

术终芬太尼对异丙酚-瑞芬太尼静脉麻醉苏醒期的影响

黄 卫¹, 柴云飞¹, 俞润英², 王建珍³(1. 广东省心血管病研究所麻醉科, 广东 广州 510100; 2. 广东省人民医院手术室, 广东 广州 510080;
3. 宁夏医学院附属医院麻醉科, 宁夏 银川 750004)

摘 要 【目的】探讨术终静脉注射芬太尼 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 对异丙酚-瑞芬太尼静脉麻醉苏醒过程的影响。【方法】ASA ~ 级, 年龄 18 ~ 65 岁, 在异丙酚-瑞芬太尼静脉复合全麻下行择期手术的病人 80 例, 随机分为负荷剂量组和对照组, 每组 40 例。术终瑞芬太尼停药时, 负荷剂量组静脉注射芬太尼 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后续以静脉自控镇痛, 对照组静脉注射等容量的生理盐水后开始静脉自控镇痛。比较两组病人麻醉苏醒期的血流动力学、麻醉苏醒、术后疼痛、以及不良反应等情况。【结果】两组病人的一般情况、麻醉苏醒过程、以及不良反应发生率等观察指标组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 拔管后 10 min 和拔管后 30 min 时 VAS 评分 ≥ 2 分的病例数: 对照组分别为 22 例 (65%) 和 30 例 (75%)、负荷剂量组分别为 8 例 (20%) 和 6 例 (15%), 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 从呼之睁眼到拔管后 30 min 各时点的动脉收缩压和心率对照组明显高于负荷剂量组 ($P < 0.05$)。【结论】术终静脉注射芬太尼 (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 不影响瑞芬太尼-异丙酚静脉麻醉的苏醒过程。

关键词: 芬太尼; 瑞芬太尼; 异丙酚; 麻醉苏醒; 术后镇痛

中图分类号: R614.2⁴ 文献标识码: A 文章编号: 1672-3554(2008)05-0598-04

Effects of Post-operative Fentanyl Administration on Revival Profiles of Propofol-remifentannil Anesthesia

HUANG Wei¹, CHAI Yun-fei¹, YU Run-ying², WANG Jian-zhen³(1. Department of Anaesthesiology, Guangdong Provincial Institute of Cardiology, Guangzhou 510100, China;
2. Operation Room, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China; 3. Department of Anaesthesiology, Affiliated Hospital of Ningxia Medical College, Yinchuan 750004, China)

Abstract: 【Objective】To study the effects of post-operative intravenous administration of fentanyl (0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$) on the revival profiles of propofol-remifentannil based intravenous anesthesia. 【Methods】Eighty patients were allocated into 2 groups: Bolus-dose group (B-group) and Control group (C-group). At the end-point of remifentannil infusion, a bolus dose of fentanyl (0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$) was injected intravenously in the B-group while the same volume of normal saline (NS) was administered in the C-group. Then, a fentanyl-based IVPCA were started in both of the two groups. The revival profiles of anesthesia (the time to eye-opening, the time to revival of spontaneous breathing, and the time to extubation), the changes in haemodynamics and the incidence rate of acute pain during the revival period were observed and compared. 【Results】There were no differences in the revival profiles of anesthesia between the two groups; the systolic arterial pressure and heart rate at the time points of eye-opening, 10 min and 30 min after extubation were significantly higher in the C-group than in the B-group ($P < 0.05$); the incidences of the moderate to severe pain (with a VSA score ≥ 2) at the 10 min and 30 min after extubation were significantly higher in the C-group than in the B-group ($P < 0.05$). 【Conclusions】Post-operative administration of a bolus dose of fentanyl 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ can effectively enhance the quality of post-operative pain management and doesn't affect the revival profiles of propofol-remifentannil based intravenous anesthesia.

