

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.28.013

文章编号: 1005-8982 (2018) 28-0072-05

舒芬太尼联合右美托咪定对 II 型呼吸衰竭 机械通气患者镇痛镇静效果研究 *

邓丽娟¹, 王洪州², 张艳¹, 汤秦¹, 程森中¹

(1. 四川绵阳四〇四医院 呼吸内科, 四川 绵阳 621000; 2. 四川省科学城医院 呼吸内科, 四川 绵阳 621000)

摘要: **目的** 研究舒芬太尼联合右美托咪定用于 II 型呼吸衰竭机械通气患者早期目标导向性镇痛镇静的临床方法。**方法** 选取 2015 年 7 月-2017 年 6 月四川绵阳四〇四医院 II 型呼吸衰竭患者 90 例, 采用随机数字表法分为对照组 (芬太尼联合咪达唑仑方案) 和观察组 (舒芬太尼联合右美托咪定镇痛镇静方案), 每组各 45 例。镇痛目标 CPOT ≤ 2 , 镇静目标 RASS 在 $-2 \sim 1$ 范围。比较两组患者带机时间、血压减低、呼吸抑制、谵妄发生、唤醒时间、ICU 住院时间、炎症因子水平方面的指标。**结果** 两组在达到镇静目标所需时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组在达到镇痛目标所需时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 唤醒时间方面, 观察组与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 前者更容易唤醒; 观察组机械通气时间与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组机械通气时间短于对照组; 观察组谵妄和呼吸抑制发生率低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组血压减低发生率低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者镇静 24 h 时血浆 TNF- α 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者镇静 24 h 时血浆 IL-1 水平较对照组低 ($P < 0.05$)。**结论** II 型呼吸衰竭患者施行早期目标导向镇静是可行的, 镇静效果满意, 可缩短 ICU 住院及机械通气时间, 呼吸循环影响较小, 谵妄发生较少。

关键词: 右美托咪定; 舒芬太尼镇静; II 型呼吸衰竭

中图分类号: R563.8

文献标识码: A

Effect of Sufentanil combined with Dexmedetomidine on analgesia and sedation in mechanically-ventilated patients with type II respiratory failure*

Li-juan Deng¹, Hong-zhou Wang², Yan Zhang¹, Qin Tang¹, Sen-zhong Cheng¹

(1. Department of Respiratory Medicine, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Sichuan Science City Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Sufentanil combined with Dexmedetomidine in the treatment of type II respiratory failure in the patients with mechanical ventilation. **Methods** Ninety patients with type II respiratory failure in Sichuan Mianyang 404 Hospital from July 2015 to June 2017 were randomly divided into a control group (Sufentanil combined with Midazolam routine analgesia regimen) and an observation group (Sufentanil combined with Dexmedetomidine sedation regimen), with 45 cases in each group. The analgesic goal was CPOT (Critical-care Pain Observation Tool) ≤ 2 , and the sedation target was RASS (Richmond Agitation-Sedation

收稿日期: 2018-01-03

* 基金项目: 四川省医学会重症医学专项课题 [No: 2015ZZ010 (GR)]

[通信作者] 王洪州, E-mail: 5994117@qq.com; Tel: 13990183975

Scale) ranging from -2 to 1. The two groups were compared in terms of time, blood pressure, respiratory depression, occurrence of delirium, wake-up time, ICU hospitalization time, and inflammatory factors. **Results** There was no significant difference in the time required to reach the goal of sedation between the two groups ($P > 0.05$), while the time required to reach the target of analgesia had a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). There was a significant difference in the wake-up time between the observation group and the control group ($P < 0.05$), the patients in the observation group were more likely to wake up. The mechanical ventilation time in the observation group was shorter than that in the control group ($P < 0.05$), the incidences of delirium and respiratory depression in the observation group were lower than those in the control group, the differences were significant ($P < 0.05$). The incidence of blood pressure lowering in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in plasma TNF- α level between the two groups at the 24th h of sedation ($P > 0.05$). The level of plasma IL-1 in the observation group was lower than that of the control group at the 24th h of sedation ($P < 0.05$). **Conclusions** Early goal-directed sedation is feasible in the patients with type II respiratory failure, and the sedative effect is satisfactory. It can shorten the time of ICU hospitalization and mechanical ventilation, and only has a little effect on respiration and circulation, and low occurrence of delirium.

