

酒石酸布托菲诺和舒芬太尼应用于显微喉镜手术的麻醉效果比较

李 潺 李 杰 贾继娥[△]

(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院麻醉科 上海 200031)

【摘要】 目的 比较酒石酸布托菲诺和舒芬太尼应用于显微喉镜手术的麻醉效果。**方法** 选取 86 例择期行显微喉镜手术的患者, ASA I - II 级, 年龄 18~65 岁, 随机分为酒石酸布托菲诺组(N 组, $n = 43$)和舒芬太尼组(S 组, $n = 43$)。两组患者麻醉诱导均给予丙泊酚 2 mg/kg + 琥珀胆碱 1.5 mg/kg + 瑞芬太尼 1.5 μ g/kg; 外科悬吊喉镜前 N 组患者给予酒石酸布托菲诺 0.02 mg/kg, S 组给予舒芬太尼 0.1 μ g/kg, 术中麻醉维持采用七氟烷 1.3 MAC + 瑞芬太尼微量泵输注。记录患者围术期生命体征变化; 记录苏醒期拔管时间、镇静-躁动评分和拔管时呛咳评分; 记录术后咽痛评分, 恶心呕吐、头晕、嗜睡、肌痛等不良反应。**结果** 两组患者围术期生命体征、苏醒期拔管时间、苏醒期镇静-躁动评分、拔管时呛咳评分和术后咽痛评分差异无统计学意义($P > 0.05$); 但 N 组术后 3 h 头晕发生率高于 S 组($P < 0.05$), 术后 3 h 和 8 h 嗜睡发生率也高于 S 组($P < 0.05$)。**结论** 酒石酸布托菲诺和舒芬太尼均可作为显微喉镜手术麻醉提供良好的镇痛, 但使用酒石酸布托菲诺术后短时间内伴有轻微头晕和嗜睡现象。

【关键词】 酒石酸布托菲诺; 舒芬太尼; 显微喉镜手术

【中图分类号】 R614 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.03.017

Comparison of the effects of butorphanol tartrate and sufentanil in micro-laryngoscope surgery

LI Chan, LI Jie, JIA Ji-e[△]

(Department of Anesthesiology, Eye Ear Nose and Throat Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China)

【Abstract】 Objective To compare the anesthetic effects of butorphanol tartrate injection and sufentanil on micro-laryngoscope surgery. **Methods** Eighty-six patients aged 18 - 65 with ASA grade I - II undergoing selective micro-laryngoscopy surgery were randomly divided into two groups: butorphanol group (group N, $n = 43$) and sufentanil group (group S, $n = 43$). For induction, both groups were given propofol 2 mg/kg, succinylcholine 1.5 mg/kg and remifentanyl 1.5 μ g/kg. Group N was given butorphanol tartrate 0.02 mg/kg before suspension of laryngoscope while group S received sufentanil 0.1 μ g/kg. Intraoperative anesthesia was maintained with sevoflurane 1.3 MAC and remifentanyl micropump infusion. The perioperative changes of vital signs, extubation time, Sedation-Agitation score, cough score immediately after extubation, postoperative pharyngalgia score and incidence of adverse reactions including nausea, vomiting, dizziness, drowsiness, myalgia were recorded. **Results** There were no significant differences in perioperative vital signs, extubation time, Sedation-Agitation score, cough score and pharyngalgia score post operation between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of dizziness in group N 3 hours after operation was higher than that in group S ($P <$

[△]Corresponding author E-mail: jiajie@eentanesthesia.com

0.05). The incidence of drowsiness in group N 3 hours and 8 hours after operation was higher than that in group S ($P < 0.05$). **Conclusions** Both butorphanol tartrate and sufentanil could provide favorable analgesia for micro-laryngoscopic surgery. Butorphanol tartrate may lead to slight dizziness and drowsiness in a short time after operation.

