

## · 药物与临床 ·

# 地佐辛、利多卡因、麻黄碱对芬太尼呛咳反应抑制作用的比较

王 志,董源洪,陈振毅(厦门大学附属第一医院麻醉科,福建 厦门 361003)

**[摘要]** 目的 评价地佐辛、利多卡因及麻黄碱抑制芬太尼呛咳反应的作用。方法 选择120例美国麻醉医师协会(ASA, American Society of Anesthesiologists)分级为I~II级择期行全麻手术的患者,随机均分为4组。I、II、III、IV组分别给予生理盐水(2 ml)、地佐辛(0.1 mg/kg)、利多卡因(1 mg/kg)、麻黄碱(5 mg),1 min后各组均由外周静脉给予芬太尼4  $\mu$ g/kg,再1 min后各组均给予咪达唑仑(0.1 mg/kg)+丙泊酚(2 mg/kg, 0.4 ml/s)+顺阿曲库铵(0.2 mg/kg)。观察呛咳的发生率和强度、诱导前后血流动力学的变化。结果 各组呛咳的发生率分别为: I组50%、II组16.7%、III组13.3%、IV组20%,与I组相比,II、III、IV组呛咳的发生率均有显著降低( $P < 0.05$ ),但3个实验组间呛咳的发生率及强度并无显著性差异。各组诱导前后血流动力学的变化一致。结论 预注射地佐辛(0.1 mg/kg)、利多卡因(1 mg/kg)或麻黄碱(5 mg)均能有效地减轻芬太尼引发的呛咳反应。

**[关键词]** 呛咳;芬太尼;地佐辛;利多卡因;麻黄碱

**[中图分类号]** R971.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)05-0463-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.021

## Comparison of the suppressive effect of dezocine, lidocaine and ephedrine on fentanyl-induced cough

WANG Zhi, DONG Yuanhong, CHEN Zhenyi (Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the suppressive effect of dezocine, lidocaine and ephedrine on fentanyl-induced cough. **Methods** A total of 120 patients ASA I-II, scheduled for elective surgery under general anesthesia, were randomly allocated into four groups ( $n=30$ , each group). Group I, II, III, IV were given saline (2 ml), dezocine (0.1 mg/kg), lidocaine (1 mg/kg) or ephedrine (5 mg), respectively. One minute later all patients were injected with 4  $\mu$ g/kg of fentanyl, after another one minute, all patients were given midazolam (0.1 mg/kg)+ propofol (2 mg/kg, 0.4 ml/s)+ cisatracurium (0.2 mg/kg). The incidence rate and severity of cough were recorded and hemodynamic parameters were also observed. **Results** The incidence rate of cough was 50%, 16.7%, 13.3% and 20% for group I, II, III and IV, respectively. Comparing to group I, the incidence rate of cough was significantly lower ( $P < 0.05$ ) in other groups, but among the three experimental groups there was no significant difference in cough incidence rate and intensity. The hemodynamic changed of each group before and after the induction was consistent. **Conclusion** A priming dose of dezocine (0.1 mg/kg), lidocaine (1 mg/kg) or ephedrine (5 mg) could effectively reduce the Fentanyl-induced cough response.

**[Key words]** fentanyl; cough; dezocine; lidocaine; ephedrine

芬太尼是麻醉诱导期常用的镇痛药,该药镇痛效果好,起效快,作用时间短,能有效降低气管插管引起的应激反应。然而,芬太尼诱发的呛咳反应<sup>[1,2]</sup>常常被报道。芬太尼引起的呛咳(fentanyl-induced cough, FIC)可导致机体内环境瞬间发生变化,引起颅内压、胸内压和腹内压升高,在大部分患者中芬太尼诱发的呛咳是短暂的和不严重的,但当患者合并气胸、脑动脉瘤、脑疝、开放性眼外伤、高反

应性气道疾病、饱胃等时,芬太尼诱发的呛咳应被有效抑制。因此,如何预防芬太尼诱发的呛咳反应,对提高麻醉质量具有重要意义。静注利多卡因已被证实能抑制气管插管、拔管时的咳嗽反射<sup>[3]</sup>,也有研究分别报道静注地佐辛<sup>[4]</sup>及麻黄碱<sup>[2]</sup>能减少芬太尼引起呛咳的发生率。本实验通过比较3种药物对芬太尼呛咳反应的抑制作用,为临床提供参考。

### 1 对象和方法

**1.1 研究对象** 选择2014年1—8月择期全麻手术患者120例,ASA I~II级,年龄18~55岁,体

**[作者简介]** 王 志,硕士,主治医师,研究方向:麻醉药物的临床应用.E-mail:wangzhi312312@sohu.com

重 45~70 kg。排除标准:哮喘病史,慢性咳嗽病史,长期吸烟史,2 周内 有上呼吸道感染史,术前 2 周使用过激素、支气管扩张剂的患者,有严重心脑血管疾病的患者。利用 SPSS 进行随机设计分组,将患者随机分为 4 组,每组 30 例。本研究经厦门大学附属第一医院医学伦理委员会审批同意,患者均签署知情同意书。

