

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.03.022

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190924.1649.004.html>(2019-09-25)

## 纳布啡预防舒芬太尼全身麻醉诱导引发咳嗽的效果分析

滕云娟<sup>1</sup>, 赵君<sup>2</sup>, 吴慧红<sup>2△</sup>

(1. 天津市滨海新区中医医院麻醉科 300451; 2. 天津市北辰医院麻醉科 300400)

**[摘要]** **目的** 探讨纳布啡对降低全身麻醉诱导期间舒芬太尼引发咳嗽的临床效果。**方法** 选择 2018 年 1—6 月天津市滨海新区中医医院和天津市北辰医院 80 例拟行气管插管的全身麻醉患者, 美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级, 将其分为观察组和对照组, 每组 40 例。观察组预先静脉注射纳布啡 0.1 mg/kg(生理盐水稀释至 10 mL), 对照组预注等容积生理盐水, 注射时间 5 s。5 min 后两组患者均静脉注射舒芬太尼 0.5  $\mu$ g/kg, 2 min 后给予其他诱导药物, 肌肉松弛满意后行气管插管。观察两组患者注射纳布啡或生理盐水前( $T_1$ )、注射舒芬太尼前( $T_2$ )、插管前( $T_3$ )的平均动脉压(MAP)和心率(HR)。比较两组患者全身麻醉诱导期间咳嗽的发生例数、次数和程度。**结果** 两组患者  $T_1$  与  $T_2$  时间点 MAP、HR 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 两组患者  $T_3$  时间点 MAP、HR 水平均低于  $T_1$ 、 $T_2$  时间点, 组内比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 观察组患者在注射舒芬太尼 2 min 内咳嗽发生率降低、咳嗽程度减轻, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 预注 0.1 mg/kg 纳布啡能有效预防舒芬太尼全身麻醉诱导引起的咳嗽, 且对血流动力学无明显影响。

**[关键词]** 纳布啡; 舒芬太尼; 咳嗽**[中图分类号]** R614**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)03-0439-04**Analysis on effect of nabalphine for prevention of cough induced by sufentanil general anaesthesia**TENG Yunjuan<sup>1</sup>, ZHAO Jun<sup>2</sup>, WU Huihong<sup>2△</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Binhai New Area Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300451, China; 2. Department of Anesthesiology, Tianjin Municipal Beichen Hospital, Tianjin 300400, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical effect of nabalphine for reducing sufentanil induced cough during the induction period of general anesthesia. **Methods** Eighty cases undergoing tracheal intubation for general anesthesia, ASA grade I—II, in Binhai New Area Chinese Hospital and Tianjin Municipal Beichen Hospital from January to June 2018 were selected and divided into the observation group and control group, 40 cases in each group. The observation group was pre-injected by nabalphine 0.1 mg/kg (normal saline was diluted to 10 mL), while the control group was pre-injected by the same volume of normal saline, the injection time was 5 s, after 5 min, sufentanil 0.5  $\mu$ g/kg was intravenously injected, after 2 min the other inductive drugs were given, after muscle relaxation reached satisfaction, the tracheal intubation was performed. The mean arterial pressure(MAP) and heart rate before injection of nabalphine or normal saline( $T_1$ ), before injection of sufentanil( $T_2$ ) and before tracheal intubation( $T_3$ ) were observed. The cases number of cough occurrence, frequency and degree were compared between the two groups. **Results** The MAP and HR levels in the two groups had no statistical difference between at  $T_1$  and  $T_2$  ( $P > 0.05$ ); the MAP and HR levels at  $T_3$  in the two groups were lower than those at  $T_1$  and  $T_2$ , the intra-group comparison had statistical significance ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the cough occurrence rate within 2 min of sulfentanil injection in the observation group was decreased, cough degree was alleviated, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Pre-injection of 0.1 mg/kg nabalphine can effectively prevent cough induced by sufentanil general anesthesia, moreover and has no obvious influence on hemodynamics.

