

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.10.039

◇ 药物与临床 ◇

瑞芬太尼复合咪达唑仑在新生儿机械通气中安全性和有效性的临床观察

张海亮^a, 郝静静^b, 李玲霞^a, 白延斌^a作者单位: 延安大学附属医院, ^a麻醉科, ^b新生儿科, 陕西 延安 716000

通信作者: 白延斌, 男, 副主任医师, 研究方向为气道管理, E-mail: ldbyb607@126.com

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划(2018JM7067), 陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF-075)

摘要: **目的** 探讨瑞芬太尼复合咪达唑仑在新生儿机械通气中安全性和有效性。 **方法** 选择2017年1月至2019年1月在延安大学附属医院新生儿科接受机械通气治疗的患儿90例。按随机数字表法分为研究组(瑞芬太尼复合咪达唑仑)与对照组(5%葡萄糖), 每组各45例。研究组患儿在机械通气过程中使用瑞芬太尼复合咪达唑仑镇静; 对照组患儿使用5%葡萄糖。记录两组患儿一般情况(性别、胎龄、体重); 观察并记录两组患儿用药后30 min、1 h、12 h、24 h、48 h的早产儿疼痛量表(PIPP疼痛评分); 监测并记录用药后30 min、1 h、12 h、24 h、48 h两组患儿的平均动脉压、呼吸频率、心率、经皮血氧饱和度、吸入氧浓度; 观察并记录带机时间、达到足量肠喂养时间、住院时间。 **结果** 研究组与对照组在各时间点经皮血氧饱和度相比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 研究组在用药后各时间点平均动脉压[30 min(45.2±6.1)比(47.3±5.1), 1 h(43.2±5.3)比(48.2±6.3), 12 h(40.1±4.5)比(49.2±5.6), 24 h(38.3±5.3)比(48.3±6.2), 48 h(36.2±4.2)比(47.3±6.1)] mmHg、心率[30 min(145±14)比(146±15), 1 h(140±13)比(149±16), 12 h(135±14)比(147±17), 24 h(130±12)比(149±15), 48 h(141±14)比(148±14)]次/分、呼吸频率[30 min(50.1±5.8)比(56.7±5.3), 1 h(46.2±7.8)比(59.3±6.2), 12 h(43.4±3.8)比(56.4±5.2), 24 h(40.1±4.7)比(58.7±6.8), 48 h(37.5±5.6)比(54.3±5.1)]次/分、PIPP疼痛评分[30 min(8.5±4.3)比(14.5±3.7), 1 h(7.2±3.4)比(15.1±3.7), 12 h(6.5±2.1)比(15.6±2.7), 24 h(5.5±2.4)比(15.3±2.3), 48 h(3.4±1.5)比(15.0±2.6)]分、吸入氧浓度[30 min(38.3±8.2)比(44.3±8.7), 1 h(36.2±9.3)比(45.7±6.9), 12 h(33.5±9.8)比(42.5±7.9), 24 h(30.2±7.9)比(41.8±6.7), 48 h(28.9±8.7)比(40.5±4.2)]%均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究组病人的带机时间[(87.7±18.3)比(96.4±19.4)h]、达到足量肠喂养时间[(6.1±1.4)比(8.9±1.3)d]、住院时间[(33.5±2.7)比(38.7±3.4)d]短于对照组($P < 0.05$)。 **结论** 瑞芬太尼复合咪达唑仑能够有效缓解新生儿机械通气过程中的应激反应, 可减慢心率、呼吸频率, 降低平均动脉压, 能够缩短患儿的上机时间、足量肠喂养时间、住院时间。

关键词: 呼吸, 人工; 瑞芬太尼; 咪达唑仑; 镇静; 应激, 生理学; 婴儿, 新生

Clinical observation of safety and efficacy of remifentanyl combined with midazolam in neonatal mechanical ventilation

