

艾司氯胺酮联合右美托咪定用于药物诱导睡眠内镜检查的临床效果观察^Δ

谷昆峰*, 马文女, 董慧咏, 赵建辉, 殷珊珊(石家庄市人民医院麻醉科, 石家庄 050000)

中图分类号 R971;R768.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)09-1115-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.09.15



摘要 目的 探讨使用艾司氯胺酮联合右美托咪定对阻塞型睡眠呼吸暂停综合征患者行药物诱导睡眠内镜检查的效果。方法 选择阻塞型睡眠呼吸暂停综合征患者60例,随机分为对照组和观察组,每组30例。对照组麻醉诱导方案:右美托咪定负荷剂量1 μg/kg,10 min泵入,以1 μg/(kg·h)维持,同时给予丙泊酚3 mg/(kg·h)静脉恒速输注,直到患者打鼾。观察组麻醉诱导方案:右美托咪定使用方法、剂量同对照组,同时给予艾司氯胺酮1 mg/kg,以0.5 mg/(kg·h)静脉恒速输注,直到患者打鼾。当患者脑电双频指数(BIS)<75且警觉/镇静(OAA/S)评分>1分后进行睡眠内镜检查。记录患者清醒状态(T₀)、输注右美托咪定负荷剂量10 min时(T₁)、检查时(T₂)、检查结束时(T₃)的生命体征、BIS、OAA/S评分,以及用药情况(包括患者检查一次性成功率、患者检查时因体动而追加用药次数)、用药后不良事件发生情况。**结果** 组间比较,观察组患者在T₁、T₂、T₃时点脉搏血氧饱和度(SpO₂)、BIS显著高于对照组患者,在T₂、T₃时点心率、平均动脉压(MAP)显著低于对照组患者,在T₁、T₂时点OAA/S评分显著高于对照组患者(P<0.05)。组内比较,观察组患者的心率在T₁、T₂、T₃时点较T₀时点显著降低,MAP在T₂、T₃时点较T₁时点显著降低(P<0.05);对照组患者的SpO₂在T₁、T₂、T₃时点较T₀时点显著降低,心率在T₁时点较T₀时点显著降低,MAP在T₂时点较T₀时点显著升高(P<0.05)。60例患者用药后均成功完成药物诱导睡眠内镜检查,观察组患者检查一次性成功率显著高于对照组(P<0.05),因体动而追加用药的例数显著少于对照组(P<0.05)。两组患者用药后不良事件发生率差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 艾司氯胺酮联合右美托咪定给药对阻塞型睡眠呼吸暂停综合征患者的呼吸抑制更轻,对血流动力学影响更小,在睡眠内镜检查过程中干预次数少,较丙泊酚更具优势。**关键词** 艾司氯胺酮;阻塞型睡眠呼吸暂停综合征;药物诱导睡眠内镜检查

Clinical effect observation of esketamine combined with dexmedetomidine for drug-induced sleep endoscopy

