇静的 ED_{50} 为7.286 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ED_{95} 为10.154 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。该镇静方案可以安全、有效地用于纤维支气管镜检查和治疗中。

关键词: 纤维支气管镜; 中深度镇静; 阿芬太尼; 瑞马唑仑; 半数有效量 (ED_{50}); 95%有效量 (ED_{95})

中图分类号: R614.24

ED₅₀ and ED₉₅ of Alfentanil combined with Remimazolam for moderate and deep sedation during fiberoptic bronchoscopy*

Zhen Jia, Ye-tie Fan, Li-xia Ren, Yu-nan Wu, Bin Zhou, Zhi-ming Tan

[Department of Anesthesiology, Cancer Hospital of Hainan Medical University
(Hainan Cancer Hospital), Haikou, Hainan 570100, China]

Abstract: Objective To evaluate the safety and efficacy of Alfentanil combined with Remimazolam for moderate and deep sedation in fiberoptic bronchoscopy, and calculate its median effective dose (ED_{50}) and 95% effective dose (ED_{95}). **Methods** 50 patients were selected for fiberoptic bronchoscopy and treatment. Sedation was performed with the test dose of Alfentanil and Remimazolam. After the eyelash reflex disappeared and the MOAA/S score < 1, the patients were examined or treated by fiberoptic bronchoscopy. The dose of Alfentanil given to the first patient was 6.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, while the dose of Alfentanil used in the other patients was calculated according to the sequential test method. The results of the sequential test and adverse reactions were recorded. **Results** All the 50 patients successfully completed the fiberoptic bronchoscopy examination and treatment. According to the results of the sequential test, the Logarithmic regression equation of Alfentanil dose was $Y = 8.9286X - 7.6429$, and the ED_{50} for moderate and deep sedation of Alfentanil in fiberoptic bronchoscopy was 7.286 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (95%CI: 6.566 ~ 8.084) and ED_{95} was 10.154 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (95%CI: 8.753 ~ 22.323). **Conclusion** The ED_{50} of Alfentanil for moderate and deep sedation in fiberoptic bronchoscopy was 7.286 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and ED_{95} was 10.154 $\mu\text{g}/\text{kg}$. The moderate

收稿日期: 2022-05-07

* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目 (No: 21A200105)

[通信作者] 谭志明, E-mail: tanzm@aliyun.com

and deep sedation strategy based on Alfentanil and Remimazolam can be safely and effectively used in the examination and treatment during fiberoptic bronchoscopy.

Keywords: fiber bronchoscope; moderate and deep sedation; Alfentanil; Remimazolam; median effective dose (ED_{50}); 95% effective dose (ED_{95})

近年来,纤维支气管镜下各种手术方式^[1-2]广泛开展,为肺部疾病的诊断和治疗提供了新的手段。由于需要经气道操作,接受纤维支气管镜检查及治疗的患者往往面临巨大的恐惧和不适,临床上常采用苯二氮草类药物(如:咪达唑仑^[3])或丙泊酚^[4]复合阿片类药物进行镇静与镇痛。但咪达唑仑的镇静效果较弱,丙泊酚又容易引起呼吸循环抑制,往往需要置入气管导管或喉罩以确保患者安全。因此,临床常用的镇静镇痛方案难于同时满足其安全性、有效性和便捷性的要求。寻找更为合适的纤维支气管镜检查与治疗的镇静方案,已成为亟待解决的问题。瑞马唑仑是一种新型苯二氮草类药物,其在纤维支气管镜检查过程中的镇静有效性和安全性已得到验证^[5-6]。由于瑞马唑仑不具有镇痛效应,其在纤维支气管镜检查中需与阿片类药物一起使用。阿芬太尼属于短效阿片类药物,与短小手术或检查中常用的芬太尼和舒芬太尼比较,其具有起效快、苏醒迅速和不易发生呼吸抑制等特点,被英国胸科协会^[7]推荐用于成人纤维支气管镜检查的镇静中。但单独使用阿芬太尼,镇静深度难以准确把握,且剂量较大时,仍有发生呼吸抑制的风险。为此,本研究计算阿芬太尼联合瑞马唑仑用于成人纤维支气管镜检查深度镇静的半数有效量(median effective dose, ED_{50})和95%有效量(95% effective dose, ED_{95}),并对该镇静方案的安全性和有效性作出评估。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年10月—2021年11月拟于本院行纤维支气管镜检查和治疗的患者50例。其中,男29例,女21例,拟行纤维支气管镜检查和治疗的患者分别为40和10例,年龄(49.0 ± 10.8)岁,体重(60.0 ± 13.4)kg,体重指数(25.0 ± 4.7) kg/m^2 。

纳入标准:美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为I级和II级;年龄18~65岁;计划纤维支气管镜下操作时间 < 30 min。排除标准:体重指数 > 30.0 kg/m^2 ;有长

