

大剂量纳洛酮对 COPD 急性加重期 II 型呼吸衰竭的影响

叶爱菊¹, 陈赛贞², 章小敏¹, 洪冰¹ (1.浙江省三门县人民医院药剂科, 浙江 三门 317100; 2.浙江省台州市中心医院药剂科, 浙江椒江 318000)

摘要: 目的 探讨大剂量纳洛酮对慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期伴 II 型呼吸衰竭患者的疗效。方法 回顾性调查 2006 年 1 月—2009 年 6 月我院 COPD 急性加重期伴 II 型呼吸衰竭、呼吸性酸中毒患者 115 例, 按纳洛酮给药方式分为推注组、微泵组、滴注组和对照组。对照组 55 例给予常规治疗; 推注组、微泵组、滴注组共 60 例在常规治疗的基础上给予纳洛酮 1.2~2 mg, 加入 0.9%氯化钠注射液静脉推注或微泵静脉注射、静脉滴注。观察患者出院时的临床转归、辅助机械通气、血气分析、心率、呼吸频率。结果 推注组、微泵组、滴注组、对照组好转率分别为 77.78%, 90.91%, 81.82%, 90.91%, 各组差异无统计学意义($P>0.05$)。推注组需有创性机械通气率为 51.85%, 显著高于微泵组的 22.73%、滴注组的 33.33%和对照组的 27.27%($P<0.05$)。治疗 2 d 后, 各组 pH 都有升高, 二氧化碳分压(PCO_2)均有下降, 微泵组、滴注组、对照组氧分压(PO_2)稍有上升, 推注组 PO_2 稍有下降, 比较治疗前后, 除对照组 pH 有显著上升外($P<0.05$), 其他各组各指标无显著变化($P>0.05$)。心动过速、呼吸急促的此类患者使用大剂量纳洛酮后其呼吸频率和心率不能减慢甚至加快。结论 大剂量纳洛酮不能改善 COPD 急性加重期伴 II 型呼吸衰竭患者的临床转归, 静脉推注更增加其有创性机械通气的风险。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 纳洛酮; 临床转归; 有创性辅助机械通气

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)08-0776-05

作者简介: 叶爱菊, 女, 主任药师 Tel: (0576)83361559 E-mail: smyyzjs@126.com

Effects of High Dose Naloxone on the Type II Respiratory Failure of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Acute Exacerbation Time

YE Aiju¹, CHEN Saizhen², ZHANG Xiaomin¹, HONG Bing¹(1.Department of Pharmacy, People's Hospital in Sanmen County, Sanmen 317100, China; 2.Department of Pharmacy, Taizhou Central Hospital of Zhejiang Province, Jiaojiang 318000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effects of high dose naloxone on the type II respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) in acute exacerbation time. **METHODS** From Jan 2006 to Jun 2009, 115 cases of COPD accompanied with type II respiratory failure and respiratory acidosis in acute exacerbation time were retrospectively analyzed and divided into iv group, iv-vp group, ivgtt group and control group. The 55 cases in control group were given routine treatment, while the other 3 groups (60 cases in all groups) were given naloxone 1.2-2 mg added in 0.9% sodium chloride injection by intravenous push injection, minipump intravenous injection, and intravenously guttae on routine treatment, respectively. Observe the clinical turnover, mechanical ventilation, blood gas analysis, heart rate and breathing rate in the four groups before the patients discharged. **RESULTS** There was no significant difference among the four groups with improvement rate($P>0.05$), which was 77.78%, 90.91%, 81.82%, 90.91% in iv group, iv-vp group, ivgtt group and control group, respectively. Traumatic mechanical ventilation rate in iv group was 51.85%, which was significantly higher than in the iv-vp group which was 22.73%, ivgtt group 33.33%, and control group 27.27%($P<0.05$). After two days of treatment, pH in each group was significantly increased, PCO_2 was decreased, PO_2 of iv group was slightly decreased while the other three groups were slightly increased. The index (pH, PCO_2 , PO_2) of experimental groups had no obvious significance($P>0.05$) except the pH of control group ($P<0.05$). The respiratory rate and heart rate did not slow down even accelerate in the patients of type II respiratory failure of COPD accompanied tachycardia and tachypnea after using high dose naloxone. **CONCLUSION** High dose naloxone couldn't improve clinical turnover of type II respiratory failure of COPD in acute exacerbation time and high dose naloxone by intravenous push injection even increased the risk of traumatic mechanical ventilation.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease; naloxone; clinical turnover; traumatic mechanical ventilation

