

· 论著 · 一次研究 ·

羟考酮联合咪达唑仑对内镜逆行胰胆管造影术患者的清醒镇静效果评价



李莹莹, 冯晨曦, 封安强

东南大学附属徐州市中心医院, 徐州市中心医院消化科 (江苏徐州 221009)

【摘要】目的 探讨羟考酮联合咪达唑仑作为内镜逆行胰胆管造影术 (ERCP) 前清醒镇静用药的有效性和安全性。**方法** 选取 2021 年 1 月—2022 年 12 月我院消化内科择期行 ERCP 治疗的胆石症患者随机分为对照组 (哌替啶联合地西泮) 和试验组 (羟考酮联合咪达唑仑)。观察对比 2 组患者手术前 (T0)、进镜时 (T1)、镜入十二指肠乳头开口时 (T2)、出镜时 (T3) 的视觉模拟疼痛评分法 (VAS) 评分、Ramsay 镇静量表 (RSS) 评分、心率 (HR)、呼吸频率 (RR)、血氧饱和度 (SpO₂)、平均动脉压 (MAP) 以及术后 2 组患者 C 反应蛋白和血淀粉酶水平; 比较 2 组患者不良事件发生率, 内镜操作医师与患者满意度。**结果** 共纳入 60 例患者, 每组 30 例。2 组 VAS 评分和 RSS 评分随时间变化趋势差异有统计学意义 ($P_{交互} < 0.05$); 试验组 T1~T3 时的 VAS 评分均低于对照组 ($P < 0.05$), RSS 评分均高于对照组 ($P < 0.05$)。2 组 SpO₂ 和 MAP 随时间变化差异有统计学意义 ($P_{交互} < 0.05$); 试验组 T1~T3 的 SpO₂ 和 MAP 均高于对照组 ($P < 0.05$)。试验组术中痛感、呛咳、躁动发生率均低于对照组 ($P < 0.05$); 试验组内镜操作医师和患者的满意度均高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 与哌替啶联合地西泮相比, 羟考酮联合咪达唑仑作为 ERCP 术前清醒镇静用药更为有效安全。

【关键词】 羟考酮; 咪达唑仑; 内镜逆行胰胆管造影术; 清醒镇静

【中图分类号】 R 971+2 **【文献标识码】** A

Efficacy of oxycodone combined with midazolam as medication for ERCP under awake sedation

LI Yingying, FENG Chenxi, FENG Anqiang

Department of Gastroenterology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou Central Hospital Affiliated to Southeast University, Xuzhou 221009, Jiangsu Province, China

Corresponding author: FENG Anqiang, Email: international911@163.com

【Abstract】Objective To explore the efficacy and safety of oxycodone and midazolam for endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) under awake sedation. **Methods** Patients scheduled for elective ERCP in the department of gastroenterology of Xuzhou Central Hospital from January 2021 to December 2022 were prospectively recruited and randomly divided into the control group (pethidine combined with diazepam) and the experimental group (oxycodone combined with midazolam). Visual Analogue Scale (VAS) score, Ramsay Sedation Scale (RSS) score, heart rate (HR), respiratory rate (RR), blood oxygen saturation (SpO₂), mean arterial pressure

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202502004

基金项目: 江苏省自然科学基金青年基金项目 (BK20210081); 江苏省十四五医学重点学科经费资助项目 (ZDXK202237)
通信作者: 封安强, 副主任医师, Email: international911@163.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

(MAP) and postoperative C-reactive protein and blood amylase levels were observed and compared between the two groups of patients before the procedure (T0), at the time of entry (T1), at the time of the opening of the endoscope into the duodenal papilla (T2), at the time of exit (T3). Additionally, incidence of adverse events, patient and endoscopist satisfaction were compared between the two groups. **Results** A total of 60 patients were included, 30 in each group. The difference in the trends of VAS and RSS scores over time between the two groups was statistically significant ($P_{\text{time} \times \text{treatment}} < 0.05$). Compared to the control group, the experimental group had lower VAS scores and higher RSS scores at T1, T2 and T3 ($P < 0.05$). The differences in SpO_2 and MAP changes over time between the two groups were statistically significant ($P_{\text{time} \times \text{treatment}} < 0.05$), with higher values observed in the experimental group at T1-T3 ($P < 0.05$). The incidence of pain, coughing and agitation in the experimental group was lower during the procedure ($P < 0.05$). Both endoscopist and patient satisfaction were significantly higher in the experimental group ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with pethidine combined with diazepam, oxycodone combined with midazolam as a preoperative medication for awake sedation in ERCP treatment is more effective and safer.