Key words: fentanyl; remifentannil; propofol; revival of anesthesia; pain management

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2008, 29(5): 598-601; 610]

收稿日期: 2008-03-25

基金项目: 广东省医学科学基金 (A2008053)

作者简介: 黄 卫 (1958-), 男, 湖南郴州人, 大专, 主治医师, E-mail: wyhw58@hotmail.com

瑞芬太尼是一种超短效的新型阿片 μ 受体激动剂,具有起效快、无蓄积作用等优点,适合术中长时间大剂量持续输注以维持深度镇痛^[1,2]。其与短效全麻药异丙酚联合用于全凭静脉麻醉具有麻醉效果确切、苏醒迅速而完善等优点,已成为目前临床上最常用的全身麻醉方法之一^[2]。但因瑞芬太尼作用时间短,停药后镇痛作用消失很快,如果术中镇痛和术后镇痛衔接不好,常会导致术后早期“疼痛窗口”的出现,增加病人的痛苦并影响术后镇痛的整体质量^[2,3]。因此,在瑞芬太尼作用消失前应及时采取有效的镇痛措施,如应用一定剂量的中、长效麻醉性镇痛药(如芬太尼或吗啡等)以接替瑞芬太尼的镇痛作用。然而,全身麻醉终末期(术终)使用中、长效麻醉性镇痛药是否会影响麻醉苏醒过程,目前尚未见相关研究报道。本研究旨在观察术终静脉注射芬太尼 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 对瑞芬太尼-异丙酚全凭静脉麻醉苏醒过程的影响,为临床安全使用该药提供参考。

1 材料与方法

1.1 病例选择

ASA ~ 级,年龄 18 ~ 65 岁,在全身麻醉下行择期手术的病人 80 例(手术种类见表 1),随机分为芬太尼负荷剂量组(简称负荷剂量组, bolus-dose group, B-group)和对照组(control group, C-group),每组 40 例。所选病例术前均无神经系统疾患,无阿片类药物高敏感病史和长期服用阿片及安定类药物史,术前 24 h 内亦未接受过阿片类药物治疗。

1.2 麻醉处理

所有病人都于术前 30 min 肌肉注射咪唑安定 0.5 mg/kg、阿托品 0.01 mg/kg。入室后开放静脉输液通道,连接心电图、血压袖带、脉搏氧饱和度和二氧化碳监测仪。麻醉诱导均采用咪唑安定 0.1 mg/kg、瑞芬太尼 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}$ 、维库溴铵 0.1 mg/kg 以及异丙酚 1 ~ 1.5 mg/kg 静脉注射,同时面罩给予 100% O_2 过度通气。气管插管后行机械通气,维持 SpO_2 于 97% 以上、 EtCO_2 于正常范围。麻醉维持均采用异丙酚 3 ~ 6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 、瑞芬太尼 0.1 ~ 0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续静脉泵注,根据需要调节泵注速度(以调节瑞芬太尼泵注速度为主),维持适宜的麻醉深度。间断给予维库溴铵 0.06 mg/kg

维持肌松。术中维持血压于基础值 $\pm 15\%$ 、心率 55 ~ 100 次/min 的范围内,必要时可辅以适量的血管活性药及阿托品等。手术结束时停止异丙酚和瑞芬太尼的输注。液体输入以平衡盐溶液、胶体溶液按 2:1 比例交替输注,视需要调节输入速度,必要时输血。

1.3 干预方法

负荷剂量组病人于术终瑞芬太尼停药时先静脉注射芬太尼 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,然后打开静脉自控镇痛(intravenous patient-controlled analgesia, IVPCA)泵开始术后镇痛;对照组则于相应时点静脉注射等容量的生理盐水,然后开始 IVPCA。两组的 IVPCA 泵内药物配方相同:芬太尼 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (总量)、盐酸格拉司琼 3 mg,加生理盐水至 100 mL;IVPCA 设定:背景流量 2 mL/h、PCA 剂量 0.5 mL/次、PCA 间隔时间 15 min。

1.4 观察指标

1.4.1 给药速度 术中异丙酚-瑞芬太尼的用药总量以及术终停药时两药的给药速度(终点给药速度)。

1.4.2 围苏醒期血流动力学 观察并记录芬太尼给药即刻、瑞芬太尼-异丙酚停止输注即刻、呼之睁眼时、拔管时以及拔管后 10 min、30 min 时的血压、心率和 SpO_2 。