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)合并II型呼吸衰竭主要是由通气功能障碍所致,常可危及生命。数年前多篇文献报道纳洛酮大剂量快速静脉给药对COPD伴II型呼吸衰竭有明显的疗效^[1-3],也有报道纳洛酮不能改善COPD患者的缺氧情况^[4]。目前本病多主张及时用辅助机械呼吸治疗,但基层医院还有医师用纳洛酮治疗本病。回顾我院采用纳洛酮大剂量静脉推注(静推)、微泵静脉注射(微泵静注)、静脉滴注(静滴)治疗COPD伴II型呼吸衰竭60例,其临床转归未见明显改善,大剂量纳洛酮静推还增加气管插管机械通气的风险。

1 临床资料

1.1 一般资料

按照2007年中华医学会呼吸病学分会制定的

COPD诊断标准^[5],回顾性分析我院2006年1月—2009年6月符合诊断标准的COPD伴II型呼吸衰竭、呼吸性酸中毒115例。纳洛酮静推27例(推注组),纳洛酮微泵静注22例(微泵组),纳洛酮静滴11例(滴注组),其他未使用纳洛酮的55例作为对照组。4组患者的一般情况见表1,合并症为慢性支气管炎急性发作、支气管扩张、肺心病、心功能不全、冠心病、房颤、高血压、糖尿病、陈旧性脑梗死、肝功能损害、矽肺、肺栓塞、肾功能不全、直肠癌、肺癌,各组患者临床状况差异无统计学意义。

1.2 方法

4组患者常规给予吸氧、抗感染、解痉、平喘、祛痰、纠正水、电解质紊乱和酸碱平衡失调以及营养支持等综合治疗。在常规治疗的基础上,推注组

表1 4组患者的一般情况

Tab 1 General state of patients in the four groups

分组	总例数/ 例	性别/例		年龄/岁	血气分析			意识障碍/例		
		男	女		pH	PCO_2 /mmHg	PO_2 /mmHg	昏迷	嗜睡	烦躁
推注组	27	23	4	69.30±5.25	7.24±0.09	99.96±29.75	56.62±19.58	6	4	2
微泵组	22	17	5	71.36±8.87	7.26±0.01	87.82±18.43	62.23±13.71	3	4	4
滴注组	11	9	2	73.09±7.20	7.26±0.07	99.80±34.45	57.75±48.73	2	1	1
对照组	55	44	11	69.89±7.90	7.26±0.09	87.50±35.01	59.80±20.90	5	5	4

给予纳洛酮 1.2~2 mg 加入 0.9%氯化钠注射液(NS) 40 mL 静推(15 min 内注入)、微泵组给予纳洛酮 1.2~2 mg 加入 NS 40 mL 微泵静注(20 mL·h⁻¹ 或 0.6~1.0 mg·h⁻¹)、滴注组给予纳洛酮 1.2~2 mg 加入 NS 100~250 mL 静滴(40~60 滴·min⁻¹ 或 0.6~3.6 mg·h⁻¹), 每日 1~3 次。对照组仅给予常规治疗。4 组患者根据病情变化行无创性或有创性辅助机械通气。

1.3 疗效标准

按全国肺心病会议制定的肺心病急性加重期综合疗效判定。①显效: 呼吸困难缓解, 紫绀消失, 精神神经症状消除, 血气指标基本正常, 血液流变学指标好转; ②好转: 呼吸困难缓解, 紫绀减轻, 精神神经症状消除, 血气分析和血液流变学指标好转; ③无效: 症状及体征基本无改善或恶化。

1.4 统计学处理

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数采用 t 检验,

计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 各组患者出院时临床转归和机械通气情况

推注组、微泵组、滴注组、对照组好转率分别为 77.78%, 90.91%, 81.82%, 90.91%, 各组好转率、无效例数、死亡例数、无创性机械通气例数比较差异无统计学意义($P>0.05$); 推注组的需有创性机械通气率为 51.85%, 显著高于微泵组的 22.73%, 滴注组的 33.33%, 对照组的 27.27% ($P<0.05$), 结果见表 2。

2.2 纳洛酮对血气分析指标的影响

治疗前与治疗 2 d 后且未合并辅助机械通气患者的血气分析比较见表 3。治疗 2 d 后, 各组 pH 都有升高, PCO₂ 均有下降, 微泵组、滴注组、对照组 PO₂ 稍有上升, 推注组 PO₂ 稍有下降。比较治疗前后, 除对照组 pH 有显著上升外($P<0.05$), 其他各组各指标均无显著变化($P>0.05$)。