**1.2 研究方法** 所有患者均不用任何术前药,入室后于右上肢建立外周静脉通道(18 G 静脉套管针),恒速输注平衡液 500 ml/h,并行心电图、脉搏血氧饱和度、无创血压的监测。I、II、III、IV 组分别于全麻诱导前 1 min 由一名对用药不知情的麻醉医生给予生理盐水 2 ml、地佐辛 0.1 mg/kg、利多卡因 1 mg/kg、麻黄碱 5 mg,各组均由外周静脉推注芬太尼 4 μg/kg,3 s 推注完毕,观察 1 min 内呛咳的发生情况再给予后续的全麻诱导药。1 min 后给予咪达唑仑 0.1 mg/kg、丙泊酚 2 mg/kg (0.4 ml/s)、顺阿曲库铵 0.2 mg/kg。气管插管后持续泵注丙泊酚 6~8 mg/(kg·h)、瑞芬太尼 0.25~0.5 μg/(kg·min)维持麻醉深度,并间断静注顺阿曲库铵维持肌松。另一名对用药不知情的麻醉医生观察并记录芬太尼呛咳发生的强度,呛咳强度评分方法<sup>[2]</sup>:未出现呛咳(0 级),呛咳持续时间不超过 3 s(1 级),呛咳超过 3 s(2 级)。采用 Datex Ohmeda 监护仪监测并记录给药前(T<sub>0</sub>)、诱导后(T<sub>1</sub>)、插管后 1 min(T<sub>2</sub>)的平均动脉压和心率的变化。统计学处理所有数据用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结果**

见表 1,表 2 和表 3。

对照组 50% 的病人出现了呛咳,地佐辛组、利多卡因组、麻黄碱组呛咳的发生率分别为 16.7%、13.3%、20%,与对照组相比差异显著 ( $P < 0.05$ ) (表 3),但是 3 个实验组间患者的呛咳发生率并无

**表 1 4 组患者一般情况的比较**( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

组别	性别比 (男/女)	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )
对照组(I组)	17/13	39±13	22±2
地佐辛组(II组)	16/14	41±13	23±2
利多卡因组(III组)	15/15	44±11	23±2
麻黄碱组(IV组)	17/13	43±10	23±1

注:4 组患者的性别、年龄、体重指数差异无统计学意义

**表 2 4 组患者各时点平均动脉压及心率比较**( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

指标	给药前	诱导后	插管后 1 min
平均动脉压(mmHg)			
I 组	85±9	65±7	75±7
II 组	88±8	62±6	78±8
III 组	87±10	60±5	77±6
IV 组	83±9	69±7	80±9
心率(次/min)			
I 组	72±7	70±7	75±8
II 组	75±8	68±6	72±7
III 组	77±9	66±5	75±8
IV 组	76±7	75±8	80±9

注:全麻诱导前后平均动脉压和心率 4 组间变化一致,差异无统计学意义

**表 3 4 组患者呛咳发生与持续时间**( $n=30$ )

组别	未出现 (0 级)	不超过 3 s(1 级)	超过 3 s(2 级)	呛咳率 (%)
I 组	15	10	5	50
II 组	25	5*	0*	16.7*
III 组	26	4*	0*	13.3*
IV 组	24	6*	0*	20*

\*  $P < 0.05$ ,与 I 组比较

明显差异。观察期间所有患者未见心律失常、恶心、呕吐发生。

**3 讨论**

芬太尼诱发的呛咳反应常见被报道,其诱发呛咳反应的机制可能有:①芬太尼含有的枸橼酸可能触发外周组织中的初级神经元末梢释放速激肽,通过激活神经激肽 NK1 和 NK2 受体引起神经源性炎性反应,造成支气管收缩,诱发咳嗽<sup>[5-7]</sup>;②静脉注射芬太尼激活呼吸道中存在的  $\mu$ -受体,参与呛咳过程的发生并有关键介导作用;③芬太尼引起肌肉僵直使声带突然内收关闭导致呛咳<sup>[8,9]</sup>。

地佐辛是一种阿片受体激动-拮抗剂,具有 K-受体和  $\mu$ -受体部分激动作用,成瘾性小。地佐辛抑制芬太尼诱发的呛咳反应的机制可能原因有<sup>[4]</sup>:①地佐辛的  $\mu$ -受体部分激动作用不引起呛咳,因此地佐辛预先与  $\mu$ -受体结合,使芬太尼和  $\mu$ -受体结合减少;②地佐辛激动 K-受体,拮抗了芬太尼对  $\mu$ -受体的激动作用,从而减少了呛咳的发生。③地佐辛通过 C-纤维感受器对咳嗽中央门控机制的抑制阻碍了芬太尼诱发的咳嗽反应。④地佐辛通过抑制组胺的释放,拮抗和抑制咳嗽反射。另外有研究发现,气管、支气管和肺泡壁上都分布有阿片受体<sup>[10]</sup>,地佐

