

受试者知情同意书

项目名称：酒石酸布托啡诺麻醉诱导对患者术后恶心呕吐的影响

方案版本：V1.0/2020.11.19

知情同意书版本：V1.0/2020.11.19

尊敬的患者：

我们邀请您自愿参加大连医科大学附属第一医院批准开展的“酒石酸布托啡诺麻醉诱导对患者术后恶心呕吐的影响”研究。本研究将在大连医科大学附属第一医院开展，预计将有 110 名受试者自愿参加。本研究已经得到大连医科大学附属第一医院伦理委员会的审查和批准。

在您决定是否参加此项研究之前，请您仔细阅读本须知。本须知可以帮助您了解研究目的、过程和需要的时间，您的信息将被如何使用，参加项目后可能给您带来的益处和风险等信息。如您有任何疑问请向负责为您讲解知情同意书的研究者提问，以确保您充分理解研究的有关内容。您是否参加本项试验是自愿的，您可以拒绝参加或有权在研究的任何阶段随时退出而不会遭到歧视或报复，您的医疗待遇与权益不会受到影响。

若您选择参加本研究，请在知情同意书的受试者声明中签字，我们的研究团队将在研究过程中尽力保证您的安全和权益！

一、研究背景

近年来，加速康复外科（enhanced recovery after surgery, ERAS）理念迅速发展并广泛普及于临床工作中，其概念为围术期多学科相互协作，以最大程度地减轻患者的不良反应以及术后并发症，加速患者的康复。ERAS 的计划内容涉及到多个方面，其中预防恶心呕吐是重要内容之一。术后恶心呕吐（Postoperative nausea



and vomiting, PONV) 对患者的术后康复影响巨大, 恶心除了引起生理上的不适以外, 还会给患者及家属造成潜在的心理和情绪上的影响, 呕吐可以引起疼痛以及其他不良后果, 如动脉压升高、颅内压和眼内压升高、增加误吸的风险、增加术后出血和缝合线泄漏的可能。第四版术后恶心呕吐管理指南指出恶心和呕吐是术后最常见的两项不良事件, 外科手术患者中总的发生率为 30%, 高风险人群发生率高达 80%。成年患者 PONV 的风险因素涉及到多个方面, 其中传统阿片类药物的应用引起恶心呕吐具有剂量依赖性且该作用可持续存在于整个术后用药期间。除此之外, PONV 的发生还与手术类型 (包括腹腔镜手术) 和麻醉时长密切相关。依据简化的 Apfel 评分标准, 其中术后应用传统阿片类药物作为一项独立的风险因素与恶心呕吐的发生具有密切的关联性。一直以来, 传统的阿片类药物是全身麻醉中的首选镇痛药, 但是取得镇痛效果的同时也产生了诸多的不良反应如: PONV、呼吸抑制、全身瘙痒、呛咳、术后痛觉过敏等, 其中 PONV 的发生最为常见。有研究表明, 传统的阿片类药物导致恶心呕吐的主要原因是: 传统的阿片类药物通过激动 μ_2 受体, 使前庭敏感性增强, 直接影响化学感受器触发区和延迟胃排空。因此, 越来越多的麻醉科医生采取多模式镇痛策略, 即将不同作用机制的镇痛药物及不同的镇痛方法联合起来产生最大的镇痛效应, 同时降低阿片类药物用量及不良反应的发生率。目前已有布托啡诺作为传统阿片类药物佐剂用于全身麻醉的相关研究, 研究表明布托啡诺能够降低传统的阿片类药物引起的不良反应发生率, 布托啡诺的作用机制以及在全身麻醉中表现出的作用优势如下:

布托啡诺的作用机制: 布托啡诺是一种人工合成的阿片受体激动-拮抗剂, 激动 κ 受体, 对 σ 受体活性低, 激动 μ_1 , 拮抗 μ_2 , 激动强度: $\kappa : \sigma : \mu = 25:4:1$ 其镇痛效价是吗啡的 5-8 倍, 静脉给药 3-5min 达血液峰浓度, 半衰期为 2.5-3.5h。布托啡诺在体内无 μ 受体激动药时, 主要表现为剂量依赖性和有天花板效应的 κ 受体镇痛作用。在已使用 μ 受体激动药的患者, 则发挥出其双激动一拮抗的作用, 产生更



加全面的镇痛作用的同时, 降低了传统阿片类药物激动 $\mu 2$ 受体产生的副作用。

布托啡诺的作用优势如下:

- (1) 恶心、呕吐等不良反应发生率明显降低。
- (2) 呼吸抑制轻微且具有封顶效应
- (3) κ 受体激动能有效地抑制内脏痛。动物实验表明, 外周 κ 受体激动剂能够提高小鼠对肠管膨胀的耐受, 衰减结直肠扩张反应, 说明了 κ 受体参与了内脏痛的镇痛。除此之外, 在 μ -阿片受体敲除小鼠中, 布托啡诺消除了热、机械效应的镇痛作用, 但保留了内脏化学效应的镇痛作用, 而应用 κ -阿片受体拮抗剂去甲萘托啡胺预处理后内脏化学的镇痛效应则被完全阻断, 表明布托啡诺可以通过激动 κ 受体而产生镇痛作用。另有研究显示, 人类内脏传入纤维也有 κ 受体表达, 用外周 κ 受体激动剂对慢性内脏痛患者可产生良好的镇痛作用。
- (4) 减少诱导期呛咳的发生率。
- (5) 减少诱导期丙泊酚注射痛的发生率。
- (6) 能够减轻高剂量 ($0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 瑞芬太尼导致的术后痛觉过敏。
- (7) 布托啡诺能够抑制气管插管导致的应激反应, 并减少麻醉诱导期丙泊酚的用量。

二、研究目的

以布托啡诺的药理学特点以及作用优势为依据, 目标是改善患者术后舒适度, 提高患者满意度, 由此提出本研究的研究目的: 本研究旨在探究老年患者腹腔镜下胃肠道 (拟手术时长 2h-4h) 手术中, 应用酒石酸布托啡诺进行全麻诱导, 观察酒石酸布托啡诺能否在全麻手术中减少 PONV 等不良反应的发生率, 加速患者康复。本项目内容如能按期完成并证明其可行, 则可通过使用酒石酸布托啡诺进行全麻诱导, 以减少 PONV 等不良反应发生率, 为改善患者舒适度, 提高患者满意度提供相关支持, 进而降低由 PONV 等不良反应所带来的医疗资源和社会资源的负担。



三、研究过程

术前常规禁食 8 h、禁饮 2 h。麻醉前 30min 给予 0.5mg 阿托品+0.1g 苯巴比妥钠肌肉注射。入室后常规监测 ECG、BP、HR、MAP、SpO₂、BIS、体温的变化，并行桡动脉及颈内静脉穿刺置管，分别用于监测 IBP 及 CVP，术中监测 BIS 了解麻醉深度并根据 BIS 值调节丙泊酚用量。

麻醉方案：

麻醉诱导：

对照组 (S)：诱导前 3min 静脉注射 0.2 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 舒芬太尼，诱导时静脉给药 1-2 mg/kg 2% 丙泊酚 (0.3-0.5ml/s)、0.3mg/kg 苯磺顺阿曲库铵；

实验组 (B)：诱导前 3min 静脉注射 40 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 酒石酸布托啡诺，诱导时静脉给药 1-2 mg/kg 2% 丙泊酚 (0.3-0.5ml/s)、0.3mg/kg 苯磺顺阿曲库铵；

待患者意识消失，肌松起效后采用可视喉镜下气管插管，连接麻醉机调节参数并行机械通气：VT: 8 ~10 ml/kg, RR: 8 ~12 次/分, PEAK<30 mmHg, 吸气呼气比值为 1:2, 分钟通气量: 100ml/kg~120ml/kg, 通过调节呼吸频率和潮气量使 PETCO₂ 控制在 35~45mmHg。

诱导后由一名经验丰富的护士进行导尿，所有患者导尿管上均常规涂抹利多卡因乳膏。

麻醉维持：

静脉输注 4~6 mg/kg/h 2% 丙泊酚、5~10 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}$ 瑞芬太尼、0.1~0.15mg/kg/h 苯磺顺阿曲库铵；

麻醉中维持患者 MAP 波动幅度不超过基础值的 $\pm 20\%$ ，若 MAP 低于基础值 20% 时，则加快输液或静脉注射甲氧明 1 mg/次；若 MAP 高于基础值 20% 时，首先应排除镇痛不足的情况，在排除镇痛不足的前提下静脉注射乌拉地尔 5-10 mg/次；若患者心



