

盐酸纳美芬在小儿复合麻醉中的应用



王小雪 吕红 张建敏

【摘要】 目的 观察盐酸纳美芬在小儿舒芬太尼复合麻醉中拮抗阿片类药物镇痛、呼吸抑制作用及术后不良反应的效果。**方法** 选择择期行漏斗胸微创矫正术(NUSS 手术)患者 96 例均实施全凭静脉麻醉,分成三组,A 组(麻醉诱导前 5 min 给予盐酸纳美芬组)30 例,B 组(术毕给予盐酸纳美芬组)36 例,C 组(空白对照组)。记录患儿呼吸恢复时间和睁眼时间、术后 6 h、24 h 视觉模拟评分(Visual Analogue Scale, VAS 评分)等。**结果** A 组与 B 组在术后 6 h 及 24 h 疼痛评分与 C 组相比,差异无统计学意义。A 组与 B 组术后呼吸恢复时间及睁眼时间均短于 C 组,而 A 组睁眼时间短于 B 组。A 组与 B 组术后出现不良反应的几率低于 C 组。**结论** 盐酸纳美芬可以拮抗阿片类药物对呼吸的抑制作用,获得满意的催醒作用,同时减少阿片类药物的术后不良反应,且对阿片类药物术后镇痛作用的影响不明显。

【关键词】 麻醉品; 镇痛; 呼吸功能不全; 儿童

舒芬太尼是强效阿片类镇痛药物,其起效快,镇痛作用强,维持时间久,广泛用于小儿手术麻醉中,尤其是镇痛要求高的手术。但其也有阿片类镇痛药的不良反应,如呼吸抑制、恶心呕吐、皮肤瘙痒、尿潴留等^[1]。而这些不良反应也影响了其在临床上的使用。纳美芬是高选择性和特异性的阿片类药物受体拮抗剂。临床上,在抗休克,吗啡类药物急性中毒治疗,戒毒者复吸预防,麻醉催醒即解救呼吸抑制及其他中枢抑制症状等方面发挥重要作用。在镇痛药的理论研究中,纳美芬已成为重要的工具药之一^[2]。本研究通过漏斗胸微创矫正术(NUSS 术)这一手术时间短且镇痛需求高的手术麻醉观察,探讨纳美芬对于小儿麻醉镇痛、催醒及术后呼吸抑制等不良反应的影响,并尝试分析其作用机理。

资料与方法

一、临床资料

选择 2013 年 7 月至 2014 年 8 月于首都医科大学附属北京儿童医院择期行漏斗胸微创矫正术(NUSS 手术)的漏斗胸患儿共 96 例,全部患儿家长均同意参加本研究。均为 ASA 分级 I ~ II 级的学龄期儿童,生长发育正常。研究排除标准:手术时间 < 1 h 或 > 2 h,生长发育异常(营养不良或过度

肥胖);合并其他畸形或多次手术史;术后发生皮肤潮红、皮疹、严重低血压等不良反应;术中使用试验方案以外的麻醉药物;术后 24 h 内因外科等原因需再次手术者。本研究采用推荐使用的初始剂量观察其效果^[3,4]。即 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$,每 2 ~ 5 min 可用 1 次,直至预期疗效出现,但总剂量一般不超过 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。将符合纳入标准的受试儿随机分配为三组:A 组:30 例,即麻醉诱导前 5 min 静脉注射盐酸纳美芬注射液 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。B 组:36 例,术毕时静脉注射盐酸纳美芬注射液 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。C 组:30 例,即术前及术后均不应用盐酸纳美芬。