Keywords: Dexmedetomidine; Sufentanil; sedation; type II respiratory failure

有 26% ~ 74% 的慢性阻塞性肺疾病急性加重 (exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者出现 II 型呼吸衰竭及肺性脑病时需要给予气管插管, 机械通气^[1]。大部分机械通气患者上机早期常需要适当镇静, 以减轻患者痛苦, 减少人机对抗, 但大多数镇静剂对患者呼吸、循环有影响, 且过量或长时镇静可能增加院感机会, 住院时间延长, 医疗费用增加, 病死率上升等^[2-4]。右美托咪定 (Dexmedetomidine) 为肾上腺素 α_2 受体激动药, 可使患者产生一种类似于生理睡眠的镇静状态, 无明显呼吸抑制^[5], 理论上尤其对肺功能较差的 AECOPD 患者适用, 但目前国内外对舒芬太尼联合右美托咪定用于 II 型呼吸衰竭患者研究较少^[6]。本研究拟从带机时间、血压减低、呼吸抑制、谵妄发生率、唤醒时间、ICU 住院时间、炎症因子等方面比较右美托咪定与咪达唑仑在 AECOPD 机械通气患者早期目标导向镇静的优缺点, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 7 月 -2017 年 6 月四川绵阳四 O 四医院重症医学科进行有创机械通气的 AECOPD 患者 90 例。采用随机数字表法分为对照组 (芬太尼联合咪达唑仑方案) 和观察组 (舒芬太尼联合右美托咪定镇痛镇静)。对照组 45 例, 其中, 男性 28 例, 女性 17 例; 年龄 40 ~ 69 岁, 平均 (51.54 \pm 10.54) 岁; APACHE II (11.50 \pm 3.58)。观察组 45 例, 其中, 男性 25 例, 女性 20 例; 年龄 38 ~ 70 岁, 平均 (50.36 \pm 9.55) 岁;

APACHE II (11.45 \pm 3.75)。两组在性别、年龄及病情危重程度评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。入选标准参照中华医学会呼吸病学会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[7] 和中华医学会重症医学会制定的《慢性阻塞性肺疾病急性加重患者机械通气指南》^[8]。排除标准: 排除合并气胸、肺栓塞、重症肺炎, 心率低于 50 次/min, II、III 房室传导阻滞及药物过敏者患者。本文所涉及入选病例, 分组方法及实验方案均通过四川绵阳四 O 四医院医学伦理委员会审批, 入选患者均签署知情同意书。

1.2 实验方法

两组患者在机械通气早期 12 h 内均需要镇静。采用双抗夹心法 ELISA 检测血清 TNF- α 、IL-1 含量, 试剂盒购自上海酶联生物公司。

1.2.1 观察组 镇痛: 镇静开始前予以舒芬太尼充分镇痛, 负荷剂量 5 μ g/kg, 维持剂量 5 μ g/h, 镇痛目标 CPOT (critical-care pain observation tool) 评分 \leq 2。镇静: 予以主要的镇静剂为右美托咪定 (江苏恒瑞医药公司, 国药准字 H20090248), 起始剂量为 1 μ g/(kg \cdot h), 无负荷剂量, 严禁给予负荷剂量的右美托咪定。观察患者反应, 根据镇静评分 (richmond agitation-sedation scale, RASS)^[9] 调整右美托咪定用量, 使评分维持在 -2 ~ 1 分之间。如果需要可辅之以丙泊酚镇静。尽可能使镇静剂给药达到理想的轻度镇静水平。右美托咪定输注在最小值 0 和最大值 1.5 μ g/(kg \cdot h) 范围内由治疗的临床医师制定, 由床旁护士调节, 以达到预期的镇静水平。可以补充给予最低有效剂量的丙泊酚。