率 >100 次/min, 或较基础值增加 $\geq 20\%$, 静脉注射 5-10mg 艾司洛尔; 若患者心率 <40 次/min, 或较基础值下降 $\geq 20\%$, 静脉注射 0.4mg 阿托品; 并通过调整丙泊酚的输注速度控制脑电双频指数 (BIS) 值为 40~60。腋窝温度 $36.0^{\circ}\text{C}\sim 37.4^{\circ}\text{C}$, 补液 6~8ml/kg/h。

根据手术进程, 手术结束前 30min 停止输注顺式阿曲库铵, 手术结束前 10min 停止输注丙泊酚和瑞芬太尼。

手术结束立即把患者送至 PACU 进行观察。待患者拔出气管导管, 意识清醒后进行 BCS 评分, 评分之后连接 PCIA (PCIA 的设置: 以布托啡诺 8mg+尼松 60mg+雷莫司琼 0.6mg 作为术后镇痛药, 负荷量 2ml, 背景剂量 2ml/次, 锁定时间 20min, 使用时间 48h)。待患者 BIS 达 90 以上, 生命体征平稳且改良 Aldrete 评分 ≥ 12 分, 且每一项不得低于 1 分, 方可送回病房。

观察术后 1、24、48 小时 PONV 的发生情况以及术中丙泊酚和瑞芬太尼的用量、拔管后 PACU 内躁动发生情况、拔管后的舒适度 (BCS) 评分以及记录术后 48h 镇痛泵的有效按压次数、术后饮水时间和排气时间。

四、入选、排除标准

1. 入选标准: (1) 65 岁以上患者; (2) ASAII-III 级; (3) 手术时长 2h-4h; (4) 拟在气管内插管全凭静脉麻醉下行腹腔镜下胃肠道手术的患者;
2. 排除标准: (1) 对本品及其成分过敏者; (2) 阿片类镇痛药依赖患者; (3) 有明显神经、精神系统疾病; (4) 正在服用镇静剂、镇痛剂及抗抑郁药; (5) 肾功能不全 (血肌酐 $>177\mu\text{mol/l}$) 或有活动性肝病; (6) 术前有严重的呼吸系统合并症; (7) 严重 OSAHS 及肥胖者 ($\text{BMI}\geq 30$); (8) 严重的视觉及听觉障碍, 影响交流; (9) 有胃肠道溃疡、血液系统疾病病史;

五、可能的风险与不适

65 岁以上的老年患者对于手术及麻醉的耐受性均明显降低, 为此, 麻醉用药要量少



而安全,尽量不用抑制心、肺、肝、肾的药物。此外术后密切观察患者不良反应发生情况,对于出现术后恶心呕吐的患者予以及时的止吐药物治疗,并注意纠正缺氧和血容量不足的发生情况。对于术后发生躁动的患者,予以非甾体类抗炎药补救镇痛。

六、预期获益

本项目内容如能按期完成并证明其可行,则可通过使用酒石酸布托啡诺进行全麻诱导,以减少 PONV 等不良反应发生率,为改善患者舒适度,提高患者满意度提供相关支持,进而降低由 PONV 等不良反应所带来的医疗资源和社会资源的负担。

七、赔偿

若参加本研究的患者在研究期间出现与研究相关的损害时,按照相关法律给予患者相应的经济赔偿。

八、研究前中后的注意事项

患者在近期禁止使用镇静剂、镇痛剂及抗抑郁药。对布托啡诺及其成分过敏的患者。患者本身存在肝肾功能不全无法参加本次实验(参照排除标准)。

九、保密性

您的隐私权将得到保护,您的个人资料是保密的。除非法律需要,您的个人信息将不会被泄露。研究中获得的关于您的个人身份信息将被加以编码或匿名化,我们将会存档并被严格保密,且仅用于本研究。研究组将采取措施保护您的个人信息,不会将能显示您身份信息的内容出现在任何研究文件、报告、发表的文章中,研究结果包括实验室检查和其他检查结果将在不泄露您的身份信息的前提下因科学目的而发表。我们将在法律允许的范围内,尽一切努力保护您个人医疗资料的隐私。

