

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.19.011

文章编号: 1005-8982 (2019) 19-0062-05

新进展研究·论著

以瑞芬太尼镇痛为基础的浅镇静 对脓毒症心肌病的疗效分析*

王桥生, 符晖, 彭良善, 汤石林, 罗琼, 谭一清, 黄丽萍

(南华大学附属第一医院, 湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 观察以瑞芬太尼镇痛为基础的浅镇静方案对脓毒症心肌病患者的疗效。**方法** 选取2017年6月1日—2017年12月31日南华大学附属第一医院中心ICU收治的脓毒症心肌病患者44例作为研究对象。按照不同的镇痛方案分成芬太尼组和瑞芬太尼组,且两组患者均采用以右美托咪定为基础的浅镇静。比较两组患者第1和3天血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、N末端脑钠肽(NT-proBNP)、急性生理学和慢性健康状况评估II(APACHE II)、脓毒症相关性器官功能衰竭评价(SOFA)和ICU停留时间。**结果** 入ICU第1天患者血清CRP、IL-6与cTnT呈正相关($r=0.682$ 和 0.613 , $P=0.001$ 和 0.000)。瑞芬太尼组患者血清CRP、IL-6、cTnT和NT-proBNP低于芬太尼组患者,且下降幅度更大($P<0.05$)。在入ICU第3天,瑞芬太尼组患者APACHE II评分和SOFA评分低于芬太尼组($P<0.05$);瑞芬太尼组患者和芬太尼组患者ICU停留时间分别为(5.5 ± 2.3)和(8.3 ± 4.6)d,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 以瑞芬太尼镇痛为基础的浅镇静可减轻脓毒症心肌病患者炎症反应,减轻心肌损伤,改善病情及缩短ICU停留时间。

关键词: 脓毒症; 心肌疾病; 瑞芬太尼; 浅镇静; 炎症反应

中图分类号: R631

文献标识码: A

Effect of light sedation based on remifentanyl analgesia on the septic cardiomyopathy patients*

Qiao-sheng Wang, Hui Fu, Liang-shan Peng, Shi-lin Tang, Qiong Luo, Yi-qing Tan, Li-ping Huang
(The First Affiliated Hospital of the University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of light sedation based on remifentanyl analgesia on the septic cardiomyopathy patients. **Methods** The present study was a single center retrospective cohort study. The septic cardiomyopathy patients administered into the central intensive care unit (ICU) were divided into the fentanyl group and the remifentanyl group according to different analgesic strategy. The patients in the two groups were treated with dexmedetomidine based on light sedation (RASS score from -2 to +1). The parameters in the first day and the third day after administered into ICU, including serum C reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), cardiac troponin T (cTnT), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE-II), sequential organ failure assessment (SOFA) and ICU stay time, were compared between the two groups. **Results** There was a significant positive correlation between cTnT, serum CRP and serum IL-6 in the first day after administered into ICU ($r=0.682$ and 0.613 , $P=0.001$ and 0.000 , respectively). Compared with the patients in the fentanyl group, the level of serum CRP, IL-6, cTnT and NT-proBNP significantly decreased in the remifentanyl group ($P<0.05$) and their decreasing degree were more than above ($P<0.05$). The APACHE-II scores and SOFA

收稿日期: 2019-04-27

* 基金项目: 湖南省卫生计生委科研计划课题项目 (No: B2017054); 湖南省自然科学基金 (No: 2017JJ2229)

scores in the remifentanyl group were lower than those in the fentanyl group on third day after patients administered into ICU ($P < 0.05$). The ICU stay time of the patients in the remifentanyl group and the fentanyl group is (5.5 ± 2.3) days and (8.3 ± 4.6) days ($P = 0.014$), respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusions The study shows that the light sedation based on remifentanyl analgesia can alleviate the inflammatory response and the myocardial injury, and provided significant improvement in symptom severity and shorten the ICU stay time in the septic cardiomyopathy patients.

