

脑电双频指数监测技术及其临床应用

邓超 代志刚 张红

(新疆石河子大学医学院第一附属医院麻醉科 新疆 石河子 832000)

摘要:适宜的麻醉深度是保证患者的生命安全和创造良好手术条件的关键。脑电双频指数(bispectralindex, BIS)是用于监测镇静程度的一种新方法,自从临床应用以来它已得到多方面关注和研究,本文就其概念、原理及临床应用等方面进行综述。

关键词:脑电双频指数;概念及原理;临床应用

中图分类号:R614 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)02-387-03

Monitoring Technology of Bispectral Index and Its Clinical Application

DENG Chao, DAI Zhi-gang, ZHANG Hong

(Anesthesiology of First Affiliated Hospital, School of Medicine of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang, China)

ABSTRACT: Appropriate depth of anesthesia is the key to guarantee a patient's life safety and create good operation conditions. Bispectral index is used for monitoring calm degree of a new method, it has got the attention and research of many sided since clinical applications, its concept, principle and clinical application is summarized in this article.

Key words: Bispectral index; Concepts and principles; Clinical Application

Chinese Library Classification(CLC): R614 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)02-387-03

麻醉深度(Depth of Anaesthesia, DOA)的监测有利于控制麻醉剂量,实现用最少的麻醉药物达到最佳的麻醉效果,不仅可以防止麻醉药物过量所造成的危险,缩短复苏过程,而且能避免术中知晓。适当的麻醉深度是保证患者生命安全。为手术创造良好操作条件的关键。1996年,美国FDA批准的第一台用于麻醉深度的监护仪(采用双谱指数的Aspect MS, Newton, MA)进入临床应用,目前它已成为脑电监测麻醉深度的一种常用方法^[1]。通过国内外的大量临床应用反馈,BIS指标能反映手术患者的镇静程度,以解决术中知晓的困惑,在提高麻醉安全的同时,减少不必要的药物浪费,使麻醉医生能很好的把握诱导—维持—唤醒过程中的合理用药,确保手术的安全与平稳是现代临床医学的重要组成部分^[2]。本文将有关BIS的概念、原理及临床应用等几个方面进行综述。

1 BIS的概念及原理

1.1 概念

脑电双频指数(bispectralindex, BIS)是通过对脑电图进行处理、计算得到的综合指数,可以直接测量麻醉药和镇静药对大脑皮层作用的效果,从而反映麻醉药和镇静药对麻醉意识深度的影响^[3]。

1.2 原理

双频指数(Bispectral Index, BIS)是1个复合参数,涉及到时域、频域和双谱域,综合了4个完全不同的EEG参数,即突发抑制率(Bumt Suppression Ratio, BSR)、“QUAZI”、 β 比率(beta ratio)和快慢波的相对同步性(SynchFastSlow),综合成1个

100~0的无量纲数字。用以表示大脑的抑制程度。BIS是一个无量纲的简单变量,范围从0~100,100和0分别代表完全清醒状态和完全无脑电活动的状态,一般认为BIS值在65~85时,患者处于睡眠状态;在40~65时,处于全麻状态;40以下时,人脑皮层处于爆发性抑制状态。BSR和“QUAZI”是突发抑制时域参数。当脑电信号动态电压不超过均值 ± 5 mV,时程大于0.5S时应考虑抑制比(BSR)的计算。当脑电信号出现基线漂移。BSR不起作用时通过“QUAZI”来监测突发抑制。 β 比率是指2个不同频段(30~40Hz, 2~20 Hz)脑电功率比的对数。SynchFastSlow定义为0.5~47Hz频带内的所有双谱峰值和与40~47Hz频带内的所有双谱峰值和之比的对数。通过复杂的非线性算法将4个参数综合成的个单变量就是脑电双谱指数^[4]。

