

• 临床研究 •

舒芬太尼对清醒或异丙酚镇静患者自主呼吸的抑制作用

李淑琴,董佳,王保国

[摘要] 目的 观察使用或不使用异丙酚镇静时,不同血浆靶控浓度舒芬太尼对呼吸的影响。方法 40 例进行择期神经外科手术的患者随机分为单纯舒芬太尼组(S 组)和舒芬太尼联合异丙酚组(SP 组),每组 20 例。SP 组先以血浆靶浓度 $2 \mu\text{g/ml}$ 靶控输注异丙酚,达到靶浓度后维持并开始从血浆靶浓度 0.2 ng/ml 起,以 0.2 ng/ml 为梯度进行舒芬太尼靶控输注,而 S 组直接进行舒芬太尼靶控输注,两组均每 3 min 增加舒芬太尼的血浆靶浓度 1 次,观察呼吸频率(RR)、分钟通气量(MV)、呼气末 CO_2 分压(PETCO_2)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)等参数变化,同时观察平均动脉压(MAP)、心率(HR)等循环指标并进行警觉/镇静评分(OAA/S)。将出现肌僵直、 $\text{RR} < 6 \text{ 次/min}$ 、 $\text{MV} < 3 \text{ L}$ 、 $\text{PETCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$ 、 $\text{SpO}_2 < 90\%$ 、呼吸暂停 $> 15 \text{ s}$ 等作为出现呼吸抑制、终止舒芬太尼靶控输注的指标。结果 随舒芬太尼血浆靶浓度增加,两组患者的 RR、MV 降低, PETCO_2 升高($P < 0.05$);两组患者的抑制自主呼吸的舒芬太尼效应室浓度计算值分别为(0.46 ± 0.14) ng/ml 和(0.23 ± 0.06) ng/ml ,差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。结论 应用舒芬太尼靶控输注时,随靶浓度增加舒芬太尼自主呼吸抑制的作用逐渐增强;在异丙酚镇静基础上应用舒芬太尼时,两者的呼吸抑制可呈协同作用。

[关键词] 舒芬太尼;异丙酚;靶控输注;呼吸抑制

Respiratory Depression of Sufentanil to Patients with or without Propofol Sedation LI Shu-qin, DONG Jia, WANG Bao-guo. The Department of Anesthesiology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract: **Objective** To observe the respiratory depression of sufentanil with target-controlled infusion under propofol sedation or not. **Methods** 40 patients, ASA I or II, scheduled for selective neurosurgery were randomly divided into the sufentanil group (group S) and the combined group (group SP) with 20 cases in each group. In the group SP, sedation was maintained with target-controlled infusion of propofol by plasma concentration of $2 \mu\text{g/ml}$. Target-controlled infusion of sufentanil was performed at the initial plasma concentration (C_p) of 0.2 ng/ml , and increased in a increment of 0.2 ng/ml at 3 minutes interval; while in the group S, only the infusion of sufentanil was performed. The respiratory rate (RR), minute ventilation (MV), partial pressure of end-tidal carbon dioxide (PETCO_2), pulse oxygen saturation (SpO_2), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) were measured and respiratory depression was defined as one of the following end points were achieved: muscle rigidity, $\text{RR} < 6 \text{ bpm}$, $\text{MV} < 3 \text{ L/min}$, $\text{PETCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$, $\text{SpO}_2 < 90\%$ or apnea $> 15 \text{ s}$. **Results** The RR, MV of patients in two groups decreased and PETCO_2 increased significantly as increase of C_e ($P < 0.05$). The calculated effect site concentration (C_e) of sufentanil for respiratory depression was (0.46 ± 0.14) ng/ml in the group S and (0.23 ± 0.06) ng/ml in the group SP having a significant difference between two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Sufentanil can dose-dependently suppress spontaneous respiration.

Key words: sufentanil; propofol; target-controlled infusion; respiratory depression

[中图分类号] R971.2 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)08-0759-03

[本文著录格式] 李淑琴,董佳,王保国. 舒芬太尼对清醒或异丙酚镇静患者自主呼吸的抑制作用[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(8): 759-761.

