

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.007

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.007>

还原型谷胱甘肽与纳洛酮多模式催醒方案对肝病患者 麻醉苏醒期的影响

张梦琪, 张睿, 马晓雨, 张雅珊, 宋春雨

(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科, 哈尔滨 150086)

[摘要] 目的: 探讨还原型谷胱甘肽(GSH)结合纳洛酮对于肝病患者麻醉苏醒的时间及质量的影响。方法: 选取2017年9月至2018年12月于哈尔滨医科大学附属第二医院进行手术治疗的肝病患者84例, 随机分成3组。A组采用纳洛酮注射液0.01 mg/kg于术终静脉注射; B组在A组基础上, 给予GSH注射剂1.2 g, 添加到10%葡萄糖溶液100 mL静脉滴注, 在手术结束前0.5 h内滴完; C组不给予催醒剂作为空白对照组。记录患者自主呼吸恢复时间、睁眼时间、拔管时间、苏醒期拔管质量评分、躁动评分(RS评分)、镇静评分(Ramsay评分)、手术时间、麻醉时间、术中补液量及尿量。分别记录患者清醒后、给予纳洛酮后30 min和60 min的VRS疼痛评分, 术前、术后1 d患者的肝功能[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)]。结果: 与C组比较, A组、B组的拔管质量评分、RS评分下降, Ramsay评分增高($P < 0.01$)。与A组比较, B组拔管质量评分、RS评分下降, Ramsay评分增高($P < 0.05$)。与C组比较, A、B两组患者的呼吸恢复时间、苏醒时间和拔管时间均缩短($P < 0.01$)。与A组比较, B组患者的呼吸恢复时间、苏醒时间、拔管时间缩短($P < 0.05$)。术后1 d, 3组患者肝功能差异无统计学意义。结论: GSH联合纳洛酮可以减少肝病患者术后麻醉苏醒时间, 提高肝病患者术后麻醉苏醒质量, 并不增加患者术后疼痛评分。

[关键词] 还原型谷胱甘肽; 纳洛酮; 肝病患者; 麻醉苏醒

Effects of reduced glutathione and naloxone multimodal wake-up regimen on anesthesia recovery in patients with liver disease

ZHANG Mengqi, ZHANG Rui, MA Xiaoyu, ZHANG Yashan, SONG Chunyu

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect of reduced glutathione combined with naloxone on the time and quality of anesthesia recovery in patients with liver disease. **Methods:** Eighty-four patients with liver disease who underwent surgery in our hospital from September 2017 to December 2018 were randomly divided into three groups. Group A was treated with naloxone injection 0.01 mg/kg in the final intravenous bolus, Group B was given a reduced

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-10

通信作者 (Corresponding author): 宋春雨, Email: scy-zw@163.com

glutathione injection of 1.2 g based on group A, and was added to 10% glucose solution 100 mL intravenous drip was dripped within half an hour before the end of the operation. Group C did not give wake agent as a blank control group. The recovery time of spontaneous breathing, eye opening time, extubation time, extubation quality score, agitation score (RS score), sedation score (Ramsay score), operation time, anesthesia time, intraoperative fluid and urine volume were recorded. VRS pain scores were recorded after awakening and 30 min and 60 min after naloxone administration, as well as liver function (ALT and AST) before and 1 d after surgery. **Results:** Compared with group C, the extubation quality score and RS score of group A and group B decreased, and the Ramsay score increased ($P<0.01$). Compared with group A, group B had lower extubation quality score, RS score, and Ramsay score increased ($P<0.05$). Compared with group C, the respiratory recovery time, recovery time and extubation time of patients in group A and group B were shortened ($P<0.01$). Compared with group A, the respiratory recovery time, recovery time, and extubation time of group B patients were shortened ($P<0.05$). **Conclusion:** Reduced glutathione combined with naloxone can reduce the postoperative anesthesia recovery time of patients with liver disease and improve the quality of postoperative anesthesia recovery in patients with liver disease, and does not increase the postoperative pain score.

