

# 丙泊酚靶控输注准确性的研究进展

陈广民, 郭雷, 李恩有\* (哈尔滨医科大学附属第一医院麻醉科, 哈尔滨 150000)

**摘要:** 靶控输注(target-controlled infusion, TCI)是一种计算机控制的药物输注技术,是根据药动学参数计算维持靶浓度的药物输注速度。丙泊酚 TCI 广泛用于临床麻醉,可对绝大多数患者进行较为准确的麻醉,但有些情况下 TCI 系统并不能精准预测实际血药浓度,进而影响医师对实际药物浓度的判断,对患者产生不良影响。结合近年文献,本文就影响丙泊酚 TCI 准确性的因素做一综合阐述。从药动学模型的选择、个体间药动学的差异和围术期病理生理改变 3 个方面阐述影响丙泊酚 TCI 准确性的因素,以提醒麻醉医师关注特定情况下患者丙泊酚药动学的差异,警惕因 TCI 给药偏差所带来的不良反应,根据相关监测指标调整丙泊酚用药浓度和用药方案。

**关键词:** 丙泊酚; 药动学; 靶控输注; 准确性; 执行误差

中图分类号: R94 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)19-2428-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.19.023

引用本文: 陈广民, 郭雷, 李恩有. 丙泊酚靶控输注准确性的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2428-2432.

## Research Progress of the Accuracy of Propofol Target-controlled Infusion

CHEN Guangmin, GUO Lei, LI Enyou\* (*Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China*)

**ABSTRACT:** Target-controlled infusion(TCI) is a computer-controlled drug infusion technique that calculates the rate of drug infusion to maintain target concentration based on pharmacokinetic parameters. Propofol TCI is widely used in clinical anesthesia, and can perform relatively accurate anesthesia for majority patients. However, in some cases, the TCI system can't accurately predict the actual plasma concentration, which in turn affects the doctor's judgment on the actual plasma concentration. The effects of propofol TCI accuracy on the choice of pharmacokinetic model, the difference of inter-individual pharmacokinetics and the change of perioperative pathophysiological state are noted to remind anesthesiologists to the difference in the pharmacokinetics of propofol in these situations. The anesthesiologist should be alert to the adverse reactions caused by the deviation of TCI administration, and adjust the target concentration and medication regimen according to other monitoring indicators.

**KEYWORDS:** propofol; pharmacokinetic; target-controlled infusion; accuracy; performance error

丙泊酚是临床中广泛使用的静脉麻醉药之一,因其起效快、分布迅速和清除率高,非常适用于全身麻醉的诱导和维持<sup>[1]</sup>。靶控输注(target-controlled infusion, TCI)是一种计算机控制的药物输注技术,旨在达到预设的血浆或效应室靶浓度,是根据多室药动学模型计算达到和维持靶浓度时的药物输注速度。在临床实践中,TCI 技术常常用于丙泊酚的输注<sup>[2]</sup>。Marsh, Schnider 等<sup>[3-5]</sup>首先对丙泊酚的药动学特点进行了深入研究,与计算机相结合后使丙泊酚 TCI 技术得以在临床中广泛应用。但是随着应用的深入,近年来研究发现丙泊酚 TCI 在很多情况下并不能十分准确地预测血药浓度,进而导致了不合理的麻醉深度<sup>[6-10]</sup>。本文系统地阐述了丙泊酚 TCI 预测血药浓度时可能出现严重偏差的情况,以提醒麻醉医师在面对所述情

况时,应警惕 TCI 预测浓度偏差所带来的不良反应,此时应更密切关注患者丙泊酚药效学监测指标(如呼吸、心率、血压、脑电双频指数、神经反射等),结合实际情况调整用药剂量和用药方案。

为了评估 TCI 系统在预测靶浓度时的准确性,常用执行误差来描述,即所测实际血药浓度和预测血药浓度的差别占预测血药浓度的百分比 $[(\text{实际浓度}-\text{预测浓度})/(\text{预测浓度} \times 100\%)]^{[6]}$ 。TCI 时执行误差主要取决于患者的药动学特征与系统所采用的群体药动学模型参数间的符合程度,两者差异越大,实际血药浓度与预测血药浓度的偏差越大,执行误差的绝对值就越大<sup>[3,7,11]</sup>。因此,本文将从 TCI 系统药动学模型选择、个体间丙泊酚药动学差异和围术期病理生理状态改变 3 个方面阐述 TCI 时准确性的影响因素。

