

## 瑞芬太尼在 ICU 机械通气患者中的应用研究\*

张永辉,熊建琼<sup>△</sup>,张雷,王涛,张彦,张耀榕,王露,陈俞余  
(第三军医大学西南医院重症医学科,重庆 400038)

**[摘要]** **目的** 观察瑞芬太尼对重症监护病房(ICU)机械通气患者镇痛镇静的治疗效果及安全性。**方法** 90 例行机械通气的 ICU 患者分为两组,每组 45 例,分别给予芬太尼和瑞芬太尼持续静脉泵入。疼痛的评估选择面部表情评分(FPS),镇静的评估选择 Richmond 镇静躁动评分(RASS),必要时加用丙泊酚镇静治疗。比较两组患者在治疗期间的 FPS、RASS 和生命体征,观察两组的平均起效时间,达到镇痛镇静目标时间,加用丙泊酚的病例数及用量,以及机械通气时间,ICU 住院时间和不良反应发生情况。**结果** 瑞芬太尼在应用 5 min 后 FPS 评分明显降低( $P < 0.05$ ),而芬太尼则应用 10 min 后 FPS 评分明显降低;瑞芬太尼达到镇痛目标时间( $5.00 \pm 1.37$ ) min,芬太尼达到镇痛目标时间( $30.00 \pm 4.50$ ) min;瑞芬太尼组仅 28.9% 的患者需合并使用丙泊酚,而芬太尼组则为 64.4% ( $P < 0.01$ );瑞芬太尼组使用丙泊酚用量较芬太尼组低;两组患者用药后各时间点中心静脉压(CVP)、心率(HR)差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与芬太尼组相比,瑞芬太尼组机械通气时间( $P < 0.05$ )、ICU 住院时间( $P < 0.05$ )均较芬太尼组明显缩短。**结论** 瑞芬太尼用于 ICU 机械通气患者治疗时起效快、镇痛作用强、合并镇静药物用量少,可缩短机械通气与 ICU 住院时间,无明显不良反应。

**[关键词]** 镇痛;镇静;瑞芬太尼;机械通气

**[中图分类号]** R453.9

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)32-4496-03

## Application research of remifentanyl in patients with mechanical ventilation in ICU\*

Zhang Yonghui, Xiong Jianqiong<sup>△</sup>, Zhang Lei, Wang Tao, Zhang Yan, Zhang Yaorong, Wang Lu, Chen Yuyu  
(Department of Severe Medicine, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the efficacy and safety of remifentanyl in patients with mechanical ventilation in Intensive Care Unit (ICU). **Methods** Totally 90 cases were enrolled, patients with mechanical ventilation were randomly divided into two groups (remifentanyl vs. fentanyl), 45 cases in each group. We used facial expression score (FPS) to monitoring pain, richmond sedation agitation score (RASS) was the sedation tool for measuring quality and depth of sedation. Propofol was used for sedation therapy. We recorded the data including FPS and RASS and vital signs during the treatment. The primary outcome was the time to reach the goal of analgesia sedation, cases of using propofol and doses of propofol. The secondary outcome was mechanical ventilation time, ICU length of stay and adverse events. **Results** Fentanyl and remifentanyl all could achieve the desired analgesic effect. Compared with fentanyl group, FPS scores showed significantly decreased after 5 min application of remifentanyl ( $P < 0.05$ ), but FPS scores showed significantly decreased after 10 min application of fentanyl. Analgesia goal time of the remifentanyl and fentanyl were ( $5.00 \pm 1.37$ ) min and ( $30.00 \pm 4.50$ ) min, respectively. Only 28.9% of the patients should be combined use of propofol in remifentanyl group, but fentanyl group was 64.4% ( $P < 0.01$ ); the dosage of propofol of remifentanyl group was lower than those of fentanyl group; there was no significant difference in central venous pressure (CVP) and heart rate (HR) between the two groups at each time point ( $P > 0.05$ ). The mechanical ventilation time, ICU length of stay in the patients with remifentanyl were significantly shorter ( $P < 0.05$ ), and adverse events occur less (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Remifentanyl analgesia in patients mechanical ventilated patients is fast onset of action, analgesic effect significantly, with less sedative drug dosage. It also can shorten mechanical ventilation time, ICU length of stay and has no obvious side effects.

