

引用本文:张庆伟,董洪权,金文杰,等.羟考酮有效抑制妇科腹腔镜手术病人术后拔管时的呛咳反应[J].安徽医药,2021,25(1):136-139.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.034.

◇ 药物与临床 ◇



羟考酮有效抑制妇科腹腔镜手术病人术后拔管时的呛咳反应

张庆伟,董洪权,金文杰,钱燕宁,董世阳

作者单位:南京医科大学第一附属医院麻醉科,江苏 南京 210029

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81701375)

摘要: **目的** 观察羟考酮能否有效抑制妇科腹腔镜手术病人全麻术后拔管时的呛咳反应。**方法** 选择2018年7月至2019年8月在南京医科大学第一附属医院于气管插管全麻下行择期妇科腹腔镜手术的病人120例,ASA分级I~II级,年龄范围为18~65岁,采用随机数字表法分为羟考酮组(0.1 mg/kg)和对照组(等量0.9%氯化钠溶液),每组60例。两组病人分别于手术结束前10 min静脉注射羟考酮0.1 mg/kg或等量0.9%氯化钠溶液。记录两组病人入恢复室时(T₁)、拔管时(T₂)以及拔管后3 min(T₃)的血流动力学变化、拔管时间、拔管期间咳嗽的发生例数和咳嗽严重程度;拔管期间气道不良反应例数以及拔管后5 min和30 min时的视觉模拟评分法(VAS)评分;记录术后需追加镇痛药、术后不良反应的例数及拔管后30 min改良Aldrete评分。**结果** 羟考酮组与对照组相比,在T₁、T₂、T₃时间点血流动力学变化未见明显差异;拔管期间咳嗽的发生率及严重程度明显降低(咳嗽例数31/46例;重度咳嗽2/11例, $P < 0.05$);拔管时间、拔管期间气道不良反应、拔管后药物副作用及拔管后30 min改良Aldrete评分未见明显差异;羟考酮组拔管后5 min、30 min时VAS评分均明显低于对照组[(2.1±1.2)比(4.2±1.3)分;(1.9±1.1)比(4.1±2.2)分, $P < 0.05$]且需追加镇痛药例数少于对照组(0例/7例, $P < 0.05$)。**结论** 妇科腹腔镜手术结束前10 min静脉注射羟考酮0.1 mg/kg能明显减少拔管时的呛咳反应,减轻术后疼痛且不增加不良反应。

关键词: 麻醉,静脉; 羟考酮; 麻醉,吸入; 内窥镜检查; 妇科外科手术; 咳嗽; 气管插管拔除; 疼痛,手术后

Oxycodone can effectively inhibit the cough response of patient undergoing extubation after gynecological endoscopic surgery

ZHANG Qingwei, DONG Hongquan, JIN Wenjie, QIAN Yanning, DONG Shiyang

Author Affiliation: Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Abstract: **Objective** To observe whether oxycodone can effectively inhibit the cough response during extubation of patients undergoing gynecological laparoscopic surgery after general anesthesia. **Methods** A total of 120 patients with ASA grade I~II, aged 18~65 years, undergoing elective gynecological endoscopic surgery with general anesthesia in the First Affiliated Hospital Of Nanjing Medical University from July 2018 to August 2019 were randomly divided into oxycodone group (0.1 mg/kg) and control group (saline equivalent) with 60 cases in each group. Oxycodone 0.1 mg/kg or saline was injected intravenously 10 minutes before the end of operation in both groups. The hemodynamic changes were recorded at the time of entering the recovery room (T₁), extubation (T₂) and 3 minutes after extubation (T₃). The time of extubation, the cases of cough during extubation, the severity of cough (mild 0~2 times, moderate 3~5 times, severe >5 times), the number of airway reactions adverse and additional analgesics and adverse drug reactions during extubation, the Visual Analogue Scale (VAS) at 5 minutes and 30 minutes after extubation and modified Aldrete evaluation in 30 minutes after extubation were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in hemodynamic changes at T₁, T₂ and T₃ compared with the control group. The incidence and severity of cough during extubation in oxycodone group were significantly lower (incidence 31 vs. 46 cases; severity of cough 2 vs. 11 cases, $P < 0.05$); the extubation time and side effects of drugs and modified Aldrete score in 30 minutes after extubation were not significantly different; VAS scores in oxycodone group at 5 minutes and 30 minutes after extubation were significantly lower than those in the control group (2.1±1.2 vs. 4.2±1.3; 1.9±1.1 vs. 4.1±2.2, $P < 0.05$), and the cases requiring additional analgesics was less than the control group (0 vs. 7 cases, $P < 0.05$). **Conclusion** Intravenous injection of oxycodone 0.1 mg/kg 10 minutes before the end of gynecological laparoscopic surgery can significantly reduce the cough response during extubation and relieve the pain after operation without increasing adverse reactions.

