

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00868

序贯法测定复合靶控输注丙泊酚时瑞芬太尼抑制帕金森病患者气管插管心血管反应的 EC_{50}

许小平, 王嘉锋, 余喜亚, 杨 涛, 李金宝, 邓小明*

第二军医大学长海医院麻醉科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨复合靶控输注(TCI)丙泊酚时瑞芬太尼抑制帕金森病患者气管插管心血管反应的半数有效效应室靶浓度(EC_{50})。**方法** 采用1:1配对病例对照研究方法,选择拟择期在全麻下行外科手术治疗的帕金森病患者31例,同时按照1:1配对的原则在同期住院的非帕金森病患者中选择对照31例,匹配条件为:同性别、年龄 ± 3 岁。两组患者均采用TCI丙泊酚和瑞芬太尼行麻醉诱导,设定丙泊酚效应室靶浓度为 $3 \mu\text{g/mL}$,瑞芬太尼效应室靶浓度采用改良序贯法确定,两组第1例患者瑞芬太尼的效应室靶浓度均为 3 ng/mL ,相邻靶浓度之差为 0.2 ng/mL ,以心率或收缩压变化幅度超过基础状态15%作为心血管反应阳性的判断标准。**结果** 所有患者均未见胸壁强直,术后随访两组患者均未发生术中知晓。瑞芬太尼复合TCI丙泊酚抑制帕金森病患者气管插管时心血管反应的 EC_{50} 为 2.20 ng/mL (95%CI: $1.86\sim 2.60 \text{ ng/mL}$),而非帕金森病患者为 2.93 ng/mL (95%CI: $2.72\sim 3.15 \text{ ng/mL}$),两者差异有统计学意义。**结论** 复合TCI丙泊酚 $3 \mu\text{g/mL}$ 全麻诱导时,瑞芬太尼抑制帕金森病患者气管插管时心血管反应的 EC_{50} 值小于非帕金森病患者。

[关键词] 帕金森病;瑞芬太尼;半数有效效应室靶浓度;丙泊酚;心血管反应

[中图分类号] R 742.5

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2013)08-0868-06

Up-and-down sequential method in determining median effective effect-site concentration (EC_{50}) of remifentanyl required for inhibiting intubation-induced hemodynamic responses in patients with Parkinson's disease during target-controlled infusion of propofol

XU Xiao-ping, WANG Jia-feng, YU Xi-ya, YANG Tao, LI Jin-bao, DENG Xiao-ming*

Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To determine the median effective effect-site concentration (EC_{50}) of remifentanyl required to inhibit hemodynamic responses induced by intubation during target-controlled infusion (TCI) of propofol in patients with Parkinson's disease. **Methods** A 1:1 matched case control design was used in the study. Thirty-one ASA I - II patients with Parkinson's disease undergoing general anesthesia were enrolled, and 31 controls were the hospitalized patients with non-Parkinson's disease during the same period (same sex, age ± 3 years old). A TCI of propofol was used to maintain a predetermined effect-site concentration of $3 \mu\text{g/mL}$. The target effect-site concentration of remifentanyl was determined by a modified Dixon's up-and-down sequential method. The initial target effect-site concentrations of remifentanyl were 3 ng/mL in the two groups and the increments or decrements between the two consecutive patients were 0.2 ng/mL . A positive response meant that either the heart rate or the systolic blood pressure was elevated by 15% in the first 5 min after intubation. **Results** There was no patient showed sign of muscle rigidity, and no patient recalled awareness during anesthesia in postoperative follow-up. During TCI of propofol, the EC_{50} of remifentanyl required for inhibiting intubation induced hemodynamic responses for patients with Parkinson's disease was 2.20 ng/mL (95% confidence interval: $1.86\sim 2.60 \text{ ng/mL}$). And the EC_{50} of remifentanyl required for control group was significantly higher than for patients with Parkinson's disease (2.93 ng/mL , 95% confidence interval: $2.72\sim 3.15 \text{ ng/mL}$). **Conclusion** When combined with TCI of propofol (target effect-site concentration $3 \mu\text{g/mL}$), the EC_{50} of remifentanyl required for inhibiting intubation induced hemodynamic responses for patients with Parkinson's disease is less than that for non-Parkinson's disease.