**[Key words]** analgesia; compose; remifentanyl; mechanical ventilation

重症监护病房(ICU)的患者常须进行气管插管、机械通气及各种有创治疗与护理,给患者带来不同程度的生理、心理痛苦,引起患者躁动、人机对抗,延长了机械通气及 ICU 治疗时间,重者可诱发或加重应激性溃疡等并发症。必要的镇痛镇静治疗可有效减轻患者的生理、心理创伤,以及气管插管与机械通气的相关并发症<sup>[1-2]</sup>。如何选择镇痛镇静方案是 ICU 治疗危重症患者的重要临床课题,既往 ICU 常采用芬太尼联合丙泊酚方案,镇痛镇静效果虽好,但芬太尼半衰期较长,易在体内蓄积导致呼吸功能抑制、机械通气时间延长等不良反应。瑞芬

太尼是近年来出现的新型阿片类镇痛药,镇痛作用强,起效快、半衰期短,在临床中得到应用,但有关在 ICU 患者疗效及安全性研究较少。本研究主要在 ICU 机械通气患者中,观察瑞芬太尼和芬太尼的镇痛作用,及对呼吸、循环、ICU 住院时间等的影响,为临床应用提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年本院 ICU 机械通气的患者 90 例,其中男 35 例,女 55 例;年龄 39~81 岁,平均( $64.4 \pm 9.2$ )岁;所有患者行 APACHE II 评分均大于或等于 15 分,排除对

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	男 [n(%)]	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	体质量 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	外科手术 [n(%)]	APECHE II ( $\bar{x} \pm s$ )	ALT ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	Scr ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )
芬太尼组	45	16(35.6)	63.7 $\pm$ 9.5	62.1 $\pm$ 11.6	25(55.6)	21.6 $\pm$ 4.5	31.9 $\pm$ 12.8	72.1 $\pm$ 35.6
瑞芬太尼组	45	19(42.2)	65.2 $\pm$ 9.8	60.8 $\pm$ 10.7	28(62.2)	22.4 $\pm$ 4.7	35.8 $\pm$ 17.2	78.4 $\pm$ 29.8

表 2 两组患者镇痛镇静效果和临床观察指标比较

组别	n	平均起效时间 ( $\bar{x} \pm s$ , min)	FPS 达到 2 分 所需时间( $\bar{x} \pm s$ , min)	并用丙泊酚 [n(%)]	并用丙泊酚剂量 ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ )	机械通气 时间( $\bar{x} \pm s$ , h)	ICU 住院 时间( $\bar{x} \pm s$ , h)
芬太尼组	45	10.00 $\pm$ 4.75	30.00 $\pm$ 4.50	29(64.4)	0.600 $\pm$ 1.965	93.4 $\pm$ 38.6	162.5 $\pm$ 45.6
瑞芬太尼组	45	3.00 $\pm$ 1.01	5.00 $\pm$ 1.37	13(28.9)	0.300 $\pm$ 0.756	79.6 $\pm$ 25.8	141.8 $\pm$ 36.7

阿片类药物过敏或禁忌患者。按随机数字表法将患者分为芬太尼组与瑞芬太尼组, 每组 45 例。

**1.2 治疗方法** 两组患者在行呼吸机辅助通气后予镇痛、镇静治疗。芬太尼组起始剂量为 0.500  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 瑞芬太尼组起始剂量为 0.050  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  持续静脉泵入<sup>[3]</sup>。根据镇痛镇静效果进行药物剂量调整, 镇痛采用面部表情评分法(FPS), 以 2 分为镇痛达标; 镇静采用 Richmond 镇静躁动评分(RASS), 以 -2~0 分为镇静达标。初始给药后每 5 min 评估 1 次, 如镇痛镇静未能达标可增加药物剂量。芬太尼每次加 0.250  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 直至最大剂量 1.000  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 瑞芬太尼每次加 0.010  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 直至最大剂量 0.100  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。如加至最大剂量镇痛镇静仍不满意, 加用丙泊酚联合治疗。丙泊酚初始剂量为 0.300  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  静脉泵入, 可逐渐增加剂量至镇痛镇静达标, 最大剂量 2.000  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。治疗期间每日定时停用镇痛镇静药物唤醒患者, 观察唤醒时间, 评估镇痛镇静深度与用药剂量。

**1.3 观察指标** 记录患者用药前及用药后的 FPS 及用药后 FPS 达到 2 分所需的时间, 并记录不同时间点(3、5、10、30 min)的 FPS、RASS、中心静脉压(CVP)、心率(HR)、呼吸频率(RR)、血压。比较两组患者起效时间、机械通气时间、ICU 住院时间、并用丙泊酚的情况, 观察不良反应等发生率。

