

生 IFD 的危险因素,降低了深部真菌感染发病率。但因本研究样本数相对较少,部分结果仍待进一步验证,故目前仍在不断收集增加观察病例。

使用氟康唑预防性治疗 IFD 的再障患者与未使用的患者比较,两者在粒细胞缺少恢复时间、重症感染的发生及死亡率等方面差异有统计学意义,采用氟康唑预防性治疗 IFD 能减少致死性 IFD 的发生;T 细胞比例失衡的较快纠正,使急性再障患者获得良好的预后。同时,在观测过程中,没有发现因氟康唑用药引起的严重不良事件。2013 中国侵袭性真菌感染工作组已将其推荐为初级预防推荐的抗真菌药物。结合文献资料,笔者认为氟康唑可以作为急性再生障碍性贫血患者预防治疗 IFD 的推荐药物。

REFERENCES

- [1] LIU B, WANG G, LI S, et al. Study population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cyclosporin A in children aplastic anemia [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2013, 33(12): 950-967.
- [2] CHEN Z, DAI T Y, LIN S Y. Case report and review: hypopituitarism after the ATG treatment for the patient of severe aplastic anemia [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药), 2013, 30(5): 544-547.
- [3] SANDVEN P. Epidemiology of candidemia [J]. Rev Iberoam Micol, 2000, 17(3): 73-81.
- [4] 胡云建, 崔亚利. 粒细胞减少患者真菌感染的临床研究[J]. 中国真菌学杂志, 2006, 1(4): 223-224.
- [5] LI Y f, CHEN C, XUE H M. Nosocomial infection during immunosuppressive therapy for children with aplastic anemia [J]. Chin J Nosocomiol, 2008, 18(7): 946-948.
- [6] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版, 北京: 科学出版社, 2007: 19-24.
- [7] GI B Q, LU H M, LIU Z S, et al. Risk factors for invasive fungal infections in patients with blood diseases [J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2012, 22(22): 4998-5000.
- [8] ZHENG C C, LIU X, TANG B L, et al. Clinical study of invasive pulmonary fungal infections in acute leukemia patients [J]. Anhui Med J(安徽医学), 2011, 32(10): 1691-1695.
- [9] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者 IFI 的诊断标准与治疗原则(第三次修订)[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5): 451-454.
- [10] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第四次修订版)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(8): 704-709.
- [11] LIMPER A H, KNOX K S, SAROSI G A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 96-128.
- [12] VIGNALI D A, COLLISON L W, WORKMAN C. How regulatory T cells work [J]. Nat Rev, 2008, 8(7): 523-532.
- [13] 邵宗鸿, 袁焯. 再生障碍性贫血免疫发病机制及免疫治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(4): 252-255.
- [14] SOLOMOU E E, KEYVANFAR K, YOUNG N S. T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia [J]. Blood, 2006, 107(10): 3983-3991.
- [15] SLOAND E M, OLNES M J, WEINSTEIN B. Long-term follow-up of patients with moderate aplastic anemia and pure red cell aplasia treated with daclizumab [J]. Haematologica, 2010, 95(3): 382-387.
- [16] MAURY S, MARY J Y, RABIAN C, et al. Prolonged immune deficiency following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and complications in adult patients [J]. Br J Haematol, 2001, 115(3): 630-641.
- [17] QI T J, YAN X X, ZHANG L T, et al. The effects of the ration of CD3+CD4+/CD3+CD8+ T cells on patients with pulmonary fungal infection [J]. Hebei Med J(河北医药), 2011, 33(20): 3045-3047.
- [18] 黄小琪. Th17 与 Treg 细胞在感染性疾病中作用机制的研究进展 [J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(2): 409-411.