【Keywords】 Oxycodone; Midazolam; Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; Awake sedation

内镜逆行胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangio pancreatography, ERCP) 是内镜下治疗胆系结石的重要手段^[1]。与外科手术相比, ERCP 具有创伤小、时间短、患者术后恢复较快等优势, 但因其是消化内镜中难度系数最大、风险最高的操作, 故合理使用镇痛镇静药物尤为重要^[2-3]。哌替啶联合地西洋是 ERCP 术前常用的清醒镇静用药方案^[4], 但长期观察发现部分患者术中镇静镇痛效果不理想, 高龄患者甚至出现呼吸抑制、低氧血症等不良事件, 不仅增加患者的痛苦, 而且影响 ERCP 的顺利进行。因此, 选择更为合适的 ERCP 镇静镇痛方案成为亟待解决的临床问题。ERCP 操作过程造成的创伤以内脏痛为主^[5], 羟考酮能同时激动 μ 受体和 κ 受体, 对内脏痛更具优势^[6]。咪达唑仑具有快速起效和短效持续的特性, 既往多项临床研究^[7-9] 表明咪达唑仑作为内镜诊疗操作的术前用药安全有效。然而, 咪达唑仑联合羟考酮作为清醒镇静方案用于 ERCP 术的安全性和有效性研究尚未见相关报道。本研究采用前瞻性临床试验设计, 对比分析羟考酮联合咪达唑仑与哌替啶联合地西洋在 ERCP 操作过程中的镇痛镇静效果、不良事件及对相关指标的影响, 评估羟考酮联合咪达唑仑作为 ERCP 术前清醒镇静用药方案的可行性, 为临床选择安全有效的 ERCP 术前清醒镇静用药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 1 月—2022 年 12 月我院消化内科择期行 ERCP 治疗的胆石症患者为研究对象。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②符合 ERCP 手术指征; ③美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 分级 I~III 级, 病情稳定, 能耐受手术。排除标准: ①对研究药物存在过敏或禁忌; ②孕妇或者哺乳期女性; ③合并精神疾病或认知障碍, 无法配合手术或评估的患者; ④行紧急 ERCP 的患者; ⑤近期曾使用影响镇痛镇静效果药物的患者。

本研究为前瞻性随机对照试验, 研究开展前制定了详细临床试验标准操作以及统计分析计划, 并在研究过程中严格执行。本研究通过徐州市中心医院生物研究伦理审查委员会的审查和批准 (伦理批准件编号: XZXY-LK-20201221-0158), 全部纳入患者均签署知情同意书。

1.2 随机分组

使用 R 4.2.3 软件中的随机数生成函数, 根据受试者的样本量, 生成一个包含所有受试者编号的随机数字序列, 将受试者分别分配至试验组和对照组。在随机分组过程中, 为了防止选择偏倚, 采用中心化随机分组系统并结合分配隐藏措施。

1.3 术前准备与用药

试验药品：盐酸哌替啶注射液（青海制药有限公司，规格：1 mL : 50 mg，批号：220402）、地西泮注射液（安阳九州药业有限公司，规格：2 mL : 10 mg，批号：2112011）、盐酸羟考酮注射液（东北制药集团沈阳第一制药有限公司，规格：1 mL : 10 mg、批号：2201025）、咪达唑仑注射液 [江苏九旭药业有限公司，规格：3 mL : 15 mg，批号：TMD21B08(6)2025.01]。

结合以往研究^[10-12]和预试验情况，研究中选择羟考酮注射液 $0.08 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 咪达唑仑注射液 $0.03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的给药剂量。患者取俯卧位，头偏向右侧，ERCP 术前 5 min，对照组给予盐酸哌替啶注射液 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 地西泮注射液 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静注，试验组给予盐酸羟考酮注射液 $0.08 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 咪达唑仑注射液 $0.03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静注。

1.3 结局指标

1.3.1 主要结局指标

观察对比 2 组手术前 (T0)、进镜时 (T1)、镜入十二指肠乳头开口时 (T2)、出镜时 (T3) 的心率 (heart rate, HR)、呼吸频率 (respiratory rate, RR)、血氧饱和度 (blood oxygen saturation, SpO_2)、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、Ramsay 镇静量表 (Ramsay Sedation Scale, RSS) 评分、视觉模拟疼痛评分量表 (Visual Analogue Scale, VAS) 评分。

1.3.2 次要结局指标

2 组患者术中痛感、躁动、呛咳、术后胰腺炎 (post-ERCP pancreatitis, PEP) 等不良事件发生率。

1.3.3 探索性结局指标

评价内镜操作医师和患者对手术效果的满意度^[10]。患者满意度是根据其是否记得术中情况，进镜、退镜、疼痛、恶心等不适感觉和耐受程度，是否愿意再次接受内镜诊疗进行问卷调查，共 7 项问题，每题满分 6 分，计算 7 题的平均分。医师满意度是对镇静效果和手术中断次数进行评分，每项满分 6 分，计算 2 项平均分。

术后 4 h 采集 2 组患者静脉血 5 mL，离心得到血清，4 ℃ 保存备用。使用日立 7100 全自动生化分析仪检测血清 C 反应蛋白与血淀粉酶水平，C 反应蛋白检测采用免疫比浊法（试剂盒：苏州德沃生物技术有限公司，批号：20162401466）；