Keywords: sepsis; cardiomyopathies; remifentanyl; light sedation; inflammation

脓毒症心肌病是脓毒症所致的急性心功能紊乱, 其发生率达 44%, 与相比未合并脓毒症心肌病患者, 其病死率增加 2 ~ 3 倍^[1]。炎症反应在脓毒症心肌病的发生、发展过程中扮演重要作用^[2-3]。镇痛镇静治疗是严重脓毒症及脓毒性休克患者治疗的重要组成部分, 具有减轻机体炎症反应、器官保护作用^[4-7]。动物研究发现瑞芬太尼具有抗炎、保护心肌、减轻肺损伤等作用^[8-9], 但其是否可减轻脓毒症心肌病患者机体炎症反应, 发挥心脏保护作用, 改善该类患者病情, 目前还未有相关研究报道。本研究通过单中心回顾性队列研究观察以瑞芬太尼镇痛为基础的浅镇静方案对脓毒症心肌病患者炎症反应、心肌损伤及病情的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选取 2017 年 6 月 1 日—2017 年 12 月 31 日南华大学附属第一医院中心 ICU 收治的脓毒症心肌病患者 44 例作为研究对象。按照不同的镇痛方案分成芬太尼组 20 例和瑞芬太尼组 24 例, 且两组患者均采用以右美托咪定为基础的浅镇静, Richmond 躁动镇静评分 (Richmond agitation sedation scale, RASS) 为 -2 ~ +1 分。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: ①符合脓毒症 3.0 诊断标准^[10]; ② 18 岁 ≤ 年龄 ≤ 80 岁; ③符合脓毒症心肌病临床特征: 心脏超声提示存在左心收缩不全 EF < 50% 和 / 或合并心室舒张功能不全; 心肌损伤, 心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) > 14.0 pg/ml; N 末端脑钠肽 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 升高符合心功能不全诊断阈值; ④镇静目标为 RASS 评分为 -2 ~ +1 分; ⑤采用芬太尼或瑞芬太尼镇痛; ⑥适合多巴酚丁胺强心治疗。排除标准: ①休克患者经复苏及使用升血管活性药后收缩压仍低于 90 mmHg 或平均动脉压较基础血压下降 40 mmHg 以上; ②除脓毒症外, 其他各种病因导致心脏收缩功能或舒张功能不全的慢性心脏疾患、急性冠状动脉综合征、急性

心肌炎、急性肺栓塞、心率低于 50 次 / min; II、III 度心脏传导阻滞; ③妊娠或哺乳期; ④重度急性呼吸窘迫综合征、重症颅脑损伤等不适合浅镇静治疗; ⑤急性重症肝炎或严重肝疾病 (Child-Pugh 分级 C 级); ⑥急性肾损伤 (III 期), 慢性肾功能不全; ⑦使用除芬太尼或瑞芬太尼外的其他镇痛药物者; ⑧采用其他强心药物者。

1.3 镇痛镇静方案

两组患者在按照 2012 年严重脓毒症和脓毒症性休克管理国际指南常规治疗及多巴酚丁胺强心治疗的基础上实施镇痛镇静。脓毒症心肌病患者分别采用芬太尼 (江苏恩华药业股份有限公司) 或瑞芬太尼 (武汉人福医药集团股份有限公司) 经静脉微量泵持续静脉泵入镇痛治疗。镇痛目标如下: 不能语言表达患者采用重症监护疼痛观察工具进行疼痛评估, 目标分值为 0 分, 清醒能用语言表达患者采用数字疼痛评估法, 目标分值为 0 分, 疼痛评估每 4 h 进行 1 次。在此基础上两组患者均采用右美托咪定 (江苏恒瑞医药有限公司) 镇静, 可联合丙泊酚 (西安力邦制药有限公司) 维持浅镇静目标, 即 RASS 评分为 -2 ~ +1 分, 即先予右美托咪定 $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的速率经静脉微量泵输注, 然后以 $0.0 \sim 0.7 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的速率维持镇静目标, 如 RASS 评分 ≥ +2 分, 以丙泊酚进行补救治疗维持镇静目标, 输注速率为 $0.5 \sim 4.0 \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。