收稿日期: 2014-03-28

静脉注射布托啡诺和依托咪酯对芬太尼诱发咳嗽的影响

江华勇, 陈忠华, 周其富, 樊菊美(绍兴市人民医院(浙江大学绍兴医院), 浙江 绍兴 312000)

摘要: 目的 观察麻醉诱导前静脉注射布托啡诺和依托咪酯对芬太尼诱发咳嗽(fentanyl-induced cough, FIC)的抑制效果。
方法 200 例患者随机分为对照组和布托啡诺和依托咪酯预处理组(实验组), 2 组患者性别构成差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组静脉注射生理盐水 $0.15 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 20%脂肪乳 $0.2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$; 实验组注射布托啡诺 $15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和依托咪酯 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 均采用左侧肘正中静脉注射; 2 组均于 1 min 后静脉注射芬太尼 $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 注射时间 2 s。记录 2 组患者咳嗽发生的次数和出现时间, 并根据咳嗽发生次数进行严重程度分级。在注射生理盐水和脂肪乳或布托啡诺和依托咪酯时、注射芬太尼时及注射后 1, 2 min 分别记录血压、心率、呼吸和脉搏血氧饱和度。**结果** 实验组芬太尼诱发咳嗽的发生率

基金项目: 浙江省医学会临床科研基金项目(2011ZYC-A89)

作者简介: 江华勇, 男, 主治医师 Tel: (0575)88229212 E-mail: jhy8079@sina.com

(2.0%)明显低于对照组(36.0%)($P<0.05$); 实验组芬太尼诱发中度和重度咳嗽患者为 0%, 明显少于对照组的 55.6%(20/36)($P<0.05$); 2 组患者咳嗽出现时间比较差异无统计学意义。结论 静脉注射布托啡诺和依托咪酯能有效降低芬太尼诱发咳嗽的发生率和强度。

关键词: 芬太尼; 咳嗽; 布托啡诺; 依托咪酯

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)01-0097-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.01.025

Intravenous Butorphanol-Etomidate Pretreatment Reduces Fentanyl-induced Cough

JIANG Huayong, CHEN Zhonghua, ZHOU Qifu, FAN Jumei(Shaoxing People's Hospital(Shaoxing Hospital of Zhejiang University), Shaoxing 312000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of intravenous Butorphanol-etomidate pretreatment on the rate of fentanyl-induced cough(FIC). **METHODS** Totally 200 American Society of Anesthesiologists scheduled for elective surgery, were randomly assigned to receive intravenous butorphanol $15\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ and etomidate $0.2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (experimental group) or normal saline $0.15\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ and Intralipid $0.2\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ (normal control group) 1 minutes prior to the administration of Fentanyl $4\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ in a randomized and double-blind fashion. Any episode of cough was classified as difesent degree. Timing and severity of cough were recorded and monitored the vital signs and discomforts. **RESULTS** The incidence of cough was 2.0% in experimental group and 36% in normal control group($P<0.05$).The incidence of moderate and severe cough was significantly higher in the normal control group(55.6%, 20/36) than in experimental group(0%)($P<0.05$).There was no significant difference between these two groups in the timing of cough. **CONCLUSION** Butorphanol-etomidate pretreatment can effectively reduce the incidence and severity of FIC.

KEY WORDS: fentanyl; cough; butorphanol; etomidate

芬太尼是临床麻醉中常用的麻醉性镇痛药^[1], 静脉注射后常引起咳嗽反射(fentanyl-induced cough, FIC), 这对于合并有颅内高压、开放性眼外伤、主动脉夹层、气胸及反应性气道疾病等患者尤为不利。既往研究认为, 预先静脉注射利多卡因、氯胺酮、肾上腺皮质激素类药物、麻黄碱、可乐定、小剂量的芬太尼及非去极化肌松药等对降低 FIC 有一定效果^[2-9]。布托啡诺和依托咪酯是临床麻醉中常用的麻醉药^[10], 笔者科室常用这 2 种药作为麻醉诱导, 但出现芬太尼诱发咳嗽的情况少见, 且静脉注射布托啡诺和依托咪酯抑制芬太尼诱发咳嗽未见报道。因此设计这项随机、双盲试验拟探讨静脉注射布托啡诺和依托咪酯抑制芬太尼诱发咳嗽的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 选自笔者所在医院 2012 年 8 月至 2013 年 3 月 200 例按美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为 I~II 级择期手术患者。排除标准: 颅内高压、开放性眼外伤、主动脉夹层、气胸及反应性气道疾病、肝肾功能受损、肥胖、支气管哮喘史或慢性阻塞性肺部疾病史、吸烟史、呼吸道感染、布托啡诺