血淀粉酶检测采用酶偶联法（试剂盒：优博森生物技术有限公司，批号：YBS-100339）。

1.4 统计学分析

所有数据均采用 R 4.2.3 软件进行统计学分析。计量资料通过 Shapiro-Wilk 检验是否服从正态分布。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 *t* 检验；不服从正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。2 组各项指标在 4 个时间点的比较利用两因素重复测量方差分析 (two-way repeated measures, ANOVA)，Mauchly's 球形检验用于评估方差齐性，若球形检验 $P < 0.05$ ，则采用 Greenhouse-Geisser 方法校正自由度。采用 Firth 惩罚似然法进行 Logistic 回归分析评估干预措施与不良事件发生的关联。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者的基线资料比较

共纳入 60 例患者，每组 30 例。2 组患者除术前心率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，其他如性别、年龄、身体质量指数、疾病史、ASA 分级、术前生命体征、RSS 评分、VAS 评分及手术时间等特征差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。见表 1。

2.2 2组患者各时间点镇痛镇静效果比较

RSS 评分和 VAS 评分均未通过球形检验 ($P < 0.001$)，因此使用 Greenhouse-Geisser 方法校正后的两因素重复测量方差分析。结果不同镇静方法与时间点之间的交互作用对 RSS 评分 ($F=15.363$, $P < 0.001$) 和 VAS 评分 ($F=119.196$, $P < 0.001$) 均有统计学意义，见表 2。在校正年龄、性别、身体质量指数、吸烟史及饮酒史后，结果依然稳健 (RSS 评分: $F=14.953$, $P < 0.001$; VAS 评分: $F=131.439$, $P < 0.001$)。

进一步比较 2 组患者各时间点的评分，试验组患者在 T1、T2、T3 时的 RSS 评分均高于对照组，而 VAS 评分均低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见图 1。

2.3 2组患者各时间点生命体征比较

在 4 项生命体征指标中，仅 MAP 通过了球形检验 ($P > 0.05$)，重复测量方法分析结果显示，

不同镇静方法与时间点之间的交互作用对 SpO₂ ($F=19.584, P < 0.001$) 和 MAP ($F=50.923, P < 0.001$) 有统计学意义, 而对 RR 和 HR 的影响无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。在校正了年龄、性别、身体质量指数、吸烟史和饮酒史后, 结果与校正前一致 (SpO₂: $F=19.104, P < 0.001$; MAP: $F=46.312, P < 0.001$)。试验组患者 SpO₂ 和 MAP 在术中可以维持在较高水平, 而对照组则呈现下降趋势, 在 T1~T3 时间点, 2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2。

2.4 2组患者术中和术后不良事件发生情况比较

试验组术中不良事件发生率显著低于对照

组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 4)。试验组患者 PEP 发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 4)。

为控制年龄、性别和身体质量指数对结果的潜在影响, 采用 Firth 惩罚似然法进行 Logistic 回归分析评估干预措施与不良事件发生的关联。结果羟考酮联合咪达唑仑可以降低痛感 [OR=0.09, 95%CI (0.01, 0.47), $P < 0.05$]、躁动 [OR=0.14, 95%CI (0.01, 0.67), $P < 0.05$]、呛咳 [OR=0.21, 95%CI (0.04, 0.87), $P < 0.05$] 或以上任意一种不良反应 [OR=0.11, 95%CI (0.02, 0.42), $P < 0.05$] 的发生率 (表 5)。

表1 2组患者基线资料比较[n (%), $\bar{x} \pm s, M (P_{25}, P_{75})$, n=30]

Table 1. Comparison of baseline characteristics between two groups [n (%), $\bar{x} \pm s, M (P_{25}, P_{75})$, n=30]

指标	试验组	对照组	$t/\chi^2/W$	P
男性比例	14 (46.7)	13 (43.3)	0.067	0.795
年龄 (岁) ^a	64.50 (59.00, 68.75)	67.50 (62.00, 71.00)	547.000	0.151
身体质量指数 (kg · m ⁻²)	23.76 ± 1.78	23.12 ± 1.93	1.301	0.197
吸烟史 ^b	0 (0.0)	2 (6.7)	—	0.492
饮酒史	1 (3.3)	2 (6.7)	0.351	0.554
胃病史 ^b	0 (0.0)	1 (3.3)	—	1.000
心血管疾病史 ^b	1 (3.3)	1 (3.3)	—	1.000
疼痛史 ^b	0 (0.0)	2 (6.7)	—	0.492
ASA分级			0.601	0.438
I 级	16 (53.3)	13 (43.3)		
II 级	14 (46.7)	17 (56.7)		
术前HR (次/分)	85.63 ± 2.33	84.00 ± 1.86	3.005	0.004
术前RR (次/分)	16.20 ± 1.75	16.33 ± 2.11	-0.267	0.791
术前SpO ₂ (%)	98.10 ± 1.83	97.87 ± 1.38	0.558	0.579
术前MAP (mmHg)	102.93 ± 1.82	102.23 ± 1.94	1.441	0.155
术前RSS评分	4.81 ± 0.37	4.86 ± 0.29	-0.669	0.506
术前VAS评分	1.54 ± 0.18	1.54 ± 0.19	<0.001	1.000
手术时间 (min)	30.64 ± 5.17	31.78 ± 5.67	-0.814	0.419

