DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181422

·短篇论著·

纳美芬抑制全麻诱导时芬太尼诱发呛咳的随机双盲对照研究

陈实玉，蒋 龙，仓 静，张 荃*
复旦大学附属中山医院麻醉科，上海 200032

［摘要］ **目的**：观察预注纳美芬能否有效抑制芬太尼诱发的呛咳反应，以及预注纳美芬对患者诱导期间血流动力学的影响。**方法**：纳入择期全麻手术患者78例，美国麻醉医师协会（ASA）Ⅰ或Ⅱ级，随机分成3组，每组26例。3组患者入室后100%O_2面罩通气2 min（T_0），静脉诱导前分别注射0.9%氯化钠液（对照组）、0.25 μg/kg纳美芬（0.25纳美芬组）、0.5 μg/kg纳美芬（0.5纳美芬组）10 mL，2 min后（T_1）记录心率（HR）、无创血压（NBP）、脉搏氧饱和度（SpO_2）；5 s内静脉注射4 μg/kg芬太尼，2 min后（T_2）记录HR、NBP、SpO_2，并观察这2 min内是否出现呛咳反应。T_2时刻后静脉注射2.5 mg/kg丙泊酚、0.6 mg/kg罗库溴铵、1.5 mg/kg利多卡因诱导，90 s后行气管插管。气管插管后（T_3）即刻记录HR、NBP、SpO_2。**结果**：对照组呛咳的发生率为53.8%，高于0.25纳美芬组（3.8%，$P<0.01$）及0.5纳美芬组（0，$P<0.01$）。纳美芬组与对照组各时间点血流动力学差异均无统计学意义。**结论**：预注纳美芬能有效抑制芬太尼诱导时的呛咳反应，且在试验剂量下不影响阿片类药物的交感抑制作用，不影响患者血流动力学。

［关键词］ 纳美芬；芬太尼；呛咳；血流动力学
［中图分类号］ R 614.2+4 ［文献标志码］ A

Nalmefene suppresses fentanyl-induced cough during general anesthesia induction: a randomized, double-blind, controlled trial

CHEN Shi-yu, JIANG Long, CANG Jing, ZHANG Quan*
Department of Anesthesiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

［**Abstract**］ **Objective**: To evaluate the suppressive effects of nalmefene pretreatment on the incidence of fentanyl-induced cough (FIC), and to observe the influence of nalmefene pretreatment on hemodynamic stability during general anesthesia induction. **Methods**: A total of 78 patients of American Society of Anesthesiologists (ASA) Ⅰ and Ⅱ were enrolled and randomly divided into 3 groups (26 patients in each group). Patients in the 3 groups were ventilated by face mask 2 min (T_0) after entering the operating room. Patients in the control group, nalmefene 0.25 group, nalmefene 0.5 group received normal saline, 0.25 μg/kg nalmefene, or 0.5 μg/kg nalmefene 10 mL before anesthesia induction respectively, 2 min later (T_1), the heart rate (HR), noninvasive blood pressure (NBP), and pulse oxygen saturation (SpO_2) were recorded. Patients were then administrated with 4 μg/kg fentanyl within 5 s. The incidence of FIC and the vital signs were recorded 2 min after administration of fentanyl bolus (T_2). After T_2, patients were administered with 2.5 mg/kg propofol, 0.6 mg/kg rocuronium, and 1.5 mg/kg lidocaine, 90 s later, the intubation was performed (T_3). The vital signs were also recorded after T_3. **Results**: The incidence of cough in the control group was 53.8%, much higher than that in the nalmefene 0.25 group (3.8%, $P<0.01$) and nalmefene 0.5 group (0%, $P<0.01$). There was no significant difference in the hemodynamics between the control group and the nalmefene groups in the corresponding time points. **Conclusions**: Pretreatment of nalmefene could effectively suppress the FIC during general anesthesia induction, and it might not reverse the effect of opioids on sympathetic response and influencethe hemodynamic stability.