**1.4 统计学处理** 所有数据通过 SPSS 17.0 软件包进行处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用双侧 *t* 检验, 计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者一般情况比较** 患者性别、年龄、体质量、外科手术患者数、入组时 APACHE II 及血丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Scr)情况两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 两组患者镇痛镇静效果比较** 与芬太尼组相比, 瑞芬太尼组起效时间短( $P < 0.01$ ), 瑞芬太尼组在应用 3 min 后 FPS 明显降低, 平均起效时间(3.00 $\pm$ 1.01)min, 而芬太尼组在应用 10 min 后 FPS 明显降低, 平均起效时间(10.00 $\pm$ 4.75)min; 瑞芬太尼组用药后 FPS 达到 2 分所需的时间较芬太尼组明显缩短( $P < 0.01$ )。此外, 为达到 RASS 评分 -2~0 分, 瑞芬太尼组仅 28.9% 的患者合并用丙泊酚, 而芬太尼组则为 64.4% ( $P < 0.01$ )。见表 2。

**2.3 两组患者的临床观察指标比较** 两组患者用药后各时间

点 CVP、HR 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与芬太尼组相比, 瑞芬太尼组机械通气时间、ICU 住院时间均较芬太尼组明显缩短( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.4 两组不良反应** 见表 3。

表 3 两组患者的不良反应[n(%)]

组别	n	心动过速	心动过缓	低血压	恶心呕吐
芬太尼组	45	4(8.9)	1(1.6)	3(6.7)	4(8.9)
瑞芬太尼组	45	2(4.4)	2(4.4)	4(8.9)	2(4.4)

**3 讨论**

ICU 的危重症患者在机械通气治疗中, 在气管插管或拔管过程时易发生心率、血压剧烈波动, 并给患者带来生理、心理上的痛苦。研究发现, 适当的镇痛镇静治疗相较于清醒患者, 可有效减轻机械通气带来的生理、心理创伤, 较少人机对抗的发生率, 预防应激性溃疡的发生<sup>[4]</sup>。理想的镇痛镇静药物应具有起效快、作用强、对呼吸循环抑制小、体内无蓄积、价格低廉等优点。目前尚无完全满足上述优点的理想药物。

瑞芬太尼是一种选择性、短效的阿片类  $\mu$  受体激动剂, 具有起效快、消除快、肝外代谢等特性<sup>[5]</sup>。在化学结构上为哌啶衍生物的盐酸盐, 反映其脂溶性的辛醇/水的分配系数在 pH 7.4 时高达 17.9, 因此起效快<sup>[6]</sup>。对  $\mu$  型阿片受体有强亲和力, 而对  $\sigma$  受体和  $\kappa$  受体的亲和力较低, 而对非阿片受体无明显结合, 其镇痛作用强, 不良反应少。在药物代谢动力学方面, 该药在哌啶环上连接一个酯的结构, 在体内可被血液和组织中的多种酯酶快速分解, 因此药物作用消失快, 体内不易蓄积, 且与其他药物无明显不良相互作用<sup>[7]</sup>。基于上述特点, 瑞芬太尼在临床镇痛治疗中应用广泛, 可用于颅脑、胸部、腹部、妇产科、骨科与冠状动脉搭桥等大手术, 或局部、区域阻滞时的辅助用药, 以及门诊小手术, 但不同科室使用方法和剂量有所差别, 特别是在 ICU 患者疗效及安全性研究较少。

本研究在 ICU 需行机械通气的危重症患者中观察瑞芬太尼的镇痛作用。发现在用药 3 min 后, 患者 FPS 明显下降, 而芬太尼组则需要 10 min; 同时, 瑞芬太尼达到镇痛目标所需时间也较芬太尼组短( $P < 0.01$ ), 提示瑞芬太尼镇痛作用起效更快, 作用更强。为达到满意的镇痛镇静效果, 芬太尼组更多病例须联合使用丙泊酚。国外有临床研究发现, 在需联合用药时, 瑞芬太尼比吗啡、芬太尼需要的镇静药物剂量更低<sup>[2]</sup>, 这可能与其强大的镇痛作用有关。瑞芬太尼临床常用剂量为

0.050~0.075  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 本组资料中多数患者在 0.050  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  时即可达到满意的镇痛镇静效果。两组患者在治疗过程中,各时间点 CVP、HR 指标较为稳定,提示药物对循环影响小。因文献报道患者使用后出现低血压,尤其是推注时明显<sup>[8]</sup>,提示给药时初始宜慢,不要推注。在整个治疗过程中,瑞芬太尼较芬太尼组缩短了机械通气时间,减少了 ICU 的住院时间,与研究结果相似<sup>[9-10]</sup>,这可能与其无蓄积作用有关。尽管目前瑞芬太尼价格较贵,但其减少了 ICU 住院时间,一些研究显示其还能减少住 ICU 相关并发症如呼吸机肺炎等,因此瑞芬太尼总体上不增加或可减少医疗费用<sup>[11-12]</sup>。瑞芬太尼使用后未见严重不良反应发生,其他不良反应较少。

总之,瑞芬太尼在 ICU 机械通气患者的镇痛镇静治疗过程中,起效快,作用强,合并使用镇静药物少,可缩短机械通气及 ICU 住院时间,值得在临床治疗此类患者中推广应用。

