

· 临床研究 ·

纳美芬预防全麻诱导时舒芬太尼诱发呛咳的临床效果

杜春春 孙志荣 徐亚军 薛萍 钟静 许平波

【摘要】 目的 观察纳美芬对全麻诱导时舒芬太尼诱发呛咳、术中丙泊酚用量以及术后镇痛效果的影响。**方法** 选取拟行乳腺癌根治术的全麻患者 300 例,年龄 18~60 岁, BMI 18~30 kg/m², ASA I—III 级,根据随机数字表法将患者随机分为 4 组,每组 75 例: C 组(生理盐水)、L 组(利多卡因 1 mg/kg), N1 组(纳美芬 0.1 μg/kg)和 N2 组(纳美芬 0.2 μg/kg)。各组分别给予相应的药物 2 min 后开始全麻诱导:靶控输注丙泊酚 3.5 μg/ml,静推舒芬太尼 0.3 μg/kg(时间 5 s) 2 min 后,静推罗库溴铵 0.6 mg/kg, 90 s 后插管。术毕静注氟比洛芬酯 50 mg 镇痛。记录呛咳发生率及严重程度,记录术中丙泊酚用量,记录术毕、术后 6 h 及 24 h 的 VAS 疼痛评分。**结果** C、L、N1 及 N2 组患者呛咳发生率分别为 37.3%、21.3%、5.3% 及 1.3%。N1 组和 N2 组呛咳发生率明显低于 C 组和 L 组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), N1 组和 N2 组差异无统计学意义。C、L 组术中丙泊酚用量明显少于 N2 组($P < 0.05$)。四组术后 VAS 疼痛评分差异无统计学意义。**结论** 纳美芬 0.1 μg/kg 可有效预防全麻诱导时舒芬太尼引起的呛咳,且不影响术中丙泊酚用量及术后的镇痛效果。

【关键词】 舒芬太尼;纳美芬;呛咳

Effect of nalmefene on sufentanil-induced cough during induction of general anesthesia DU Chunchun, SUN Zhirong, XU Yajun, XUE Ping, ZHONG Jing, XU Pingbo. Department of Anesthesiology, Fudan University Shanghai Cancer Center & Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: XU Pingbo, Email: xupingboshanghai@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of nalmefene on preventing sufentanil-induced cough during induction of general anesthesia, and its effect on the intraoperative propofol dosage and postoperative analgesia. **Methods** A total of 300 breast cancer patients undergoing radical mastectomy under general anesthesia, aged 18 - 60 years, BMI 18 - 30 kg/m², ASA physical status I - III, were randomly divided into 4 groups ($n = 75$): group C (physiological saline), group L (lidocaine 1 mg/kg), group N1 (nalmefene 0.1 μg/kg) and group N2 (nalmefene 0.2 μg/kg). Two minutes after giving the corresponding drug for each group, general anesthesia was induced according to the following: TCI propofol (3.5 μg/ml) and intravenous injection of 0.3 μg/kg sufentanil within 5 seconds, 0.6 mg/kg rocuronium was intravenously injected, 90 seconds later, intubation was performed. The incidence and severity of cough and intraoperative dosage of propofol were recorded. The pain VAS scores at 0 h, 6 h and 24 h after operation were recorded. **Results** The incidence of cough in groups C, L, N1 and N2 was 37.3%, 21.3%, 5.3% and 1.3%, respectively. The incidence of cough in group N1 was significantly lower than that of group C and group L ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). There was no difference in preventing sufentanil-induced cough between group N1 and group N2. Compared with groups C and L, the intraoperative dosage of propofol was greater in group N2 ($P < 0.05$). There was no difference in postoperative pain VAS scores between the four groups. **Conclusion** Nalmefene 0.1 μg/kg can prevent sufentanil-induced cough during induction without affecting intraoperative propofol dosage and postoperative analgesia.

【Key words】 Sufentanil; Nalmefene; Cough

舒芬太尼是选择性 μ 受体激动药,常用于全麻

诱导、维持及术后镇痛。全麻诱导期间,舒芬太尼与其他阿片类药物一样,常诱发呛咳反射,可使患者的胃内压、胸内压和颅内压等增加,易引起反流误吸、肺大泡破裂、脑疝等严重不良事件。纳美芬是一种特异性内源性阿片类受体拮抗药,肝脏毒性

DOI: 10.12089/jca.2018.08.003

基金项目:国家自然科学基金(81471852)

作者单位:200032 上海市,复旦大学附属肿瘤医院麻醉科 复旦大学上海医学院肿瘤学系

通信作者:许平波, Email: xupingboshanghai@163.com

小,作用时间长。刘晨辉等^[1]的研究表明,0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的纳美芬可有效预防舒芬太尼引起的呛咳,但该剂量与术后拮抗阿片类药物过量的推荐剂量相当,可因降低舒芬太尼镇痛效果而增加术中麻醉药物的用量及术后疼痛评分。本研究观察小剂量纳美芬 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 预防舒芬太尼引起的呛咳反射的效果,为临床用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究系前瞻性随机对照双盲研究,经复旦大学附属肿瘤医院伦理委员会批准(171011-NMF),且所有患者均签署知情同意书。择期全身麻醉下行单侧乳房切除+前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫术患者,年龄 18~60 岁, BMI 18~30 kg/m^2 , ASA I—III 级。排除标准:近 2 周有急性呼吸道感染,慢性呼吸系统疾病,吸烟,有精神病史或无法沟通配合,阿片类药物滥用,对阿片类药物、利多卡因、纳美芬过敏,肝、肾功能不全。剔除标准:术毕 24 h 内因手术部位出血行止血手术。

