

# 氢吗啡酮预防瑞芬太尼复合麻醉患者术后痛觉过敏的临床效果

张郃 龙超 黎逢球 董文理 廖卫宁

瑞芬太尼是一种超短效阿片受体激动药,镇痛效应强,起效迅速、剂量易控制,持续输注无蓄积,已广泛应用于临床麻醉。但停药后其镇痛作用迅速消失,可诱发术后急性痛觉过敏<sup>[1,2]</sup>,需要其他药物来抑制痛觉过敏。氢吗啡酮是吗啡的衍生物,其主要作用于 $\mu$ 受体,镇痛效力为吗啡的8~10倍,且不良反应少,能够提供较好的镇痛镇静效果<sup>[3,4]</sup>。本研究拟对国产氢吗啡酮对瑞芬太尼复合麻醉术后麻醉恢复期痛觉过敏的临床疗效进行评价,为临床应用提供参考。

## 资料与方法

**一般资料** 本研究已获医院伦理委员会批准(批准号:2014005),患者或其家属均签署知情同意书。择期拟在全麻下行妇科腹腔镜手术患者80例,ASA I或II级,年龄20~62岁,体重42~68 kg,心、肺、肝、肾、凝血功能未见异常。按入院顺序随机均分为:舒芬太尼组(SF组)和低剂量氢吗啡酮组(H1组)、中剂量氢吗啡酮组(H2组)、高剂量氢吗啡酮组(H3组)。

**方法** 所有患者均未使用术前用药。入室后开放外周静脉通路,常规监测BP、HR、ECG、SpO<sub>2</sub>和P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>。静脉注射戊二奎醚0.1 mg/kg、咪达唑仑0.05 mg/kg、瑞芬太尼2  $\mu$ g/kg、丙泊酚1~2 mg/kg和顺阿曲库铵0.15 mg/kg麻醉诱导,气管插管后行机械通气,设定V<sub>T</sub>8~10 ml/kg,RR 12~14次/分,吸呼比1:2,氧流量1.5 L/min。静脉输注瑞芬太尼0.2  $\mu$ g $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ min<sup>-1</sup>和丙泊酚4~6 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ h<sup>-1</sup>,间断追加顺阿曲库铵麻醉维持。H1、H2、H3组分别于手术结束前15 min静脉推注氢吗啡酮(批号:1130401)5、10、15  $\mu$ g/kg,3 min推注完毕;SF组于手术结束前5 min静脉推注舒芬太尼(批号:1131005)0.1  $\mu$ g/kg。手术至缝皮时停丙泊酚,瑞芬太尼持续泵入直至手术结束。清醒后拔除气管导管,拔除气管导管的指征:呼之睁眼,自主呼吸恢复,RR 12~20次/分,呼吸空气SpO<sub>2</sub> $\geq$ 95%,V<sub>T</sub> $>$ 8 ml/kg。

**观察指标** 记录手术时间、苏醒时间(术毕至听从指令

能睁眼、握手的时间)、拔管时间(术毕至拔除气管导管的时间);拔管即刻(T<sub>0</sub>)、拔管后15 min(T<sub>1</sub>)、30 min(T<sub>2</sub>)的MAP、HR及VAS评分、Ramsay镇静评分;观察拔管后嗜睡(入睡,对指令反应迟钝)、恶心呕吐、皮肤瘙痒、呼吸抑制(SpO<sub>2</sub> $\leq$ 90%)等不良反应情况。

**统计分析** 采用SPSS 18.0软件进行统计分析。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 $\chi^2$ 检验。

## 结果

四组一般资料和手术时间、苏醒时间、拔管时间差异无统计学意义(表1)。

T<sub>0</sub>~T<sub>2</sub>时H1组MAP明显高于,HR明显快于SF、H2、H3组( $P<0.05$ );T<sub>0</sub>~T<sub>2</sub>时H1组VAS评分明显高于SF、H2、H3组,T<sub>2</sub>时H3组VAS评分明显低于SF组( $P<0.05$ );T<sub>0</sub>~T<sub>1</sub>时H3组Ramsay镇静评分明显高于SF、H1、H2组,T<sub>2</sub>时H3组Ramsay镇静评分明显高于SF、H1组( $P<0.05$ )(表2)。

