

丙泊酚药动学及其靶控输注模型的研究进展

陈广民, 郭 雷, 李恩有*

哈尔滨医科大学附属第一医院 麻醉科, 黑龙江 哈尔滨 150000

摘要: 丙泊酚是最常用的静脉麻醉药物之一, 丙泊酚靶控输注 (TCI) 是结合丙泊酚药动学参数和预设血药浓度来计算输注速度, 以达到血中稳定的丙泊酚浓度。但是丙泊酚的吸收、分布、代谢和排泄过程中存在显著个体差异, 这成为影响 TCI 准确性的最重要因素。阐述了丙泊酚在体内过程研究的最新观点, 结合三款具有代表性丙泊酚药动学模型, 进一步揭示丙泊酚在体内的分布和代谢规律, 指导临床医生针对不同临床情景制定丙泊酚的个体化应用策略。

关键词: 丙泊酚; 药动学; 靶控输注; Marsh 模型; Schnider 模型; Eleveld 模型

中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2020)02 - 0387 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.041

Research progress on pharmacokinetics and target-controlled infusion model of propofol

CHEN Guang-min, GUO Lei, LI En-you

Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Abstract: Propofol is one of the most commonly used intravenous anesthetics. Target-controlled infusion (TCI) is an infusion technique that combines the pharmacokinetic parameters of propofol and the expected blood concentration to calculate the infusion rate, in order to achieve a stable concentration of propofol in the blood. However, there are significant individual differences in the absorption, distribution, metabolism, and excretion of propofol between patients, which have become the most important factor affecting the accuracy of TCI. The latest viewpoints of propofol *in vivo* research are elaborated in this paper, and three representative models of propofol pharmacokinetics are combined to further reveal the distribution and metabolism of propofol *in vivo*, to guide clinicians to develop individualized application strategies of propofol for different clinical scenarios.

Key words: propofol; pharmacokinetic; TCI; Marsh model; Schnider model; Eleveld model

丙泊酚具有起效迅速、半衰期短、诱导平稳、恶心和呕吐发生率高等优点, 自 1986 年在欧洲商业化推出以来迅速被广泛使用, 现已成为应用最多的静脉麻醉药物之一^[1]。近年来随着对丙泊酚药动学的深入研究, 其分布和代谢特征被进一步认识。在不同临床情景下通过测定丙泊酚静脉麻醉各时间点的血药浓度后, 经过一系列分析、计算、拟合得出了丙泊酚药代模型参数^[2-6]。靶控输注 (TCI) 就是结合模型参数和患者具体信息推算出患者个体药动学数值, 医生仅需设定目标血药浓度, 输注泵就可以计算出输注速度, 控制注射泵自动给药以达到稳

定的目标血药浓度。TCI 诱导期血流动力学平稳、麻醉深度易于控制、还可以预测患者苏醒时间, 使静脉麻醉更加精确、简便、可控^[7-8]。

但是, 患者丙泊酚分布和代谢的个体差异很大, 会引起 TCI 时预测血药浓度 (C_p) 和实测血药浓度 (C_m) 间的巨大差异, 导致药物输注过量或不足。患者实际的药动学特征与 TCI 采用的模型参数推算出的数值间的相差程度决定了 TCI 系统执行时的误差 (PE)^[9]。深入研究丙泊酚的药动学规律, 了解患者间丙泊酚吸收、分布、代谢和排泄中的差异, 选择适合患者的 TCI 模型, 有助于提高 TCI 的准确

收稿日期: 2019-12-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30972839); 黑龙江省科学技术计划项目 (GC12C305-5)