［**Key Words**］ nalmefene; fentanyl; cough; hemodynamics

芬太尼是目前全身麻醉诱导时使用最广泛的阿片类镇痛药之一。芬太尼诱导全身麻醉起效迅速、作用时间短，不引起组胺释放，较少引起低血压。然而，当静脉单次注射芬太尼等芬太尼族阿片类药物时，约50%的患者会出现短暂的胸壁强直，发生呛咳[1]。呛咳可导致眼内压、颅内压和腹内压升高[2]，对开放性眼外伤、颅外伤、脑疝、动脉瘤、气胸、饱胃、气道高敏等患者造成不良后果。

目前，芬太尼诱发呛咳的预防方法有2种：（1）非药理方法，包括分次预注射、降低注射速度、从外

［收稿日期］ 2018-12-17 ［接受日期］ 2019-01-21
［作者简介］ 陈实玉，E-mail：zhang.quan@zs-hospital.sh.cn

周静脉而非中心静脉给药;(2)药理性方法,包括使用各种阿片类受体激动拮抗剂(如喷他佐辛、地佐辛、布托啡诺)及其他静脉用药(利多卡因、右美托咪定、硫酸镁、氯胺酮等)。但2种方法的效果不太理想,且荟萃分析[3-4]结果不一致。

纳美芬是一种新型的阿片类受体激动拮抗剂,诱导前预注射可能会减少芬太尼引起的呛咳[1,5]。本研究拟观察不同剂量的纳美芬对全身麻醉诱导时芬太尼引起呛咳的抑制效果,以及对气管插管时血流动力学的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究系前瞻性随机对照双盲研究,选择2018年2月至5月在复旦大学附属中山医院择期手术须全身麻醉的患者78例。入组标准:患者年龄18～65岁,体质指数(BMI)18～24 kg/m^2,ASA Ⅰ～Ⅱ级(由2名有至少1年经验的麻醉医师共同评定)。排除标准:严重心血管疾病,既往心肌梗死、心律失常;SCr>0.15 mg/L;肝功能异常;慢性咳嗽,2周内上呼吸道感染,哮喘,应用支气管扩张剂;使用激素;应用阿片类药物;饱胃;预判可能存在通气困难,包括不能开口、颈椎活动受限、小颏症、巨舌症、门齿突起、短颈、病态肥胖体征、Mallampati分级Ⅲ级及Ⅳ级;术前存在颅内压、腹内压、眼内压升高者。中途退出标准:过敏,严重的呼吸抑制,SpO_2低于90%,受试者要求撤回知情同意书。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(B2017-196),且纳入患者签署知情同意书。

1.2 分组及方法 根据Excel自动生成的随机数字表,将78例受试者随机分成3组,每组26例。对照组诱导前预注0.9%氯化钠液;0.25纳美芬组预注0.25 μg/kg纳美芬,0.5纳美芬组预注0.5 μg/kg纳美芬。纳美芬购自成都天台山制药有限公司(批号:160201)。试验人员在手术室外预先准备好试验药物(10 mL)。麻醉诱导的医师、观察医师及受试者均不知晓试验药物成分。所有受试者均无术前用药。

1.3 麻醉方法 受试者入室后,经肘正中静脉置入18G留置导管,接三通给药;监测心电图(ECG)、SpO_2和NBP。入室后乳酸林格液4～6 mL/min静脉滴注,100%O_2面罩通气2 min(T_0)。麻醉医师在5 s内注射完试验药物,观察2 min后(T_1),在5 s内静脉注射芬太尼4 μg/kg,观察医师记录该时间段内呛咳次数。观察2 min后(T_2),静脉注射丙泊酚2.5 mg/kg、罗库溴铵0.6 mg/kg、利多卡因1.5 mg/kg进行麻醉诱导,90 s后行气管插管,气管插管后即刻记为T_3。观察者分别记录T_0、T_1、T_2、T_3时刻的收缩期血压(SBP)、舒张期血压(DBP)、平均动脉压(MAP)、HR、SpO_2。当受试者SpO_2<95%时,将其唤醒或手动控制呼吸。

1.4 统计学处理 样本量估计采用East 6.0软件,假定α为0.05、统计效能90%、试验组有效率10%、芬太尼诱发的呛咳发生率50%,则每组需23例。假定失访率10%,最终每组入组26例,共78例。采用SPSS 24.0统计学软件进行分析。计数资料采用χ^2检验。计量资料先进行levene方差齐性检验,方差齐时,采用t检验;方差不齐时,采用Satterthwaite近似t检验。检验水准(α)为0.05。