#### 参考文献

- [1] 马朋林,王宇,席修明,等.重症加强治疗病房清醒患者不良住院经历调查分析[J].中国危重病急救医学,2008,20(6):553-557.
- [2] Patel SB,Kress JP.Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient[J].Am J Respir Crit Care Med,2012,185(5):486-497.
- [3] Katn T,Koitaishi T,Ouehi T,et al.The utility of bispectral index monitoring for sedated patients treated with low-dose remifentanyl[J].J Clin Monit Comput,2012,26(7):459-463.
- [4] PARKG.Rcmifentanyl in the ICU:a new approach to patient care[J].Curr Anaesthes Crit Care,2002,13(6):313-

320.

- [5] 夏婧,张玮,钱传云.镇静治疗对 ICU 危重患者应激的预防作用[J].临床麻醉学杂志,2009,25(1):64-65.
- [6] 盛娅仪,徐振邦.瑞芬太尼的药理学和临床应用[J].中国新药与临床杂志,2001,20(2):142-146.
- [7] Glass PS,Gan TJ,Howell S.A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl [J].Anesth Analg,1999,89:S7-S14.
- [8] Dahaba AA,Grabner T,Rehak PH,et al.Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients;a randomized double blind study[J].Anesthesiology,2004,101(10):640-646.
- [9] 刘坤彬,王东浩,马赞,等.瑞芬太尼在重症监护病房机械通气患者镇痛镇静中的应用研究[J].中华危重病急救医学,2013,25(3):167-170.
- [10] Cevik F,Celik M,Clark PM,et al.Sedation and analgesia in intensive care;a comparison of fentanyl and remifentanyl[J].Pain Res Treat,2011,11(3):311-320.
- [11] Al MJ,Hakkaart L,Tan SS,et al.Cost-consequence analysis of remifentanyl-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands[J].Crit Care,2010,14(6):R195.
- [12] Tan JA,Ho KM.Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients;a meta-analysis[J].Intensive Care Med,2010,36(6):926-939.

(收稿日期:2015-06-14 修回日期:2015-07-17)

(上接第 4495 页)

与临床,2014,27(1):86-89.

- [3] Li C,Heidt DG,Dalerba P,et al.Identification of pancreatic cancer stem cells[J].Cancer Res,2007,67(3):1030-1037.
- [4] Gelmini S,Mangoni M,Serio M,et al.The critical role of SDF-1/CX-CR4 axis in cancer and cancer stem cells metastasis[J].J Endocrinol Invest,2008,31(9):809-819.
- [5] Dirks P.Cancer stem cells: Invitation to a second round [J].Nature,2010,466(7302):40-41.
- [6] Li YF,Xiao B,Tu SF,et al.Cultivation and identification of colon cancer stem cell-derived spheres from the Colo205 cell line[J].Braz J Med Biol Res,2012,45(3):197-204.
- [7] Nakanishi Y,Seno H,Fukuoka A,et al.Dclk 1 distinguishes between tumor and normal stem cells in the intestine [J].Nat Genet,2013,45(1):98-103.
- [8] Chen J,Li Y,Yu TS,et al.A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy[J].Nature,2012,488(7412):522-526.
- [9] Machado HL,Kittrell FS,Edwards D,et al.Separation by cell size enriches for mammary stem cell repopulation activity[J].Stem Cells Transl Med,2013,2(3):199-203.

- [10] Driessens G,Beck B,Caauwe A,et al.Defining the mode of tumour growth by clonal analysis[J].Nature,2012,488(7412):527-530.
- [11] Hinohara K,Kobayashi S,Kanauchi H,et al.ErbB receptor tyrosine kinase/NF- $\kappa$ B signaling controls mammosphere formation in human breast cancer[J].Proc Natl Acad Sci USA,2012,109(17):6584-6589.
- [12] Huang P,Wang CY,Gou SM,et al.Isolation and biological analysis of tumor stem cells from pancreatic adenocarcinoma[J].World J Gastroenterol,2008,14(24):3903-3907.
- [13] Lee HJ,You DD,Choi DW,et al.Significance of CD133 as a cancer stem cell markers focusing on the tumorigenicity of pancreatic cancer cell lines[J].J Korean Surg Soc,2011,81(4):263-270.
- [14] 熊珊珊,石英英,石汉平.活性氧与肿瘤研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(13):1045-1048.
- [15] Ozben T.Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy[J].J Phar Sci,2007,96(30):2181-2196.
- [16] 张建波,仲伟霞.胰腺癌 CXCL12/CXCR4 通路研究进展 [J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(8):634-637.

(收稿日期:2015-06-03 修回日期:2015-08-16)