

· 论著 ·

舒芬太尼对重症监护病房危重患者镇痛 / 镇静治疗的多中心随机对照临床研究

杨宏富 孙荣青 常银江 付云 李保林 秦秉玉 芦乙滨 焦宪法
张振平 孙立冬 刘小军 胡亚兰 毛峥嵘

【摘要】 目的 评价舒芬太尼在重症监护病房(ICU)重症患者中的镇痛 / 镇静效果和安全性,并与芬太尼进行比较。**方法** 采用多中心随机对照临床研究。选择 2011 年 6 月至 2012 年 1 月河南省 11 家医院 ICU 需镇痛的重症成人患者,按各医院编号和进入试验的时间顺序编号,采用信封法随机分为两组,每组 300 例。剔除持续镇痛时间 < 48 h 及镇痛期间行连续性肾脏替代治疗(CRRT)者,最终纳入的 544 例患者中舒芬太尼组 282 例,芬太尼组 262 例。用药前两组年龄、体质量、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、格拉斯哥昏迷评分(GCS)差异无统计学意义,具有可比性。镇痛目标为面部表情评分法(FPS) ≤ 2 分,若超过镇痛药限定剂量(舒芬太尼 $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,芬太尼 $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)仍不能达标,则维持镇痛限定剂量并加用咪达唑仑,满足 FPS ≤ 2 分或 Ramsay 3 分即为达标。所有病例持续镇痛时间为 48 ~ 168 h。收集相关资料,进行统计学分析。**结果** ① 与镇痛前比较,舒芬太尼镇痛后各时间点平均动脉压(MAP)明显下降($F=6.061, P<0.001$),且镇痛后各时间点 MAP 逐渐接近正常水平;FPS 评分显著降低 ($F=259.389, P<0.001$),Ramsay 评分显著升高($F=77.113, P<0.001$);而脉搏血氧饱和度(SpO_2)、呼吸频率和心率均无明显改变。② 与镇痛前比较,舒芬太尼镇痛后白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(N)、血小板计数(PLT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(Cr)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、血乳酸、血糖、C-反应蛋白(CRP)均明显下降[WBC($\times 10^9/\text{L}$): 10.8 ± 4.2 比 14.2 ± 11.5 , $F=49.879, P<0.001$; N: 0.806 ± 0.104 比 $0.815 \pm 0.128, F=5.768, P=0.017$; PLT ($\times 10^9/\text{L}$): 160.4 ± 77.0 比 $166.1 \pm 89.0, F=6.568, P=0.011$; AST(U/L): 61.3 ± 10.1 比 $90.9 \pm 26.9, F=6.706, P=0.010$; Cr($\mu\text{mol/L}$): 86.7 ± 71.8 比 $119.6 \pm 56.0, F=30.303, P<0.001$; PaCO_2 (mmHg, $1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$): 39.4 ± 7.2 比 $41.7 \pm 22.6, F=4.389, P=0.037$; 血乳酸(mmol/L): 1.9 ± 1.2 比 $2.7 \pm 2.5, F=4.883, P=0.028$; 血糖(mmol/L): 8.0 ± 5.4 比 $9.7 \pm 7.6, F=9.724, P=0.002$; CRP(mg/L): 64.8 ± 20.7 比 $114.0 \pm 55.9, F=4.883, P=0.028$],而红细胞计数(RBC)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)、尿素氮(BUN)、动脉血氧分压(PaO_2)差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。③ 舒芬太尼与 5 倍剂量芬太尼的效能对比差异无统计学意义($P>0.05$)。舒芬太尼组和芬太尼组使用镇静药物咪达唑仑的比例 [18.4%(52/282) 比 24.8%(65/262), $\chi^2=1.151, P=0.283$] 及镇痛达标率 [44.3%(125/282) 比 48.9%(128/262), $\chi^2=0.571, P=0.450$]、镇静达标率 [16.3%(46/282) 比 15.3%(40/262), $\chi^2=0.066, P=0.798$] 差异无统计学意义。④ 两组不良反应比较:舒芬太尼组低血压发生率低于芬太尼组 [3.2%(9/282) 比 6.9%(18/262), $\chi^2=3.900, P=0.048$],其他常见不良反应如呼吸抑制 / 暂停、恶心 / 呕吐和眩晕、瘙痒症、变态反应、心动过缓、代谢反应等发生率差异均无统计学意义;两组无一例发生成瘾性和骨骼肌强直。**结论** 与芬太尼比较,舒芬太尼用于 ICU 患者的镇痛效能强,生理干扰小,不良反应发生率低。

【关键词】 舒芬太尼; 芬太尼; 镇痛; 镇静; 重症患者

A multicenter randomized controlled trial of sufentanil for analgesia/sedation in patients in intensive care unit

Yang Hongfu*, Sun Rongqing, Chang Yinjiang, Fu Yun, Li Baolin, Qin Bingyu, Lu Yibin, Jiao Xianfa, Zhang Zhenping, Sun Lidong, Liu Xiaojun, Hu Yalan, Mao Zhengrong. *Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China

Corresponding author: Sun Rongqing, Email: rongqing.sun@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the sedation and analgesia power and security of sufentanil in intensive care unit (ICU), and to compare the effect with fentanyl. **Methods** A multicenter randomized controlled trial was

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.02.008 基金项目:卫生部国家临床重点专科建设项目(2011-873)

作者单位:450052 河南,郑州大学第一附属医院重症医学科(杨宏富、孙荣青);濮阳市人民医院(常银江);新乡市中心医院(付云);郑州市中心医院(李保林);河南省人民医院(秦秉玉);信阳市中心医院(芦乙滨);郑州人民医院(焦宪法);河南大学第一附属医院(张振平);解放军第一五五中心医院(孙立冬);郑州大学第二附属医院(刘小军);郑州市第七人民医院(胡亚兰);河南中医学院第一附属医院(毛峥嵘)