作者简介: 陈广民, 男, 硕士。E-mail: 448652327@qq.com

*通信作者 李恩有, 男, 主任医师, 博士生导师。E-mail: enyouli@163.com

性和麻醉的可控性。

1 丙泊酚的药理学规律

1.1 丙泊酚的吸收

由于丙泊酚脂溶性高、味苦、肝脏提取率高、口服生物利用度低等原因，导致其不适合直接口服使用，目前临床上仅通过静脉内给药。虽然最近有研究人员通过在纳米颗粒中加入丙泊酚，极大地提高了丙泊酚的口服生物利用度，证明了通过口腔和鼻内途径应用丙泊酚纳米颗粒也具有中枢抑制作用，但这种给药方式仍处于实验阶段^[10]。静脉应用丙泊酚很少发生吸收异常，但是丙泊酚会与许多常用药物发生化学反应，与这些药物合用时会导致丙泊酚的结构改变，导致丙泊酚的吸收异常，注射时应避免与这些药物同一静脉通路给药，如某些抗生素（环丙沙星、庆大霉素、甲硝唑）和钙拮抗剂（尼莫地平、维拉帕米）^[11]。

Gersonde 等^[11]研究发现丙泊酚与 4-羟基丁酸、盐酸咪达唑仑、吡咯酰胺和瑞芬太尼盐酸盐在物理上均不相溶，丙泊酚与之混合后会使 $>5\ \mu\text{m}$ 直径的脂质颗粒浓度增加，导致了更高的栓塞风险，因此建议异丙酚与 4-羟基丁酸、咪达唑仑、吡咯酰胺和瑞芬太尼分开使用。

1.2 丙泊酚的分布

静脉内给药后，丙泊酚与红细胞和血浆蛋白（主要是白蛋白）迅速结合，由于高达 50% 的丙泊酚与红细胞结合，游离丙泊酚分数仅为 1.2%~1.7%。虽然血浆中游离丙泊酚占比很小，但是脑脊液中丙泊酚的游离分数可达 31% 左右。只有游离丙泊酚才具有临床活性，相同药物浓度时，游离分数越大丙泊酚的药效越强^[11]。由于丙泊酚与血浆蛋白广泛结合，用于血浆蛋白水平低的患者或同时输注与竞争相同血浆蛋白丙泊酚结合位点的药物，可能会导致血浆游离丙泊酚分数增高，从而产生不利影响。Ishii-Maruhama 等^[12]研究发现丙戊酸盐可取代与血清蛋白结合的丙泊酚，使游离丙泊酚的比例明显增加，因此应用丙戊酸盐可减少镇静所需的丙泊酚剂量。

由于丙泊酚的高脂溶性，在血液中快速分布后，会向脂肪含量较高的组织中非常缓慢分布，即使是非肥胖患者，其再分布的容积非常大，是人体总体积的 3~4 倍。虽然如此，长时间输注丙泊酚后，患者依然可以快速苏醒，这是由于缓慢向外周分布的药物重新回血液中速度也非常缓慢，分布速度远远小于丙泊酚的代谢和排泄速度，所以停药后血中浓

度也能快速下降^[11]。术中许多因素会影响丙泊酚的分布，如：实验表明对大量失血患者进行 2 倍失血量的液体复苏时，手术结束后 C_p 设定为 $2.0\ \mu\text{mol/L}$ 的 TCI 系统 C_m 仅为 $1.0\ \mu\text{mol/L}$ ，这与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有关^[13]；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后血药浓度分别降至使用前的 52.9%、63%，这是由于血管活性药物增加了心排量，导致了丙泊酚分布容积和分布速度的改变^[14]。

1.3 丙泊酚的代谢

肝脏是丙泊酚代谢的主要部位，约 70% 的丙泊酚通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸糖基转移酶 1A9 (UGT1A9) 与葡萄糖醛酸结合而灭活，约 29% 的丙泊酚被羟基化为 2,6-二异丙基-1,4-喹诺酚-4-羟基-异丙酚。丙泊酚羟基化涉及许多不同的同工型细胞色素 P450 (CYP)，其中主要的催化剂是 CYP2B6 和 CYP2C9。最近，试验证明 CYP2B6 基因的多态性影响丙泊酚的代谢率，许多研究者将丙泊酚在肝微粒体中的个体差异解释为环境和遗传因素对 CYP2B6 的影响，有研究表明可以通过检测 UGT1A9 和 CYP2B6 基因的表达分析丙泊酚的代谢速度^[15]。

