

## 靶控输注国产与进口异丙酚药效学的比较

李治松 李莉 王红玉 李会新 张卫

**【摘要】** 目的 比较靶控输注国产与进口异丙酚的药效学。方法 采用随机、双盲、交叉试验设计。择期拟行肌袢代瓣术的双下肢深静脉瓣膜功能不全患者 18 例, 年龄 45 ~ 55 岁, 体重指数 18.5 ~ 22.9 kg/m<sup>2</sup>, ASA 分级 I 或 II 级, 采用随机数字表法, 患者随机进入流程 I 或流程 II, 一期手术麻醉诱导时应用进口异丙酚, 二期手术应用国产异丙酚为流程 I, 反之为流程 II。异丙酚血浆靶浓度从 0.5 μg/ml 开始, 血浆浓度和效应室浓度平衡后, 以 0.5 μg/ml 递增, 直至效应室浓度达 3.5 μg/ml, 静脉注射瑞芬太尼 2 μg/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg 诱导气管插管后行机械通气。记录效应室浓度为 0、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 和 3.5 μg/ml 时 BIS 值、呼吸频率、SpO<sub>2</sub> 和血液动力学指标, 患者意识消失时记录异丙酚用量和效应室浓度, 采用概率单位法计算 5%、50% 及 95% 患者意识消失时的效应室浓度和 BIS 值, 观察不良反应的发生情况。结果 相同效应室浓度国产和进口异丙酚靶控输注时, 患者 BIS 值、呼吸频率、SpO<sub>2</sub> 和血液动力学各指标差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 5%、50% 及 95% 患者意识消失时国产和进口异丙酚的 BIS 值和效应室浓度比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 国产和进口异丙酚的药物用量及不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 国产异丙酚与进口异丙酚具有临床生物等效性。

**【关键词】** 二异丙酚; 药物释放系统; 剂量效应关系, 药物

**Comparison of the clinical pharmacodynamics of domestic and imported propofol by target-controlled infusion** Li Zhi-song, Li Li, WANG Hong-yu, Li Hui-xin, ZHANG Wei. Department of Aesthesiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: ZHANG Wei, Email: zhangw571012@126.com

**【Abstract】** **Objective** To compare the clinical pharmacodynamics of domestic and imported propofol by target-controlled infusion. **Methods** This was a prospective, randomized, double-blind, cross-over study. Eighteen ASA I or II patients aged 45-55 yr undergoing substitute valve operation for severe deep venous were randomly divided into sequential I and II, in sequence I, the imported propofol was applied in the first stage of surgery and then domestic propofol in the second stage surgery, while in sequence II the order was reversed. The target plasma concentration of propofol was initially set at 0.5 μg/ml, followed by increments of 0.5 μg/ml when the effect-site concentration and plasma concentrations was balanced, until the predicted effect-site concentrations reached 3.5 μg/ml. BIS value, RR, SpO<sub>2</sub> and hemodynamics were recorded at 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 and 3.5 μg/ml effect-site concentration level, the predicted effect-site concentrations and the BIS value at loss of consciousness in 5%, 50% and 95% of the patients were calculated. Adverse reactions were recorded during the trial period. **Results** Under the same effect-site concentration, there was no significant difference in BIS value, RR, SpO<sub>2</sub> and hemodynamic monitoring indicators between the two drugs ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in predicted effect-site concentrations of propofol, the BIS value at loss of consciousness in 5%, 50% and 95% of the patients and the incidence of adverse reaction between the two drugs ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The domestic propofol and imported propofol have clinical bioequivalence.

**【Key words】** Propofol; Drug delivery systems; Dose-response relationship, drug

异丙酚为脂肪乳剂,其乳化剂来源、乳滴的粒径、制剂的处方工艺等均影响其体内分布,导致异丙酚的疗效和安全性存在差别,即使同一剂型,药物标示量相同的不同异丙酚,因上述条件难以一致,其靶控输注的药效学可能存在差异,本研究拟比较靶控输注国产与进口异丙酚的药效学,为临床提供参考。