2 BIS与麻醉药

目前许多研究已表明BIS与许多麻醉药物(包括丙泊酚、咪达唑仑、异氟烷、七氟烷、地氟烷等)的浓度有良好的相关性^[5]。Ibrahim等^[6]研究发现,BIS值可很好反映异丙酚麻醉镇静的深度。Gajraj等^[7]比较BIS监测丙泊酚、七氟烷和咪达唑仑镇静深度,认为BIS与丙泊酚的相关性最好,而氯胺酮的浓度与BIS值不相关,氯胺酮可增加BIS值,且BIS值与氧化亚氮的关系情况报道不一^[8]。Stfachan等^[9]联合应用丙泊酚及雷米芬太尼发现,随着雷米芬太尼剂量的增加,BIS值也随之下降。这提示阿片类药物与丙泊酚联合应用时可以降低BIS值。Greif等^[10]利用4个成串刺激(TOF)研究了不同肌松水平与BIS值的关系,结果显示,BIS值不受肌松水平或肌电活动的影响。可以准确反映患者的镇静程度。Vernon等^[11]认为切皮前血液动力学不能预测体动,BIS为临床麻醉充分性提供了可靠的信息,因而比其他临床指征更有效地预测体动。

由于BIS与大部分全麻药浓度的相关性较好,故BIS监测

作者简介:邓超,主治医师,学士,研究方向:

麻醉 电话:13565558780, E-Mail: dengchao0993@sina.com

△通讯作者:代志刚,主任医师,研究方向:麻醉

(收稿日期:2010-09-03 接受日期:2010-09-27)

术中指导麻醉药物的用量以保持适宜的麻醉深度是非常有用的。但许多因素会对 BIS 产生影响。在静脉复合麻醉和体外循环的低温状态下,也可表现为 BIS 值与麻醉深度不一致^[12]。BIS 只反映意识成分,而由于伤害性刺激的体动反应可能来源于脊髓的反射,所以 BIS 对镇痛成分监测不敏感。由于 BIS 有一定的采样及计算时间,所以原始脑电图的获取和相应的 BIS 值之间稍有滞后,有伪迹时这个延迟就更长。

3 临床应用

3.1 在神经外科的应用

黄焕森等^[13]指出,BIS 作为反馈控制变量调控丙泊酚靶控输注在颅脑手术麻醉的应用,可以达到较精确地控制麻醉深度,减少术中血流动力学波动。并减少丙泊酚用量。

3.2 在儿科的应用

Rodriguez 等^[14]选择了 87 名手术小儿,通过七氟烷和氧化亚氮吸入诱导和维持麻醉,插入喉罩通气,不使用肌松药。从诱导开始后 5 分钟以内以及手术结束后拔出喉罩,随后面罩给氧至自发觉醒期间的 2 段时间内,每分钟根据吸入麻醉临床征象 (clinical signs of inhalational anesthesia, CSA, 最大值为 12 表示清醒,最小值为 4 表示深度麻醉)进行评分和记录 BIS 值。结果显示,BIS 值与小儿吸入麻醉的诱导期和清醒期的催眠程度相关,但有很大的个体差异。这种差异可能与患儿的年龄,麻醉方式,麻醉药物是否处于稳态浓度,术前镇静,评估 BIS 的时间,肌肉活动等方面有关。BIS 值较大的个体差异将可能影响 BIS 监测在小儿麻醉中的应用。

3.3 重症监护病房(ICU)的应用

ICU 患者多存在低血压、休克等血流动力学异常,同时由于患者病情危重,需要机械通气等治疗,常要有一定的镇静。BIS 值能迅速反映麻醉深度变化及镇静水平^[15]。在 ICU 采用 BIS 值监测镇静深度更方便、准确、及时,避免盲目减少或追加镇静药物剂量,可望用最小的镇静药物剂量达到最佳的镇静效果,比较适用于 ICU 需要镇静的患者。但此时要注意保持患者血流动力学的稳定,尤其对于循环不稳定的 ICU 危重患者^[16]。

