

· 继续教育 ·

瑞芬太尼预防全麻苏醒期呛咳的研究进展

秦卫辉 石翊颀

在全麻苏醒期,严重呛咳会导致高血压、心动过速、颅内高压和眼内压增高等各种不良并发症。尤其在神经外科手术和甲状腺手术等苏醒期,严重的呛咳及血流动力学变化会造成手术部位出血、再次手术等严重后果^[1]。瑞芬太尼作为一种超短效阿片类药物,能有效改善患者对气管导管的耐受性,预防严重呛咳反射,维持血流动力学稳定。但不同麻醉维持药物及性别可能影响瑞芬太尼用于预防苏醒期呛咳的剂量。本文就瑞芬太尼预防麻醉苏醒期呛咳抑制机制、临床应用(包括用药剂量、特殊人群、其他人工气道等),以及预防呛咳的影响因素、优点、相关不良反应等进行系统阐述,以供参考。

瑞芬太尼抑制呛咳机制研究

全麻苏醒期,随着药物的代谢,患者的各种反射逐渐恢复,气管导管等机械性刺激激活咳嗽受体,兴奋沿迷走神经传入纤维传至延髓咳嗽中枢孤束核,在该部位整合各种传入冲动,继而传至大脑皮质咳嗽中枢,运动传出冲动经迷走神经传出纤维传至各效应器完成呛咳反射^[2]。Marks 等^[3]研究发现,脑干中的 μ 和 κ 受体参与呛咳反射的调控,阿片类药物能通过 μ 和 κ 受体起到中枢性镇咳作用。因此,瑞芬太尼预防呛咳的机制可能为作用于脑干的阿片受体。此外,瑞芬太尼还可减少儿茶酚胺的释放,有利于维持血流动力学的稳定。

虽然瑞芬太尼在麻醉苏醒期可以预防呛咳,但在麻醉诱导期注射瑞芬太尼也可能引起呛咳反射^[4],该机制可能与阿片类药物激活突触前感觉-C 类纤维引起神经肽的释放,刺激肺黏膜的感受器,导致气管平滑肌收缩有关。此外,阿片类药物在麻醉诱导期引起的声门突然紧闭和胸壁肌肉僵硬也是诱导期呛咳的原因^[5]。Kim 等^[6]研究表明,通过缓慢增加药物浓度可以防止瑞芬太尼引起的诱导期呛咳。这是因为稀释用药和慢速注射,其血药浓度峰值较低,难以达到兴奋 RARs 的阈值,不至于引起神经肽和组胺的释放,明显减少由其导致的咳嗽反射^[7]。