[收稿日期] 2013-03-09

[接受日期] 2013-06-24

[作者简介] 许小平, 硕士生, 主治医师. E-mail: xiaoping_xxp@hotmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161837, E-mail: dengphd@hotmail.com

[Key words] Parkinson disease; remifentanyl; EC₅₀; propofol; hemodynamic responses

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(8): 868-873]

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统变性疾病,中老年人多见,我国 65 岁以上的人群中发病率近 1.7%^[1],而国外 65 岁以上的人群发病率高达 3%^[2]。帕金森病除了导致患者运动障碍,也可影响患者的呼吸系统、心血管系统和自主神经系统。随着我国人口结构的老龄化和脑深部电极植入术的开展,接受手术治疗的帕金森病患者越来越多。我们在临床麻醉工作中发现,帕金森病患者苏醒较慢,时间常长达 1~2 h(数据未发表),这可能与帕金森病患者对全麻药物的需求量较小有关,也可能与帕金森病患者对全麻药物的代谢变慢有关。目前尚无相关的报道。本研究拟从帕金森病患者麻醉药物需求量着手,探讨在复合靶控输注(TCI)丙泊酚全麻诱导时抑制帕金森病患者气管插管心血管反应所需要的瑞芬太尼半数有效效应室浓度(median effective effect-site concentration, EC₅₀),为帕金森病患者的麻醉诱导用药提供参考。

1 材料和方法

1.1 研究对象 本研究采用 1:1 配对病例对照研究方法。选择 2012 年 1 月至 12 月间在第二军医大学长海医院住院治疗并拟在全麻下行择期外科手术的帕金森病患者 31 例作为试验组(P 组);同时按照 1:1 配对的原则,在同期住院的非帕金森病患者中选择对照组(N 组)31 例。匹配条件为:同性别、年龄±3 岁。两组患者 ASA I~II 级,年龄 37~72 岁,体质指数(BMI) 16.8~27.5 kg/m²,心电图(ECG)、胸部正侧位片、血常规、肝肾功能和凝血功能未见明显异常。有长期使用镇痛、镇静、抗交感神经药物及阿片类药物史,酗酒及阿片类药物过敏史的患者予以排除。本研究得到本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 入室后常规监测 ECG、心率(HR)、无创血压(NIBP)和血氧饱和度(SpO₂),开放上肢外周静脉,麻醉诱导前按照 10 mL/kg 输注常温乳酸钠林格液。诱导开始前以 6 L/min 的氧气冲洗呼吸回路 3 min 后面罩给氧,在 Fresenius 公司 DPS 工作站输入患者的年龄、性别、身高和体质量后,两

组患者均采用 TCI 丙泊酚(批号 J20110057,德国 Fresenius 公司)和瑞芬太尼(批号 6120701,湖北宜昌人福药业有限责任公司)诱导,连续测量 NIBP。采用 Marsh 药代动力学模型^[3]输注丙泊酚,效应室靶浓度设定为 3 μg/mL^[4-5]。待患者意识消失[以警觉/镇静评估法(OAA/S)评分≤2 分作为判断意识消失标准^[6]]时,采用 Minto 药代动力学模型^[7]输注瑞芬太尼。当瑞芬太尼和丙泊酚都达到效应室药物浓度与血浆药物浓度平衡后,静脉注射罗库溴铵 0.6 mg/kg,3 min 后 Macintosh 喉镜直视下行气管插管,并连接麻醉机行机械通气,潮气量 8~10 mL/kg,呼吸频率 12 次/min,新鲜气流量 2 L/min,TCI 丙泊酚和瑞芬太尼维持麻醉。

在给予肌松药前,如果患者自主呼吸下 SpO₂ 低于 95%,则给予手法开放气道或辅助/控制呼吸;如果发生低血压[收缩压(SBP)低于 80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)],则给予快速输注液体、去氧肾上腺素以恢复血压;如果发生心动过缓(心率低于 50 次/min),则给予阿托品 0.5 mg 静注。