ZHANG Hailiang^a, HAO Jingjing^b, LI Lingxia^a, BAI Yanbin^a

Author Affiliation: ^aDepartment of Anesthesiology, ^bDepartment of Neonatology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: **Objective** To investigate the safety and efficacy of remifentanyl combined with midazolam in neonatal mechanical ventilation. **Methods** Ninety children who received mechanical ventilation in the Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Yan'an University from January 2017 to January 2019 were selected. They were randomly assigned into study group ($n = 45$) and control group ($n = 45$). The children in the study group were treated with remifentanyl combined with midazolam during mechanical ventilation, while the children in the control group were treated with 5% glucose. The general conditions (sex, gestational age, body weight) of the two groups were recorded, the premature infant pain profile of the two groups were observed and recorded at 30 min, 1 h, 12 h, 24 h and 48 h after treatment. **Results** The difference of blood oxygen saturation in the study group and the control group was not statistically significant ($P > 0.05$). The mean arterial pressure [30 min (45.2±6.1) vs. (47.3±5.1), 1h (43.2±5.3) vs. (48.2±6.3), 12h (40.1±4.5) vs. (49.2±5.6), 24h (38.3±5.3) vs. (48.3±6.2), 48 h (36.2±4.2) vs. (47.3±6.1)] mmHg, heart rate [30 min (145±14) vs. (146±15), 1 h (140±13) vs. (149±16), 12 h (135±14) vs. (147±17), 24 h (130±12) vs. (149±15), 48 h (141±14) vs. (148±14)] bpm, respiratory frequency [30 min (50.1±5.8) vs. (56.7±5.3), 1 h (46.2±7.8) vs. (59.3±6.2), 12 h (43.4±3.8) vs. (56.4±5.2), 24 h (40.1±4.7) vs. (58.7±6.8), 48 h (37.5±5.6) vs. (54.3±5.1)] bpm, pipp pain score [30 min (8.5±4.3) vs. (14.5±3.7), 1 h (7.2±3.4) vs. (15.1±3.7), 12 h (6.5±2.1) vs. (15.6±2.7), 24 h (5.5±2.4) vs. (15.3±2.3), 48 h (3.4±1.5) vs. (15.0±2.6)] p and in-

haled oxygen concentration [30 min (38.3±8.2) vs. (44.3±8.7), 1 h (36.2±9.3) vs. (45.7±6.9), 12 h (33.5±9.8) vs. (42.5±7.9), 24 h (30.2±7.9) vs. (41.8±6.7), 48 h (28.9±8.7) vs. (40.5±4.2)]% in the study group were significantly lower than those in the control group at each time point after treatment ($P < 0.05$). The duration of mechanical ventilation was shorter in the study group [(87.7±18.3) vs. (96.4±19.4)]h than that in the control group. The carrying time of the patients [(6.1±1.4) vs. (8.9±1.3)]d in the study group was longer than that in the control group ($P < 0.05$), and the hospitalization time of the patients [(33.5±2.7) vs. (38.7±3.4)]d in the study group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Remifentanyl combined with midazolam can effectively alleviate the stress reaction during mechanical ventilation, slow down the respiratory rate and heart rate, reduce the average arterial pressure, and shorten the time of boarding, sufficient intestinal feeding and hospitalization.

Key words: Respiration, artificial; Remifentanyl; Midazolam; Sedation; Stress, physiological; Infant, newborn

新生儿由于肺发育的生理特点,肺储备功能不足,易发生呼吸衰竭,机械通气作为治疗呼吸衰竭的一种有效方法,目前已在新生儿重症监护病房(NICU)广泛应用。此外,随着早产儿救治水平的提高,长时间的呼吸暂停、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿肺炎等出现呼吸困难时,也需要机械通气辅助呼吸。气管插管及上机后的人机对抗作为一种疼痛刺激,直接影响新生儿的预后及神经系统发育。早产儿由于神经系统发育未完全成熟,大量的有创性刺激可影响神经系统的正常发育,使疼痛阈值降低,出现痛觉过敏。刺激可引起大脑发育受损,表现为大脑皮质变薄^[1]。此外,在多种因素的影响下,新生儿与呼吸机无法达到平衡状态,易出现人机对抗,严重者可加重循环系统负荷,导致窒息和休克,甚至发生死亡^[2]。因此,镇静、镇痛药物在新生儿机械通气过程中的应用至关重要。本研究拟探讨在新生儿机械通气过程中联合使用瑞芬太尼和咪达唑仑两种药物对患儿镇痛、镇静效果及不良反应,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2019年1月在延安大学附属医院新生儿科行机械通气的患儿90例,随机数字表组法分为研究组和对照组各45例。对照组:男28例,女17例。实验组:男30例,女15例。出生体质量范围1 050~4 500 g,胎龄范围29~40周。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准: (1)符合机械通气治疗指征; (2)胎龄范围29~40周; (3)出生体质量>1 000 g; (4)患儿近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

排除标准: (1)上机时间<24 h; (2)意识障碍; (3)患先天性遗传代谢性疾病; (4)临床资料不全; (5)肝肾功能严重损伤。

1.2 治疗方法 研究组:机械通气患儿预先给予瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字

H20030179,生产批号6170809、6170611、80A06011、80A06161)1 μg/kg,咪达唑仑(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H10980025,生产批号20161221、20170401、20180606、20180816)0.05 mg/kg作为负荷量,维持量为瑞芬太尼用5%葡萄糖稀释以0.1 μg·kg⁻¹·min⁻¹持续泵注,48 h后开始逐级减量直至撤机,咪达唑仑用5%葡萄糖稀释以0.1 μg·kg⁻¹·h⁻¹持续泵注直至撤机。对照组:使用5%葡萄糖,根据患儿血气情况调整呼吸机参数。