Keywords reduced glutathione; naloxone; liver disease patient; anesthesia recovery

肝是药物代谢的主要器官, 肝病患者的肝解毒能力下降, 肝药酶系统的活性减弱, 药物在肝的代谢减慢。因而肝病患者麻醉药物的代谢与正常人相比也相对减慢。GSH联合纳洛酮有治疗酒精中毒及催醒方面的作用^[1], 但关于二者联合用于麻醉催醒方面的研究尚无报道。本研究探讨GSH联合纳洛酮对肝病患者麻醉苏醒时间以及苏醒质量的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

入选者均已签署知情同意书, 研究方案经哈尔滨医科大学附属第二医院医学伦理委员会批准。选择2017年9月至2018年12月择期进行全身麻醉腹腔镜下胆囊切除术患者84例, 年龄30~60岁, 体重50~85 kg, ASA分级II~III级, 术前Child-Pugh改良分级评估肝功能A或B级。排除标准: 既往呼吸循环系统疾病、肾疾病或电解质离子酸碱功能紊乱、神经和精神疾病的患者; 长时间滥用或服用镇痛药物、酒精成瘾者; 血液系统疾病、糖尿病患者。临床研究流程图见图1。

1.2 麻醉方法

本研究由3名研究人员共同完成, 依据随机、对照、双盲的原则。所有患者由第1名研究人员通过计算机随机分为A组、B组、C组, 并由其负责纳洛酮及GSH的注射; 对患者分组情况和药物种类不知情的第2名研究人员负责手术过程中麻醉管理、

生命体征监测; 第3名研究人员只负责围术期患者各类评分及实验数据的纪录和分析。所有患者在术前4 h禁饮, 6 h禁食。术前开放上肢静脉通路, 入室后监测心电图、无创血压、脉搏血氧饱和度及脑电双频谱指数(bispectral index, BIS)。麻醉诱导: 患者全部采用静脉注射咪唑安定0.1~0.2 mg/kg, 利多卡因1~1.5 mg/kg, 地塞米松0.3 mg/kg, 舒芬太尼0.2~0.4 μ g/kg, 丙泊酚1.5~2.5 mg/kg, 阿曲库铵0.5 mg/kg。麻醉维持: 采用静吸复合麻醉, 吸入1%~3%七氟醚并维持最低肺泡有效浓度(minimum alveolar concentration, MAC)值为0.70~1.20, 泵注瑞芬太尼0.10~0.15 μ g/(kg·min), 维持BIS值40~60。术中维持患者收缩压(systolic blood pressure, SBP)90~140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 舒张压(diastolic blood pressure, DBP)60~90 mmHg, 若平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)升高程度大于基础值的20%和心率(heart rate, HR)增快程度大于基础值的10%时, 静脉注射艾司洛尔15~20 mg。MAP下降程度超过基础值的30%时, 注射去氧肾上腺素20~30 μ g。术后采用多模式镇痛, 手术开始后30 min静脉注射曲马多100 mg, 手术开始后45 min静脉注射氟比洛芬酯100 mg, 术毕给予0.5%罗哌卡因封闭切口。手术结束后停用所有药物。患者随机分为3组, 每组28例: A组术毕静注纳洛酮注射液0.01 mg/kg; B组手术结束前30 min静脉滴注GSH 1.2 g, 术毕静注纳洛酮0.01 mg/kg; C组无处置。待患者意识苏醒, 吞咽、咳嗽反射恢复, 潮气量>6 mL/kg, 吸空气动脉血氧饱和度(SpO_2)>95%并持续5 min以上时拔出气管导管。