1.4 数据收集

收集入 ICU 时患者年龄、性别、急性生理学和慢性健康状况评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE-II)、脓毒症相关性器官衰竭评价 (sequential organ failure assessment, SOFA)、感染部位、血清尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (Scr) 等。收集第 1 和 3 天患者血清 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) (西班牙 BioSystems S.A.)、白细胞介素 -6 (IL-6) (北京热景生物技术股份有限公司)、cTnT (德国罗氏诊断有限公司) 和 NT-proBNP (武汉明德生物科技有限公司) 水平情况。记录患者 ICU 停留时间。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验, 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 相关分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者的年龄、性别构成、入 ICU 第 1 天 APACHE II 评分、SOFA 评分、机械通气支持、感染源构成及肾功能比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者基线资料具有均衡可比性。见表 1。

2.2 血清炎症指标 CRP、IL-6 与 cTnT 的相关性

入 ICU 第 1 天患者血清 CRP 和 IL-6 与 cTnT 均

呈正相关 ($r = 0.682$ 和 0.613 , $P = 0.001$ 和 0.000)。

2.3 两组患者血清炎症指标、cTnT 和 NT-proBNP 比较

在入 ICU 第 1 天, 两组患者 CRP、IL-6、cTnT 及 NT-proBNP 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而在入 ICU 第 3 天, 两组患者上述指标比较, 差异有统计学意义 ($t = -2.214$ 、 -2.755 、 -2.569 和 -2.262 , $P = 0.032$ 、 0.017 、 0.036 和 0.025), 瑞芬太尼组患者血清 CRP、IL-6、cTnT 和 NT-proBNP 均低于芬太尼组 (见表 2)。入 ICU 第 3 天, 两组患者血清 CRP、IL-6、cTnT 和 NT-proBNP 下降幅度比较, 经两独立样本 t 检验, 两组差异有统计学意义 ($t = -10.811$ 、 -8.937 、 -6.790 和 -12.401 , $P = 0.005$ 、 0.017 、 0.042 和 0.000), 瑞芬太尼组患者血清上述指标下降幅度均高于芬太尼组 (见图 1)。

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 ($\bar{x} \pm s$)	机械通气 例 (%)
芬太尼组	20	12/8	69.8 \pm 8.6	17.7 \pm 5.4	10.4 \pm 4.2	11 (55.0)
瑞芬太尼组	24	9/15	69.0 \pm 11.2	18.6 \pm 6.0	10.3 \pm 3.8	14 (58.3)
t/χ^2 值		0.029	-2.981	0.508	-0.049	0.049
<i>P</i> 值		0.865	0.773	0.614	0.961	0.824

组别	感染源			严重脓毒症 例 (%)	脓毒性休克 例 (%)	BUN/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Scr/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)
	消化系统 例 (%)	泌尿系统 例 (%)	其他 例 (%)				
芬太尼组	12 (60.0)	4 (20.0)	4 (20.0)	14 (70.0)	6 (30.0)	13.2 \pm 6.8	158.4 \pm 89.9
瑞芬太尼组	16 (66.7)	3 (12.5)	5 (20.8)	14 (58.3)	10 (41.7)	12.9 \pm 6.9	144.3 \pm 84.5
t/χ^2 值		0.466		0.642		-0.143	-0.537
<i>P</i> 值		0.792		0.423		0.594	0.533

表 2 两组患者血清炎症指标、cTnT 和 NT-proBNP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP/(mg/L)		IL-6/(pg/ml)	
		第 1 天	第 3 天	第 1 天	第 3 天
芬太尼组	20	151.85 \pm 15.23	128.33 \pm 18.28 ^①	399.84 \pm 130.75	157.47 \pm 46.34 ^①
瑞芬太尼组	24	154.47 \pm 16.47	104.28 \pm 13.31 ^{①②}	394.67 \pm 122.96	108.33 \pm 55.20 ^{①②}

组别	cTnT/(pg/ml)		NT-proBNP/(pg/ml)	
	第 1 天	第 3 天	第 1 天	第 3 天
芬太尼组	79.48 \pm 21.10	52.58 \pm 13.58 ^①	4 894.49 \pm 994.91	3 630.00 \pm 845.37 ^①
瑞芬太尼组	88.81 \pm 16.55	45.76 \pm 8.36 ^{①②}	5 243.25 \pm 1126.04	2 791.59 \pm 495.00 ^{①②}

