

靶控输注瑞芬太尼抑制重度子痫前期剖宫产术患者气管插管反应的量效关系

夏丰 徐文平 张素芹

瑞芬太尼抑制重度子痫前期剖宫产术患者气管插管反应的量效关系已经有多篇报道^[1-3],但以往研究瑞芬太尼多采用单次静脉注射的方式给药,依据瑞芬太尼的药理特性,更适合靶浓度控制静脉输注(target controlled infusion, TCI)的方式给药^[4]。本次研究拟确定靶控输注瑞芬太尼抑制重度子痫前期剖宫产术患者气管插管反应的量效关系,为临床用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2020年1月嘉兴市妇幼保健院拟行全麻下行剖宫产术的重度子痫前期患者100例,年龄22~36岁,体重62~92 kg,体重指数 ≤ 35 kg/m²,孕龄31~36周,美国麻醉医师协会分级I~II级。排除标准为:严重心血管系统疾病、严重呼吸系统疾病、糖尿病、胎儿先天异常。本次研究经我院医学伦理委员会审批同意。所有患者均知情并签署知情同意书。采用随机数字表法分为五组($n=20$),五组患者一般情况和术中情况指标比较见表1。五组比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 所有患者术前禁饮、禁食8 h,术前不用麻醉药。开放上肢静脉通路,静脉注射负荷量25%硫酸镁5 g,臀部肌肉注射25%硫酸镁5 g混合2%利多卡因40 mg。收缩压(systolic blood pressure, SBP) ≥ 160 mmHg或舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 110 mmHg时,静脉注射拉贝洛尔25 mg。入室后监测心电图、心率(heart rate, HR)及脉搏氧饱

表1 五组患者一般情况和术中各指标的比较

组别	体重指数/kg/m ²	孕龄/周	术中出血量/ml	诱导至胎儿娩出时间/min
R ₁ 组	24.13 ± 1.02	35.40 ± 1.00	201.61 ± 25.67	8.92 ± 0.94
R ₂ 组	24.14 ± 1.03	35.20 ± 1.00	200.13 ± 32.15	8.81 ± 1.14
R ₃ 组	24.03 ± 1.10	35.00 ± 1.11	196.46 ± 26.75	9.11 ± 1.21
R ₄ 组	23.90 ± 1.24	35.03 ± 1.90	198.72 ± 25.42	9.24 ± 1.23
R ₅ 组	24.02 ± 1.13	35.00 ± 1.12	200.73 ± 28.38	9.12 ± 1.11

和度(pulse oxygen saturation, SpO₂),局麻下桡动脉穿刺置管监测有创血压。麻醉诱导:面罩充分给氧,应用威利方舟CONCERT-I型靶控仪,以Minto模式效应室靶控输注瑞芬太尼(由宜昌人福药业生产,0.9%氯化钠注射液稀释至10 μg/ml),五组目标靶浓度分别为1.5 ng/ml(R₁组)、2.5 ng/ml(R₂组)、3.5 ng/ml(R₃组)、4.5 ng/ml(R₄组)和5.5 ng/ml(R₅组),待瑞芬太尼达到设定效应室目标靶浓度后,静脉依次推注异丙酚1.5~2.0 mg/kg,琥珀胆碱1.5 mg/kg,气管插管后行机械通气,设定潮气量为8~10 ml/kg,呼吸频率为10~12次/分,吸呼比为1:2。麻醉维持:胎儿娩出后静脉注射咪达唑仑30 μg/kg、芬太尼6 μg/kg、顺阿曲库铵0.2 mg/kg,静脉输注异丙酚4~7 mg·kg⁻¹·h⁻¹。瑞芬太尼停止泵注。SBP < 90 mmHg时,静脉注射麻黄碱6~12 mg;HR < 50 次/min时,静脉注射阿托品0.25~0.5 mg。