1.4.3 麻醉恢复情况 所有病人均于手术结束前 5 min,静脉注射新斯的明 1 mg、阿托品 0.5 mg 以拮抗肌松药的残余作用,停止异丙酚和瑞芬太尼输注时静脉注射氟马西尼 0.25 ~ 0.5 mg 以拮抗咪唑安定的残余作用。除非确认存在阿片类药物过量,否则均不用阿片受体拮抗剂。观察并记录从停止瑞芬太尼输注到呼之睁眼、自主呼吸出现、拔除气管导管和神志完全恢复时间。拔除气管导管的标准:吞咽反射恢复,自主呼吸频率 > 8 次/min,吸入空气的条件下 $\text{SpO}_2 > 95\%$ 时即可拔管。如患者苏醒或呛咳剧烈不能耐受导管,则立即拔管。拔管后 $\text{SpO}_2 < 90\%$ 时立即面罩吸氧,必要时辅助呼吸。神志完全恢复的判断标准为:能正确回答姓名、年龄和生日。

1.4.4 苏醒期疼痛评价 术后疼痛评价采用 0 ~ 3 分的四阶尺进行视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS):0=无痛;1=微痛;2=中度疼痛;3=剧痛。分别于拔管后 10 min 和 30 min 时各评分一次,记录各时点 VSA 评分 ≥ 2 分的病例数。

1.4.5 不良反应 随访术后 24 h 内寒战、躁动和恶心呕吐等不良反应。

1.5 退出标准

出现以下情况之一该病例退出实验: 手术结束前 30 min 内追加过肌松药(维库溴铵)的; 术中平均动脉压降低至 50 mmHg 以下超过 10 min 仍未回升的; 术中发生过严重低氧血症($SpO_2 < 90\%$ 超过 5 min)的; 术中失血量超过 1 500 mL 的; 发生麻醉意外的等。

1.6 统计学处理

计量资料以均数 \pm 标准差表示, 采用 t 检验进行组间统计学差异性比较; 计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人的一般临床资料比较

性别比、年龄、体质量、麻醉时间、手术种类以及异丙酚-瑞芬太尼的用量组间比较无统计学差异($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 两组病人的一般情况比较

	C-group	B-group
Gender(male/female)	23/17	19/21
Age(year)	44 \pm 13	45 \pm 11
Body weight(kg)	65 \pm 9	63 \pm 9
Operation type		
Adenomammectomy(case)	18	24
Lumbar discectomy(case)	17	12
Epigastrium operation(case)	5	4
Duration of anesthesia(min)	159 \pm 42	151 \pm 37
Propofol		
Osage(mg/h)	328 \pm 86	317 \pm 92
Infusion rate at the termination(mg \cdot kg $^{-1}$ \cdot h $^{-1}$)	3.2 \pm 1.1	3.1 \pm 1.3
Remifentanyl		
Dosage(μ g/h)	487 \pm 178	502 \pm 169
Infusion rate at the termination(μ g \cdot kg $^{-1}$ \cdot min $^{-1}$)	1.8 \pm 0.4	1.7 \pm 0.5

C-group: control group, B-group: Bolus-dose group. There are no significant difference between the two groups($P > 0.05$)

2.2 围苏醒期心率及血流动力学比较

从呼之睁眼到拔管后 30 min 相应时点的心率和收缩压组间比较差异有显著性($P < 0.05$), 对

照组明显高于负荷剂量组; 其余各时点相应的血压和心率组间比较均无统计学差异; 各时点舒张压组间比较未见差异($P > 0.05$, 图 1-2)。

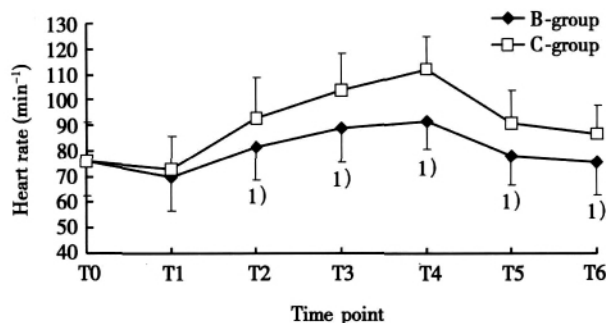


图 1 围苏醒期心率变化组间比较

Fig.1 Comparison of the heart rate during the recovery period of anesthesia between the two groups (n=40)