辛通过抑制芬太尼对这些受体的激活而减少气道平滑肌收缩,减少咳嗽的发生。卞清明等<sup>[11]</sup>也发现地佐辛能抑制芬太尼诱导的呛咳反应。本实验中地佐辛组呛咳率 16.7%,明显低于对照组。既往研究中地佐辛对芬太尼诱导的呛咳反应的影响一般在诱导前 10 min 给予地佐辛,但 Sun 等<sup>[4]</sup>在后续研究中发现,在给予芬太尼前给予地佐辛即可抑制芬太尼诱发的呛咳,因此取消了在芬太尼诱导前 10 min 才给予地佐辛的限制,本实验采用在诱导前 1 min 给药,使研究变得更加简便。有报道显示,地佐辛对芬太尼诱发的呛咳的抑制作用呈剂量依赖性,为预防呛咳,理想的剂量是 0.1 mg/kg<sup>[12]</sup>。

静注利多卡因能减少气道反应,减少插管和拔管期间的咳嗽反应<sup>[13]</sup>。本研究给予 1 mg/kg 的利多卡因,明显抑制了芬太尼诱发的呛咳反应。利多卡因抑制呛咳的机制可能与其抑制脑干功能相关,也可能与利多卡因阻断了气管内与咽喉部的外周性咳嗽受体有关<sup>[3]</sup>。麻黄碱因其具有  $\beta$  肾上腺素能受体激动作用,被认为有扩张支气管的作用。本实验证实麻黄碱 5mg 能有效抑制芬太尼诱导的呛咳反应,虽轻度升高了患者的血压心率,但并无统计学意义,其轻微的心血管刺激作用能被患者很好地耐受。

全麻诱导时芬太尼的推注时间一般 3~5 s,推注速度越快越容易诱发呛咳,本研究采用 3 s 这样相对较短的推注时间。本研究中 3 个实验组间呛咳反应发生率并无明显差别,也许更大样本的观察可以观察到 3 种药物作用的细微差别。

综上所述,提前 1 min 注射地佐辛 0.1 mg/kg、利多卡因 1 mg/kg、麻黄碱 5 mg,对芬太尼诱发的呛咳都有很好的抑制作用。

## 【参考文献】

[1] Agarwal A, Azim A, Ambesh S, *et al.* Salbutamol, beclomethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl [J]. *Can J Anesth*, 2003, 50 (3) :

297- 300 .

- [2] Lin CS, Sun WZ, Chan WH, *et al.* Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough [J]. *Can J Anaesth*, 2004, 51 (7) :654- 659 .
- [3] Pandey CK, Raza M, Ranjan R, *et al.* Intravenous lidocaine 0.5 mg · kg<sup>-1</sup> effectively suppresses fentanyl-induced cough [J]. *Can J Anaesth*, 2005, 52(2) :172- 175 .
- [4] Sun ZT, Yang CY, Zhang J, *et al.* Effect of intravenous dezocine on fentanyl-induced cough during general anesthesia induction: a double-blinded, prospective, randomized, controlled trial [J]. *J Anesth*, 2011, 25 (6) :860-863 .
- [5] Tweed WA, Dakin D. Explosive coughing after bolus fentanyl injection [J]. *Anesth Analg*, 2001, 92 (6) :1442-1443 .
- [6] Lou YP. Regulation of neuropeptide release from pulmonary capsaicin-sensitive afferents in relation to bronchoconstriction [J]. *Acta Physiol Scand*, 1993, 612, 1-88 .
- [7] Tanaka M, Maruyama K. Mechanisms of capsaicin- and citric-acid-induced cough reflexes in guinea pigs [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 99 (1) :77-82 .
- [8] Ai Q, Hu Y, Wang Y, *et al.* Pentazocine pretreatment suppresses fentanyl-induced cough [J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62 (4) :747-750 .
- [9] Hung KC. The possible mechanism of clonidine to suppress fentanyl-induced coughing [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53 (9) : 1227-1228 .
- [10] Karlsson JA, Lanner AS, Persson CG. Airway opioid receptors mediate inhibition of cough and reflex bronchoconstriction in guinea pigs [J]. *J Pharmacol Exper Therap*, 1990, 252 (2) :863 .
- [11] 卞清明, 顾连兵, 高 蓉, 等. 预先静脉注射地佐辛对芬太尼诱发咳嗽反射的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28 (8) :770 .
- [12] Xu YJ, Zhu Y, Wang SL, *et al.* Dezocine attenuates fentanyl-induced cough in a dose-dependent manner—a randomized controlled trial [J]. *Int J Clin Exper Med*, 2015, 8 (4) :6091-6096 .
- [13] EL Baissari MC, Taha SK, Siddik-Sayyid SM, *et al.* Fentanyl-induced cough—pathophysiology and prevention [J]. *Middle East J Anesthesiol*, 2014, 22(5) :449-456 .

[收稿日期] 2015-10-07 [修回日期] 2016-05-03

[本文编辑] 顾文华