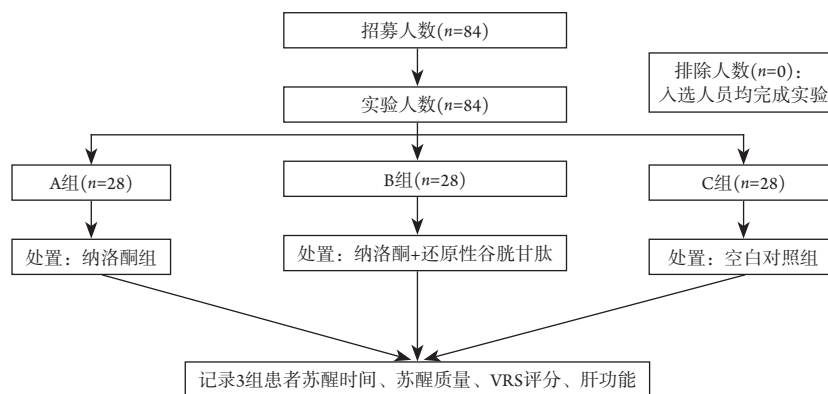


图1 临床研究流程图

Figure 1 Flow diagram of clinical research

1.3 观察指标

评估患者拔管质量评分(1分, 平稳拔管无呛咳; 2分, 呛咳1~2次; 3分, 呛咳3~4次; 4分, 呛咳5~10次; 5分, 拔管困难, 喉痉挛或呛咳>10次)。记录手术、麻醉、自主呼吸恢复、睁眼、拔管的时间, 失血量、尿量, 观察患者是否出现术后恶心、呕吐等不良反应及并发症。拔管后送入麻醉后监测治疗室, 进行RS评分(0分, 安静合作; 1分, 吸痰时有肢体动作; 2分, 无刺激时有肢体挣扎, 但无需按压; 3分, 挣扎剧烈, 需要按压)和Ramsay评分(1分, 不安静、烦躁; 2分, 安静合作; 3分, 嗜睡、能听从指令; 4分, 睡眠、可唤醒)评估患者镇静程度^[2]; 应用口述分级评分法(Verbal Rating Scale, VRS)评估患者清醒后(T1)、静注纳洛酮后30 min(T2)和60 min(T3)疼痛程度^[3]; 术前、术后1 d患者的肝功能。

1.4 统计学处理

本研究经过预实验计算结果得出最低样本量为每组23人, 为使得研究更有说服力以及由于样本排除导致结论不可靠, 本研究选择样本量为每组28人, 共84人。采取SPSS 19.0统计软件进行数据分

析, 正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间差异检验采取单因素方差分析; 定性指标组间百分率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

共纳入84例患者, 每组28例, 均完成研究。3组患者性别、年龄、体重、手术时间、麻醉时间、输液量和尿量差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

2.2 3组患者苏醒质量评分

与C组相比, A组、B组的拔管质量评分、RS评分下降, Ramsay评分升高($P < 0.01$)。与A组相比, B组拔管质量评分、RS评分下降, Ramsay评分升高($P < 0.05$, 表2)。

2.3 3组患者苏醒时间

与C组相比, A组、B组患者的呼吸恢复、苏醒和拔管的时间均减短($P < 0.01$)。与A组比较, B组患者的呼吸恢复、苏醒、拔管的时间减短($P < 0.05$, 表3)。

表1 3组患者一般情况的比较(n=28)

Table 1 Comparison of general conditions of the three groups of patients (n=28)

组别	性别(男/女)/例	年龄/岁	体重/kg	手术时间/min	麻醉时间/min	输液量/mL	尿量/mL
A组	18/10	48.7 ± 6.9	65.9 ± 11.7	86.5 ± 17.2	112.6 ± 20.3	895.2 ± 55.2	218.4 ± 11.8
B组	16/12	43.6 ± 8.3	71.3 ± 10.2	89.2 ± 19.8	110.8 ± 19.0	847.9 ± 52.3	204.9 ± 13.5
C组	15/13	45.2 ± 7.7	63.7 ± 12.6	92.4 ± 16.9	108.1 ± 21.7	917.4 ± 49.7	227.0 ± 10.6
P	0.7097	0.1438	0.1454	0.4744	0.7198	0.0569	0.0573

表2 3组患者苏醒质量评分($n=28$)Table 2 Resuscitation quality scores of patients in three groups ($n=28$)

组别	拔管质量/分	RS评分	Ramsay评分
A组	2.04 ± 0.43 ^{**}	1.64 ± 0.49 ^{**}	2.93 ± 0.72 ^{**}
B组	1.71 ± 0.60 ^{**△}	1.32 ± 0.61 ^{**△}	2.50 ± 0.51 ^{**△}
C组	1.89 ± 0.63	2.25 ± 0.52	1.44 ± 0.51
<i>P</i>			
A组 vs B组	0.010	0.013	0.018
A组 vs C组	<0.001	<0.001	0.004
B组 vs C组	<0.001	<0.001	<0.001

A组、B组与C组相比, ^{**} $P<0.01$; B组与A组相比, [△] $P<0.05$ 。

Group A, Group B are compared with Group C, ^{**} $P<0.01$; Group B is compared with Group A, [△] $P<0.05$ 。

表3 3组患者苏醒时间的比较($n=28$)Table 3 Comparison of wake time in three groups of patients ($n=28$)

组别	自主呼吸恢复时间 /min	睁眼时间 /min	拔管时间 /min
A组	10.21 ± 0.99 ^{**}	9.07 ± 1.68 ^{**}	11.54 ± 2.13 ^{**}
B组	13.68 ± 1.56 ^{**△}	12.54 ± 1.40 ^{**△}	15.00 ± 1.94 ^{**△}
C组	12.39 ± 1.57	11.07 ± 1.84	15.43 ± 2.43
<i>P</i>			
A组 vs B组	0.012	0.011	0.015
A组 vs C组	0.004	0.004	<0.001
B组 vs C组	<0.001	<0.001	<0.001

