

乙型病毒性肝炎肝硬化患者肝功能状况对靶控输注瑞芬太尼药物半衰期和镇痛效果的影响

李晓宁*, 张卫[#](郑州大学第一附属医院麻醉科, 郑州 410100)

中图分类号 R614.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2822-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.27

摘要 目的:探讨乙型病毒性肝炎(以下简称“乙肝”)肝硬化患者的肝功能状况对靶控输注瑞芬太尼药物半衰期和镇痛效果的影响及安全性。方法:选择我院确诊为乙肝肝硬化并拟在全身麻醉下行肝胆手术的患者100例,根据患者肝功能 Child-Pugh 分级分为肝功能轻度异常的A组50例和肝功能严重异常的B组50例(3例病例脱落,共47例完成研究)。两组患者均于术前0.5 h给予苯巴比妥钠0.1 g+东莨菪碱注射液0.3 mg,肌肉注射;咪达唑仑0.04 mg/kg+丙泊酚1.5 mg/kg+阿曲库铵0.6 mg/kg,静脉注射;术中给予注射用盐酸瑞芬太尼0.125~0.250 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 静脉靶控输注。测定两组患者的瑞芬太尼药物分布半衰期和消除半衰期,术后即刻分别测量温度疼痛感知阈(tPDT)和电疼痛感知阈(ePDT),并观察其不良反应发生情况。结果:A组患者芬太尼药物分布半衰期和消除半衰期分别为 $(4.52 \pm 1.25)\text{min}$ 和 $(24.64 \pm 1.30)\text{min}$,B组患者为 $(4.68 \pm 1.31)\text{min}$ 和 $(25.45 \pm 2.08)\text{min}$,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);A组患者tPDT和ePDT分别为 $(8.88 \pm 1.66)\text{mA}$ 和 $(1.54 \pm 0.09)\text{mA}$,B组患者分别为 $(9.16 \pm 1.58)\text{mA}$ 和 $(1.34 \pm 0.15)\text{mA}$,组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:乙肝肝硬化患者肝功能异常状况对瑞芬太尼的药物半衰期和镇痛效果无明显影响,且安全性均较好。

关键词 乙型病毒性肝炎;肝硬化;肝功能;瑞芬太尼;药物半衰期;镇痛效果

Effects of Liver Function in Patients with Liver Cirrhosis and Virus B Hepatitis on Drug Half-life and Analgesic Effect of Target Controlled Infusion of Remifentanyl

LI Xiaoning, ZHANG Wei (Dept. of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 410100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the safety and effects of liver function in patients with liver cirrhosis following virus B hepatitis (called “hepatitis B” for short) on drug half-life and analgesic effect of target controlled infusion of remifentanyl. **METHODS:** 100 patients with liver cirrhosis following hepatitis B underwent liver and gallbladder surgery under selective general anesthesia were collected from our hospital and divided into group A (mild abnormal liver function) and group B (severe abnormal liver function, 3 cases withdrew from the test and 47 cases completed the test), with 50 cases in each group, according to Child-Pugh grading of liver function. Both group were given phenobarbital sodium 0.1 g+scopolamine 0.3 mg intramuscularly 0.5 h before operation; midazolam 0.04 mg/kg+propofol 1.5 mg/kg+atracurium 0.6 mg/kg intravenously; target controlled infusion of Remifentanyl hydrochloride for injection during operation with 0.125-0.250 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$. The distribution half-life and the elimination half-life of remifentanyl were determined, and temperature pain perception threshold (tPDT) and electrical pain perception threshold (ePDT) were measured immediately after the operation; the occurrence of ADR was observed. **RESULTS:** The distribution and elimination half-life of remifentanyl were $(4.52 \pm 1.25)\text{min}$ and $(24.64 \pm 1.30)\text{min}$ in group A and $(4.68 \pm 1.31)\text{min}$ and $(25.45 \pm 2.08)\text{min}$ in group B respectively, there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). tPDT and ePDT of group A were $(8.88 \pm 1.66)\text{mA}$ and $(1.54 \pm 0.09)\text{mA}$ respectively, and those of group B were $(9.16 \pm 1.58)\text{mA}$ and $(1.34 \pm 0.15)\text{mA}$, there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. **CONCLUSIONS:** The abnormal liver function of patients with liver cirrhosis following hepatitis B have no significant effect on drug half-life and analgesic effect of remifentanyl with good safety.