GU Kunfeng, MA Wennü, DONG Huiyong, ZHAO Jianhui, YIN Shanshan (Dept. of Anesthesiology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effects of esketamine combined with dexmedetomidine used for drug-induced sleep endoscopy in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **METHODS** Totally 60 patients with obstructive sleep apnea syndrome were randomly divided into control group and observation group, with 30 cases in each group. Anesthesia induction scheme of control group included loading dose of dexmedetomidine 1 μg/kg, pumped for 10 min, maintained at 1 μg/(kg·h), and intravenous administration of propofol at a constant rate of 3 mg/(kg·h) until the patient snored. That of observation group included same administration route and dose of dexmedetomidine as control group, intravenous administration of esketamine 1 mg/kg at a constant rate of 0.5 mg/(kg·h) until the patient snored. Sleep endoscopy was performed when the bispectral index (BIS) was lower than 75 and the alert/sedation (OAA/S) score was higher than 1. The vital signs, BIS and OAA/S scores of patients in awake state (T₀), 10 min load dose of dexmedetomidine infusion (T₁), at the time of examination (T₂) and at the end of examination (T₃) were recorded, as well as the patient's medication (including the one-time success rate of examination, the number of additional drugs due to physical movement during examination), and the occurrence of adverse events after medication. **RESULTS** In the comparison between groups, the pulse oxygen saturation (SpO₂) and BIS of patients in the observation group were significantly higher than those in the control group at T₁, T₂ and T₃; the heart rates and mean arterial pressures (MAP) at T₂ and T₃ were significantly lower than those in the control group; and the OAA/S score at T₁ and T₂ were significantly higher than those in the control group (P<0.05). Comparison within the group, the heart rates at T₁, T₂ and T₃ in the observation group were significantly lower than those at T₀, and the MAP at T₂ and T₃ were significantly lower than that at T₁ (P<0.05); in control group, compared with T₀, SpO₂ decreased significantly at T₁, T₂ and T₃, heart rate decreased significantly at T₁, and MAP increased significantly at T₂ (P<0.05). Sixty patients successfully completed drug-induced sleep endoscopy after medication. The one-time success rate of

Δ 基金项目:石家庄市科学技术研究与发展指导计划项目 (No.191460443)

* 副主任医师, 硕士。研究方向:临床麻醉学。电话:0311-69089464。E-mail:627406934@qq.com

examination in the observation group was significantly higher than control group (P<0.05), and the number of additional drugs due to physical movement during examination was significantly less than control group (P<0.05). There was no

significant difference in the incidence of adverse events between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Esketamine combined with dexmedetomidine has less respiratory inhibition and less effect on hypoxia hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea syndrome. It has less intervention times in the process of sleep endoscopy, and has more advantages than propofol.

KEYWORDS esketamine; obstructive sleep apnea syndrome; drug-induced sleep endoscopy

药物诱导睡眠内镜检查已成为评估上气道阻塞程度动态变化的重要工具,主要用于诊断阻塞型睡眠呼吸暂停综合征^[1]。药物诱导睡眠内镜检查操作时要求患者维持适当镇静水平,无人气道干预,其中使用药物模拟睡眠状态是该项诊断技术的关键^[2]。然而由于缺乏麻醉药物对气道动力学影响的认识,该项检查目前尚无标准麻醉方案的临床共识,不同的用药配伍成为近年来麻醉医师关注的方向。2019年在我国上市的新药艾司氯胺酮具有对呼吸和循环影响小的优势,适用于短小检查^[3-4],但尚未有其用于睡眠内镜检查的报道。右美托咪定能使检查过程更接近自然睡眠,已经广泛应用于睡眠内镜检查。因此,本研究采用艾司氯胺酮联合右美托咪定麻醉诱导用于睡眠内镜检查,评估艾司氯胺酮的用药效果,以期药物诱导睡眠内镜检查中的麻醉用药选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年5月—2021年12月于石家庄市人民医院就诊,并拟行药物诱导睡眠内镜检查的阻塞型睡眠呼吸暂停综合征患者60例为研究对象。患者年龄22~58岁,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级I~II级。排除对试验药物过敏、心电图提示心动过缓或心脏传导阻滞、有精神疾病史的患者。所有患者根据计算机生成的随机数字表分为观察组和对照组,每组各30例。本研究经石家庄市人民医院伦理委员会批准,批件号:院科伦审[2019]第(071)号;所有患者均签署知情同意书。在药物诱导前记录两组患者性别、年龄、体质量指数、多导睡眠图中的最低血氧饱和度(lowest blood oxygen saturation, LSaO₂)和睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)、ASA分级等一般资料。在药物诱导前两组患者以上指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患者一般资料见表1。