丙泊酚在肝脏中的血液提取率为 90%，由于这种高提取率，丙泊酚在肝脏的代谢速度几乎取决于肝血流量，因此任何减少肝血流量的因素都可能会降低丙泊酚的肝脏代谢率。丙泊酚的平均代谢清除率约为 $2.2\ \text{L/min}$ ，远高于肝脏总血流量，这意味着 40% 丙泊酚是在肝外代谢清除，这在肝移植肝阶段的丙泊酚代谢研究中已得到证实，在肝移植无肝期时，丙泊酚依然可以被代谢^[16]。酶学分布进一步证明了丙泊酚肝外代谢的存在，UGT1A9 不仅存在于肝脏内，还存在于肾、结肠、卵巢和睾丸中，并且参与药物代谢^[17]。其中，肾脏对丙泊酚的代谢有重要作用，肾脏丙泊酚的提取率为 60%~70%，占丙泊酚总代谢的 1/3；小肠也具有代谢活性，提取率为 24%^[11]。丙泊酚在肺中代谢仍在争论中，一些研究表明肺代谢功能活跃，而其他研究显示肺并无代谢丙泊酚的能力，只是一个临时的丙泊酚储库^[18]。

1.4 丙泊酚的消除和排泄

经代谢灭活后的丙泊酚有 88% 在 5 d 之内从尿中排出，不到 0.3% 丙泊酚以原型排泄。据报道，有极少数（不足 1%）患者在应用丙泊酚后出现了绿

色尿, 这是丙泊酚肝脏中代谢生成了喹诺酮衍生物后经尿液排出的结果。当丙泊酚清除率超过肝脏消除和肝外消除时就有可能出现尿液呈绿色, 这些代谢产物是无生物活性的, 不会影响肾功能, 是一种良性且可逆的现象^[19]。

游离丙泊酚可以通过呼气排出体外, 通过这种方式排泄的丙泊酚的量非常小(大约十亿分之几浓度), 但呼出气丙泊酚浓度与血浆游离丙泊酚浓度具有一定相关性, 在线分析呼出气丙泊酚浓度有望成为一种预测丙泊酚实时血药浓度的新方法^[20]。Liu 等^[21]将膜结构离子迁移谱用于临床麻醉中呼出气丙泊酚浓度监测, 发现其与血浆丙泊酚浓度之间存在良好的相关性, 证明膜结构离子迁移谱可为丙泊酚麻醉提供一种简便、无创、连续且能预测丙泊酚血浆药物浓度的方法。最近德国 Braun 推出了一种可商购并经过临床认证的光谱仪——呼气药物监控器埃德蒙(Edmon), 用于实时测量接受丙泊酚麻醉或镇静的患者呼出空气中的挥发性丙泊酚浓度^[22]。

2 丙泊酚的靶控输注模型

目前研究认为, 丙泊酚的药动学特点更符合三室药动学模型, 将体内的丙泊酚模拟分布在一个中央室(V_1)和两个外周室中, 通过静脉输注的丙泊酚直接进入中央室, 根据从中央室向两个外周室分布速度不同, 分为快分布室(V_2)和慢分布室(V_3)。机体代谢丙泊酚的代谢清除率称为 CL_1 , V_1 中丙泊酚向 V_2 和 V_3 分布的分布清除率分别称为 CL_2 和 CL_3 ^[7]。本文列举极具代表性的 3 款丙泊酚药动学模型, 结合近年文献针对其各自特点、准确性和适用范围进行综述。

2.1 Marsh 模型

Marsh 模型是第 1 个用于商业 TCI 泵的药动学模型, 目前已有研究者将其与脑电监测相结合产生了闭环 TCI 系统。1991 年 Marsh 等^[2]在 20 例接受较小外科手术中, 通过使用计算机控制的丙泊酚输注设备进行诱导和维持全身麻醉, 用成人异丙酚药动学模型对该设备进行编程, 在麻醉期间和麻醉之后, 采集血样测定丙泊酚的浓度, 并且发现所获得的值远低于系统预测。从测定数据中得出了新的药动学常数, 他们利用新的常数进行了另外 10 名儿童的前瞻性研究, 发现该新常数更准确地反映了丙泊酚的消除和分布。他们的模型参数成为历史上第 1 个用于商业化丙泊酚 TCI 泵(Diprisor[®]-TCI 系统)的药代模型, 该模型参数至今仍广泛应用^[7]。