KEYWORDS Virus B hepatitis; Liver cirrhosis; Liver function; Remifentanyl; Drug half life; Analgesia effect

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病,由一种或多种病因长期或反复作用形成弥漫性肝损害,其产生的功能障碍可能对多种药物的药动学产生不同程度影响。瑞芬太尼为常用的麻醉药物,是一种新型的受体激动药,其有效的生物学半衰期约3~10 min,且与给药剂量和持续给药时间无关,作用时间短、消除快,其效价强度是阿芬太尼的5~10倍。肝功能严

重异常患者对于麻醉药物的代谢缓慢,半衰期延长,常造成患者麻醉后苏醒延迟,临床迫切需要肝功能异常患者可以安全使用的麻醉、镇痛药物。目前,尚无关于乙型病毒性肝炎(以下简称“乙肝”)肝硬化患者肝功能状态对瑞芬太尼药物半衰期和镇痛效果影响的报道。因此,本研究观察了乙肝肝硬化患者肝功能状况对靶控输注瑞芬太尼的药物半衰期和镇痛效果的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与诊断标准

纳入标准:(1)年龄18~65岁;(2)慢性乙肝确诊者;(3)肝

* 主治医师,硕士。研究方向:临床麻醉。电话:0371-66913177。E-mail:775413102@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,博士。研究方向:临床麻醉。电话:0371-66913177。E-mail:Xiaode188@163.com

硬化者。

排除标准:(1)甲型、丙型、丁型和戊型病毒性肝炎患者;(2)自身免疫性或酒精性肝病者;(3)孕妇或哺乳期妇女。

诊断标准——患者乙肝病毒标志物(Hepatitis B Virus Markers, HBVM)任何一项呈阳性,曾确诊为乙肝,后通过临床、生化和影像学(MRI、CT、超声)提示肝硬化,或胃镜提示食道胃静脉曲张,或腹腔镜、肝穿刺活检显示肝硬化者,肝硬化诊断标准按照《美国肝病研究学会成人肝硬化腹水指南》^[1]。

1.2 研究对象

选择2014年1月—2015年12月我院确诊为乙肝肝硬化并拟在全身麻醉下行肝胆手术的患者100例。根据患者的肝功能Child-Pugh分级^[2]分为两组:肝功能轻度异常(A级5~6分和B级7~9分),丙氨酸转氨酶(ALT)<75 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)<45 U/L患者50例作为A组;肝功能严重异常组(C级10~15分),ALT>75 U/L,AST>45 U/L患者50例作为B组,其中3例患者因住院等原因失联,故B组完成研究患者共47例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书,本研究对入选患者的信息及诊疗记录予以保密。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄,岁	性别(男/女),例	体重指数(BMI),kg/m ²
A组	50	52.34±9.43	26/24	22.43±6.51
B组	47	51.26±8.84	25/22	21.08±8.84

1.3 麻醉方法

1.3.1 术前麻醉 两组患者术前0.5 h给予苯巴比妥钠0.1 g+东莨菪碱注射液0.3 mg,肌内注射;咪达唑仑0.04 mg/kg+丙泊酚1.5 mg/kg+阿曲库铵0.6 mg/kg,静脉注射。麻醉维持期实施气管插管,双肺通气,麻醉机控制呼吸,设定潮气量的参数为8 ml/kg,吸入氧浓度的参数为80%,呼吸频率的参数为12次/min,吸呼比为1:2;呼气通气过程调控各参数使得呼气末二氧化碳分压(PaCO₂)维持在45 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。麻醉维持期给药方案为1%~2%的七氟醚吸入麻醉+丙泊酚50~150 g/(kg·min)静脉泵入,肌松药维库溴铵1 μg/(kg·min)泵入。以上麻醉处理由同一组麻醉医师进行操作。
1.3.2 术中麻醉 注射用盐酸瑞芬太尼(商品名:瑞捷,宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20030199,批号:6041409,规格:1 mg/支)以0.125~0.250 μg/(kg·min)静脉靶控输注。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者肝功能指标。(2)靶控输注瑞芬太尼药物半衰期的测定。建立液-液萃取所需的气相色谱联合质谱的技术,用以检测血清中瑞芬太尼的浓度;建立药动学的运算模型和效应模型,计算靶控输注瑞芬太尼药物分布半衰期和消除半衰期。(3)温度疼痛感知阈(Temperature pain detection, tPDT)的测定。术后即刻测定患者的tPDT:光束直径2~10 mm,持续10~50 ms,间隔3~10 ms,叠加25~50次,同时检查患者反应,记录患者开始轻微刺痛的功率数值即tPDT,重复3次取平均值。(4)电疼痛感知阈(Electrical pain detection, ePDT)的测定。术后即刻测定患者的ePDT:患者采用仰卧位,消毒后将电极固定于患者右侧三角肌位置,电极距离1.5 cm,频率50 Hz,刺激时程120 ms,电压220 V,使用方波。测定时电流强度设定初始值为0 mA,递增幅度为0.2 mA,记录患者有

轻微刺痛感觉时的电流数值为ePDT,重复3次取平均值。

1.5 统计学分析

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。计数资料以单因素方差比较,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝功能指标的比较

A组患者ALT和AST均明显低于B组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者肝功能指标比较见表2。