表1 两组患者在药物诱导前的一般资料比较($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

组别	性别/例		年龄/岁	体质量指数	ASA分级/例		AHI	LSaO ₂ /%
	男性	女性			I级	II级		
观察组	22	8	39±10	28.3±3.6	18	12	43.2±13.5	75.5±5.59
对照组	24	6	38±9	28.5±3.0	21	9	38.6±15.9	74.0±11.32

1.2 麻醉方法

所有患者术前至少禁食6h,不使用术前药物。入室后建立外周静脉通路,静脉输注醋酸钠林格氏液(批号2101251701,规格500mL,购自石家庄四药有限公

司),剂量为6mL/(kg·h)。常规监测心电图、心率和脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂),通过桡动脉穿刺置管监测动脉压,并于术前、术中进行血气分析。采用A-2000XP型BIS监测仪(美国Aspect公司)监测脑电双频指数(bispectral index, BIS)。在患者鼻腔内滴入1%麻黄碱注射液(批号201203,规格1mL:30mg,购自东北制药集团沈阳第一制药有限公司)收缩鼻黏膜,2min后喷入1%丁卡因注射液(批号2107006,规格50mg,购自安徽威尔曼制药有限公司)表面麻醉,然后进行麻醉诱导。对照组麻醉诱导方案:右美托咪定注射液(批号21120231,规格2mL:0.2mg,购自江苏扬子江药业集团有限公司)负荷剂量1μg/kg,10min泵入,以1μg/(kg·h)维持,同时给予丙泊酚注射液(批号5C201101,规格10mL:100mg,购自广东嘉博制药有限公司)3mg/(kg·h)静脉恒速输注,直到患者打鼾。观察组麻醉诱导方案:右美托咪定注射液使用方法、剂量同对照组,同时给予盐酸艾司氯胺酮注射液(批号210318BL,规格2mL:50mg,购自江苏恒瑞医药股份有限公司)1mg/kg,以0.5mg/(kg·h)静脉恒速输注,直到患者打鼾。由于本试验所用药物丙泊酚、右美托咪定、艾司氯胺酮作用机制不尽相同,故参考文献[5-7],采用BIS和患者警觉/镇静(observer's assessment alert/sedation, OAA/S)评分2种方法相结合评价睡眠内镜检查过程中的镇静深度。当患者BIS<75且OAA/S评分>1分后进行睡眠内镜检查。若患者置入内镜时发生体动,对照组每次追加丙泊酚注射液0.4mg/kg,观察组每次追加盐酸艾司氯胺酮注射液0.5mg/kg;若患者睡眠内镜检查过程中SpO₂<90%,则暂停检查并予以吸氧或气道干预;若患者睡眠内镜检查中发生心动过缓,心率<50次/min,则静脉注射阿托品注射液(批号2112101,规格1mL:1mg,购自天津金耀药业有限公司)0.01~0.02mg/kg。

1.3 观察指标

(1)生命体征:记录患者清醒状态(T₀)、输注右美托咪定负荷剂量10min时(T₁)、检查时(T₂)、检查结束时(T₃)的生命体征。生命体征包括SpO₂、心率、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)。(2)BIS、OAA/S评分:记录患者T₁~T₃时点的BIS、OAA/S评分,用于评价麻醉深度。OAA/S评分标准:对正常语调的呼名反应迅速记5分;对正常语调的呼名反应冷淡记4分;对大声或反复呼名有反应记3分;对轻度推摇肩膀或头部有反应记2分;对轻度推摇肩膀或头部无反应记1分。

(3)患者用药情况:包括患者检查一次性成功率、患者检查时因体动而追加用药(对照组追加丙泊酚、观察组追加艾司氯胺酮)次数。检查一次性成功率(%)=患者只接受1次睡眠内镜检查而未被中断检查例数/所有实施睡眠内镜检查例数×100%。(4)用药后不良事件:记录患者用药后的不良事件发生情况,即心动过缓发生次数。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用重复测量方差分析,组间比较采用两独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料以 $M(Q)$ 表示,组间比较采用成组设计两样本比较的秩和检验。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者生命体征比较