在 Marsh 模型中, 认为丙泊酚 V_1 、 V_2 、 V_3 容积与患者总体质量呈线性函数关系, 而室间转移率是恒定的常数。由于 Marsh 模型仅引入总体质量一个协变量, 对于极低体质量或极度肥胖患者应用时, 会导致较大的浓度偏差^[23-25]。

2.2 Schnider 模型

Schnider 模型是目前应用最广的商业 TCI 泵药动学模型, 因其将性别、身高、体质量、年龄因素考虑其中, 使 TCI 预测性能得以进一步提高。1998 年 Schnider 等^[3]对 24 例年龄在 26~81 岁的健康志愿者进行了 1 或 2 mg/kg 的丙泊酚单次推注, 1 h 后再对其进行不同输注速度的丙泊酚静脉泵注, 测定各采血点丙泊酚血药浓度, 通过将三室模型进行数据拟, 探索给药方法和志愿者各协变量对丙泊酚药代动力学的影响。结果显示 25~200 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的输注范围内, 丙泊酚血药浓度与输注速度呈线性相关。年龄、总体质量、身高和瘦体质量是清除率的重要协变量, 同时年龄也影响着快分布室容积。

目前认为 Schnider 模型优于 Marsh 模型是因为它可以根据患者的年龄调整剂量和输液速度, 减少了老年患者通过 TCI 泵进行麻醉时丙泊酚的用量, 使诱导和维持的血流动力学更稳定。Schnider 模型的缺点是将瘦体质量纳入 CL_1 的计算方程会产生自相矛盾结果, 导致肥胖者维持输注速率过度增加^[26]。

2.3 Eleveld 模型

Eleveld 模型是目前热议的 TCI 模型, 适用于各个年龄段、各种体型患者的麻醉, 是一款通用的药动学模型。2014 年 Eleveld 等^[27]整合了先前发表的 21 篇异丙酚药动学模型的研究数据, 分析了年龄在 0.25~88 岁, 体质量在 5.2~160 kg 的 660 例患者的 10 927 个丙泊酚血药浓度值。运用 NONMEM 软件开发药动(PK)-药效(PD)模型, 模拟 TCI 应用在幼儿、儿童、成人、老人和肥胖个体中的预测性能, 最终将年龄、矫正胎龄、总体质量、身高、性别和有无合用麻醉药作为模型协变量。Eleveld 模型显示总体质量影响中央室容积 V_1 、快分布室容积 V_2 以及代谢清除率 CL_1 ; 通过性别、年龄、总体质量、身高来计算去脂体质量, 去脂体质量决定慢分布室容积 V_3 及其分布清除率 CL_3 ; 年龄主要影响快分布室容积 V_2 ; 合用阿片类药物会影响丙泊酚慢分布室容积 V_3 和代谢清除率 CL_1 ; 矫正胎龄和性别同样也影响丙泊酚代谢清除率 CL_1 。此后 Eleveld 团队

也不断纳入新的研究群体对其模型进行优化,推出了广泛用于麻醉和镇静丙泊酚的 PK-PD 模型^[4]。

近年来许多研究者对 Eleveld 模型应用于临床研究进行了准确性评价, Berg 等^[28]研究表明在 120 名接受心脏手术的受试者应用 Eleved 模型、Marsh 模型、Schnider 模型、Cortinez 模型的执行误差分别为 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。Hüppe 等^[28]研究表示 Eleveld 模型提高了在极端年龄和肥胖者中的模型性能, 该模型在预测血浆浓度方面, 尤其是在这类患者中, 会显著改善 TCI 泵的预测性能。与 Marsh 和 Schnider 模型相比, Eleveld 药动学模型对丙泊酚血药浓度的预测性能稍好, 但这需要对更多患者进行进一步研究, 以阐明与其他药动学模型的微小差异是否具有临床意义。在极低体质量患者的研究中, Marsh 和 Eleveld 模型均会产生负偏差的预测。特别是, Schnider 模型在 $\geq 3 \mu\text{g/mL}$ 的目标时显示出更大的误差^[25]。虽然总体上研究表示 Eleveld 模型预测性能优于其他药动学模型, 但目前 Eleveld 模型的使用仍在实验探索阶段, 对于不同临床情景和不同患者类型应用 Eleveld 模型进行丙泊酚 TCI 的可行性和准确性需要进一步验证^[29]。