1.2.2 对照组 镇痛：予以芬太尼 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 维持剂量 50 $\mu\text{g}/\text{h}$ ，CPOT ≤ 2 。镇静：缓慢静脉咪达唑仑注射液（江苏恩华药业集团有限公司，国药准字 H10980025）负荷剂量 2 ~ 3 mg，输注时间超过 10 s，观察患者反应，直至 RASS 评分维持在 -2 ~ 1 分之间，维持量为 0.05 ~ 2.00 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续静脉泵注。

1.2.3 观察指标 两组患者用药后达到 RASS 评分在 -2 ~ 1 分的时间、平均 RASS 达标时间、停药后苏醒时间、ICU 住院时间、机械通气时间、24 h 时血浆肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及白细胞介素 1 (IL-1) 水平情况。

1.2.4 观察用药期间不良反应发生情况 ①呼吸频率 >10 次/分或 $\text{SpO}_2 > 90\%$ ，记录为呼吸抑制、②所测血压下降幅度 $<$ 镇静前血压的 20%，判定为血压下降、③停药后使用 ICU 谵妄评估量表 (CAM-ICU) 进行谵妄评估， ≤ 1 分为谵妄状态。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件，计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用 t 检验，计数资料以率 (%) 表示，比较采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者镇痛镇静效果比较

观察组和对照组所有病例均达到目标镇静指数。两组达到 RASS 评分 -2~1 分时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组达到理想镇痛水平 CPOT ≤ 2 的时间与对照组比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组短于对照组。观察组停药后唤醒时间与对照组比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组短于对照组。见表 1。

2.2 两组患者机械通气时间与住院 ICU 时间比较

观察组与对照组在住 ICU 时间上差异无统计学

表 1 两组患者镇痛镇静效果比较 ($n=45$, min, $\bar{x} \pm s$)

组别	达到 RASS 评分 -2 ~ 1 分时间	达到 CPOT \leq 2 时间	唤醒时间
观察组	47.78 \pm 4.21	10.58 \pm 3.25	0.87 \pm 0.68
对照组	48.66 \pm 3.32	25.78 \pm 4.24	1.84 \pm 0.65
t 值	1.630	3.010	2.278
P 值	0.105	0.003	0.025

意义 ($P > 0.05$)，但是在机械通气时间方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组短于对照组。见表 2。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

观察组的不良反应谵妄、呼吸抑制及血压下降与对照组比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组较对照组低。见表 3。

表 2 两组患者机械通气时间与住院 ICU 时间比较 ($n=45$, d, $\bar{x} \pm s$)

组别	住 ICU 时间	机械通气时间
观察组	7.3 \pm 0.9	3.2 \pm 0.8
对照组	8.5 \pm 1.2	5.6 \pm 1.8
t 值	0.591	2.529
P 值	0.556	0.013

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 [$n=45$, 例 (%)]

组别	谵妄	呼吸抑制	血压下降
观察组	2 (5.7)	2 (5.7)	5 (14.3)
对照组	4 (11.4)	12 (34.2)	21 (60)
χ^2 值	2.191	2.387	2.478
P 值	0.031	0.019	0.015

2.4 两组患者机械通气镇静 24 h 时血浆 TNF- α 及 IL-1 水平比较

两组患者镇静 24 h 时血浆 TNF- α 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者镇静 24 h 时血浆 IL-1 水平与对照组比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组较对照组低。见表 4。

表 4 两组患者机械通气镇静 24 h 时血浆 TNF- α 及 IL-1 水平比较 ($n=45$, $\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α / ($\mu\text{mol/L}$)	IL-1 / (pg/L)
对照组	39.22 \pm 6.97	55.36 \pm 5.14
观察组	38.36 \pm 7.25	43.12 \pm 4.95
t 值	0.750	2.263
P 值	0.455	0.026

