

右旋美托咪啉抑制芬太尼诱发咳嗽反射的临床观察

卞清明, 顾连兵, 辜晓岚, 高 蓉, 黄凤伦

(南京医科大学附属江苏省肿瘤医院麻醉科, 江苏 南京 210009)

[摘要] 目的: 观察预先静脉注射右旋美托咪啉对芬太尼诱发咳嗽反射的影响。方法: 100 例美国麻醉师协会(ASA) I~II 级择期手术患者, 随机分为右旋美托咪啉组(M 组)和对照组(C 组), 每组 50 例。M 组和 C 组分别于麻醉诱导前静脉注射右旋美托咪啉 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10 min 注射完毕)和等量生理盐水, 5 min 后于 5 s 内静脉注射芬太尼 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 观察 2 min, 记录芬太尼诱发咳嗽反射的例数和强度; 监测并记录麻醉前(T_0)、静脉注射右旋美托咪啉(生理盐水)5 min 后(T_1)、气管插管前即刻(T_2)、气管插管后即刻(T_3)、气管插管后 1 min(T_4)、气管插管后 3 min(T_5)、气管插管后 5 min(T_6)收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)的变化。结果: M 组芬太尼诱发咳嗽反射的发生率明显低于 C 组($P < 0.05$)。与 T_0 时间点相比较, M 组 T_1 ~ T_6 时间点 SBP、DBP、HR 均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而 C 组 T_3 、 T_4 时间点 SBP、DBP、HR 均明显升高($P < 0.01$)。与 C 组相比较, M 组于 T_3 ~ T_6 时间点的 SBP、DBP、HR 均显著降低($P < 0.01$)。结论: 预先静脉注射右旋美托咪啉 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可以有效降低芬太尼诱发咳嗽反射的发生率, 并且能有效抑制气管插管引起的心血管反应。

[关键词] 右旋美托咪啉; 芬太尼; 咳嗽

[中图分类号] R971.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)02-276-03

近年来, 有关芬太尼诱发咳嗽反射的现象逐渐受到重视, 国内外一些学者针对芬太尼诱发咳嗽反射的可能机制采用不同方法和药物进行预防, 但研究结果报道不一^[1-4]。近期有文献报道可乐定可显著减轻芬太尼诱发的咳嗽反射^[5], 与可乐定同为 α_2 受体激动剂的右旋美托咪啉是否同样也具有类似作用, 国内外鲜有文献报道。本研究于麻醉诱导前预先静脉注射小剂量右旋美托咪啉, 观察其预防芬太尼诱发咳嗽反射的效果及对气管插管反应的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选择美国麻醉师协会(ASA) I~II 级需行全身麻醉的择期手术患者 100 例, 男 46 例, 女 54 例, 年龄 21~64 岁, 体重 46~78 kg。随机分为右旋美托咪啉组(M 组)和对照组(C 组), 每组 50 例。有高血压及服用血管紧张素转化酶抑制剂、支气管哮喘及慢性阻塞性肺疾病、近 2 周有上呼吸道感染及咳嗽、肥胖、肝肾功能异常的患者为排除标准。诱导期应用麻黄素、阿托品及气管插管时间超过 30 s 或重复插管者亦排除组外。为排除手术类型与插管方式对实验结果的影响, 呼吸道肿瘤的患者和需行双腔支气管插管的胸科手术患者亦为排除标准。

1.2 方法

患者进入手术室后, 常规监测心电图、无创血压、脉搏血氧饱和度, 建立右上肢外周静脉通道。M 组于麻醉诱导前经静脉注射右旋美托咪啉 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (10 min 注射完毕), C 组注射等量生理盐水, 5 min 后两组于 5 s 内静脉注射芬太尼 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 观察 2 min。记录芬太尼诱发咳嗽反射的例数和强度。咳嗽强度参考文献[4]进行评分: 轻度(咳嗽 1~2 次), 中度(咳嗽 3~4 次), 重度(咳嗽 5 次或 5 次以上)。2 min 后依次静脉注射其他诱导药物: 咪唑安定 0.08 mg/kg, 丙泊酚 1 mg/kg, 顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg, 3 min 后行气管插管, 用麻醉机行间歇正压通气(IP-PV), 呼吸频率 12 次/min, 吸呼比为 1:2, 潮气量 8~10 ml/kg, 氧气流量为 1.5 L/min, 诱导期间未给其他药物。