期使用苯二氮草类药物史;阿片类药物耐受患者;有重症肌无力、支气管哮喘、精神分裂症或抑郁症病史者。本研究为序贯设计的前瞻性研究,经医院伦理委员会批准(No: SEC-2020-023-01)。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 患者入室后监测生命体征,记录患者心率、血压和经皮动脉血氧饱和度。用2%利多卡因雾化吸入15 min后,给予试验剂量的阿芬太尼注射液,1 min后,静注瑞马唑仑0.2 mg/kg进行镇静,待患者改良警觉/镇静评分(modified observer's assessment of alert/sedation, MOAA/S)(0分:对疼痛刺激无反应;1分:对疼痛刺激有反应;2分:对轻微的推动和振动有反应;3分:大声呼唤或反复呼唤姓名才有反应;4分:用正常语调呼唤姓名反应迟钝;5分:用正常语调呼唤姓名反应灵敏) < 1 分后,行纤维支气管镜检查或治疗。

1.2.2 试验药物剂量的确定 每位患者所使用的阿芬太尼剂量依照序贯试验法决定。除首例患者所给予的阿芬太尼剂量为6.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 外(通过预试验确定),其余患者的阿芬太尼使用剂量由前1例患者的试验结果决定,依据前1例患者在纤维支气管镜经过声门时是否出现体动,将试验结果判断为阳性或阴性,后1例患者接受的阿芬太尼剂量相应增加或减少一个浓度梯度。阿芬太尼的剂量梯度按1:1的等比序列设计。在诊疗过程中,使用1 mg/(kg·h)瑞马唑仑维持镇静,如果患者出现体动,则静脉注射阿芬太尼2.000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及2%利多卡因5 mL黏膜麻醉进行补救,以保证诊疗过程的正常进行。

1.3 观察指标

记录患者血压、心率和经皮动脉血氧饱和度的变化情况。以纤维支气管镜从患者体内退出的时间点作为检查及治疗的结束时间,给予0.2 mg氟马西尼,记录患者清醒时间(从停止给药至MOAA/S > 4 分)和不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

使用SPSS 20.0软件进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用频数表

示。采用概率单位回归的方法推导回归方程, 然后计算阿芬太尼的ED₅₀、ED₉₅及其95%CI。使用 Pearson 拟合优度检验, P>0.5认为拟合优度良好。

2 结果

2.1 序贯试验结果

50例患者中, 试验结果判定为阳性和阴性结果的患者各有25例。见图1。

2.2 药物的剂量对数

针对试验结果进行概率回归分析, 得出剂量对数

反应回归方程为 $Y = 8.9286X - 7.6429$, 对该方程的拟合优度进行检验, $P = 0.891$ 。药物的剂量对数与概率单位关系散点图见图2。阿芬太尼的ED₅₀和ED₉₅及其95%CI见附表。

2.3 纤维支气管镜检查及治疗的相关情况

所有患者均顺利完成纤维支气管镜检查及治疗, 瑞马唑仑给药结束至MOAA/S<1分的时间为(106.1±13.2)s, 检查及治疗时间为(13.0±7.9)min, 术后清醒时间为(59.3±16.4)s。术后发生呼吸抑制、眩晕和术后恶心呕吐的患者各有1例。

