

盐酸异丙嗪对芬太尼诱发咳嗽的影响

戴礼鹏¹, 欧册华^{2△}

(1. 四川省德阳第五医院麻醉科 618000; 2. 西南医科大学附属医院疼痛科, 四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 观察静脉注射小剂量抗组胺药盐酸异丙嗪对芬太尼诱发咳嗽的影响。**方法** 选 200 例拟行全身麻醉择期手术患者, 术前分为 4 组: 对照组和试验 1、2、3 组, 麻醉诱导前各组分别给予 0.1 mL/kg 的 4 种药液: 0.9% 盐水, 0.5、1.0、1.5 mg/mL 异丙嗪, 所有患者麻醉诱导注射芬太尼 3 μg/kg, 记录注射芬太尼 2 min 内患者咳嗽发生情况, 包括咳嗽发生次数、强度、时间以及收缩压、舒张压、心率情况。**结果** 试验 1、2、3 组咳嗽发生率为 16%、12%、10%, 与对照组 (32%) 相比明显下降 ($P < 0.05$); 试验 1、2、3 组轻度咳嗽发生率与对照组相比明显下降 ($P < 0.05$); 各组中度和重度咳嗽发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 发生咳嗽的平均时间 4 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。T₄ 时点对对照组、试验 2 组、试验 3 组的舒张压升高较试验 1 组明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 试验 3 组心率增快高于对照组和试验 1 组、试验 2 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 预注盐酸异丙嗪可降低芬太尼诱发咳嗽的发生率。

[关键词] 异丙嗪; 芬太尼; 咳嗽; 组胺; 麻醉药**[中图分类号]** R614.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)15-2090-02

Effects of promethazine hydrochloride on fentanyl induced cough

Dai Lipeng¹, Ou Cehua^{2△}

(1. Department of Anesthesiology, Deyang Fifth Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China;

2. Department of Pain Treatment, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of intravenous injection of small dose of promethazine hydrochloride on fentanyl induced cough (FIC) during general anesthetic induction. **Methods** Two hundred elective operation patients undergoing general anesthesia were selected and divided into 4 groups before operations: control group, experimental group 1, 2 and 3. Four drugs (0.9% NS, 0.5 mg/mL promethazine hydrochloride, 1.0 mg/mL promethazine hydrochloride, 1.5 mg/mL promethazine hydrochloride) with a dose of 0.1 mL/kg were injected before induction respectively. All patients were induced by intravenous injection of fentanyl 3 μg/kg. The occurrence of cough was recorded, including onset time, frequency and intensity of cough within two minutes after injection of fentanyl, as well as SBP, DBP, HR of four groups. **Results** The total incidence of cough in experimental group 1, 2, 3 (16%, 12%, 10%) was significantly lower than that in control group (32%, $P < 0.05$). The incidence of mild cough in experimental group 1, 2, 3 was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). There were no significant differences among all the groups in the incidence of moderate cough and severe cough ($P > 0.05$). There were no significant differences of average occurrence time of FIC among all the groups ($P > 0.05$). After endotracheal intubation, the DBP of experimental group 2, 3 and control group were higher than that of experimental group 1 ($P < 0.05$), the HR of experimental group 3 were highest in four groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Pre-injection of promethazine hydrochloride could decrease the incidence of FIC.

[Key words] promethazine; fentanyl; cough; histamine; anesthetics

在临床麻醉工作中进行全身麻醉(简称全麻)诱导时,常常可观察到静脉注射常用剂量的芬太尼时患者出现咳嗽反应,即芬太尼诱发咳嗽(fentanyl-induced cough, FIC)。有研究发现注射芬太尼后小鼠的支气管灌洗液中组胺浓度显著升高^[1],如果 FIC 是由于芬太尼对气道的刺激引发,在全麻诱导时如与其他具有组胺释放作用药物叠加作用可导致气道反应性增加,甚至支气管痉挛,严重影响通气功能。因此,临床对 FIC 的有效预防极为重要。目前尚少见有关人体静脉推注芬太尼后发生 FIC 时呼吸系统是否有大量组胺释放入血的相关研究报告,使用抗组胺药对 FIC 的发生率的影响也少见相关文献报道。本试验观察静脉预注组胺拮抗剂盐酸异丙嗪抑制麻醉诱导期间 FIC 的发生,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 11 月至 2014 年 1 月在西南医科大学附属医院拟在气管插管全麻下行择期手术的患者 200

例,年龄 18~70 岁,体质量 40~85 kg,性别不限,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级。排除哮喘及慢性阻塞性肺病史;术前使用血管紧张素转换酶抑制剂;术前使用抗组胺药物;4 周内上有上呼吸道感染病史;4 周内使用糖皮质激素。分为对照组和试验 1、2、3 组。本研究经西南医科大学伦理委员会批准,患者或法定委托人签署知情同意书。

