

• 诊治分析 •

阿芬太尼预防不同性别成人罗库溴铵注射痛缩肢反应半数有效量测定

彭正,汪小丹,王明仓,陈玲阳

【关键词】 罗库溴铵;阿芬太尼;注射痛;缩肢反应

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.018

【中图分类号】 R614 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)03-0345-03

罗库溴铵常用于麻醉诱导,静脉注射痛是其最常见不良反应,成人发生率达 50%~80%^[1]。罗库溴铵既会引起清醒患者的疼痛,也会在麻醉患者中引起明显的缩肢反应,严重体动甚至导致反流误吸风险^[2]。阿芬太尼是芬太尼的一种衍生物,作用时间为芬太尼的 1/3,适合于短小手术,但阿芬太尼预防罗库溴铵注射痛引起肢体缩肢反应半数有效剂量(median effective dose, ED₅₀)相关报道少见。研究表明,性别影响罗库溴铵注射痛的发生率^[3]。本文旨在探讨阿芬太尼预防不同性别成人罗库溴铵注射痛缩肢反应 ED₅₀,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 12 月至 2022 年 2 月浙江省台州医院收治的全身麻醉下择期行腹腔镜胆囊切除手术或耳鼻喉手术患者 53 例,入选标准:(1)年龄 18~60 岁;(2)美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级;(3)体质量指数(BMI)为 18~28 kg/m²。排除标准:(1)有神经功能障碍病史者;(2)对麻醉药物过敏者;(3)哮喘患者;(4)有精神疾病史者;(5)入室前 24 h 内使用过镇痛药或镇静剂者。本研究获得浙江省台州医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

根据性别不同将 53 例患者分为男性组(M 组, $n=28$)和女性组(F 组, $n=25$)。

1.2 麻醉方法 术前至少禁食 8 h,禁饮 2 h,均无术

前用药。在术前准备间于左前臂建立外周静脉通路(18G 套管针),并匀速输注乳酸林格氏液(约 500 ml/h)。入手术室后常规监测心率(HR)、无创血压(BP)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)。麻醉诱导前充分预给氧,采用丙泊酚(阿斯利康制药有限公司,注册证号:H20171277)靶控输注(Marsh 模型)进行麻醉诱导,设置效应室靶浓度 3 $\mu\text{g/ml}$ 。待丙泊酚达到目标浓度,确认睫毛反射消失后,静脉注射阿芬太尼(宜昌人福药业有限公司,国药准字:H20203054) 15 $\mu\text{g/kg}$,并于 10 s 内输注完成。待阿芬太尼输注完毕 60 s 后,静脉输注罗库溴铵(荷兰欧加农公司,注册证号:H20130486) 0.6 mg/kg,并于 10 s 内注射完毕。由一位对药物剂量不知情的麻醉医生负责观察罗库溴铵注射过程中是否出现体动,并对缩肢反应进行评分。所有患者常规使用地塞米松 5 mg 联合格拉司琼 3 mg 预防术后恶心呕吐,结束前予氟比洛芬酯 50 mg 加强术后镇痛。术毕常规送苏醒室。

麻醉诱导过程中若出现罗库溴铵引起的缩肢反应,罗库溴铵注射完毕后立即单次加用 $\geq 5 \mu\text{g/kg}$ 阿芬太尼加强镇痛。当出现 HR < 50 次/min 时,使用阿托品;当血压较入室后基准血压下降超过 20%或平均动脉压(MAP) < 70 mmHg(1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa) 时,使用麻黄碱(HR < 70 次/min)或去氧肾上腺素(HR > 70 次/min)。

1.3 ED₅₀测定及缩肢反应判定 采用 Dixon 序贯法计算阿芬太尼预防罗库溴铵注射痛引起缩肢反应 ED₅₀。首例患者静脉注射阿芬太尼 15 $\mu\text{g/kg}$,如果患者发生体动,下一例患者阿芬太尼的剂量增加 1 $\mu\text{g/kg}$;如果患者无明显体动,下一例患者阿芬太尼剂量减