作者简介: 陈广民,男,硕士生 Tel: 18845634413 E-mail: 448652327@qq.com  
Tel: 13945109928 E-mail: enyouli@sina.com

\*通信作者: 李恩有,男,博士,主任医师,博导

## 1 药动学模型选择

在丙泊酚的药动学研究中,常采用二室模型和三室模型来描述丙泊酚的代谢特点。近年来研究表明,三室模型与丙泊酚的药动学特征更相符。目前丙泊酚三室药动学参数模型有 Tackley、Marsh、Schnider、Shaffer、Cockshott、Cortinez、Gepts、Eleveld 等模型,其中临床上 TCI 常用的丙泊酚药动学模型为 Marsh、Schnider、Schuttler、Eleveld<sup>[11]</sup>。1991 年,Marsh 等<sup>[4]</sup>公布了历史上第一个用于丙泊酚 TCI 的药代模型(Dipriusor<sup>®</sup>-TCI 系统),但其主要的缺点是仅仅把体质量作为系统唯一变量,并未考虑到年龄、性别等因素的影响,高龄、肥胖、极低体质量等非规范患者应用 Marsh 模型进行 TCI 时会产生严重误差和偏倚<sup>[12]</sup>。1998 年,Schnider 等<sup>[5]</sup>把年龄、身高、体质量、去脂体质量作为丙泊酚三室模型的相关变量,继而出现了采用 Schnider 模型的多种商业 TCI 泵如:Smart Pilot View<sup>®</sup>-TCI 系统和 Navigator<sup>®</sup>-TCI 系统。2000 年,Schuttler 等<sup>[13]</sup>对体质量差异较大、不同年龄(儿童和成人)、不同输注速度(单次推注和持续输注)、不同采样位置(动脉和静脉)的患者进行了多中心研究,并发布了将年龄、体质量、性别作为相关变量的 Schuttler 模型。近年,Eleveld 等<sup>[14-15]</sup>通过分别对患者和志愿者进行研究,推出了一种新型通用的丙泊酚三室药动学模型,最终将年龄、矫正胎龄(postmenstrual age, PMA)、体质量、身高、性别和有无合用麻醉药作为模型变量,与 TCI 相结合后表现出更为良好的准确性。Eleveld 模型显示:体质量影响中央室容积、快分布室容积以及代谢清除率;并通过性别、年龄、体质量、身高来计算去脂体质量,去脂体质量决定慢分布室容积及其慢分布清除率;年龄主要影响快分布室容积;合用阿片类药物会影响丙泊酚慢分布室容积和代谢清除率;PMA 和性别同样也影响丙泊酚代谢清除率。

Masui 等<sup>[16]</sup>对常用的 4 种丙泊酚药动学模型(Marsh、Schuttler、Schnider、Upton)预测靶浓度的准确性进行了深入研究,发现单次推注时,与其他 3 种相比,Marsh 模型会一定程度上低估实际血药浓度。短时间 TCI 时,4 种药动学模型的执行误差中位数(median performance error, MDPE)和执行误差的绝对值中位数(median absolute performance error, MDAPE)差别不大,而长时间输注时,Marsh

模型和 Schuttler 模型显著低估实际血药浓度。长时间进行 TCI 时建议选用 Schnider 模型,而避免选用 Marsh 模型和 Schuttler 模型。最近 Van 等<sup>[17]</sup>通过对 Eleved 模型、Marsh 模型、Schnider 模型、Cortinez 模型的准确性进行比较,发现其 MDAPE 分别为 17.3%, 85.0%, 30.5%, 47.9%, 与其他 3 种模型相比, Eleved 模型具有更好的执行准确性。