【Key words】 butorphanol tartrate; sufentanil; micro-laryngoscope surgery

显微喉镜手术具有时间短、局部创伤小等优点,广泛应用于声带息肉及白斑、喉肿物切除、喉新生物活检、会厌新生物切除等手术,但术中喉镜置入操作对喉部刺激较强,容易引起迷走神经反射(vasovagal reflex, VVR),是诱发心脏传导阻滞的重要原因^[1],因此此类手术要求术中提供较好的麻醉深度,术后尽快苏醒且保证围术期良好的镇静镇痛。

舒芬太尼是一种常用的阿片类镇痛剂,主要作用于 μ_1 受体,发挥强大的镇痛作用。在显微喉镜手术中,舒芬太尼较芬太尼能更好地维持术中血流动力学的稳定,减少丙泊酚的追加量^[2],但其不良反应如低血压、心动过缓、尿潴留、恶心呕吐、瘙痒、头晕等亦不可忽视。酒石酸布托菲诺作为一种人工合成的阿片类激动-拮抗剂,兼具一定的镇静效应,且有无不良反应少、成瘾性低和毒性小等优点^[3]。

目前酒石酸布托菲诺多用于无痛胃肠镜等门诊短小手术或作为辅助药物用于术后镇痛。本研究拟将酒石酸布托菲诺和传统阿片类麻醉剂舒芬太尼比较,旨在观察两种麻醉镇痛剂用于显微喉镜手术的麻醉效果,并对两种药物围术期血流动力学稳定性及术后不良反应作评价。

资 料 和 方 法

研究设计和研究对象 本研究采用前瞻性、随机、双盲、分组对照试验设计,经复旦大学附属耳鼻喉科伦理委员会批准([2017]伦审字第(2017029)号),术前签订麻醉和手术知情同意书。

入组标准:2018年7月1日至9月30日在本院择期行显微喉镜手术的患者,ASA I~II级,年龄18~65周岁,体重40~80 kg。排除标准:使用阿片类药物成瘾者;术前长期用心血管药物者;对任一麻醉药物过敏者;有精神疾病史者;术中手术方式变化;拒绝合作参与本研究。共入组86例,采用随机

数字表法分为酒石酸布托菲诺组(N组, $n = 43$)和舒芬太尼组(S组, $n = 43$)。最终入组病例均配合完成本研究,未出现失访和漏访病例。

麻醉方法 所有患者术前准备依照常规,手术日由护士带入手术室,开放外周静脉,连接无创血压、心电图和指脉氧饱和度。麻醉前实施分组的一名麻醉护士将酒石酸布托菲诺(江苏恒瑞医药有限公司)或枸橼酸舒芬太尼(宜昌人福药业有限公司)分别配置成浓度为0.2 mg/mL和1 μ g/mL的药液。麻醉诱导:两组患者麻醉诱导均给予丙泊酚2 mg/kg + 琥珀胆碱1.5 mg/kg + 瑞芬太尼1.5 μ g/kg。气管插管选用ID = 6.0 mm普通气管导管,在帝视®观察用内窥镜(长沙康民医疗器械科技有限公司)直视下由同一经验丰富的麻醉医师完成操作并连接麻醉机(Avance CS2,美国GE公司)。外科医师悬吊喉镜前两组患者分别静脉给予酒石酸布托菲诺0.02 mg/kg或舒芬太尼0.1 μ g/kg;麻醉维持:七氟烷吸入目标浓度1.3倍最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC),瑞芬太尼持续泵注1.2~2 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹,以维持患者术中平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)波动范围小于30%;若术中声门开放不理想或体动则单次追加琥珀胆碱,剂量为诱导剂量的1/4;术中给予地塞米松0.05 mg/kg和多拉司琼0.2 mg/kg预防恶心呕吐。所有患者均用压力控制通气(pressure controlled ventilation, PCV),压力范围12~18 cm H₂O,呼吸频率12~16次/分,维持呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)35~45 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa,下同)。术毕转送麻醉后恢复室(post anesthesia care unit, PACU)苏醒。苏醒期由一名有经验的麻醉医师完成拔管和评估,随访工作由同一麻醉护士完成并做原始数据记录。

观察指标 (1)围术期一般生命体征:患者入手术室(t_1)、诱导后即刻(t_2)、插管完成即刻(t_3)、入PACU即刻(t_4)、拔管即刻(t_5)各时间点的心率和