注: ①与同组第 1 天比较, $P < 0.05$; ②与芬太尼组第 3 天比较, $P < 0.05$ 。

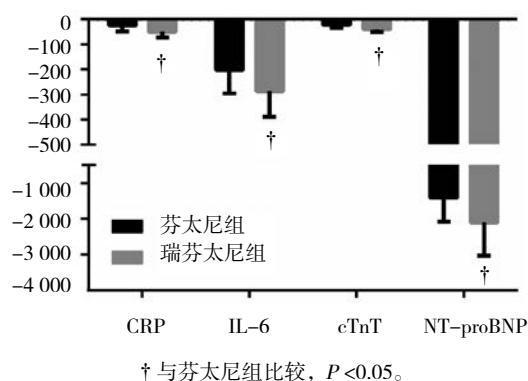


图 1 两组患者血清 CRP、IL-6、cTnT 和 NT-proBNP 变化幅度 ($\bar{x} \pm s$)

2.4 两组患者病情严重程度和 ICU 停留时间的比较

在入 ICU 第 3 天, 两组患者 APACHE II 评分和 SOFA 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 瑞芬太尼组低于芬太尼组。另外, 瑞芬太尼组和芬太尼组患者 ICU 停留时间分别为 (5.5 ± 2.3) 和 (8.3 ± 4.6) d, 经两独立样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 瑞芬太尼组患者 ICU 停留时间较芬太尼组缩短。见表 3。

表 3 两组患者第 3 天 APACHE II 评分、SOFA 评分和 ICU 停留时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	APACHE II 评分	SOFA 评分	ICU 停留时间/d
芬太尼组	20	14.7 ± 5.1	8.8 ± 2.9	8.3 ± 4.6
瑞芬太尼组	24	11.8 ± 4.2	7.1 ± 2.1	5.5 ± 2.3
t 值		-2.050	-2.214	-2.559
P 值		0.047	0.032	0.014

3 讨论

脓毒症是感染引起的失控的炎症反应导致的细胞功能障碍和器官功能不全。炎症反应也是脓毒症心肌病重要的启动和发病机制。肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 等细胞因子在脓毒症心肌病发病过程扮演重要角色。研究发现 TNF- α 和 IL-1 β 可抑制心肌细胞收缩能力, 并与剂量呈正相关^[2]。脑膜炎链球菌感染所致脓毒症患者, 升高的 IL-6 可抑制心肌收缩能力, 移除 IL-6 可消除 IL-6 所致负性肌力作用^[3]。在本研究中, 入 ICU 第 1 天, 患者血清 IL-6 及 CRP 升高, 并予 cTnT 呈正相关, 提示血清 CRP 和 IL-6 和脓毒症

心肌损伤存在相关性。本研究结果显示, 脓毒症心肌病患者在血清 cTnT 升高同时, NT-proBNP 亦升高, 提示脓毒症所致炎症反应, 一方面导致心肌损伤, 另一方面也影响心功能。有研究发现, 血浆 NT-proBNP 和 cTnT 对脓毒症心肌损伤的有较高的诊断价值, 其 ROC 曲线下面积分别为 0.708 (95% CI: 0.635, 0.778) 和 0.740 (95% CI: 0.649, 0.821)^[11]。细胞因子导致脓毒症心肌病心功能不全的机制还不是很明确, 可能参与线粒体功能紊乱、NO 增加、心肌细胞凋亡、氧化应激等因素有关^[1]。

本研究结果显示, 入 ICU 第 3 天, 两组患者血清 CRP、IL-6、cTnT 和 NT-proBNP 水平均下降, 并且瑞芬太尼组下降幅度更大。提示相比芬太尼, 瑞芬太尼降低脓毒症心肌病患者机体炎症反应、减轻心肌损伤、改善心功能的效果更好。瑞芬太尼是选择性 μ 阿片受体激动剂, 是一种高强度、超短效的镇痛药, 兼有镇静和催眠作用、抗交感活性。在发挥镇痛作用同时, 研究发现, 瑞芬太尼亦具有抗炎及器官保护作用。针对老年骨科手术患者, 相比芬太尼复合丙泊酚进行麻醉, 瑞芬太尼联合丙泊酚可降低术后 24 h 内高敏 CRP、IL-6、TNF- α 水平, 较低患者术后认知障碍发生概率^[12]。同时瑞芬太尼可降低脓毒症性急性呼吸窘迫综合征大鼠的肺泡灌洗液 IL-6、TNF- α 、IL-1 水平, 发挥肺保护作用^[5]。瑞芬太尼肺保护的抗炎机制可能与抑制 NF- κ B 信号转导通路有关^[8]。另外, 瑞芬太尼预处理可通过激活 p38 MAPK 通路, 使 p38 MAPK 磷酸化, 减轻炎症因子的产生, 对大鼠肝脏缺血再灌注损伤起保护作用^[13]。在心肌保护方面, 一项动物实验研究发现, 瑞芬太尼预先给药可减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤, 其机制与上调抗心肌细胞凋亡相关基因表达和下调促炎症相关基因表达有关^[9]。