观察并记录以下指标: 静注芬太尼后各组患者咳嗽发生的例数及强度; 各组麻醉前(T_0)、静注右旋美托咪啉 5 min 后(T_1)、气管插管前即刻(T_2)、气管插管后即刻(T_3)、气管插管后 1 min(T_4)、气管插管后 3 min(T_5)、气管插管后 5 min(T_6)收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)的变化; 各组麻醉前(T_0)、静注右旋美托咪啉或生理盐水 5 min 后(T_1)的警觉/镇静评分(OAA/S)^[5]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.00 统计软件进行数据处理。计量

资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内比较采用重复测量的方差分析,两组之间咳嗽的发生率及强度的比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

患者年龄、性别、身高、体重两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 两组患者各时间点 OAA/S 评分、SBP、DBP、HR 的变化

所有入组病例诱导期均未应用麻黄素、阿托品,且气管插管时间未超过 30 s 或重复插管。

M 组、C 组 T_0 和 T_1 时间点 OAA/S 评分均为 5 分,组内及组间比较均无显著性差异 ($P > 0.05$)。

与 T_0 相比较,M 组于 $T_1 \sim T_6$ 时间点 SBP、DBP、HR 均显著低于 T_0 时间点 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);C 组于 T_2 时间点 SBP、DBP 均显著降低,HR 明显减慢 ($P < 0.01$), T_3 、 T_4 时间点 SBP、DBP 明显增高 ($P < 0.01$),HR 明显较麻醉前增快 ($P < 0.01$);与 C 组相比较,M 组于 $T_3 \sim T_6$ 时间点的 SBP、DBP、HR 均显著降低 ($P < 0.01$,表 1)。

表 1 两组患者各时间点 SBP、DBP、HR 的变化

($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
SBP (mmHg)	C 组	123.0 ± 13.0	122.2 ± 12.7	94.7 ± 10.3*	135.4 ± 13.3*	135.8 ± 13.4*	126.3 ± 12.6	118.7 ± 13.0
	M 组	126.3 ± 14.4	116.0 ± 16.1*	92.9 ± 13.4*	113.2 ± 18.4**	113.7 ± 18.6**	107.3 ± 16.7**	104.4 ± 15.2**
DBP (mmHg)	C 组	78.6 ± 8.2	78.5 ± 7.8	59.3 ± 6.0*	87.6 ± 8.9*	89.4 ± 8.0*	83.6 ± 7.4*	79.5 ± 7.2
	M 组	79.9 ± 10.0	74.1 ± 10.8*	58.4 ± 10.3*	72.2 ± 11.4**	72.1 ± 12.6**	68.8 ± 10.7**	65.8 ± 10.3**
HR (次/min)	C 组	79.7 ± 8.3	79.6 ± 7.9	66.5 ± 6.7*	86.5 ± 7.4*	88.1 ± 6.6*	82.5 ± 6.4	77.0 ± 6.2
	M 组	81.7 ± 10.3	70.7 ± 9.3*	64.8 ± 8.0*	76.0 ± 10.3 [△] *	74.0 ± 10.1**	71.2 ± 10.2**	69.0 ± 10.6**

与 T_0 相比较,* $P < 0.01$,[△] $P < 0.05$;与 C 组相比较,[#] $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者静注芬太尼后咳嗽反射出现的例数及强度

M 组有 3 例发生咳嗽反射(6.0%);C 组有 12 例发生咳嗽反射(24.0%),M 组咳嗽反射发生率明显低于 C 组 ($P < 0.05$),两组间咳嗽反射强度的比较均无显著性差异(表 2)。

表 2 两组患者咳嗽反射发生率和强度 [n(%)]

组别	咳嗽反射	咳嗽反射强度		
		轻度	中度	重度
C 组	12(24.0)	4(8.0)	5(10.0)	3(6.0)
M 组	3(6.0) [△]	2(4.0)	1(2.0)	-

与 C 组相比较,[△] $P < 0.05$ 。

3 讨论

全麻诱导期间静脉注射芬太尼经常诱发明显的咳嗽反射,国内外有关此方面的研究结果并不一致,根据芬太尼给药的剂量、速度和给药途径的不同,其发生率从 2.7%~65.0%不等^[1,3,6]。本研究采用芬太尼(3 $\mu\text{g}/\text{kg}$)经右上肢外周静脉通道于 5 s 内注射,结果发现芬太尼诱发咳嗽反射的发生率为 24%,在文献报道的范围之内。