通信作者:孙荣青, Email: rongqing.sun@126.com

conducted. Critical adult patients in ICU from 11 hospitals in Henan Province from June 2011 to January 2012 who needed analgesia based sedation were enrolled. These patients were randomly divided into two groups with 300 cases in each group using the envelope method according to the hospital number and time sequence number of inclusion. Exclusion criteria included the time of analgesia duration < 48 hours and who were under continuous renal replacement therapy (CRRT) treatment during analgesia. 544 cases were enrolled finally, and there were 282 cases in sufentanil group and 262 in fentanyl group. Before using the drug, there was no statistically significant difference in age, body weight, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, Glasgow coma scale (GCS) between sufentanil group and fentanyl group, and were comparable. The goal of analgesia was faces pain scale (FPS) ≤ 2 . If the dosage of sufentanil and fentanyl exceeded the upper limited dose (sufentanil $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, fentanyl $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) but FPS could not meet (still >2), and maintained the upper limited doses of sufentanil and fentanyl and added midazolam, and FPS ≤ 2 or Ramsay 3 could meet the standard. The analgesia duration of all cases was 48–168 hours. Related data were collected for statistical analysis. **Results** ① Compared with the data before the analgesia, the mean arterial pressure (MAP) of sufentanil analgesia after analgesia at different time points were significantly decreased ($F=6.061$, $P<0.001$) and closed to the normal level, FPS at different time point score were decreased significantly after analgesia ($F=259.389$, $P<0.001$), and the changes in pulse oxygen saturation (SpO_2), respiratory rate and pulse were not found. ② Compared with before the analgesia, the white blood cell count (WBC), neutrophil percentage (N), platelet count (PLT), aspartate transaminase (AST), creatinine (Cr), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), blood lactic acid, blood sugar, C-reactive protein (CRP) were markedly reduced after sufentanil analgesia [WBC ($\times 10^9/\text{L}$): 10.8 ± 4.2 vs. 14.2 ± 11.5 , $F=49.879$, $P<0.001$; N: 0.806 ± 0.104 vs. 0.815 ± 0.128 , $F=5.768$, $P=0.017$; PLT ($\times 10^9/\text{L}$): 160.4 ± 77.0 vs. 166.1 ± 89.0 , $F=6.568$, $P=0.011$; AST (U/L): 61.3 ± 10.1 vs. 90.9 ± 26.9 , $F=6.706$, $P=0.010$; Cr ($\mu\text{mol/L}$): 86.7 ± 71.8 vs. 119.6 ± 56.0 , $F=30.303$, $P<0.001$; PaCO_2 (mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 39.4 ± 7.2 vs. 41.7 ± 22.6 , $F=4.389$, $P=0.037$; blood lactic acid (mmol/L): 1.9 ± 1.2 vs. 2.7 ± 2.5 , $F=4.883$, $P=0.028$; blood sugar (mmol/L): 8.0 ± 5.4 vs. 9.7 ± 7.6 , $F=9.724$, $P=0.002$; CRP (mg/L): 64.8 ± 20.7 vs. 114.0 ± 55.9 , $F=4.883$, $P=0.028$]. But there were no statistically significant differences in red blood cell count (RBC), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), thrombin time (TT), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBil), albumin (ALB), total protein (TP) blood urea nitrogen (BUN), and arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) before and after sufentanil analgesia (all $P>0.05$). ③ There was no statistically significant difference in effectiveness of sufentanil and five times dose of fentanyl ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the proportion of sedative drugs midazolam usage [18.4% (52/282) vs. 24.8% (65/262), $\chi^2=1.151$, $P=0.283$] and the rate of analgesia success [44.3% (125/282) vs. 48.9% (128/262), $\chi^2=0.571$, $P=0.450$] and analgesia success [16.3% (46/282) vs. 15.3% (40/262), $\chi^2=0.066$, $P=0.798$] between sufentanil and fentanyl group. ④ Comparison of adverse reactions: the incidence of hypotension in sufentanil group was significantly lower than that in fentanyl group [3.2% (9/282) vs. 6.9% (18/262), $\chi^2=3.900$, $P=0.048$], and other common adverse reactions, such as respiratory depression/pause, nausea/vomiting and dizziness, pruritus, allergy, slow heart beat (bradycardia) and metabolic reactions had no statistically significant difference. Addiction or tetanus of skeletal muscles was not found in both groups. **Conclusions** Compared with fentanyl, the analgesia efficacy of sufentanil is stronger. Sufentanil has less physiological interference and lower incidence of adverse reactions for ICU patients.

[Key words] Sufentanil; Fentanyl; Analgesia; Sedation; Critical patient

镇痛 / 镇静已成为重症监护病房(ICU)整体治疗的重要组成部分^[1]。舒芬太尼为强效脂溶性阿片类镇静药物,其镇痛效果非常好,且安全性高,目前已广泛用于全麻诱导、术中维持及术后镇痛^[2-5]。但 ICU 患者病情复杂危重、需镇痛时间较长、镇痛 / 镇静药物易蓄积、个体差异大^[6],对 ICU 患者使用舒芬太尼长时间镇痛的的经验仍不足。本研究主要针对舒芬太尼在 ICU 患者中镇痛 / 镇静效果和安全性进行相关研究,并与等效芬太尼进行比较,对舒芬太尼的镇痛 / 镇静效果及安全性进行综合评价。