总之,丙泊酚 TCI 系统所采用的药动学模型极大地影响着输注准确性,选择与患者丙泊酚药动学特征更为相符合的药动学模型会明显减少 TCI 的执行误差。

## 2 个体间药动学差异

### 2.1 体质量

体质量直接影响丙泊酚的清除率和分布室容积。一般情况下,患者体质量越大,其丙泊酚表观分布容积越大,所以目前常见的三室药动学模型都将体质量作为其模型变量<sup>[3-5,15]</sup>。但一些过度肥胖或过瘦的患者丙泊酚初始分布容积并不随实际总体质量的增加而明显增加,根据实际总体质量计算药量,常常会出现药物过量或药量不足等情况<sup>[13,18-19]</sup>。由于 Marsh 模型采用总体质量计算丙泊酚药动学参数,与体质量正常患者相比,极度肥胖患者(体质量指数 $\geq 40.0 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )进行 TCI 时会产生较大的执行误差。而 Schnider 模型利用性别、身高、实际体质量计算出理想体质量,根据理想体质量计算 TCI 时清除率和各室分布容积,在肥胖患者中应用相对精准<sup>[5]</sup>。而对于极瘦患者(体质量指数 $< 18.5 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )进行 TCI 时,Marsh、Schnider、Eleved 模型均不能很准确地预测。这是由于在构建模型时所采集数据的患者中极瘦患者所占比例不足总体数据的 1%,因此即便目前被认为通用的 Eleved 模型也不能很好地预测极端体质量患者的丙泊酚血浆药物浓度<sup>[19]</sup>。对过度肥胖或过瘦患者进行麻醉时推荐使用 Eleved 模型,但依然需要警惕预测偏差所带来的临床不良反应。

### 2.2 年龄因素

不同年龄时期,人体对丙泊酚代谢呈现显著差异<sup>[13,20-21]</sup>。如儿童期是一个多系统成熟的时期,包括体液、肌肉和脂肪比例的变化以及代谢能力的变化。这些变化导致了丙泊酚分布室容积和清除率变化的年龄依赖性,儿童的中央室大,且其清除率高。此外,儿童发育速度的不同也会扩大儿科人群中的药动学差异,进而导致了模型预测

血药浓度的不稳定性<sup>[20]</sup>。与其他几种模型相比,6~13 岁的儿童使用 Schnider、Eleved 模型相对可以达到较好的预测性,但也常常会高估患者血药浓度,与成年人相比儿童使用 TCI 时执行误差偏大<sup>[15]</sup>。随着年龄增长,丙泊酚代谢趋于稳定,而当年龄>60 岁时,丙泊酚清除率随年龄的增长呈线性下降,使用 Marsh 模型进行老年患者 TCI 常常会低估血药浓度,产生较大执行误差<sup>[13]</sup>。当老年患者进行丙泊酚 TCI 麻醉时,虽然使用 Schnider 或 Eleved 模型相对精准,但依然需要注意因衰老伴随的各种不同基础疾病带来的药理学差异,警惕药物过量的可能。

### 2.3 性别因素

Shafer 等<sup>[21]</sup>首次发现,丙泊酚的代谢与性别是相关的,女性患者丙泊酚清除率和外周分布容积均大于男性。这是因为去脂体质量直接影响丙泊酚清除率,而女性的机体脂肪含量普遍高于男性,去脂体质量普遍小于男性,因此女性患者具有比男性更高的丙泊酚清除率。研究显示年龄、身高和体质量相似的患者,为达到相同丙泊酚血药浓度,女性患者的丙泊酚输注速度要比男性快 10%,使用 Marsh 模型预测女性患者血药浓度的准确性比男性患者高,其 MDPE 比为 2% : 40%,这意味着与女性患者相比,男性患者使用 TCI 时相对预测偏差大<sup>[22]</sup>。

### 2.4 种族因素

目前 TCI 泵所使用的各种药理学模型均是基于欧美白种人的药理学参数建立的<sup>[4,7,13-15]</sup>。而不同种族的患者对丙泊酚的代谢是有明显差异的,选择西方人种的药理学模型用于国人丙泊酚的 TCI 麻醉会增加执行误差<sup>[23]</sup>。研究表明,与欧洲人相比,中国患者的丙泊酚中央室容积和清除率更大,而浅外周室和深外周室的清除率和容积较小,不同种族间的患者的分布室容积、白蛋白结合率、肝脏代谢率等也有差异,这些因素均可能造成国人与欧美人药理学参数的差异<sup>[24]</sup>。而基于国人药理学特点的丙泊酚药理学模型有待进一步研究。

## 3 围术期病理生理的改变

### 3.1 基础疾病

丙泊酚的主要代谢部位是肝脏,其清除率与肝血流量直接相关,正常人体内的清除率为 1.6~2.0 L·min<sup>-1</sup>时,丙泊酚在肝内摄取率高达 92%,所以丙泊酚的代谢清除可能受肝药酶的影响不大,但对肝血流量的变化十分敏感<sup>[11]</sup>。对于某些