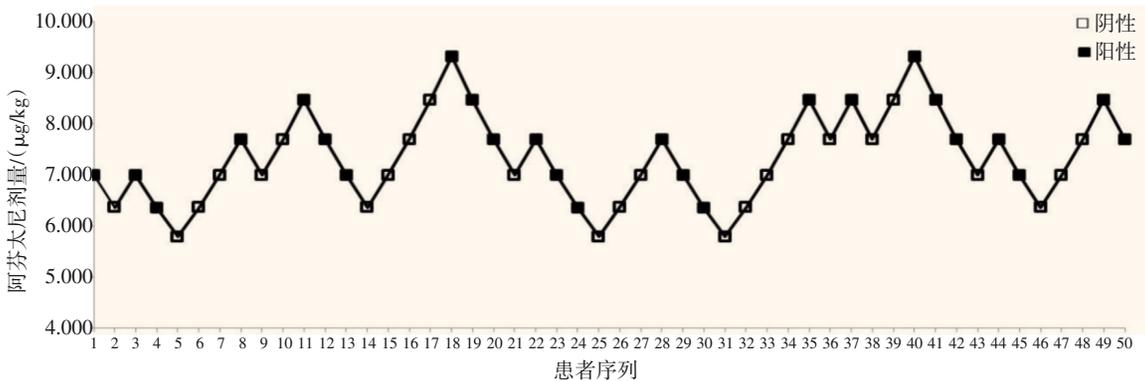


图1 序贯试验结果

Fig.1 Results of sequential trial

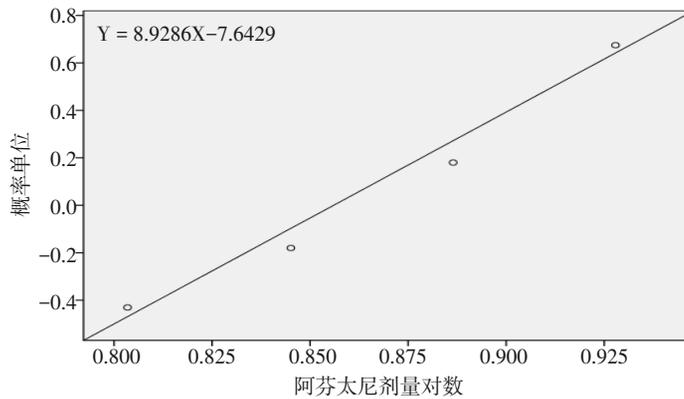


图2 阿芬太尼剂量对数与概率单位关系的散点图

Fig.2 Scatter plot of logarithmic dose versus probability units for alfentanil

附表 阿芬太尼用于纤维支气管镜检查深度镇静的ED₅₀和ED₉₅

Attached table The ED₅₀ and ED₉₅ of Alfentanil for depth sedation in fiberoptic bronchoscopy

类别	剂量估计值	95%CI	
		下限	上限
ED ₅₀	7.286	6.566	8.084
ED ₉₅	10.154	8.753	22.323

3 讨论

3.1 纤维支气管镜诊疗技术的临床应用

近年来, 超声引导下经支气管针吸活检已经成为肺癌诊断与分期的一线方法^[8]。随着纤维支气管镜诊疗技术的广泛应用, 传统的麻醉与镇静方法难以在兼顾安全性、有效性和便捷性的同时, 满足日趋复杂的纤维支气管镜下操作的需要^[9]。

3.2 纤维支气管镜检查的镇静方案

瑞马唑仑作为一种全新的苯二氮草类药物, 主要用于消化内镜的检查中^[10]。笔者对瑞马唑仑联合舒芬太尼用于纤维支气管镜检查的镇静效果进行了前置研究, 评估其安全性和有效性, 并通过计算瑞马唑仑的 ED₅₀ 和 ED₉₅, 初步制定了基于瑞马唑仑的镇静方案^[6]。由于纤维支气管镜通过呼吸道操作的刺激强度远大于消化内镜, 需要将阿片类药物与瑞马唑仑联合使用, 才能有效抑制操作时的应激反应。在前置研究中, 使用的阿片类药物是舒芬太尼 0.100 μg/kg, 而阿芬太尼较舒芬太尼单次注射后, 起效更快, 作用持续时间更短, 安全性更高, 更适合用于纤维支气管镜诊疗的镇静。为此, 笔者对阿芬太尼联合瑞马唑仑用于成人纤维支气管镜检查的镇静方案进行序贯试验, 并计算了阿芬太尼的 ED₅₀ 和 ED₉₅。

3.3 序贯试验结果

本研究结果显示, 50 例患者中, 判定为阳性和阴性的各 25 例, 所有患者均顺利完成了纤维支气管镜的检查和治疗, 诱导时间为 (106.1 ± 13.2) s, 检查及治疗时间为 (13.0 ± 7.9) min, 术后清醒时间为 (59.3 ± 16.4) s。这表明: 阿芬太尼联合瑞马唑仑用于纤维支气管镜患者中, 镇静效果好, 而与使用舒芬太尼的前置研究比较, 阿芬太尼可通过减少与瑞马唑仑的给药间隔, 有效缩短诱导时间, 且由于阿芬太尼较短的作用持续时间, 可以反复多次给药, 也有利于长时间复杂内镜操作的进行。

3.4 阿芬太尼联合瑞马唑仑用于纤维支气管镜检查深度镇静的 ED₅₀ 和 ED₉₅

本研究对序贯试验结果进行概率回归分析, 计算得出: 阿芬太尼联合瑞马唑仑用于纤维支气管镜检查深度镇静的 ED₅₀ 为 7.286 μg/kg (95%CI: 6.566 ~ 8.084), ED₉₅ 为 10.154 μg/kg (95%CI: 8.753 ~ 22.323), 此剂量明显高于 HSIEH 等的研究^[11], 与 RIACHY 等^[12]的研究结果类似。分析原因, 主要有以