1.3 瑞芬太尼效应室靶浓度的确定 瑞芬太尼效应室靶浓度按照 Dixon^[8]的改良序贯法(up-and-down)确定;根据瑞芬太尼 TCI 常用的临床剂量^[5]结合前期预试验结果,将两组第 1 例患者的瑞芬太尼效应室靶浓度均设定为 3 ng/mL。参考采用序贯法测定瑞芬太尼 EC₅₀的其他研究^[9],将相邻靶浓度的差值设定为 0.2 ng/mL。以 HR 或 SBP 变化幅度超过基础状态 15%作为心血管反应阳性的判断标准。如果第 1 例患者行气管插管时心血管反应阳性,下一例患者的瑞芬太尼血浆靶浓度则升高 1 个浓度梯度;如果第 1 例患者行气管插管时心血管反应阴性,下一例患者则降低 1 个浓度梯度,依此类推。从发生心血管反应阳性的前一例患者开始计算,直至出现 6 个阴性反应和阳性反应的交替波形。

1.4 观察指标 记录患者的一般资料,包括年龄、性别比、BMI、ASA 分级。分别记录患者入室 10 min 后静息状态下(T0)、丙泊酚和瑞芬太尼均达到效应室靶浓度时(T1)以及气管插管时(T2)、气管插管后 1 min(T3)、气管插管后 3 min(T4)、气管插管

后 5 min(T5)的 HR、SBP 和舒张压(DBP)。

观察结束后,所有患者静脉追加咪达唑仑 2 mg。术后由对试验计划和分组不知情的麻醉医师进行随访,观察有无术中知晓发生。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料的比较采用 Wilcoxon 秩和检验。检验水平(α)为 0.05。

瑞芬太尼 EC₅₀ 相关数值计算^[8]:按半数效量(Cp₅₀)序贯法计算公式即公式 1、公式 2 和公式 3 计算出瑞芬太尼抑制气管插管诱发心血管反应的 EC₅₀、标准误和其 95%CI 的对数值。各对数值取反对数即得真数值,每组患者的 Cp₅₀ 值即为 EC₅₀。

$$Cp_{50} \text{ 的对数值 } \lg Cp_{50} = (\sum nx) / (\sum n) \quad (1)$$

$$\lg Cp_{50} \text{ 的标准误 } S_{\lg Cp_{50}} = d \{ \sum [p(1-p/n - 1)] \}^{1/2} \quad (2)$$

$$\text{总体 } Cp_{50} \text{ 的 } 95\% \text{ CI 的对数值 } \{ \lg Cp_{50} - 1.96 S_{\lg Cp_{50}}, \lg Cp_{50} + 1.96 S_{\lg Cp_{50}} \} \quad (3)$$

其中 *x* 为各效应室浓度的对数,*d* 为相邻剂量对数值的差值,*n* 为该浓度下的患者例数,*p* 为抑制心血管反应的有效率。

2 结果

2.1 两组患者的一般情况 两组患者的年龄、性别比、BMI、ASA 分级以及静息状态下 HR、SBP 和 DBP 等方面的差异无统计学意义 (*P* > 0.05, 表 1)。

表 1 两组患者的一般临床资料比较

Tab 1 Clinical data of patients in two groups

N=31

Item	Group P	Group N
Age (year), $\bar{x} \pm s$	57.4 ± 9.1	57.7 ± 8.5
Male/female <i>n/n</i>	17/14	17/14
BMI (kg · m ⁻²), $\bar{x} \pm s$	22.2 ± 2.9	22.1 ± 4.1
ASA I / II <i>n/n</i>	19/12	17/14
Resting HR <i>f</i> /min ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$	84.8 ± 14.1	77.2 ± 15.2
Resting SBP <i>p</i> /mmHg, $\bar{x} \pm s$	126.5 ± 17.2	132.8 ± 17.4
Resting DBP <i>p</i> /mmHg, $\bar{x} \pm s$	74.6 ± 12.5	78.3 ± 13.2

BMI: Body mass index; ASA: American Society of Anesthesiologists; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure. Group P: Patients with Parkinson's disease undergoing general anesthesia; Group N: Hospitalized patients with non-Parkinson's disease during the same period. 1 mmHg=0.133 kPa