3 讨论

II 型呼吸衰竭患者机械通气目的是保证患者通气量，改善换气功能，维持生命所需的动脉血氧浓度，减少呼吸氧耗^[10]。机械通气需要在重症医学科病房中进行，而重症医学科病房中的各种噪音、灯光、随时

抢救其他患者造成的心理恐惧、约束、没有亲属的陪同缺乏安全感,对死亡的恐惧,睡眠的剥夺等因素均会造成患者处于强烈的应激状态,而气管插管是最强烈的伤害性刺激,容易引起人机对抗,影响机械通气效果,因此需要药物进行镇痛镇静。右美托咪定上世纪末被美国 FDA 批准用于呼吸机辅助通气患者的镇静治疗^[11],而我国近年才开始用于临床。该药物作为高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,起效快,半衰期短,它通过作用于中枢的蓝斑核内相应受体,能使患者处于自然睡眠状态,镇静的同时也可保持清醒^[12],还可以通过作用于脊髓内相应受体发挥镇痛作用,也无体内蓄积^[13-15],它对呼吸无抑制作用^[5,16],对血流动力学影响小^[17],具有降低气道反应性的作用^[18],能有效缓解机械通气患者的激惹状态,缩短脱机、拔管时间^[19],尤其适合慢性阻塞性肺病患者机械通气的治疗。

本研究结果显示,观察组使用舒芬太尼进行镇痛达到理想镇痛水平的时间较对照组使用芬太尼有明显缩短。这与舒芬太尼镇痛效价高于芬太尼有关,另外观察组联合使用右美托咪定具有一定的镇痛作用也有一定的关系。本研究的目的是达到 II 型呼吸衰竭机械通气患者早期目标导向性镇痛镇静,良好的镇痛是早期目标导向性镇静(以浅镇静为目标)的必要前提。对照组在 ICU 住院时间上也没有差别,但是在唤醒时间上观察组低于对照组,这可能与右美托咪定半衰期短,且能通过激动中枢神经系统 α_2 受体的脑干蓝斑,引发维持的易被刺激或言语唤醒的睡眠镇静状态有关;而在呼吸抑制方面右美托咪定镇静组也少于咪达唑仑组,咪达唑仑是通过激动 γ -氨基丁酸受体,降低呼吸中枢对二氧化碳敏感性产生呼吸抑制作用,而右美托咪定是肾上腺素 α_2 受体激动剂,不会抑制呼吸中枢。以上两个特点对 AECOPD 患者机械通气具有重要意义,如此有利于保持患者的自主呼吸,有助于适当锻炼呼吸肌,避免呼吸肌依赖,还有利于患者气道对深部痰液的廓清功能,有利于控制感染,从而减少机械通气时间。本研究中右美托咪定组在机械通气时间上少于咪达唑仑组,也证明这一论点。右美托咪定是高选择性的 α_2 受体激动剂,它对交感神经突出后的 α_2 受体无激动作用或作用甚微,从而保证交感神经对意外低血压、低血容量的应激能力。本研究也证实,右美托咪定组血压减低发生率低于咪达唑仑组,这也与国内外学者的研究相似。机械通气患者中,谵妄发生率高达 80%,谵妄可能延长 ICU 住院时

间,增加住院费用。有研究指出,右美托咪定有一定的神经保护作用,在预防和治疗谵妄方面具有潜在优势^[20-21]。同样本研究中结果显示右美托咪定组谵妄发生率低于咪达唑仑组,这可能与右美托咪定具有降低脑氧代谢、抑制氧化应激脑保护作用,降低谵妄发生有关。观察组患者镇静 24 h 时血浆 IL-1 水平较对照组低,说明采取右美托咪定早期目标导向镇静策略可以改善 II 型呼吸衰竭患者体内应激反应程度。