下几方面: ①HSIEH 等^[11]的研究中, 将阿芬太尼与丙泊酚联合用于纤维支气管镜检查中, 丙泊酚虽然与本研究所使用的瑞马唑仑一样, 不具有镇痛效应, 但其镇静作用明显强于瑞马唑仑, 将阿芬太尼与瑞马唑仑联合使用时, 阿芬太尼剂量明显增加; ②虽然阿芬太尼与丙泊酚联合使用的剂量较小, 但其呼吸抑制的发生率明显高于阿芬太尼联合瑞马唑仑, HSIEH 等^[11]的研究中, 阿芬太尼各剂量组纤维支气管镜检查过程中, 低氧血症的发生率达到 30% ~ 50%; ③RIACHY 等^[12]将 10.000 μg/kg 的阿芬太尼单独用于纤维支气管镜镇静, 虽然其剂量与本研究结果相近, 但由于没有与其他镇静药物联合使用, 患者处于清醒状态, 检查过程中患者咳嗽率高达 76.4%, 难以满足纤维支气管镜检查的需要。

3.5 氟马西尼对瑞马唑仑的拮抗作用

与前置研究^[6]类似, 本试验患者在镇静苏醒阶段使用氟马西尼, 并将其与瑞马唑仑的镇静作用进行拮抗, 明显缩短了苏醒时间^[5], 这种镇静作用的快速拮抗, 对于类似纤维支气管镜检查和治疗等难以快速建立人工气道的场景, 具有特殊意义。

3.6 不良反应发生情况

本研究 50 例患者中, 呼吸抑制、眩晕和术后恶心呕吐各有 1 例, 均自行缓解。由于样本例数的关系, 尚无法明确是否与阿芬太尼的使用有关。

综上所述, 阿芬太尼联合瑞马唑仑用于纤维支气管镜检查的深度镇静中, 既能够保留患者自主呼吸, 有效防止二氧化碳蓄积, 维持机体氧供, 又能够避免使用肌松药后的药物残留, 提供足够的镇静深度和顺行性遗忘作用, 在确保患者安全的前提下, 极大地减轻了患者的痛苦与不适, 值得临床应用。

参 考 文 献 :

- [1] ASHRAF S F, LAU K K W. Navigation bronchoscopy: a new tool for pulmonary infections[J]. Med Mycol, 2019, 57(Supplement_3): S287-S293.
- [2] HORINOUCI H, ASANO F, OKUBO K, et al. Current status of diagnostic and therapeutic bronchoscopy in Japan: 2016 national survey of bronchoscopy[J]. Respir Investig, 2019, 57(3): 238-244.
- [3] YAO Y, SU Z Q, CHEN Y, et al. Safety and efficacy of sufentanil combined with midazolam in bronchoscopy under conscious sedation: retrospective study of 11, 158 cases[J]. J Thorac Dis,

- 2019, 11(10): 4127-4134.
- [4] MAUREL V, LEGRAND M, BOURGEOIS E, et al. Sedation with remifentanyl or propofol for flexible bronchoscopy: a randomised controlled trial[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37(4): 333-334.
- [5] PASTIS N J, YARMUS L B, SCHIPPERS F, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with placebo and midazolam for moderate sedation during bronchoscopy[J]. *Chest*, 2019, 155(1): 137-146.
- [6] 贾真, 任丽霞, 范叶铁, 等. 甲苯磺酸瑞马唑仑用于纤维支气管镜检查中深度镇静的有效剂量观察[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(11): 813-816.
- [7] JIA Z, REN L X, FAN Y T, et al. Observation of effective dosage of remimazolam tosylate used for moderate-to-deep sedation in fiberoptic bronchoscopy[J]. *National Medical Journal of China*, 2021, 101(11): 813-816. Chinese
- [8] DU RAND I A, BLAIKLEY J, BOOTON R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE[J]. *Thorax*, 2013, 68 Suppl 1: i1-i44.
- [9] SILVESTRI G A, GONZALEZ A V, JANTZ M A, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl): e211S-e250S.
- [10] LO Y L, LIN T Y, FANG Y F, et al. Feasibility of bispectral index-guided propofol infusion for flexible bronchoscopy sedation: a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27769.
- [11] PAMBIANCO D J, BORKETT K M, RIFF D S, et al. A phase IIb study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(5): 984-992.
- [12] HSIEH C H, LIN T Y, WANG T Y, et al. The safety and efficacy of alfentanil-based induction in bronchoscopy sedation: a randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(43): e5101.
- [13] RIACHY M, KHAYAT G, IBRAHIM I, et al. A randomized double-blind controlled trial comparing three sedation regimens during flexible bronchoscopy: dexmedetomidine, alfentanil and lidocaine[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(4): 1407-1415.

(彭薇 编辑)

本文引用格式:

贾真, 范叶铁, 任丽霞, 等. 阿芬太尼联合瑞马唑仑用于纤维支气管镜检查深度镇静的半数有效量和95%有效量[J]. *中国内镜杂志*, 2023, 29(4): 1-5.

JIA Z, FAN Y T, REN L X, et al. ED₅₀ and ED₉₅ of Alfentanil combined with Remimazolam for moderate and deep sedation during fiberoptic bronchoscopy[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2023, 29(4): 1-5. Chinese