瑞芬太尼预防呛咳的临床研究

瑞芬太尼预防呛咳的给药方式和常用剂量研究 瑞芬太尼全麻苏醒期静脉用药主要有 3 种方式:单次静脉注射、

恒速静脉输注和靶控输注(target-controlled infusion, TCI)技术。Mahoori 等^[8]通过前瞻性随机对照研究发现,手术结束后给予瑞芬太尼 $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 单次注射,虽然可以维持较稳定的血流动力学,但没有降低呛咳发生率。可能因为瑞芬太尼作为一类超短效阿片类药物,通过作用于脑干的阿片受体起到调控呛咳反射的作用,需维持一定的血药浓度,单次注射不能维持有效的血药浓度,达不到有效预防呛咳的目的。持续输注预防呛咳效果较好。瑞芬太尼在临床中多采用恒速输注的方式应用于术中镇痛,在术后也可以采用恒速输注的方式来预防麻醉苏醒期呛咳。Ghodraty 等^[9]在一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中,使用瑞芬太尼 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 恒速输注,相较于安慰剂组,可有效降低呛咳的发生率及呛咳严重程度,降低气管拔管时的平均动脉压。Aouad 等^[10]研究表明,在麻醉苏醒期将瑞芬太尼调整为维持剂量的 $1/10$ 持续输注直至拔管,可以有效降低严重呛咳发生率。瑞芬太尼主要被体内广泛存在的非特异性酯酶分解,其特殊的药物代谢性质,特别适用于 TCI。研究表明,瑞芬太尼预防麻醉苏醒期呛咳存在一定的量效关系,TCI 瑞芬太尼可明显减少气管拔管相关呛咳及血流动力学变化,但随瑞芬太尼剂量增加,将会延长麻醉苏醒时间^[11]。Kim 等^[12]研究表明,TCI 瑞芬太尼血浆靶浓度 $1 \text{ ng}/\text{ml}$ 时不能有效预防呛咳。宁慧杰等^[13]采用 Dixon's 序贯法测得瑞芬太尼预防苏醒期呛咳的半数有效浓度(EC_{50})为 $1.67 \text{ ng}/\text{ml}$,95%有效浓度(EC_{95})为 $2.13 \text{ ng}/\text{ml}$ 。Chang 等^[14]和徐四七等^[15]的临床研究表明,维持 TCI 瑞芬太尼血浆靶浓度在 $1.5 \sim 2.5 \text{ ng}/\text{ml}$ 可以有效预防呛咳。

瑞芬太尼预防呛咳在特殊人群中的研究 老年人身体一般状况较差,自主神经功能减弱,患心血管疾病的概率大于青壮年,且老年人本身对麻醉苏醒期呛咳引起的血压和心率的波动相对敏感。这些因素都会增加老年患者麻醉苏醒期心血管系统的不稳定性,增加了心肌缺血、心肌梗死、心律失常和猝死的风险。持续输注瑞芬太尼有利于老年患者平稳度过全麻苏醒期^[16]。全身重要脏器功能不同程度的退化导致老年患者对药物敏感性增强,但瑞芬太尼预防老年患者全麻苏醒期呛咳的剂量与成年人并无明显差异。Lee 等^[17]一项关于不同年龄段患者麻醉苏醒期瑞芬太尼抑制呛咳的临床试验发现,瑞芬太尼预防呛咳的 EC_{50} 在老年人($65 \sim 85$ 岁)与成年人($20 \sim 60$ 岁)中差异无统计学意义,老年人的 EC_{50} 甚至略高于成年人。Park 等^[18]一项临床试验将在地氟醚麻醉下行扁桃体切除术的 40 例患儿纳入研

DOI:10.12089/jca.2018.02.026

作者单位:730030 兰州大学第二医院麻醉科

通信作者:石翊颀,Email: shiys@lzu.edu.cn

究,采用极大似然估计的方法测得小儿预防全麻苏醒期呛咳的 EC_{95} 为 $0.06 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,与前述报告有很大差别。目前,有关小儿群体及肥胖患者等特殊人群苏醒期严重呛咳预防研究还很有限,TCI 瑞芬太尼有望更多用于此类人群的临床研究。

瑞芬太尼预防呛咳在其他人工气道中的研究 相对于气管导管,喉罩在全麻中的应用避免了气管导管对会厌声门感受器、舌根部肌肉深部感受器以及气管黏膜的机械性刺激,对交感肾上腺能系统及肾素血管紧张素系统的影响较小,因此得到广泛应用。与气管导管类似,喉罩也存在全麻苏醒期呛咳的风险。Park 等^[19]一项 RCT 中,将 128 例患者分为四组,分别在苏醒期给予 TCI 瑞芬太尼 0、0.5、1.0、1.5 ng/ml,观察拔除喉罩时间及呛咳的发生情况。结果表明 TCI 瑞芬太尼 1.0 ng/ml 可以降低呛咳的发生率且并不影响拔除喉罩的时间。Yoo 等^[20]采用序贯法测得的 TCI 瑞芬太尼预防喉罩引起呛咳的 EC_{50} 和 EC_{95} 分别为 0.91 ng/ml 和 1.35 ng/ml。