Key words: Anesthesia, intravenous; Oxycodone; Anesthetics, inhalation; Endoscopy; Gynecologic surgical procedures; Cough; Airway extubation; Pain, postoperative

全麻病人术后拔管时容易出现呛咳、血压升高、心率加快,可引起颅内压及眼内压升高、手术切口裂开、创面再出血以及心律失常等,这对病人极为不利。以往的研究发现深麻醉下拔管、气管内使用局部麻醉药或静脉使用利多卡因、丙泊酚、右美托咪定、瑞芬太尼等药物来减轻拔管时的气道反应、抑制交感神经过度兴奋,均取得了一定效果,但都有其局限性^[1-6]。羟考酮是一种半合成的强效阿片类受体激动剂,主要通过激动中枢神经系统内的阿片受体而起镇痛作用,且能有效抑制气管插管时的血流动力学变化。羟考酮还可通过直接作用于延髓的咳嗽中枢而起镇咳作用,能有效抑制芬太尼快速推注引起的呛咳反应^[7-8]。我们观察羟考酮能否有效抑制妇科腔镜手术病人全麻术后拔管时的呛咳反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。选取自2018年7月至2019年8月在南京医科大学第一附属医院择期气管插管全麻下妇科腔镜手术的病人120例,美国麻醉医师学会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级I~II级,年龄范围为18~65岁,按计算机生成随机数字量表分为羟考酮组(0.1 mg/kg)和对照组(等量0.9%氯化钠溶液),每组60例。排除标准:体质量指数(BMI) > 30 kg/m²;既往有哮喘、慢性咳嗽、慢性支气管炎病史;正在使用血管紧张素转换酶抑制剂;1周内无上呼吸道感染史等。

1.2 麻醉方法 病人入手术室后开放静脉通路。常规监测心电图(ECG)、有创桡动脉压(IBP)、脉搏氧饱和度(SpO₂)、呼气末CO₂(P_{ET}CO₂)以及脑电双频指数(BIS)。麻醉诱导采用丙泊酚2 mg/kg、咪达唑仑0.05 mg/kg、芬太尼2 μg/kg、顺式阿曲库铵1.5 mg/kg、瑞芬太尼1 μg/kg,3 min后插入7.0号加强型气管导管。术中维持采用静吸复合麻醉,分别为七氟醚1.5%~2.5%吸入,丙泊酚0.05 mg·kg⁻¹·min⁻¹、瑞芬太尼0.1 μg·kg⁻¹·min⁻¹、顺式阿曲库铵1.5 μg·kg⁻¹·min⁻¹静脉泵注。BIS值控制在40~60。调整呼吸参数,使P_{ET}CO₂维持在35~45 mmHg。两组病人分别于手术结束前10 min静脉注射羟考酮0.1 mg/kg或等量0.9%氯化钠溶液。手术结束后送至麻醉恢复室,采用新斯的明0.04 mg/kg、阿托品0.02 mg/kg拮抗残余肌松作用。吸净口腔内分泌物,气管内不予吸痰操作。病人恢复意识(按指令睁眼、能够应答以及自主呼吸潮气量足够)后拔除气管导管。