1.2 方法 患者入室后采用 18G 留置针在前臂静脉建立静脉通道,以 25 mL·kg⁻¹·h⁻¹ 速度输入乳酸林格氏液。并以每 5 秒 1 mL 速度静脉注入试验用药,所有患者的给药总量为 0.1 mL/kg。即换算剂量为:对照组给予 0.1 mL/kg 的 0.9% 生理盐水,试验 1 组给予 0.5 mg/mL 异丙嗪,试验 2 组给予 1.0 mg/mL 异丙嗪,试验 3 组给予 1.5 mg/mL 异丙嗪。4 组均在给药 2 min 后注射浓度为 50 μg/mL 芬太尼 3 μg/kg,注射速度为 50 μg/s。观察者根据录像资料记录静脉注射芬太尼后是否发生 FIC、咳嗽次数,按咳嗽次数将 FIC 分为:轻度(1~

2 次),中度(3~4 次),重度(5 次及以上)。同时记录静脉注射芬太尼至发生 FIC 的时间。注射异丙嗪前(T₀)、静注芬太尼前即刻(T₁)、静注芬太尼 2 min(T₂)、气管插管前(T₃)、气管插管后(T₄)5 个时间点记录收缩压、舒张压、心率。观察并记录手术结束至拔除气管导管时间;24 h 内随访患者,记录术后是否发生恶心呕吐、咳嗽咯痰等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计分析软件进行处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用重复测量数据的方差分析,组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

4 组患者性别、年龄、体质量、身高,以及患者所患疾病差异无统计学意义($P>0.05$)。试验 1 组、2 组、3 组 FIC 总发生率与对照组相比均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);试验 1、2、3 组轻度 FIC 发生率比对照组明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);中度和重度 FIC 发生率各组比较差异无统计学意义($P>0.05$);组内比较:对照组内 FIC 轻度发生率明显高于中度和重度发生率,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。4 组患者 FIC 发生时间:对照组(12.60±1.42)s,试验 1

组(12.89±1.96)s,试验 2 组(13.36±2.89)s,试验 3 组(12.25±0.63)s,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。4 组患者收缩压、舒张压和心率在 T₀、T₁、T₂ 和 T₃ 时点差异无统计学意义($P>0.05$),T₄ 时点对照组、试验 2 组、3 组的舒张压升高较试验 1 组明显,差异有统计学意义($P<0.05$),试验 3 组心率增快高于对照组和试验 1、2 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。4 组患者手术结束停止所有麻醉药至苏醒拔除气管导管的时间:对照组(7.40±1.80)s,试验 1 组(7.52±1.81)s,试验 2 组(7.44±1.89)s,试验 3 组(7.32±2.11)s,差异无统计学意义($P>0.05$)。4 组患者术后恶心呕吐、术后咯痰发生率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 各组 FIC 发生情况

| 组别 | n | 轻度(n) | 中度(n) | 重度(n) | 总发生率[n(%)] |
|--------|----|-------|-------|-------|------------|
| 对照组 | 50 | 11 | 3 | 2 | 16(32) |
| 试验 1 组 | 50 | 4 | 2 | 2 | 8(16) |
| 试验 2 组 | 50 | 1 | 2 | 3 | 6(12) |
| 试验 3 组 | 50 | 2 | 0 | 3 | 5(10) |

表 2 各组生命体征变化($\bar{x} \pm s, n=50$)

| 时间 | 收缩压(mm Hg) | | | | 舒张压(mm Hg) | | | |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 对照组 | 试验 1 组 | 试验 2 组 | 试验 3 组 | 对照组 | 试验 1 组 | 试验 2 组 | 试验 3 组 |
| T ₀ | 133.86±20.25 | 129.16±18.71 | 131.58±20.61 | 127.34±19.22 | 79.26±10.51 | 76.98±10.51 | 76.76±11.33 | 77.46±10.62 |
| T ₁ | 134.30±19.64 | 134.30±19.64 | 135.58±20.13 | 130.16±19.16 | 78.48±11.45 | 78.48±11.45 | 79.24±11.61 | 79.46±11.81 |
| T ₂ | 128.20±19.15 | 128.20±19.15 | 127.40±24.68 | 123.46±16.89 | 74.12±10.24 | 74.12±10.24 | 75.86±10.96 | 74.58±10.66 |
| T ₃ | 98.04±13.53 | 94.80±14.07 | 99.82±11.52 | 99.44±12.92 | 58.38±9.92 | 56.52±9.20 | 59.92±8.24 | 61.30±9.43 |
| T ₄ | 120.58±20.05 | 115.00±15.69 | 123.04±18.48 | 120.90±20.54 | 74.58±11.98 | 68.54±10.50 | 75.20±10.37 | 75.46±14.33 |