1.3 观察指标 分别记录两组患儿一般情况(性别、胎龄、体质量);两组患儿用药后30 min、1 h、12 h、24 h、48 h的早产儿疼痛评分量表(PIPP疼痛评分)、平均动脉压(MBP)、呼吸频率(R)、心率(HR)、经皮血氧饱和度(SPO₂)、吸入氧浓度(FiO₂);两组患儿带机时间、住院时间、足量肠喂养时间等指标。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料以例表示,组间比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况比较 两组患儿性别、胎龄及出生体质量,比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 行机械通气的患儿90例一般情况比较

组别	例数	性别(男/女)/例	胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	45	28/17	34.1±3.1	2.5±1.2
研究组	45	30/15	34.3±2.9	2.4±1.3
$t(\chi^2)$ 值		(0.194)	0.316	0.379
P 值		0.836	0.753	0.705

2.2 两组患儿各时间点平均动脉压、呼吸、心率、PPIP评分、氧饱和度、吸入氧浓度比较 两组患儿平均动脉压、呼吸、心率、PPIP评分、吸入氧浓度组间、时间及交互作用的整体均差异有统计学意义($P < 0.05$)。组内比较:研究组患儿用药后平均动脉压、呼吸、心率、PPIP评分、吸入氧浓度随着治疗时

表2 行机械通气的病儿90例各时间点平均动脉压(MBP)、呼吸(R)、心率(HR)、氧饱和度(SPO₂)、早产儿疼痛量表(PIPP疼痛评分)、吸入氧浓度(FiO₂)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MBP/mmHg	R/(次/分)	HR/(次/分)	SPO ₂ /%	PIPP评分/分	FiO ₂ /%
对照组	45						
用药前		49.2±5.1	57.3±5.8	147±14	90.7±3.5	15.2±4.2	45.8±8.2
用药后							
30 min		47.3±5.1	56.7±5.3	146±15	90.1±3.7	14.5±3.7	44.3±8.7
1 h		48.2±6.3	59.3±6.2	149±16	89.7±4.2	15.1±3.7	45.7±6.9
12 h		49.2±5.6	56.4±5.2	147±17	89.4±4.5	15.6±2.7	42.5±7.9
24 h		48.3±6.2	58.7±6.8	149±15	89.6±5.2	15.3±2.3	41.8±6.7
48 h		47.3±6.1	54.3±5.1	148±14	90.4±4.6	15.0±2.6	40.5±4.2
研究组	45						
用药前		52.2±8.6	58.2±7.8	155±19	90.4±4.8	15.4±5.1	43.5±9.6
用药后							
30 min		45.2±6.1 ^{ab}	50.1±5.8 ^{ab}	145±14 ^{ab}	89.3±4.7	8.5±4.3 ^{ab}	38.3±8.2 ^{ab}
1 h		43.2±5.3 ^{ab}	46.2±7.8 ^{ab}	140±13 ^{ab}	90.1±3.2	7.2±3.4 ^{ab}	36.2±9.3 ^{ab}
12 h		40.1±4.5 ^{ab}	43.4±3.8 ^{ab}	135±14 ^{ab}	91.2±3.4	6.5±2.1 ^{ab}	33.5±9.8 ^{ab}
24 h		38.3±5.3 ^{ab}	40.1±4.7 ^{ab}	130±12 ^{ab}	91.3±4.4	5.5±2.4 ^{ab}	30.2±7.9 ^{ab}
48 h		36.2±4.2 ^{ab}	37.5±5.6 ^{ab}	141±14 ^{ab}	90.3±4.2	3.4±1.5 ^{ab}	28.9±8.7 ^{ab}
整体分析HF系数		0.896 5	0.921 3	0.763 7	0.989 7	0.839 5	0.921 4
组间 F, P 值		10.12, 0.001	73.14, 0.000	4.32, 0.037	2.34, 0.789	52.12, 0.000	23.45, 0.000
时间 F, P 值		6.27, 0.017	21.37, 0.000	6.62, 0.012	3.24, 0.657	68.37, 0.000	35.34, 0.000
交互 F, P 值		5.45, 0.023	16.32, 0.000	12.32, 0.001	2.45, 0.734	83.54, 0.000	27.31, 0.000