与气管导管及喉罩不同,双腔气管导管因管体长、与气管黏膜接触面积大、管体较粗、质地较硬、插拔行程长等特点,导致插管及拔管期对气道的刺激较大,导管前端直接压迫及摩擦气管隆突,因此拔管期更易引起呛咳及心血管反应。Lee 等^[21]将 23 例七氟醚麻醉下行胸腔镜肺部手术的患者纳入研究,测得 TCI 瑞芬太尼预防双腔气管导管引起呛咳的 EC_{50} 和 EC_{95} 分别为 1.670 ng/ml 和 2.275 ng/ml。

瑞芬太尼预防呛咳的影响因素

麻醉维持药物因素 不同的麻醉维持药物会影响瑞芬太尼抑制呛咳的有效浓度。Lee 等^[22]将患者随机分为三组,分别采用丙泊酚、七氟醚及地氟醚复合瑞芬太尼维持麻醉,在苏醒期采用序贯法测量各组 TCI 瑞芬太尼预防呛咳的 EC_{50} ,结果显示丙泊酚维持组 1.60 ng/ml、七氟醚维持组 1.75 ng/ml、地氟醚维持组 1.96 ng/ml,该研究表明针对不同的麻醉维持药物,TCI 瑞芬太尼预防呛咳的剂量应适当调整。Hans 等^[23]研究表明,维持使用丙泊酚的患者麻醉苏醒期呛咳的发生率及其严重程度低于七氟醚维持组。此外,该研究测得丙泊酚组患者气管拔管时体内的瑞芬太尼残余量明显高于七氟醚组,这也可能导致了瑞芬太尼预防呛咳的剂量发生变化。不同麻醉维持药物会对全麻苏醒期呛咳发生率及瑞芬太尼体内残余量产生影响,因此,全麻苏醒期应适当调整瑞芬太尼的血浆靶浓度。

性别因素 Soh 等^[1]将接受甲状腺切除术的患者按性别不同分为两组,分别测得全麻苏醒期 TCI 瑞芬太尼预防呛咳的有效浓度,结果显示男性所需的瑞芬太尼剂量明显高于女性,这可能与女性患者 μ 受体具有更高的可用性有关。崔旭蕾等^[24]以 2 ng/ml 的血药浓度 TCI 瑞芬太尼预防苏醒期呛咳反应的研究显示,女性患者呛咳反应抑制效果优于男性。Choi 等^[25]研究表明,瑞芬太尼预防男性苏醒期呛咳的 EC_{50} 和 EC_{95} 值分别为 2.35 和 2.94 ng/ml。另一项

研究表明,瑞芬太尼预防女性苏醒期呛咳的 EC_{50} 和 EC_{95} 值分别为 1.58 和 2.45 ng/ml^[26]。性别对瑞芬太尼预防呛咳的影响可能与不同性别间的受体差异有关,而与药物代谢无关。

瑞芬太尼预防呛咳的优点及相关不良反应

瑞芬太尼输注即时半衰期短,无蓄积,代谢物无生物活性,不依赖于肝肾功能,即使输注时间长于 8 h,其药物半衰期仍为 3.2 min。与其他药物比较,其独特的药理学特性与 TCI 技术联合应用具有明显优势。研究表明,阿片类药物、右美托咪定、利多卡因等都可以预防苏醒期呛咳。但与瑞芬太尼相比,其他阿片类药物如芬太尼、阿芬太尼等会延缓患者苏醒,抑制呼吸,导致高碳酸血症,对神经外科手术的患者不利^[9]。Park 等^[27]将 70 例全麻下行甲状腺切除术的患者随机分为两组,右美托咪定组术前 10 min 给予右美托咪定 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉输注,瑞芬太尼组 TCI 瑞芬太尼血浆靶浓度 2 ng/ml 直至拔管,右美托咪定组的中重度呛咳发生率为 44.1%,而瑞芬太尼组为 3.2%。Lee 等^[17]比较 TCI 瑞芬太尼血浆靶浓度 2.0 ng/ml 和单次静脉注射利多卡因 1.5 mg/ml 预防全麻下行甲状腺切除术后呛咳的研究发现,瑞芬太尼组的呛咳发生率为 20.6%,利多卡因组为 72.7%,且瑞芬太尼组的呛咳评分低于利多卡因组。