作者单位: 312000 浙江省绍兴,绍兴文理学院(彭正);浙江省台州医院(汪小丹、王明仓、陈玲阳)

通信作者: 王明仓, Email: wangmc@enzemed.com

少 1 $\mu\text{g/kg}$ 。将患者先后出现“运动”和“无运动”视为一组交叉,完成本次研究至少需要出现 7 组交叉。

如果患者出现注射腕部或腕部以上部位活动,或出现其他肢体活动,则认定为缩肢反应。通过 4 分量表对患者的缩肢反应进行评分:1 分=无反应;2 分=腕关节及以下运动;3 分=仅单个手臂(肘关节或肩膀)运动;4 分=多肢体运动或全身运动。评判标准:评分 ≥ 2 分即为“运动”,即产生注射痛;评分 < 2 分为“无运动”,即未产生注射痛。

1.4 监测指标 记录患者入室时(T0)、麻醉诱导开始前(T1)、阿芬太尼给药后(T2)罗库溴铵给药后(T3)的 HR、MAP 及 SpO_2 ;记录诱导期间是否出现低氧血症、呛咳、胸壁僵直、心动过缓及低血压等。心动过缓定义为患者 HR 较基线值下降 $> 20\%$ 。低血压定义为 MAP 较基线值下降 $> 20\%$ 。

1.5 统计方法 数据采用 SPSS 25.0 软件分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验;多组间比较采用 F 检验。使用 probit 回归计算两组患者的 ED_{50} 及其 95%置信区间(95%CI)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 M 组平均年龄(42.0 $\pm$ 13.8)岁;身高(171.71 $\pm$ 5.67)cm;体质量(71.6 $\pm$ 9.3)kg;BMI 为(24.32 $\pm$ 2.77)kg/m²;ASA 分级为 I 级 10 例,II 级 18 例。F 组平均年龄(44.6 $\pm$ 12.0)岁;身高(159.44 $\pm$ 5.34)cm;体质量(59.1 $\pm$ 7.9) kg; BMI 为(23.15 $\pm$ 2.80) kg/m²;ASA 分级为 I 级 6 例,II 级 19 例。两组年龄、BMI 及 ASA 分级差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),身高及体质量差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.2 各时间点 HR 和 MAP 变化 两组 HR 和 MAP 在 T0 和 T1 时点差异均无统计学意义($t \leq 0.14$, 均 $P > 0.05$), T2 和 T3 时较 T0 和 T1 均有所降低($t \geq 2.63$, 均 $P < 0.05$),见表 1。

2.3 缩肢反应评分比较 M 组有缩肢反应 9 例,缩肢反应评分为(1.53 $\pm$ 0.94)分;F 组缩肢反应 8 例,缩肢反应评分为(1.64 $\pm$ 1.09)分;两组缩肢反应评分差异无统计学意义($t=0.39$, $P > 0.05$)。

2.4 缩肢反应 ED_{50} M 组阿芬太尼剂量为(7.29 $\pm$ 3.15) $\mu\text{g/kg}$, F 组为(7.96 $\pm$ 2.89) $\mu\text{g/kg}$ 。行 probit

回归分析, M 组阿芬太尼 ED_{50} 为 5.34 $\mu\text{g/kg}$ (95%CI: 2.70 ~ 6.60 $\mu\text{g/kg}$), F 组 ED_{50} 为 6.22 $\mu\text{g/kg}$ (95%CI: 5.12 ~ 7.00 $\mu\text{g/kg}$), 两组差异无统计学意义($t=0.81$, $P > 0.05$)。

2.5 缩肢反应阳性患者各时间点 HR 和 MAP 变化 T3 时点 HR 和 MAP 较 T2 均有所升高($t \geq 1.98$, 均 $P < 0.05$),见表 2。

2.6 不良反应情况 所有患者在手术过程中均未出现低氧血症、呛咳、胸壁僵直等阿片类药物不良反应,且 SpO_2 未降低至 95%。所有患者在麻醉诱导过程中,均未出现心动过缓或低血压。