有关芬太尼诱发咳嗽反射的机制尚未完全清楚,目前主要存在以下几种假说^[1,3,7]:①芬太尼抑制中枢交感神经兴奋的传出,导致迷走神经张力增

加,引起反射性支气管收缩导致咳嗽;②芬太尼通过激活气管、支气管和肺泡壁上的阿片受体,触发气道平滑肌收缩,然后激活快速调节肺牵张感受器(rapidly adapting receptors, RARS),引起气管和支气管壁变形而诱发咳嗽;③芬太尼激活接头前 μ 受体,随后激活突触前感觉 C 纤维释放神经肽,导致支气管收缩,诱发呛咳。芬太尼也可能引起肌肉僵直导致声带突然内收诱发咳嗽发生;④肺组织的肥大细胞受到刺激后可以释放组胺,组胺可以通过直接刺激 J 感受器或者间接引起支气管的收缩而引发咳嗽;⑤与脑内和脊髓内存在阿片受体有关。脑内不同部位阿片受体可能与麻醉性镇痛药强度和不良反应的差异有关。

本研究结果发现预先静脉泵注右旋美托咪啶 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 后,芬太尼诱发的咳嗽反射由 24%下降至 6%,提示右旋美托咪啶预先静脉注射能有效抑制芬太尼诱发的咳嗽反射。同时本研究还发现,右旋美托咪啶(0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$)泵注完毕 5 min 后 OAA/S 评分与给药前相比无显著差异,提示右旋美托咪啶抑制芬太尼诱发的咳嗽反射可能与其镇静作用无明显相关。研究表明, α_2 肾上腺素能受体与阿片受体介导的阿片诱发的肌强直有关,虽然有关 α_2 肾上腺素能受体激动剂右旋美托咪啶对阿片类药物诱发的肌强直的影响鲜有临床研究报道,但 Weinger 等^[8-9]

研究发现, α_2 肾上腺素能受体激动剂右旋美托咪啶能有效防止阿芬太尼诱发的大鼠肌强直, 并且呈剂量依赖性方式; 而 α_2 肾上腺素能受体拮抗剂阿替美唑却能加强阿芬太尼诱发的大鼠肌强直。Groeben 等^[10]研究发现静脉注射右旋美托咪啶能有效抑制组胺诱发的狗的支气管收缩。因此, 右旋美托咪啶抑制芬太尼诱发咳嗽反射的机制可能与其能防止阿片类药物诱发的肌强直及支气管收缩反射有关, 但确切机制尚需进一步研究。

本研究结果还发现, 右旋美托咪啶(0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 泵注组(M 组)气管插管后各时间点 SBP、DBP、HR 均显著低于麻醉前, 并且亦显著低于相同时间点的对照组, 提示右旋美托咪啶能有效抑制气管插管引起的心血管反应, 与国外研究结果一致^[11]。

综上所述, 预先静脉注射右旋美托咪啶 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可以有效降低芬太尼诱发咳嗽反射的发生率, 并且能有效抑制气管插管引起的心血管反应。

[参考文献]

[1] Agarwal A, Azim A, Ambesh S, et al. Salbutamol, beclomethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by IV fentanyl[J]. Can J Anaesth, 2003, 50(3): 297-300

[2] Lin CS, Sun WZ, Chan WH, et al. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough[J]. Can J Anaesth, 2004, 51(7): 654-659

[3] Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al. Intravenous lidocaine suppresses fentanyl-induced coughing: a double-blind, prospective, randomized placebo-controlled study

[J]. Anesth Analg, 2004, 99(6): 1696-1698

[4] Yeh CC, Wu CT, Huh BK, et al. Premedication with intravenous low-dose ketamine suppresses fentanyl-induced cough[J]. J Clin Anesth, 2007, 19(1): 53-56

[5] Horng HC, Wong CS, Hsiao KN, et al. Pre-medication with intravenous clonidine suppresses fentanyl-induced cough[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2007, 51(7): 862-865

[6] Bohrer H, Fleischer F, Werning P. Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter[J]. Anaesthesia, 1990, 45(1): 18-21

[7] Karlsson JA, Lanner AS, Persson CG. Airway opioid receptors mediate inhibition of cough and reflex bronchoconstriction in guinea pigs [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1990, 252(2): 863-868

[8] Weinger MB, Chen DY, Lin T, et al. A role for CNS alpha-2 adrenergic receptors in opiate-induced muscle rigidity in the rat[J]. Brain Res, 1995, 669(1): 10-18

[9] Weinger MB, Bednarczuk JM. Atipamezole, an alpha 2 antagonist, augments opiate-induced muscle rigidity in the rat [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1994, 49(3): 523-529

[10] Groeben H, Mitzner W, Brown RH. Effects of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine on bronchoconstriction in dogs[J]. Anesthesiology, 2004, 100(2): 359-363

[11] Kunisawa T, Nagata O, Nagashima M, et al. Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunts the cardiovascular response to tracheal intubation[J]. J Clin Anesth, 2009, 21(3): 194-199

[收稿日期] 2011-09-07