组间比较,两组患者在 T_0 时点 SpO_2 、心率、MAP比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者在 T_1 、 T_2 、 T_3 时点 SpO_2 显著高于对照组患者,在 T_2 、 T_3 时点心率、MAP显著低于对照组患者($P<0.05$)。组内比较,观察组患者的心率在 T_1 、 T_2 、 T_3 时点较 T_0 时点显著降低,MAP在 T_2 、 T_3 时点较 T_1 时点显著降低($P<0.05$);对照组患者的 SpO_2 在 T_1 、 T_2 、 T_3 时点较 T_0 时点显著降低,心率在 T_1 时点较 T_0 时点显著降低,MAP在 T_2 时点较 T_0 时点显著升高($P<0.05$)。结果见表2(表中1 mmHg=133.322 kPa)。

表2 两组患者不同时点生命体征比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

生命体征指标	组别	T_0	T_1	T_2	T_3
$SpO_2/\%$	观察组	96.0±2.2	95.0±5.1 ^a	94.0±4.8 ^a	94.0±5.6 ^a
	对照组	96.2±2.1	90.6±4.3 ^b	89.7±5.6 ^b	85.9±6.2 ^b
心率/(次/min)	观察组	83±15	73±11 ^b	77±14 ^{ab}	76±13 ^{ab}
	对照组	85±16	75±14 ^b	83±15	80±13
MAP/mmHg	观察组	82±9	78±8	75±8 ^{ac}	73±9 ^c
	对照组	79±8	80±9	84±10 ^b	82±9

a:与同时点对照组比较, $P<0.05$;b:与同组 T_0 比较, $P<0.05$;c:与同组 T_1 比较, $P<0.05$

2.2 两组患者BIS、OAA/S评分比较

观察组患者在 T_1 、 T_2 、 T_3 时点BIS显著高于对照组患者,在 T_1 、 T_2 时点OAA/S评分显著高于对照组患者($P<0.05$)。结果见表3。

表3 两组患者不同时点BIS、OAA/S评分比较[$\bar{x} \pm s/M(Q), n=30$]

指标	组别	T_0	T_1	T_2	T_3
BIS	观察组	96.2±2.1	80.6±4.3 ^a	69.7±6.6 ^a	65.9±6.2 ^a
	对照组	95.6±2.4	76.8±6.2	64.7±4.8	61.5±7.6
OAA/S评分	观察组	5(0)	4(0) ^a	2(1) ^a	1(0)
	对照组	5(0)	3(1)	1(0)	1(0)

a:与同时点对照组比较, $P<0.05$

2.3 两组患者完成检查及追加用药情况比较

60例患者用药后均成功完成睡眠内镜检查。观察组患者检查一次性成功率显著高于对照组($P<0.05$)。观察组患者检查时因体动而追加用药的例数显著少于对照组($P<0.05$)。结果见表4。

表4 两组患者完成检查及追加用药情况比较($n=30$)

组别	检查一次性成功患者/例(率)	追加用药的患者/例(率)	
		0次	1~2次
观察组	24(80.0%) ^a	24(80.0%)	6(20.0%) ^a
对照组	20(66.7%)	20(66.7%)	10(33.3%)

a:与对照组比较, $P<0.05$

2.4 两组患者用药后不良事件比较

两组患者用药后各有1例发生心动过缓,静脉注射阿托品后均好转。两组患者用药后不良事件发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

