

静脉注射利多卡因抑制芬太尼诱发的呛咳： 一项双盲、随机和安慰剂对照的前瞻性研究

Chandra K. Pandey, MD, Mehdi Raza, MD, Rajeev Ranjan, MD, Archana Lakra, MD,
Anil Agarwal, MD, Uttam Singh, PhD, R. B. Singh, MD, PDCC, and Prabhat K. Singh, MD

Department of Anesthesiology and Biostatistics,
Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India

摘要 静脉注射利多卡因可有效抑制气管内插管、拔管、支气管造影、支气管镜和喉镜检查诱发的咳嗽反射。我们选择ASA I ~ II级择期手术病人502例,研究了静脉注射利多卡因对芬太尼诱发呛咳的抑制作用。采用双盲、随机的实验方法,病人分为两组,例数相等,在静脉注射3 μ g/kg芬太尼之前1分钟,分别静脉注射1.5mg/kg的利多卡因或等容量的安慰剂(生理盐水),注射时间为5s。记录患者是否呛咳和呛咳的剧烈程度。呛咳的剧烈程度按照呛咳发生的次数分级(1~2次为轻度,3~4次为中度,5次或>5次为重度)。研究结果显示:在给予芬太尼之前1分钟静脉注射1.5mg/kg利多卡因能显著抑制芬太尼诱发的呛咳,和安慰剂相比有显著差异(218例 vs 165例)($P < 0.002$),但对呛咳的剧烈程度无影响($P > 0.05$)。

Abstract IV lidocaine is effective in suppressing the cough reflex of tracheal intubation, extubation, bronchography, bronchoscopy, and laryngoscopy. We investigated this effect of lidocaine on fentanyl-induced cough in 502 patients of ASA physical status I and II scheduled for elective surgery. The patients were assigned to 2 equal groups to receive either lidocaine 1.5mg/kg or placebo (0.9% saline) over 5s 1min before the administration of fentanyl 3 μ g/kg in a randomized and double-blind fashion. Coughs were classified as coughing and graded as mild (1-2), moderate (3-4), or severe (5 or more). The results of the study suggest that IV lidocaine 1.5mg/kg, when administered 1min before fentanyl, is significantly effective in suppressing fentanyl-induced cough compared to placebo (0.9% saline) (218 versus 165 patients) ($P < 0.002$) but without affecting the severity of cough ($P > 0.05$).

(*Anesth Analg* 2004; 99:1696-8)

芬太尼常在麻醉诱导前使用,但有时会诱发呛咳^[1]。临床对照研究显示,通过中心静脉导管注射7 μ g/kg芬太尼后,46%的病人出现呛咳,而通过外周静脉注射1.5 μ g/kg芬太尼后,将近28%的病人出现呛咳^[2,3]。芬太尼诱发的呛咳不总是对病人毫无影响,它有时会十分剧烈,导致颅内压、眼内压和腹内压升高等不良反应,需及时处理^[1,4]。

利多卡因静脉注射可抑制气管内插管、拔管、支气管造影、支气管镜和喉镜检查诱发的咳嗽反射^[5-7]。对于处在麻醉状态的病人,利多卡因静脉注射可有效抑制气管内插管、更换气管导管和向气管内滴注蒸馏水等诱发的咳嗽反射^[8-10]。因此,本研究就利多卡因静脉注射对芬太尼诱发呛咳的抑制作用进行评估。

方 法

此项研究得到了本机构伦理委员会的批准,并获得了参与研究的每个病人签署的知情同意书。选择ASA I ~ II级择期手术病人502例,男女不限。排除标准:体重超过标准体重的20%;年龄大于60岁或小于18岁;肝肾功能障碍;有支气管哮喘病史和COPD病史;有吸烟史;呼吸道感染者;正在服用血管紧张素转换酶抑制剂的高血压患者以及对局麻药高度敏感的患者。

手术前一晚和术前一小时,分别口服劳拉西泮(lorazepam)0.04mg/kg。入室后在非优势侧手的手背上建立静脉通路。监测心电图、无创血压和SpO₂。用电脑产生随机数字表把病人随机分为两组,每组