所有患者全身麻醉诱导过程中未发生心律失常和低血压。P 组 6 例和 N 组 4 例患者在 TCI 丙泊酚时出现 SpO₂ 下降至 95% 以下,立即给予手法提下颌开放气道后改善,其余患者的 SpO₂ 均维持在 95% 以上。在全身麻醉诱导完成后至手术开始期间,P 组 6 例和 N 组 3 例患者出现低血压,均给予快速输液和去氧肾上腺素 50 μg 后恢复血压;N 组 2 例患者出现心动过缓,均给予静注阿托品 0.5 mg 后恢复 HR。两组患者均未见胸壁强直。术后随访两组患者均未发生术中知晓。

2.2 两组患者插管前后血流动力学的变化 与 N 组比较,P 组患者在 T0~T5 各时间点的 HR、SBP 和 DBP 差异无统计学意义 (*P* > 0.05, 表 2)。

表 2 两组患者插管前后血流动力学比较

Tab 2 Hemodynamic responses induced by intubation in patients of the two groups

n=31, $\bar{x} \pm s$

Item	T0	T1	T2	T3	T4	T5
HR <i>f</i> /min ⁻¹						
Group P	84.8 ± 14.1	78.1 ± 12.9	81.8 ± 13.6	85.1 ± 12.9	83.9 ± 12.9	82.1 ± 12.9
Group N	77.2 ± 15.2	71.7 ± 14.0	74.2 ± 11.1	80.2 ± 12.0	78.9 ± 13.3	77.5 ± 14.3
SBP <i>p</i> /mmHg						
Group P	126.5 ± 17.2	103.5 ± 17.4	101.3 ± 17.3	107.4 ± 20.9	101.3 ± 19.3	95.8 ± 17.3
Group N	132.8 ± 17.4	103.7 ± 13.1	104.9 ± 18.3	115.4 ± 20.8	111.4 ± 22.8	106.4 ± 17.0
DBP <i>p</i> /mmHg						
Group P	74.6 ± 12.5	60.9 ± 12.7	62.2 ± 12.3	65.7 ± 14.2	62.9 ± 14.8	57.7 ± 12.8
Group N	78.3 ± 13.2	66.8 ± 12.3	64.6 ± 13.5	70.1 ± 16.5	67.9 ± 13.9	64.4 ± 11.9

HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure. T0: 10 min after entering the operation room (resting state); T1: The time of target effect-site concentration of propofol and remifentanyl both were approached; T2: The time of intubation; T3: 1 min after intubation; T4: 3 min after intubation; T5: 5 min after intubation

