

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.27.011

## 纳美芬在小儿全身麻醉后复苏中的应用研究

郑镇伟,廖晓丽,游志坚<sup>△</sup>

(汕头大学医学院第二附属医院麻醉科 515041)

**[摘要]** **目的** 观察小剂量纳美芬在小儿麻醉后复苏中拮抗阿片类药物呼吸抑制以及促进意识恢复的有效性和安全性。**方法** 将 90 例择期行腹腔镜下内环口高位结扎的学龄前儿童分为纳美芬组、纳洛酮组和对照组,每组 30 例。患儿行常规芬太尼复合全身麻醉,术毕按分组情况静脉注射纳美芬 0.25 μg/kg、纳洛酮 1 μg/kg 或生理盐水 0.25 mL/kg,随后记录患儿的睁眼时间、拔管时间、呼吸恢复率、镇静评分、疼痛评分等。**结果** 纳美芬组和纳洛酮组的睁眼时间、拔管时间均短于对照组,呼吸恢复率高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),3 组患儿均无严重不良事件发生。**结论** 小剂量纳美芬和纳洛酮均能安全、有效地应用于小儿全身麻醉后麻醉复苏,快速解除芬太尼引起的呼吸抑制,并促进意识恢复。

**[关键词]** 麻醉,全身;纳美芬;纳洛酮;小儿;呼吸抑制**[中图分类号]** R246.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)27-3521-03

## Research on application of nalmefene in recovery after general anesthesia in children

ZHENG Zhenwei, Liao Xiaoli, YOU Zhijian<sup>△</sup>

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital, Medical College of Shantou University, Shantou, Guangdong 515041, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the effectiveness and security of small dose nalmefene on antagonizing respiratory depression caused by opioid drugs and promoting consciousness restoration in children postanesthesia recovery. **Methods** Ninety preschool age children patients undergoing elective laparoscopic internal orifice high ligation were divided into the nalmefene group, naloxone group and control group, 30 cases in each group. Then the children patients conducted routine fentanyl combined general anesthesia, at the end of operation, intravenous injected of nalmefene 0.25 μg/kg, naloxone 1 μg/kg or normal saline 0.25 mL/kg were given according to the grouping situation. Then the eye opening time, extubation time, respiratory recovery rate and sedation score were recorded. **Results** The eye opening time and extubation time in the nalmefene group and naloxone group were shorter than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). No serious adverse event occurred in 3 groups. **Conclusion** Small dose nalmefene and naloxone can be safely and effectively applied in children postanesthesia recovery, rapidly relieve respiratory depression caused by fentanyl and promote consciousness recovery.

**[Key words]** anesthesia, general; nalmefene; naloxone; children; respiration depression

盐酸纳美芬(nalmefene)是纳屈酮的 6 位亚甲基水溶性衍生物,是一种具有高度选择性和特异性的阿片受体拮抗剂<sup>[1]</sup>。纳美芬临床用途广泛,目前在麻醉科主要应用于拮抗阿片类药物引起的呼吸抑制、镇静和低血压等症状<sup>[2-3]</sup>。但至今为止国内关于纳美芬的研究主要集中在成人,小儿方面的研究很少。本研究通过观察小剂量纳美芬和纳洛酮在学龄前儿童全身麻醉后拮抗芬太尼呼吸抑制和镇静的效果,探讨小剂量纳美芬应用于小儿全身麻醉后复苏的安全性和有效性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 7 月至 2017 年 5 月择

期行腹腔镜下单侧或双侧内环口高位结扎术的患儿 90 例作为研究对象,患儿 ASA 分级 I 级,年龄 3~6 岁,性别不限,体质量 12~24 kg,无严重心、肺、肝、肾等疾病,且上呼吸道感染痊愈超过 14 d。

**1.2 纳入和排除标准** 纳入标准:手术时间不超过 40 min,手术结束时意识未恢复,无自主呼吸或自主呼吸微弱,无咳嗽和吞咽反射。排除标准:麻醉诱导和手术期间发生严重过敏、喉痉挛、误吸、严重低氧血症、大出血、大量皮下气肿等影响研究结果准确性的并发症。