1 资料与方法

1.1 研究对象的纳入及排除标准

1.1.1 纳入标准:年龄 ≥ 18 岁,并满足以下标准之一的住 ICU 患者:机械通气过程中人机不协调及严

重低氧血症、血流动力学不稳定、高血压等患者;术后疼痛患者;创伤后疼痛患者;急性冠脉综合征患者;急性心肌梗死(超急性期、急性期)患者;急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者;重症胰腺炎患者;其他原因需要镇痛且无禁忌的患者。

1.1.2 排除标准:年龄 < 18 岁;对阿片类药物过敏者;妊娠期或哺乳期的妇女;重症肌无力者;低血容量未纠正者;严重肝肾功不全者;14 d 内有单胺氧化酶抑制药(如咪唑啉酮、丙卡巴腓)使用史者;昏迷患者[格拉斯哥昏迷评分(GCS) < 8 分,麻醉术后患者应恢复到 GCS > 8 分后再实施镇痛]。

1.1.3 剔除标准:持续镇痛时间 < 48 h 及镇痛期间行连续性肾脏替代治疗(CRRT)的患者。

1.2 研究设计:采用多中心随机对照研究方法,于

2011 年 6 月 1 日至 2012 年 1 月 31 日在河南省 10 家三级甲等综合医院和 1 家三级心血管病专科医院的重症医学科同时进行。本研究符合医学伦理学标准,各医院的研究均得到了所在单位的批准,所有治疗方案都得到了患者或家属的知情同意。

1.3 患者的临床资料:所有满足入选标准的患者按照各医院编号和进入试验的时间顺序编号,根据信封法随机分组的指示,分为舒芬太尼组和芬太尼组,每组 300 例。实验过程中,56 例患者因各种原因被剔除,最终入选符合试验标准的病例 544 例,其中舒芬太尼组 282 例,芬太尼组 262 例。用药前对两组受试对象基本情况进行比较显示(表 1):两组患者性别构成均衡,年龄、体质量、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、GCS 评分比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

表 1 河南省 11 家医院重症监护病房不同给药方案
两组危重患者用药前基本情况比较

组别	例数		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	GCS (分, $\bar{x} \pm s$)
	男性	女性				
舒芬太尼组	282	186	96	53.6 ± 19.4	66.6 ± 10.4	23.1 ± 8.7
芬太尼组	262	173	89	54.6 ± 20.0	65.3 ± 11.5	22.9 ± 7.5
χ^2/t 值	<0.001		0.609	1.356	0.247	0.566
P 值	0.986		0.542	0.676	0.805	0.571

注:APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, GCS 为格拉斯哥昏迷评分

1.4 试验方案

1.4.1 设计镇痛计划:镇痛目标为面部表情评分法(FPS) ≤ 2 分。当镇痛药用量达限定剂量(舒芬太尼为 $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 芬太尼为 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$), 而 FPS 仍不能达标时,维持镇痛限定剂量并加用咪达唑仑,启用 FPS 及 Ramsay 评分双目标之一限定(即 FPS ≤ 2 分或 Ramsay 3 分,满足一项即达标,可滴定咪达唑仑)。镇痛/镇静时间限定为 48 ~ 168 h。

1.4.2 给药方法

1.4.2.1 舒芬太尼组:先给舒芬太尼(2 mg/L)的负荷剂量,缓慢静脉注射(静注)舒芬太尼(1 mL/min)至 FPS ≤ 2 分,然后改维持剂量,根据 FPS ≤ 2 分调节泵速;当泵速为 $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、而 FPS 仍不能 ≤ 2 分,则维持镇痛限定泵速($0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)并加用咪达唑仑,启用 FPS 及 Ramsay 评分双目标(即 FPS ≤ 2 分或 Ramsay 3 分)之一滴定咪达唑仑(60 mg/L)。

1.4.2.2 芬太尼组:先给芬太尼(10 mg/L)的负荷剂量,缓慢静注芬太尼(1 mL/min)至 FPS ≤ 2 分,然后改维持剂量,根据 FPS ≤ 2 分调节泵速;当泵速为

$2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、而 FPS 仍不能 ≤ 2 分,维持镇痛限定泵速($2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)并加用咪达唑仑,启用 FPS 及 Ramsay 评分双目标(即 FPS ≤ 2 分或 Ramsay 3 分)之一滴定咪达唑仑。

1.5 监测指标:记录患者用药前后的生命体征[心率、血压、脉搏血氧饱和度(SpO_2)、呼吸频率],器官功能指标检查[血常规、凝血功能、肝功能、血糖、C-反应蛋白(CRP)等],镇痛/镇静评分;镇痛药物应用时间、用法及总量;观察各种不良反应(如呼吸抑制/暂停、成瘾性、骨骼肌强直、肌痉挛、低血压、心动过缓、恶心、呕吐和眩晕等)。

1.6 统计学方法:使用 SPSS 16.0 统计软件处理数据。所有连续变量先进行正态性检验,符合正态分布的计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示。两组用药前年龄、体质量、APACHE II 评分、GCS 评分的比较采用两独立样本 t 检验;用药前后各时间点平均动脉压(MAP)、 SpO_2 、呼吸频率、心率的比较采用重复测量数据的方差分析;采用两独立样本秩和检验比较两组用药总量的差异;采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验或确切概率法进行计数资料的比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 舒芬太尼镇痛前后生命体征变化(图 1):舒芬太尼镇痛后各时间点 MAP 均较镇痛前明显下降($F=6.061, P<0.001$),而镇痛前后心率($F=0.568, P=0.452$)、 SpO_2 ($F=3.236, P=0.069$)、呼吸频率($F=0.826, P=0.364$)均无明显改变。