表 2 4 组患者临床转归和机械通气的比较

Tab 2 Comparison of clinical turnover and traumatic mechanical ventilation among four groups

分组	例数	好转率/ %(例)	无效/ 例	死亡/ 例	无创性机 械通气/ 例	无创转有 创性机械 通气/例	无创转拒绝 有创性机械 通气/例	有创性机 械通气/ 例	拒绝有创性 机械通气/ 例	需有创性机 械通气率/ %(例)
推注组	27	77.78(21)	4	2	6	3	1	8	2	51.85(14) ¹⁾
微泵组	22	90.91(20)	1	1	6	0	1	4	0	22.73(5)
滴注组	11	81.82(9)	1	1	4	0	0	2	1	33.33(3)
对照组	55	90.91(50)	5	0	12	0	1	10	4	27.27(15)

注: 与微泵组、滴注组、对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$

Note: Compared with iv-vp group, ivgtt group, control group, ¹⁾ $P<0.05$

表 3 治疗前与治疗 2 d 后未合并辅助机械通气患者的血气分析指标比较

Tab 3 Comparison of blood gas analysis indicators of unincorporated traumatic mechanical ventilation patients before treatment and two days after treatment

分组	例数	pH		PCO ₂ /mmHg		PO ₂ /mmHg	
		治疗前	治疗 2 d 后	治疗前	治疗 2 d 后	治疗前	治疗 2 d 后
推注组	16	7.27±0.67	7.30±0.08	87.88±25.65	79.44±18.49	61.19±14.98	55.25±17.61
微泵组	17	7.28±0.09	7.32±0.08	81.24±17.75	78.94±25.68	64.24±14.62	70.94±18.56
滴注组	5	7.25±0.06	7.30±0.10	95.75±12.76	82.00±12.41	65.00±7.43	66.50±13.10
对照组	32	7.26±0.09	7.32±0.07 ¹⁾	83.91±25.09	76.09±26.57	62.19±15.58	69.78±17.92

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$

Note: Compared with before treatment in control group, ¹⁾ $P<0.05$

2.3 纳洛酮对患者心率、呼吸的影响

推注组、微泵组和滴注组使用纳洛酮 1~22 d 不等, 平均每人用量分别为(14.86±23.99)mg, (11.78±17.95)mg, (14.51±12.73)mg, 各组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。纳洛酮给药后 5 h 内有

56 例心动过速、呼吸急促的此类患者其呼吸频率和心率不能减慢甚至加快, 仅 3 例微泵静注和 1 例静滴后出现呼吸、心率减慢。纳洛酮给药期间, 心率≥100 次·min⁻¹ 有 43 例, 血压改变不明显, 合并阵发性室上速或房颤且心率在 130 次·min⁻¹

以上者给予胺碘酮或毛花丙苷 C、维拉帕米等治疗, 未合用机械通气经治疗好转患者需经 4.5 h~6 d(个别长达 13 d)心率降至 80 次·min⁻¹左右, 呼吸降为 20 次·min⁻¹所需时间为 4.5 h~4 d。对照组经常规治疗好转患者多在 2.5~8 h(少数在 3 d)内心率降为 80 次·min⁻¹左右、呼吸降为 19~20 次·min⁻¹。4 组需要有创性机械通气的患者在气管插管前心率、呼吸进行性加快。

3 讨论

COPD 病理生理学改变为黏液高分泌、纤毛功能失调、气流受限、肺过度充气、气体交换异常、肺动脉高压、肺心病以及全身不良效应。随着 COPD 的进展, 外周气道阻塞、肺实质破坏、肺血管破坏及肺血管的异常等减少肺气体交换能力, 产生低氧血症, 然后再出现高碳酸血症。长期慢性缺氧可导致肺血管广泛收缩和肺动脉高血压, 常伴有血管内膜增生, 一些血管发生纤维化和闭塞, 造成肺循环的结构重组, 进而产生肺心病及右心衰竭。呼吸兴奋剂对呼吸中枢抑制为主要原因的呼吸衰竭疗效较好, 但对由支气管-肺病变、中枢反应低下或呼吸肌疲劳而引起的低通气量的 COPD 呼吸衰竭患者, 呼吸兴奋剂疗效较差, 常会加重呼吸肌的疲劳, 出现医源性碱中毒。COPD 诊治指南对 COPD 急性加重期患者给予吸氧、抗菌药物、支气管扩张剂、糖皮质激素、机械通气等措施治疗。机械通气提供生命支持, 为药物消除 COPD 加重的原因和逆转急性呼吸衰竭赢得了时间。文献[6-8]报道纳洛酮治疗 COPD 伴 II 型呼吸衰竭有效性与尼可刹米、洛贝林等呼吸兴奋剂相比较, 没有考虑机械通气对生命的支持作用。本试验增加了机械通气指标, 从而消除了机械通气所带来的有效率提高。由本组资料可知, 大剂量纳洛酮不仅不能改善临床好转率, 而且大剂量纳洛酮静脉推注还降低临床好转率, 增加有创通气的比率。