虽然全麻苏醒期持续输注瑞芬太尼可预防呛咳,但会引起苏醒延迟、呼吸抑制等相关不良反应,应予以重视。徐四七等^[15]研究将不同剂量的瑞芬太尼用于拔管期,发现瑞芬太尼预防呛咳的作用呈现剂量依赖性,且高剂量会引起苏醒延迟。Park 等^[18]也提出持续输注瑞芬太尼的剂量与苏醒时间和拔管时间存在一定相关性。有报道称,TCI 瑞芬太尼血浆靶浓度 2.6 ng/ml 虽然能够有效预防全麻苏醒期呛咳,但大部分患者都出现呼吸频率减小^[21]。

小 结

综上所述,全麻苏醒期持续输注瑞芬太尼能有效预防严重呛咳的发生,其机制可能为通过作用于脑干的阿片类受体,抑制呛咳反射。在临床上其速效、短效的药理学特性相对其他药物具有明显优势,备受关注。虽然全麻苏醒期持续输注瑞芬太尼有苏醒延迟、呼吸抑制等相关不良反应,应予以重视。同时,瑞芬太尼用于预防呛咳受麻醉维持药物、性别等因素影响,尤其在预防小儿、老年人及肥胖患者等特殊人群全麻苏醒期呛咳时的合理用药剂量,还需更多的临床研究,以完善不同人群在不同临床条件下的全麻苏醒期管理,有利于患者平稳度过苏醒期、快速拔管、降低呼吸抑制等风险。

参 考 文 献

- [1] Soh S, Park WK, Kang SW, et al. Sex differences in remifentanyl requirements for preventing cough during anesthetic emergence. *Yonsei Med J*, 2014, 55(3): 807-814.