3.4 在颅脑损伤与脑缺血患者中的应用

BIS 的变化与患者的大脑皮层细胞的氧耗程度的变化具有一定的关系,因此,通过监测 BIS 来反映大脑皮层功能进而评价颅脑损伤患者的预后是可行的。Paul 等^[17]研究了轻度至中度颅脑损伤患者 BIS 和哥拉斯哥昏迷量表 (GCS, Glasgow Coma Score)评分的相关性,29 例轻度(GCS13~15)和轻度(GCS9~12) 颅脑损伤的患者行颅脑手术,BIS 和 Gcs 成直线相关关系 ($r=0.67$; $P<0.001$)。BIS 随 GCS 评分增加而升高,轻度和中度颅脑损伤患者 BIS 有显著性差异。脑缺血能够影响到 BIS 值,有研究报道当夹闭颈动脉后,BIS 值由 40~60 下降到 10,脑灌注恢复正常后 BIS 升至正常范围。但 BIS 并不能测严重的脑缺血及脑出血^[17]。Villacorta 等^[18]报道了一例 46 岁的女性患者在体外循环下行二尖瓣和主动脉瓣置换术,术中开放主动脉后监测不到 BIS 值,术后脑 CT 证实为空气栓塞至严重的脑缺血所致,故而认为术中出现不明原因的 BIS 下降可能提示脑缺血。

3.5 在体外循环期间的应用

体外循环心脏手术中,麻醉深度监测有其特殊性,低温本

身能抑制脑电活动,减慢外周感觉神经的传导,降低人对外界反映的敏感性。另外大剂量的麻醉剂、镇痛剂的使用,二者必然会发生协同作用。CPB 下脑组织由搏动性血流转为非搏动性血流灌注,干扰了脑血管自身调节功能。致使微循环停滞、动静脉短路、乏氧代谢和酸中毒。由于分流增加,导致脑耗氧量明显减少,从而抑制脑电活动。在住 CPB 各转换点观察脑电监测,每当开始转流、心脏停搏、心脏复跳、体外停机即刻出现 BIS 明显改变。因此提示非搏动性血流灌注对脑电活动和意识有明显的抑制作用。另外,灌注压力也可影响到脑电监测,脑血流量与体循环量及压力相关^[19]。在灌注流量恒定下,转流时由于血液稀释,外周血管阻力下降,MAP 降低而影响脑组织灌注。人工肺氧合高 PaO_2 低 PaCO_2 亦可导致脑血流减少,从而抑制了脑电活动。深低温停止体外循环下心内直视手术期间,BIS 随体温的下降而降低,在体温降至 26℃ 前 BIS 随缓慢,26℃ 以后 BIS 随温度下降迅速降低,当体温降至 17℃ 时 BIS 值为 0,随着复温开始 BIS 开始上升,BIS 恢复的速度与深体温停循环的时间相关。异氟烷麻醉下低温体外循环期间,体温每下降 1 度,BIS 下降 1.12 单位^[20]。随着体温下降和吸入麻醉剂用量直线减少,当体温降到 20℃ 时可起到一定的麻醉作用。原因为低温状态下吸入麻醉药的脂溶性增加,导致药物浓度增加,BIS 值也因此下降。Chiu 等^[21]研究异丙酚靶控输注时体外循环期 BIS 的变化,低温体外循环期间,靶控输注 1.5~2.5ug / ml 的丙泊酚,BIS 下降 50% 左右。维持 BIS 在 40~50 之间所需丙泊酚用量由 6.0mg·kg⁻¹·h⁻¹ 降至 2.9mg·kg⁻¹·h⁻¹。体外循环期间不同的降温程度对 BIS 也有影响,Honan 等^[22]比较低温体外循环下冠脉搭桥手术时浅低温(32~34℃)和中度低温(28~30℃)对 BIS 的影响,中低温时 BIS 值明显低于浅低温时,提示随着温度的下降麻醉深度进一步加深。

非低温体外循环期间,丙泊酚以 4 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 速度静脉输注时 BIS 变化不明显,而以 6 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 输注时 BIS 值下降。在体外循环前后丙泊酚的血药浓度变化不明显,但血浆未结合部分丙泊酚的血药浓度增加 20%。BIS 值与血浆未结合部分丙泊酚血药浓度成正相关^[23]。Schmidlin 等^[24]比较了丙泊酚—阿芬太尼静脉麻醉下低温 CPB 与非低温 CPB 对 BIS 的影响,结果在 CPB 期间低温时 BIS 值平均为 41,而非低温时平均为 49,两者比较有统计学差异。低温(25~27℃)可使肝微粒体酶活性降低,同时丙泊酚生物转化减少,从而使丙泊酚血药浓度增加,BIS 值下降。在 CPB 转换过程中及低温停循环期间,尚不能完全以 BIS 作为麻醉镇静和深度的判断。而应综合分析体外灌注方式、血液稀释、血流量、灌注压、温度、低温停循环、血气等对 BIS 造成的影响。但 BIS 在体外循环期间的应用可减少全麻药用量,并可减少不良事件的发生^[25]。