1.3 观察指标 记录五组新生儿娩出即刻产妇桡动脉、脐动脉的血气分析,包括pH值、动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide in artery, PaCO₂)、血氧分压(arterial oxygen pressure, PaO₂)、碱剩余(base excess, BE),新生儿1 min和5 min的Apgar评分。记录五组达到有效剂量的患者比例。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.006.019

基金项目:浙江省嘉兴市科技计划项目(2017AY33045)

作者单位:314005 浙江嘉兴,嘉兴市妇幼保健院、嘉兴学院附属妇儿医院麻醉科

通讯作者:徐文平,Email:119165599@qq.com

气管插管后7 min内,患者的SBP达到160 mmHg的时间 \leq 1 min,提示该组的瑞芬太尼剂量为有效剂量。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件。呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较分别采用单因素方差分析。采用Probit分析方法计算药物半数有效剂量(median effective dose,

ED₅₀)、药物95%的有效剂量(95% effective dose, ED₉₅)及其95%可信区间(confidence interval, CI),并拟合剂量-效应曲线。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 五组动脉血气结果和新生儿Apgar评分比较见表2

表2 五组胎儿娩出时患者桡动脉、脐动脉血气指标以及新生儿Apgar评分的比较

组别		R ₁ 组	R ₂ 组	R ₃ 组	R ₄ 组	R ₅ 组
桡动脉血气	pH	7.38 \pm 0.03	7.39 \pm 0.04	7.39 \pm 0.04	7.37 \pm 0.04	7.38 \pm 0.05
	PaCO ₂	40.51 \pm 5.22	40.42 \pm 3.32	40.48 \pm 4.38	40.25 \pm 3.53	41.40 \pm 5.30
	PaO ₂	150.54 \pm 17.54	150.42 \pm 16.25	148.38 \pm 15.28	149.42 \pm 17.43	148.11 \pm 20.42
	BE	1.85 \pm 0.51	1.93 \pm 0.62	1.94 \pm 0.45	1.82 \pm 0.42	1.75 \pm 0.52
脐动脉血气	pH	7.31 \pm 0.03	7.31 \pm 0.04	7.31 \pm 0.04	7.30 \pm 0.04	7.31 \pm 0.04
	PaCO ₂	55.41 \pm 4.23	56.35 \pm 3.28	55.54 \pm 5.45	56.54 \pm 5.35	56.32 \pm 3.42
	PaO ₂	19.52 \pm 2.11	20.01 \pm 2.13	19.71 \pm 1.95	19.43 \pm 2.15	19.60 \pm 2.01
	BE	-1.61 \pm 0.41	-1.81 \pm 0.52	-1.51 \pm 0.44	-1.45 \pm 0.32	-1.42 \pm 0.55
Apgar评分	1 min	7.30 \pm 1.30	7.20 \pm 1.50	6.90 \pm 1.33	7.05 \pm 1.53	6.70 \pm 1.62
	5 min	8.60 \pm 0.99	8.75 \pm 1.20	8.55 \pm 1.50	8.75 \pm 1.20	8.45 \pm 1.27

由表2可见,五组胎儿娩出时患者桡动脉及脐动脉血气结果和新生儿1 min和5 min Apgar评分比较,差异均无统计学意义(F 分别=0.85、0.21、0.08、0.48、0.27、0.27、0.23、2.30、0.53、0.22, P 均 >0.05)。五组新生儿1 min的Apgar评分 <7 分者占35%~45%,5 min的Apgar评分均 ≥ 7 分。

2.2 五组患者达有效剂量患者比例 五组达有效剂量患者分别为R₁组1例(5.00%)、R₂组6例(30.00%)、R₃组15例(75.00%)、R₄组18例(90.00%)、R₅组20例(100%)。靶控输注瑞芬太尼用于抑制气管插管对重度子痫前期患者的应激反应的ED₅₀值为3.00 ng/ml(95%CI 2.65~3.41)、ED₉₅值为4.60 ng/ml(95%CI 4.13~5.44),见图1。