### 资料与方法

本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。择期拟行肌样代瓣术的双下肢深静脉瓣膜功能不全患者 18 例(手术分两阶段进行,一期行腓静脉肌样代瓣术,二期行大隐静脉剥脱和交通静脉结扎,间隔时间为 2 周),年龄 45~55 岁,体重指数 18.5~22.9 kg/m<sup>2</sup>,ASA 分级 I 或 II 级,近 1 个月未用镇静剂和阿片类药物,采用随机数字表法,随机进入流程 I 或流程 II,一期手术麻醉诱导时应用进口异丙酚(B 药,批号:ET018, AstraZeneca 公司,意大利),二期手术应用国产异丙酚(A 药,批号:BX809,四川蜀乐药业股份有限公司)为流程 I,反之为流程 II。

术前常规禁食,麻醉前 30 min 静脉输注乳酸钠林格氏液 10 ml/kg,用 Philips 多功能监测仪连续监测 MAP、HR、RR、ECG 和 SpO<sub>2</sub>;连接美国 BIS XP 监测仪监测脑电双频谱指数(BIS);应用 Bioz.com 无创血液动力学监测系统(Cadiodynamics 公司,美国)监测体循环血管阻力指数(SVRI)、射血前期(PEP)、左室射血时间(LVET)和左心做功指数(LCWI),记录基础值。

采用 TCI-III 型泵(广西威利方舟科技有限公司,内嵌异丙酚 Marsh 药动学参数)输注异丙酚,异丙酚初始血浆靶浓度(C<sub>p</sub>)0.5 μg/ml 开始,血浆浓度和效应室浓度(C<sub>e</sub>)平衡后,以 0.5 μg/ml 递增,直至 C<sub>e</sub> 达 3.5 μg/ml 时,静脉注射瑞芬太尼 2 μg/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg 行麻醉诱导,气管插管后行机械通气。记录 C<sub>e</sub> 为 0(基础值)、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 和 3.5 μg/ml 时 BIS 值、RR、SpO<sub>2</sub> 和血液动力学指标,患者意识消失时(睫毛反射消失、对口头指令无反应、推肩膀无反应)记录异丙酚用量和 C<sub>e</sub>,观察不良反应的发生情况。

采用 SPSS 12.0 统计学软件进行分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用概率单位法计算 5%、50% 及 95% 患者意识消失时 C<sub>e</sub> 及 BIS 值,比较采用 *u* 检验;不同 C<sub>e</sub> 浓度时各指标比较采用重复测量设计的方差分析,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结果

与基础值比较,给予异丙酚后患者 BIS 值、RR、HR、MAP、CI 和 LCWI 降低(*P* < 0.05);相同 C<sub>e</sub> 时患者血液动力学各指标差异无统计学意义(*P* > 0.05);5%、50% 及 95% 患者意识消失时 BIS、C<sub>e</sub> 和异丙酚用量比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1~4。

给予国产异丙酚和进口异丙酚后患者注射痛发生率分别为 21% 和 18%,差异无统计学意义(*P* > 0.05),未见兴奋、躁动、恶心呕吐等不良反应发生。

表 1 两种药物不同 C<sub>e</sub> 时 BIS 值、SpO<sub>2</sub> 和 RR 的比较(*n* = 18,  $\bar{x} \pm s$ )

药物	BIS 值							
	基础值	0.5 μg/ml	1.0 μg/ml	1.5 μg/ml	2.0 μg/ml	2.5 μg/ml	3.0 μg/ml	3.5 μg/ml
B	95 ± 4	90 ± 8	80 ± 8 <sup>a</sup>	70 ± 10 <sup>a</sup>	53 ± 10 <sup>a</sup>	44 ± 9 <sup>a</sup>	36 ± 8 <sup>a</sup>	36 ± 8 <sup>a</sup>
A	94 ± 6	91 ± 8	82 ± 7 <sup>a</sup>	67 ± 11 <sup>a</sup>	55 ± 9 <sup>a</sup>	46 ± 7 <sup>a</sup>	35 ± 9 <sup>a</sup>	34 ± 8 <sup>a</sup>
药物	SpO <sub>2</sub> (%)							
	基础值	0.5 μg/ml	1.0 μg/ml	1.5 μg/ml	2.0 μg/ml	2.5 μg/ml	3.0 μg/ml	3.5 μg/ml
B	98.0 ± 1.6	98.5 ± 1.5	98.5 ± 0.6	97.5 ± 1.5	96.5 ± 1.8	97.0 ± 1.2	97.1 ± 1.5	96.8 ± 2.2
A	97.9 ± 2.0	98.2 ± 1.8	98.1 ± 1.4	98.0 ± 0.5	95.9 ± 2.1	97.3 ± 0.8	96.5 ± 2.0	97.1 ± 1.4
药物	RR(次/min)							
	基础值	0.5 μg/ml	1.0 μg/ml	1.5 μg/ml	2.0 μg/ml	2.5 μg/ml	3.0 μg/ml	3.5 μg/ml
B	19.5 ± 2.5	19.6 ± 2.5	18.5 ± 3.1	17.1 ± 2.9	17.8 ± 3.4	17.0 ± 2.4	16.9 ± 2.8 <sup>a</sup>	16.8 ± 2.1 <sup>a</sup>
A	19.8 ± 2.0	19.2 ± 2.1	17.9 ± 2.2	18.2 ± 2.6	17.1 ± 2.8	17.8 ± 1.9	16.9 ± 3.5 <sup>a</sup>	16.2 ± 2.7 <sup>a</sup>