2 结 果

2.1 基本情况 比较结果(表1)表明:3组受试者的性别、年龄、体质量和ASA分级等差异均无统计学意义。

表1 各组受试者一般资料比较

n=26

项 目	对照组	0.25纳美芬组	0.5纳美芬组
性别(男/女)	4/22	4/22	5/21
年龄/岁	40.5±11.7	44.4±9.9	45.3±11.4
体重 m/kg	58.4±17.6	56.6±6.9	56.7±6.9
ASA分级(Ⅰ/Ⅱ)	4/22	5/21	3/23

2.2 呛咳发生率比较 对照组呛咳发生率为53.8%(14例),高于0.25纳美芬组(3.8%,1例)和0.5纳美芬组(0),差异均有统计学意义(P<0.01)。

2.3 血流动力学比较 与对照组相比,0.25纳美芬组、0.5纳美芬组各时间点HR、MAP变化不明显(表2)。3组患者观察过程中均未发生低氧血症,诱导过程中均未使用血管活性药。

表2 各组间受试者生命体征的比较

n=26, $\bar{x}\pm s$

指标	对照组	0.25纳美芬组	0.5纳美芬组
HR f/min			
T_1-T_0	2.5±7.4	−0.3±4.2	0.4±5.6
T_2-T_0	3.5±12.5	−2.1±7.0	1.0±11.2
T_3-T_0	1.5±10.5	4.4±11.2	0.1±10.0
MAP p/mmHg			
T_1-T_0	0.5±5.2	−0.5±4.5	−0.3±5.1
T_2-T_0	−2.5±9.4	−3.0±7.1	−3.6±9.5
T_3-T_0	−11.3±11.9	−13.5±7.8	−10.3±12.8

1 mmHg=0.133 kPa

3 讨 论

本研究发现,预注纳美芬能有效抑制芬太尼诱

发的呛咳，且0.5 μg/kg剂量较0.25 μg/kg效果更明显。预注纳美芬后，患者在诱导全程中血流动力学仍平稳，HR、MAP、SpO_2未受到影响。

静脉单次注射芬太尼时，因观察人群不同、给药剂量不同，导致呛咳发生率差异较大。目前，芬太尼诱发呛咳的机制仍不明确，但有如下几种学说。(1)阿片类受体学说：20世纪90年代早期，阿片类受体的分子结构及传导机制已被阐明。其包括μ、κ、δ及即痛敏肽或孤啡肽FQ受体。延髓脑干的大部分区域，如孤束核、上丘、臂旁核等存在阿片受体，而这些区域是呛咳中枢所在[6-7]。(2)迷走神经兴奋学说：快速静脉注射芬太尼后，中枢交感神经传出被抑制，迷走神经张力升高，诱发呛咳和支气管痉挛，但目前尚无试验证实。抗毒蕈碱药物(如阿托品)不能降低芬太尼诱发呛咳的发生率[4]。(3)感受器学说：肺和下呼吸道的感受器包括慢适应感受器(SARs)、快适应感受器(RARs)、肺C纤维感受器、支气管C纤维感受器及神经内分泌感受器。咽部及隆突下富含RARs，是呛咳最敏感的区域。该部位RARs可以被大多数化学及机械刺激所激活。芬太尼制剂为枸橼酸制剂，而枸橼酸为致咳药。其经C纤维传导，并刺激喉部和下呼吸道的RARs，从而引发呛咳[8]。有研究[9]认为，枸橼酸刺激外周神经元末梢，使其释放速激肽，进而诱发神经激肽1(NK1)和NK2受体神经元性炎症反应，造成支气管收缩，引发呛咳。(4)芬太尼可诱发肌肉强直，导致声带突然内收引起呛咳。脑桥缝是与阿片类药物所致肌肉强直相关的中枢部位。一项药理学研究[5]表明，阿片类药物引起的肌肉强直是由于激活了中枢μ受体，而激活脊椎上的δ1和κ1受体可减弱这种作用。