1.3 观察指标 记录入恢复室时(T₁)、拔管时(T₂)以及拔管后3 min(T₃)的血流动力学变化,包括心率(HR)、平均动脉压(MAP)和SpO₂。均记录拔管时间(从入恢复室到拔除气管导管的时间)。记录病人清醒至拔管后3 min内气道反射包括咳嗽、屏气、喉痉挛,咳嗽的严重程度分为3级(轻度0~2次;中度3~5次;重度>5次)。屏气定义为>20 s无呼吸动作且SpO₂下降超过基础值5%。分别在5 min和30 min采用视觉模拟评分法(VAS)测定病人的疼痛程度,当VAS评分>5分时静脉注射氟比洛芬酯50 mg。记录拔管后至出麻醉后恢复室(PACU)以前需追加镇痛药例数以及不良反应如恶心呕吐、眩晕、低血压、呼吸抑制等。记录病人拔管后30 min改良Aldrete评分。

1.4 统计学方法 采用SPSS19.0统计软件进行分析,计数资料以例数表示,采用χ²检验比较;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立t检验比较。P < 0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病人的一般情况比较 两组病人的年龄、BMI、是否吸烟及手术时间比较差异无统计学意义,见表1。

表1 气管插管静吸复合麻醉下妇科腔镜手术120例一般资料比较

组别	例数	年龄/岁(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟/例	手术时间/(min, $\bar{x} \pm s$)	拔管时间/(min, $\bar{x} \pm s$)
对照组	60	46.5±18.3	23.1±6.6	4	85.1±28.9	17.5±14.1
羟考酮组	60	45.1±19.8	22.5±5.8	3	80.2±32.6	16.7±12.3
t(χ ²)值		0.402	0.529	(0.152)	0.871	0.331
P值		0.688	0.598	0.697	0.385	0.741

2.2 两组病人咳嗽发生率、拔管时间、拔管后屏气及喉痉挛的发生率比较 羟考酮组与对照组相比,在拔管期间咳嗽的发生率明显降低且羟考酮组病人重度咳嗽的发生率更低(P < 0.05);两组病人拔管时间、屏气及喉痉挛发生率未见差异,见表2。

表2 气管插管静吸复合麻醉下妇科腔镜手术120例拔管期间不良反应情况/例

组别	例数	咳嗽	咳嗽严重程度分级			屏气	喉痉挛
			轻度	中度	重度		
对照组	60	46	21	14	11	2	0
羟考酮组	60	31	18	11	2	3	0
χ ² 值		8.155	1.496	0.215	4.024	0.209	0.000
P值		0.004	0.221	0.643	0.045	0.648	1.000

2.3 两组病人拔管后5 min、30 min时VAS评分、需追加镇痛药的例数、拔管后30 min改良Aldrete

表3 气管插管静吸复合麻醉下妇科腹腔镜手术120例拔管后的VAS评分、改良 Aldrete 评分及不良反应

组别	例数	拔管后 5minVAS 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	拔管后3 0 minVAS 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	需追加 镇痛药/ 例	眩晕/ 例	恶心 呕吐/ 例	呼吸 抑制/ 例	拔管后30 min改良 Aldrete 评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)
对照组	60	4.2±1.3	4.1±2.2	7	4	16	3	9.6±0.3
羟考酮组	60	2.1±1.2	1.9±1.1	0	3	19	2	9.5±0.5
$t(\chi^2)$ 值		9.194	6.928	(7.434)	(0.152)	(0.363)	(0.209)	1.328
P 值		0.003	0.007	0.006	0.697	0.547	0.648	0.187

评分以及术后不良反应的情况比较 羟考酮组术后5 min、30 min时VAS评分均明显低于对照组($P < 0.05$);需要追加镇痛药的例数明显少于对照组($P < 0.05$);两组病人拔管后30 min改良 Aldrete 评分以及术后恶心呕吐、眩晕、呼吸抑制未见明显差异,见表3。

2.4 病人在不同时间点血流动力学变化情况 两组病人血流动力学变化在各时间点未见明显差异,见表4。

表4 气管插管静吸复合麻醉下妇科腹腔镜手术120例 T₁、T₂、T₃时间点的血流动力学变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	HR/(次/分)	MAP/mmHg	SpO ₂ /%
对照组	60			
T ₁		85.5±30.3	93.5±30.3	99.7±0.3
T ₂		106.2±29.9	112.0±32.1	99.4±0.4
T ₃		100.5±31.7	95.2±19.3	98.1±1.3
羟考酮组	60			
T ₁		82.6±22.3	91.2±25.3	99.4±0.5
T ₂		98.6±38.3	108.0±27.3	99.5±0.5
T ₃		95.1±26.3	104.5±16.7	98.2±1.6
时间 t, P 值				
T ₁		0.597, 0.552	0.451, 0.653	3.985, 0.072
T ₂		1.212, 0.228	0.735, 0.464	1.210, 0.229
T ₃		1.012, 0.312	2.823, 0.086	0.376, 0.708