3.6 在低血糖患者中的应用

血糖降至 72mg/dL 时脑电图上 δ 和 θ 波轻度增加,当血糖降至 54 mg/dL 则频繁增加。而血糖降至 32mg/dL 时, δ 和 θ 波增加的同时, α 波大幅减少,此时的脑电图形与全麻时非常相似。当患者低血糖昏迷时(血糖分别为 35mg/dL)时 BIS 降致 45,随着患者血糖升高并清醒后 BIS 升至 80^[26]。Vivien 等^[27]报道一例 84 岁腹主动脉瘤术后并发多器官功能衰竭的患者,在重症监护病房采用咪达唑仑(6mg/h)和舒芬太尼(15ug/h)

镇静, BIS 值在 40~45 之间, 此时抽血金血糖为 1.15mmol/l, 立即静脉注射 30% 的高渗糖, 其他用药及治疗均不变, 几分钟后 BIS 值迅速升高至 70~80, 因此, 可以认为血糖水平是 BIS 的重要影响因素。

3.7 在心跳骤停患者中的应用

有关心跳骤停时的脑电图改变报道很少, 有报道显示当心跳骤停后大约 10s, 脑电图显示广泛地独立电活动, 心脏按压后 15~20s 出现低电压、高频率的脑电活动, 恢复窦性心率, 脑电图恢复正常^[30]。近几年由于 BIS 在临床的应用逐渐增多, 对心跳骤停时 BIS 的变化也时有报道。Shibata 等^[28]观察 10 例心跳骤停的患者 BIS 的变化, 结果复苏成功患者的 BIS 明显高于死亡患者, 并且当患者最终变成植物状态时 BIS 值持续低于 80, 认为 BIS 可预测心肺脑复苏的结果。但也有学者提出相反的意见, 认为 BIS 不能准确的预测心外心脏按压的效果^[29], 有报道低血容量引起的心跳骤停时 BIS 随着脑电活动减弱而降至 0, 补充血容量后血压上升, BIS 也逐渐恢复。BIS 的变化落后于脑电图改变大约 2min, 原因可能为通过脑电波计算 BIS 数值需要一定的时间。但 BIS 的变化可能先于血液动力学的改变, 有报道显示在一例大动脉手术中, 患者出现大出血血压由 120/70mmHg 降至 65/30mmHg 前 5min, BIS 由 35 降至 20。原因可能为血压变化前, 异丙酚药代动力学的改变引起了 BIS 值的变化^[30]。

4 小结

BIS 能较好监测大脑皮质功能状态及其变化, 对预测体动, 术中知晓以及意识的消失和恢复都具有一定的灵敏度。但仍存在一些不足, 如: 对不同麻醉药物、麻醉方法反映不同, 监测时间滞后等, 使之不能成为一种独立应用于临床麻醉监测的完善技术, 需与患者各项客观临床体征相结合, 综合判断麻醉深度。即便如此 BIS 仍不失为镇静深度的良好指标。

参考文献(References)