251例。在静脉注射 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼之前1min,分别静脉注射 $1.5\text{mg}/\text{kg}$ 的利多卡因或等容量的生理盐水(安慰剂),注射时间为5s。观察者不知道病人所用的药物是利多卡因还是生理盐水。如有呛咳,记录其次数。呛咳的剧烈程度按照咳嗽发生的次数分级(1~2次为轻度,3~4次为中度,5次或>5次为重度)。根据外周静脉注射芬太尼后呛咳的发生率通常为25%,假定静脉注射利多卡因后呛咳的发生率减少10%才认为有效,如果检验功效为80%,则要求每组最少为250例。人口学数据使用非配对的Student's *t*检验进行统计学处理。两组间的比较用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

结 果

两组的人口学数据相比无显著差异(表1)。利多卡因组和安慰剂组分别有33例和86例(13.1% vs 34.22%)发生呛咳,两组相比有显著差异($P < 0.05$,表2)。然而两组病人呛咳的剧烈程度无显著差异($P > 0.05$,表2)。结果显示,当利多卡因预先静脉注射后,芬太尼诱发呛咳的绝对危险下降21.12%,相对危险下降62%。

表1 人口学资料(平均数±标准差)

组别	性别		年龄(岁)	体重(kg)
	男	女		
利多卡因组 (<i>n</i> = 251)	170	81	41.67 ± 14.20	59.73 ± 7.27
安慰剂组 (<i>n</i> = 251)	167	84	42.26 ± 13.58	61.16 ± 10.11

表2 两组病人呛咳的发生率和剧烈程度

组别	无呛咳 例数	呛咳的剧烈程度(%)			
		总数	轻度	中度	重度
利多卡因组 (<i>n</i> = 251)	218*	33 (13.1)	23 (69.69)	7 (21.21)	3 (9.09)
安慰剂组 (<i>n</i> = 251)	165	86 (34.22)	60 (69.76)	21 (24.41)	5 (5.81)

检验效能 > 99%

利多卡因组与安慰剂组比较* $P < 0.002$

讨 论

在本研究中,外周静脉注射芬太尼 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 后安慰剂组病人呛咳的发生率为34.22%,稍高于以往报道(28%)^[1,2]。而静注利多卡因($1.5\text{mg}/\text{kg}$)预处理后,呛咳的发生率从34.22%下降到13.1%(绝对危险下降21.12%,相对危险下降62%)。本研究中呛咳发生率较高的原因可能与芬太尼用量较大有关。我们用的芬太尼剂量为 $3\mu\text{g}/\text{kg}$,而Agarwal等^[1]和Phua等^[3]用的芬太尼剂量分别为 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$,他们报道呛咳的发生率为28%。Bohrer等^[2]报道 $7\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼经中心静脉注射时,呛咳的发生率为46%,而Lui等^[11]经外周静脉注射 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼后,观察到的呛咳发生率相同。

芬太尼诱发呛咳的机制目前还不明确,但已有不同的理论解释这一现象。芬太尼可抑制中枢交感活性,引起迷走神经相对亢进,从而导致呛咳和反射性支气管平滑肌收缩^[1,11,12]。吸入选择性 β_2 肾上腺素能支气管扩张剂特布他林(terbutaline)和沙丁胺醇(salbutamol)可显著抑制呛咳反应(从43%降到3%),提示支气管平滑肌收缩是引起呛咳的机制之一^[11]。呛咳反射的快速反应和吗啡对呛咳的有效抑制提示肺的化学感受反射也可能是引起呛咳的机制。这种化学感受反射是通过快速适应性感受器或者靠近肺血管的迷走C纤维感受器介导。而吸入倍他米松抑制呛咳的现象又支持触发性刺激和支气管高敏性理论^[1,4,11]。肺内肥大细胞组胺的释放(尽管这一点可能性不大,因为芬太尼极少引起组胺释放)、气管平滑肌的收缩、气管和支气管壁变形后对快速适应性感受器的刺激也是触发呛咳反应的可能解释^[1,2,13]。