C-group: control group; B-group: Bolus-dose group; Remi: remifentanyl; 1): $P < 0.05$ when compared with the control group

T0: Baseline; T1: Termination of Remiinfusion; T2: e3yeopening; T3: Breathrecovery; T4: Extubation; T5: 10 min after extubation; T6: 30 min after extubation

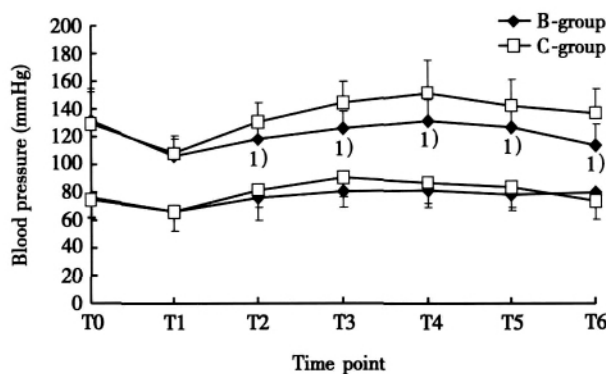


图 2 围苏醒期血流动力学变化比较

Fig.2 Comparison of the haemodynamics during the recovery period of anesthesia between the two groups (n=40)

C-group: control group; B-group: Bolus-dose group; Remi: remifentanyl; 1): $P < 0.05$ when compared with the control group

T0: Baseline; T1: Termination of Remiinfusion; T2: e3yeopening; T3: Breathrecovery; T4: Extubation; T5: 10 min after extubation; T6: 30 min after extubation

2.3 两组病人麻醉恢复情况比较

呼之睁眼时间、自主呼吸恢复时间、拔管时间以及神志完全恢复时间两组间比较均无统计学差异($P > 0.05$); 拔管后 $SpO_2 < 90\%$ 而需要吸氧者负荷剂量组 5 例, 对照组 4 例, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且吸氧时间均未超过 10

min。两组病人术后躁动、寒战、恶心呕吐等不良反应发生率组间比较亦无差异($P > 0.05$, 表2)。

表2 两组病人麻醉恢复过程及术后并发症情况比较
Table 2 Comparison of the recovery process and the complications of anesthesia between the two groups

	(n=40)	
	C-group	B-group
Eye-opening(min)	11 ± 4	13 ± 4
Breath recovery(min)	12 ± 5	14 ± 5
Extubation(min)	13 ± 5	15 ± 4
Recovery of consciousness(min)	17 ± 5	19 ± 6
Restlessness[case(%)]	3(7.5)	1(2.5)
Shiver[case(%)]	6(15)	4(10)
Nausea[case(%)]	15(37.5)	16(40)
Vomiting[case(%)]	13(33)	12(30)

C-group: control group; B-group: Bolus-dose group; There are no significant difference between the two groups ($P > 0.05$).

2.4 术后疼痛情况比较

拔管后 10 min 和 30 min 的 VSA 评分负荷剂量组明显低于对照组, 组间比较有统计学差异($P < 0.05$, 表3)。

表3 拔管后 30 min 内 VSA 评分情况

Table 3 Comparison of the VSA scores at 10 min and 30 min after extubation between the two groups

Time after extubation	VSA score ≥ 2	
	C-group	B-group
10 min[case(%)]	22(65)	8(20) ²⁾
30 min[case(%)] ¹⁾	30(75)	6(15) ²⁾

C-group: control group; B-group: Bolus-dose group; 1): Accumulative total; 2): $P < 0.05$ when compared with the C-group