注: ^a不满足正态性检验, 以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用Mann-Whitney U 检验进行比较; ^b存在格子数理论频数小于1, 利用Fisher确切概率法进行比较。

表2 2组患者各时间点镇痛镇静效果比较 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 2. Comparison of sedation effects between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s, n=30$)

指标	试验组	对照组	重复测量方差分析		
			时间效应	组别效应	交互效应
RSS评分					
T0	4.81 ± 0.37	4.86 ± 0.29	$F=252.05$	$F=57.17$	$F=15.363$
T1	3.94 ± 0.36 ^b	3.13 ± 0.67	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$
T2	3.64 ± 0.30 ^b	3.14 ± 0.31	偏 $\eta^2=0.813$	偏 $\eta^2=0.496$	偏 $\eta^2=0.202$
T3	3.38 ± 0.26 ^a	3.16 ± 0.27			
VAS评分					
T0	1.54 ± 0.18	1.54 ± 0.19	$F=216.79$	$F=531.94$	$F=119.196$
T1	0.37 ± 0.22 ^b	1.30 ± 0.27	$P<0.001$	$P<0.001$	$P<0.001$
T2	0.37 ± 0.20 ^b	1.20 ± 0.22	偏 $\eta^2=0.789$	偏 $\eta^2=0.902$	偏 $\eta^2=0.593$
T3	0.27 ± 0.20 ^b	1.19 ± 0.23			

注: 与该时间点对照组比较, ^a $P<0.01$, ^b $P<0.001$ 。

2.5 2组患者术后C反应蛋白、血淀粉酶水平比较

2组患者 ERCP 术后 C 反应蛋白水平与血淀粉酶水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 6。

2.6 2组患者和内镜医师的满意度比较

试验组患者和内镜医师对 ERCP 过程的满意评分均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 7。

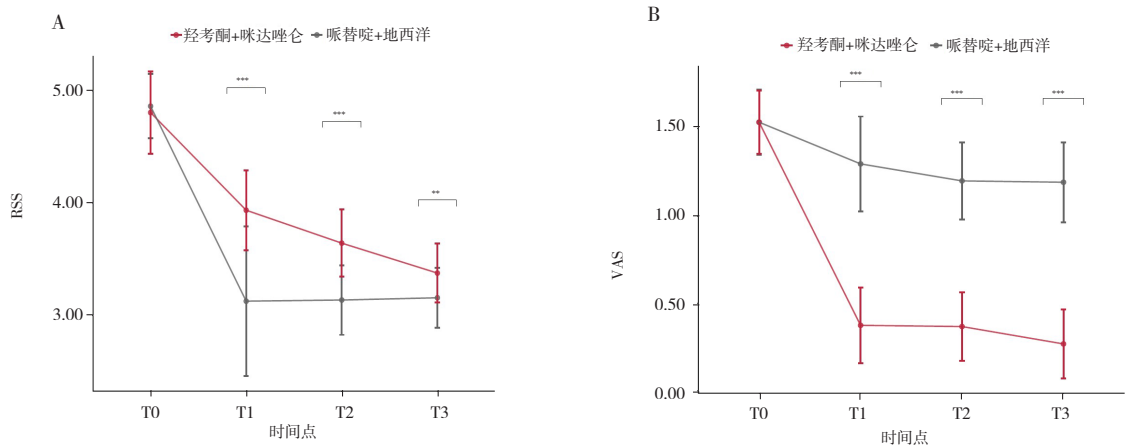


图1 2组患者各时间点RSS评分以及VAS评分随时间变化趋势

Figure 1. Changes in RSS and VAS scores at different time points between two groups

注: A. RSS评分; B. VAS评分; 该时间点2组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

表3 2组患者各时间点生命体征比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

Table 3. Comparison of vital signs between the two groups at different time points ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

指标	试验组	对照组	重复测量方差分析		
			时间效应	组别效应	交互效应
SpO ₂ (%)					
T0	98.10 ± 1.83	97.87 ± 1.38	<i>F</i> =38.592	<i>F</i> =90.609	<i>F</i> =19.584
T1	98.43 ± 1.33 ^c	96.90 ± 1.83	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001
T2	98.00 ± 1.44 ^c	95.03 ± 1.69	偏η ² =0.400	偏η ² =0.610	偏η ² =0.191
T3	97.33 ± 1.84 ^c	93.80 ± 1.63			
MAP (mmHg)					
T0	102.93 ± 1.82	102.23 ± 1.94	<i>F</i> =174.491	<i>F</i> =183.789	<i>F</i> =50.923
T1	102.23 ± 1.76 ^a	101.27 ± 1.60	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001
T2	101.90 ± 1.75 ^c	96.43 ± 2.56	偏η ² =0.751	偏η ² =0.760	偏η ² =0.472
T3	99.70 ± 2.90 ^c	91.40 ± 2.33			
HR (次/分)					
T0	85.63 ± 2.33 ^b	84.00 ± 1.86	<i>F</i> =134.83	<i>F</i> =22.12	<i>F</i> =0.241
T1	87.27 ± 3.81	86.10 ± 2.04	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> <0.001	<i>P</i> =0.841
T2	81.80 ± 1.21 ^a	80.67 ± 2.23	偏η ² =0.699	偏η ² =0.276	偏η ² =0.008
T3	81.10 ± 1.54	80.13 ± 2.60			
RR (次/分)					
T0	16.20 ± 1.75	16.33 ± 2.11	<i>F</i> =4.04	<i>F</i> =1.13	<i>F</i> =1.458
T1	16.23 ± 1.59	16.83 ± 2.00	<i>P</i> =0.010	<i>P</i> =0.293	<i>P</i> =0.232
T2	16.53 ± 1.20	17.17 ± 2.04	偏η ² =0.065	偏η ² =0.019	偏η ² =0.016
T3	16.33 ± 1.42	16.40 ± 2.24			

