

[文章编号] 1000-2200(2010)08-0776-04

· 临床医学 ·

## 靶控输注咪达唑仑对硬膜外麻醉寒战的影响

凌云志<sup>1</sup>, 梁启胜<sup>1</sup>, 李晓红<sup>1</sup>, 禹莉<sup>2</sup>

**[摘要]**目的:观察靶控输注(target controlled infusion, TCI)咪达唑仑对硬膜外麻醉寒战的影响。方法:选择硬膜外麻醉下行下腹部手术发生寒战患者40例,随机分成2组,每组20例。寒战出现后2 min内, A组 TCI咪达唑仑, B组静脉注射芬氟合剂。监测2组患者术前和术中生命体征的变化, 警觉/镇静(OAA/S)观察评分法监测镇静程度, 评价治疗寒战的疗效。结果:2组患者术中平均动脉压(MAP)、心率(HR)、脉搏血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)总体处于平稳状态, 均在正常范围内。2组患者MAP、HR的监测值在给药后各时间点差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而SpO<sub>2</sub>监测值给药后10 min差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。A组治疗寒战有效率明显大于B组( $P < 0.01$ )。2组给药后各时间点镇静评分差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。其中A组OAA/S评分维持在2~3分, B组OAA/S评分在5 min和10 min时维持在3~4分, 随着时间的延长, 镇静程度减弱。结论:TCI咪达唑仑减轻硬膜外麻醉寒战安全、方便、有效。

**[关键词]** 寒战; 麻醉, 硬膜外; 靶控输注; 咪达唑仑

**[中国图书资料分类法分类号]** R 364.6 **[文献标识码]** A

### Clinical observation of target-controlled infusion with midazolam for shivering in patients undergoing epidural anesthesia

LING Yun-zhi<sup>1</sup>, LIANG Qi-sheng<sup>1</sup>, LI Xiao-hong<sup>1</sup>, YU Li<sup>2</sup>

(1. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

2. Department of Clinical Laboratory Science, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of target controlled infusion (TCI) with midazolam for shivering in patients undergoing epidural anesthesia. **Methods:** Forty patients undergoing lower-abdominal operation with shivering were randomly divided into two equal groups ( $n = 20$ , respectively): group A combined TCI with midazolam, while group B combined intravenous injection with droperidol-fentanyl. The changes of vital sign were monitored before and during operation. The sedation degree was evaluated by the Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) Scale. The therapeutic effect of shivering was estimated. **Results:** The numbers of mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and pulse oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) were stable during the operation between two groups. They were within normal limits. Although the numbers of MAP and HR in group B after administration were lower than preoperative, the patients need not be treated. There were no significant differences in MAP and HR at different periods after the administration between two groups ( $P > 0.05$ ). While there was significant difference in SpO<sub>2</sub> at minute 10 ( $P < 0.01$ ). The effective power of treating shiver of group A was better than group B ( $P < 0.01$ ). There was significant difference in sedation scale at different periods after the administration between two groups ( $P < 0.05$  to  $P < 0.01$ ). The OAA/S scale in group A maintained 2 to 3. The scales were 3 to 4 in group B at minute 5 and 10. The sedation degree weakened along with time prolonged. **Conclusions:** TCI with midazolam for shivering in patients undergoing epidural anesthesia is safe and convenient and effective.

**[Key words]** anesthesia, epidural; target controlled infusion; midazolam; shivering

硬膜外麻醉阻滞中常需辅助镇静或镇痛药以增加麻醉效果, 减少患者焦虑和不安。以往的镇静方式多为静脉推注镇静药物, 给药剂量不够精确, 可控性差。靶控输注(target-controlled infusion, TCI)具有简便精确、可控性好的明显优点, 近年来在临床上的应用逐渐增多。围术期发生寒战是临床麻醉过程中常见并发症, 其发生率可达20%~50%<sup>[1]</sup>。剧烈寒

战可使患者极不舒适, 不仅影响手术操作及临床监测, 而且机体氧耗量大为增加, 导致低氧血症和乳酸性酸中毒<sup>[2]</sup>。本研究将TCI技术应用于硬膜外麻醉患者, 对TCI咪达唑仑与静脉推注芬氟合剂治疗硬膜外麻醉中寒战进行对比, 以期为临床工作提供指导。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年2月至2009年5月硬膜外麻醉下行下腹部择期手术发生寒战40例列为研究对象, 男21例, 女19例; 年龄25~53岁。体重45~73 kg, ASA I~II级。排除发热及输液反应, 未服用血管活性药物、抗抑郁药物、镇痛药物或