有基础疾病的患者(如肝脏功能异常、代谢性疾病、肿瘤等患者),由于其丙泊酚代谢及分布与正常人的差异,而影响了这些患者进行 TCI 麻醉时的准确性。如严重甲亢患者心排出量可比正常时高出 2 倍,进而甲亢患者肝血流量会相应增加,研究表明甲亢患者丙泊酚清除率比正常人高 2~3 倍<sup>[25]</sup>。与此同时甲亢患者高心排量、低外周阻力,甲亢患者的丙泊酚中央室容积增加,此外甲亢患者肝药酶活性增强也可能是丙泊酚清除率增加的重要因素<sup>[26]</sup>。甲亢患者在进行丙泊酚 TCI 麻醉时易出现较大的执行误差;肝功能轻度异常的患者丙泊酚代谢无明显影响,而对于重度肝功异常的患者在进行丙泊酚 TCI 时,由于其丙泊酚清除率下降、机体水肿导致分布容积改变,丙泊酚实际预测浓度显著高于预测值,应提前降低 TCI 设定浓度以免药物过量<sup>[10]</sup>;脑肿瘤患者的丙泊酚清除率比正常患者高 40%,TCI 时使用 Schnider 模型的 MDAPE 为 23.4%,而使用 Marsh 模型的 MDAPE 高达 41.4%。这可能由于脑肿瘤患者使用抗癫痫药物、炎症和颅内压升高对脑血流量的不利影响等原因导致其药理学发生改变<sup>[8]</sup>。

### 3.2 失血与补液

在静脉麻醉期间有时会伴有手术相关的大量失血(失血量>1 500 mL),对于大量失血仅进行了常规补液的休克患者,丙泊酚的分布容积和清除率均明显下降,TCI 时丙泊酚实际血浆药物浓度显著高于预测浓度,此时应降低 TCI 设定浓度以免药物过量<sup>[27]</sup>。实验表明,对大量失血患者输注 2 倍失血量的晶体液后,手术结束时靶控浓度设定为 2.0 μmol·L<sup>-1</sup> 的 TCI 系统实际血药浓度仅为 1.0 μmol·L<sup>-1</sup>,这是因为大量丢失的血液中含有较高浓度的丙泊酚,而大量不含丙泊酚的平衡盐溶液稀释了血液中的丙泊酚,此外大量失血和补液导致了丙泊酚分布室容积和代谢率的改变,进一步扩大了 TCI 的预测偏差<sup>[28]</sup>。对于大量失血患者进行丙泊酚 TCI 麻醉时,容易出现较大的预测偏差,应注意补液量对实际丙泊酚血药浓度的影响,根据血流动力学参数、脑电参数等其他监护手段综合判断麻醉深度。

### 3.3 药物间作用

目前认为临床麻醉中一些常用的药物(如舒芬太尼、瑞芬太尼、右美托咪定)对丙泊酚的药物分布代谢过程不会产生影响,但存在药理学上的协

同<sup>[29-30]</sup>。而一些药物(如咪达唑仑、阿芬太尼、血管活性药)会对丙泊酚的药物分布代谢过程产生明显影响,与之合用进行 TCI 时会造成预测偏差。例如,咪达唑仑可使丙泊酚的清除率由  $1.94 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  降至  $1.61 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,快速分布清除率由每分钟  $2.86 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  降至  $1.52 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,慢速分布清除率由  $0.95 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  降至  $0.73 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,咪达唑仑对丙泊酚代谢产生的影响主要在于合用后对于血流动力学的影响,镇静剂量的咪达唑仑  $200 \text{ ng}\cdot\text{min}^{-1}$ ,丙泊酚的血药浓度会升高近 25%<sup>[11]</sup>;肾上腺素使用后丙泊酚血药浓度降至使用前的 41.8%,而使用多巴胺和去甲肾上腺素血药浓度降至使用前的 52.9%和 63%。这与血管活性药物增加心排量有关<sup>[31]</sup>。

### 3.4 低体温

丙泊酚在人体内的主要代谢部位为肝脏,肝血流量和肝酶活性影响着丙泊酚的代谢,其中涉及丙泊酚代谢的酶有 UGT1A8/9、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2B6 等<sup>[32-33]</sup>。动物实验表明,在低温环境下大鼠的 CYP2C9 和 CYP2C19 的活性降低了 67%,这说明低温可能抑制丙泊酚在肝脏中羟基化过程,进而对丙泊酚肝脏代谢造成影响<sup>[34]</sup>。临床试验证明,术中进行低温体外循环期间,丙泊酚血浆药物浓度较降温前增加了约 20%,这可能是由于丙泊酚室间清除减少所致<sup>[31]</sup>。因此术中保温维持体温恒定可能有利于 TCI 的准确执行。