MAP;(2)手术时间、术中七氟烷和瑞芬太尼消耗量、入 PACU 后拔管时间、PACU 滞留时间;(3)拔管期呛咳和镇静程度评分;(4)术后咽痛评分和不良反应:分别记录拔管后即刻、术后 3 h、8 h 和 24 h 咽痛评分及恶心呕吐、头晕、嗜睡、肌痛发生率。头晕的判断参照 Drachman 和 Hart 对头晕(眩晕)的定义^[4],包括眩晕、失衡、晕厥前和非特异性头重脚轻。嗜睡判断参照白日过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)定义^[5],指日间主要觉醒期不能保持清醒及警觉,无意识地陷入困倦和睡眠状态。

评分标准 (1)拔管期呛咳评分:分为轻、中、重三度,0 分-无咳嗽;1 分-轻度,单独 1 声咳嗽;2 分-中度,咳嗽大于 1 次但持续时间小于 5 s;3 分-重度,持续性咳嗽大于 5 s^[6]。(2)拔管期镇静程度采用 Riker 镇静躁动评分(sedation-agitation scale, SAS)^[7]:不能唤醒-对外界袭击无反应或反应低,无法进行交流为 1 分;非常安静-对外界刺激有较好的正常反应,但交流上无法进行者为 2 分;安静-嗜睡,言语刺激或轻微摇动可唤醒并能服从简单指令为 3 分;平静且合作-安静,容易唤醒,服从指令为 4 分;躁动-焦虑或身体躁动,经言语提示劝阻可安静为 5 分;非常躁动-需要保护性束缚并反复言语提示劝阻,咬气管导管者为 6 分;危险躁动-拉拽气管内插管,在床上辗转挣扎为 7 分。得分 ≤ 4 分为无躁动, ≥ 5 分为躁动(5 分为轻度躁动,6 分为中度躁动,7 分为重度躁动)。(3)咽痛采用数字疼痛评分法(numeric rating scale, NRS),0~10 分表示疼痛程度,0 分为无痛,1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~10 分为重度疼痛。

统计学分析 采用 GraphPad Prism 7 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,先进行正态性检验和方差齐性检验,若为正态分布数据且符合方差齐性,采用成组 t 检验,若符合正态分布但方差不齐,采用 t 检验 Welch 法,若两者均不符合则采用非参数统计 Wilcoxon 秩和检验方法;计数资料比较采用 χ^2 检验,必要时用 Fisher 确切概率法;MAP 和心率变化用重复测量资料双因素方差分析(RM two-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 两组患者在性别、年龄、体重指数(BMI)、手术时间、拔管时间及 PACU 滞留时间方面差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

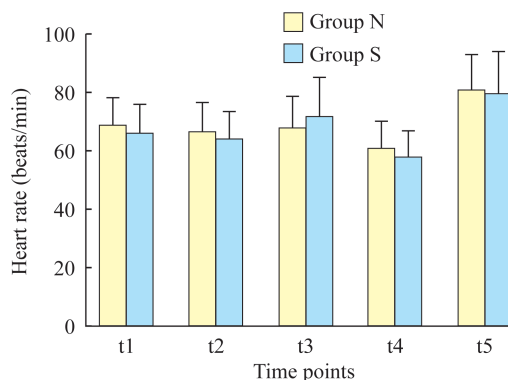
表 1 显微喉镜手术患者一般情况比较

Tab 1 General characteristics of patients undergoing micro-laryngoscope surgery ($\bar{x} \pm s$)

Characteristics	Group N (n = 43)	Group S (n = 43)	P
Sex (M/F)	35/8	30/13	0.209
Age (y)	52.5 \pm 2.0	54.1 \pm 1.6	0.547
BMI (kg/m ²)	24.0 \pm 0.5	23.2 \pm 0.6	0.254
Operation time (min)	8.7 \pm 1.0	10.1 \pm 1.4	0.421
Consumption of remifentanyl (μ g)	186.8 \pm 10.1	182.6 \pm 14.1	0.812
Consumption of Sevoflurane (mL)	6.1 \pm 0.9	5.9 \pm 0.6	0.906
Extubation time (min)	21.8 \pm 1.0	19.1 \pm 0.9	0.066
Discharge from PACU (min)	35.3 \pm 2.0	30.6 \pm 1.4	0.062

N: Butorphanol tartrate injection; S: Sufentanil; BMI: Body mass index.