注:1.HR为心率,MAP为平均动脉压,T₁为入恢复室时,T₂为拔管时,T₃为拔管后3 min。

2. t 值和 P 值为两组病人的指标在相同时间点的组间比较,组内前后未做比较,因为组内变化受插管因素影响更大,比较无意义,故未做比较。

3 讨论

呛咳是气管拔管时最常见的气道反应,这可能是由于化学或机械刺激引起迷走神经激活而引起^[9]。以往研究发现静脉推注羟考酮可明显抑制麻醉诱导时芬太尼诱发呛咳,推测其可能是直接作用于延髓的咳嗽中枢而起镇咳作用^[8]。但预先注射羟考酮对术后拔管时的呛咳是否有抑制作用目前临床上尚无报道。有研究显示,阿片类药物可以通过与脑干中的 μ 和 κ 受体结合产生抑制呛咳反射的作

用^[10]。我们研究发现手术结束前10 min静脉注射羟考酮0.1 mg/kg能将拔管时呛咳的发生率从77%降低到52%。两组病人术后呛咳的发生率低于以往研究,这可能与我们的研究对象均为女性病人有关。Lee等^[2]研究认为呛咳的发生率与性别有关。女性的 μ 型阿片受体有较高的可用性,阿片类药物能够更好地与其结合,从而更有效的抑制呛咳反射。另外咳嗽发生率可能与病人吸烟史有关,吸烟能增加全身麻醉拔管时呛咳的发生率^[11]。我们纳入研究对象均为女性病人,吸烟率较低。据此推测,女性病人在全身麻醉拔管期间呛咳的发生率可能低于男性。

阿片类药物广泛应用于减少病人术后呛咳反应及减轻疼痛。但阿片类药物存在很多副作用例如延迟拔管、过度镇静、眩晕、恶心呕吐、呼吸抑制等^[12-14]。通过研究我们发现使用羟考酮并未增加此类副作用。

羟考酮是一种半合成的阿片受体激动剂,能同时激动 μ 受体和 κ 受体,尤其对内脏 κ 受体亲和力较高。 κ 受体可能是内脏传入神经纤维中唯一的阿片受体。因此,羟考酮较单纯的 μ 受体激动剂对内脏痛效果更加显著,且不良反应轻^[15-18]。我们研究显示羟考酮能明显降低病人拔管后5 min和30 min的VAS评分。虽然羟考酮对中枢有强效镇痛作用,但是中枢镇静的副作用在安全剂量下并不明显。我们研究发现在手术结束前10 min静脉注射羟考酮0.1 mg/kg不延长病人的拔管时间以及拔管后30 min改良 Aldrete 评分,不影响病人术后苏醒质量,可能是羟考酮对中枢与外周阿片受体的不同亲和力有关。许多研究已经证实了芬太尼或羟考酮能够明显减少病人术后疼痛,然而芬太尼亦可引起病人咳嗽,对病人不利^[3-4]。此外,在拔管期间两组病人在不同时间点的血流动力学变化未见差异。以往研究发现芬太尼1 μ g/kg或羟考酮0.08 mg/kg并不能减弱拔管时的血压心率升高,与我们的实验结论一致。

我们的研究发现,手术结束前10 min静脉注射

羟考酮 0.1 mg/kg 能够明显减少妇科腹腔镜手术后拔管时的呛咳反应并且减轻术后早期疼痛,而且不增加副作用。但是我们的实验有一定的局限性,我们只比较了羟考酮的一个剂量、并未对不同剂量或不同给药时机做出进一步研究。我们的实验对象均为女性病人,性别因素在一定程度上也会影响呛咳发生率以及对疼痛的灵敏度,结论可能存在偏倚。

