

# 剂量探索研究在麻醉药物优化中的应用

张荷婉 许银实<sup>(通讯作者)</sup>

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

**【摘要】**麻醉药物的剂量选择直接影响围术期安全、麻醉效果及患者预后。剂量探索研究作为临床药理学的重要组成部分，通过系统评估不同剂量下的药效学、药代动力学及安全性特征，为麻醉药物的精准应用提供科学依据。本文阐述了剂量探索研究的基本设计方法（包括传统3+3设计、加速滴定设计及模型引导的剂量优化），综述了其在静脉麻醉药、吸入麻醉药、肌松药及辅助镇痛药优化中的具体应用，并探讨了基于药效学-药代动力学模型的新型剂量探索策略。旨在为麻醉学科中个体化用药方案的建立提供参考。

**【关键词】**剂量探索；麻醉药物；药代动力学；药效学；个体化用药

Application of Dose Exploration Studies in Anesthetic Drug Optimization

Zhang Hewan Xu Yinshi

(Corresponding Authors: Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji, Jilin 133000)

**[Abstract]** The selection of anesthetic drug doses directly impacts perioperative safety, anesthetic efficacy, and patient prognosis. As a critical component of clinical pharmacology, dose exploration studies systematically evaluate pharmacodynamic, pharmacokinetic, and safety profiles across different dosage ranges, providing a scientific basis for precise anesthetic application. This article outlines fundamental design methodologies for dose exploration studies (including traditional 3+3 designs, accelerated titration designs, and model-guided dose optimization), reviews their specific applications in optimizing intravenous anesthetics, inhaled anesthetics, muscle relaxants, and adjuvant analgesics, and explores novel dose exploration strategies based on pharmacodynamic-pharmacokinetic models. The aim is to facilitate the development of individualized treatment regimens in anesthesiology.

**[Key words]** Dose exploration; Anesthetic drugs; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Personalized medication

## 1 前言

麻醉药物的核心特征在于其治疗窗较窄——有效剂量与中毒剂量或不良反应剂量接近。剂量过低可能导致术中知晓、麻醉深度不足、应激反应失控；剂量过高则可引起呼吸循环抑制、苏醒延迟甚至危及生命。因此，科学确定最佳给药方案是麻醉药物研发和临床合理应用的关键环节。

剂量探索研究（Dose-finding Studies）是早期临床试验（I期和IIa期）的核心内容，旨在确定药物的最大耐受剂量、推荐II期剂量以及剂量-效应关系。近年来，随着定量药理学和适应性试验设计的进展，剂量探索的方法学已从传统的经验性递增模式发展为模型引导的精准优化策略。在麻醉领域，这些新方法被广泛应用于新型镇静药、肌松拮抗剂及多模式镇痛方案的剂量优化。

本文从剂量探索研究的设计方法出发，系统回顾其在麻醉药物优化中的具体应用进展，以期为麻醉医师在临床实践中合理选择药物剂量提供理论支持，也为未来麻醉新药的临

床研究提供方法学参考。

## 2 剂量探索研究的基本设计方法

### 2.1 传统设计方法

传统的剂量探索研究以“3+3”设计最为经典，广泛应用于抗肿瘤药物及部分麻醉新药的I期临床试验。其基本流程为：设定3个剂量组，每组入组3例受试者。若无一例出现剂量限制性毒性，则递增至下一剂量组；若1例出现，则增加3例至本组；若 $\geq 2$ 例出现，则停止递增，将上一剂量确定为最大耐受剂量。

该方法操作简便、易于实施，但存在以下不足：第一，假设剂量-毒性关系呈单调递增，而麻醉药物的不良反应谱往往呈现非线性特征；第二，样本量较小，难以精确估计半数有效剂量（ED<sub>50</sub>）；第三，缺乏对药代动力学变异性的考量。

### 2.2 加速滴定与连续 reassessment 方法

加速滴定设计（Accelerated Titration Design）在初始低

剂量阶段采用快速递增(如每步递增 100%),当出现轻度毒性或药效学反应后转入标准阶梯递增。该设计可在较短时间内探索较宽的剂量范围,适用于麻醉药物中安全性较高的化合物。

连续重评估方法(Continual Reassessment Method, CRM)则是一种基于贝叶斯统计的适应性设计。它利用所有已入组受试者的数据不断更新剂量-毒性模型,将后续受试者分配至最接近目标毒性概率的剂量水平。与“3+3”相比,CRM 可将目标剂量确定的准确性提高 30%-50%,且所需样本量更少。然而,CRM 对统计软件和专业人才的要求较高,在麻醉领域的应用尚不普及。

### 2.3 基于模型的剂量探索

基于模型的剂量探索(Model-Based Dose Finding)是当前的研究热点,主要包括药物动力学-药效学(PK-PD)模型和暴露-反应模型。该方法通过构建数学方程来描述给药剂量、血药浓度、效应指标及时间之间的定量关系,利用非线性混合效应模型分析来自多个受试者的稀疏数据,从而估算群体参数及其变异来源。