- [1] Gan T J. Use of the bispectral index to monitor anaesthesia [J]. *Hasp Med*, 2002, 63(2): 68-69
- [2] 刘丽君. BIS 用于异丙酚和异氟醚麻醉深度监测的临床研究[J]. *中华临床医学研究杂志*, 2009, 12(9): 169-171
Liu Li-jun. BIS for propofol and isoflurane anesthesia depth monitoring of clinical research [J]. *Chinese Journal of Medical Research*, 2009, 12(9): 169-171
- [3] Vretzakos G, Ferdi E, Argiriadou H, et al. Influence of bispectral index monitoring on decision making during cardiac anesthesia [J]. *Clin Anesth*, 2005, 17(7): 509-516
- [4] 乐建威, 莫国民, 林敏. 麻醉镇静深度的脑电双谱指数监护技术[J]. *中国医疗器械杂志*, 2005, 29(5): 321-324
Le Jian-wei, Mo Guo-ming, Lin Ming, et al. The depth of sedation indices BIS monitoring technology Technique [J]. *Chinese Journal of Medical Instrumentation*, 2005, 29 (5): 321-324
- [5] Andra E, J ulie K, et al. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, mifazepam, and propofol [J]. *Anesthesiology*, 2001, 95: 1151-1159
- [6] Ibrahim AE, Taraday JR, Kharasch ED, et al. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam and propofol. *Anesthesiology*, 2001, 95: 1151-1159
- [7] Gajraj K, Mantzaridis H, et al. Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness [J]. *Br J Anaesth*, 1998, 80: 46-52
- [8] Soto R, Nguyen TC, Smith RA. A comparison of bispectral index and entropy, or how to misinterpret both [J]. *Anesth Analg*, 2005, 100: 1059-1061
- [9] Strachan AN, Edwards ND. Randomized placebo-controlled trial to assess the effect of remifentanyl and propofol on bispectral index and sedation [J]. *Br J Anaesth*, 2000, 84(4): 489-490
- [10] Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, et al. Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia [J]. *Anesth Analg*, 2002, 94: 604-608
- [11] Vernon JM, Lang E, Sebel PS, et al. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol / alfentanil or isoflurane / alfentanil anesthesia [J]. *Anesth Analg*, 1995, 80: 780-785
- [12] GU IGNARD B, CHAUVIN M. Bispectral index increases and decreases are not always signs of inadequate anesthesia [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92: 903-906
- [13] 黄焕森, 郑志远, 高崇荣, 等. 脑电双频谱指数反馈调控丙泊酚靶控输注在颅脑手术麻醉的应用研究[J]. *广东医学*, 2005, 26: 749-751
Huang Huan-seng, Zheng Zhi-yuan, Gao Cong-rong, et al. Feedback regulation of bispectral index Propofol TCI anesthesia in the frequency of application of brain research [J]. *Guangdong Medical*, 2005, 26: 749-751
- [14] Rodriguez RA, Hall LE, Duggan S, et al. The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anesthesia during sevoflurane induction and arousal in children [J]. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2004, 51: 472-480
- [15] Leslie K, Seeder DI, Smith WD, et al. Prediction of movement during propofol / nitrous oxide anesthesia [J]. *Anesthesiology*, 1996, 84: 53-58
- [16] 宋青等. 脑电双频谱指数在 ICU 镇静剂使用中的监测作用 [J]. *中国康复理论与实践*, 2006, 12(1): 67-72
Song Qing. Bispectral index in ICU monitoring role of sedative use [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice*, 2006, 12 (1): 67-71
- [17] Paul DB, Umamaheswara Rao GS. Correlation of Bispectral Index with Glasgow Coma Score in mild and moderate head injuries [J]. *Clin Monit Comput*, 2006, 20(6): 399-404
- [18] Villacorta J, KerbaulF, et al. Perioperative cerebral ischaemia in cardiac surgery and BIS [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2005, 33(4): 514-517
- [19] Hayashida M, Sekiyama H, Oru R, et al. Effects of deep hypothermia circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion on electroencephalographic bispectral index and suppression ratio. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21(1): 61-67
- [20] Mathew JP, Weatherwax KJ, East CJ, et al. Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass; the effect of hypothermia on the hypnotic state [J]. *J Chin Anesth*, 2001, 13: 301-305
- [21] Chia CL, Ong G, Majid AA. Impact of bispectral index monitoring on propofol administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2007, 35(3): 342-347

(下转第 370 页)