舒芬太尼是芬太尼 N-4 位取代的衍生物,但与芬太尼相比,其脂溶性及与阿片受体的亲和力更强,因此镇痛效应更大,作用持续时间更长^[1]。与其他阿片类药物一样,舒芬太尼对呼吸的抑制作用仍然是临床关注的重要问题。本研究通过血浆靶控输注(target-controlled infusion, TCI)的方法研究在有无异丙酚镇静情况下,舒芬太尼抑制自主呼吸的最低有效浓度,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择择期神经外科手术患者 40 例,年龄 15 ~ 65 岁,ASA I ~ II 级,神志清楚, Mallapatti 分级 1 ~ 2 级,无近期上呼吸道感染史,无呼吸功能减退史,心血管病史,严重肝肾功能障碍,严重颅内压升高,药物或酒精成瘾史、阿片类药物长期服用史,过敏史,不良反应史或中毒史。将患者随机分为单纯舒芬太尼组(S 组)和舒芬太尼联合异丙酚组(SP 组),每组 20 例。S 组中,男性 7 例,女性 13 例,年龄(37.1 ± 13.0) 岁,体重

(63.2 ± 15.9) kg,身高(164.6 ± 8.7) cm; SP 组中,男性 8 例,女性 12 例,年龄(35.9 ± 12.7) 岁,体重(64.7 ± 14.7) kg,身高(167.4 ± 8.9) cm。两组患者的性别、年龄、体重、身高等差异无显著性意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 患者不使用术前药,入手术室后采用多功能监测仪(美国 Space Labs 公司产品)常规监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO_2)。将患者鼻腔内置入细导管接呼气末 CO_2 监测仪(Datex Ultima 麻醉气体监测仪,芬兰产)监测患者的呼吸频率(respiratory rate, RR)和呼气末 CO_2 分压(partial pressure of end-tidal carbon dioxide, PETCO_2)。开放内踝部大隐静脉后,给予患者乳酸林格氏液,控制输注速率为 $4 \sim 6 \text{ ml/kg/h}$ 。持续面罩吸氧,流量 3 L/min ,同时用肺量计监测潮气量(tidal volume, VT)变化。靶控输注均使用思路高 TCI-1 靶控输液泵,舒芬太尼($50 \mu\text{g/ml}$ /支,德国 Impfstoffwerk Dessau Tornaue GmbH 公司产品)溶于 $10 \text{ ml } 0.9\% \text{ NaCl}$ 溶液中,浓度为 $5 \mu\text{g/ml}$ 。记录各数据基础值,5 min 后麻醉开始。SP 组先依 Marsh 模型血浆靶浓度 $2 \mu\text{g/ml}$ 靶控输注异丙酚(得普利麻 500 mg/支 ,阿斯利康),达到靶浓度后维持,并从血浆靶浓度

作者单位:首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科,北京市 100050。作者简介:李淑琴(1955-),女,北京市人,副主任医师,主要研究方向:神经外科临床麻醉。通讯作者:王保国。

0.2 ng/ml 开始,以 0.2 ng/ml 为梯度依 Bovill 模型进行舒芬太尼靶控输注,而 S 组直接进行舒芬太尼靶控输注,两组均每 3 min 增加舒芬太尼的血浆靶浓度 1 次,观察 RR、分钟通气量 (minute ventilation, MV; $MV = V_T \times RR$)、 $P_{ET}CO_2$ 、 SpO_2 等呼吸参数和 MAP、HR 等循环参数的变化,进行警觉/镇静观察评定 (Observer's Assessment of Alertness/Sedation, OAA/S),同时记录舒芬太尼血浆浓度计算值 (C_{pSF})、效应室浓度计算值 (C_{eSF})、输注总量 ($Total_{SF}$) 和异丙酚的血浆浓度计算值 (C_{pP})、效应室浓度计算值 (C_{eP})、输注总量 ($Total_P$)。将出现肌僵直、 $RR < 6$ 次/min、 $MV < 3$ L、 $PETCO_2 > 55$ mmHg、 $SpO_2 < 90\%$ 、呼吸暂停 > 15 s 作为出现呼吸抑制的指标,达到以上指标之一时,立即终止舒芬太尼靶控输注,记录此时的 RR、TV、MV、 $PETCO_2$ 、MAP、HR、 SpO_2 、OAA/S、 C_{pSF} 、 C_{eSF} 、 $Total_{SF}$ 、 C_{pP} 、 C_{eP} 、 $Total_P$ 等参数,并标明终止原因。记录整个过程中患者有