PK-PD 模型的优势在于:可整合来自不同剂量组、不同时间点的全部数据;可识别协变量(如年龄、体重、肝肾功能)对剂量需求的影响;可模拟虚拟临床试验以优化后续研究设计。在麻醉药物领域,该模型已被成功用于丙泊酚、瑞芬太尼及右美托咪定的剂量方案优化。

## 3 在麻醉药物优化中的具体应用

### 3.1 静脉麻醉药的剂量优化

丙泊酚是临床应用最广泛的静脉麻醉药,但其治疗窗较窄,对血流动力学影响显著。传统剂量探索研究确定了成人诱导剂量为 1.5-2.5mg/kg,但该范围在老年、低血容量及心功能不全患者中难以直接套用。近年来,基于靶控输注(TCI)系统的剂量探索研究显示,在老年患者中采用效应室浓度逐步递增法(从 1.0 $\mu$ g/ml 开始,每 2 分钟递增 0.3-0.5 $\mu$ g/ml)可在保障镇静深度的同时降低低血压发生率。PK-PD 模型揭示,年龄每增长 10 岁,达到相同脑电双频指数所需的丙泊酚效应室浓度约下降 15%-20%。

环泊酚是我国自主研发的新型静脉麻醉药,其临床开发过程中的剂量探索研究颇具代表性。在 II 期研究中,研究者采用 3+3 设计与 PK-PD 模型相结合的策略,分别探索了 0.2、0.3、0.4、0.5 和 0.6mg/kg 共 5 个剂量组。结果显示,0.4mg/kg 组在诱导成功率和注射痛发生率方面达到最优平衡,被确定为 III 期研究的推荐剂量。该案例显示了现代剂

量探索方法在新药研发中的实用价值。

### 3.2 肌松药及其拮抗剂的剂量优化

罗库溴铵的临床常用剂量为 0.6mg/kg(2 倍 ED<sub>95</sub>),但在腹腔镜手术需要深度肌松时,剂量探索研究发现 0.9mg/kg(3 倍 ED<sub>95</sub>)可在 60 秒内达到满意的插管条件,且不良反应无明显增加。基于模型的剂量分析进一步明确,对于肥胖患者,罗库溴铵应基于理想体重而非实际体重计算,以避免药物蓄积和苏醒延迟。

舒更葡糖钠的剂量探索历程也值得关注。早期的 I 期研究采用传统剂量递增法,确定了最大耐受剂量>32mg/kg。后续基于暴露-反应模型的剂量探索显示,逆转深度肌松(强直刺激后计数 1-2)所需的最小有效剂量为 2.0mg/kg,而 4mg/kg 可在所有受试者中实现快速逆转(中位时间<2 分钟)。正是这些系统的剂量研究,最终形成了舒更葡糖钠 2-4mg/kg 的阶梯式给药方案。

### 3.3 镇痛药物的剂量探索与多模式优化

瑞芬太尼因其超短效特点,在术中镇痛中得到广泛应用,但其剂量探索的核心难题在于如何平衡镇痛效果与呼吸抑制、术后痛觉过敏等不良反应。剂量探索研究采用“剂量-反应”平行设计,将患者随机分配至 0.05、0.10、0.15、0.20 $\mu$ g/(kg·min)四个维持剂量组。结果显示,抑制气管插管反应的 ED<sub>50</sub> 为 0.09 $\mu$ g/(kg·min),ED<sub>95</sub> 为 0.14 $\mu$ g/(kg·min)。而高于 0.15 $\mu$ g/(kg·min)时,术后疼痛评分和阿片消耗量反而增加,提示痛觉过敏阈值的存在。

多模式镇痛的剂量优化是近年来的新方向。例如,在探索“丙泊酚-瑞芬太尼-右美托咪定”三药联合方案时,研究者采用响应曲面模型分析药物间的协同与拮抗作用。剂量探索结果显示,右美托咪定 0.5 $\mu$ g/kg 负荷后以 0.3 $\mu$ g/(kg·h)维持,可使瑞芬太尼的半数有效浓度降低约 35%,且不影响苏醒时间。这为临床中的药物节约策略提供了量化依据。

### 3.4 吸入麻醉药的最低肺泡有效浓度探索

吸入麻醉药的剂量通常以最低肺泡有效浓度(MAC)表示。MAC 的剂量探索研究与传统方法不同,采用“上下序贯法”(Dixon's up-and-down method)——根据前一受试者对切皮刺激的反应(有或无体动)调整下一受试者的呼气末麻醉气体浓度。这一方法被用于确定各年龄段、特殊病理状态下吸入麻醉药的 MAC 值及其影响因素。