**[Key words]** nabalphine; sufentanil; cough

舒芬太尼由于其强大的镇痛作用及对血流动力学稳定性,越来越多的用于临床,尤其在全身麻醉诱导中的应用。尽管如此,但舒芬太尼仍属于芬太尼家族成员,具有与芬太尼相似的不良反应,在全身麻醉诱导期间可出现咳嗽反应。严重的咳嗽可导致颅内压、腹内压、眼内压及胸内压升高,造成麻醉期间的循环波动,对患者产生不利影响。因此,预防舒芬太尼诱发的呛咳反应具有重要意义。目前已有文献表明,地佐辛<sup>[1]</sup>、丁丙诺啡<sup>[2]</sup>和羟考酮<sup>[3-4]</sup>能够抑制舒芬太尼诱发的咳嗽反应,盐酸纳布啡是一种新型阿片受体的激动-拮抗剂,可拮抗 $\mu$ 受体,激动 $\kappa$ 受体,其药理特性与上述药物相似,目前多用于麻醉中和手术后镇痛,但其是否能够抑制舒芬太尼诱发咳嗽反应的相关报道还很少见。本文拟在探讨使用盐酸纳布啡预防舒芬太尼全身麻醉诱发呛咳反应的临床效果,以为临床应用提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1—6 月天津市滨海新区中医医院和天津市北辰医院拟在全身麻醉下进行手术治疗的 80 例患者,其中男 52 例,女 28 例;年龄 25~45 岁,体重 55~70 kg,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级。术前排除标准:两周内上呼吸道感染,支气管哮喘及慢性阻塞性肺疾病,长期使用血管紧张素转换酶抑制剂类药物,预计有困难气道者。该研究通过本院伦理委员会审批,患者及家属均签署知情同意书。采用双盲对照研究方法,将患者分为观察组和对照组,每组 40 例。其中观察组男 27 例,女 13 例;对照组男 25 例,女 15 例。两组患者性别、年龄及 ASA 分级构成等比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 患者给药方法

两组患者入室后均开放上肢肘正中静脉,监测心电图,无创血压,脉搏血氧饱和度。观察组患者静脉注射盐酸纳布啡注射液(批号 1171102,湖北宜昌人福药业有限责任公司)0.1 mg/kg(生理盐水稀释至

10 mL);对照组静脉注射生理盐水 10 mL,注射时间 5 s。5 min 后两组患者均静脉注射舒芬太尼(批号 1171136,湖北宜昌人福药业有限责任公司)0.5  $\mu$ g/kg(稀释浓度为 10  $\mu$ g/mL),2 min 后依次注射咪达唑仑(2 mg)、顺苯磺酸阿曲库铵(0.15 mg/kg)、依托咪酯(0.2 mg/kg)等麻醉诱导药物,肌肉松弛满意后用可视喉镜行气管插管。

表 1 两组患者性别、年龄及 ASA 分级构成等比较( $n=40$ )

组别	性别	年龄	ASA 分级	体质量
	(男/女, $n$ )	( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	(I/II, $n$ )	( $\bar{x} \pm s$ , kg)
观察组	27/13	36.82 $\pm$ 6.43	19/21	62.33 $\pm$ 3.64
对照组	25/15	36.31 $\pm$ 6.94	18/22	62.71 $\pm$ 4.12

#### 1.2.2 观察指标

记录两组患者注射纳布啡或生理盐水前( $T_1$ )、注射舒芬太尼前( $T_2$ )、插管前( $T_3$ )的平均动脉压(MAP)和心率(HR)。观察两组患者咳嗽发生例数、次数和程度。根据咳嗽次数进行程度分级,轻度:1~2 次;中度:3~4 次;重度:5 次及以上<sup>[5]</sup>。

#### 1.3 统计学处理

数据采用 SPSS21.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者不同时间点 MAP 及 HR 水平比较

两组患者  $T_1$  与  $T_2$  时间点 MAP、HR 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者  $T_3$  时间点 MAP、HR 水平均低于  $T_1$ 、 $T_2$  时间点,组内比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); $T_3$  时间点组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

### 2.2 两组患者全身麻醉诱导期间发生咳嗽的例数、次数和程度比较

观察组发生咳嗽 1 例(2.50%),对照组发生咳嗽 7 例(17.50%)。与对照组比较,观察组患者发生咳嗽的例数明显减少、咳嗽程度明显减轻,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 两组患者不同时间点 MAP 及 HR 水平比较( $\bar{x} \pm s, n=40$ )

组别	$T_1$		$T_2$		$T_3$	
	MAP(mm Hg)	HR(次/分)	MAP(mm Hg)	HR(次/分)	MAP(mm Hg)	HR(次/分)
观察组	105.27 $\pm$ 12.67	77.50 $\pm$ 3.72	103.01 $\pm$ 2.90	74.30 $\pm$ 3.61	73.90 $\pm$ 4.59 <sup>a</sup>	59.20 $\pm$ 3.90 <sup>a</sup>
对照组	102.47 $\pm$ 15.81	78.30 $\pm$ 3.62	101.45 $\pm$ 15.44	75.40 $\pm$ 3.71	76.43 $\pm$ 2.03 <sup>a</sup>	61.30 $\pm$ 3.84 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与  $T_1$ 、 $T_2$  时间点比较。

表 3 两组患者咳嗽发生情况比较[n(%), n=40]

组别	轻度	中度	重度
观察组	1(2.50) <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
对照组	5(12.50)	1(2.50)	1(2.50)