2.3 两组患者瑞芬太尼 EC₅₀ 的比较 P 组和 N 组患者在不同瑞芬太尼效应室靶浓度复合 TCI 丙泊

酚 3 μg/mL 全麻诱导条件下气管插管的效果见图 1。

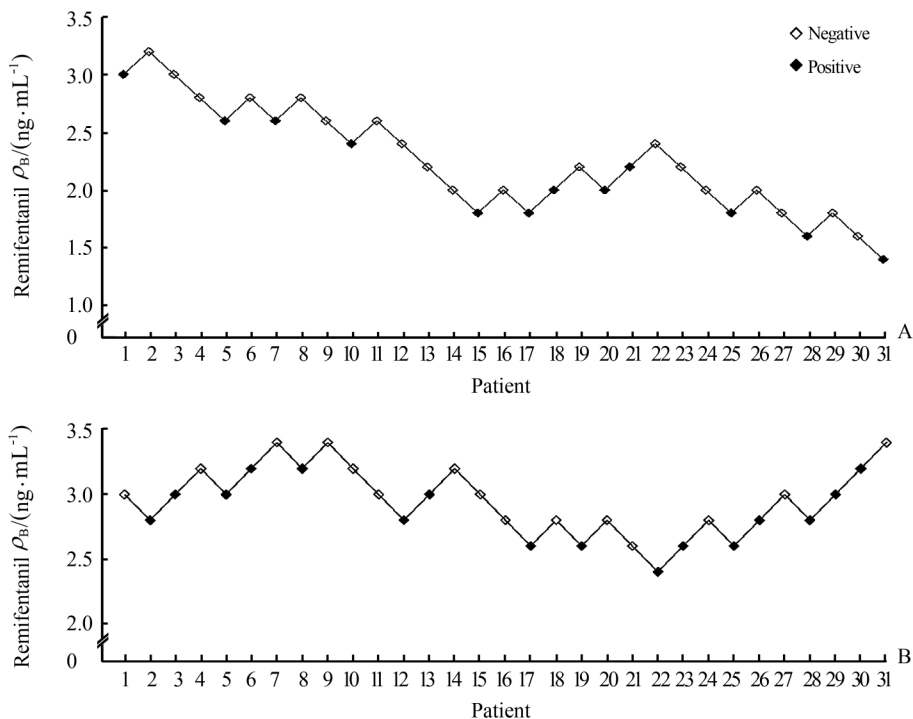


图 1 两组患者对气管插管的反应

Fig 1 Responses to intubation of patients in two groups

A: Group P (patients with Parkinson’s disease undergoing general anesthesia); B: Group N (hospitalized patients with non-Parkinson’s disease during the same period)

按 C_{p50} 序贯法计算公式计算得到复合 TCI 丙泊酚 3 μg/mL 全麻诱导时, P 组瑞芬太尼抑制气管插管诱发心血管反应的 EC₅₀ 为 2.20 ng/mL, 其 95%CI 为 1.86~2.60 ng/mL; N 组瑞芬太尼抑制

气管插管诱发心血管反应的 EC₅₀ 为 2.93 ng/mL, 其 95%CI 为 2.72~3.15 ng/mL, 两组差异具有统计学意义。P 组和 N 组的具体数据见表 3、4。

表 3 P 组瑞芬太尼抑制气管插管诱发心血管反应的参数值

Tab 3 Parameters of remifentanyl required to inhibit hemodynamic responses induced by intubation in Group P

X	x	r	s	Total (n)	p	nx	p(1-p)/(n-1)
1.4	0.146 1	0	1	1	0	0.146 1	0.000 0
1.6	0.204 1	1	1	2	0.500	0.408 2	0.250 0
1.8	0.255 3	2	3	5	0.400	1.276 5	0.060 0
2.0	0.301 0	4	2	6	0.667	1.806 0	0.044 4
2.2	0.342 4	3	1	4	0.750	1.369 6	0.062 5
2.4	0.380 2	2	1	3	0.667	1.140 6	0.111 1
2.6	0.415 0	2	2	4	0.500	1.660 0	0.083 3
2.8	0.447 2	3	0	3	1.000	1.341 6	0.000 0
3.0	0.477 1	1	1	2	0.500	0.954 2	0.250 0
3.2	0.505 1	1	0	1	1.000	0.505 1	0.000 0
Sum		19	12	31		10.607 9	0.861 3

Group P: Patients with Parkinson’s disease undergoing general anesthesia. X: Dose (ng · ml⁻¹); x: lgX (ng · mL⁻¹); r: Number of negative patients; s: Number of positive patients; p: Successful rate

表 4 N 组瑞芬太尼抑制气管插管诱发心血管反应的参数值

Tab 4 Parameters of remifentanyl required to inhibit hemodynamic responses induced by intubation in Group N

X	<i>x</i>	<i>r</i>	<i>s</i>	Total (<i>n</i>)	<i>p</i>	<i>nx</i>	<i>p</i> (1- <i>p</i>)/(<i>n</i> -1)
2.4	0.380 2	0	1	1	0.000	0.380 2	0.000 0
2.6	0.415 0	1	4	5	0.200	2.075 0	0.040 0
2.8	0.447 2	4	4	8	0.500	3.577 6	0.035 7
3.0	0.477 1	4	4	8	0.500	3.816 8	0.035 7
3.2	0.505 1	3	3	6	0.500	3.030 6	0.050 0
3.4	0.531 5	3	0	3	1.000	1.594 5	0.000 0
Sum		15	16	31		14.474 7	0.161 4

Group N: Hospitalized patients with non-Parkinson's disease during the same period. X: Dose (ng · mL⁻¹); *x*: lgX (ng · mL⁻¹); *r*: Number of negative patients; *s*: Number of positive patients; *p*: Successful rate