**1.3 分组** 90 例患儿按随机数字法分为 3 组,分别为纳美芬组、纳洛酮组和对照组,每组 30 例,3 组分别

注射纳美芬(0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、纳洛酮(1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、生理盐水(0.25 mL/kg)。纳美芬注射液(批号 20160302, 0.1 mg/1 mL, 辽宁海思科制药)和纳洛酮注射液(批号 20160101, 0.4 mg/1 mL, 贵州景峰注射液有限公司)都用生理盐水稀释 100 倍, 配成纳美芬注射液 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 纳洛酮注射液 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

#### 1.4 方法

**1.4.1 术前充分沟通和宣教** 术前 1 d 由专人访视患儿, 与患儿及其家长充分沟通, 告知麻醉诱导和手术过程是全程无痛苦的, 麻醉苏醒时将有短暂的咽喉不适, 稳定患儿和家长的情绪, 获得患儿和家长的信任和配合; 之后, 对家长进行 0~10 数字评分法(numerical rating scale, NRS)<sup>[4]</sup>疼痛评分的宣教, 在家长充分理解后, 与家长一起, 用患儿能够理解的语言和方式让其理解 0~10 分别代表的意义: 0 分是完全不痛, 1~3 分是可以忍受的轻度疼痛, 4 分以上是比较痛, 需要医生帮忙止痛, 而且分数越高表示越痛, 一直到 10 分的极度疼痛; 由于 3 岁以上的小儿已具备一定的理解能力, 在家长的辅助下, 通过举例说明等方法, 绝大多数患儿能理解该疼痛评分法并配合模拟练习。术前无法理解 NRS 评分的患儿不进入试验。术毕拔管后 15 min, 由术前访视的同一人员对患儿进行疼痛评分。

**1.4.2 麻醉方法** 所有患儿在病房常规开放静脉通道, 术前 30 min 静脉注射苯巴比妥钠 2 mg/kg, 阿托品 0.01 mg/kg。麻醉方式均采用气管插管静脉复合全身麻醉。首先, 在术前等候区予患儿静脉注射咪达唑仑 0.1 mg/kg, 丙泊酚 1 mg/kg, 待患儿入睡后平车带入手术间, 常规监测血氧饱和度(SPO<sub>2</sub>)、心电图(ECG)、平均动脉压(MAP)、心率(RR)和呼气末二氧化碳(ETCO<sub>2</sub>); 然后, 依次静脉注射丙泊酚(2.5 mg/kg)、芬太尼(4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、顺式阿曲库铵(0.15 mg/kg)麻醉诱导, 随后气管插管并马上开始手术, 术中持续静脉泵注丙泊酚 9~15 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>麻醉维持, 待主要操作(内环口结扎)完成时即刻停止泵注丙泊酚。手术结束时进行入选标准判定, 若患儿达到入选标准, 则按照随机数字法的分组情况, 予以静脉注射纳美芬(0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、纳洛酮(1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )或生理盐水(0.25 mL/kg)。当患儿意识、呼吸和肌力恢复, 达到小儿拔管标准时拔出气管导管。该研究的过程和方法符合人体试验伦理学标准, 且患儿家属均知情同意。

**1.4.3 观察指标** (1) 睁眼时间: 指从手术结束到患儿能自发睁眼的时间, 患儿自发睁眼是小儿意识恢复的主要指征; (2) 拔管时间: 术毕至拔除气管导管的时间; (3) 呼吸恢复率: 注射试验药物或生理盐水后 10 min, 呼吸恢复的患儿例数占该组患儿总例数的比例, 呼吸恢复的指标为患儿潮气量大于 6 mL/kg, 呼吸频

率大于每分钟 16 次; (4) 术后镇静评分: 气管拔管后 10 min 对患儿进行 Ramsay 评分<sup>[5]</sup>, 评价患儿的意识状态; (5) 术后疼痛评分: 气管拔管后 15 min 采用 NRS 对患儿进行疼痛评分, 评价患儿的疼痛程度, 如果患儿疼痛评分大于或等于 4 分, 则给予静脉注射曲马多 1~2 mg/kg; (6) 重要不良事件: 术毕至术后 6 h, 记录下患儿发生的心动过缓、延迟性呼吸抑制、精神症状、尿潴留等不良事件。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 各组间均数比较采用方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 检验; 计数资料用率表示, 采用四格表  $\chi^2$  检验, 所有的统计检验均采用双侧检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 3 组患儿年龄、性别、体质量、手术时间等一般情况比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 睁眼时间和拔管时间** 纳美芬组和纳洛酮组的睁眼时间和拔管时间明显短于对照组( $t_{\text{睁眼时间}} = 10.119, 8.364; t_{\text{拔管时间}} = 9.988, 8.445; P < 0.05$ ), 而纳美芬组与纳洛酮组的睁眼时间和拔管时间差异无统计学意义( $t = 0.827, 0.735, P > 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 呼吸恢复率** 用药后 10 min, 纳美芬组有 29 例达到呼吸恢复的标准, 呼吸恢复率 96.7%, 纳洛酮组有 27 例达到呼吸恢复的标准, 呼吸恢复率 90%, 两组患儿的呼吸恢复率差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.071, P > 0.05$ ); 对照组只有 12 例达到呼吸恢复标准, 呼吸恢复率为 40%, 与纳美芬组和纳洛酮组比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 22.259, 16.484, P < 0.01$ ), 见表 3。