H3组嗜睡发生率明显高于SF和H1组( $P<0.05$ ),四组恶心呕吐、皮肤瘙痒和呼吸抑制不良反应的发生率差异无统计学意义(表3)。

## 讨论

瑞芬太尼复合麻醉引起术后痛觉过敏的机制可能与中枢 $\mu$ 受体和单胺能受体的异常反应有关,手术结束前给予适量中枢性镇痛药如阿片类药物可显著抑制该反应,而外周性镇痛药物无明显作用<sup>[5]</sup>;也可能与急性阿片类药物耐受、延迟的痛觉过敏有关。手术结束前给予适量的环氧合酶抑制剂、氯胺酮、右美托咪定等药物,也能有效缓解瑞芬太尼复合麻醉所致术后痛觉过敏或急性疼痛<sup>[6~8]</sup>。氢吗啡酮作为新型部分合成阿片类镇痛药,其具有起效快、镇痛作用强、镇痛作用不封顶、代谢产物无活性、不良反应少等特点<sup>[4]</sup>。故本研究于手术结束前静脉注射氢吗啡酮,评价其缓解瑞芬太尼

表1 四组患者一般资料和手术时间、苏醒时间和拔管时间的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	手术时间 (min)	苏醒时间 (min)	拔管时间 (min)
SF组	20	43.5 $\pm$ 18.4	23.1 $\pm$ 2.3	88.5 $\pm$ 21.4	7.2 $\pm$ 3.1	9.2 $\pm$ 3.6
H1组	20	44.2 $\pm$ 19.6	22.9 $\pm$ 2.1	89.7 $\pm$ 19.5	7.3 $\pm$ 3.2	9.3 $\pm$ 3.5
H2组	20	45.5 $\pm$ 20.7	22.8 $\pm$ 1.9	91.1 $\pm$ 22.2	7.4 $\pm$ 3.3	9.2 $\pm$ 3.7
H3组	20	43.7 $\pm$ 19.2	22.6 $\pm$ 2.2	90.7 $\pm$ 19.8	7.6 $\pm$ 3.0	9.8 $\pm$ 3.9

作者单位:437100 湖北省咸宁市中心医院麻醉科  
通信作者:董文理, Email: dwlcom@163.com

表 2 四组患者不同时点 MAP、HR、VAS 及 Ramsay 镇静评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	例数	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>
MAP (mm Hg)	SF 组	20	79.1 ± 12.4	82.2 ± 12.6	83.3 ± 12.7
	H1 组	20	91.5 ± 14.1 <sup>abc</sup>	90.1 ± 13.5 <sup>abc</sup>	93.1 ± 13.4 <sup>abc</sup>
	H2 组	20	83.4 ± 14.3	83.8 ± 12.3	83.1 ± 13.3
	H3 组	20	77.6 ± 12.7	78.1 ± 12.6	78.9 ± 12.6
HR (次/分)	SF 组	20	84.1 ± 7.1	83.2 ± 7.6	83.8 ± 7.2
	H1 组	20	92.6 ± 6.8 <sup>abc</sup>	91.8 ± 8.2 <sup>abc</sup>	90.7 ± 7.5 <sup>abc</sup>
	H2 组	20	84.2 ± 7.5	85.9 ± 6.9	86.5 ± 6.8
VAS 评分 (分)	H3 组	20	79.1 ± 7.6	82.5 ± 7.1	83.4 ± 6.7
	SF 组	20	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.6	1.6 ± 0.5 <sup>c</sup>
	H1 组	20	2.5 ± 0.8 <sup>abc</sup>	2.4 ± 0.9 <sup>abc</sup>	2.6 ± 0.8 <sup>abc</sup>
Ramsay 镇静 评分(分)	H2 组	20	1.5 ± 0.6	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.7
	H3 组	20	1.2 ± 0.5	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.4 <sup>a</sup>
	SF 组	20	2.1 ± 0.1 <sup>c</sup>	2.0 ± 0.2 <sup>c</sup>	2.0 ± 0.1 <sup>c</sup>
Ramsay 镇静 评分(分)	H1 组	20	2.2 ± 0.2 <sup>c</sup>	2.2 ± 0.3 <sup>c</sup>	2.3 ± 0.3 <sup>c</sup>
	H2 组	20	2.4 ± 0.3 <sup>c</sup>	2.4 ± 0.4 <sup>c</sup>	2.5 ± 0.4
	H3 组	20	3.9 ± 0.5	3.5 ± 0.5	3.0 ± 0.5

注:与 SF 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 H2 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 H3 组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$

表 3 四组患者术后不良反应发生率的比较[例(%)]

组别	例数	嗜睡	恶心呕吐	皮肤瘙痒	呼吸抑制
SF 组	20	0(0) <sup>a</sup>	2(10)	1(5)	0(0)
H1 组	20	0(0) <sup>a</sup>	0(0)	0(0)	0(0)
H2 组	20	1(5)	0(0)	0(0)	1(5)
H3 组	20	4(20)	1(5)	0(0)	2(10)