注: 与该时间点对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.001$ 。

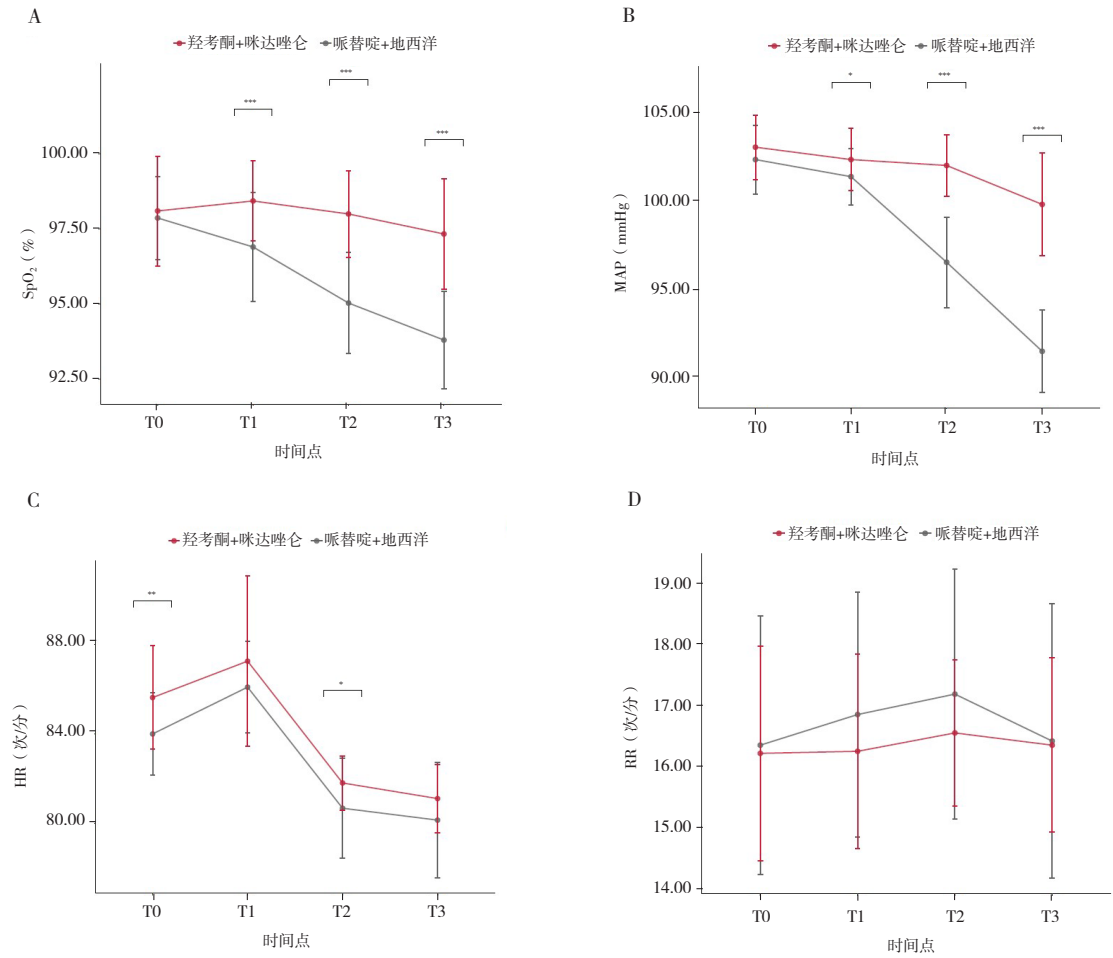


图2 两组患者各时间点生命体征趋势

Figure 2 .Changes in vital signs at different time points between the two groups

注：A. SpO₂； B. MAP； C. HR； D. RR； 该时间点2组比较，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001。

表4 2组患者术中和术后不良事件发生情况比较[n（%），n=30]

Table 4. Comparison of intraoperative and postoperative adverse events between the two groups [n（%），n=30]