[收稿日期] 2009-12-01

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 麻醉科, 安徽 蚌埠 233004; 2. 蚌埠医学院 临床检验诊断学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 凌云志(1977-), 男, 硕士, 住院医师。

皮质类固醇;无心肺、内分泌或精神病史。术前均未用药,手术室温度控制在 22~25℃,术中输液为室温环境中的液体。手术均在 3 h 内完成。

1.2 麻醉方法 术前不用药。先监测生命体征,开放静脉通路,输入林格液 500 ml,左侧卧位于 L<sub>2-3</sub> 间隙行硬膜外穿刺术,平卧后硬膜外给予 1.5% 利多卡因 5 ml 观察 5 min 无异常,随即再给 0.5% 罗哌卡因 10~15 ml。术中均给予麻醉机面罩吸氧。随机分为咪达唑仑组(A组)20例,于寒战出现后 2 min 内启动 TCI 咪达唑仑。TCI 系统采用北京思路高公司 TCI I 型靶控注射泵;以血浆浓度为靶控浓度,选用 Greenblatt 等<sup>[3]</sup>的药代动力学参数,靶控浓度初始设定为 50 μg/L,在与效应室浓度达平衡 3 min 后以 10 μg/L 的速度递增,直至患者达到警觉/镇静(OAA/S)观察评分法<sup>[4]</sup>评分 3 分,并维持这一深度,期间若 OAA/S 评分降至 2 分,则以 10 μg/L 递减,手术结束前开始缝皮时停止 TCI。芬氟组(B组)20例,于寒战出现后 2 min 内静脉注射氟哌利多 0.05 mg/kg 和芬太尼 1 μg/kg。

1.3 观察项目 监测 2 组患者手术前和手术过程中生命体征的变化,包括平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)及脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>)。观察各组在给药后 10 min 寒战的疗效评价,显效:患者畏寒及寒战消失;好转:有畏寒但无寒战;无效:仍有畏寒及寒战。显效与好转者视为有效。采用 OAA/S 来确定患者的镇静程度,摇动头部无反应而需疼痛刺激才有反应为 I 级,对大声呼唤名字无反应而需摇头才有反应为 II 级,仅对大声呼唤名字有反应为 III 级,对呼唤名字反应迟钝为 IV 级,对呼唤名字应答自如为 V 级。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验、方差分析和 *q* 检验及秩和检验。

## 2 结果

2.1 一般资料比较 2 组患者性别、年龄、体重和手术时间等差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),均具有可比性(见表 1)。

表 1 2 组患者一般资料比较( $n_1 = 20; \bar{x} \pm s$ )

分组	男	女	年龄(岁)	体重(kg)	手术时间(min)
A	10	10	37.55 ± 8.76	57.90 ± 9.53	130.50 ± 25.59
B	11	9	40.50 ± 9.81	60.40 ± 9.81	118.50 ± 23.90
<i>t</i>	1.00 <sup>Δ</sup>		1.00	0.82	1.53
<i>P</i>	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05

Δ示  $\chi^2$  值

2.2 生命体征变化 2 组患者术前 MAP、HR、SpO<sub>2</sub> 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。术中 MAP、HR、SpO<sub>2</sub> 总体处于平稳状态,均在正常范围内,主要变化是给药后 B 组 MAP、HR 略低于术前( $P < 0.01$ ),但均不需处理。2 组患者 MAP、HR 的监测值在给药后各时间点差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),而 SpO<sub>2</sub> 监测值给药后 10 min 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )(见表 2)。

2.3 寒战疗效比较 A 组治疗寒战有效率 95.0% 明显大于 B 组的 65.0% ( $P < 0.01$ )(见表 3)。

2.4 镇静评分 2 组患者给药后各时间点镇静评分差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ );B 组在给药后 30 min 与给药后 5 min 和 10 min 比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。其中 A 组 OAA/S 评分维持在 2~3 分,B 组 OAA/S 评分在 5 min 和 10 min 时维持在 3~4 分,随着时间的延长,镇静程度减弱(见表 4)。