3 讨论

瑞芬太尼为一超短效的阿片 μ 受体激动剂, 其特点是脂溶性强、进入体内可被血浆和组织非特异性酯酶迅速水解, 因此起效迅速, 作用持续时间短暂, 临床上常与短效静脉全麻药异丙酚联合使用进行静脉全身麻醉, 具有麻醉效果确切, 可控性好, 术后苏醒迅速而完善等优点, 已成为目前临床上最常用的麻醉方法之一。然而, 由于瑞芬太尼

分布容积小、清除快、消除半衰期($t_{1/2\beta}$ 8 ~ 20 min)和持续输注半衰期($t_{1/2cs}$ 5 ~ 8 min)短等特殊药代动力学特点, 停药后镇痛作用迅速消失, 因此需要及时有效地给予术后镇痛措施^[1-5]。

IVPCA 是临床术后镇痛的常用方法, 而芬太尼是术后 IVPCA 常用的镇痛药物之一。由于 IVPCA 是一种恒速给药系统, 药物约需 3 ~ 5 个消除半衰期才能达到稳态血药浓度, 故药物浓度上升较为缓慢。芬太尼的半衰期相对比较长, 为使芬太尼能够迅速达到最低有效浓度, 常需在 IVPCA 开始时给予一个负荷剂量^[4,5]。在异丙酚-瑞芬太尼静脉麻醉后, 由于瑞芬太尼的镇痛作用消失很快(约停药后 10 min 左右), 急需使用另一种药物迅速接替其镇痛作用, 这就需要术后镇痛药的负荷剂量足够。然而, 由于担心麻醉苏醒过程受到影响, 临床实践中术后镇痛药的负荷剂量常常使用不足甚或缺如, 这就导致在瑞芬太尼为基础的全身麻醉后常常会出现一个“疼痛窗”(瑞芬太尼作用消失到 IVPCA 起效这段时间), 给病人带来痛苦, 影响麻醉的整体质量^[3,5]。本研究中, 我们使用了远大于 IVPCA 常规预设负荷剂量的芬太尼(1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)作为负荷剂量以接替瑞芬太尼的镇痛作用, 结果发现: 麻醉结束时给予芬太尼 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可有效预防瑞芬太尼麻醉后的“疼痛窗”的出现, 明显提高 IVPCA 的术后镇痛效果, 提高病人的舒适度。

IVPCA 开始时给予足够负荷量芬太尼改善术后镇痛效果的原因可能是: ①足够的负荷剂量给药能使芬太尼的血药浓度迅速达到并维持于最低有效浓度以上; ②提前使用芬太尼接替瑞芬太尼的镇痛作用起到了超前镇痛的效果, 有助于减少术后镇痛的镇痛药的需要量^[6]。

麻醉结束时芬太尼负荷剂量给药的最大顾虑是影响麻醉苏醒速度和质量, 如苏醒延迟和呼吸抑制^[7,8], 而本研究结果提示术终芬太尼负荷剂量(1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)给药并不影响异丙酚-瑞芬太尼麻醉的苏醒过程。这是由于芬太尼对麻醉病人的呼吸和意识的影响主要与大剂量或长时间用药导致的蓄积作用以及复合用药有关^[7,8], 而瑞芬太尼-异丙酚麻醉中芬太尼的用量很小(有时仅在麻醉诱导时应用)或不用, 并且异丙酚和瑞芬太尼均属于短效药物, 蓄积作用很轻或没有, 停药后其血药浓

(下转第 610 页 to page 610)

盒时用于检测抗原,可以用于 ELISA、免疫印迹、免疫组化学等研究方面,为建立 PM/DM 自身免疫抗体检测方法奠定了基础。但细胞株 W002 分泌的单克隆抗体的特异性较低,以及对 PM/DM 的发病机理,有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] Targoff IN, Reichlin M. Humoral immunity in polymyositis and dermatomyositis[J]. Mt Sinai J Med, 1988, 55(3): 487-493.
- [2] Mathews MB, Bernstein RM. Myositis autoantibody inhibits histidyl-Try synthetase: model for autoimmunity[J]. Nature, 1983, 304(4): 177-179.
- [3] Yoshida S, Akizuki M. The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1, in connective tissue diseases; A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis[J]. Arthritis Rheum, 1983, 26(2): 604-611.
- [4] 董志伟,王 琰. 抗体工程[M].北京:北京医学大学出版社,2002:56-235.
- [5] 郭尧君. 蛋白质电泳实验技术[M].北京:科学出版社,2000:152-194.