静脉注射利多卡因可抑制机械因素和化学因素介导的气道反射,包括咳嗽反射^[5,6,8-10]。以往的报道显示能有效抑制呛咳的利多卡因剂量范围为 $1.5 \sim 2.0\text{mg}/\text{kg}$,有效作用时间为 $5 \sim 8\text{min}$ ^[5,9,10]。利多卡因对呛咳抑制的效应呈剂量相关性,和血浆浓度密切相关。在一组年龄为 $15 \sim 55$ 岁、使用笑气-氟烷-氧气麻醉但未用肌松药的病人,于气管插管前 $1 \sim 5\text{min}$ 静脉注射 $2\text{mg}/\text{kg}$ 利多卡因可明显抑制咳嗽反射^[10]。静脉注射 $2.0\text{mg}/\text{kg}$ 的利多卡因,血浆浓度会

过高而可能引起全身毒性反应^[10]。因此,我们采用1.5mg/kg作为利多卡因的实验剂量,这样既能避免毒性反应,又能使血浆浓度在2.3μg/ml以上,这是利多卡因抑制呛咳反射8min所需要的血药浓度。通常在8min之内就能完成麻醉诱导和气管插管。

我们的研究显示,利多卡因静脉注射能显著减少芬太尼诱发呛咳的发生率,但对呛咳的剧烈程度无抑制作用。在利多卡因组33例发生呛咳的病人,轻度、中度和重度呛咳的发生率分别为69.69%、21.21%和9.09%;而安慰剂组发生呛咳的86例病

人,轻度、中度和重度呛咳的发生率分别为69.76%、24.41%和5.81%,两组病人的呛咳剧烈程度相似(表2)。

总之,本研究结果表明:在给予芬太尼之前1min,静脉注射1.5mg/kg的利多卡因能显著抑制芬太尼诱发的呛咳。此方法在临床上有效可行,不会引起全身毒性反应,但对呛咳的剧烈程度无影响。

(王爱忠 译 江伟 校)

参 考 文 献

1. Agarwal A, Azim A, Ambesh S, et al. Salbutamol, beclomethasone or sodium chromoglycate suppress coughing induced by iv fentanyl. *Can J Anaesth* 2003; 50 : 297 - 300.
2. Bohrer H, Fleischer F, Werning P. Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter. *Anaesthesia* 1990; 45 : 18 - 21.
3. Phua WT, Teh BT, Jong W, et al. Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth* 1991; 38 : 330 - 4.
4. Tweed WA, Dakin D. Explosive coughing after bolus fentanyl injection. *Anesth Analg* 2001; 92 : 1442 - 3.
5. Yukioka H, Hayashi M, Yoshimoto N, et al. IV lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation. *Anesth Analg* 1985; 64 : 1189 - 92.
6. Smith FR, Kundahl PC. Intravenously administered lidocaine as cough depressant during general anesthesia for bronchography. *Chest* 1973; 63 : 427 - 9.
7. Baraka A. IV lidocaine controls extubation laryngospasm in children. *Anesth Analg* 1978; 57 : 506 - 7.
8. Poulton TJ, James FM III. Cough suppression by lidocaine. *Anesthesiology* 1979; 50 : 470 - 2.
9. Nishino T, Hiraga K, Sugimori K. Effects of IV lidocaine on airway reflexes elicited by irritation of the tracheal mucosa in humans anaesthetized with enflurane. *Br J Anaesth* 1990; 64 : 682 - 7.
10. Yukioka H, Hayashi M, Terai T, Fujimori M. IV lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation in elderly patients. *Anesth Analg* 1993; 77 : 309 - 12.
11. Lui PW, Hsing CH, Chu YC. Terbutaline inhalation suppresses fentanyl-induced coughing. *Can J Anaesth* 1996; 43 : 1216 - 9.
12. Yasuda I, Hirano T, Yusa T, Satoh M. Tracheal constriction by morphine and by fentanyl in man. *Anesthesiology* 1978; 49 : 117 - 9.
13. Stellato C, Cirillo R, Paulis A, et al. Human basophil/mast cell releasability. IX. Heterogeneity of the effect of opioids on mediator release. *Anesthesiology* 1992; 77 : 932 - 40.