近年来,基于模型的 MAC 探索研究进一步考虑了手术刺激强度、体温、酸碱平衡等协变量的影响。例如,研究发现,在腹腔镜气腹建立后,维持相同麻醉深度所需的七氟烷 MAC 较气腹前降低约 15%-20%,提示剂量探索应结合实时手术刺激强度进行动态调整。

## 4 剂量探索研究的新技术与新方法

### 4.1 模型引导的药物开发

模型引导的药物开发(Model-Informed Drug Development, MIDD)是美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局积极推行的新药研发策略。在麻醉领域, MIDD通过整合临床前数据、早期临床数据和靶点信息, 构建疾病进展模型和药效学模型, 可用于优化后续试验的剂量选择和时间节点。例如, 在新型镇静药苯磺酸瑞马唑仑的开发中, MIDD成功预测了老年患者和肝功能不全患者的推荐剂量, 避免了额外的II期试验。

### 4.2 适应性平台设计

适应性平台设计允许在试验进行过程中根据积累的数据修改剂量分组、入组标准和统计假设, 而无需停止试验重新设计。在多个麻醉新药同步开展剂量探索时, 平台设计可共享安慰剂对照组, 显著提高研究效率。

### 4.3 真实世界数据在剂量探索中的应用

随着电子病历系统的普及, 真实世界数据被用于补充剂量探索研究。通过分析临床实践中不同剂量下的麻醉效果和不良事件, 可识别出变异度较大的剂量-反应区间, 为后续前瞻性研究提供线索。需注意真实世界数据存在偏倚风险,

应作为传统剂量探索的补充而非替代。

## 5 剂量探索的局限性与挑战

剂量探索研究在麻醉药物优化中仍面临以下挑战: 第一, 麻醉效果的评价指标(如意识消失、制动、血流动力学稳定)多元且相互关联, 单指标导向的剂量探索可能顾此失彼; 第二, 手术过程中的刺激强度呈动态变化, 固定剂量方案难以适应所有手术阶段; 第三, 合并用药和患者个体差异导致的剂量需求变异需更复杂的模型来解析; 第四, 伦理上需在保护受试者与获取剂量信息之间寻求平衡。

## 6 结语

剂量探索研究是连接麻醉药物基础研究与临床实践的关键桥梁。从传统的3+3设计到模型引导的精准优化, 方法学的进步使得麻醉药物剂量方案更加科学、个体化。在丙泊酚、舒更葡糖钠、环泊酚等药物的临床开发中, 剂量探索研究均发挥了不可替代的作用。未来, 应进一步加强PK-PD模型、适应性设计及真实世界数据融合的应用, 建立覆盖不同年龄、体重、器官功能状态的麻醉药物剂量数据库, 实现从“固定剂量”向“模型引导个体化剂量”的范式转变, 最终提升围术期麻醉的安全性与精准性。

## 参考文献:

- [1]史晓峰, 孙淑华. 改良3+3设计在药物剂量探索中的应用价值[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(5): 461-464.
- [2]贾国强, 马虹. 基于模型的麻醉药物剂量优化研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2023, 39(2): 197-200.
- [3]李柯, 徐军美. 环泊酚在无痛胃肠镜检查中的半数有效剂量研究[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(6): 35-40.
- [4]Ikeda Y, Ozaki M, Sawa T. Dose-finding studies for propofol TCI in elderly patients: a systematic review[J]. Journal of Anesthesia, 2022, 36(3): 389-398.
- [5]Pongrácz A, Lovas A, Nemes R. Model-based dose optimization of rocuronium in obese patients undergoing laparoscopic surgery[J]. British Journal of Anaesthesia, 2021, 127(4): 589-597.
- [6]赵静, 陈志, 刘丽. 舒更葡糖钠临床剂量探索的系统评价[J]. 中国药房, 2022, 33(12): 1501-1506.
- [7]Bijl RC, van der Schans J, van Leeuwen B. Dose-response relationship of remifentanyl for suppression of endotracheal intubation response: a randomized controlled trial[J]. European Journal of Anaesthesiology, 2023, 40(2): 89-96.
- [8]中华医学会麻醉学分会. 临床麻醉药物合理应用专家共识(2022版)[J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(7): 785-800.
- [9]王萍, 刘强, 孙艳. 响应曲面模型在静脉麻醉药物协同作用研究中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(9): 625-630.
- [10]杨光, 郑宏. 模型引导的麻醉药物开发:从临床试验到临床应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(1): 86-90.
- [11]Marshall SD, Pandit JJ. Dose-finding studies in anaesthesia: methodological considerations and future directions[J]. Anaesthesia, 2022, 77(Suppl 1): 56-64.
- [12]Zhou J, Liu B, Wang X. Application of adaptive platform design in dose-finding studies for novel sedatives[J]. Anesthesia & Analgesia, 2023, 136(4): 712-720.