3 丙泊酚的药动学特点

目前临床上 TCI 系统所使用常用的模型均是基于研究欧美人的丙泊酚代谢所建立的^[2-6]。而不同种族的患者用于基因和体型差异, 对丙泊酚的代谢也存在差异。最近, 对中国健康受试者细胞色素 CYP2B6*6 基因多态性的研究发现, 该基因中 G516T 位点丙泊酚代谢酶活性降低, 而 A785G 位点突变后丙泊酚在体内的分布和消除减慢。结果显示中国人群 G516T 位点的突变率为 17.5%, 与日本人群突变率接近 (18.63%), 低于欧美白种人的突变率 (28.6%); A785G 位点突变率为 27.5%, 同样与日本人群 (25.49%) 接近, 比欧美白种人 (32.6%) 低^[30]。这可能意味着与欧美人比, 国人丙泊酚的代谢和分布清除率更快。

在 20 名中国男性健康受试者单次注射试验中, 注射试验药物与药物参考值药动学参数如下: 达峰时间 (t_{\max}) 分别为 (2.25 ± 0.44) 、 (2.25 ± 0.44) min; 半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 (1.94 ± 0.45) 、 (1.89 ± 0.36) h; 达峰浓度 (C_{\max}) 分别为 (6.53 ± 1.91) 、 $(6.41 \pm 1.77) \mu\text{g/mL}$ 。结果表明丙泊酚在中国男性健康受试者中的药动学具有消除快的特点, 给药后

脑电双频指数值 (BIS) 变化迅速, BIS 变化与血药浓度具有较好相关性^[31]。7 例中国老年患者丙泊酚的药动学研究发现, 与文献报道中的成人值相比, 中国老年患者的 CL_1 和 V_1 较低, 故临床用药时需参考年龄因素减少剂量, 减轻不良反应和防止药物蓄积^[32]。由此可见基于欧美人推导的丙泊酚模型用于国人靶控输注可能进一步增加误差, 而基于国人药动学特点的丙泊酚模型有待进一步研究。

4 结语

随着对丙泊酚药动学研究的深入, 其吸收、分布、代谢和排泄过程被更细致的阐述, 更多影响丙泊酚药动学的个体差异因素被发掘, 这些发现有助于临床医生提前预知患者药物代谢差异, 针对不同临床情景规划个体化的丙泊酚应用策略^[8]。与此同时, 丙泊酚药动学的进步也推动了 TCI 技术向更为精准、可控、个体化的方向发展, 不断得推出适用于各类特殊人群的 TCI 药动学模型。在临床实际中, 关注药动学的同时, 也应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, 才能更合理维持的镇静深度、减少药物并发症、提高麻醉实施过程的可控性和可预测性。