分组与处理 患者随机分为 4 组: C 组,予生理盐水 5 ml; L 组,予以含利多卡因 1 mg/kg 的生理盐水稀释液 5 ml; N1 组,予以含纳美芬 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的生理盐水稀释液 5 ml; N2 组,予以含纳美芬 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的生理盐水稀释液 5 ml。

麻醉方法 所有患者均无麻醉前用药。入室后开放静脉,监测 ECG、NIBP、HR、 SpO_2 和 BIS 值。护士 A 根据分组及患者体重准备药物,并用生理盐水稀释至 5 ml 后贴好序列标签(不含分组和药品信息)并做好记录,随后交给对分组信息不知情的麻醉医师。麻醉医师将其静注 2 min 后开始全麻诱导:靶控输注丙泊酚(Cp 3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、静推舒芬太尼 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (时间 5 s)后观察 2 min 内的呛咳情况。观察结束后静脉注射罗库溴铵 0.6 mg/kg , 90 s 后完成插管、呼吸机辅助通气。切皮前追加舒芬太尼 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$,术中采用丙泊酚全凭静脉麻醉,维持 BIS 在 40~60,术毕前 10 min 停用丙泊酚,并静

注氟比洛芬酯 50 mg 完善术后镇痛,术毕送 PACU。

观察指标 由护士 B 记录舒芬太尼注射后 2 min 内咳嗽情况,根据咳嗽次数及持续时间进行分级: I 级,无咳嗽,呼吸均匀; II 级,单次轻微咳嗽; III 级,多次咳嗽,且持续时间 <15 s; IV 级,连续咳嗽,且持续时间 >15 s。记录麻醉时间、手术时间、术中丙泊酚用量,以及拔管时、术后 6 h 及 24 h 的 VAS 疼痛评分。

统计分析 根据预试验结果,阴性对照组(生理盐水)、阳性对照组(利多卡因 1 mg/kg)以及纳美芬治疗组(0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)呛咳发生率分别为 40%、20%和 5%,取 α 值 0.05、 β 值 80%,要取得治疗组优于对照组的预期,每组样本量至少为 71。本研究设定总样本量 300 例。采用 SPSS 24.0 软件进行分析,正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;等级资料的比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 325 例患者,其中 25 例患者因近期急性呼吸道感染(10 例)、慢性呼吸系统疾病(4 例)、吸烟(4 例)、有精神病史或无法沟通配合(2 例)、阿片类药物滥用(2 例)以及肝、肾功能不全(3 例)被排除,其余 300 例患者最终完成研究,无一例被剔除。四组患者年龄、身高、体重、BMI、ASA 分级差异无统计学意义(表 1)。

L 组呛咳发生率和严重程度明显低于 C 组($P < 0.05$)。N1、N2 组呛咳发生率和严重程度明显低于 C 组和 L 组($P < 0.05$)。N1 组和 N2 组呛咳发生率和严重程度差异无统计学意义(表 2)。

C 组、L 组及 N1 组术中丙泊酚用量差异无统计学意义,但 N2 组术中丙泊酚用量明显高于 C 组和 L 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。四组手术时间及麻醉时间差异无统计学意义(表 3)。

表 1 四组患者一般资料的比较

组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m^2)	ASA I / II / III 级(例)
C 组	75	44.8 $\pm$ 5.0	160.0 $\pm$ 5.0	52.3 $\pm$ 4.4	20.6 $\pm$ 3.0	26/39/10
L 组	75	43.1 $\pm$ 6.1	161.2 $\pm$ 4.0	50.4 $\pm$ 4.3	19.6 $\pm$ 2.7	21/42/12
N1 组	75	45.2 $\pm$ 7.2	158.0 $\pm$ 3.1	51.4 $\pm$ 4.5	20.6 $\pm$ 2.7	25/37/13
N2 组	75	46.5 $\pm$ 4.6	161.2 $\pm$ 6.0	49.4 $\pm$ 5.3	19.3 $\pm$ 3.5	23/43/9

表 2 四组患者呛咳严重程度的比较[例(%)]

组别	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级
C 组	75	47(62.7)	10(13.3)	10(13.3)	8(10.7)
L 组 ^a	75	59(78.7)	11(14.7)	4(5.3)	1(1.3)
N1 组 ^{ab}	75	71(94.7)	3(4.0)	1(1.3)	0
N2 组 ^{ab}	75	74(98.7)	1(1.3)	0	0