注:与基础值比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05

表 2 两种药物不同 Ce 时血液动力学各指标的比较 (n = 18,  $\bar{x} \pm s$ )

药物	HR(次/min)							
	基础值	0.5 $\mu\text{g/ml}$	1.0 $\mu\text{g/ml}$	1.5 $\mu\text{g/ml}$	2.0 $\mu\text{g/ml}$	2.5 $\mu\text{g/ml}$	3.0 $\mu\text{g/ml}$	3.5 $\mu\text{g/ml}$
A	82 $\pm$ 12	78 $\pm$ 12	77 $\pm$ 13	71 $\pm$ 14 <sup>a</sup>	72 $\pm$ 13 <sup>a</sup>	72 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	73 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	73 $\pm$ 13 <sup>a</sup>
B	80 $\pm$ 13	78 $\pm$ 12	76 $\pm$ 16	72 $\pm$ 14 <sup>a</sup>	73 $\pm$ 16 <sup>a</sup>	71 $\pm$ 13 <sup>a</sup>	72 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	72 $\pm$ 14 <sup>a</sup>
药物	MAP(mm Hg)							
	基础值	0.5 $\mu\text{g/ml}$	1.0 $\mu\text{g/ml}$	1.5 $\mu\text{g/ml}$	2.0 $\mu\text{g/ml}$	2.5 $\mu\text{g/ml}$	3.0 $\mu\text{g/ml}$	3.5 $\mu\text{g/ml}$
A	100 $\pm$ 11	91 $\pm$ 13 <sup>a</sup>	89 $\pm$ 10 <sup>a</sup>	80 $\pm$ 10 <sup>a</sup>	71 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	71 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	69 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	66 $\pm$ 12 <sup>a</sup>
B	100 $\pm$ 10	90 $\pm$ 10 <sup>a</sup>	86 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	78 $\pm$ 13 <sup>a</sup>	72 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	71 $\pm$ 12 <sup>a</sup>	70 $\pm$ 11 <sup>a</sup>	68 $\pm$ 10 <sup>a</sup>
药物	CI(L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )							
	基础值	0.5 $\mu\text{g/ml}$	1.0 $\mu\text{g/ml}$	1.5 $\mu\text{g/ml}$	2.0 $\mu\text{g/ml}$	2.5 $\mu\text{g/ml}$	3.0 $\mu\text{g/ml}$	3.5 $\mu\text{g/ml}$
A	2.8 $\pm$ 0.5	2.6 $\pm$ 0.5	2.4 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	2.4 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	2.2 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	2.1 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	2.1 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	2.3 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>
B	2.9 $\pm$ 0.5	2.5 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	2.5 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	2.4 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	2.2 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	2.1 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	2.2 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	2.3 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>
药物	SVRI(dyn·s·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>-2</sup> )							
	基础值	0.5 $\mu\text{g/ml}$	1.0 $\mu\text{g/ml}$	1.5 $\mu\text{g/ml}$	2.0 $\mu\text{g/ml}$	2.5 $\mu\text{g/ml}$	3.0 $\mu\text{g/ml}$	3.5 $\mu\text{g/ml}$
A	2670 $\pm$ 651	2584 $\pm$ 777	2578 $\pm$ 868	2472 $\pm$ 760	2432 $\pm$ 784	2511 $\pm$ 828	2395 $\pm$ 867	2230 $\pm$ 737
B	2705 $\pm$ 6567	2602 $\pm$ 757	2587 $\pm$ 866	2465 $\pm$ 762	2428 $\pm$ 788	2501 $\pm$ 840	2353 $\pm$ 854	2219 $\pm$ 757
药物	PEP(ms)							
	基础值	0.5 $\mu\text{g/ml}$	1.0 $\mu\text{g/ml}$	1.5 $\mu\text{g/ml}$	2.0 $\mu\text{g/ml}$	2.5 $\mu\text{g/ml}$	3.0 $\mu\text{g/ml}$	3.5 $\mu\text{g/ml}$
A	92 $\pm$ 23	92 $\pm$ 22	93 $\pm$ 19	97 $\pm$ 18	98 $\pm$ 17	99 $\pm$ 17	98 $\pm$ 18	97 $\pm$ 18
B	93 $\pm$ 22	93 $\pm$ 20	92 $\pm$ 18	97 $\pm$ 16	100 $\pm$ 18	98 $\pm$ 18	98 $\pm$ 18	97 $\pm$ 19
药物	LVET(ms)							
	基础值	0.5 $\mu\text{g/ml}$	1.0 $\mu\text{g/ml}$	1.5 $\mu\text{g/ml}$	2.0 $\mu\text{g/ml}$	2.5 $\mu\text{g/ml}$	3.0 $\mu\text{g/ml}$	3.5 $\mu\text{g/ml}$
A	309 $\pm$ 32	309 $\pm$ 31	308 $\pm$ 31	307 $\pm$ 26	303 $\pm$ 30	300 $\pm$ 23	299 $\pm$ 22	294 $\pm$ 22
B	310 $\pm$ 34	309 $\pm$ 31	309 $\pm$ 32	309 $\pm$ 25	302 $\pm$ 30	299 $\pm$ 23	298 $\pm$ 23	297 $\pm$ 21
药物	LCWI(kg·m <sup>-1</sup> ·m <sup>-2</sup> )							
	基础值	0.5 $\mu\text{g/ml}$	1.0 $\mu\text{g/ml}$	1.5 $\mu\text{g/ml}$	2.0 $\mu\text{g/ml}$	2.5 $\mu\text{g/ml}$	3.0 $\mu\text{g/ml}$	3.5 $\mu\text{g/ml}$
A	3.8 $\pm$ 0.6	2.9 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	2.2 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>	2.1 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	1.9 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	2.0 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	1.9 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	2.1 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>
B	3.7 $\pm$ 0.5	2.8 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	2.3 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>	2.0 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	1.9 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	1.9 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	1.9 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	1.9 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>