生命体征数据 患者在围术期各时间点的血流动力学数据差异无统计学意义($P > 0.05$,图 1、2)。



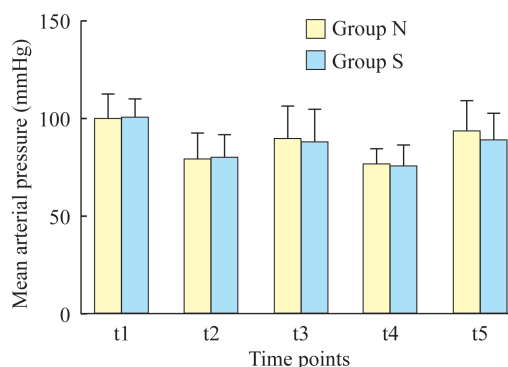
t1: Entering operation room; t2: After induction; t3: After intubation; t4: Arriving at PACU; t5: Immediately after extubation. The difference was not statistically significant at all time points. N: Butorphanol tartrate injection; S: Sufentanil.

图 1 围术期两组患者不同时间点心率比较

Fig 1 Comparison of HR at each time point during perioperative period

拔管期呛咳和镇静水平 两组患者均未出现严重呛咳反应和严重躁动,N 组呛咳评分和 Riker 镇静躁动评分稍高于 S 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$,图 3)。

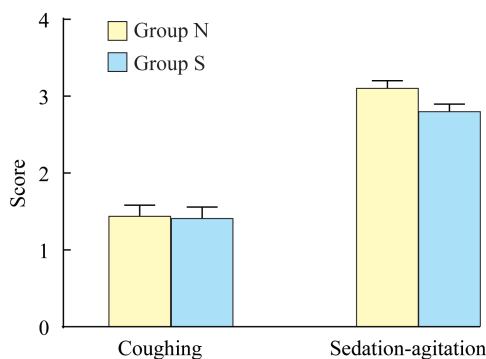
术后咽痛和不良反应 两组患者术后各观察时间点咽痛差异无统计学意义($P > 0.05$,图 4)。N 组术后 3 h 头晕和嗜睡发生率均高于 S 组($P < 0.05$, $P < 0.01$),术后 8 h 嗜睡发生率也高于 S 组($P < 0.05$);两组患者术后各观察时间点的恶心呕吐、肌痛发生率差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。



t1: Entering operation room; t2: After induction; t3: After intubation; t4: Arriving at PACU; t5: Immediately after extubation. The difference was not statistically significant at all time points. N: Butorphanol tartrate injection; S: Sufentanil.

图2 围术期两组患者不同时间点平均动脉压比较

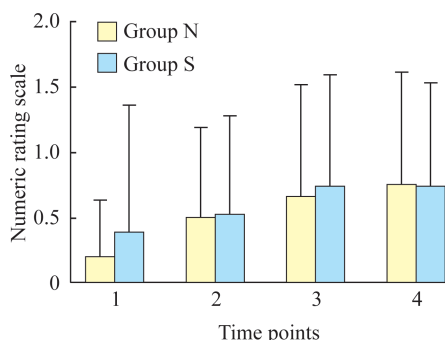
Fig 2 Comparison of MAP at each time points during perioperative period



N: Butorphanol tartrate injection; S: Sufentanil.

图3 两组患者拔管期呛咳评分和 Ricker 镇静躁动评分比较

Fig 3 Comparison of coughing and Ricker sedation-agitation scale during extubation



N: Butorphanol tartrate injection; S: Sufentanil. 1: Immediately after extubation; 2-4: 3, 8, 24 hours after operation.