不良反应	试验组	对照组	χ^2	P
痛感	1（3.3）	10（33.3）	9.017	0.003
躁动	1（3.3）	9（30.0）	7.680	0.006
呛咳	2（6.7）	9（30.0）	5.455	0.020
PEP	1（3.3）	2（6.7）	0.351	0.554
以上任意一种不良反应	2（6.7）	14（46.7）	12.273	<0.001

表5 干预措施影响不良事件发生的Firth惩罚似然法Logistic回归分析

Table 5. Firth penalized likelihood Logistic regression analysis of the impact of intervention measures on the occurrence of adverse events

不良反应	β	标准误	OR	95%CI	P
痛感	-2.42	0.91	0.09	（0.01，0.47）	0.003
躁动	-2.00	0.86	0.14	（0.01，0.67）	0.012
呛咳	-1.58	0.76	0.21	（0.04，0.87）	0.031
PEP	0.12	1.07	1.12	（0.08，20.63）	0.928
以上任意一种不良反应	-2.25	0.75	0.11	（0.02，0.42）	0.001

表6 2组患者术后C反应蛋白、血淀粉酶水平比较
($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

Table 6. Comparison of postoperative C-reactive protein and serum amylase between two groups
($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

指标	试验组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
C反应蛋白 ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	8.96 ± 0.83	9.16 ± 1.21	-0.763	0.449
血淀粉酶 ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	178.29 ± 7.43	175.31 ± 7.55	1.540	0.129

表7 2组患者和内镜医师的满意度比较
($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

Table 7. Comparison of satisfaction levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=30$)

满意度评分	试验组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
患者	4.9 ± 0.9	3.1 ± 0.7	8.194	<0.001
内镜医师	5.1 ± 1.1	3.5 ± 0.6	7.184	<0.001

3 讨论

清醒镇静下 ERCP 术中患者可以对外界刺激有应答,能够配合内镜医师的指令保持特殊体位,患者有自主呼吸,安全系数高,更适合有心脑血管基础疾病的老年患者^[14]。哌替啶联合地西洋是我院 ERCP 清醒镇静用药方案,为了降低部分高龄患者呼吸抑制、低氧血症等不良事件的发生,平衡镇静效果与安全性,是当前亟待解决的重要临床问题。

羟考酮的药理特性包括:通过激活 κ 受体抑制内脏痛信号传导,降低器官牵张敏感性;通过激动脊髓背角的阿片受体,抑制内脏痛信号向大脑传递;通过作用于大脑的痛觉调节中枢,降低内脏痛的情绪反应,可以起到较好镇静作用,减少恶心呕吐发生率^[15]。一项关于羟考酮在小儿无痛胃肠镜诊疗中应用效果的研究^[16]发现,羟考酮可以起到很好的麻醉效果,并能减少其他麻醉药品的使用,进而减少不良反应的发生。本研究显示,试验组患者术中 T1~T3 时间点的 VAS 评分低于对照组, RSS 评分和 SpO_2 和 MAP 均高于对照组,提示羟考酮联合咪达唑仑作可以达到良好镇痛镇静效果,同时对呼吸循环影响更小。这可能与羟考酮脂溶性小,透过血脑屏障少,因而降低了 μ 受体激活引起的并发症发生率。与哌替啶联合地西洋相比,羟考酮联合咪达唑仑具有更高的安全性和有效性,

更适合有心肺基础疾病的老年患者;受试者术中呛咳反应明显减少,术中配合度更高,这可能与羟考酮具有镇咳作用有关^[17]。

对于接受 ERCP 治疗的胆胰疾病患者,尤其是阻塞性黄疸患者,由于胆道压力增高,胆汁逆流入血,再加上肠道内胆盐缺乏造成肠道内毒素增加,往往合并全身炎症反应^[18]。研究^[19]表明,羟考酮联合丙泊酚对行 ERCP 治疗的老年患者可以缓解围手术期免疫功能紊乱及炎性刺激。本研究中试验组术后 C 反应蛋白水平较对照组有所降低,但差异无统计学意义,提示其潜在抗炎作用尚需大样本研究予以验证。Hemlata 等^[20]研究发现羟考酮会引起十二指肠乳头括约肌痉挛,导致术后血淀粉酶水平升高,但本研究中 2 组术后血淀粉酶水平和 PEP 发生率无显著差异。这一结果差异可能与本研究常规实施乳头括约肌切开术有关,该操作有效规避了羟考酮潜在的括约肌痉挛风险。