### 3.5 心排量

实验发现心排量与丙泊酚血药浓度之间成反比关系,动物实验证实了输注儿茶酚胺后心输出量增加,引起了动脉丙泊酚浓度显著降低,学者认为心输出量增加时丙泊酚的快分布室容积扩大、室间清除率扩大、肝血流增加,进而导致了丙泊酚血药浓度的下降<sup>[35]</sup>。而麻醉后出现了低血压、低心率的低心排量时,按正常输注速率的丙泊酚实际血浆药物浓度会偏高<sup>[11]</sup>。因此,术中剧烈的循环波动会对丙泊酚分布及代谢造成影响,为减少丙泊酚 TCI 进行时的预测偏差应尽可能维持患者循环稳定。

## 4 总结与展望

总的来说,丙泊酚 TCI 虽可以较为准确地对绝大多数患者进行安全的临床麻醉,但麻醉医师仍需要认识到上述情况丙泊酚代谢的差异,警惕应用的预测误差。为使丙泊酚 TCI 能更为准确预测个体患者的血药浓度,一方面要合理的选择与

患者药动学特征相一致的药动学模型,另一方面还要关注特殊患者、特殊情况下的药动学差异,建立与之相匹配的新的药动学模型,产生适用于特殊患者的 TCI 系统。此外,随着检测技术的发展,术中丙泊酚快速血药浓度的检测技术有利于矫正 TCI 执行时的偏差,和提供更为精准的个体化用药<sup>[36]</sup>。在关注丙泊酚药动学的同时,也要重视患者间药效学差异,深入了解丙泊酚的药动学和药效学特征,才能更合理地维持镇静深度、减少药物并发症、提高麻醉实施过程的可控性和可预测性。

## REFERENCES

- [1] DE COSMO G, CONGEDO E, CLEMENTE A, et al. Sedation in PACU: The role of propofol [J]. *Curr Drug Targets*, 2005, 6(7): 741-744.
- [2] STRUYS M M, DE SMET T, GLEN J I, et al. The history of target-controlled infusion [J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(1): 56-69.
- [3] ABSALOM A R, GLEN J I, ZWART G J, et al. Target-controlled infusion: A mature technology [J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(1): 70-78.
- [4] MARSH B, WHITE M, MORTON N, et al. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children [J]. *Br J Anaesth*, 1991, 67(1): 41-48.
- [5] SCHNIDER T W, MINTO C F, GAMBUS P L, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers [J]. *Anesthesiology*, 1998, 88(5): 1170-1182.
- [6] CORTÍNEZ L I, DE LA FUENTE N, ELEVELD D J, et al. Performance of propofol target-controlled infusion models in the obese: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis [J]. *Anesth Analg*, 2014, 119(2): 302-310.
- [7] VAN DEN BERG J P, VEREECKE H E M, PROOST J H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(1): 44-57.
- [8] SAHINOVIC M M, ELEVELD D J, MIYABE-NISHIWAKI T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol: Changes in patients with frontal brain tumours [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(6): 901-909.
- [9] PARK S, PARK J H, KANG H U, et al. Comparison of the clinical performance of the modified Marsh model for propofol between underweight and normal-weight patients with Crohn's disease [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2017, 70(6): 606-611.
- [10] CHI X, PAN J, CAI J, et al. Pharmacokinetic analysis of propofol target-controlled infusion models in Chinese patients with hepatic insufficiency [J]. *Med Sci Monit*, 2018(24): 6925-6933.
- [11] GLASS P S A, SHAFER S L, REVES J G. 'Intravenous Drug Delivery Systems' in *Miller's Anesthesia* [M]. Amsterdam: Elsevier, 2014: 919-957.