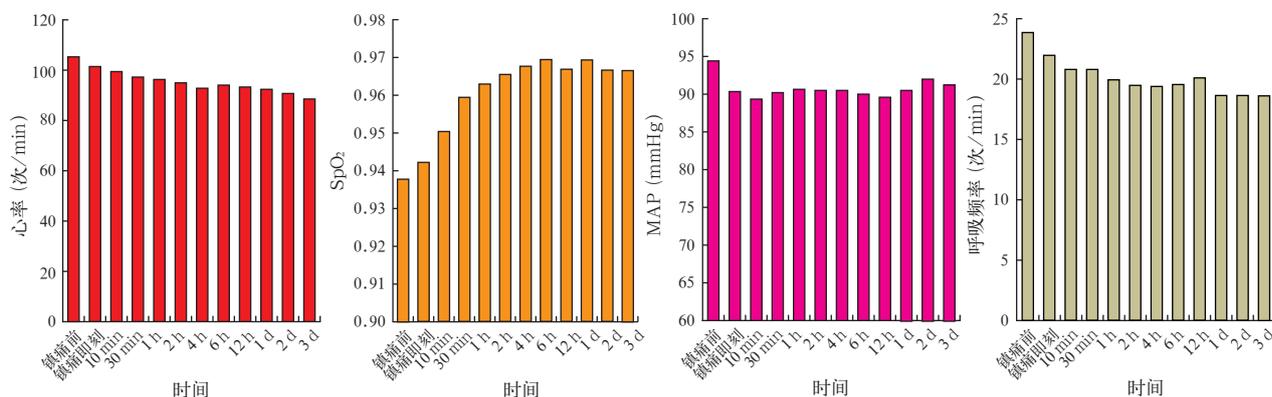
2.2 舒芬太尼镇痛前后 FPS、Ramsay 评分变化(图 2):舒芬太尼镇痛后各时间点 FPS 评分均较镇痛前明显下降($F=259.389, P<0.001$);Ramsay 评分均较镇痛前明显升高($F=77.113, P<0.001$)。

2.3 舒芬太尼镇痛前后器官功能指标变化(表 2)

2.3.1 血常规:舒芬太尼镇痛后白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(N)、血小板计数(PLT)较镇痛前明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而红细胞计数(RBC)则无明显变化($P>0.05$)。

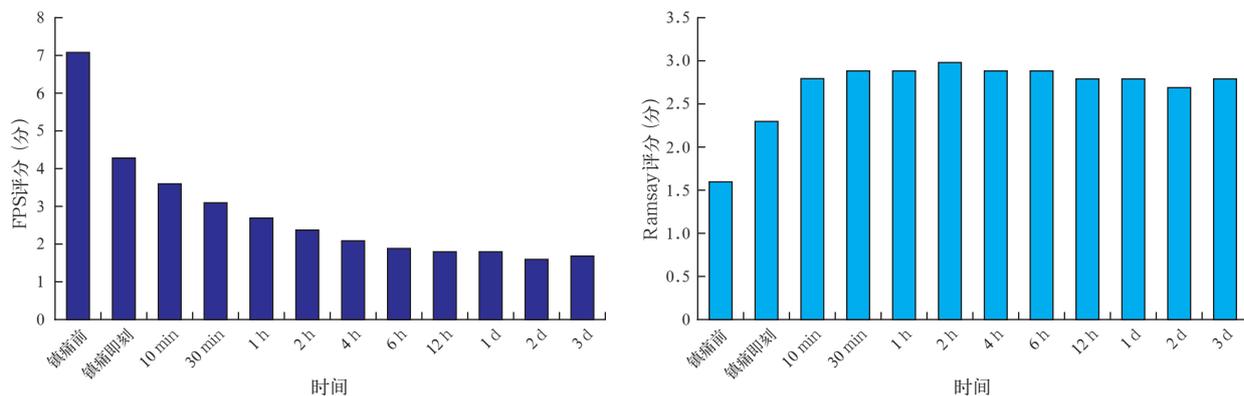
2.3.2 凝血功能:舒芬太尼镇痛前后凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3.3 肝功能:舒芬太尼镇痛后天冬氨酸转氨酶(AST)较镇痛前明显下降($P<0.05$),而丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、总蛋白



注:SpO₂为脉搏血氧饱和度,MAP为平均动脉压;1 mmHg=0.133 kPa

图1 河南省11家医院282例重症监护病房危重患者舒芬太尼镇痛前后各时间点生命体征的变化



注:FPS为面部表情评分

图2 河南省11家医院重症监护病房危重患者舒芬太尼镇痛前后各时间点FPS、Ramsay评分变化

表2 河南省11家医院282例重症监护病房危重患者舒芬太尼镇痛前后各器官功能检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	N	PLT ($\times 10^9/L$)	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	TT (s)	ALT (U/L)	AST (U/L)
镇痛前	282	14.2 ± 11.5	5.0 ± 2.4	0.815 ± 0.128	166.1 ± 89.0	15.4 ± 9.1	43.2 ± 26.6	8.5 ± 3.8	19.2 ± 14.6	77.9 ± 24.4	90.9 ± 26.9
镇痛后	282	10.8 ± 4.2	4.5 ± 2.1	0.806 ± 0.104	160.4 ± 77.0	14.4 ± 6.5	36.0 ± 12.5	11.7 ± 8.0	17.7 ± 8.1	61.2 ± 10.7	61.3 ± 10.1
F值		49.879	2.233	5.768	6.568	0.373	2.890	0.257	2.549	1.716	6.706
P值		<0.001	2.233	0.017	0.011	0.542	0.090	0.612	0.111	0.191	0.010