咪达唑仑是苯二氮䓬类药物,具有起效迅速、作用时间短、对呼吸循环系统的抑制作用较轻,临床安全性较高^[21]。吕文斐等^[22]研究表明咪达唑仑联合羟考酮用于肝硬化患者内镜下硬化剂治疗中,患者围手术期体动少,呼吸抑制轻,术中丙泊酚追加量少。本研究对比两种清醒镇静方案下行 ERCP 患者术中和术后不良事件的发生率,结果显示试验组患者术中躁动、呛咳和呼吸抑制发生率显著低于对照组。分析两药联合使用的优势为咪达唑仑具有快速起效和短效持续的特性,剂量可控,具有镇静和抗焦虑作用,与羟考酮联合使用后可以进一步降低内脏痛的情绪反应,并可以减少手术应激反应。崔芝红等^[23]研究表明咪达唑仑与阿片类药物联合使用时,会增加呼吸抑制的风险,但本研究采用小剂量咪达唑仑联合羟考酮作为 ERCP 术前用药并没有发现呼吸抑制发生率增加的现象,这可能是羟考酮不仅有镇痛作用还有一定镇静作用,羟考酮和咪达唑仑联合使用时,可以减少咪达唑仑的使用量,降低了咪达唑仑对呼吸抑制的影响,表明咪达唑仑的呼吸抑制作用呈剂量依赖性。通过对比 2 组患者和操作人员对手术满意度,试验组的满意度高于对照组。

本研究存在以下局限性:①本研究为单中心试验,样本量相对较少且来源较为单一,可能

导致研究结果在一定程度上无法全面反映不同地区、不同医疗环境下各类患者群体在接受 ERCP 治疗且采用羟考酮联合咪达唑仑清醒镇静方案时的真实情况,限制了研究结论的普适性和广泛适用性;②研究中难以完全避免病例选择偏倚,可能某些特定类型的患者被优先纳入或排除,从而影响研究结果的客观性和准确性;③在研究过程中未充分深入分析药物剂量的个体差异对治疗效果及安全性的影响,今后的研究中将根据个体情况精准调整药物剂量以达到最佳的镇静效果并最大程度降低风险。

综上所述,本研究结果显示,羟考酮联合小剂量咪达唑仑作为清醒镇痛方案可避免过度镇静,提高安全系数,不仅可以为患者提供更舒适诊疗体验,而且患者耐受性更好,能更好地配合内镜医师顺利完成手术。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 周永婕, 苗龙, 王海平, 等. 内镜逆行胰胆管造影术后急性胆管炎的危险因素研究及其列线图构建 [J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(5): 385–390. [Zhou YJ, Miao L, Wang HP, et al. Risk factors of acute cholangitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and construction of the nomogram[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2023, 40(5): 385–390.] DOI: [10.3760/cma.j.cn321463-20221227-00700](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321463-20221227-00700).
- Chen M, Sun Y, Li X, et al. Effectiveness of single loading dose of dexmedetomidine combined with propofol for deep sedation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in elderly patients: a prospective randomized study[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 85. DOI: [10.1186/s12871-022-01630-8](https://doi.org/10.1186/s12871-022-01630-8).
- Tan DD, Gu J, Li J, et al. The effective doses of remimazolam besylate in the procedural sedation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Ibrain, 2022, 9(3): 290–297. DOI: [10.1002/ibra.12072](https://doi.org/10.1002/ibra.12072).
- Ding B, Wang J, Wei X, et al. Efficacy and safety of ERCP in patients with situs inversus totalis: multicenter case series and literature review[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 497. DOI: [10.1186/s12876-022-02593-3](https://doi.org/10.1186/s12876-022-02593-3).
- Zhang CC, Ganion N, Knebel P, et al. Sedation-related complications during anesthesiologist-administered sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective study[J]. BMC Anesthesiol, 2020, 20(1): 131. DOI: [10.1186/s12871-020-01048-0](https://doi.org/10.1186/s12871-020-01048-0).
- Niu L, Chen L, Luo Y, et al. Oxycodone versus morphine for analgesia after laparoscopic endometriosis resection[J]. BMC Anesthesiol, 2021, 21(1): 194. DOI: [10.1186/s12871-021-01417-3](https://doi.org/10.1186/s12871-021-01417-3).
- Saito H, Kadono Y, Shono T, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for bile duct stones in patients with a performance status score of 3 or 4[J]. World J Gastrointest Endosc, 2022, 14(4): 215–225. DOI: [10.4253/wjge.v14.i4.215](https://doi.org/10.4253/wjge.v14.i4.215).
- Lyu LL, Zhang MM. Up-to-date literature review and issues of sedation during digestive endoscopy[J]. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2023, 18(3): 418–435. DOI: [10.5114/wiitm.2023.127854](https://doi.org/10.5114/wiitm.2023.127854).
- Forbes N, Chau M, Koury HF, et al. Development and validation of a patient-reported scale for tolerability of endoscopic procedures using conscious sedation[J]. Gastrointest Endosc, 2021, 94(1): 103–110. DOI: [10.1016/j.gie.2020.12.038](https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.12.038).
- 张李娜, 熊霞佩, 李萍, 等. 右美托咪定或咪达唑仑复合羟考酮用于经支气管镜超声引导针吸活检术的麻醉效果比较 [J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(3): 262–265. [Zhang LN, Xiong XP, Li P, et al. Comparison of anesthetic effects between dexmedetomidine or midazolam combined with oxycodone in the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration[J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2020, 36(3): 262–265.] DOI: [10.12089/jca.2020.03.011](https://doi.org/10.12089/jca.2020.03.011).
- 赵婉莹, 杨晓春, 谢咏秋, 等. 羟考酮与舒芬太尼联合咪达唑仑在无痛结肠镜检查中的应用比较 [J]. 中国内镜杂志, 2020, 26(8): 37–43. [Zhao WY, Yang XC, Xie YQ, et al. Comparison of the application of midazolam plus oxycodone versus midazolam plus sufentanil in painless colonoscopy[J]. Chinese Journal of Endoscopy, 2020, 26(8): 37–43.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-1989.2020.08.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-1989.2020.08.007).
- Quan Z, Luo C, Chi P, et al. Analgesic effects of oxycodone relative to those of sufentanil, in the presence of midazolam, during endoscopic injection sclerotherapy for patients with cirrhosis and esophageal varices[J]. Anesth Analg, 2018, 127(2): 382–386. DOI: [10.1213/ANE.0000000000003305](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003305).
- Chow SC, Shao J, Wang H, et al. Sample size calculations in clinical research, 3rd eds[M]. New York: Chapman and Hall/CRC, 2017: 93–124. DOI: [10.1201/9781315183084](https://doi.org/10.1201/9781315183084).
- Shi R, Bai Y, Liu Z R, et al. Treatment of choledocholithiasis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography in an elderly patient with complete situs inversus viscerum[J]. Asian J Surg, 2021, 44(8): 1112–1113. DOI: [10.1016/j.asjsur.2021.05.039](https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2021.05.039).
- Liu J, Liu X, Peng L P, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine in propofol-based sedation for ERCP procedures: a prospective, randomized, double-blinded, controlled trial[J]. Gastrointest Endosc, 2020, 92(2): 293–300. DOI: [10.1016/j.gie.2020.02.050](https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.02.050).
- 周肖燕, 韩瑛, 吴硕雄. 羟考酮在小儿无痛胃肠镜诊疗中的应用效果及不良反应 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17(11): 55–57, 61. [Zhou XY, Han Y, Wu SX. Application effect and adverse reactions of oxycodone in the diagnosis and treatment of painless gastrointestinal endoscopy in children[J]. Chinese