- [12] SWINHOE C F, PEACOCK J E, GLEN J B, et al. Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifusor' TCI system [J]. *Anaesthesia*, 1998, 53(1): 61-67.
- [13] SCHUTTLER J, IHMSEN H. Population pharmacokinetics of propofol: A multicenter study [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(3): 727-738.
- [14] ELEVELD D J, PROOST J H, CORTÍNEZ L I, et al. A general purpose pharmacokinetic model for propofol [J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(6): 1221-1237.
- [15] ELEVELD D J, COLIN P, ABSALOM A R, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 120(5): 942-959.
- [16] MASUI K, UPTON R N, DOUFAS A G, et al. The performance of compartmental and physiologically based recirculatory pharmacokinetic models for propofol: A comparison using bolus, continuous, and target-controlled infusion data [J]. *Anesth Analg*, 2010, 111(2): 368-379.
- [17] VAN DEN BERG J P, ELEVELD D J, DE SMET T, et al. Influence of Bayesian optimization on the performance of propofol target-controlled infusion [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(5): 918-927.
- [18] TACHIBANA N, NIIYAMA Y, YAMAKAGE M. Evaluation of bias in predicted and measured propofol concentrations during target-controlled infusions in obese Japanese patients: An open-label comparative study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2014, 31(12): 701-707.
- [19] YI J M, DOH I, LEE S H, et al. Predictive performance of a new pharmacokinetic model for propofol in underweight patients during target-controlled infusion [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(4): 448-454.
- [20] MU J, JIANG T, XU X B, et al. Comparison of target-controlled infusion and manual infusion for propofol anaesthesia in children [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 120(5): 1049-1055.
- [21] SHAFER A, DOZE V A, SHAFER S L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia [J]. *Anesthesiology*, 1988, 69(3): 348-356.
- [22] VUYK J, OOSTWOUDER C J, VLETTER A A, et al. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion [J]. *Br J Anaesth*, 2001, 86(2): 183-188.
- [23] NATARAJAN A, STRANDVIK G F, PATTANAYAK R, et al. Effect of ethnicity on the hypnotic and cardiovascular characteristics of propofol induction [J]. *Anaesthesia*, 2011, 66(1): 15-19.
- [24] ORTOLANI O, CONTI A, CHAN Y K, et al. Comparison of propofol consumption and recovery time in Caucasians from Italy, with Chinese, Malays and Indians from Malaysia [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2004, 32(2): 250-255.
- [25] KIRKPATRICK T, COCKSHOTT I D, DOUGLAS E J, et al. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients [J]. *Br J Anaesth*, 1988, 60(2): 146-150.
- [26] TSUBOKAWA T, YAMAMOTO K, KOBAYASHI T. Propofol clearance and distribution volume increase in patients with hyperthyroidism [J]. *Anesth Analg*, 1998, 87(1): 195-199.
- [27] JOHNSON K B, EGAN T D, KERN S E, et al. The influence of hemorrhagic shock on propofol: A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(2): 409-420.
- [28] MOHLER T, WELTER J, STEURER M, et al. Measuring the accuracy of propofol target-controlled infusion(TCI) before and after surgery with major blood loss [J]. *J Clin Monit Comput*, 2020, 34(1): 97-103.
- [29] ZHENG Z L, ZHANG S Y, MA W D, et al. Determination of dexmedetomidine by UHPLC-MS/MS and its application to evaluate the effect of dexmedetomidine concentration on the target-controlled infusion concentration of propofol [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018(154): 438-443.
- [30] KURITA T, URAOKA M, JIANG Q, et al. Influence of cardiac output on the pseudo-steady state remifentanyl and propofol concentrations in swine [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2013, 57(6): 754-760.
- [31] MIRRAKHIMOV A E, VOORE P, HALYTSKY O, et al. Propofol infusion syndrome in adults: A clinical update [J]. *Crit Care Res Pract*, 2015(2015): 1-10.
- [32] SAHINOVIC M M, STRUYS M M R F, ABSALOM A R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12): 1539-1558.
- [33] STEINMETZ J, JESPERSGAARD C, DALHOFF K, et al. Cytochrome P450 polymorphism and postoperative cognitive dysfunction [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2012, 78(3): 303-309.
- [34] BJELLAND T W, KLEPSTAD P, HAUGEN B O, et al. Effects of hypothermia on the disposition of morphine, midazolam, fentanyl, and propofol in intensive care unit patients [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(1): 214-223.
- [35] KAMYSEK S, FUCHS P, SCHWOEBEL H, et al. Drug detection in breath: Effects of pulmonary blood flow and cardiac output on propofol exhalation [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 401(7): 2093-2102.
- [36] WANG X, ZHOU Q, JIANG D, et al. Ion mobility spectrometry as a simple and rapid method to measure the plasma propofol concentrations for intravenous anaesthesia monitoring [J]. *Scientific Reports*, 2016(6): 37525. Doi: 10.1038/srep37525.

收稿日期: 2019-10-27  
(本文责编: 李艳芳)