注:与基础值比较,<sup>a</sup>P < 0.05

表 3 5%、50%及 95%患者出现意识消失时两种药物 Ce、BIS 值及其 95%可信区间的比较 (n = 18)

药物	Ce ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	EC <sub>05</sub> (95%可信区间)	EC <sub>50</sub> (95%可信区间)	EC <sub>95</sub> (95%可信区间)
A	1.4(1.4~1.8)	2.3(2.2~2.5)	3.3(2.7~3.5)
B	1.3(1.1~1.6)	2.2(2.0~2.5)	3.2(2.8~3.3)
药物	BIS 值		
	EC <sub>05</sub> (95%可信区间)	EC <sub>50</sub> (95%可信区间)	EC <sub>95</sub> (95%可信区间)
A	72.6(71.8~78.7)	57.2(55.5~59.1)	41.6(39.6~43.4)
B	71.5(69.9~73.6)	55.1(54.1~57.3)	40.1(36.6~42.5)

表 4 患者意识消失时两种药物用量和 Ce 的比较 (n = 18,  $\bar{x} \pm s$ )

药物	药物用量 (mg)	Ce( $\mu\text{g/ml}$ )
A	132 $\pm$ 33	2.9 $\pm$ 0.8
B	125 $\pm$ 36	2.7 $\pm$ 1.0

### 讨 论

药效学个体间的变异程度远大于个体内,为有效避免个体间变异带来的偏倚,本试验采用交叉设计;双下肢深静脉瓣膜功能不全拟行肌祥代瓣术患者手术分两期进行,可满足交叉设计和药物清洗期的要求。本研究中患者年龄、体重等均符合异丙酚