3 讨论

罗库溴铵注射痛强烈到无论是在清醒状态还是麻醉状态下都能引起缩肢反应,临床中有时会引起严重的后果^[2]。罗库溴铵的注射痛不仅会引起缩肢反应,同时也会引起血流动力学不稳定,可导致麻醉患者发生高血压和心动过速^[4],这种剧烈的血流动力学波动对于如神经外科等手术可能会产生致命的影响。罗库溴铵引起注射痛的机制目前仍不明确,目前有多种方式用于预防罗库溴铵的注射痛,如局部加热至 40 $^{\circ}\text{C}$ 达 1 min^[5],稀释罗库溴铵的药液浓度以及减慢罗库溴铵的注射速度^[6]或预使用阿片类药物,

表 1 两组各时点 HR 和 MAP 变化			
指标	时点	M 组($n=28$)	F 组($n=25$)
HR (次/min)	T0	72.8 $\pm$ 10.5	74.2 $\pm$ 8.2
	T1	72.5 $\pm$ 10.0	74.0 $\pm$ 7.9
	T2	67.4 $\pm$ 9.4	68.0 $\pm$ 8.1
	T3	68.0 $\pm$ 10.1	67.9 $\pm$ 8.3
MAP(mmHg)	T0	93.0 $\pm$ 8.7	89.0 $\pm$ 11.2
	T1	92.7 $\pm$ 7.8	88.8 $\pm$ 12.1
	T2	79.0 $\pm$ 6.7	79.6 $\pm$ 10.9
	T3	81.6 $\pm$ 6.0	80.4 $\pm$ 6.4

注:HR 为心率,MAP 为平均动脉压,1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa

表 2 缩肢反应阳性患者各时点 HR 和 MAP 变化			
指标	时点	M 组有缩肢反应($n=9$)	F 组有缩肢反应($n=8$)
HR (次/min)	T0	72.1 $\pm$ 8.4	77.4 $\pm$ 10.1
	T1	71.8 $\pm$ 7.5	76.3 $\pm$ 9.6
	T2	67.0 $\pm$ 6.8	70.6 $\pm$ 7.7
	T3	69.7 $\pm$ 7.9	71.8 $\pm$ 8.7
MAP(mmHg)	T0	87.6 $\pm$ 6.3	87.8 $\pm$ 13.0
	T1	86.8 $\pm$ 5.4	86.1 $\pm$ 12.8
	T2	75.3 $\pm$ 5.1	79.0 $\pm$ 10.7
	T3	80.4 $\pm$ 5.9	81.8 $\pm$ 8.5

注:HR 为心率,MAP 为平均动脉压,1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa

包括芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼及瑞芬太尼等^[7-8]。

阿芬太尼一种阿片类受体激动剂,是芬太尼的衍生物,镇痛强度为芬太尼的 1/10 ~ 1/4,作用持续时间为芬太尼的 1/3,适合用于时间较短的手术。相对于传统阿片类药物而言,阿芬太尼具有更快的起效速度和更小的不良反应,也被证实可用于减少罗库溴铵注射痛的发生^[1,7]。Oh 等^[7]研究表明,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 瑞芬太尼比 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼的抑制注射痛效果更好,而在 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量的阿芬太尼镇痛下,罗库溴铵注射痛发生率也能被抑制到 36%左右。根据 Kim 等^[1]研究以及前期预实验结果,本研究以 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 作为 Dixon 序贯法的起始剂量,并选择 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 作为间隔剂量。根据 Wang 等^[9]的研究结果,笔者采用 60 s 作为阿芬太尼完全起效的时间间隔,而 0.6 mg/kg 罗库溴铵是满足气管插管所需剂量。本研究发现,M 组和 F 组罗库溴铵注射痛发生率分别为 32.14%(9/28)和 32%(8/25),同时男性组和女性组阿芬太尼剂量分别为 $(7.29\pm 3.15)\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 $(7.96\pm 2.89)\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