二、麻醉方法

麻醉诱导:静脉注射舒芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,爱可松 0.6 mg/kg,丙泊酚 3 mg/kg。气管插管后以瑞芬太尼 0.2 ~ 0.3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,丙泊酚 8 ~ 10 mg $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持麻醉。A 组麻醉诱导前 5 min 给予纳美芬。B 组术毕停止输注丙泊酚和瑞芬太尼后给予纳美芬。当患儿呼吸恢复,呼吸道通畅,意识清醒,能听从指令,能睁眼,拔出气管插管,连接镇痛泵,送入麻醉恢复室。术后 2 d 均使用自动恒速镇痛泵(舒芬太尼 1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)镇痛,为防止影响观察指标,本实验所有入组患儿均未使用止吐药。

麻醉及恢复期特殊情况处理:心率 < 60 次/min,静脉注射阿托品 0.2 mg/次,可酌情反复使用。

三、观察指标

镇痛效果:记录术后 6 h、24 h 疼痛评分,采用视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS 法)对受试患儿进行疼痛评分。记录从停药到呼吸恢复时

间及清醒时间。患儿潮气量 > 6 mL/kg,呼吸频率 > 12 次/分,确定为呼吸恢复;睁眼时间:从停药到患儿清醒能睁眼,能听从指令完成要求动作的时间确定为睁眼时间;术后有无恶心、呕吐、皮肤瘙痒、尿潴留等不良反应。

四、统计学处理

采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,术后 6 h、24 h 疼痛评分、睁眼时间、呼吸恢复时间等采用单因素方差分析检验。两两比较采用 Post Hoc 检验,方差齐性采用 levene 检验,方差齐时采用 LSD 检验,方差不齐时选用 Dunnett's T3 检验。不良事件采用统计描述方法,对两组不良事件发生率比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

96 例中,男性 80 例,女性 16 例。发病年龄属于正态分布,平均年龄 (13.17 ± 1.99) 岁 (8 岁 11 个月至 16 岁 8 个月)。体重呈正态分布,平均为 (45.29 ± 8.50) kg。ASA I 级 61 例,ASA II 级 35 例,见表 1。

术后疼痛评分结果显示,三组间术后 6 h 评分

表 1 入组病例基本情况 (例, $\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	性别 (男/女)	体重 (kg)	ASA 分级 (I/II)
A 组	12.80 ± 1.97	24/6	48.83 ± 8.33	23/11
B 组	13.22 ± 1.90	28/8	45.39 ± 9.00	18/11
C 组	13.47 ± 2.13	28/2	46.63 ± 8.08	20/13

($P = 0.053$) 和 24 h 评分 ($P = 0.227$) 均无明显差异,见表 2。

术后睁眼时间比较结果显示,三组术后睁眼时间存在明显差异 ($P < 0.01$),组内两两比较,A 组与 B 组术后睁眼时间均明显快于 C 组 ($P < 0.01, P < 0.01$),A 组睁眼时间快于 B 组 ($P < 0.05$),差异有统计学意义。

术后呼吸恢复时间比较结果显示,三组术后呼吸恢复时间存在明显差异 ($P < 0.01$),组内两两比较,A 组与 B 组术后呼吸恢复时间均明显快于 C 组 ($P < 0.01, P < 0.01$),差异有显著统计学意义。A 组与 B 组在术后呼吸恢复时间方面无明显差异。

术后 A 组出现呕吐 6 例,无皮肤瘙痒,B 组出现呕吐 6 例,皮肤瘙痒病 1 例,C 组出现呕吐 10 例,皮肤瘙痒病 3 例。A 组与 B 组术后不良反应的发生率明显低于 C 组 ($P = 0.270$),见表 2。

表 2 三组患儿麻醉疼痛评分、睁眼时间、呼吸恢复时间、不良反应比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	疼痛评分		睁眼时间 (min)	呼吸恢复时间 (min)	不良反应 (例)	
	术后 6 h	术后 24 h			呕吐	皮肤瘙痒
A 组	3.77 ± 1.59	2.70 ± 1.24	11.00 ± 4.17 ^{ab}	9.47 ± 3.82 ^a	6	0
B 组	4.78 ± 1.71	3.08 ± 1.40	13.83 ± 4.21 ^{ab}	10.89 ± 3.54 ^a	6	1
C 组	4.27 ± 1.68	2.60 ± 1.22	18.40 ± 5.22	14.20 ± 3.28	10	3
F 值	3.031	1.302	20.343	14.084	3.750	
P 值	0.053	0.277	0.000	0.000	0.270	