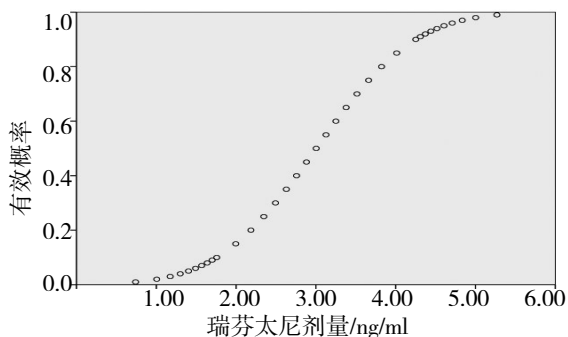


图1 靶控输注瑞芬太尼用于抑制气管插管对重度子痫前期患者的应激反应的剂量-效应曲线

3 讨论

瑞芬太尼是一个新型的阿片受体激动剂,几乎为纯 μ 受体的激动剂,对 κ 、 δ 受体只有微弱的作用。瑞芬太尼的镇痛作用强,呈剂量依赖性,无封顶效应,静脉注射后在人体内1 min左右迅速达到血-脑平衡,在组织和血液中被迅速水解,即使大剂量使用于麻醉维持,停药5~10 min药效也会消失,五组胎儿娩出时患者桡动脉、脐动脉血气指标无明显差异且均在安全范围内,也间接印证了此点。以往研究瑞芬太尼多采用单次静脉注射的方式给药^[1,3],但依据瑞芬太尼起效快,镇痛作用强,代谢迅速的药理特性,更适合靶控输注的方式给药^[4,5]。靶控输注是目前全凭静脉麻醉较为理想的输注方式,从理论上说靶控效应室浓度更为准确^[6]。

本次研究参照文献[7]及结合预试验结果选择瑞芬太尼的靶控效应室浓度分别是1.5 ng/ml、2.5 ng/ml、3.5 ng/ml、4.5 ng/ml、5.5 ng/ml。收缩压 ≥ 160 mmHg且持续时间超过1 min是重度子痫前期患者发生脑血管意外的重要预测值^[8],本次研究以此为气管插管应激反应阳性标准,得出靶控输注瑞芬太尼抑制重度子痫前期剖宫产术患者气管插管反应的ED₅₀和ED₉₅分别是3.00 ng/ml和4.60 ng/ml。Yoo等^[3]研究瑞芬太尼抑制气管插管对重度子痫前

期患者行剖宫产手术时的应激反应的ED₅₀和ED₉₅的值分别是0.59 μg/kg和1.34 μg/kg,和本次研究结果有一定的差别,最主要的原因可是瑞芬太尼输注方式的不同,也可能跟不同人群存在的差异、纳入标准等有一定的关系。

瑞芬太尼用于全身麻醉剖宫产手术会导致新生儿短暂的呼吸抑制。Dongare等^[9]报道,在健康产妇给予1 μg/kg瑞芬太尼诱导时,20例试验中有2例新生儿发生了呼吸抑制,需要辅助通气和纳洛酮拮抗。Draisci等^[10]的研究结果显示,给予健康产妇0.5 μg/kg瑞芬太尼诱导后,0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹瑞芬太尼维持,21例新生儿中有3例需要气管插管,并在5 min后复苏成功,且不需要纳洛酮拮抗。因此,瑞芬太尼用于剖宫产麻醉时可以通过胎盘转移到新生儿体内,导致新生儿呼吸抑制。本次研究中,五组新生儿1 min的Apgar评分<7分的发生率为35%~45%,可能与新生儿多为早产儿,且孕妇接受全身麻醉有关,这些因素可能导致新生儿对瑞芬太尼的敏感性增加,从而增加新生儿发生呼吸抑制的可能。产妇全身麻醉诱导,既往方式仅给予镇静、肌松以及气管内表麻,以避免给予阿片类药物对新生儿造成影响。本次研究探索产妇全麻诱导期间给予瑞芬太尼靶控输注方法,并探讨剖宫产产妇抑制气管插管反应的最优瑞芬太尼TCI靶浓度,具有创新价值。但在抑制产妇气管插管反应的同时,新生儿的呼吸抑制问题成为关注的焦点。但临床上观察到呼吸抑制是短暂的,在给予复苏措施5 min后,都能得到极大改善。并且有研究认为早产儿血清中的非特异性酯酶显著高于足月儿^[11],这表明瑞芬太尼的代谢可能更快,本次研究新生儿5 min的Apgar评分均≥7分,也证明瑞芬太尼应用的安全性,但也要提前做好新生儿复苏设备,确保其免于缺氧造成的伤害。