综上所述,舒芬太尼联合右美托咪定镇痛镇静,是可行的和有效的。与传统镇静药物咪达唑仑相比较具有唤醒时间短,机械通气时间短,谵妄、呼吸抑制、血压减低发生少等优势。

参 考 文 献:

- [1] MORAN J L, GREEN J V, HOMAN S D, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and mechanical ventilation: a reevaluation[J]. Crit Care Med, 1998, 26(1): 71-78.
- [2] SHEHABI Y, NAKAE H, HAMMOND N, et al. The effect of dexmedetomidine on agitation during weaning of mechanical ventilation in critically ill patients[J]. Anaesthesia & Intensive Care, 2010, 38(1): 82-90.
- [3] BRUSH D R, KRESS J P. Sedation and analgesia for the mechanically ventilated patient[J]. Clinics in Chest Medicine, 2012, 185(5): 486.
- [4] RIKER R R, SHEHABI Y, BOKESCH P M, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial[J]. Jama the Journal of the American Medical Association, 2009, 301(5): 489-499.
- [5] OLDHAM M, PISANI M A. Sedation in critically ill patients[J]. Critical Care Clinics, 2015, 31(3): 563-587.
- [6] LIZOTTE R J, KAPPEL J A, BARTEL B J, et al. Evaluating the effects of dexmedetomidine compared to propofol as adjunctive therapy in patients with alcohol withdrawal[J]. Clinical Pharmacology Advances & Applications, 2014, 6(default): 171-177.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志电子版, 2014, 36(2): 255-264.
- [8] 中华医学会重症医学分会. 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的机械通气指南(2007)[J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19(9): 513-518.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 重症加强治疗病房病人镇痛和镇静治疗指南(2006)[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(12): 893-901.
- [10] GURSEL G. Determinants of the length of mechanical ventilation in patients with COPD in the intensive care unit[J]. Respiration; International Review of Thoracic Diseases, 2005, 72(1): 61-67.
- [11] PASIN L, GRECO T, FELTRACCO P, et al. Correction: dexmedetomidine as a sedative agent in critically ill patients: a

- meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82913.
- [12] VENN R M, BRYANT A, HALL G M, et al. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2001, 86(5): 650-656.
- [13] NELSON L E, LU J, GUO T, et al. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects[J]. *Anesthesiology*, 2003, 98(2): 428-436.
- [14] 吴德华, 陆学芬, 吴东进, 等. 右美托咪定辅助全身麻醉在开胸肺癌根治术中的应用 [J]. *中国临床医学*, 2013, 20(4): 533-535.
- [15] 李志鹏, 柳垂亮. 右美托咪定的临床应用进展 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(19): 3254-3256.
- [16] CHEUNG C W, NG K F J, LIU J, et al. Analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in third molar surgery under local anaesthesia[J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2011, 107(3): 430-437.
- [17] MA X X, FANG X M, HOU T N. Comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol target-controlled infusion for sedation during coblation-assisted upper airway procedure[J]. *中华医学杂志 (英文版)*, 2012, 125(5): 869-873.
- [18] ABOUZGHEIB W B, LITTMAN J, PRATTER M, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine during bronchoscopy in patients with moderate to severe copd or emphysema[J]. *Chest*, 2007, 132(4): 233-236.
- [19] ARPINO P A, KALAFATAS K, THOMPSON B T. Feasibility of dexmedetomidine in facilitating extubation in the intensive care unit[J]. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, 2008, 33(1): 25-30.
- [20] MO Y, ZIMMERMANN A E. Role of dexmedetomidine for the prevention and treatment of delirium in intensive care unit patients (June)[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2013, 47(6): 869-876.
- [21] MALDONADO J R, WYSONG A, STARRE P J A V D, et al. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery[J]. *Psychosomatics*, 2009, 50(3): 206-217.

(张西倩 编辑)