注:^a与 C 组比较, $P < 0.01$,^bA 组与 B 组比较, $P < 0.05$,不良事件:整个观察过程中,各组均未观察到不良事件发生,未使用特殊处理措施。

讨论

纳美芬对 3 种阿片受体都具有拮抗作用,其血浆清除半衰期为 8.2 ~ 8.9 h。本研究记录术后 6 h 疼痛评分,拟观察纳美芬未进入第一个半衰期内,观察是否会拮抗舒芬太尼的镇痛效果。结果显示,无论术后 6 h,还是术后 24 h 疼痛评分,应用纳美芬的两组与对照组无明显统计学差异,即纳美芬并未影响舒芬太尼的镇痛作用。有相关文献报道小剂量纳美芬不会对抗舒芬太尼的术后镇痛作用^[8]。其原因

可能在于纳摩尔级的纳美芬拮抗阿片类药物并不是直接对其产生抑制作用,而是通过激活兴奋性 Gs 蛋白产生兴奋作用,促使阿片受体密度上调,而不阻断阿片类激动剂产生镇痛作用。更有研究者认为小剂量应用可增强吗啡类药物镇痛作用^[9]。本研究中术后疼痛评分纳美芬两组和对照组均无明显统计学差异,诱导前给予纳美芬也未增强舒芬太尼镇痛效果,其原因可能是不同剂量的纳美芬产生不同的临床作用。本研究注重于对抗呼吸抑制,所采用的剂量超过了强化镇痛作用的剂量,因而未观察到加强舒芬太尼镇痛作用的效果。但是通过组间病例的

观察,也表明小剂量的纳美芬不会对抗舒芬太尼的术后镇痛作用。

本研究还发现,无论术前还是术后,应用纳美芬的患儿术后呼吸恢复时间明显短于对照组,提示应用纳美芬可以拮抗阿片类镇痛药物对呼吸的抑制作用。阿片类镇痛药直接抑制脑干呼吸中枢,降低呼吸中枢对 CO₂ 的敏感性,增加静息动脉 CO₂ 分压,提高无呼吸的阈值^[10]。纳美芬作为新一代阿片类受体拮抗剂,能与 μ 、 κ 和 δ 各型阿片受体结合,对神经、内分泌、呼吸及心血管等生理功能起着重要的调节作用。尤其是与 μ 受体的结合作用最强, μ 受体激动的效应是出现脊髓以上镇痛、呼吸抑制、心率减慢、欣快感和依赖性。纳美芬拮抗该受体,即抑制或逆转阿片药物的呼吸抑制^[6]。值得注意的是本研究发现应用纳美芬的患儿,睁眼时间较对照组短。且在组内比较时发现,术前给药组快于术后给药组。即术前应用纳美芬在不影响术后镇痛效果的同时还可以获得更满意的催醒作用,如此可缩短术后患者的拔管时间,对于小儿麻醉可获得更好的安全性。

阿片类药物较为常见的并发症即引起患儿术后恶心呕吐,尿潴留和皮肤瘙痒。大多数患者认为,和术后疼痛相比,术后恶心呕吐对身心造成更大的痛苦,延误患者术后康复,延长患者住院时间^[1]。在本研究结果提示应用纳美芬可减少患儿麻醉后的不良反应。分析其原因可能是由于在人体脑内和外周组织,都存在脑啡肽,内啡肽等阿片样内源性物质,盐酸纳美芬与人体神经、内分泌、呼吸和外周的阿片受体结合后,可阻断这些物质在身体应激状态下引起的中枢神经、呼吸和循环系统等产生的一系列症状^[11]。2000 年,Rosen^[12]等进行了一项双盲对照试验,将纳美芬用于 34 例 2~12 岁心脏手术需要硬膜外麻醉的儿童患者身上,发现其可预防并减少麻醉后的相关副反应,如疼痛、反胃、呕吐和尿潴留等。