注:与用药前比较^a $P < 0.05$;与对照组比较^b $P < 0.05$

间的进展,呈下降趋势,用药后各时点与用药前比较,呈显著性下降($P < 0.05$)。组间比较:两组病儿用药前各指标差异无统计学意义($P > 0.05$),用药后平均动脉压、呼吸、心率、PIPP评分、吸入氧浓度在30 min、1 h、12 h、24 h、48 h和对照组相比均差异有统计学意义($P < 0.05$)。用药前后氧饱和度均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 两组病儿带机时间、足量胃肠营养时间、住院时间及瑞芬太尼用药情况比较 研究组病儿带机时间、足量胃肠营养时间、住院时间明显短于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 行机械通气的病儿90例带机时间、足量胃肠营养时间、住院时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	带机时间/h	足量胃肠营养时间/d	住院时间/d
对照组	45	96.4±19.4	8.9±1.3	38.7±3.4
研究组	45	87.7±18.3	6.1±1.4	33.5±2.7
t 值		3.375	3.207	3.194
P 值		0.042	0.038	0.032

研究组带机过程中使用瑞芬太尼总量为(1.26±0.14)mg,使用时间为(96.4±19.4)h,带机过程中及撤机后研究组病儿无胸壁僵硬、恶心、呕吐等不良反应发生。

3 讨论

流行病学研究结果显示:在新生儿重症(NICU)病房中,需要给予呼吸支持约的病儿约27%,胎龄小于28周的早产儿全部需要考虑机械通气^[3-4]。机械通气在新生儿呼吸系统疾病中的应用,大大地提高了病儿的生存率,但同时机械通气也是一种有创的治疗方式,是一种疼痛刺激源。研究表明,新生儿对疼痛的感知比婴儿更弥漫、强烈和持久,可使婴儿烦躁不安,产生人机对抗^[5]。有学者对行机械通气早产儿疼痛研究证实,机械通气早产儿具有对疼痛等刺激发生内分泌应激反应能力^[6],进一步研究发现,持续疼痛能促使病儿儿茶酚胺类物质、皮质醇、胰岛素、生长激素等应激激素释放,从而增加并发症的发生率^[7]。因此,如何降低新生儿在机械通气过程中的应激反应至关重要。

有研究显示,阿片类强效镇痛药物可有效降低气管插管反应和降低带管期间病人的应激反应^[8],瑞芬太尼为阿片受体激动剂,在体内1 min左右达到血脑平衡,其代谢不受血浆胆碱酯酶及抗胆碱酯酶药物影响,不受肝、肾功能及年龄、体质量、性别的影响,主要通过血浆和组织中的非特异性酯酶水解代谢。昌睿杰等^[9]研究显示低浓度的临床有效血

药浓度的瑞芬太尼对新生大鼠海马区神经干细胞内钙浓度、细胞凋亡没有影响。大量临床试验证实瑞芬太尼可安全用于产科手术及新生儿手术的麻醉^[10-12]。有研究显示患儿应用小剂量瑞芬太尼即可显著降低机械通气早产儿疼痛评分,而没有明显不良反应,即使超低出生体质量儿也能很好耐受,对患儿远期神经发育情况无影响,且有一定抗细胞凋亡作用^[13]。

瑞芬太尼长时间大剂量使用,在突然停药后容易引起痛觉过敏,其发生率与用药时长、用药剂量、突然停药等因素密切相关,目前瑞芬太尼引起的痛觉过敏机制还不清楚,对于瑞芬太尼引起的痛觉过敏现象临床预防的方法较多,有研究显示瑞芬太尼停药前可给予少剂量舒芬太尼预防痛觉过敏的发生^[14],瑞芬太尼递减停药在很大程度上也可以预防痛觉过敏的发生^[15-17],本研究使用小剂量瑞芬太尼持续泵注并采用递减停药方式,所有患儿未有明显痛觉过敏发生。咪达唑仑是一种水溶性药物,能很快透过血脑屏障而起效,无残余效应,半衰期短,不良反应少,更适用于新生儿。临床常采用持续静脉给药方法,一般 $1 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,可达到所要求的清醒镇静程度^[18]。本研究选用瑞芬太尼联合咪达唑仑在新生儿机械通气过程中镇静、镇痛处理,结果显示,研究组在用药后的各个时间点的PIPP评分、呼吸频率、心率、平均动脉压、吸入氧浓度均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明瑞芬太尼联合咪达唑仑能有效缓解机械通气过程中的应激反应,能有效减轻机械通气所带来的呼吸、心率增快、烦躁不安等不良反应。低血压是阿片类药物常见的不良反应^[19],本研究过程中,研究组较对照组血压低但均在正常范围内,这可能与瑞芬太尼联合咪达唑仑应用有关,咪达唑仑联合瑞芬太尼应用,存在联用增强效应,可减小瑞芬太尼的用量,从而减少胸壁僵硬、恶心、呕吐等不良反应的发生。此外,本研究结果显示:瑞芬太尼复合咪达唑仑可缩短患儿带机时间、足量胃肠营养时间和住院时间。