无肌肉僵直、胸闷、皮疹、恶心、呕吐、皮疹或皮肤潮红、过敏、呛咳等不良反应发生。判定达终止指标时,立即将异丙酚血浆靶浓度调至 5 μ g/ml,舒芬太尼血浆靶浓度调至 0.5 ng/ml,待患者神志消失后静注 0.1 mg/kg 维库溴铵进行气管插管。

1.3 统计学处理 所得数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,应用 SPSS 11.0 统计软件进行组间及不同浓度间的方差分析,两两比较采用 Q 检验。

2 结果

2.1 舒芬太尼对呼吸的影响 靶控输注舒芬太尼时,随靶浓度增加,RR、MV 降低, $PETCO_2$ 升高。S 组在舒芬太尼血浆浓度达 0.4 ng/ml 时, MV 开始降低;达 0.6 ng/ml 时 RR 降低, $PETCO_2$ 升高,差异均有统计学意义;而 SP 组在 0.2 ng/ml 时即出现 RR、MV 降低,0.4ng/ml 时 $PETCO_2$ 升高,差异有统计学意义(见表 1)。

表 1 血浆浓度升高时呼吸参数的变化 ($\bar{x} \pm s$)

参数	组别	舒芬太尼血浆浓度 C_{pSF} (ng/ml)					
		0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
RR(次/min)	S 组	14.6 \pm 3.19 (n = 20)	14.7 \pm 3.21 (n = 20)	13.9 \pm 3.00 (n = 20)	11.3 \pm 4.61 ^a (n = 20)	11.0 \pm 4.93 ^a (n = 14)	11.8 \pm 4.89 ^a (n = 8)
	SP 组	15.8 \pm 3.11 (n = 20)	16.2 \pm 3.62 ^a (n = 20)	12.2 \pm 4.30 ^a (n = 20)	7.78 \pm 4.58 (n = 9)	11 (n = 1)	- (n = 0)
MV(L/min)	S 组	4.90 \pm 2.37 (n = 20)	4.68 \pm 1.66 (n = 20)	3.33 \pm 1.45 ^a (n = 20)	2.06 \pm 1.51 ^a (n = 20)	2.20 \pm 1.44 ^a (n = 14)	1.34 \pm 1.29 ^a (n = 8)
	SP 组	5.28 \pm 1.32 (n = 20)	4.48 \pm 2.09 ^a (n = 20)	2.31 \pm 3.20 ^a (n = 20)	0.80 \pm 0.54 ^a (n = 9)	0.66 (n = 1)	- (n = 0)
$PETCO_2$ (mmHg)	S 组	40.5 \pm 3.43 (n = 20)	39.9 \pm 9.78 (n = 20)	43.0 \pm 3.23 (n = 20)	45.9 \pm 4.71 ^a (n = 20)	48.1 \pm 5.12 ^a (n = 14)	49.8 \pm 4.37 (n = 8)
	SP 组	42.2 \pm 4.80 (n = 20)	42.1 \pm 5.27 (n = 20)	44.8 \pm 6.10 ^a (n = 20)	46.6 \pm 5.53 ^a (n = 9)	56 (n = 1)	- (n = 0)

注:a.与 S 组比较, $P > 0.05$;与输注舒芬太尼前比较, $P < 0.05$ 。
S 组多在舒芬太尼血浆靶浓度为 0.6 ~ 1.0 ng/ml 时出现呼吸抑制,而 SP 组大部分患者则在 0.4 ~ 0.6 ng/ml 时即出现呼吸抑制(见表 2)。