**2.4 术后镇静评分** 气管拔管后 10 min, 3 组患儿的镇静评分差异无统计学意义( $t = 0.359, 0.183, 0.215, P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.5 术后疼痛评分** 气管拔管后 15 min, 纳美芬组、纳洛酮组和对照组的疼痛评分依次增高, 但 3 组患儿的疼痛评分差异无统计学意义( $t = 1.439, 1.129, 0.320, P > 0.05$ ), 见表 3。

**2.6 不良事件** 术毕至术后 6 h, 3 组患儿均未观察到心动过缓、延迟性呼吸抑制、精神症状、尿潴留等不良事件的发生, 未进行特别处理。

表 1 3 组患者一般情况的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别 (男/女)	体质量 (kg)	手术时间 (min)
纳美芬组	30	4.27±1.14	14/6	16.62±3.28	23.10±6.00
纳洛酮组	30	4.20±1.10	15/5	16.08±3.14	23.30±5.49
对照组	30	4.43±1.17	15/5	16.35±2.70	23.43±6.45

表 2 3 组患儿睁眼时间、拔管时间等比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	睁眼时间 (min)	拔管时间 (min)	Ramsay 评分(分)	疼痛评分 (分)
纳美芬组	30	12.57±2.61*	15.40±2.39*	2.03±0.62	3.00±0.79
纳洛酮组	30	13.33±4.36*	16.03±4.07*	2.00±0.59	3.07±0.83
对照组	30	24.67±6.01	27.33±6.09	1.97±0.81	3.33±0.99

\* :  $P < 0.05$ , 与对照组比较表 3 3 组患儿呼吸恢复情况比较(*n*)

组别	<i>n</i>	呼吸恢复	呼吸未恢复
纳美芬组	30	29	1
纳洛酮组	30	27	3
对照组	30	12	18

### 3 讨 论

小儿芬太尼复合全身麻醉后,复苏过程中呼吸抑制、苏醒延迟较为常见,特别是小儿腹腔镜下内环口高位结扎术,发生率更高。许多大型医院已经将小儿腹腔镜下内环口高位结扎术作为日间手术开展,如何预防和减少接受短小手术的患儿术后呼吸抑制和苏醒延迟的发生率,提高患儿的安全性,一直都是麻醉医生关注的问题。然而,目前关于纳美芬的绝大多数研究集中在成人,纳美芬应用于小儿的经验较少,其安全性和有效性有待进一步的确认。

纳洛酮是经典的阿片受体拮抗剂,具有增加患者呼吸频率、改善通气障碍、降低二氧化碳分压和缓解低氧性呼吸衰竭的作用<sup>[5-6]</sup>;纳美芬是新一代阿片受体拮抗剂,对阿片受体亲和力强,可移除与受体结合的阿片类药物,从而阻断阿片类药物的中枢抑制作用,促进意识恢复和解除呼吸抑制<sup>[1,7]</sup>,小剂量纳美芬还有增强阿片类药物的镇痛作用<sup>[3,8]</sup>;作用时间长是纳美芬的重要特点,纳美芬静脉注射后的半衰期为(10.8±5.2)h,对阿片类药物所致的呼吸抑制有更持久的拮抗作用。纳美芬是纳洛酮的理想替代品,临床研究表明,0.4 mg 纳美芬拮抗吗啡的呼吸抑制作用与 1.6 mg 纳洛酮的效果相同或更佳,作用持续时间约为纳洛酮的 3~4 倍<sup>[9]</sup>,所以选取纳美芬(0.25 μg/kg)和纳洛酮(1 μg/kg)作为等效剂量进行研究是有据可依的。本研究结果显示:纳美芬组和纳洛酮组的睁眼时间、拔管时间均明显短于对照组,且两组的呼吸恢复率也明显高于对照组( $P < 0.05$ ),由此可以看出纳美芬和纳洛酮在拮抗小儿的芬太尼呼吸抑制,促进意识恢复方面效果显著。