社,2000:152-194.

- [6] Levine SM, Rosen A, Casciola Rosen LA. Antiaminoacyl tRNA synthetase immune responses: insights into the pathogenesis of the idiopathic inflammatory myopathies [J]. Curr Opin Rheumatol, 2003, 15(6): 708-713.
- [7] Targoff IN, Reichlin M. Measurement of antibody to Jo-1 by ELISA and comparison to enzyme inhibitory activity[J]. J Immunol, 1987, 138(12): 2874-2882.
- [8] Martin A, Shulman MJ, Tusi FW. Epitope studies indicate histidyl-tRNA synthetase is a stimulating antigen in idiopathic myositis[J]. Arthritis J, 1995, 9(12): 1226-1233.
- [9] 杨湘越,兰小鹏,冯福英,等.自身抗原组氨酰转移核糖核酸合成酶基因在巴斯德毕赤酵母中的分泌表达研究[J].生物技术通讯,2006,17(6):856-858.
- [10] 毕智丽,吴亦红,赵晓瑜,等.人组氨酰-tRNA 合成酶基因的克隆与表达[J].河北大学学报:自然科学版,2005,25(03):318-322.
- [11] 杨湘越,兰小鹏,廖 剑,等.自身抗原组氨酰转移核糖核酸合成酶的基因克隆和原核表达研究[J].中华检验医学杂志,2005,28(11):1201-1203.

(编辑 徐 杰)

(上接第 601 页 from page 601)

度迅速下降,不会与芬太尼产生明显的相互作用,加之本研究中芬太尼负荷剂量(1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)仍属于小剂量给药,因而对麻醉的苏醒过程影响不大。然而,由于本研究所涉及的研究对象主要为青年病人,故此 IVPKA 给药方法对老年病人或小儿是否适用尚有待进一步研究。

总之,本研究结果表明:在异丙酚-瑞芬太尼复合麻醉结束时给予 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼作为 IVPKA 的负荷给药量可安全有效地接替瑞芬太尼的镇痛作用,提高麻醉的整体质量,值得推广应用。

参考文献:

- [1] Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers [J]. Anesthesiology, 1993, 79(6): 881-892.
- [2] Beers R, Camporesi E. Remifentanyl update: clinical science and utility [J]. CNS Drugs, 2004, 18(15): 1085-1104.
- [3] Kiyama S. Postoperative analgesia after remifentanyl [J].

Masui, 2007, 56(11): 1306-1311.

- [4] Munoz HR, Guerrero ME, Brandes V, et al. Effect of timing of morphine administration during remifentanyl-based anesthesia on early recovery from anesthesia and postoperative pain [J]. Br J Anaesth, 2002, 88(6): 814-819.
- [5] Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data [J]. Br J Anaesth, 2002, 89(4): 409-423.
- [6] 张文其,邓硕曾.超前镇痛的某些发现及其应用前景[J].国外医学:麻醉与复苏分册,1996,17(4):199-201.
- [7] Gaszynski TM, Strzelczyk JM, Gaszynski WP. Post-anesthesia recovery after infusion of propofol with remifentanyl or alfentanil or fentanyl in morbidly obese patients [J]. Obes Surg, 2004, 14(4): 498-503.
- [8] Ahmad J, Riley R, Sieunarine K. PCA-induced respiratory depression simulating stroke following endoluminal repair of abdominal aortic aneurysm: a case report [J]. J Med Case Reports, 2007, 10(1): 45.

(编辑 于占洋)