- [2] Reynolds SM, Mackenzie AJ, Spina D, et al. The pharmacology of cough. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25 (11): 569-576.
- [3] Marks S, Rosielle DA. Opioids for cough # 199. *J Palliat Med*, 2010, 13(6): 769-770.
- [4] Kim JY, Lee SY, Kim DH, et al. Effect-site concentration of propofol for reduction of remifentanyl-induced cough. *Anaesthesia*, 2010, 65(7): 697-703.
- [5] Shuying L, Ping L, Juan N, et al. Different interventions in preventing opioid-induced cough: a meta-analysis. *J Clin Anesth*, 2016, 34: 440-447.
- [6] Kim JY, Chae YJ, Kim JS, et al. A target-controlled infusion regimen for reducing remifentanyl-induced coughs. *Korean J Anesthesiol*, 2012, 63(1): 30-35.
- [7] Uvelin A, Rakic G. Guidelines for prevention of fentanyl-induced cough. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53 (9): 1228-1229.
- [8] Mahoori A, Noroozinia H, Hasani E, et al. The effect of low-dose remifentanyl on the hemodynamic responses of endotracheal extubation. *Acta Med Iran*, 2014, 52(11): 844-847.
- [9] Ghodraty MR, Hasani V, Bagheri-Aghdam A, et al. Remifentanyl infusion during emergence moderates hemodynamic and cough responses to the tracheal tube: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth*, 2016, 33: 514-520.
- [10] Aouad MT, Alalami AA, Nasr VG, et al. The effect of low-dose remifentanyl on responses to the endotracheal tube during emergence from general anesthesia. *Anesth Analg*, 2009, 108(4): 1157-1160.
- [11] Zhao G, Yin X, Li Y, et al. Continuous postoperative infusion of remifentanyl inhibits the stress responses to tracheal extubation of patients under general anesthesia. *J Pain Res*, 2017, 10: 933-939.
- [12] Kim SY, Yang SY, Na SW, et al. Low-dose remifentanyl infusion during ventilator weaning and tracheal extubation in postoperative intensive care unit patients sedated with propofol-remifentanyl: a randomised clinical trial. *Anaesth Intensive Care*, 2012, 40(4): 656-662.
- [13] 宁慧杰, 陈巍, 李永华, 等. 靶控输注瑞芬太尼抑制气管拔管期呛咳反应的临床研究. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(7): 669-671.
- [14] Chang CH, Lee JW, Choi JR, et al. Effect-site concentration of remifentanyl to prevent cough after laryngomicrosurgery. *Laryngoscope*, 2013, 123(12): 3105-3109.
- [15] 徐四七, 王胜斌, 居霞, 等. 全麻苏醒期持续静脉靶控输注瑞芬太尼对气管拔管时的影响. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2013, 34(2): 111-114.
- [16] 吉晓丽, 李小静, 徐玉民, 等. 不同靶浓度瑞芬太尼对腹腔镜胆囊切除术老年患者气管拔管反应的影响. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(12): 1489-1490.
- [17] Lee JH, Koo BN, Jeong JJ, et al. Differential effects of lidocaine and remifentanyl on response to the tracheal tube during emergence from general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2011, 106(3): 410-415.
- [18] Park YH, Chung EJ, Lee JH, et al. Determination of the 95% effective dose of remifentanyl for the prevention of coughing during extubation in children undergoing tonsillectomy (with or without adenoidectomy). *Paediatr Anaesth*, 2015, 25(6): 567-572.
- [19] Park SJ, Baek JY, Jee DL. Optimal effect-site concentration of remifentanyl for inhibiting response to laryngeal mask airway removal during emergence. *Yonsei Med J*, 2015, 56(2): 529-534.
- [20] Yoo JY, Kwak HJ, Lee KC, et al. Predicted EC₅₀ and EC₉₅ of remifentanyl for smooth removal of a laryngeal mask airway under propofol anesthesia. *Yonsei Med J*, 2015, 56 (4): 1128-1133.
- [21] Lee SY, Yoo JY, Kim JY, et al. Optimal effect-site concentration of remifentanyl for preventing cough during removal of the double-lumen endotracheal tube from sevoflurane-remifentanyl anesthesia: a prospective clinical trial. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3878.
- [22] Lee JH, Choi SH, Choi YS, et al. Does the type of anesthetic agent affect remifentanyl effect-site concentration for preventing endotracheal tube-induced cough during anesthetic emergence? Comparison of propofol, sevoflurane, and desflurane. *J Clin Anesth*, 2014, 26(6): 466-474.
- [23] Hans P, Marechal H, Bonhomme V. Effect of propofol and sevoflurane on coughing in smokers and non-smokers awakening from general anaesthesia at the end of, a cervical spine surgery. *Br J Anaesth*, 2008, 101(5): 731-737.
- [24] 崔旭蕾, 马满娇, 王玲, 等. 性别对瑞芬太尼抑制全身麻醉苏醒期呛咳反射作用的影响. *中国医学科学院学报*, 2015, 37 (3): 335-338.
- [25] Choi EM, Park WK, Choi SH, et al. Smooth emergence in men undergoing nasal surgery: the effect site concentration of remifentanyl for preventing cough after sevoflurane-balanced anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56 (4): 498-503.
- [26] 涂文劭, 郑晓春, 李荣钢, 等. 瑞芬太尼抑制甲状腺手术拔管期间呛咳反射血浆靶浓度的测定. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(5): 1191-1194.
- [27] Park JS, Kim KJ, Lee JH, et al. A randomized comparison of remifentanyl target-controlled infusion versus dexmedetomidine single-dose administration: a better method for smooth recovery from general sevoflurane anesthesia. *Am J Ther*, 2016, 23(3): e690-e696.

(收稿日期:2017-05-09)