表2 两组患者肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of liver function indexes between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT,U/L	AST,U/L
A组	50	57.08±10.43	36.88±13.52
B组	47	105.73±12.59	84.47±15.29
t		6.75	6.88
P		0.003	0.000

2.2 瑞芬太尼药物半衰期的比较

两组患者瑞芬太尼的药物分布半衰期和消除半衰期组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者瑞芬太尼药物分布半衰期和消除半衰期比较($\bar{x} \pm s, \text{min}$)

Tab 3 Comparison of distribution half-life and elimination half-life of remifentanyl between 2 groups($\bar{x} \pm s, \text{min}$)

组别	n	分布半衰期	消除半衰期
A组	50	4.52±1.25	24.64±1.30
B组	47	4.68±1.31	25.45±2.08
t		6.75	6.88
P		0.192	0.366

2.3 tPDT和ePDT的比较

两组患者tPDT和ePDT组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者tPDT和ePDT比较($\bar{x} \pm s, \text{mA}$)

Tab 4 Comparison of tPDT and ePDT between 2 groups($\bar{x} \pm s, \text{mA}$)

组别	n	tPDT	ePDT
A组	50	8.88±1.66	1.54±0.09
B组	47	9.16±1.58	1.34±0.15
t		5.97	4.12
P		0.103	0.097

2.4 不良反应

两组患者均未见明显药品不良反应发生。

3 讨论

瑞芬太尼属于芬太尼的衍生物,具有阿片受体激动药的药理特征^[3-4]。瑞芬太尼和其他阿片类药物不同,主要由非特异性酯酶丙醇酸甲酯水解代谢^[5],其麻醉效果较佳,起效速度快,分布容积较小,在体内降解不依靠肝脏和肾脏,易被非特异性的酯酶水解。因此,长时间静脉滴注瑞芬太尼不会有体内蓄积的危险,适合手术过程中麻醉维持^[6-7]。

本研究采用肝功能Child-Pugh分级对患者进行分组,肝功能Child-Pugh分级为A~C级的乙肝肝硬化患者中,B组患者肝功能明显异常的情况下,其分布半衰期和消除半衰期与A组比较未见明显差异,B组患者tPDT和ePDT与A组比较亦未见明显差异。分析原因,药物半衰期没有差异是因为瑞芬太尼在体内的清除不依赖于肝脏和肾脏,故肝功能较差的患者

使用瑞芬太尼也是安全的^[8-10]。

本研究使用 tPDT 和 ePDT 来衡量患者经由静脉靶控输注瑞芬太尼后的镇痛效果。痛阈是机体感觉到痛觉的刺激强度,是用来描述和衡量人体痛觉程度的精准指标^[11]。目前,最常用的痛阈包括疼痛的感知阈^[12]和耐受阈^[13]。疼痛的感知阈的定义为机体可以感觉疼痛的刺激强度,临床常将其作为人体痛阈。疼痛耐受阈的定义为人体能够耐受疼痛刺激的强度。按照人体痛阈的各种测量方法可细分为压力性痛阈、tPDT 和 ePDT 等^[14]。tPDT 的特异性非常高,能够用来评测人体的感觉传导神经,特别是用来传导热痛和冷痛的 A β 和 C 纤维,故其测定方法可分为热痛阈测定与冷痛阈测定^[15]。ePDT 的测定是通过调节波宽与量程来控制电流大小的,其精确度较高,测得数值可靠而稳定^[16]。人体 ePDT 是目前测量疼痛阈值的最好方式。

本研究还发现,将瑞芬太尼采用静脉靶控输注的方式,以达到效应室的设定浓度作为调节目标,其首次注射负荷剂量 0.250 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,然后按照该药物从机体排出的速率及药物从中央室向周边进行转运的速率对效应室或者中央室进行补充,从而维持患者靶浓度的相对稳定。瑞芬太尼持续输注的半衰期较短^[17-19],排出速率和转运较快,不受手术时间长短的影响,所以使其麻醉深度的调节更加准确。由于瑞芬太尼作用部位在效应室,其血药浓度的升降与药效并不平衡,存在后滞现象,该速率取决于该药在机体的中央室和效应室的分布速度^[20-23]。

综上所述,乙肝肝硬化患者肝功能异常状况对瑞芬太尼的药物半衰期和镇痛效果无明显影响,两组患者均未见明显不良反应发生,说明其安全性较好。但是,本研究受样本容量的限制,研究结果可能存在偏差,可进一步扩大样本容量后予以深入分析。