注:与 H3 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

复合麻醉所致术后痛觉过敏的疗效。

李芸等<sup>[5]</sup>研究结果表明,静脉注射小剂量舒芬太尼 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  可减轻瑞芬太尼致患者痛觉过敏,因此作为有效抑制痛觉过敏的参照。由于舒芬太尼血液分布半衰期为 2.3~4.5 min,本研究于手术结束前 5 min 给药;氢吗啡酮静脉注射后 10~15min 起效达血药浓度稳定,因此本研究于手术结束前 15 min 给药。

本研究结果显示,手术结束前 15 min 静脉注射国产氢吗啡酮 10、15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  患者麻醉恢复期 MAP、HR 及 VAS 评分与静脉注射舒芬太尼 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  相当,且 H3 组术后 MAP、HR 及 VAS 评分相对更低,提示其可有效减轻瑞芬太尼复合麻醉患者术后痛觉过敏;而 H1 组术后 MAP 明显高于,HR 明显快于 SF 组及 H2、H3 组,提示其减轻瑞芬太尼复合麻醉患者术后痛觉过敏作用有限。本研究结果还显示,H3 组拔管后 15 min 内 Ramsay 镇静评分明显高于其他三组,30 min 后 Ramsay 镇静评分逐渐下降,依旧高于其他三组,H1、H2 组各时点 Ramsay 镇静评分高于 SF 组,但差异

无统计学意义;提示氢吗啡酮 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  虽可有效减轻瑞芬太尼复合麻醉患者术后痛觉过敏,但术后过度镇静较多。本研究结果表明,10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  是预防瑞芬太尼复合麻醉患者术后痛觉过敏的适宜剂量。

氢吗啡酮的主要不良反应有嗜睡、呼吸抑制、恶心呕吐、皮肤瘙痒等<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,手术结束前 15 min 静脉注射国产氢吗啡酮均未延长苏醒时间和拔管时间,但 H2、H3 组分别诱发 1 例(5%)和 4 例(20%)患者拔管后嗜睡,且对呼叫反应迟钝,恢复室面罩吸氧时间延长,未予特殊处理好转;H2 和 H3 组呼吸抑制发生率分别为 1 例(5%)和 2 例(10%),面罩加压辅助给氧后好转;H3 组恶心呕吐发生率为 1 例(5%),给予托烷司琼和地塞米松后好转;H1、H2 和 H3 组未发生皮肤瘙痒,提示随着所用剂量加大可增加其不良反应的发生率,临床应用的同时需加强术后管理。至于最佳适宜剂量的筛选,还有待进一步研究证实。

综上所述,手术结束前 15 min 静脉注射国产盐酸氢吗啡酮 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  可有效预防瑞芬太尼复合麻醉患者术后麻醉恢复期的痛觉过敏,且不良反应少。

### 参 考 文 献

- [1] Welzing L, Link F, Jungbaenel S, et al. Remifentanyl-induced tolerance, withdrawal or hyperalgesia in infants: a randomized controlled trial. RAPIP trial: remifentanyl-based analgesia and sedation of paediatric intensive care patients. *Neonatology*, 2013,104(1):34-41.
- [2] Sun Y, Zhang W, Liu Y, et al. Intrathecal Injection of JWH015 attenuates remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia by inhibiting activation of spinal glia in a Rat Model. *Anesth Analg*, 2014,118(4):841-853.
- [3] Georges P, Lavand'homme P. Intrathecal hydromorphone instead of the old intrathecal morphine: the best is the enemy of the good? *Eur J Anaesthesiol*, 2012,29(1):3-4.
- [4] Felden LI, Walter C, Harder S, et al. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2011,107(3):319-328.
- [5] 李芸,李天佐,纪方,等.三种镇痛药抑制瑞芬太尼致痛觉过敏作用的比较. *临床麻醉学杂志*, 2011,27(10):944-946.
- [6] 黄子津,蒋宗滨,冯梅,等.帕瑞昔布钠对瑞芬太尼复合麻醉诱发患者术后痛觉过敏的影响. *中华麻醉学杂志*, 2012,32(4):426-429.
- [7] 沈国容,冯继英,赵志斌,等.预注射氯胺酮或帕瑞昔布对瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏的影响. *临床麻醉学杂志*, 2011,27(10):995-997.
- [8] 肖纯,卢波,姚娟,等.右美托咪定对瑞芬太尼所致术后痛觉过敏与急性疼痛的影响. *中华医学杂志*, 2013,93(1):44-47.
- [9] Hong D, Flood P, Diaz G. The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*, 2008,7(4):1384-1389.

(收稿日期:2014-04-29)