所采集的术中观察指标在研究期间将被保存在数据库并被严格保密,且仅用于本研究。这些样本将采用匿名化的方式而不是您的姓名作为标签。

您在本项研究中的任何记录在任何时期都将被严格保密,但在必要情况下,研究者、



研究主管部门、伦理委员会及上级核查部门按规定可以查阅您的医疗记录及研究相关信息。当您签署了这份知情同意书,代表您同意您的个人和医疗信息被用于上述所描述的情况。

十、重新获取知情同意

根据法规要求,满足以下条件时研究者需要向受试者重新获取知情同意书: 1. 研究方案、范围、内容发生变化的; 2. 研究过程发生其他变化的。

十一、自愿性

您参加本项研究是完全自愿的。您可以选择拒绝参加本项研究,或者在任何时间出于任何原因通知研究者要求退出研究,您的数据将不纳入研究结果,您的任何医疗待遇与权益不会因此而受到影响。您的决定不会影响您未来的治疗。

如果您决定退出本研究,请提前通知您的研究医生。根据您的健康状况或出于安全性考虑,您可能被要求进行相关检查,这对保护您的健康和安全是有利的。

如果您需要其它治疗,或者您没有遵守研究方案,或者发生了与研究相关的损伤或者有任何其它原因,您的研究医师可以终止您继续参与本项研究。

您可以随时了解与本研究有关的信息资料和研究进展,若发生与本研究相关的安全性新信息,研究医生将会及时通知您。

十二、受试者义务

作为本项研究的受试者,您有以下职责:

1. 如实提供自身病史和当前身体状况的真实情况;
2. 告知研究医生自己曾经是否参与过其他研究,目前是否正在参与其他研究,详尽告知研究医生参加时间及研究情况,这对保障您的健康和安全很重要;
3. 如果您的健康状况有任何变化,出现任何症状,或感到任何不适,无论您认为是与否与本项研究相关,都必须及时告知您的研究医生;
4. 遵照研究医生的指示进行临床研究;



5. 不得服用受限制的药物、食物等（例如：影响中枢神经系统的药物等）

十三、联系方式

如果您对本项研究有任何疑问，或您在研究过程中发生了任何不适与损伤，请您与孙德峰医生联系，联系电话：18098876191。

研究过程中如果您的个人权益受到影响，您可以与大连医科大学附属第一医院伦理委员会办公室联系，联系电话：0411-83010706。



受试者签字页

受试者声明:

我已认真阅读了本研究项目的知情同意书的全部内容, 研究医生已向我做出了详细的说明并解答了我的相关问题, 我完全了解参加本次研究的目的、过程及我的权益和风险, 我自愿参加本项研究并做出一下声明:

1. 我已经充分阅读了上述知情同意书的内容, 我已经了解了本项研究的目的、步骤、治疗我疾病的其他方法及研究过程中可能产生的风险和受益。我有充足的时间询问有关研究的问题, 已获得了满意的答复。
2. 我将遵守本项研究的各项要求, 与研究医生配合, 接受与本项研究相关的检查和检测, 并按时就诊访视。
3. 我已被告知在研究过程中如出现任何不适或其他问题时, 可以随时与研究医生联系, 并将获得积极有效的处理。
4. 我已了解到自己可以在任何时间而不需要任何理由退出本研究, 退出研究不会影响我现在或将来的诊断与治疗。如果我中途退出研究, 若将病情变化及时告知研究医生, 完成相应的随访及访视, 这将对我本人和此项研究十分有利。
5. 我同意研究医生在此项医学研究中收集、使用和发表我的医学健康数据。
6. 经过充分考虑后, 我自愿参加“酒石酸布托啡诺麻醉诱导对患者术后恶心呕吐的影响”。我将收到一份已签字并注明日期的知情同意书文件副本。

受试者

受试者姓名 (楷体): _____

受试者签名: _____ 日期: _____

联系电话: _____



该名受试者因无行为能力、限制行为能力或不能读写, 本人无法签署知情同意书, 本知情同意由其法定代理人代为签署, 同时还需要见证人签字。

法定代理人姓名 (楷体): _____

法定代理人签名: _____ 日期: _____

与受试者的关系: _____

联系电话: _____

见证人姓名 (楷体): _____

见证人签名: _____ 日期: _____

联系电话: _____

研究者声明:

我确认已向 ☐ 受试者本人 ☐ 法定代理人 ☐ 见证人详细解释了本研究的详细情况, 包括其权利以及可能产生的风险和受益, 就受试者本人/法定代理人/见证人提出的问题给予了充分的解答, 此知情同意书签署一式两份, 其中一份已交由 ☐ 受试者本人 ☐ 法定代理人 ☐ 见证人保留。

研究者姓名 (楷体): _____

研究者签名: _____ 日期: _____

联系电话: _____