< 0.01),见表 4。

表 4 达呼吸抑制指标时各组的效应室浓度计算值和用药总量 [$\bar{x} \pm s(95\%CI)$]

终止浓度或剂量	S 组	SP 组
舒芬太尼 C_{eSF} 终止 (ng/ml)	0.46 \pm 0.14 (0.28 ~ 0.72)	0.23 \pm 0.06 (0.14 ~ 0.41) ^a
舒芬太尼 $Total_{SF}$ 终止 (μ g)	30.69 \pm 9.51 (2.7 ~ 10.5)	15.88 \pm 6.20 (1.8 ~ 7.3) ^a
异丙酚 C_{eP} 终止 (μ g/ml)	0	1.72 \pm 0.13 (1.5 ~ 2.0)
异丙酚 $Total_P$ 终止 (mg)	0	90.40 \pm 26.28 (5.8 ~ 18.4)

注:a.与 S 组比较, $P < 0.01$ 。

2.2 舒芬太尼对循环的影响 靶控输注舒芬太尼达终止时刻与输注前比较,SP 组 MAP 和 HR 明显降低,差异具有统计学意义,而 S 组 MAP 和 HR 反有升高趋势(见表 5)。

表 5 两组患者的循环参数变化

指标	组别	输注前	终止时	d(变化值)	P
MAP(mmHg)	S 组	95.0 \pm 12.0	97.7 \pm 15.0	- 2.7	0.256
	SP 组	95.8 \pm 12.7	82.5 \pm 13.7 ^a	13.4	0.000
HR(bpm)	S 组	74.4 \pm 12.7	81.6 \pm 13.6 ^a	- 7.2	0.008
	SP 组	76.3 \pm 12.6	66.1 \pm 11.5 ^a	10.2	0.002

注:a.与输注前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 镇静作用 呼吸抑制达指定终止指标时的 OAA/S 评分, S 组多为 4 ~ 5 分,而 SP 组多为 2 ~ 4 分(见表 6)。

2.4 不良反应 S 组在舒芬太尼输注至血浆靶浓度 0.8 ng/ml 以上时,有 2 例患者出现皮疹,1 例出现恶心;血浆靶浓度为 0.6 ng/ml 时出现 1 例皮疹,0.2 ng/ml 时出现 1 例呛咳。SP 组仅在舒芬太尼血浆靶浓度为 0.4 ng/ml 时有 1 例患者主诉胸闷,除此以外未见其他不良反应。

表 2 输注不同血浆靶浓度舒芬太尼发生呼吸抑制的例数 (n)

舒芬太尼血浆靶浓度 C_{pSF} (ng/ml)	S 组	SP 组
0.2	0	0
0.4	0	11
0.6	6	8
0.8	6	1
1.0	7	-
1.2	1	-

呼吸抑制达研究终止指标时,两组均多表现为呼吸暂停和 MV 下降,但 SP 组发生呼吸暂停例数多于 S 组(见表 3)。

表 3 两组呼吸抑制首先达终止指标的情况

终止指标	S 组	SP 组
呼吸暂停 > 15 s	11/20 (56%)	17/20 (85%)
$MV < 3$ L	12/20 (60%)	12/20 (60%)
$RR < 6$ 次/min	6/20 (30%)	3/20 (15%)
$PETCO_2 > 55$ mmHg	4/20 (20%)	1/20 (5%)
肌肉僵直	0/20	0/20