另一方面,研究还发现纳美芬组和纳洛酮组在拔管后 10 min 的 Ramsay 镇静评分、拔管后 15 min 的疼痛评分这两方面,与对照组的差异均无统计学意义,说明在小儿芬太尼复合全身麻醉后复苏中,使用

小剂量纳美芬和纳洛酮并不增加术后烦躁和疼痛,甚至拔管后 15 min 的疼痛评分还略低于对照组,证明了小剂量纳美芬和纳洛酮可能增强了阿片类药物的镇痛作用<sup>[8,10]</sup>。关于小剂量阿片受体拮抗剂增强阿片类药物的镇痛作用,目前研究认为可能与下列几种机制有关:(1)小剂量阿片受体拮抗剂可促进阿片肽的释放或把阿片肽从与镇痛无关的位点置换出来;(2)阿片受体具有双向作用模式<sup>[11]</sup>,兴奋性和抑制性,前者同 Gs 蛋白耦联介导痛敏,后者同 Gi/Go 蛋白耦联介导镇痛作用,小剂量阿片受体拮抗剂可以特异阻断 Gs 蛋白耦联阿片受体的兴奋作用而不阻断 Gi/Go 耦联的阿片受体的抑制性作用;(3)小剂量阿片受体拮抗剂可促使阿片受体密度上调,活度增加<sup>[11-12]</sup>。

从本研究结果还可以看出,纳美芬组的各项数据与纳洛酮组差异均无统计学意义,其中,用药后 10 min 的呼吸恢复率方面,纳美芬组为 96.7%,稍高于纳洛酮组的 90%;朱光辉等<sup>[13]</sup>在成人方面的研究认为:纳美芬拮抗芬太尼引起的呼吸抑制作用优于纳洛酮。然而,本研究中纳美芬的呼吸恢复率虽优于纳洛酮组,但差异并无统计学意义,该结果与朱光辉等的研究稍有不同,这可能跟本研究选取的对象为小儿,样本量较少及手术短小等各种因素有关。此外,3 组患儿在术后 6 h 的观察期内均未发生心动过缓,延迟性呼吸抑制、精神症状、尿潴留等重要不良事件发生,说明小剂量的纳美芬和纳洛酮都能安全地应用于该年龄段的小儿。

综上所述,小剂量的纳美芬和纳洛酮均能安全、有效地应用于小儿全身麻醉后复苏,快速解除芬太尼引起的呼吸抑制,促进患儿意识恢复。

### 参考文献

- [1] KYHL L E, LI S, FAERCH K U, et al. Population pharmacokinetics of nalmefene in healthy subjects and its relation to  $\mu$ -opioid receptor occupancy[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 81(2):290-300.
- [2] MOORE L R, BIKHAZI G B, TUTTLE R R, et al. Antagonism of fentanyl-induced respiratory depression with nalmefene[J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2013, 12(1):29-35.
- [3] 王瑾, 温泉, 吴琼. 纳美芬联合舒芬太尼用于悬雍垂腭咽成形术苏醒期的临床观察[J]. 东南大学学报, 2016, 35(5):751-754.
- [4] 邓小明, 姚尚龙, 于布为, 等. 现代麻醉学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014:2294.
- [5] KIM H K, NELSON L S. Reversal of opioid-induced ventilatory depression using low-dose naloxone (0.04 mg): a case series[J]. J Med Toxicol, 2016, 12(1):107-110.