Marsh 药代动力学参数的要求<sup>[1-3]</sup>及生物等效性指导原则中的规定。本研究采用异丙酚靶控输注分步阶梯式输注,比较国产与进口异丙酚对患者中枢、呼吸、循环功能的影响及不良反应的发生情况。

BIS 可敏感、准确地反映大脑皮层的功能状况<sup>[4]</sup>,优于其它脑电指标<sup>[5-6]</sup>,与异丙酚浓度的相关性很好<sup>[7]</sup>。本研究选取 7 个递增的效应室浓度水平进行研究,结果表明,相同效应室浓度下 BIS 值无差别;5%、50% 及 95% 患者出现意识消失时的效应室、BIS 值无差别,提示靶控输注国产与进口异丙酚对中枢的抑制作用无差别。

本研究结果表明,靶控输注国产或进口异丙酚后患者 SpO<sub>2</sub> 均在 95% 以上;随浓度升高,HR、MAP、CI、RR、LCWI 逐渐降低,但国产与进口异丙酚比较无差别,提示两者对呼吸、循环功能的抑制作用无差别。本研究还表明,国产与进口异丙酚应用后患者躁动、恶心、呕吐和注射痛等不良反应发生率很低且无差别。

综上所述,国产异丙酚与进口异丙酚具有临床生物等效性。

#### 参 考 文 献

[1] Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on

propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 1999, 90(6): 1502-1516.

[2] Kodaka M, Suzuki T, Maeyama A, et al. Gender differences between predicted and measured propofol CP<sub>50</sub> for loss of consciousness. *J Clin Anesth*, 2006, 18(7): 486-489.

[3] 郑宏, 王江, 曹兴华, 等. 国人靶控输注异丙酚的群体药代动力学. *中华麻醉学杂志*, 2004, 24(5): 332-334.

[4] Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology*, 1996, 84(1): 64-69.

[5] Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, et al. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology*, 2004, 101(1): 34-42.

[6] Bonhomme V, Deflandre E, Hans P. Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2006, 97(3): 340-346.

[7] Kazama T, Ikeda K, Morita K, et al. Comparison of the effect-site ke<sub>0s</sub> of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology*, 1999, 90(6): 1517-1527.

(收稿日期: 2011-03-06)

(本文编辑: 葛胜辉)

·读者·作者·编者·

## 论文中统计资料有效数字的确定

1. 计量资料 以均数 ± 标准差表示时,以标准差的 1/3 来决定保留的有效位数,如: 3.65 ± 0.42, 其标准差的 1/3 为 0.14, 小数点后第 1 位出现有效数字, 则保留至小数点后 1 位, 即 3.6 ± 0.4; 8.6 ± 0.27, 其标准差的 1/3 为 0.09, 小数点后第 2 位出现有效数字, 则保留至小数点后 2 位, 即 8.60 ± 0.27。表中同一指标且进行统计学比较的一系列数据其有效位数应一致, 保留至标准差 1/3 要求的最多位, 例如: 在 3.61 ± 0.42, 5.86 ± 0.75, 2.34 ± 0.15 这样一组数据中, 按标准差 1/3 的要求, 第 1 组数据保留至小数点后 1 位, 第 2 组数据保留至小数点后 1 位, 第 3 组数据保留至小数点后 2 位, 则这组数据的有效位数取到小数点后 2 位。

2. 计数资料 以相对数表示时,其有效位数要以分母确定: 分母 < 10 时,不用百分数表示,用分数表示,如 5/7; 分母 10 ~ 99 时,百分数到个位,如 57%; 分母 100 ~ 999 时,百分数到小数点后 1 位,如 57.0%; 余类推。

3. 数值修约 按照 GB 8170-1987《数值修约规则》进行数值修约: ①数值修约不能简单地采用“4 舍 5 入”; ②简明口诀为“4 舍 6 入 5 看齐, 5 后有数进上去, 尾数为零向左看, 左数奇进偶舍弃”, 例如: 修约到 1 位小数, 12.149 → 12.1, 12.169 → 12.2, 12.151 → 12.2, 12.150 → 12.2, 12.250 → 12.2。

本刊编辑部