时间	例数	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)	TP (g/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	血乳酸 (mmol/L)	血糖 (mmol/L)	CRP (mg/L)
镇痛前	282	23.6 ± 17.2	34.4 ± 26.0	57.2 ± 25.7	119.6 ± 56.0	9.7 ± 3.6	41.7 ± 22.6	89.4 ± 44.5	2.7 ± 2.5	9.7 ± 7.6	114.0 ± 55.9
镇痛后	282	23.1 ± 10.4	34.1 ± 18.2	58.5 ± 30.7	86.7 ± 71.8	10.2 ± 4.8	39.4 ± 7.2	91.5 ± 28.4	1.9 ± 1.2	8.0 ± 5.4	64.8 ± 20.7
F值		0.012	0.014	0.939	30.303	0.914	4.389	0.164	4.883	9.724	4.883
P值		0.912	0.904	0.333	<0.001	0.340	0.037	0.685	0.028	0.002	0.028

注:WBC为白细胞计数,RBC为红细胞计数,N为中性粒细胞比例,PLT为血小板计数,PT为凝血酶原时间,APTT为活化部分凝血活酶时间,FIB为纤维蛋白原,TT为凝血酶时间,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,TBil为总胆红素,ALB为白蛋白,TP为总蛋白,Cr为肌酐,BUN为尿素氮,PaCO₂为动脉血二氧化碳分压,PaO₂为动脉血氧分压,CRP为C-反应蛋白;1 mmHg=0.133 kPa

(TP)则无明显变化(均 $P>0.05$)。

2.3.4 肾功能:舒芬太尼镇痛后肌酐(Cr)较镇痛前明显下降($P<0.01$),而尿素氮(BUN)则无明显变化($P>0.05$)。

2.3.5 血气分析:舒芬太尼镇痛后动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、血乳酸、血糖均较镇痛前明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而动脉血氧分压(PaO₂)则无

明显变化($P>0.05$)。

2.3.6 炎症反应指标:舒芬太尼镇痛后CRP水平较镇痛前明显下降($P<0.05$)。

2.4 舒芬太尼与芬太尼镇痛效果的比较

2.4.1 镇痛药总量及合用咪达唑仑的比例(表3):舒芬太尼组镇痛用药总量明显少于芬太尼组($Z=13.326, P<0.001$);按照舒芬太尼与芬太尼5倍等

效剂量对比差异无统计学意义($P>0.05$)。两组合用镇静药物咪达唑仑的比例比较差异无统计学意义($\chi^2=1.151, P=0.283$)。

表 3 河南省 11 家医院重症监护病房不同给药方案两组危重患者镇痛 / 镇静用药总量及合用咪达唑仑比例比较

组别	例数	用药总量[M(Q ₁ , Q ₂)]	合用咪达唑仑[(%) (例)]
舒芬太尼组	282	520(300, 812)	18.4(52)
芬太尼组	262	2 585(1 390, 3 986)	24.8(65)
检验值		Z=13.326	$\chi^2=1.151$
P 值		<0.001	0.283

2.4.2 镇痛 / 镇静达标率: 给药后 3 d, 舒芬太尼组镇痛达标率为 44.3%(125/282), 芬太尼组为 48.9%(128/262), 两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.571, P=0.450$)。舒芬太尼组镇静达标率为 16.3%(46/282), 芬太尼组为 15.3%(40/262), 两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.066, P=0.798$)。

2.5 不良反应发生率(表 4): 舒芬太尼组不良反应发生率为 12.1%(34/282), 芬太尼组为 14.9%(39/262), 两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.938, P=0.333$)。两组除低血压发生率差异有统计学意义($P=0.048$)外, 其他常见不良反应如呼吸抑制 / 暂停、成瘾性、骨骼肌强直、恶心 / 呕吐和眩晕、瘙痒症、变态反应、心动过缓、代谢反应等的发生率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

3 讨论

ICU 患者的各种疼痛是造成其焦虑和躁动的主要原因^[7], 镇痛有利于合理适度镇静^[8-9], 可有效降低 ICU 患者焦虑、躁动和谵妄的发生率, 缩短机械通气和 ICU 住院时间, 减少患者住院的不良感受, 降低创伤后应激障碍的发生率, 节省医疗费用^[10-11]。但目前医生对镇痛 / 镇静的认识仍有不足, 往往存在镇痛不足、镇静过量等认识误区。中华医学会制定的 ICU 患者镇痛 / 镇静指南(2006)^[10]推荐: 对于合并疼痛因素的患者, 在实施镇静之前, 应首先给予镇痛治疗。2013 年的 ICU 成人患者的疼痛、躁动和谵妄的处理(IPAD)指南^[11]推荐: 应对 ICU 所有成人患者

常规监测疼痛。推荐静脉应用阿片类药物作为一线首选用药治疗非神经病理性疼痛。

芬太尼为阿片受体激动剂, 作用为吗啡的 50 ~ 100 倍, 属强效麻醉性镇痛药, 镇痛作用产生快, 但持续时间较短, 对呼吸的抑制作用弱于吗啡, 但静注过快则易抑制呼吸^[12-15]。功能性磁共振研究显示: 芬太尼发挥镇痛作用的靶位为扣带回和岛叶, 呈剂量相关性^[16]。芬太尼镇痛效应不仅受代谢酶影响, 还与其转运蛋白及靶受体有关, 芬太尼镇痛效应存在明显的个体差异^[17]。目前芬太尼广泛用于麻醉前、中、后的镇痛与镇静, 也用于 ICU 的镇痛治疗。芬太尼除镇痛作用外, 还有降低心率、抑制呼吸、减少平滑肌蠕动等作用, 且存在成瘾性可能。