参考文献

- [1] 王宇明.2012年《美国肝病研究学会成人肝硬化腹水指南》新版解读与探讨[J].胃肠病学,2014,19(10):577.
- [2] 戴明佳,冷雪君,颜学兵.《2015年世界卫生组织慢性乙型肝炎病毒感染预防、关怀和治疗指南》解读:慢性乙型肝炎的抗病毒治疗策略比较[J].临床肝胆病杂志,2015,31(7):1004.
- [3] 孙文琴,周爱国,莫洪,等.瑞芬太尼靶控输注用于烧伤换药的临床研究[J].中国现代医学杂志,2015,25(7):104.
- [4] 杨宁,石好,王巧恒,等.靶控输注异丙酚复合瑞芬太尼对老年患者脑电双频指数的影响[J].中国医刊,2014,49(4):47.
- [5] 赵高峰,张兴安,施冲,等.靶控输注异丙酚复合瑞芬太尼或芬太尼全静脉麻醉[J].广东医学,2004,25(7):765.
- [6] 蒋华,高金贵.海南地区国产瑞芬太尼静脉靶控输注的儿童群体药代动力学研究[J].实用医学杂志,2015,31(11):1840.
- [7] 林洪启.瑞芬太尼在肝功能障碍患者药代学和 TCI 系统评价[D].郑州:郑州大学,2006.
- [8] 张利萍,张招,张芝翠,等.全麻病人静脉注射瑞芬太尼的药代动力学[J].中华麻醉学杂志,2006,26(1):43.
- [9] 张马忠,张晓怡,王珊娟,等.靶控输注丙泊酚时的瑞芬太尼群体药代动力学[J].临床麻醉学杂志,2011,27(9):837.

- [10] 王强,鲍方,刘礼军,等.成人患者瑞芬太尼群体药代动力学初步研究[J].临床麻醉学杂志,2014,30(12):1156.
- [11] Lluch E, Arguisuelas MD, Coloma PS, et al. Effects of deep cervical flexor training on pressure pain thresholds over myofascial trigger points in patients with chronic neck pain[J]. J Manipulative Physiol Ther, 2013, 36(9):604.
- [12] Apinis C, Tousignant M, Arcand M, et al. Can adding a standardized observational tool to interdisciplinary evaluation enhance the detection of pain in older adults with cognitive impairments?[J]. Pain Med, 2013, doi: 10.1111/pme.12297.
- [13] Chen F, Wang L, Chen S, et al. Nasal inhalation of butorphanol in combination with ketamine quickly elevates the mechanical pain threshold in the model of chronic constriction injury to the sciatic nerve of rat[J]. J Surg Res, 2014, 186(1):292.
- [14] Sugimoto Y, Kojima Y, Inayoshi A, et al. K-685, a TRPV1 antagonist, blocks PKC-sensitized TRPV1 activation and improves the inflammatory pain in a rat complete Freund's adjuvant model[J]. J Pharmacol Sci, 2013, 123(3):256.
- [15] Koenig J, Jarczok MN, Ellis RJ, et al. Two-week test-retest stability of the cold pressor task procedure at two different temperatures as a measure of pain threshold and tolerance[J]. Pain Pract, 2013, doi:10.1111/papr.12142.
- [16] Dodet P, Perrot S, Auvergne L, et al. Sensory impairment in obese patients? Sensitivity and pain detection thresholds for electrical stimulation after surgery-induced weight loss, and comparison with a nonobese population [J]. Clin J Pain, 2013, 29(1):43.
- [17] 汤井田,曹扬,肖嘉莹,等.基于粒子群优化支持向量机的瑞芬太尼血药浓度预测模型[J].中国药理学杂志,2013,48(16):1394.
- [18] 白念岳,郭曲练,程智刚,等.瑞芬太尼和芬太尼复合丙泊酚靶控输注在神经外科手术中的应用[J].中南大学学报:医学版,2009,34(1):59.
- [19] 周少丹,卢红文,缪丽燕.瑞芬太尼及瑞芬太尼酸在肾损害患者体内的药物动力学[J].华西药理学杂志,2009,24(2):201.
- [20] 赵秋华,朱俊峰,赵立波,等.全凭静脉麻醉下不同效应室浓度瑞芬太尼对罗库溴铵肌松作用的影响[J].科技导报,2009,27(18):101.
- [21] 许小平,王嘉锋,余喜亚,等.序贯法测定复合靶控输注丙泊酚时瑞芬太尼抑制帕金森病患者气管插管心血管反应的 EC₅₀[J].第二军医大学学报,2013,34(8):868.
- [22] 孙志荣,葛圣金,李敏,等.老年患者全麻诱导期丙泊酚和瑞芬太尼联合靶控输注的最佳复合浓度[J].复旦学报:医学版,2010,37(2):216.
- [23] 孙健,卢悦淳,李波,等.瑞芬太尼抑制 McGrath 视频喉镜气管插管反应的半数有效效应室浓度测定[J].山东医药,2013,53(48):49.

(收稿日期:2015-11-27 修回日期:2016-04-19)

(编辑:陶婷婷)