## 3 讨论

有资料<sup>[5-7]</sup>表明,麻醉后寒战的发生是临床麻醉中十分常见的一种并发症。过去人们一直认为其发生率高,对机体影响不大,故在相当长的时间内未引起麻醉医生的充分重视,但近年来有很多研究阐明了寒战的危害,如增加患者的痛苦、增加机体的耗氧量、加重心脏负担、增加心血管并发症、导致切口裂开、增加切口感染率、影响凝血功能,从而影响病情的转归和预后。如何能减轻甚至避免术后寒战成为许多麻醉医生研究的课题。

硬膜外麻醉过程中发生寒战的原因有交感神经阻滞、血液重新分配、环境温度低、精神紧张、冷的消毒液直接刺激温度感受器及局麻药的毒性反应等。咪达唑仑是苯二氮草类镇静剂,具有抗焦虑、催眠、抗惊厥和顺行性遗忘等作用,主要作用于脑干网状结构和大脑边缘系统,增加脑内 5-羟色胺(5-HT)水平,并增强  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的作用,GABA 可抑制去甲肾上腺素神经元,实验研究<sup>[8]</sup>证实,去甲肾上腺素和 5-HT 均对体温调节发挥作用。咪达唑仑与苯二氮草类受体结合产生镇静、抗惊厥、对抗局麻药的毒性反应等作用,并可降低寒战反应的阈值。

本研究发现,咪达唑仑以 TCI 方式给药,可以有效地控制寒战,有效率达 95.0%,明显大于静脉注射芬氟合剂组。TCI 技术是静脉麻醉给药方式的一次重大变革,以药代动力学和药效动力学为基础,通过调节血浆或效应室的药物浓度来控制或维持适当的麻醉深度,以满足临床麻醉需要。近年来,TCI 在麻醉临床的应用逐渐增多,与传统方法相比,具有

表2 2组患者术前和术中生命体征的变化( $n_i = 20; \bar{x} \pm s$ )

分组	术前	给药后(min)			F	P	$MS_{组内}$
		5	10	30			
MAP(mmHg)							
A	85.50 ± 9.15	82.05 ± 10.01	81.10 ± 11.85	80.00 ± 10.48	1.04	>0.05	108.543
B	86.50 ± 9.32	79.40 ± 7.41**	75.35 ± 8.60**	74.40 ± 7.66**	8.83	<0.01	68.602
t	0.34	0.95	1.76	1.93	—	—	—
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	—	—	—
HR(次/分)							
A	89.70 ± 11.85	85.55 ± 12.39	83.85 ± 11.92	83.55 ± 9.46	1.22	>0.05	131.378
B	92.90 ± 13.56	83.85 ± 8.38**	78.75 ± 8.21**	80.50 ± 8.91**	7.92	<0.01	100.223
t	0.79	0.51	1.58	1.05	—	—	—
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	—	—	—
SpO <sub>2</sub> (%)							
A	97.35 ± 1.81	97.35 ± 2.08	97.00 ± 1.81	97.75 ± 1.62	0.56	>0.05	3.376
B	97.70 ± 1.72	97.90 ± 1.12	98.50 ± 1.15	98.50 ± 1.00	2.08	>0.05	1.634
t	0.63	1.04	3.13	1.76	—	—	—
P	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	—	—	—

q 检验:与术前比较 \*\*  $P < 0.01$ 表3 2组患者寒战疗效比较( $n$ )

分组	n	显效	好转	无效	有效率(%)	$u_c$	P
A	20	15	4	1	95.0		
B	20	4	9	7	65.0	3.49	<0.01
合计	40	19	13	8	80.0		

表4 2组患者术中各时段镇静评分( $n_i = 20; \bar{x} \pm s$ )

分组	给药后(min)			F	P	$MS_{组内}$
	5	10	30			
A	3.05 ± 0.94	2.50 ± 1.00	2.80 ± 0.62	2.01	>0.05	0.756
B	3.70 ± 0.86	3.80 ± 0.77	4.55 ± 0.60 $\Delta\Delta$	7.65	<0.01	0.564
t	2.28	4.61	9.07	—	—	—
P	<0.05	<0.01	<0.01	—	—	—

q 检验:与给药后5 min 比较 \*\*  $P < 0.01$ ;与给药后10 min 比较 $\Delta\Delta$   $P < 0.01$ 

使用简便、血药浓度稳定的优点,使得麻醉可控性大大提高<sup>[9]</sup>。

OAA/S 评分是临床工作中常用的评价意识水平的指标,可以准确地反映患者的麻醉深度。王珊娟等<sup>[10]</sup>报道 OAA/S 评分维持在 2~3 分,咪达唑仑的镇静深度最为适宜。本研究结果显示,2 组患者给药后各时间点镇静评分差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。其中 A 组 OAA/S 评分维持在 2~3 分,中等程度镇静,呼吸、血流动力学稳定;B 组 OAA/S 评分在 5 min 和 10 min 时维持在 3~4 分,随着时间的延长,镇静程度减弱,给药后 MAP、HR 均有不同程度的下降。这可能与静脉注射芬氟