舒芬太尼为芬太尼 N2-4 噻吩基衍生物, 脂溶性强, 与人血浆蛋白结合率为 92.5%, 是一种新型强效阿片类镇痛药, 同时也是一种特异性 μ 阿片受体激动剂, 对 μ 受体的亲和力比芬太尼强 7 ~ 10 倍, 镇痛效果为芬太尼的 5 ~ 10 倍^[2], 而且有良好的血流动力学稳定性, 可同时保证足够的心肌氧供应^[18]。舒芬太尼在微粒体通过 N- 脱基、O- 去甲基和羟化 3 种途径氧化代谢, 代谢物去甲舒芬太尼仍有舒芬太尼 10% 的活性。而舒芬太尼血浆半衰期为 0.72 ~ 1.20 min, 再分布半衰期为 13.7 ~ 17.0 min, 清除半衰期为 140 ~ 158 min。在长时间静注舒芬太尼后, 其半衰期较芬太尼短, 同时肝脏的清除率较高, 在输注停止后, 恢复较快^[6]。

Conti 等^[19]观察到: 在长时间使用压力支持呼吸模式的患者中, 舒芬太尼以 0.2 ~ 0.3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续静注, 使镇静程度维持到 Ramsay 评分 2 ~ 3 分时, 并不影响患者的呼吸功能(潮气量、分钟通气量、呼吸频率)及循环功能(血压、心率)。研究显示: 舒芬太尼能减轻机械通气的肺损伤^[20]; 当动脉血压维持稳定时, 舒芬太尼对大脑的血流动力学不产生影响, 不增高颅内压, 可以安全应用于脑外伤患者^[7, 21]。

本研究显示: 舒芬太尼镇痛后 MAP 显著下降, 更接近正常; 镇痛前后血流动力学稳定; 而呼吸频

表 4 河南省 11 家医院重症监护病房不同给药方案两组危重患者各种不良反应发生率比较

组别	例数	不良反应发生率[(%) (例)]								
		呼吸抑制 / 暂停	成瘾	骨骼肌强直	恶心 / 呕吐和眩晕	瘙痒症	低血压	变态反应	心动过缓	代谢反应
舒芬太尼组	282	4.3(12)	0(0)	0(0)	1.4(4)	0.4(1)	3.2(9)	0 (0)	2.1(6)	0.7(2)
芬太尼组	262	5.7(15)	0(0)	0(0)	2.3(6)	0 (0)	6.9(18)	0.8(2)	1.9(5)	1.5(4)
χ^2 值		1.964			0.191		3.900		0.033	0.833
P 值		0.161			0.662	>0.999	0.048	0.231	0.856	0.361

注: 空白代表未测或无此项

率、SpO₂ 无明显改变,提示其安全性高。舒芬太尼的镇痛效能是芬太尼的 5 倍,等效镇痛剂量下两者对血压、血氧饱和度均无明显影响^[22]。镇痛不仅能减轻患者疼痛,还能降低心率及呼吸频率,降低交感神经紧张度^[23],减轻患者各种应激。研究显示:舒芬太尼对血流动力学的影响与芬太尼相似,都能使 MAP、心肌耗氧量、心率和心排血量(CI)降低,但在应用大剂量舒芬太尼时,可能出现心率减慢,CI 和 MAP 降低^[24];舒芬太尼也可引起呼吸肌的抑制作用,对呼吸的抑制呈剂量依赖性,镇痛剂量下的舒芬太尼无明显的呼吸抑制^[25];而且舒芬太尼对呼吸的抑制作用较芬太尼小。

本研究显示:等效剂量下的舒芬太尼组和芬太尼组 FPS 评分差异无统计学意义。舒芬太尼组的用药总量低于芬太尼组,但按照舒芬太尼与芬太尼镇痛等效剂量 5:1 调整后,用药总量差异无统计学意义,与文献报道结果^[13]一致。应用镇痛药后第 3 天,舒芬太尼与芬太尼的镇痛达标率差异无统计学意义。舒芬太尼组与芬太尼组合用咪达唑仑的比例差异亦无统计学意义。Chaveron 等^[26]的研究显示:舒芬太尼对于 ICU 需要气管插管及机械通气的患者前 5 d 有效镇痛剂量为 0.15 μg/kg,5 d 后约 40% 的患者需要增加使用剂量。舒芬太尼与阿片受体的结合具有饱和性、可逆性和特异性。

本研究显示:舒芬太尼镇痛/镇静前后对凝血功能无影响;镇痛/镇静后 AST、Cr、PaCO₂、血乳酸及血糖均较镇痛/镇静前改善;WBC 及中性粒细胞比例较镇痛/镇静前下降,接近正常水平;CRP 明显降低,提示舒芬太尼镇痛可抑制炎症反应。

本研究显示:舒芬太尼组低血压的发生率低于芬太尼组,常见不良反应如呼吸抑制/暂停、恶心/呕吐和眩晕、瘙痒症、变态反应、心动过缓、代谢反应等的发生率差异无统计学意义,本研究无一例发生成瘾性,也无骨骼肌强直,与以往研究结果^[27-30]一致。说明舒芬太尼的不良反应发生率低于芬太尼,镇痛前后的血流动力学稳定。

综上所述,舒芬太尼用于重症患者具有良好的镇痛和一定的镇静作用;舒芬太尼镇痛效果是芬太尼 5 倍。镇痛/镇静有交互协同作用。镇痛/镇静可减轻炎症反应;稳定循环,降低代谢。等效镇痛剂量下,舒芬太尼对重症患者的呼吸频率、脉搏抑制作用小于芬太尼;舒芬太尼对重症患者血流动力学的影响小于芬太尼。试验设计的舒芬太尼和芬太尼的配药浓度、用药剂量、方法安全性好。对肝肾功能、凝血