续表 2 各组生命体征变化($\bar{x} \pm s, n=50$)

| 时间 | 心率(次/分钟) | | | |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 对照组 | 试验 1 组 | 试验 2 组 | 试验 3 组 |
| T ₀ | 77.76±12.61 | 78.74±15.01 | 80.22±11.86 | 81.76±11.88 |
| T ₁ | 81.38±11.96 | 81.38±11.96 | 80.60±11.45 | 83.28±11.25 |
| T ₂ | 74.14±11.42 | 78.52±11.05 | 77.40±10.97 | 80.02±10.67 |
| T ₃ | 67.00±9.47 | 69.38±10.21 | 69.74±10.66 | 71.96±10.57 |
| T ₄ | 73.06±11.74 | 74.74±10.79 | 74.36±12.20 | 79.62±12.84 |

表 3 两组术后并发症

| 组别 | n | 术后恶心呕吐[n(%)] | 术后咯痰[n(%)] |
|--------|----|--------------|------------|
| 对照组 | 50 | 1(2) | 7(14) |
| 试验 1 组 | 50 | 1(2) | 10(20) |
| 试验 2 组 | 50 | 1(2) | 4(8) |
| 试验 3 组 | 50 | 2(4) | 4(8) |

3 讨 论

FIC 最早由德国学者 Böhrer 等^[2]进行了相关研究,并对其发生机制进行了推测。随后的研究表明 FIC 的影响因素包括:剂量、浓度、注射速度、注射途径、年龄等^[3];同时研究发现

了能不同程度预防 FIC 的措施:注射芬太尼前静脉注射麻黄碱、利多卡因^[4],吸入沙丁胺醇、倍氯米松、色甘酸钠^[5];近年研究中喷他佐辛、右美沙芬、右美托咪定静脉注射和“吹气法”也有效^[6-7]。本试验观察到静脉注射 3 μg/kg 芬太尼后 FIC 与文献报道注射不同剂量(1.5~7.0 μg/kg)的芬太尼发生 FIC 大致为 21.6%^[8]到 65.0%^[2]相符。3 种剂量的异丙嗪均能显著降低麻醉诱导期 FIC 的发生,并且剂量越大效果越好。抗组胺药可通过竞争性结合上呼吸道、气管、支气管或细支气管平滑肌等组织的组胺 H1 受体产生止咳作用,临床常用于上呼吸道感染或过敏的对症治疗^[4]。3 种剂量对 FIC 轻度咳嗽明显降低,对中度、重度无明显影响,可能由于试验所用异丙嗪剂量偏小不能完全抑制 FIC,也可能在发生中重咳嗽患者和轻度咳嗽患者间存在呼吸道敏感性或其他未观察到的个体差异。本试验观察到注射芬太尼后 FIC 发生时间略短于文献报道的(15±10)s^[8],这可能与本试验注药速度有关。本试验观察到给予异丙嗪干预后并不能推迟 FIC 出现时间,然而有研究报道把芬太尼推注速度由 2 s 延长至 15 s 或预注 0.15 mg/kg 氯胺酮^[9],不仅显著降低 FIC 的发生率,同时还可把 FIC 发生时间由 15 s 推迟至 20 s,明显推迟了 FIC 的发生时间。本试验未观察到这一现象,而且本试验降低发生率的幅度也偏低,是否与异丙嗪的剂量偏小有关,还有待进一步研究。

综上所述,麻醉诱导前预注 0.05、0.10、0.15 mg/kg 盐酸异丙嗪可降低 FIC 的发生率。3 种剂量对麻(下转第 2094 页)

管理不严,使患者接触该类药物的概率增大有关。我国鼠药误服常见于儿童、情感问题自杀者、精神分裂症和抑郁症患者等。儿童由于顽皮、辨别毒物的能力弱被颜色鲜艳的灭鼠药颗粒吸引而误服;精神分裂症和抑郁症患者由于精神障碍及情绪不稳定而服用;情感问题如失恋、家庭矛盾、婚姻受挫等,一时想不开而服用。本研究灭鼠剂中毒患者中儿童 12 例(52.2%),多为留守低龄儿童,且全部为误服。因此,为了加强对儿童的保护,妥善保管并安全投放鼠药,加强鼠药中毒安全知识教育工作应该得到社会的高度重视。