- Doppler ultrasonography [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(8):1505-1514.
- [4] 唐向阳,袁良津,顾尚恒,等.缺血性脑血管病 TCD、CTA 与 DSA 检查的对比分析[J]. *卒中与神经疾病*, 2010, 17(6):365-366.
- [5] BARNETT H J, TAYLOR D W, HAYNES R B, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(7):445-453.
- [6] 崔光亮.缺血性脑血管病患者颈动脉斑块以及狭窄的 CTA 研究[D].苏州:苏州大学,2010:3.
- [7] WANG J, WEN X, LI W, et al. Risk factors for stroke in the Chinese population; a systematic review and Meta-Analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(3):509-517.
- [8] MAUS V, BEHME D, BORGGREFE J, et al. Carotid artery stenosis contralateral to acute tandem occlusion: an independent predictor of poor clinical outcome after mechanical thrombectomy with concomitant carotid artery stenting [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 45(1/2):10-17.
- [9] 袁波,刘运海,谭莉,等.脑动脉狭窄的 CTA、DSA 对比研究临床意义[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24(4):229-232.
- [10] 贾慧娟,隋庆兰,付玉存.256 层螺旋 CT 脑灌注成像与颈内动脉狭窄的相关性研究[J]. *医学影像学杂志*, 2011, 21(4):495-499.
- [11] 闫燃,任安.256 层 CT 在全身血管检查中的应用[J]. *中日友好医院学报*, 2011, 25(1):44-46, 50.
- [12] HEILBRON B, LEIPSIC J. Submillisievert coronary computed tomography angiography using adaptive statistical iterative reconstruction - a new reality [J]. *Canad J Cardiol*, 2010, 26(1):35-36.
- [13] EDWARD M H, RYBICKI F J, STEIGNER M. CT coronary angiography; 256-slice and 320-detector row scanners [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2010, 12(1):68-75.
- [14] BUERKE B, PUESKEN M, WITTKAMP G, et al. Bone subtraction CTA for transcranial arteries: in train individual comparison with standard CTA without bone subtraction and TOF-MRA [J]. *Clin Radio*, 2010, 65(6):440-446.
- [15] TOEPKER M, MAHABADI A A, HEINZLE G, et al. Accuracy of MDCT in the determination of supraaortic artery stenosis using DSA as the reference standard [J]. *Eur J Radiol*, 2011, 80(3):351-355.
- [16] 彭磊,崔巍,王玉东.64 层螺旋 CTA 评价颅颈部动脉狭窄的临床研究[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2010, 1(1):17-21.
- [17] 蓝玉,罗曙光,秦超,等. CT 血管造影对颈动脉粥样硬化性病变的诊断价值[J]. *山东医药*, 2012, 52(25):5-8.
- [18] PAYABVASH S, MCKINNEY A M, MCKINNEY Z J, et al. Screening and detection of blunt vertebral artery injury in patients with upper cervical fractures: the role of cervical CT and CT angiography [J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83(3):571-577.
- [19] 中国卒中学会,中国卒中学会神经介入分会,中华预防医学会.急性缺血性卒中血管内治疗影像评估中国专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 11(12):1041-1056.
- (收稿日期:2018-03-11 修回日期:2018-06-06)
- (上接第 3523 页)
- [6] WEINGARTEN T N, HERASEVICH V, MCGLINCH M C, et al. Predictors of delayed postoperative respiratory depression assessed from naloxone administration [J]. *Anesth Analg*, 2015, 121(2):422-429.
- [7] CHUMPA A, KAPLAN R L, BURNS M M, et al. Nalmefene for elective reversal of procedural sedation in children [J]. *Am J Emerg Med*, 2001, 19(7):545-548.
- [8] 胡友洋,杨恒,陈界石,等.小剂量纳美芬增强全身麻醉患者舒芬太尼镇痛作用的临床观察[J]. *安徽医药*, 2015, 19(9):1802-1803.
- [9] KONIECZKO K M, JONES J G, BARROWCLIFFE M P, et al. Antagonism of morphine-induced respiratory depression with nalmefene [J]. *Br J Anaesth*, 1988, 61(3):318-323.
- [10] 武栋,程斌,高茂龙,等.小剂量纳美芬在老年髋部骨折患者术后静脉自控镇痛中的应用[J]. *首都医科大学学报*, 2016, 37(2):241-244.
- [11] CRAIN S M, SHEN K F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability [J]. *Pain*, 2000, 84(2/3):121-131.
- [12] LESSCHER H M, BAILEY A, BURBACH J P, et al. Receptor-selective changes in micro-, delta- and kappa-opioid receptor after chronic naltrexone treatment in mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 17(5):1006-1012.
- [13] 朱光辉,李军,王祥瑞,等.纳美芬注射液拮抗芬太尼复合麻醉呼吸抑制的多中心、单盲、随机对照试验[J]. *中国新药与临床杂志*, 2011, 30(2):103-106.
- (收稿日期:2018-01-30 修回日期:2018-04-16)