和依托咪酯过敏者。观察指标: 咳嗽的发生率、严重程度和出现时间。

本研究经医院伦理委员会批准, 入选者填写书面知情同意书。

1.2 方法

2 组患者性别构成、年龄、体质量和 ASA 分级比较差异无统计学意义见表 1。所有患者术前均未用药。患者入手术室后开放左侧肘正中静脉通路, 监测心电图、无创血压、脉搏血氧饱和度和呼吸。根据计算机随机数字表将 200 例患者随机纳入 2 组: 对照组静脉注射生理盐水 $0.15\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 20%脂肪乳 $0.2\ \text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$; 实验组注射布托啡诺(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20020455) $15\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和依托咪酯(江苏恩华药业股份有限公司, 国药准字: H20020511) $0.2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 均采用左侧肘正中静脉注射, 注射时间为 10 s; 注射完毕 1 min 后, 2 组均于静脉注射芬太尼 $4\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 注射时间为 2 s。记录 2 组患者咳嗽发生的次数和出现时间, 并根据咳嗽发生次数进行严重程度分级, 轻度: 1~2 次; 中度: 3~4 次; 重度: ≥ 5 次(注射芬太尼后 30 s 内出现咳嗽的次数)。在注射生理盐水和脂肪乳或布托啡诺和依托咪酯时、注射芬太尼时及注射后 1, 2 min 分别记录血

压、心率、呼吸和脉搏血氧饱和度，并观察患者有无不适主诉。

表 1 一般资料比较($n=100, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of general information($n=100, \bar{x} \pm s$)

项 目	对照组	实验组
性别(男/女)	37/63	36/64
年龄/岁	39.1±10.1	39.2±10.2
身高/cm	167.1±8.4	166.2±8.3
体质量/kg	61.2±9.5	61.4±9.6
体质量指数/kg·m ⁻²	22.0±2.1	22.3±2.2
ASA 分级(I/II)	66/34	65/35

1.3 统计学处理

采用 SPSS 11.5 软件对数据进行处理。年龄、体质量比较采用单因素方差检验，咳嗽发生率和严重程度采用 χ^2 检验，咳嗽出现时间比较采用 t 检验， $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

实验组芬太尼诱发的咳嗽发生率和严重程度明显低于对照组，2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)；但咳嗽出现时间 2 组比较差异无统计学意义，见表 2。2 组患者血流动力学的变化差异无统计学意义，见表 3。对照组恶心、呕吐 2 例，呼吸困难 1 例，实验组恶心、呕吐和呼吸困难的各 1 例。2 组均未发现心律失常。

表 2 芬太尼诱发咳嗽的发生率、严重程度和出现时间的比较($n=100, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of incidence, severity and time of fentanyl-induced cough($n=100, \bar{x} \pm s$)

组 别	咳嗽发生率/%	咳嗽严重程度/次(%)			咳嗽出现时间/s
		轻度	中度	重度	
对照组	36	16(44.4)	10(27.8)	10(27.8)	24.1±5.5
实验组	2 ¹⁾	2(100) ¹⁾	0(0) ¹⁾	0(0) ¹⁾	23.9±5.7

注：与对照组比较，¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

表 3 2 组患者血流动力学的变化($n=100, \bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Hemodynamic changes of patients in two groups($n=100, \bar{x} \pm s$)

组 别	监测时间	收缩压/ mmHg	舒张压/ mmHg	心率/ 次·min ⁻¹
对照组	给药前	127.1±16.8	74.5±10.1	81.6±8.6
	给药 1 min	126.3±15.7	73.4±9.1	80.4±8.1
	给药 2 min	125.4±15.2	71.6±9.3	77.1±8.0
实验组	给药前	127.5±17.1	74.7±9.4	80.5±8.5
	给药 1 min	125.2±16.2	71.4±9.7	78.0±8.2
	给药 2 min	124.1±15.9	70.2±9.1	76.2±7.9