基于上述可学说，既往研究尝试采用多种方法来抑制芬太尼诱发的呛咳反应，如减慢注药速度或在给药前1 min给予1.5 mg/kg的利多卡因[1]。研究[1]报道，在快速注射芬太尼(125 μg或150 μg)前1 min，预注射25 μg芬太尼也能减少呛咳。另一项前瞻性随机对照研究[1]显示，在注射芬太尼前打开声门用力呼气，能够明显降低芬太尼引起呛咳的发生率和严重程度。有研究[5]用0.25 μg/kg纳美芬来抑制芬太尼诱发的呛咳，但该研究在术前使用了苯巴比妥和阿托品，这可能影响试验结果。

纳美芬是μ受体的拮抗剂，κ受体的部分激动剂，对μ受体的亲和力较δ受体和κ受体强，对δ受体的亲和力最低。纳美芬给药后2 min起效，迅速分布于中枢和外周。μ受体又主要分为μ1和μ2受体，其中μ1受体为Gi/G0、μ2受体为Gs。不同剂量纳美芬对μ受体亲和力不同，其中小剂量纳美芬优先竞争性结合μ2受体。对于行吗啡静脉自控镇痛(PCA)患者，预防性应用纳美芬可减少止吐药和止痒药的应用，其机制可能为纳美芬优先结合μ2受体，而不影响甚至部分增强μ1受体介导的镇痛作用[10]。对于芬太尼诱发的呛咳反应，小剂量纳美芬可能通过竞争性结合气管黏膜上皮的μ2受体，抑制RARs的激活及C纤维传导发挥抑制作用。

综上所述，预注0.25μg/kg和0.5μg/kg纳美芬均能有效抑制芬太尼麻醉诱导时的呛咳反应，且在试验剂量下不影响阿片类药物的交感神经抑制作用，患者血流动力学稳定。该研究存在以下不足之处：试验中芬太尼经外周静脉给药，缺乏中心静脉给药数据；未对呛咳的严重程度进行分层；未能明确纳美芬抑制纳美芬诱发呛咳的机制，需要进一步研究。

参考文献

[1] RONALD D M, NEAL H C, LARS I E, 等. 米勒麻醉学[M]. 邓小明, 曾因明, 黄宇光, 等译. 8版. 北京：北京大学医学出版社, 2017, 779-825.

[2] LIN J A, YEH C C, LEE M S, et al. Prolonged injection time and light smoking decrease the incidence of fentanyl-induced cough[J]. AnesthAnalg, 2005, 101(3): 670-674.

[3] SHUYING L, PING L, JUAN N, et al. Different interventions in preventing opioid-induced cough: a meta-analysis[J]. J Clin Anesth, 2016, 34: 440-447.

[4] KIM J E, MIN S K, CHAE Y J, et al. Pharmacological and nonpharmacological prevention of fentanyl-induced cough: a meta-analysis[J]. J Anesth, 2014, 28(2): 257-266.

[5] 刘美玉, 张建友, 孙建宏, 等. 盐酸纳美芬对全麻诱导期芬太尼诱发呛咳的预防作用[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(7): 94-96, 102.

[6] BACKEY D M, MORRIS K F, GESTREAU C, et al. Medullary respiratory neurones and control of laryngeal motoneurones during fictive eupnoea and cough in the cat[J]. J Physiol, 2001, 534(Pt. 2): 565-581.

[7] TAKAHAMA K, SHIRASAKI T. Central and peripheral mechanisms of narcotic antitussives: codeine-sensitive and -resistant coughs[J]. Cough, 2007, 3: 8.

[8] KARLSSON J A, HANSSON L, WOLLMER P, et al. Regional sensitivity of the respiratory tract to stimuli causing cough and reflex bronchoconstriction[J]. Respir Med, 1991, 85 Suppl A: 47-50.

[9] YEMEN T A. Small doses of sufentanil will produce violent coughing in young children[J]. Anesthesiology, 1998, 89(1): 271-272.

[10] CRAIN S M, SHEN K F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability[J]. Pain, 2000, 84(2-3): 121-131.

[本文编辑] 姬静芳