药物模拟睡眠状态是药物诱导睡眠内镜检查的关键。目前常用的麻醉药物中,丙泊酚为主要镇静剂,其起效快、代谢产物不活跃,但存在检查期间麻醉药物诱导鼾声与自然睡眠鼾声的差别越大、检查结果越不可靠的问题^[8-9];右美托咪定作为睡眠诱导剂,能使检查过程更接近自然睡眠,内镜检查结果更加客观、准确,但存在入睡时间较长的问题^[10-11];艾司氯胺酮作为睡眠诱导剂,睡眠诱导不会因肌肉松弛或呼吸驱动抑制而造成气道塌陷,具有镇静和镇痛作用,对于应激的抑制效果优于异丙酚,多用于短小检查^[3]。艾司氯胺酮和右美托咪定的配合使用能够发挥各自的长处,在满足患者药物诱导产生近似自然睡眠状态的同时减少药物应用对检查结果的可能影响。因此,笔者选择艾司氯胺酮联合右美托咪定对比丙泊酚联合右美托咪定,作为患者药物诱导睡眠内镜检查的麻醉用药,评估艾司氯胺酮的用药效果。

本研究根据所用药物作用机制的不同,选择BIS与OAA/S评分相结合评价睡眠内镜检查过程中的镇静深度。结果显示,BIS与OAA/S评分在不同时点的变化趋势基本一致,这提示2种评价指标均可用于睡眠内镜检查的镇静深度评价。

阻塞型睡眠呼吸暂停综合征患者在自然睡眠状态下即可出现缺氧^[12]。本研究两组患者镇静用药后 SpO_2 均较清醒时逐渐下降,检查过程中共有6例患者发生一过性 $SpO_2<90\%$,对照组1例经面罩给氧后好转,其余患者均自行恢复,这说明联合用药对上气道肌肉组织未产生明显的肌肉松弛作用^[13]。

研究显示,艾司氯胺酮作为上市不久的新药,镇痛作用佳,对呼吸和循环影响不大,因此在某些麻醉情景中具有独特优势,推荐用于短小检查^[4,14]。本文表2结果显示,观察组患者在 T_1 、 T_2 、 T_3 时点 SpO_2 显著高于对照组患者,笔者推断可能是由于相较于丙泊酚,艾司氯胺酮

对呼吸的影响较小,这与以往研究观点一致。此外,本研究观察组患者在 T_2 、 T_3 时点MAP显著低于对照组患者,这提示对于侵入性操作引起的应激,艾司氯胺酮更具有优势。从两组患者不同时点生命体征对比来看,观察组患者的心率在 T_1 、 T_2 、 T_3 时点较 T_0 时点显著降低,MAP在 T_2 、 T_3 时点较 T_1 时点显著降低;对照组患者的 SpO_2 在 T_1 、 T_2 、 T_3 时点较 T_0 时点显著降低,心率在 T_1 时点较 T_0 时点显著降低,MAP在 T_2 时点较 T_0 时点显著升高。这提示艾司氯胺酮能够提供更好的麻醉效果、较少的术中干预次数,对于麻醉医师来说更具有可操作性,易被麻醉医师接受,有一定的推广价值。

本文表3结果显示,观察组患者在 T_1 、 T_2 、 T_3 时点BIS显著高于对照组患者,在 T_1 、 T_2 时点OAA/S评分显著高于对照组患者,说明丙泊酚联合右美托咪定协同镇静,可获得较深的镇静深度。但在均能满足临床检查深度的情况下,较深的镇静意味着呼吸抑制等临床风险可能加大,临床上需在以上重要时点加强观察,及时处理。

本文表4结果显示,患者使用丙泊酚联合右美托咪定或艾司氯胺酮联合右美托咪定均可以完成睡眠内镜检查,但艾司氯胺酮联合右美托咪定更具优势,其检查一次性成功率更高,检查过程中被迫中断以追加用药的次数更少。笔者推断这与艾司氯胺酮良好的镇痛作用有关,其对应激的抑制作用更强,因此,使用艾司氯胺酮的患者耐受性高于使用丙泊酚的患者。