3 讨论

近年来有多篇关于芬太尼咳嗽反射研究的报道，芬太尼诱发的咳嗽率可高达 80%^[2]，不同研究结果差异较大，从 2.7%到 95.56%不等^[3-9,11]。芬太尼诱发咳嗽的发生机制目前还不明了，可能机制有：①临床所用的芬太尼制剂为其枸橼酸盐，枸橼酸是经典致咳药物。②通过刺激快速适应受体或肺部 C 纤维受体，反射性支气管收缩引起咳嗽。③芬太尼抑制交感输出，导致迷走兴奋，引起支气管收缩导致咳嗽。芬太尼也可以通过刺激中枢的迷走核团引起咳嗽。④芬太尼引起的肌肉僵硬^[12-13]导致声带突然收缩或软组织致声门上阻塞引起咳嗽。⑤肺组织的肥大细胞受到刺激后可以释放组胺，组胺可以通过直接刺激 J 感受器或者间接引起支气管的收缩而引发咳嗽。尽管芬太尼不会直接引起组胺的释放，但是其对节前副交感神经的刺激却可以增加肥大细胞对组胺的释放。⑥与脑内和脊髓内存在阿片受体有关。⑦有作者认为可能与芬太尼作用于气道和肺内介导咳嗽的刺激感受器有关^[14]。⑧芬太尼通过激活气管、支气管和肺泡壁上的阿片受体^[15]，这些受体触发气道平滑肌收缩，然后刺激快速调节肺牵张感受器，引起气管和支气管壁变形而诱发咳嗽。

布托啡诺是一种混合型阿片受体激动-拮抗药，主要作用于 κ 受体，对 μ 受体则是较弱的激动-拮抗作用，对 δ 受体活性很低，其作用于 $\kappa : \mu : \delta$ 的比值为 25 : 4 : 1。静脉注射布托啡诺后占据与咳嗽反射相关的阿片受体，阻止了后续的芬太尼与这些受体位点的相互作用，从而减轻了芬太尼诱发的咳嗽反射。在气道和中枢神经系统内可能存在某种特异性的抑制咳嗽的阿片受体(如 δ 受体)^[16]，这可能也是布托啡诺抑制咳嗽反应的机制。动物研究发现，布托啡诺对狗和马具有强大的止咳效应^[17]。Tang 等^[18]的研究发现，丙泊酚可以抑制芬太尼诱发咳嗽反应的发生，而且镇静深度越深，咳嗽反应越低。一般来说，依托咪酯的作用机制与丙泊酚非常相似^[19]。依托咪酯可能是作用于 γ -氨基丁酸(GABA)受体并阻滞与乙酰胆碱相关的突触传递，从而抑制芬太尼诱发咳嗽。依托咪酯还可以降低颅内压及眼压，对芬太尼诱发咳嗽反射引起的颅内压及眼压升高有减少并发的优点。与丙泊酚相比，依托咪酯的血流动力学更稳定(表 3)，特别适用于老年危重患者的麻醉诱

导。布托啡诺联合依托咪酯对 FIC 的影响可能因其镇静、镇痛效应,减少呼吸系统自发性的呼吸与咳嗽、改变支气管的张力等有关。本研究结果提示,静脉注射布托啡诺和依托咪酯对 FIC 的发生具有显著的抑制作用。