纳洛酮通过拮抗内源性阿片样物质(内啡肽、脑啡肽)的作用, 发挥兴奋中枢神经、兴奋呼吸、抑制迷走神经、升高血中去甲肾上腺素和肾上腺素的水平的作用, 使心率、呼吸增快, 血压升高, 促发心律失常、惊厥、急性心肌梗死和急性肺水肿等不良反应^[9]。随着剂量的增加, 纳洛酮能逆转吗啡所有的作用。阿片类中毒者小剂量(0.4~0.8 mg)纳洛酮静注 2 min 即可逆转阿片类的作用, 对抗呼

吸抑制等中枢抑制症状。由本组资料显示, 心率和呼吸频率过快的 COPD 患者使用纳洛酮后心率和呼吸频率不减慢甚至加快。这对有大量痰液的 COPD 急性加重期患者非常不利, 因为过快的呼吸频率增加呼吸道水分丢失, 使痰液变得黏稠而难以吸出, 导致因痰阻引发急性呼吸循环衰竭, 过快的心率易促发恶性心律失常。纳洛酮大剂量静脉注射, 使呼吸频率更快, 呼吸道水分丢失更多, 痰液变得更黏稠, 更难以咳出, 恶性心律失常的发生率也可能更高。且本类患者多合并肺心病、冠心病等并发症, 更易促发恶性心律失常。4 例死亡病例中 3 例在气管插管后吸出大量黄色脓痰, 1 例因痰阻致急性呼吸衰竭死亡, 2 例因室性心律失常、心跳骤停死亡, 1 例因感染控制不良致多脏器功能衰竭死亡。

由上可知, 纳洛酮不能改善 COPD 急性加重期伴呼吸衰竭的临床转归, 也不能改善血气分析的指标, 且大剂量纳洛酮价格不菲, 加重患者的经济负担。特别是有大量痰液、合并有肺心病、冠心病的 COPD 患者更增加了有创性机械通气和死亡的风险。痰量多的 COPD 急性加重期伴呼吸衰竭患者则不宜使用纳洛酮。

REFERENCES

- [1] WANG J E, CAI Z R, YIN W, et al. The effect of high dose naloxone on chronic respiratory failure type II [J]. Mod Diagn Treat (现代诊断与治疗), 2001, 12(5): 291-292.
- [2] SUN R, HU G P, LIU W. The effect of naloxone on chronic respiratory failure type II and pulmonary encephalopathy [J]. J Clin Med Pract (实用临床医药杂志), 2005, 9(5): 90-91.
- [3] LIANG Y F. The effect of naloxone therapy II chronic respiratory failure [J]. Nurs Pract Res (护理实践与研究), 2006, 3(8): 23-25.
- [4] KIRSCH J L, MURO J R, STANSBURY D W, et al. Effect of naloxone on maximal exercise performance and control of ventilation in COPD [J]. Chest, 1989, 96(4): 761-766.
- [5] Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group of the Chinese Respiration Disease Association. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (2007, revised edition) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis (中华结核和呼吸杂志), 2007, 30(1): 8-17.
- [6] LI N Q. The effect of 42 cases of curing chronic respiratory failure type II by naloxone [J]. Liuzhou Med (柳州医学), 2007, 20(1): 18.
- [7] YANG N, HUANG C L, LIU R S, et al. The effect of 15 cases of high dose naloxone by intravenous injection on pulmonary encephalopathy [J]. Chin J Clin Pharm (中国临床药理学杂志), 2004, 13(6): 365-366.
- [8] YE S W. The effect of naloxone on chronic respiratory failure supervened with pulmonary encephalopathy of chronic

obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Postgrad Med(中国医师进修杂志), 2006, 29(9): 53-55.

- [9] Chinese Pharmacopoeia Cominission. Instructions of China Pharmacopoeia Application: Chemical Medicines and

Biological Products(中华人民共和国药典临床用药须知: 化学药与生物制品卷) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 106-107.

收稿日期: 2010-08-02