综上所述,复合异丙酚麻醉时,靶控输注瑞芬太尼抑制重度子痫前期剖宫产术患者气管插管反应的ED₅₀和ED₉₅分别是3.00 ng/ml和4.60 ng/ml。靶控瑞芬太尼抑制气管插管对重度子痫前期产妇行剖宫产手术时的应激反应是有效的。但是也要注意其对新生儿产生的呼吸抑制作用,要提前准备新生儿复苏设备。

参考文献

- 1 徐文平,肖飞,张引法,等.复合异丙酚麻醉时瑞芬太尼抑制重度子痫前期剖宫产术患者气管插管反应的量效关系[J].中华麻醉学杂志,2014,34(2):190-192.
- 2 Zhang YH, LU HM, Zheng FU, et al. Effect of remifentanyl for general anesthesia on parturients and newborns undergoing cesarean section: A meta-analysis [J]. *Minerva Anesthesiologica*, 2017, 83(8): 858-866.
- 3 Yoo KY, Kang DH, Jeong H, et al. A dose-response study of remifentanyl for attenuation of the hypertensive response to laryngoscopy and tracheal intubation in severely preeclamptic women undergoing caesarean delivery under general anaesthesia [J]. *Obstetric Anesthesia Digest*, 2014, 34(1): 57-59.
- 4 Sharma N, Wig J, Mahajan S, et al. Comparison of postoperative cognitive dysfunction with the use of propofol versus desflurane in patients undergoing surgery for clipping of aneurysm after subarachnoid hemorrhage [J]. *Surg Neurol Int*, 2020, 11(4): 174.
- 5 Yoon JY, Park CG, Kim EJ, et al. Optimal effect-site concentration of remifentanyl to prevent hemodynamic changes during nasotracheal intubation using a video laryngoscope [J]. *Dent Anesth Pain Med*, 2020, 20(4): 195-202.
- 6 Shortal BP, Reitz SL, Adeeti A, et al. Development and validation of brain target controlled infusion of propofol in mice [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0194949.
- 7 易杰,叶铁虎,罗爱伦,等.两种靶控方法输注异丙酚和瑞芬太尼的安全性和有效性比较[J].中华麻醉学杂志,2004,24(3):183-186.
- 8 Bick D, Silverio SA, Bye A, et al. Original research: Postnatal care following hypertensive disorders of pregnancy: A qualitative study of views and experiences of primary and secondary care clinicians [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(1): e034382.
- 9 Dongare P, Natara JM. Anaesthetic management of obstetric emergencies [J]. *Indian J Anaesth*, 2018, 62(9): 704.
- 10 Draisci G, Valente A, Suppa E, et al. Remifentanyl for cesarean section under general anesthesia: Effects on maternal stress hormone secretion and neonatal well-being: A randomized trial [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2008, 17(2): 130.
- 11 Welzing L, Ebenfeld S, Dlugay V, et al. Remifentanyl degradation in umbilical cord blood of preterm infants [J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(3): 570-577.

(收稿日期 2020-12-12)

(本文编辑 蔡华波)