综上所述,麻醉诱导前静脉注射布托啡诺和依托咪酯是一个简单有效的方法,静脉注射布托啡诺和依托咪酯不仅可以降低芬太尼诱发咳嗽的发生率,同时能明显降低其强度,但静脉注射布托啡诺和依托咪酯预防芬太尼诱发 FIC 的机制仍有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] LIU Y, XU K L. Clinical observations on the use of dezocine, fentanyl, sufentanil compounded by ropivacaine mesylate to speed up the onset time of anesthesia and increase the analgesic curative effect [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2013, 33(15): 1261-1263.
- [2] TANG Q, QIAN Y, ZHANG Q, et al. Effects of different priming doses of propofol on fentanyl-induced cough during anesthesia induction: a preliminary randomized controlled study [J]. Ups J Med Sci, 2010, 115(2): 121-124.
- [3] ELCOCK D H. Fentanyl-induced cough [J]. Anaesthesia, 2010, 65(5): 536-537.
- [4] LIN C S, SUN W Z, CHAN W H, et al. Intravenous lidocaine and ephedrine, but not propofol, suppress fentanyl-induced cough [J]. Can J Anesth, 2004, 51(7): 654-659.
- [5] LIN J A, CHEN F C, LEE M S, et al. Intravenous dexamethasone pretreatment reduces fentanyl-induced cough [J]. J Formos Med Assoc, 2007, 106(8): 649-655.
- [6] HUNG K C. Incidence of fentanyl-induced cough and injection speed [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(9): 1227.
- [7] HAN J I, LEE H, KIM C H, et al. The frequency of fentanyl-induced cough in children and its effects on tracheal intubation [J]. Clin Anesth, 2010, 22(1): 3-6.
- [8] HOMG H C, WONG C S, HSIAO K N, et al. Pre-medication with intravenous clonidine suppresses fentanyl-induced cough [J]. J Acta Anaesthesiol Scand, 2007, 51(7): 862-865.
- [9] HUNG K C, CHEN C W, LIN V C, et al. The effect of preemptive minimal dose fentanyl and coughing [J]. Anaesthesia, 2010, 65(1): 4-7.
- [10] SHEN S L, HU S F, ZHANG Y L. Comparison of dexmedetomidine and etomidate in providing conscious sedation for awake craniotomy on cerebral functional area [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(8): 890-896.
- [11] AQARWAL A, GANTAM S, NATH S S, et al. Comparison of the incidence and severity of cough induced by sufentanyl: a prospective, randomised, double-blind study [J]. Anaesthesia, 2007, 62(12): 1230-1232.
- [12] AI Q, HU Y, WANG Y, et al. Pentazocine pretreatment suppresses fentanyl-induced cough [J]. Pharmacol Rep, 2010, 62(4): 747-750.
- [13] SUN Z T, YANG C Y, CUI Z, et al. Effect of intravenous dezocine on fentanyl-induced cough during general anesthesia induction: a double-blind, prospective, randomized, controlled trial [J]. Anesth, 2011, 25(6): 860-863.
- [14] HUNG K C. The possible mechanism of clonidine to suppress fentanyl-induced coughing [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(9): 1227-1228.
- [15] KARLSSON J A, LANNER A S, PERSSON C G. Airway opioid receptors mediate inhibition of cough and reflex bronchoconstriction in guinea pigs [J]. J Pharmacol Exper Therap, 1990, 252(2): 863-868.
- [16] KOTZER C J, HAY D W, DONDIO G, et al. The antitussive, activity of delta-opioid receptor stimulation in guinea pigs [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 292(2): 803-809.
- [17] WITTELS B, GLOSTEN B, FAURE E A, et al. Opioid antagonist adjuncts to epidural morphine for postcesarean analgesia: maternal outcomes [J]. Anesth Analg, 1993, 77(5): 925-932.
- [18] TANG Q F, QIAN Y N, ZHANG Q W, et al. Effects of different priming doses of propofol on fentanyl-induced cough during anesthesia induction: A preliminary randomized controlled study [J]. Upsala J Med Sci, 2010, 115(2): 121-124.
- [19] 米勒. 2005 年. 米勒麻醉学[M]. 曾因明, 邓小明, 译. 第 6 版, 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 356-356.

收稿日期: 2014-04-18

新活素联合小剂量速尿治疗急性心肌梗死合并心力衰竭疗效评价

葛振嵘, 姜述斌*, 帕尔哈提·吐尔逊, 李岚, 李秀芬, 马骏, 毛拉提, 徐凤燕, 张保俭, 祖丽比亚·艾萨(新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐 830000)

摘要: 目的 观察新活素(rhBNP)联合小剂量速尿治疗急性心肌梗死合并心力衰竭的疗效。方法 50 例急性心肌梗死伴心力衰竭患者随机分为治疗组(24 例)和对照组(26 例), 治疗组在对照组基础上加 rhBNP(0.5 mg·支⁻¹, 1.5 μg·kg⁻¹ 负荷剂量静脉推注 3~5 min, 然后以 0.01 μg·min⁻¹·kg⁻¹ 的速度持续滴注 72 h, 对照组予 40 mg·d⁻¹ 速尿静脉注射、病因治疗、扩血管等对症治疗, 观察 2 组患者治疗前后相关心功能指标、血清脑利钠肽(BNP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)浓度的变化。结果 治疗前后 2 组患者左心室舒张末期内径(LVDd)变化差异无统计学意义, 治疗组 LVEF 明显升高(P<0.05), 2 组血浆

作者简介: 葛振嵘, 女, 硕士, 主治医师 Tel: 13579967056
医师, 教授 Tel: 13565852840 E-mail: 13565852840@139.com

E-mail: 1902141742@qq.com *通信作者: 姜述斌, 男, 博士, 主任