- [16] Leo D.Wang&Marcus R.Clark. B-cell antigen-receptor signalling in lymphocyte development[J]. Immunology,2003, 110:411-420
- [17] Jose A. Martinez-Climent. Lymphoma stem cells: enough evidence to support their existence?[J]. haematologica,2010, 95(2):293-302
- [18] Seckl, J.R., Glucocorticoids, developmental 'programming' and the risk of affective dysfunction[J]. Prog. Brain Res, 2008,167: 17-34.
- [19] Theodore A. Development of glucocorticoid receptor regulation in the rat forebrain: Implications for adverse effects of glucocorticoids in preterm infants[J]. Brain Research Bulletin, 2008,78: 531-535
- [20] David Couret. Comparative effects of a prenatal stress occurring during early or late gestation on pig immune response [J]. Physiology & Behavior,2009,98: 498-504
- [21] Alexander A. Psychosocial maternal stress during pregnancy affects serum corticosterone, blood immune parameters and anxiety behaviour in adult male rat offspring [J]. Physiology & Behavior, 2007,90: 108-115
- [22] Hiroshi Kawamoto. A new paradigm for hematopoietic cell lineages: revision of the classical concept of the myeloid-lymphoid dichotomy [J]. Trends Immunol, 2009,30(5):193-200
- [23] Harald Engler. Effects of repeated social stress on leukocyte distribution in bone marrow, peripheral blood and spleen [J]. Journal of Neuroimmunology,2004,148:106- 115
- [24] Lourdes Dominguez-Gerpe. Modulation of stress-induced murine lymphoid tissue involution by age, sex and strain: role of bone marrow[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 1998,104: 195-205
- [25] Jun Hirose. A Developing Picture of Lymphopoiesis in Bone Marrow [J]. Immunol Rev, 2002 , 189: 28-40.
- [26] E. Warnawin. Proinflammatory cytokines (IL-15, TNFa, IL-6 and IL-1b) in rheumatoid arthritis bone marrow preferentially promote activation of T-cells. Abstracts / Joint Bone [J]. Spine, 2008,75: 242-249
- [27] Eleftheria E. Identification of committed NK cell progenitors in adult murine bone marrow. Eur[J]. J. Immunol, 2001. 31: 1900-1909
- [28] Cheng M. Distinct and Overlapping Patterns of Cytokine Regulation of Thymic and Bone Marrow-Derived NK Cell Development [J]. The Journal of Immunology,2009,182(3): 1460-8

(上接第 389 页)

- [22] Honzn D, Doherty D, Fnzelle H. A companson of the effects on bispectral index of mild vs.moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass[J].Eur J Anaesthesiol, 2006,23(5):385-390
- [23] Takizawa E.Hiraoka H.Takizawa D, et al.Changes in the effect of propofol in response in altered plasma protein binding during normothermic cardiopulmonary bypass [J]. Br J Anaesth, 2006,96 (2): 179-185
- [24] Schmidlin D, Hager P. Schmid ER.Monitoring level of sedation with bispertral EEG analysis;compareson between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypss[J]. Br J Anaesth, 2001,86:769-776
- [25] Vretzakis G, Ferdi E. argiriadou H, et al. Influence of bispectral index monitoring on decision making during cardiac anesthesia [J]. J Clin Anesth, 2005,17(7):509-516
- [26] Wu CC, Lin CS, Mok MS. Bispectral index monitonng during hypoglycemic cona[J]. J Clin Anesth, 2002,14:305-306
- [27] Vivien B, Langeron O, Riou B. Increase in bispectral index (BIS) while correcting a severe hypoglycemia [J]. Anesth Analg, 2002,95: 1824-1825
- [28] Shibata S. et Use of the bispectral index during the earll -y postresuscitative phase after out of hospital cardiac arrest [J]. J Anesth, 2005,19 (3):243-246
- [29] Fatovich DM, Jacobs IG, Celenza A, et al. An observational s -tudy of bispectral index monitoring for out of hospital cardiac arresr [J]. Resuscitation, 2006,69 (2):207-12
- [30] Honan D M, Breen PJ, Boylan JF. er Decrease in bispectral i ndex preceding intraopetive hemodynamic crisis: evdence of a cure alteration of propofol pharmacokinences [J]. Anesthesiology, 2002; 97: 1303-1305