功能无影响,不良反应发生率低,无蓄积、成瘾性、骨骼肌强直等严重不良反应发生。本研究采用 FPS、Ramsay 评分评价各时间点的镇痛效果,也可采用脑电双频指数(BIS)持续评价镇痛效果^[31]。鉴于目前的舒芬太尼与芬太尼剂量达到重症患者的镇痛/镇静评分目标率低于 50%,有增加剂量和改进方法的空间,需进一步研究。

志谢 感谢参加本项研究的以下单位和个人对本研究的大力支持和帮助:郑州大学(公共卫生学院 施学忠),郑州大学第一附属医院(冯敏);濮阳市人民医院(王新存);新乡市中心医院(郭世勋);郑州市中心医院(马冬璞);河南省人民医院(邵焕璋);信阳市中心医院(余旭);郑州人民医院(牛杏果);河南大学第一附属医院(李勇);解放军第一五五中心医院(赵子瑜);郑州大学第二附属医院(楚紫栋);郑州市第七人民医院(胡亚兰);河南省中医院第一附属医院(冯博)

参考文献

- [1] 马朋林,刘京涛.“无镇静”:梦想还是梦魇? [J]. 中国危重病急救医学,2012,24(5):257-259.
- [2] 刘鲲鹏,廖旭,薛富善.舒芬太尼的药理学和临床应用[J]. 中国医药导刊,2005,7(6):454-457.
- [3] 吴洁.舒芬太尼在心脏手术麻醉中应用的研究进展[J]. 医学综述,2013,19(8):1469-1472.
- [4] 朱云峰,彭丽,幸吉娟,等.三种剂量舒芬太尼用于患儿腹腔镜手术的麻醉效果[J]. 临床麻醉学杂志,2012,28(9):878-881.
- [5] 李金凤,高昭,王建民,等.不同剂量舒芬太尼对大鼠麻醉及恢复的影响[J]. 南京理工大学学报(自然科学版),2013,37(3):453-456.
- [6] 徐露,李元海.舒芬太尼的药理作用和临床应用研究进展[J]. 安徽医药,2011,15(3):375-377.
- [7] 马朋林,王宇,席修明,等.重症加强治疗病房清醒患者不良住院经历调查分析 [J]. 中国危重病急救医学,2008,20(9):553-557.
- [8] 李宁江,袁春晖,高恩付,等.盐酸丙泊他莫对重症监护病房危重患者镇痛效果及身体依赖性的观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志,2011,18(2):113-115.
- [9] 李健球,熊旭明,陈兴旺,等.右美托咪定在急性呼吸窘迫综合征机械通气患者中的应用 [J]. 中国中西医结合急救杂志,2012,19(2):79-82.
- [10] 中华医学会重症医学分会.中国重症加强治疗病房患者镇痛和镇静治疗指导意见(2006)[J]. 中华外科杂志,2006,44(17):1158-1166.
- [11] Barr J,Fraser GL,Puntillo K,et al. Clinical practice guidelines for the management of pain,agitation,and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. Crit Care Med,2013,41(1):263-306.
- [12] 张宏英.芬太尼及其衍生物的临床应用及研究进展[J]. 医学理论与实践,2007,20(9):1028-1030.
- [13] 潘飞鹏,龚虹,朱倩玲,等.等效小剂量芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼诱导对 BIS 的影响 [J]. 中国老年学杂志,2013,33(15):3638-3640.
- [14] 李肇端,周汾,闫雨苗,等.心脏手术患者瑞芬太尼复合麻醉与芬太尼或舒芬太尼复合麻醉效果的比较:Meta 分析 [J]. 中华麻醉学杂志,2012,32(7):860-862.
- [15] 汪文杰,鲁厚清,邵仁德,等.咪唑安定与芬太尼联合用药多发患者的血流动力学变化 [J]. 中国危重病急救医学,2012,24(11):687-688.
- [16] 林思芳,谭宏宇,权翔,等.不同剂量芬太尼对疼痛激活脑区的影响:功能性磁共振成像研究 [J]. 中华麻醉学杂志,2012,32(7):781-783.
- [17] 张卫,常琰子,阚全程,等.CYP3A4*1G 基因多态性对病人芬太