参考文献

- [1] Gunja N, Coggins A, Bidny S. Management of intentional superwarfarin poisoning with long-term vitamin K and brodifacoum levels[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2011, 49(5): 385-390.
- [2] Yu HY, Lin JL, Fu JF, et al. Outcomes of patients with rodenticide poisoning at a far east poison center[J]. *Springerplus*, 2013, 2: 505.
- [3] Spahr JE, Maul JS, Rodgers GM. Superwarfarin poisoning: a report of two cases and review of the literature[J]. *Am J Hematol*, 2007, 82(7): 656-660.
- [4] Bruno GR, Howland MA, Mcmeeking A, et al. Long-acting anticoagulant overdose: brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing[J]. *Ann Emerg Med*, 2000, 36(3): 262-267.
- [5] Altay S, Cakmak HA, Boz GC, et al. Prolonged coagulopathy related to coumarin rodenticide in a young patient: superwarfarin poisoning[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2012, 23(9): e9-11.
- [6] Centorino MB, Sanchez DL, Catalano G, et al. The use of bromadiolone to potentiate self-mutilatory bleeding: a case report[J]. *Psychosomatics*, 2012, 53(5): 489-493.
- [7] Chua JD, Friedenbergr WR. Superwarfarin poisoning[J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(17): 1929-1932.

- [8] Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, et al. Anticoagulant rodenticides[J]. *Toxicol Rev*, 2005, 24(4): 259-269.
- [9] 唐玲玲,徐西华.抗凝血灭鼠药中毒的研究现状[J]. *儿科学杂志*, 2012, 18(1): 56-59.
- [10] Lo VM, Ching CK, Chan AY, et al. Bromadiolone toxicokinetics: diagnosis and treatment implications [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2008, 46(8): 703-710.
- [11] Sarin S, Mukhtar H, Mirza MA. Prolonged coagulopathy related to superwarfarin overdose[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(2): 156.
- [12] 王蕾,郭新红,江明,等.毒鼠药中毒致凝血异常 19 例临床分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2013, 36(7): 962-964, 969.
- [13] Hong J, Yhim HY, Bang SM, et al. Korean patients with superwarfarin intoxication and their outcome[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(12): 1754-1758.
- [14] Pavlu J, Harrington DJ, Voong K, et al. Superwarfarin poisoning[J]. *Lancet*, 2005, 365(9459): 628.
- [15] Wu YF, Chang CS, Chung CY, et al. Superwarfarin intoxication: hematuria is a major clinical manifestation[J]. *Int J Hematol*, 2009, 90(2): 170-173.
- [16] Lee HJ, You MR, Moon WR, et al. Evaluation of risk factors in patients with vitamin K-dependent coagulopathy presumed to be caused by exposure to brodifacoum[J]. *Korean J Intern Med*, 2014, 29(4): 498-508.
- [17] 陈海飞,金玲娟,吴天勤,等.获得性依赖 VitK 凝血因子缺乏症 26 例临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2010, 23(4): 409-411, 415.
- [18] 李大鹏,姜波,许剑辉,等.48 例获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症患者的临床分析[J]. *临床血液学杂志*, 2013, 26(3): 309-311, 314.

(收稿日期:2015-11-15 修回日期:2016-02-14)

(上接第 2091 页)

醉诱导期间心率、血压有轻度的影响,而对术后苏醒拔除气管导管时间、术后并发症无明显影响。

参考文献

- [1] Kamei J, Nakanishi Y, Asato M, et al. Fentanyl enhances the excitability of rapidly adapting receptors to cause cough via the enhancement of histamine release in the airways[J]. *Cough*, 2013, 9(1): 3.
- [2] Böhrer H, Fleischer F, Werning P. Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter [J]. *Anaesthesia*, 1990, 45(1): 18-21.
- [3] 张瑞冬,陈锡明,陈煜.芬太尼诱发呛咳的机制、影响因素和预防[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2006, 27(6): 369-372.
- [4] Lin CS, Sun WZ, Chan WH, et al. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough[J]. *Can J Anaesth*, 2004, 51(7): 654-659.
- [5] Agarwal A, Azim A, Ambesh S, et al. Salbutamol, beclometha-

sone or Sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl[J]. *Can J Anaesth*, 2003, 50(3): 297-300.

- [6] He L, Xu JM, Dai RP. Dexmedetomidine reduces the incidence of fentanyl-induced cough: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study [J]. *Ups J Med Sci*, 2012, 117(1): 18-21.
- [7] Ambesh SP, Singh N, Gupta D, et al. A huffing manoeuvre, immediately before induction of anaesthesia, prevents fentanyl-induced coughing: a prospective, randomized, and controlled study[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(1): 40-43.
- [8] Yeh CC, Wu CT, Huh BK, et al. Premedication with intravenous low-dose ketamine suppresses fentanyl-induced cough[J]. *J Clin Anesth*, 2007, 19(1): 53-56.
- [9] 沈健藩,吴倩萍.异丙嗪逆转管箭毒对电刺激引起的离体兔气管平滑肌收缩效应[J]. *临床麻醉学杂志*, 1996, 1(1): 12-13.

(收稿日期:2015-11-10 修回日期:2016-01-25)