参考文献

- [1] BANIHASHEM N, ALIJANPOUR E, HASANNASAB B, et al. Prophylactic Effects of Lidocaine or Beclomethasone Spray on Post-Operative Sore Throat and Cough after Orotracheal Intubation [J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2015, 27(80): 179-184.
- [2] LEE JH, CHOI SH, CHOI YS, et al. Does the type of anesthetic agent affect remifentanyl effect-site concentration for preventing endotracheal tube-induced cough during anesthetic emergence? Comparison of propofol, sevoflurane, and desflurane [J]. J Clin Anesth, 2014, 26(6): 466-474.
- [3] 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.
- [4] SEDIGHINEJAD A, NADERI NABI B, HAGHIGHI M, et al. Propofol is Effective to Depress Fentanyl-Induced Cough during Induction of Anesthesia [J]. Anesth Pain Med, 2013, 2(4): 170-173.
- [5] JUNG SY, PARK HB, KIM JD. The effect of a subhypnotic dose of propofol for the prevention of coughing in adults during emergence from anesthesia with sevoflurane and remifentanyl [J]. Korean J Anesthesiol, 2014, 66(2): 120-126.
- [6] 周桃钰, 余昌伟, 陈金保. 地佐辛预注抑制舒芬太尼诱发咳嗽反射的临床观察 [J]. 安徽医药, 2014, 18(9): 1772-1773.
- [7] 黄美华, 王晖, 徐进, 等. 羟考酮与地佐辛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.
- [8] 唐作垒, 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.
- [9] ZHAO G, YIN X, LI Y, et al. Continuous postoperative infusion of remifentanyl inhibits the stress responses to tracheal extubation of patients under general anesthesia [J]. J Pain Res, 2017, 10: 933-939.
- [10] MARKS S, ROSIELLE DA. Opioids for cough #199 [J]. J Palliat Med, 2010, 13(6): 769-770.
- [11] AWJI EG, CHAND H, BRUSE S, et al. Wood smoke enhances cigarette smoke-induced inflammation by inducing the aryl hydrocarbon receptor repressor in airway epithelial cells [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 52(3): 377-386.
- [12] AKSU R, AKIN A, BIÇER C, et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine versus fentanyl on airway reflexes and hemodynamic responses to tracheal extubation during rhinoplasty: A double-blind, randomized, controlled study [J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2009, 70(3): 209-220.
- [13] RICHARDS P, GIMBEL JS, MINKOWITZ HS, et al. Comparison of the efficacy and safety of dual-opioid treatment with morphine plus oxycodone versus oxycodone/acetaminophen for moderate to severe acute pain after total knee arthroplasty [J]. Clin Ther, 2013, 35(4): 498-511.
- [14] 杨欢, 鲍静影, 蒋苗苗, 等. 阿片受体激动剂的镇痛作用及其靶点通路研究进展 [J]. 安徽医药, 2017, 21(2): 211-215.
- [15] OLESEN AE, STAAHL C, ARENDT-NIELSEN L, et al. Different effects of morphine and oxycodone in experimentally evoked hyperalgesia: a human translational study [J]. Br J Clin Pharmacol, 2010, 70(2): 189-200.
- [16] STAAHL C, CHRISTRUP LL, ANDERSEN SD, et al. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model [J]. Pain, 2006, 123(1-2): 28-36.
- [17] CHOI EK, KWON N, PARK SJ. Comparison of the effects of oxycodone versus fentanyl on airway reflex to tracheal extubation and postoperative pain during anesthesia recovery after laparoscopic cholecystectomy: A double-blind, randomized clinical consort study [J / OL]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(13): e0156. DOI: 10.1097/MD.00000000000010156.
- [18] 杜筱玲, 施晶晶, 马燕, 等. 盐酸羟考酮在腹腔镜结直肠癌根治术后静脉自控镇痛的应用效果 [J]. 安徽医药, 2016, 20(6): 1178-1180.

(收稿日期: 2019-11-22, 修回日期: 2020-01-09)

◇ 编读往来 ◇

《安徽医药》杂志要求来稿中应规范统计结果的解释和表达

当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应描述为对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称 (如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值 (如 $t = 2.26$, $\chi^2 = 4.48$, $F = 8.89$ 等), 应尽可能给出具体 P 值 (如 $P = 0.032$); 当涉及到总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 可信区间。