- 尼镇痛效应的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2009, 29(2): 125-128.
- [18] 熊朝晖, 陈运良, 秦素兰. 不同剂量舒芬太尼对老年患者全麻诱导期血流动力学的影响 [J]. 四川医学, 2013, 34(3): 363-365.
- [19] Conti G, Arcangeli A, Antonelli M, et al. Sedation with sufentanil in patients receiving pressure support ventilation has no effects on respiration: a pilot study [J]. Can J Anaesth, 2004, 51(5): 494-499.
- [20] 张成明, 于金玲, 张岩, 等. 舒芬太尼对家兔急性肺损伤的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(2): 108-110.
- [21] Albanèse J, Garnier F, Bourgoin A, et al. The agents used for sedation in neurointensive care unit [J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2004, 23(5): 528-534.
- [22] 闫琦, 冯艺. 等效镇痛剂量瑞芬太尼、舒芬太尼和芬太尼的镇静效应和不良反应的比较 [J]. 中华麻醉学杂志, 2012, 32(7): 853-856.
- [23] 万林骏, 黄青青, 岳锦熙, 等. 右美托咪啶与咪达唑仑用于外科重症监护病房术后机械通气患者镇静的比较研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(9): 543-546.
- [24] Ebert TJ, Ficke DJ, Arain SR, et al. Vasodilation from sufentanil in humans [J]. Anesth Analg, 2005, 101(6): 1677-1680.
- [25] 丛露, 王珊娟, 杭燕南. 芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼对呼吸功能的影响 [J]. 实用疼痛学杂志, 2007, 3(5): 379-383.
- [26] Chaveron D, Silva S, Sanchez-Verlaan P, et al. The 90% effective dose of a sufentanil bolus for the management of painful positioning in intubated patients in the ICU [J]. Eur J Anaesthesiol, 2012, 29(6): 280-285.
- [27] Bameshki AR, Zanjankhah MR, Gilani MT, et al. Intrathecal sufentanil for intraoperative and postesophagectomy pain relief [J]. South Med J, 2010, 103(3): 197-201.
- [28] Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs [J]. Anesthesiology, 1992, 76(3): 334-341.
- [29] Payen JF, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study [J]. Anesthesiology, 2007, 106(4): 687-695.
- [30] Sanatkar M, Sadeghi M, Esmaeili N, et al. The hemodynamic effects of spinal block with low dose of bupivacaine and sufentanil in patients with low myocardial ejection fraction [J]. Acta Med Iran, 2013, 51(7): 438-443.
- [31] 赵栋, 许媛, 何伟, 等. 脑电双频指数与镇静-躁动评分指导短期机械通气患者镇静治疗的随机对照研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(4): 220-223.

(收稿日期: 2013-09-30)

(本文编辑: 李银平)

· 科研新闻速递 ·

在印度阿德南地区关于新生儿脓毒症血培养菌株及其灵敏度的研究

新生儿由于免疫力低下, 易受各种病菌感染, 发生脓毒症概率更高。斯里克里希纳医院儿科研究人员对以往病例进行了研究, 总结新生儿脓毒症中常见菌群及其对抗菌药物的灵敏度和确诊为脓毒症的新生儿临床结果。研究人员采取回顾性研究, 选择 2010 年至 2013 年 4 年 276 例病例中确诊的 226 例脓毒症新生儿, 从菌群、对不同的抗菌药物灵敏度以及临床结果方面与 571 例血培养阴性的新生儿进行比较, 检测由 BacT/ALERT PF 系统来完成。结果显示: 最常见的菌株为肺炎克雷伯菌(42.4%)、凝固酶阴性葡萄球菌(11.2%)、肠杆菌属(9.4%)、大肠埃希菌(9.1%)、假单胞菌(5.4%)和不动杆菌(4.7%)。革兰阴性菌无论是在早发型、晚发型或者先天、后天新生儿脓毒症中, 大部分对常用一线抗菌药物是耐药的, 例如氨苄青霉素、庆大霉素、头孢菌素类; 广谱 β -内酰胺酶类药物对克雷伯菌、大肠杆菌耐药比例分别为 94.87% 和 92%; 耐甲氧西林葡萄球菌为 33%, 万古霉素在肠球菌中的比例为 20%; 最有效的一线抗菌药物组合为左氧氟沙星和丁胺卡那霉素、丁胺卡那霉素和哌拉西林他唑巴坦。培养阳性的新生儿(43.36%, 95% 可信区间为 37.07% ~ 49.88%) 较培养阴性的新生儿(53.06%, 95% 可信区间为 48.96% ~ 57.12%) 生存率低。因此研究人员认为, 革兰阴性菌是新生儿脓毒症的最常见原因, 并对一线抗菌药物有耐药性, 血培养阳性的新生儿较培养阴性的新生儿临床结果更差。

孟祥熙, 胡森, 编译自《Indian J Pediatr》, 2014-01-11(电子版)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24408399>

大疱摘除术可有效改善巨型肺大疱患者的肺功能

巨型肺大疱很罕见, 而我们对巨型肺大疱患者术后肺功能恢复情况更是知之甚少。为此, 美国研究人员进行了一项研究, 系统回顾分析了 1988 年 12 月至 2010 年 12 月之间接受手术治疗的巨型肺大疱病例。该研究共纳入 63 例患者, 其中男性 51 例, 女性 12 例; 中位年龄为 56(26 ~ 85) 岁; 肺大疱大小中位数为 14(9 ~ 30) cm; 45 例患者(71%) 伴有弥漫性肺气肿; 外科手术患者中 30 例(48%) 仅仅是有症状, 而 33 例(52%) 则伴有相关并发症。手术包括肺大疱摘除术 54 例, 肺叶切除术 6 例, 折叠术 2 例, 双肺叶切除 1 例。术后发生并发症 27 例(43%), 其中 2 例死亡。随访期间共有 19 例患者死亡, 44 例存活。在 43 例术前存在呼吸急促患者中, 29 例(67.4%) 术后症状得到明显改善。30 例患者(46.1%) 在术前和术后均接受了肺功能检查, 中位第 1 秒用力呼气容积(FEV1) 术前为 1.0 L, 术后为 1.4 L ($P=0.002$)。肺大疱大小 ($P=0.02$)、肺气肿 ($P=0.01$) 均与术后并发症发生率呈正相关。71% (5/7) 的无肺气肿患者术后呼吸困难得到改善, 而伴随弥漫性肺气肿的患者这一数据为 63% (21/33)。研究人员据此得出结论, 大多数有临床症状或有并发症的巨型肺大疱患者在肺大疱摘除术后其肺功能得到改善。尽管肺大疱较大以及伴有肺气肿会导致治疗相关并发症的发生率增加, 但伴有弥漫性肺气肿并不是大疱摘除术的禁忌证。

罗红敏, 胡森, 编译自《Ann Thorac Surg》, 2013-12-23(电子版)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24365212>