参考文献

- [1] Sahinovic M M, Struys M M, Absalom A R. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(12): 1539-1558.
- [2] Marsh B J, White M, Morton N S, et al. Pharmacokinetic model driven infusion of Diprivan in children [J]. *Br J Anaesth*, 1991, 67(1): 41-48.
- [3] 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.
- [4] Jürgen S, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(3): 727-738.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Struys M M, De Smet T, Glen J B, *et al.* The history of target-controlled infusion [J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(1): 56-69.
- [8] Hulsman N, Hollmann M W, Preckel B. Newer propofol, ketamine, and etomidate derivatives and delivery systems relevant to anesthesia practice [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2018, 32(2): 213-221.
- [9] Berg J P, Vereecke H E, 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.
- [10] Schatzlein A G, Holm P, Carafa M, *et al.* The oral and intranasal delivery of propofol using chitosan amphiphile nanoparticles [J]. *Pharm Nanotechnol*, 2014, 2(2): 2-4.
- [11] Gersonde F, Eisend S, Haake N, *et al.* Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit [J]. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*, 2016, 10(2): 3-8.
- [12] Ishii-Maruhama M, Higuchi H, Nakanou M, *et al.* *In vitro* changes in the proportion of protein-unbound-free propofol induced by valproate [J]. *J Anesth*, 2018, 5(3): 5-8.
- [13] Mohler T, Welter J E, 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*, 2019, 19(26): 1-8.
- [14] Mirrakhimov A E, Prakruthi V, Oleksandr H, *et al.* Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update [J]. *Crit Care Res Pract*, 2015, 2015: 1-10.
- [15] Zakerska-Banaszak O, Skrzypczak-Zielinska M, Tamowicz B, *et al.* Longrange PCR-based next-generation sequencing in pharmacokinetics and pharmacodynamics study of propofol among patients under general anaesthesia [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15399.
- [16] Struys M, Absaloma A, Shafer S L. *Intravenous Drug Delivery Systems' in Miller's Anesthesia: Intravenous Drug Delivery Systems* [M]. New York: Churchill Livingstone, 2014: 919-957.
- [17] Mikstacki A, Zakerskabanaszak O, Skrzypczakzielinska M, *et al.* The effect of UGT1A9, CYP2B6 and CYP2C9 genes polymorphism on individual differences in propofol pharmacokinetics among Polish patients undergoing general anaesthesia [J]. *J Appl Genet*, 2016, 58(2): 1-8.
- [18] Gill K L, Gertz M, Houston J B, *et al.* Application of a physiologically based pharmacokinetic model to assess propofol hepatic and renal glucuronidation in isolation: utility of in vitro and in vivo data [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41(4): 744-753.
- [19] Lee D E. Propofol-Induced Green Urine in a Patient with Refractory Status Epilepticus [J]. *J Epilepsy Res*, 2018, 1(3): 71-74.
- [20] Colin P, Eleveld D J, Van d B J P, *et al.* Propofol breath monitoring as a potential tool to improve the prediction of intraoperative plasma concentrations [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(7): 849-859.
- [21] Liu Y, Gong Y, Wang C, *et al.* Online breath analysis of propofol during anesthesia: clinical application of membrane inlet-ion mobility spectrometry [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015, 59(3): 319-328.
- [22] Maurer F, Walter L, Geiger M, *et al.* Calibration and validation of a MCC/IMS prototype for exhaled propofol online measurement [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 145: 293-297.
- [23] Lee Y H, Choi G H, Jung K W, *et al.* Predictive performance of the modified Marsh and Schnider models for propofol in underweight patients undergoing general anaesthesia using target-controlled infusion [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(6): 883-891.
- [24] Park J H, Choi S M, Park J H, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of propofol in underweight patients under general anaesthesia [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(3): 559-566.
- [25] Jung M Y, Doh, Seok H L, *et al.* Predictive performance of a new pharmacokinetic model for propofol in underweight patients during target-controlled infusion [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 7(1): 15-18.
- [26] Coetzee J F. Allometric or lean body mass scaling of propofol pharmacokinetics: towards simplifying parameter

- sets for target-controlled infusions [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 5(7): 81-89.
- [27] Eleveld D J, Proost J H, Cort ínez, *et al.* A general purpose pharmacokinetic model for propofol [J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(6): 1221-1237.
- [28] Berg J P, Eleveld D J, Smet T D, *et al.* Influence of Bayesian optimization on the performance of propofol target-controlled infusion [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(5): 918-927.
- [29] Hüppe T, Maurer F, Sessler D I, *et al.* Retrospective comparison of Eleveld, Marsh, and Schnider propofol pharmacokinetic models in 50 patients [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 124(2): 22-24
- [30] 古安城, 曹婉雯, 张建萍, 等. CYP2B6*6 基因多态性对中国健康受试者单次注射丙泊酚的药代动力学和药效学影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(9): 1052-1055.
- [31] 曹婉雯, 许重远, 黄鹏翔, 等. 丙泊酚注射液在中国健康受试者的药代动力学和药效学 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(5): 421-424.
- [32] 吴 健, 杭燕南, 王珊娟, 等. 国人老年人丙泊酚的药代动力学 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2003, 19(10): 585-587.