图4 显微喉镜手术患者术后咽痛数字评分比较

Fig 4 Comparison of digital scores of pharyngalgia after operation in patients undergoing micro-laryngoscope surgery

表2 显微喉镜手术患者术后不良反应发生率

Tab 2 Incidence of adverse reactions post operation in patients undergoing micro-laryngoscope surgery [n (%)]

Adverse reactions	Time points	Group N	Group S	P value
Dizziness	1	1 (2.3)	0	>0.999
	2	13 (30.2)	4 (9.3)	0.028
	3	7 (16.3)	1 (2.3)	0.058
	4	5 (11.6)	0	0.058
Drowsiness	1	2 (4.6)	1 (2.3)	>0.999
	2	14 (32.6)	2 (4.6)	0.004
	3	6 (14.0)	0	0.028
	4	0	0	>0.999
Nausea/vomiting	1	0	0	>0.999
	2	3 (7.0)	1 (2.3)	0.620
	3	2 (4.6)	1 (2.3)	>0.999
	4	0	0	>0.999
Myalgia	1	0	0	>0.999
	2	0	3 (7.0)	0.095
	3	3 (7.0)	3 (7.0)	>0.999
	4	7 (16.3)	3 (7.0)	0.326

N: Butorphanol tartrate injection; S: Sufentanil. 1: Immediately after extubation; 2: 3 h after extubation; 3: 8 h after extubation; 4: 24 h after extubation.

讨 论

显微喉镜手术虽然短小,但外科医师置入悬吊喉镜的操作对喉部刺激强烈,患者经常出现显著的心血管反应,甚至严重的迷走神经反射,轻者引起心动过缓、血压下降,严重者导致心跳骤停。在麻醉药物选择方面既要能很好地产生镇痛镇静,同时又不影响苏醒,且术后不良反应较少。本研究发现酒石酸布托菲诺可安全用于显微喉镜手术,在麻醉苏醒期酒石酸布托菲诺组和舒芬太尼组 Ricker 镇静躁动评分和呛咳评分控制均比较理想;术后咽痛评分差异无统计学意义;在术后不良反应方面,两组患者术后各观察时间点的恶心呕吐、肌痛发生率差异无统计学意义,虽然术后短时间内酒石酸布托菲诺组头晕以及嗜睡发生率高于舒芬太尼组,但手术后 8 h 酒石酸布托菲诺组的头晕及嗜睡现象也逐步消失,较舒芬太尼组无显著差异。

酒石酸布托菲诺于 1973 年首次被人工合成,是一种阿片受体激动-拮抗剂,对 μ 、 δ 和 κ 受体亲和力比为 1:4:25^[8-9]。成人布托菲诺常用剂量为 0.5~2 mg 静脉或肌肉注射,3~4 h 后可重复使用,与吗啡的等效剂量为 1 mg 布托菲诺约相当于吗啡 5 mg (4~8 倍)^[10-11]。由于其他受体的激活可能会部分

拮抗 μ 受体介导的阿片效应,所以除了作为麻醉镇痛剂以外,酒石酸布托啡诺还能逆转一些其他阿片类药物的相关不良反应。之前研究表明, κ 受体激活可以逆转 μ 受体介导的镇痛、药物耐受和成瘾性^[12]。布托啡诺激动 κ 受体,可以减少瑞芬太尼输注带来的痛觉过敏、瘙痒、恶心、胃肠蠕动减弱、呼吸抑制等不良反应^[3,13-15]。本研究中这些不良反应在两组患者中均较少发生,除了布托啡诺的激动-拮抗效应,还可能与显微喉镜手术术程短、术中镇痛用药较少有关。虽然酒石酸布托啡诺对 μ 受体激动作用较舒芬太尼弱,但本研究中,两组患者均表现出良好的血流动力学稳定性,未出现血压过度波动和明显的迷走神经反射,统计结果表明瑞芬太尼和七氟烷使用量两组间差异无统计学意义,说明酒石酸布托啡诺和舒芬太尼镇痛效果相当,酒石酸布托啡诺在此剂量水平下并不能体现出其减轻 μ 受体相关不良反应的效应。

酒石酸布托啡诺主要的不良反应为过度镇静,因为 κ 受体激活会带来明显的镇静效应^[16]。一项对布托啡诺的研究发现,除了提供术中良好的镇痛效应,术后过度镇静和嗜睡效应(术后 0.5 h 发生率分别为 36% 和 28%)也比较明显^[17],这与本研究中酒石酸布托啡诺组术后 3 h 和 8 h 头晕嗜睡发生率相吻合。本研究发现布托啡诺组在术后 3 h 和 8 h 具有较强的镇静作用,患者表现为轻微的头晕和嗜睡,但能轻易唤醒且不妨碍正常交流。布托啡诺相关的头晕和嗜睡症状呈剂量相关性,且剂量大于 2 mg 时更易发生^[18],本研究中对患者使用剂量小于 2 mg,因此头晕和嗜睡症状比较轻,头晕症状在术后 8 h 及以后逐渐消失。但与小剂量舒芬太尼相比,等效剂量的酒石酸布托啡诺相关头晕和嗜睡表现仍相对突出。这两种症状的消退与药物代谢相关,酒石酸布托啡诺代谢时间为 3~4 h,与哌替定和喷他佐辛相当。