3 讨 论

EC₅₀是指使一半受试对象发生特定反应的剂量。EC₅₀位于“S”形量-效曲线的中点,能够灵敏地反映药物浓度与效应的变化关系,选择 EC₅₀研究药物的量效关系比 95%有效浓度更为敏感和精确。

序贯法也称上下法或阶梯法,是研究 EC₅₀较为简便而有效的方法之一。序贯法的优点是能够充分地利用较少的病例所提供的数据,快速而准确地得出结果,通常可以使试验例数减少 30%~40%^[10]。采用序贯法要具备 2 个条件:所用的药物剂量要便于更换,试验结果能够很快显现^[8]。瑞芬太尼起效快、消除迅速,TCI 使得其剂量准确且便于调整,对气管插管引起的心血管反应的抑制可以迅速判断,适用于序贯法进行研究。

气管插管所引起的应激反应一直是麻醉研究的重点。研究表明,气管插管的操作刺激可通过反射性交感神经活性增强而引起显著的血压升高和 HR 增快^[11]。在本研究中,复合 TCI 丙泊酚和瑞芬太尼全麻诱导时,患者的 HR 和血压均较静息状态时下降;与插管前血药浓度和效应室浓度平衡稳态时相比,两组患者的 HR 均上升后再趋于稳态水平,而 SBP 和 DBP 的变化并不明显。这可能与丙泊酚复合阿片类药物在抑制气管插管的心血管反应方面有较强的协同作用有关,Smith 等^[12]的研究也证实了这一观点。瑞芬太尼抑制气管插管诱发的心血管反应的原因可能有:(1)阿片类药物主要通过刺激中枢迷走核团产生心动过缓^[13],还可以激活脑干主要是孤束核和臂旁核的 μ 受体^[14],抑制心血管中枢,也能经受体介导作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴^[15],调节患者的应激反应的程 度,使 HR 减慢、血压降低。

动物实验也证实,将 μ 受体激动剂直接注入动物的中枢神经系统,就可出现低血压和心动过缓^[16]。(2)阿片类受体被证实存在于不同种属的心肌细胞中^[17],阿片类药物的直接心脏效应所产生的负性肌力作用可能会影响心肌收缩力。一项犬类的实验证实,瑞芬太尼可以降低犬的心肌收缩力和心排出量,从而降低犬的 HR 和血压^[18]。(3)瑞芬太尼对外周血管平滑肌具有直接的舒张作用。大鼠胸主动脉模型的研究表明,瑞芬太尼的血管扩张作用可能不是通过神经源性或全身性机制介导的,可能是通过内皮依赖性机制如前列环素和一氧化氮(NO)的释放以及非内皮依赖性机制所导致^[19]。

对于帕金森病患者而言,肌肉强直和静止震颤是其主要症状。阿片类药物如芬太尼和阿芬太尼引起的肌肉强直可以使帕金森病患者原有的症状恶化,而瑞芬太尼则能够抑制震颤,相对而言比较适合帕金森病患者的麻醉镇痛。本研究结果表明,复合 TCI 丙泊酚 3 μg/mL 全麻诱导时,瑞芬太尼抑制帕金森病患者气管插管心血管反应的 EC₅₀(2.20 ng/mL)低于同年龄的非帕金森病患者(2.93 ng/mL)。同样复合 TCI 丙泊酚 3 μg/mL 全麻诱导,Ithnin 等^[5]指出抑制 Macintosh 喉镜气管插管的瑞芬太尼 EC₅₀为 4.41 ng/mL。与之比较,本研究抑制气管插管心血管反应的瑞芬太尼 EC₅₀的整体偏低可能与研究对象年龄偏高有关。帕金森病多发于 50 岁以上的中老年人,而年龄是瑞芬太尼药效动力学的重要影响因素,Minto 等^[20]的研究表明从 20 岁到 85 岁,瑞芬太尼的 EC₅₀降低了大约 50%。另外,帕金森病患者自主神经功能障碍所导致的心血管交感神经分布减少和压力反射衰竭^[21],也使帕金森病患者在应激时不能够有效地触发交感神经兴奋所带来的