靶控输注舒芬太尼达呼吸抑制终止指标时药物的效应室浓度计算值和输注总量,两组间的差异有非常显著性意义(P

表 6 两组患者达呼吸抑制终止指标时的 OAA/S 评分

OAA/S 评分	S 组	SP 组
5	5/20	0/20
4	15/20	2/20
3	0/20	16/20
2	0/20	2/20
1	0/20	0/20

3 讨论

舒芬太尼是目前最强的阿片类药物,镇痛强度是芬太尼的 8~10 倍,且与芬太尼比 μ_1 受体(镇痛)较 μ_2 受体(呼吸抑制)有更高的选择性。Bailey 等进行的一项在志愿者身上单次给予等效剂量芬太尼和舒芬太尼的研究显示,两者的呼吸抑制与镇痛的时间和强度是不平行的^[2],这源于两者对不同 μ 受体亚型(μ_1 , μ_2)的亲和力不同,舒芬太尼镇痛作用强,作用时间长,但其呼吸抑制却比芬太尼轻而短暂。Welchew 等则认为,舒芬太尼在临床镇痛剂量下即可引起呼吸抑制,尤其与吸入麻醉药合用时^[3]。他们观察到,应用 1.5% 氟烷、N₂O 和 33% O₂ 保持自主呼吸麻醉下,舒芬太尼单次 2.5 μ g/kg 剂量可使 MV 下降 50%,而 4 μ g/kg 时可使 RR 下降 50%。关于舒芬太尼的延迟性呼吸抑制也有报道,可能是由于血浆第二浓度增加和缺乏足够外界刺激所致,可被纳络酮拮抗。

舒芬太尼抑制呼吸的机理同其他阿片类药物一样,主要是通过激动脑干呼吸中枢 μ_2 受体产生剂量依赖性呼吸抑制。这种呼吸抑制的特点为呼吸中枢对 CO₂ 的反应性降低,使平静时 PaCO₂ 升高和 CO₂ 反应曲线右移,也可影响脑桥和延髓呼吸中枢,延长呼吸周期,降低呼吸频率。大剂量时可使呼吸停止但患者意识清楚却不能激发呼吸动作。许欣等报道,在延髓和脑桥的腹侧表面,特别是孤束核和疑核可能是阿片受体产生呼吸抑制的重要部位^[4]。阿片受体对呼吸的影响主要通过抑制脑桥嘴背侧神经元的自发放电实现。而 μ 受体是通过 G 蛋白 α 亚基介导,作用于延髓与控制呼吸节律有关的神经元对呼吸产生影响,使吸气和呼气过程都受到干扰,主要表现为呼气时间延长,导致呼吸减慢或呼吸暂停。

临床上舒芬太尼通常联合异丙酚,已助于术中更好地镇痛镇静。异丙酚的镇静催眠作用能减少患者的焦虑感,增加舒适度和满意度,并且降低恶心、呕吐等不良反应的发生率。然而两药联合应用后,呼吸管理成为一大难题。关于异丙酚呼吸抑制的机理,Kashiwagi 等曾用新生大鼠进行了实验研究,发现异丙酚通过激活氯离子通道,作用于 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA_A)受体 β 亚基,产生抑制性突触后电位,抑制延髓呼吸中枢吸气前神经元和呼气神经元冲动的传出,而 GABA_A 受体拮抗剂荷包牡丹碱能够拮抗异丙酚的呼吸抑制^[5]。Nieuwenhuijs 等通过对志愿者的观察也证明了异丙酚主要通过抑制呼吸中枢的化学感受器,削弱 CO₂ 对呼吸中枢的刺激^[6]。异丙酚血浆浓度为 0.75 μ g/ml 和 1.5 μ g/ml 时,可使 CO₂ 反应性分别下降 20% 和 34%。临床上异丙酚导致的呼吸抑制主要表现为 MV 减小,大剂量时还可表现为呼吸暂停。Goodman 等发现,静注 2.5 mg/ml 异丙酚后,潮气量明显下降,吸呼比值下降,给药后 30 s 呼吸抑制最明显,78% 的患者出现呼吸暂停,持续 60 s 以上^[7]。