性别是影响罗库溴铵注射痛发生的关键因素,Mencke 等^[3]的研究结果表明,女性患者更容易发生罗库溴铵注射痛,并且发生严重疼痛的概率更高,这可能与性别不同导致的体内性激素对疼痛的神经化学传导通路影响不同有关^[10]。在本次研究中,M 组发生重度疼痛发生率 10.7%(3 例,3/28),低于 F 组发生率 16.0%(4 例,4/25),这一结果与 Mencke 等的结论相似。同时,本研究中 M 组和 F 组 ED_{50} 值分别为 5.34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (95% CI : 2.70 ~ 6.60 $\mu\text{g}/\text{kg}$)和 6.22 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (95% CI : 5.12 ~ 7.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。

本研究发现 T2、T3 时 HR 和 MAP 比 T0、T1 有明显下降(均 $P < 0.05$)。这可能是由于丙泊酚具有对心脏系统的抑制作用以及对全身血管的扩张作用,导致 HR 和血压的下降。而在发生缩肢反应的患者中,静脉给予罗库溴铵前后(T2 和 T3),HR 和 MAP 均有明显的波动,这说明罗库溴铵注射痛在引发缩肢反应的同时,也引起了明显的血流动力学波动。所有观察到缩肢反应的阳性病例中,均在罗库溴铵注射完毕后追加了额外剂量的阿芬太尼作为补

救措施,而在追加阿芬太尼单次剂量后,所有阳性病例均未再次观察到缩肢反应。

综上所述,阿芬太尼能有效抑制罗库溴铵诱发肢体缩肢反应,男性阿芬太尼 ED_{50} 值为 5.34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (95% CI : 2.70 ~ 6.60 $\mu\text{g}/\text{kg}$),女性 ED_{50} 值为 6.22 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (95% CI : 5.12 ~ 7.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$), ED_{50} 值不存在性别差异。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] KIM J Y, KWAK H J, KIM J Y, et al. Prevention of rocuronium-induced withdrawal movement in children: a comparison of remifentanyl with alfentanil[J]. Paediatr Anaesth, 2008, 18(3): 245-250.
- [2] LUI J T, HUANG S J, YANG C Y, et al. Rocuronium-induced generalized spontaneous movements cause pulmonary aspiration [J]. Chang Gung Med J, 2002, 25(9): 617-620.
- [3] MENCKE T, SCHREIBER J U, KNOLL H, et al. Women report more pain on injection of a precurarization dose of rocuronium: a randomized, prospective, placebo-controlled trial [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2004, 48(10): 1245-1248.
- [4] KIM J Y, KIM Y B, KWAK H J. Pretreatment with remifentanyl to prevent withdrawal after rocuronium in children [J]. Br J Anaesth, 2007, 98(1): 120-123.
- [5] CHARU M, GIRIJA P R, PARMOD K B, et al. Local warming at injection site helps alleviate pain after rocuronium administration [J]. J Anesth, 2010, 24(6): 845-848.
- [6] SHIN Y H, KIM C S, LEE J H, et al. Dilution and slow injection reduces the incidence of rocuronium-induced withdrawal movements in children [J]. Korean J Anesthesiol, 2011, 61(6): 465-469.
- [7] OH A Y, SEO K S, GOO E K, et al. Prevention of withdrawal movement associated with injection of rocuronium in children: comparison of remifentanyl, alfentanil and fentanyl [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2007, 51(9): 1190-1193.
- [8] 林仙菊, 陈玲阳, 项海飞. 舒芬太尼预防罗库溴铵诱发肢体缩肢反应 EC_{50} 测定[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(9): 1052-1056.
- [9] WANG X D, CHEN L Y, ZHOU C L, et al. Time interval between alfentanil and rocuronium administration necessary to prevent rocuronium-induced withdrawal movement [J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 36.
- [10] MENCKE T, BEERHALTER U, FUCHS-BUDER T. Spontaneous movements, local reactions and pain on injection of rocuronium. A comparison between female and male patients [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2001, 45(8): 1002-1005.

收稿日期: 2023-12-10

(本文编辑: 钟美春)