心血管反应。这可能也是帕金森病患者瑞芬太尼 EC₅₀ 低于正常对照组的原因。

综上所述,复合 TCI 丙泊酚 3 μg/mL 全麻诱导时,瑞芬太尼抑制帕金森病患者气管插管心血管反应的 EC₅₀ 为 2.20 ng/mL,低于同年龄的非帕金森病患者的 2.93 ng/mL。提示帕金森病患者复合 TCI 丙泊酚全麻诱导时,抑制气管插管诱发心血管反应的瑞芬太尼需求量低于非帕金森病患者。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Zhang Z X, Roman G C, Hong Z, Wu C B, Qu Q M, Huang J B, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. *Lancet*, 2005, 365:595-597.
- [2] Moghal S, Rajput A H, D'Arcy C, Rajput R. Prevalence of movement disorders in elderly community residents [J]. *Neuroepidemiology*, 1994, 13:175-178.
- [3] Marsh B, White M, Morton N, Kenny G N. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children [J]. *Br J Anaesth*, 1991, 67:41-48.
- [4] Stevens J B, Vescovo M V, Harris K C, Walker S C, Hickey R. Tracheal intubation using alfentanil and no muscle relaxant: is the choice of hypnotic important [J]. *Anesth Analg*, 1997, 84:1222-1226.
- [5] Ithnin F, Lim Y, Shah M, Shen L, Sia A T. Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanil target-controlled infusion: a comparison of remifentanil EC₅₀ for Glidescope and Macintosh [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2009, 26: 223-228.
- [6] Chernik D A, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver J M, Davidson A B, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1990, 10:244-251.
- [7] Minto C F, Schnider T W, Shafer S L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. Part II: model application [J]. *Anesthesiology*, 1997, 86:24-33.
- [8] Dixon W J. Staircase bioassay: the up-and-down method [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1991, 15:47-50.
- [9] Han J U, Cho S, Jeon W J, Yeom J H, Shin W J, Shim J H, et al. The optimal effect-site concentration of remifentanil for lightwand tracheal intubation during propofol induction without muscle relaxation [J]. *J Clin Anesth*, 2011, 23:379-383.
- [10] 金丕焕. 医用统计方法 [M]. 2 版. 上海:上海医科大学出版社, 1993:335-337.
- [11] 张国楼. 全麻插管期心血管副反应的防治 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2001, 17:673.
- [12] Smith C, McEwan A I, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith L R, et al. The interaction of fentanyl on the Cp₅₀ of propofol for loss of consciousness and skin incision [J]. *Anesthesiology*, 1994, 81:820-828.
- [13] Miller R D. 米勒麻醉学 [M]. 7 版. 邓小明, 曾因明, 译. 北京:北京大学医学出版社, 2011:797.
- [14] Delitala G, Trainer P J, Oliva O, Fanciulli G, Grossman A B. Opioid peptide and alpha-adrenoceptor pathways in the regulation of the pituitary-adrenal axis in man [J]. *J Endocrinol*, 1994, 141:163-168.
- [15] Feldman P D, Parveen N, Sezen S. Cardiovascular effects of Leu-enkephalin in the nucleus tractus solitarius of the rat [J]. *Brain Res*, 1996, 709:331-336.
- [16] Hoffman W E, Cunningham F, James M K, Baughman V L, Albrecht R F. Effects of remifentanil, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide [J]. *Anesthesiology*, 1993, 79:107-113.
- [17] Xiao G S, Zhou J J, Wang G Y, Cao C M, Li G R, Wong T M. *In vitro* electrophysiologic effects of morphine in rabbit ventricular myocytes [J]. *Anesthesiology*, 2005, 103:280-286.
- [18] James M K, Vuong A, Grizzle M K, Schuster S V, Shaffer J E. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 263:84-91.
- [19] Unlüğenç H, İtegin M, Ocal I, Ozalevli M, Güler T, Isik G. Remifentanil produces vasorelaxation in isolated rat thoracic aorta strips [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47:65-69.
- [20] Minto C F, Schnider T W, Egan T D, Youngs E, Lemmens H J, Gambus P L, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development [J]. *Anesthesiology*, 1997, 86:10-23.
- [21] 郑华, 田玉科. 帕金森病患者手术的麻醉处理 [J]. *临床外科杂志*, 2009, 17:59-60.