本研究采用 Bovill 模型^[1]靶控输注舒芬太尼。Pierre 等对舒芬太尼的靶控输注进行了前瞻性研究,结果舒芬太尼的血浆靶浓度为 0.2~1 ng/ml,平均操作误差为 10%,波动值为 22.3%^[8],表明靶控输注方法适用于舒芬太尼。应用梯度增加镇痛药浓度的方法使观察具有连续性,且可直接得出药物血浆或效应室浓度计算值与呼吸参数变化的关系,能够为临床安全用药提供参考。本研究结果显示,清醒患者单用舒芬太尼时发生明显呼吸抑制的效应室浓度计算值为 (0.46 \pm 0.14) ng/ml,而在异丙酚镇静时,抑制呼吸的舒芬太尼效应室浓度计算值降低为 (0.23 \pm 0.06) ng/ml,两者间的差异有非常显著性意义 ($P < 0.01$),提示在异丙酚镇静时呼吸抑制发生更加迅速。呼吸抑制达终止指标时,两组患者均多表现为呼吸暂停和 MV 下降,但应用异丙酚镇静的 SP 组发生呼吸暂停例数明显多于无镇静的 S 组。产生这些差异的原因可能与药代动力学有关,如异丙酚使舒芬太尼血浆蛋白结合率降低,游离有效药物浓度升高。而从药效动力学方面分析,可能由于两者共同作用于呼吸中枢的不同受体,即 GABA_A 受体和 μ 受体,而两种受体影响自主呼吸调控的不同环节和 CO₂ 通气反射通路的不同位置,联合应用时两种效应相互叠加,导致呼吸自主节律、呼吸频率、吸呼时间比都受到不同程度的影响。另外,镇静作用也会协同增强,导致呼吸遗忘、呼吸暂停发生率增加,指令纠正呼吸抑制更加困难。然而,本研究结果也显示,与给药前相比,SP 组终止时刻 MAP 和 HR 明显降低,同时恶心呕吐、呛咳、皮疹等不良反应明显减少,安全性和舒适度明显增加;而 S 组 HR 反有升高趋势(但临床差异不大),表明合用异丙酚时,两者对循环有一定抑制作用,而未使用异丙酚镇静的患者由于存在一定程度的紧张感,加上随靶浓度增加舒芬太尼呼吸抑制、胸闷等不良反应亦增加,患者可能出现 HR 轻度升高等反应。

综上所述,应用舒芬太尼靶控输注时,随靶浓度增加舒芬太尼自主呼吸抑制的作用逐渐加重,在异丙酚镇静基础上应用舒芬太尼时,两者的呼吸抑制可呈协同作用,因此在临床麻醉中需要保留自主呼吸时,要严格控制给药剂量和速度,密切监护,充分供氧,进行积极的呼吸管理,必要时手控辅助呼吸甚至置入喉罩或行气管插管进行机械通气。

[参考文献]

[1] Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, et al. The pharmacokinetics of sufentanil in surgical patients[J]. Anesthesiology, 1984, 61: 502-506.

[2] Bailey PL, Streisand JB, East KA, et al. Differences in magnitude and duration of opioid induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil[J]. Anesth Analg, 1990, 70: 8-15.

[3] Welchew EA, Herbert P. Effect of sufentanil on respiration and heart rate during N₂O and halothane anesthesia[J]. Br J Anaesth, 1986, 58: 120.

[4] 许欣, 李强. 阿片受体与呼吸调控的研究[J]. 实用医药杂志, 2003, 9(2): 78-79.

[5] Kashiwagi M, Okada Y, Kuwana S. A neuronal mechanism of propofol-induced central respiratory depression in newborn rats[J]. Anesth Analg, 2004, 99: 49-55.

[6] Nieuwenhuijs D, Sarton E, Teppema LJ. Respiratory sites of action of propofol: Absence of depression of peripheral chemoreflex loop by low-dose propofol[J]. Anesthesiology, 2001, 95(4): 889-895.

[7] Goodman NW, Black AM, Carter JA. Some ventilatory effects of propofol as sole anaesthetic agent[J]. Br J Anaesth, 1987, 59: 1497-1503.

[8] Pandin PC, Cantraine F. Predictive accuracy of target-controlled propofol and sufentanil coinfusion in long-lasting surgery[J]. Anesthesiology, 2000, 93: 653-661.

(收稿日期: 2007-04-11)