失控的炎症反应及交感活性增加是脓毒症的重要病理生理机制, 由此可并发多器官功能不全。相比芬太尼、丙泊酚, 瑞芬太尼更具有抗炎、抗交感活性, 起到心肌保护作用, 一定程度可改善心功能。本研究发现, 相比芬太尼组患者, 以瑞芬太尼镇痛为基础的浅镇静可降低入 ICU 第 3 天患者 APACHE-II 和 SOFA 评分, ICU 停留时间缩短。提示瑞芬太尼镇痛为基础的浅镇静可改善脓毒症心肌病病情, 缩短 ICU 停留时间。

但因本研究为回顾性队列研究, 样本量偏少, 组间混杂因素难以避免, 需进一步前瞻性随机对照研究

进一步证实。

总之,笔者认为,以瑞芬太尼镇痛为基础的浅镇静可减轻脓毒症心脏病患者炎症反应,减轻心肌损伤,改善病情及缩短 ICU 停留时间。

参 考 文 献:

- [1] EHRMAN R R, SULLIVAN A N, FAVOT M J, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 112.
- [2] DUNCAN D J, YANG Z, HOPKINS P M, et al. TNF-alpha and IL-1beta increase Ca^{2+} leak from the sarcoplasmic reticulum and susceptibility to arrhythmia in rat ventricular myocytes[J]. Cell Calcium, 2010, 47(4): 378-386.
- [3] PATHAN N, HEMINGWAY C A, ALIZADEH A A, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock[J]. Lancet, 2004, 363(9404): 203-209.
- [4] 张彩玲,肖光文,肖谊民,等.右美托咪定对烧伤脓毒症患者 TNF- α , NF-KB, IL-6 及血气分析指标的影响[J].中国现代医学杂志,2017,27(30): 88-92.
- [5] 周锋,张颖.瑞芬太尼对脓毒症诱导急性呼吸窘迫综合征大鼠的保护作用研究[J].中华危重症医学杂志:电子版,2016,9(3): 145-148.
- [6] 李欣,李景辉,苏醒,等.右美托咪定对脓毒症大鼠炎症介质的影响[J].中华急诊医学杂志,2015,24(8): 834-838.
- [7] 周本昊,杜成,景亮,等.瑞芬太尼对兔内毒素性急性肺损伤时 TNF- α 及 IL-8 的影响[J].中国急救医学,2012,32(8): 696-700.
- [8] ZHANG Y, DU Z, ZHOU Q, et al. Remifentanyl attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by downregulating the NF-kappaB signaling pathway[J]. Inflammation, 2014, 37(5): 1654-1660.
- [9] 柳兆芳,韩磊,鲁卫华,等.瑞芬太尼预先给药对大鼠心肌缺血再灌注时心肌细胞凋亡相关基因和炎性相关基因表达的影响[J].中华麻醉学杂志,2009,29(8): 696-699.
- [10] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [11] 陆洁,巢娟芬.心肌损伤标记物对脓毒症心肌损伤的诊断价值[J].江苏医药,2014,40(9): 1058-1059.
- [12] 袁芬.瑞芬太尼复合丙泊酚对老年骨科手术患者炎症因子及术后认知功能的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(3): 673-675.
- [13] 赵鸽,陈正春,申新,等.瑞芬太尼预处理对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的影响及机制[J].南方医科大学学报,2011,31(12): 2016-2020.

(王荣兵 编辑)