目前关于纳美芬用于成人麻醉的相关资料较为丰富。对于小儿麻醉中纳美芬的应用研究,均存在样本例数较少,年龄跨度较大,小儿疼痛评分不均一等问题,尤其对于某些较小患儿表达不清,无法主观评估其疼痛程度,从而影响到研究客观性。本研究主要关注年龄较大的患儿,能够较为准确的表达疼痛程度,结果的可信度及客观性较高。纳美芬是新型本阿片类受体拮抗药对 μ 受体有高亲和力。大部分研究显示其与传统阿片类拮抗药纳络酮的对比作用突出。本研究意在进一步研究纳美芬,利用其特异性拮抗作用,观察其超前镇痛效果,对阿片类药

物不良反应的拮抗,尤其是在短时间需要强镇痛手术的应用,以便保障患儿阿片类药物充分镇痛的同时减少镇痛药物的不良反应并快速苏醒。与其他研究不同,本研究将使用纳美芬组分为术前及术后给药组,并且发现差异,这对于研究在小儿麻醉过程中何时给药有一定参考价值。我们在研究中发现纳美芬拮抗阿片类药物的作用确切,可以作为常用药物用于拮抗阿片类镇痛药在小儿麻醉的呼吸抑制作用以及减少术后不良反应发生。盐酸纳美芬对阿片类药物应用于小儿麻醉的术后镇痛作用影响并不明显,可以拮抗阿片类药物对呼吸的抑制作用,获得满意的催醒作用,同时减少阿片类药物的术后不良反应。

参 考 文 献

- 1 Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting: Its etiology, treatment, and prevention [J]. *Anesthesiology*, 1992, 77: 162-184.
- 2 朱海兵,温预关,黄河清. 盐酸纳美芬的药理作用及临床应用[J]. *广州医药*, 2008, 39(4): 1-4.
- 3 付志敏,袁洪,谭鸿毅,等. 小剂量盐酸纳美芬注射液在中国健康志愿者体内的药代动力学研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 15(11): 1256-1261.
- 4 杨进波. 创新性药物临床试验剂量和给药方案的探索和确定[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13(8): 841-846.
- 5 温预关,喻凌寒,杨梦心,等. 盐酸纳美芬注射液在健康人体的药动学研究[J]. *中国药学杂志*, 2008, 43(13): 1015-1015.
- 6 廖日房,曾转萍,温预关. 阿片类拮抗药纳美芬注射剂的单剂量和多剂量 I 期临床药代动力学研究[J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(10): 1816-1819.
- 7 章成,黄文祥,罗涛,等. 盐酸纳美芬注射液药代动力学[J]. *重庆医科大学学报*, 2009, 34(9): 1250-1253.
- 8 刘池,周棱,杜润滋,等. 纳美芬拮抗呼吸抑制及增强镇痛作用的研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2011, 8(4): 66-68.
- 9 张国生,崔丹,孟凡民,等. 盐酸纳美芬对 60 例腹腔镜胆囊切除术患者全麻超前镇痛效果的观察[J]. *第三军医大学学报*. 2010, 32(11): 1239-1240.
- 10 安刚,薛富善. 现代麻醉学技术 [M]. 第 1 版,北京: 科学技术文献出版社, 2001: 220-221.
- 11 任爱国. 纳美芬药理作用及临床应用. [J]. *解放军医学情报*, 1996, 10(2): 66-68.
- 12 Rosen DA, Morris LS, Rosen KR, et al. Nalmefene to prevent epidural narcotic side effects in pediatric patients: a pharmacokinetic and safety study [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(7): 745-749.