从用药后不良事件发生情况来看,本研究两组患者用药后不良事件发生率差异无统计学意义,说明本研究的2种麻醉诱导方案在临床上均是安全可靠的。

本研究仍存在一些不足:目前对于艾司氯胺酮的麻醉深度判断缺乏客观指标,OAA/S评分作为一个主观判断的指标也有一定不足,期望今后随着科学的发展能有更加客观的指标来准确反映不同麻醉药物的麻醉深度。另外,本研究未进行药物剂量效应关系研究,无法判断阻塞型睡眠呼吸暂停综合征患者 SpO_2 下降是否归咎于药物因素;相比传统的氯胺酮可能使患者出现神经精神类不良反应,艾司氯胺酮使用剂量仅为氯胺酮的1/2,是否存在神经精神类不良反应需要持续观察,本研究未涉及。

综上所述,艾司氯胺酮联合右美托咪定给药对阻塞型睡眠呼吸暂停综合征患者呼吸抑制更轻,对血流动力学影响更小,在睡眠内镜检查过程中干预次数少,较丙泊酚更具优势,是阻塞型睡眠呼吸暂停综合征患者行药物诱导睡眠内镜检查的合适麻醉方案,值得临床推广。

参考文献

[1] YEGİN Y, ÇELİK M, KAYA K H, et al. Comparison of drug-induced sleep endoscopy and Müller's maneuver in diagnosing obstructive sleep apnea using the VOTE classification system[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2017, 83(4):

445-450.

- [2] WILCOX L J, BERGERON M, REGHUNATHAN S, et al. An updated review of pediatric drug-induced sleep endoscopy[J]. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2017, 2(6): 423-431.
- [3] 康艺涵,朱允壮,秦上媛,等.艾司氯胺酮的研究进展[J].中国医师进修杂志,2021,44(5):470-476.
- [4] EBERL S, KOERS L, VAN HOOFT J, et al. The effectiveness of a low-dose esketamine versus an alfentanil adjunct to propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomised controlled multicentre trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2020, 37(5):394-401.
- [5] 郭晓圆,李克伟,刘连涛,等.右美托咪定联合脑电双频指数监测在小儿全身麻醉清醒拔管中的临床应用[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(6):690-693.
- [6] 陈章玲,曹德权,徐军美,等.右美托咪定镇静时BIS与OAA/S评分的相关性研究[J].临床麻醉学杂志,2014,30(5):434-436.
- [7] 胡晓娟,李解,吴礼国,等.右美托咪定及其分别复合氯胺酮、咪达唑仑滴鼻用于患儿术前镇静比较研究[J].儿科药理学杂志,2019,25(2):21-25.
- [8] MURPHY M, BRUNO M A, RIEDNER B A, et al. Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study[J]. Sleep, 2011, 34(3):283-291.
- [9] HILLMAN D R, WALSH J H, MADDISON K J, et al. Evolution of changes in upper airway collapsibility during slow induction of anesthesia with propofol[J]. Anesthesiology, 2009, 111(1):63-71.
- [10] CAO J L, PEI Y P, WEI J Q, et al. Effects of intraoperative dexmedetomidine with intravenous anesthesia on postoperative emergence agitation/delirium in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy: a consort-prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(49):e5566.
- [11] YOON B W, HONG J M, HONG S L, et al. A comparison of dexmedetomidine versus propofol during drug-induced sleep endoscopy in sleep apnea patients[J]. Laryngoscope, 2016, 126(3):763-767.
- [12] TURNBULL C D, LEE L Y W, STARKEY T, et al. Transcriptomics identify a unique intermittent hypoxia-mediated profile in obstructive sleep apnea[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 201(2):247-250.
- [13] ASKAR S M, QURIBA A S, HASSAN E M, et al. Positional awake endoscopy versus DISE in assessment of OSA: a comparative study[J]. Laryngoscope, 2020, 130(9):2269-2274.
- [14] 张静.异丙酚与氯胺酮复合用于小儿麻醉的临床分析[J].中国实用医药,2017,12(21):74-75.

(收稿日期:2021-11-29 修回日期:2022-03-05)

(编辑:舒安琴)