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 3 讨 论

芬太尼由于其镇痛时效短、不良反应多,已逐渐被舒芬太尼所取代。目前临床常用的麻醉性镇痛药物是长效的舒芬太尼联合短效的瑞芬太尼。二者取长补短,便于临床操控。长期的临床应用发现,舒芬太尼在全麻诱导期间,同样出现呛咳反应。其发生机制可能与呼吸道中存在的肺刺激性感受器、C类神经纤维感受器、特殊类型的阿片受体及支气管收缩等因素有关。为了抑制插管时剧烈的心血管反应,舒芬太尼常选用 0.3~0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量进行诱导,然而剂量越大,越容易出现咳嗽反应。国外学者曾研究发现,随着芬太尼剂量的增加,咳嗽发生率越高,出现的也越早<sup>[6]</sup>。YU 等<sup>[7]</sup>认为芬太尼诱发咳嗽与给药浓度相关。LIN 等<sup>[8]</sup>观察到芬太尼给药速度越快,咳嗽发生率也越高。舒芬太尼作为芬太尼的衍生物,二者临床用途及不良反应具有相似性。在本研究中将舒芬太尼稀释到原浓度的 5 倍,推注速度要求在 5 s 内,外周静脉选择较为粗大的肘正中静脉,镇静和肌肉松弛药物均在注射舒芬太尼之后,最大限度地降低药物浓度、减慢注药速度,减少静脉通路、镇静和肌肉松弛药物对咳嗽反射的影响,结果仍然有 17.50% 的咳嗽发生率,与 AGARWAL 等<sup>[9]</sup>的观察一致。

有文献报道静脉注射芬太尼,28%~65% 会发生咳嗽,而静脉注射舒芬太尼咳嗽发生的概率仅有 15%<sup>[9]</sup>;也有学者持不同的观点,5 s 内分别静脉注射 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  舒芬太尼与 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  芬太尼后,二者的咳嗽发生率相似,分别是 30.5% 和 33.3%<sup>[10]</sup>。而在本研究中,舒芬太尼采用稀释后缓慢注射的方法,对照组出现明显的咳嗽反应,考虑气道高反应性和枸橼酸等在诱发咳嗽中起一定作用,目前临床上使用的舒芬太尼是枸橼酸制剂。

在以往的临床工作中可以通过让患者麻醉诱导前深呼吸或者选择粗大的静脉通路减少咳嗽反应<sup>[11-12]</sup>,以及麻醉诱导前预注利多卡因、麻黄碱及缓慢注射芬太尼能够抑制这种  $\mu$  受体引起的咳嗽反应<sup>[13-15]</sup>。而使用最多的则是在注射舒芬太尼前预注射地佐新、布托啡诺及羟考酮等  $\kappa$  受体激动剂。近年也有研究表明使用右旋美托咪啶也能有效降低芬太尼家族引起的咳嗽反应,但是有引起心率下降的风

险<sup>[16-17]</sup>。盐酸纳布啡是一种新型的镇痛药,属于  $\kappa$  受体激动剂, $\mu$  受体拮抗剂。本研究选择纳布啡的剂量为 0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  进行预先注射,注射时间 5 s,与舒芬太尼的间隔时间为 5 min。本研究中,两组患者  $T_1$  与  $T_2$  时点 MAP 和 HR 均无明显改变,说明预注 0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  的纳布啡对血流动力学未造成影响。本研究结果显示,观察组咳嗽发生率明显低于对照组( $P < 0.05$ )。推测可能原因:(1)纳布啡作为  $\mu$  受体拮抗剂,拮抗了舒芬太尼的激动作用,抑制了组胺及神经肽类的释放,从而抑制咳嗽发生。(2)提前抑制了肺部 C 纤维感受器,直接产生中枢性镇咳。(3)市售的纳布啡含有枸橼酸成分,在早期研究中,发现将芬太尼稀释后缓慢注射能有效降低咳嗽的发生率<sup>[7]</sup>,说明低浓度的枸橼酸盐和缓慢注射给药能使血药浓度难以达到刺激肺化学感受器,不会引起组胺和激肽快速释放,避免气管和支气管收缩或痉挛,变异引起咳嗽。在本研究中把纳布啡稀释到原浓度的 5 倍,注射速度延长到 5 s,结果能够有效减少舒芬太尼引起的咳嗽反射。具体的作用机制还有待于进一步研究。

综上所述,将盐酸纳布啡稀释至 10 mL,按照 0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  剂量注射,能够有效抑制舒芬太尼诱发的咳嗽反应,有利于患者全身麻醉诱导期间的血流动力学平稳,并提高患者安全性和舒适度。