合剂,给药剂量不易控制,剂量过大时容易造成呼吸抑制、血流动力学参数波动等不良反应有关,而咪达唑仑以 TCI 方式给药,起始浓度较低,与静脉注射相比,降低了血药浓度峰值,减少了对呼吸循环系统的影响,具有起效快、可控性好、安全可靠等特点,对血液动力学影响小,恢复快,因此 TCI 咪达唑仑治疗围手术期引起的寒战是安全、方便、有效的,优于静脉注射芬氟合剂。

当然,麻醉后寒战的原因很多,机制较复杂,所以综合治疗有时显得特别重要,如注意围手术期保温,利用保温毯、提高手术室环境温度、麻醉期加热和湿化吸入气体,可减少气管内散热。手术消毒后尽快铺单,减少患者体温下降,均有利于减少麻醉后寒战的发生。

## [参 考 文 献]

- [1] Qi YH, Wang GN, Wang SY. Prevention and treatment of shivering after intracranial surgery using different dosages of tramadol[J]. Chin Med Sci J, 2005, 20(2): 122.
- [2] 杭燕南, 庄心良, 蒋豪, 等. 当代麻醉学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 971.
- [3] Greenblatt DJ, Abernethy DR, Lozniskar A, et al. Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics [J]. Anesthesiology, 1984, 61(1): 27-35.
- [4] Liu SH, Wei W, Ding GN, et al. Relationship between depth of anesthesia and effect-site concentration of propofol during induction with the target-controlled infusion technique in elderly patients [J]. Chin Med J, 2009, 122(8): 935-940.
- [5] 程翔. 多沙普仑曲马多芬氟合剂预防全身麻醉术后寒战的观察[J]. 山西医药杂志, 2008, 37(9): 782-784.

(下转第 781 页)

治疗药物,可提高疗效,减少不良反应,在保证化疗对肿瘤细胞杀伤效果的基础上,提高机体的细胞免疫功能,进而提高患者的生活质量。因此,提高机体的免疫及抗癌能力是必不可少的手段。一些研究<sup>[6-10]</sup>已证实,免疫增强剂联合化疗可以延长患者的中位生存期,改善患者的生活质量。

小牛脾提取物注射液是从胎牛(出生 <24 h)脾脏中提取的高活性小分子多肽,能抑制肿瘤细胞的糖酵解,使能量代谢发生障碍,并使细胞停滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,从而发挥其独特的抗癌作用。另外,小牛脾提取物还能刺激免疫系统,使 T 淋巴细胞活性增强,数量增加,提高机体的免疫及抗癌能力<sup>[3]</sup>。它能刺激骨髓干细胞增殖,促进造血功能恢复,升高外周血细胞,有效缓解化疗药物所致的血细胞减少、免疫功能下降等不良反应。已有研究<sup>[4]</sup>证明小牛脾提取物联合化疗治疗非小细胞肺癌明显延长患者的中位生存期,改善了生活质量。尽管 PTX + FT-207 + LV 联合方案治疗晚期胃癌不良反应较轻,但仍有一些晚期胃癌患者因身体状况差、免疫功能低下等原因,接受化疗治疗过程中可能出现严重的消化道症状、骨髓抑制、严重感染及多器官功能衰竭等并发症,临床上常不能耐受化疗。PTX + FT-207 + LV 联合小牛脾提取物可能使患者受益。

PTX 是一种高活性广谱的抗肿瘤药物,其作用机制有别于其他抗微管药物,主要是能特异地结合到微管的口位上,导致微管聚合成团和束状并使其稳定,这些作用能抑制微管网的重组。此外,PTX 还可诱导肿瘤坏死因子基因的表达和抗肿瘤血管的生成。体内外一些研究<sup>[8-13]</sup>表明 PTX 可以诱导胃癌细胞凋亡,与 FT-207 + LV 联合可提高疗效。