- Pharmacoeconomics, 2022, 17(11): 55–57, 61.] DOI: [10.12010/j.issn.1673-5846.2022.11.011](https://doi.org/10.12010/j.issn.1673-5846.2022.11.011).
 - 17 Chen HY, Wang ZN, Zhang WY, et al. Advances in the clinical application of oxycodone in the perioperative period[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(16): 5156–5164. DOI: [10.12998/wjcc.v10.i16.5156](https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i16.5156).
 - 18 Meng D, Zhang X, Yu P, et al. Analysis of influence factors of pharmacodynamics of propofol with target-controlled infusion during anesthetic recovery period[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2021, 59(2): 109–115. DOI: [10.5414/CP203742](https://doi.org/10.5414/CP203742).
 - 19 郝海泉, 李慧, 邓红欣, 等. 盐酸羟考酮联合丙泊酚对老年患者内镜下逆行胰胆管造影术的麻醉相关指标、IL-10、IL-13 等因子水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(15): 3695–3698. [Hao HQ, Li H, Deng HX, et al. Effects of oxycodone hydrochloride combined with propofol on anesthesia-related indicators, IL-10, IL-13, and other factor levels in elderly patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2023, 43(15): 3695–3698.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2023.15.034](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2023.15.034).
 - 20 Hemlata DR, Verma DR, Siddqui DA, et al. Effects of fentanyl and lignocaine on propofol injection pain: a randomized, placebo[J]. IJCAR, 2021, 10(2): 23753–23758. https://www.researchgate.net/publication/350105288_EFFECTS_OF_FENTANYL_AND_LIGNOCAINE_ON_PROPOFOL_INJECTION_PAIN_A_RANDOMIZED_PLACEBO.
 - 21 Conway A, Chang K, Mafeld S, et al. Midazolam for sedation before procedures in adults and children: a systematic review update[J]. Syst Rev, 2021, 10(1): 69. DOI: [10.1186/s13643-021-01617-5](https://doi.org/10.1186/s13643-021-01617-5).
 - 22 吕文斐, 权哲峰, 贺海丽, 等. 不同剂量羟考酮联合咪达唑仑用于肝硬化患者内镜下硬化剂治疗术的比较 [J]. 临床麻醉杂志, 2021, 37(6): 635–637. DOI: [10.12089/jca.2021.06.017](https://doi.org/10.12089/jca.2021.06.017).
 - 23 崔芝红, 朱贤林. 瑞马唑仑与咪达唑仑对髋关节骨折围术期患者血流动力学及镇静的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(21): 64–68. [Cui ZH, Zhu XL. Effects of remazolam and midazolam on hemodynamics and sedation in patients with hip fracture in perioperative period[J]. Journal of Clinical Medicine and Practice, 2023, 27(21): 64–68.] DOI: [10.7619/jcmp.20231521](https://doi.org/10.7619/jcmp.20231521).
- 收稿日期: 2025 年 02 月 05 日 修回日期: 2025 年 06 月 06 日
 本文编辑: 冼静怡 杨 燕