### 参考文献

- [1] LIU X S, XU G H, SHEN Q Y, et al. Dezocine prevents sufentanil-induced cough during general anesthesia induction: A randomized controlled trial[J]. Pharmacol Rep, 2015, 67(1): 52-55.
- [2] 闻国春,肖军章. 丁丙诺啡预防舒芬太尼全身麻醉诱导引发咳嗽效果观察[J]. 山东医药, 2014, 54(2): 91-92.
- [3] 黄美华,王晖,徐进,等. 羟考酮与地佐新预防麻醉诱导时芬太尼诱发咳嗽反应效果的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(7): 787-789.
- [4] 唐作奎,吴畏. 盐酸羟考酮预防麻醉诱导中芬太尼诱发患者咳嗽的效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2014, 34(6): 668-669.
- [5] AI Q, HU Y, WANG Y, et al. Pentazocine pretreatment suppresses Fentanyl-induced cough[J]. Pharmacol Rep, 2010, 62(4): 747-750.
- [6] LIDA K, HANDA M, FUKUDA K, et al. Incidence and onset time of fentanyl-induced cough depends on the dose of IV fentanyl[J]. Jpn J Anesthesiol, 2009, 58(8): 962-965.

- [7] YU H, YANG X Y, ZHANG X, et al. The effect of dilution and prolonged injection time on fentanyl-induced coughing[J]. *Anaesthesia*, 2007, 62(9):919-922.
- [8] LIN J A, YE H C C, LEE M S, et al. Prolonged injection time and light smoking decrease the incidence of fentanyl-induced cough[J]. *Anesth Analg*, 2005, 101(3):670-674.
- [9] AGARWAL A, GAUTAM S, NATH S S, et al. Comparison of the incidence and severity of cough induced by sufentanil and fentanyl: a prospective, randomized, double-blind study [J]. *Anaesthesia*, 2007, 62(12):1230-1232.
- [10] SHEN J C, XU J G, ZHOU Z Q, et al. Effect of equivalent doses of fentanyl, sufentanil, and remifentanil on the incidence and severity of cough in patients undergoing abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind study [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2008, 69(6):480-487.
- [11] AMBESH S P, 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.
- [12] HE J, ZHU L, ZHU H, et al. Dose selection of central or peripheral administration of sufentanil affect opioid induced cough: a prospective, randomized, controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1):38.
- [13] SHUYING L, PING L, JUAN N, et al. Different interventions in preventing opioid-induced cough: a meta-analysis[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 34:440-447.
- [14] 张兆平, 姚敏, 顾美蓉, 等. 不同方法预防芬太尼引起咳嗽的临床研究[J]. *临床麻醉学杂志*, 2009, 25(1):35-37.
- [15] MOTLB E, BD E A. Suppression of fentanyl-induced cough. A priming dose of intravenous dexmedetomidine-magnesium sulfate: a double blind, randomized, controlled study[J]. *Egypt J Anaesth*, 2016, 32(3):333-337.
- [16] 孙申, 黄绍强. 不同剂量右美托咪啶预防舒芬太尼诱发患者全麻诱导期间呛咳反应的可行性[J]. *中华麻醉学杂志*, 2011, 31(5):539-541.
- [17] 吴天良, 韩英. 右美托咪啶对舒芬太尼麻醉诱导呛咳的抑制作用[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2013, 19(2):193-194.

(收稿日期:2019-04-22 修回日期:2019-09-06)

(上接第 438 页)

- [8] 周美钦. 3 681 例过敏性皮肤病过敏原检测结果分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(13):1850-1851.
- [9] 王润超, 陈婷婷, 陈少秀, 等. 十堰地区 1 103 例过敏性皮肤病患者过敏原检测[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2016, 32(10):616-619.
- [10] 张春华, 彭明霞, 张燕, 等. 上海宝山地区儿童过敏性皮肤病过敏原检测结果分析[J]. *世界临床药物*, 2016, 37(9):604-608.
- [11] 李艳, 戴晓红, 陈铭妍, 等. 1 491 例变态反应性疾病患者过敏原检测结果分析[J]. *中国现代医生*, 2018, 56(17):143-146.
- [12] 裴显峰. 赣南地区过敏性皮肤病变应原谱分析[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(11):158-160.
- [13] 张燕, 史学娟. 808 例变态反应性疾病敏筛过敏原检测结果分析[J]. *重庆医学*, 2013, 42(10):1142-1145.
- [14] 于广新, 李军, 毛舒和. 慢性荨麻疹 444 例常见吸入变应原及脱敏治疗分析[J]. *中共皮肤性病学杂志*, 2004, 18(2):47-48.
- [15] KAZEMI-SHIRAZI L, PAULI G, PUROHIT A, et al. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(1):116-125.

(收稿日期:2019-05-14 修回日期:2019-10-23)