本研究结果发现,治疗组及对照组的总有效率分别为 65.0% 及 34.8% ( $P < 0.05$ )。治疗组及对照组中位生存时间分别为 12 个月及 10 个月 ( $P > 0.05$ )。中位生存时间虽有延长,可能因为入组病例少的原因未显示统计学差异。1 年生存率在治疗组及对照组分别为 60.0% 及 21.7% ( $P < 0.05$ )。结果提示,小牛脾提取物联合化疗可提高晚期胃癌 1 年生存率。此外,临床研究发现治疗组治疗后中性粒细胞下降的发生率显著低于对照组 ( $P <$

0.05),且治疗组在治疗后生活质量得到改善(Karnofsky 评分提高) ( $P < 0.05$ ),说明小牛脾提取物可显著改善晚期胃癌患者化疗所致的不良反应。

总之,本研究结果表明,在晚期胃癌患者进行化疗时联合应用小牛脾提取物可提高化疗疗效,减轻骨髓抑制等不良反应,改善患者生活质量,值得临床推广。

#### [参 考 文 献]

- [1] Roder DM. The epidemiology of gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2002, 5(Suppl 1): 5-11.
- [2] Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics 2000 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2000, 50(1): 7-33.
- [3] 李霞,张萍,杜迎春,等. 斯普林改善晚期恶性肿瘤全身状况的疗效观察[J]. *肿瘤*, 2005, 25(6): 633-634.
- [4] 孙宇萍,王季颖,吕梅君,等. 小牛脾提取物注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. *中国癌症杂志*, 2008, 18(6): 442-445.
- [5] 陈雪华,纪玉宝,李建芳,等. 胃癌病人自身免疫机能的临床研究[J]. *中国免疫学杂志*, 1993, 9(5): 295.
- [6] Ryutokuji T, Miura A, Lzumi Y. A cage of recurrent esophageal cancer treated by local injection of OK-432 for 8 months and the patient survived for 2 years and 3 months [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2007, 34(12): 1988-1990.
- [7] Yamada T, Rino Y, Wada N, et al. A case of long-term survival of 5 years after operation and chemotherapy for type 4 gastric cancer with peritoneal dissemination [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2008, 35(1): 117-119.
- [8] Giulinni C, Napoimno G, Mastio A, et al. Thymosin- $\alpha$ 1 regulates MHC class I expression in FRTL-5 cells at transcriptional level [J]. *Eur J Immunol*, 2000, 30(3): 778-786.
- [9] Hamuro J. Anticancer immunotherapy with perorally effective lentinan [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2005, 32(8): 1209-1215.
- [10] 龙浩,成高霞,潘志坚,等. 紫杉醇诱导胃癌细胞凋亡的实验研究[J]. *肿瘤研究与临床*, 2010, 22(2): 118-120.
- [11] Matsusaka S, Chìn K, Ogura M, et al. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(4): 1067-1071.
- [12] Koizumi W, Akiya T, Sato A, et al. Second-line chemotherapy with biweekly paclitaxel after failure of fluoropyrimidine-based treatment in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a report from the gastrointestinal oncology group of the Tokyo cooperative oncology group, TCOG GC-0501 trial [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(11): 713-719.
- [13] Sakamoto J, Matsui T, Kodera Y. Paclitaxel chemotherapy for the treatment of gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2009, 12(2): 69-78.

(上接第 778 页)

- [6] Mohta M, Kumari N, Tyaqi A, et al. Tramadol for prevention of postanaesthetic shivering: a randomised double-blind comparison with pethidine [J]. *Anaesthesia*, 2009, 64(2): 141-146.
- [7] 李大为,陈萍. 咪达唑仑治疗围术期寒战的临床观察[J]. *吉林医学*, 2008, 29(24): 2305-2306.
- [8] 庄心良,曾因明,陈伯銮. 现代麻醉学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003: 469-503.

出版社, 2003: 469-503.

- [9] 王桂娥,赵洋,于文刚. 异丙酚和咪达唑仑靶控输注用于硬膜外麻醉病人术中镇静的对比研究[J]. *青岛大学医学院学报*, 2006, 42(3): 239-241.
- [10] 王珊娟,刘万枫. 颈丛阻滞下咪达唑仑血药浓度和镇静深度的研究[J]. *中华麻醉学杂志*, 2001, 21(7): 395-398.