综上所述,瑞芬太尼复合咪达唑仑在新生儿机械通气过程中的应用安全有效,不良反应少,可缩短患儿的带机时间,促进患儿早日康复。

参考文献

[1] 李淑娟,刘树艳,赵俊荣,等.呼吸机集束化综合管理措施对机械通气新生儿并发呼吸机相关性肺炎的影响[J].安徽医药,

2018, 22(12): 2404-2406.

- [2] 郭先锋,张会永,范鹏举.静脉滴注枸橼酸芬太尼在新生儿机械通气中镇痛作用[J].中国中西医结合儿科学, 2016, 8(3): 306-308.
- [3] 莫国欢,谢逸民,袁碧丹.芬太尼联合咪唑达仑在减少新生儿人机对抗中的应用[J].临床合理用药杂志, 2013, 6(23): 47-48.
- [4] 鲜淑艳,李盛.丙泊酚复合瑞芬太尼靶控输注全麻对剖宫产新生儿安全性的影响[J].医学理论与实践, 2017, 30(5): 727-728.
- [5] 曾碧仪,周永林,朱荣军.芬太尼在低出生体重儿机械通气治疗中的应用效果[J].中国药物经济学, 2018, 13(6): 68-71.
- [6] 聂振清,陈晓燕.机械通气联合不同肺表面活性物质在新生儿呼吸窘迫综合征中的价值[J].安徽医药, 2019, 23(6): 1222-1225.
- [7] 梁剑,孟琼,彭爱玲.芬太尼对早产儿机械通气镇痛、镇静中血清皮质醇、儿茶酚胺等影响的研究[J].吉林医学, 2019, 40(5): 938-940.
- [8] 周平,张敏,林鸿志.新生儿机械通气时镇痛镇静剂的应用[J].儿科药学杂志, 2016, 22(1): 61-64.
- [9] 昌睿杰,姚雪芹,蒙臣,等不同浓度瑞芬太尼对新生大鼠海马区神经干细胞内钙浓度及细胞凋亡的影响[J].安徽医药, 2016, 20(9): 1637-1640.
- [10] 杨仕超,杨华平.剖宫产行瑞芬太尼全身麻醉对产妇及新生儿的影响[J].临床合理用药杂志, 2020, 13(16): 81-82.
- [11] 贾宗智,包锁柱,秦大兵.探究瑞芬太尼复合七氟醚用于新生儿患儿全身麻醉的临床效果[J/CD].国际感染病学(电子版), 2019, 8(1): 117-119. DOI: CNKI: SUN: GJGR.0.2019-01-093.
- [12] 王冰,黄焕森,李长科.瑞芬太尼用于哺乳期妇女胃镜检查的麻醉对血浆泌乳素水平的影响[J].安徽医药, 2017, 21(10): 1906-1909.
- [13] 刘刚,梁道琼,李薇,等.阿片类药物对行机械通气新生儿疼痛程度、生命体征及远期神经功能发育的影响[J].儿科药学杂志, 2016, 22(7): 14-16.
- [14] 白洁,李卫松,孟丽华,等舒芬太尼复合帕瑞昔布钠预防瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏的效果观察[J].安徽医药, 2020, 24(3): 569-572.
- [15] KOO CH, CHO YJ, HONG DM, et al. Influence of high-dose intra-operative remifentanyl with intravenous ibuprofen on postoperative morphine consumption in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a randomized trial[J]. J Clin Anesth, 2016, 35: 47-53.
- [16] COMELON M, RAEDER J, STUBBAUG A, et al. Gradual withdrawal of remifentanyl infusion may prevent opioid-induced hyperalgesia[J]. Br J Anaesth, 2016, 116(4): 524-530.
- [17] DRDLA R, GASSNER M, GINGL E, et al. Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal[J]. Science, 2009, 325(5937): 207-210.
- [18] 陈姝姝,刘玲,胡颢,等.芬太尼在机械通气新生儿镇痛中的临床应用分析[J].中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1045-1050.
- [19] 张国宪,陈海花,彭丽娜,等.芬太尼在新生儿机械通气中的镇静镇痛疗效观察[J].医药与保健, 2014, 11(1): 60.

(收稿日期: 2019-08-14, 修回日期: 2019-10-23)