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与 L 组比较,^b $P < 0.05$

表 3 四组患者术中情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	麻醉时间 (min)	手术时间 (min)	丙泊酚用量 (mg)
C 组	75	100 $\pm$ 21	91 $\pm$ 20	710 $\pm$ 160 ^a
L 组	75	102 $\pm$ 20	93 $\pm$ 15	670 $\pm$ 110 ^b
N1 组	75	105 $\pm$ 25	95 $\pm$ 21	720 $\pm$ 150
N2 组	75	100 $\pm$ 22	92 $\pm$ 10	760 $\pm$ 180

注:与 N2 组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

四组患者术后 VAS 疼痛评分差异无统计学意义(表 4)。

表 4 四组患者术后 VAS 疼痛评分的比较[分, $M(IQR)$]

组别	例数	术毕	术后 6 h	术后 24 h
C 组	75	1.0(0~2)	0.8(0~1)	0.9(0~1)
L 组	75	0.8(0~1)	0.9(0~1)	0.7(0~1)
N1 组	75	1.1(0~2)	1.2(1~2)	1.0(0~2)
N2 组	75	1.5(1~2)	1.3(1~2)	1.0(0~2)

讨 论

全麻诱导期间,舒芬太尼的使用可诱发明显的呛咳,但其确切机制仍不清楚,可能与以下几点有关:(1)呼吸道中可能存在一定数量的阿片受体,舒芬太尼与之结合后可引起支气管平滑肌收缩,间接激活相邻部位的快速适应性肺部牵张感受器官,从而引起呛咳反射;(2)舒芬太尼可抑制交感中枢传出冲动,使迷走神经活性处于相对优势,易引起支气管反射性收缩并诱发呛咳;(3)阿片类药物可引起肌肉僵直导致声带突然内收,进而引起呛咳;(4)舒芬太尼是枸橼酸盐,枸橼酸可诱发肺柱状上皮细胞释放组胺,进而刺激气道内 C 纤维诱发呛咳。

有研究表明,降低阿片类药物诱导剂量、减慢推注速度以及从外周静脉推注等有助于减少呛咳反射的发生,但呛咳发生率仍高达 30% 以上^[2]。为此,人们尝试应用利多卡因、右美托咪定、麻黄碱、地佐辛等药物^[3-4]来预防呛咳,并取得一定的疗效,

但结果仍不尽如人意。因此有必要寻找一种新的治疗策略来预防舒芬太尼诱发的呛咳。

目前的研究表明,纳美芬除了具有减轻大鼠脑缺血-再灌注损伤^[5]、预防瑞芬太尼诱发的术后痛觉过敏^[6]、抗休克等作用外,还可预防舒芬太尼引起的呛咳^[1]。本研究观察 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 纳美芬的预防效果,并设立利多卡因阳性对照,结果表明,纳美芬 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可将呛咳发生率从 37.3% 降至 5.3%,且无一例患者出现中重度呛咳,其效果优于利多卡因,并与纳美芬 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 疗效相当。同时,纳美芬 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 不增加术中丙泊酚用量,也不影响患者术后 VAS 疼痛评分,可安全有效地用于临床。

纳美芬预防舒芬太尼引起的呛咳反射的机制尚不完全清楚,可能与以下几点有关:(1)预注小剂量纳美芬快速占据气管黏膜上皮的 μ_2 受体,减缓舒芬太尼与 μ_2 受体的结合,从而抑制舒芬太尼引起的呛咳反射;(2)纳美芬能竞争结合接头前 μ 阿片受体,竞争性抑制舒芬太尼激活突触前感觉 C 纤维释放神经肽,从而抑制支气管收缩诱发的呛咳反射;(3)纳美芬可降低舒芬太尼对中枢迷走神经的兴奋效应,减少其对延髓咳嗽中枢的刺激有关。

本研究存在不足之处,术后 VAS 疼痛评分普遍较低,且主观性较强,难以客观反映纳美芬对术后疼痛效果的影响。

综上所述,低剂量纳美芬 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可显著降低全麻诱导期间舒芬太尼引起的呛咳反射,且不增加术中麻醉药用量,不影响患者术后疼痛评分,可安全用于临床。

参 考 文 献

- [1] 刘晨辉,刘茂春,张宗泽. 盐酸纳美芬预防全麻诱导时舒芬太尼诱发咳嗽的效果. 中华麻醉学杂志, 2016, 36(12): 1441-1443.
- [2] 陈惠媚,陈庶伟. 不同给药速度对舒芬太尼诱发的呛咳的影响. 中国实用医药, 2013, 8(31): 171-172.
- [3] Sun S, Huang SQ. Effects of pretreatment with a small dose of dexmedetomidine on sufentanil-induced cough during anesthetic induction. J Anesth, 2013, 27(1): 25-28.
- [4] Liu XS, Xu GH, Shen QY. Dezocine prevents sufentanil-induced cough during general anesthesia induction: a randomized controlled trial. Pharmacol Rep, 2015, 67(1): 52-55.
- [5] 王志仪,李文瑶,陶国才. 纳美芬对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(10): 1189-1191.
- [6] 贾真,陈怡,张麟临,等. 不同小剂量纳美芬预防瑞芬太尼诱发患者术后痛觉过敏的效果. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(10): 1159-1162.

(收稿日期:2018-03-05)