综上所述,酒石酸布托啡诺和舒芬太尼均可作为显微喉镜手术麻醉提供良好的镇痛及稳定的血流动力学,但酒石酸布托啡诺伴有术后短时间内轻微头晕和嗜睡现象。

参 考 文 献

- [1] 刘昌荣,金剑明,徐世伦. 咽喉部手术中迷走神经反射的观察及处理[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,18(18): 133-134.
- [2] 尚宇,田立刚,李淑芳,等. 舒芬太尼或芬太尼复合丙泊酚对喉显微手术血流动力学和应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2008,24(6):498-500.
- [3] WU Z, KONG M, WANG N, et al. Intravenous butorphanol administration reduces intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Anesth*, 2012, 26(5): 752-757.
- [4] DRACHMAN DA, HARTCW. An approach to the dizzy patient[J]. *Neurology*, 1972, 22(4): 323-334.
- [5] 薛雪,刘希舜,杜雪平,等. 社区精神病患者白日过度嗜睡的患病率及相关因素分析[J]. 中华现代护理杂志,2016,22(17):2448-2450.
- [6] AOUAD MT, AL-ALAMI AA, NASR VG, et al. The effect of low-dose remifentanyl on responses to the endotracheal tube during emergence from general anesthesia[J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(4): 1157-1160.
- [7] RIKER RR, PICARD JT, FRASER GL. Prospective evaluation of the sedation-agitation scale for adult critically ill patient[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(7): 1325-1329.
- [8] CHANG KJ, HAZUM E, CUATRECASAS P. Novel opiate binding sites selective for benzomorphan drugs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78(7): 4141-4145.
- [9] COMMISKEY S, FAN LW, HO IK, et al. Butorphanol: effects of a prototypical agonist-antagonist analgesic on kappa-opioid receptors[J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 98(2): 109-116.
- [10] DU BX, SONG ZM, WANG K, et al. Butorphanol prevents morphine-induced pruritus without increasing pain and other side effects: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Can J Anaesth*, 2013, 60(9): 907-917.
- [11] GUPTA R, KAUR S, SINGH S, et al. A comparison of epidural butorphanol and tramadol for postoperative analgesia using CSEA technique[J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2011, 27(1): 35-38.
- [12] PAN ZZ. μ -Opposing actions of the κ -opioid receptor[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1998, 19(3): 94-98.
- [13] GUNTER JB, MCAULIFFE J, GREGG T, et al. Continuous epidural butorphanol relieves pruritus associated with epidural morphine infusions in children [J]. *Paediatr Anaesth*, 2000, 10(2): 167-172.
- [14] KONG M, YANG L, LI J, et al. Low-dose butorphanol alleviates remifentanyl-induced hyperalgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 34: 41-45.
- [15] CHENG XY, LUN XQ, LI HB, et al. Butorphanol suppresses fentanyl-induced cough during general anesthesia induction: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial [J]. *Medicine*, 2016, 95(26): e3911.
- [16] WANG YH, CHAI JR, XU XJ, et al. Pharmacological characterization of dezocine, a potent analgesic acting as a κ partial agonist and μ partial agonist[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14087.
- [17] OLSEN JC, MCGRATH NA, SCHWARZ DG, et al. A double-blind randomized clinical trial evaluating the analgesic efficacy of ketorolac versus butorphanol for patients with suspected biliary colic in the emergency department[J]. *Acad Emerg Med*, 2008, 15(8): 718-722.
- [18] GILLIS JC, BENFIELD P, GOA KL. Transnasal butorphanol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute pain management[J]. *Drugs*, 1995, 50(1): 157-175.

(收稿日期:2018-10-19;编辑:张秀峰)