A组、B组与C组相比, ^{**} $P<0.01$; B组与A组相比, [△] $P<0.05$ 。

Group A, Group B are compared with Group C, ^{**} $P<0.01$; Group B is compared with Group A, [△] $P<0.05$ 。

2.4 3组T1, T2, T3的VRS评分

3组患者T1, T2, T3的VRS评分差异无统计学意义($P>0.05$, 表4)。

(7.1%), B组1例(3.6%), C组4例(14.3%), 差异无统计学意义($P>0.05$), 未发生其他不良反应或并发症。

2.5 3组不良反应发生情况

3组患者均出现术后恶心、呕吐, 其中A组2例

2.6 3组患者术前、术后1 d肝功能指标

3组患者术前、术后1 d的肝功能指标差异均无统计学意义($P>0.05$, 表5)。

表4 3组T1, T2, T3的VRS痛觉评分比较($n=28$)Table 4 Comparison of VRS pain score of T1, T2 and T3 in three groups ($n=28$)

组别	T1/分	T2/分	T3/分
A组	3.54 ± 0.74	3.71 ± 0.85	3.50 ± 0.69
B组	3.86 ± 0.45	4.04 ± 0.64	3.71 ± 0.66
C组	4.00 ± 0.86	4.14 ± 1.01	3.93 ± 0.90
<i>P</i>			
A组 vs B组	0.386	0.260	0.565
A组 vs C组	0.862	0.367	0.773
B组 vs C组	0.299	0.137	0.389

表5 3组患者术前、术后1 d肝功能指标比较(n=28)

Table 5 Comparison of liver function indexes before and 1 day after operation in 3 groups (n=28)

组别	ALT/(U·L ⁻¹)		AST/(U·L ⁻¹)	
	术前	术后 1 d	术前	术后 1 d
A 组	70.67 ± 15.86	116.32 ± 25.39	68.52 ± 16.25	100.43 ± 23.21
B 组	71.27 ± 14.49	109.43 ± 24.98	70.48 ± 15.74	99.25 ± 21.32
C 组	69.54 ± 15.32	117.08 ± 25.87	66.64 ± 14.83	100.54 ± 22.47
P	0.9112	0.4664	0.6048	0.9898

3 讨论

肝病患者白蛋白以及药物结合型蛋白减少, 游离型蛋白增多, 导致药效增强, 毒性增大。肝病患者还因为药物首过效应降低、肝药酶系统的活性减弱, 使得麻醉药物如丙泊酚、维库溴铵、舒芬太尼等代谢延迟。另外, 肝病患者由于基础病变以及氧化应激反应^[4]、麻醉药物的脂质化作用, 进一步加重肝脏负担, 进而导致患者的苏醒时间变长, 苏醒质量降低。GSH是一种自由基清除剂, 可以加速药物在肝内代谢并增强脑细胞对药物的代谢和抵御能力, 从而促进患者清醒。对于肝病患者来说, 药物代谢超过肝自身代谢能力, 且药物可穿过血脑屏障进入大脑, 引起下丘脑释放β-内啡肽等阿片肽, 与吗啡受体结合, 抑制神经系统。纳洛酮是阿片类受体拮抗剂, 不仅可阻断内啡肽与阿片类受体结合, 且能有效与阿片受体竞争结合, 引起内啡肽减少, 肾上腺髓质及交感神经兴奋和儿茶酚胺分泌增加, 具有较强的解毒、催醒、解除呼吸和循环系统抑制的功能, 并能减轻神经组织损伤。研究^[1]报道: 2种药物合用可以明显缩短急性酒精中毒患者苏醒时间和症状消失时间, 但2种药物合用对于肝病患者全麻术后苏醒质量及苏醒时间的影响未见报道。因此, 本研究通过术中应用GSH复合纳洛酮, 观察其对肝病患者术后苏醒的影响。

本研究结果发现: GSH复合纳洛酮可以改善肝病患者苏醒质量、缩短苏醒时间。其作用可能与其对肝细胞和脑细胞药物代谢调节作用有关。GSH可通过与药物或代谢产物直接结合, 或转氨基反应加速肝对药物的代谢, 缩短药物在体内的半衰期, 从而起到弱化药物不良反应的作用^[5-6]。另外, GSH还可以通过消除脑细胞内的过氧化氢, 强化脑细胞对药物的抵抗能力, 加速药物的代谢, 促进患者麻醉苏醒^[7]。而纳洛酮作为羟二氢

吗啡酮的衍生物, 通过拮抗内源性阿片肽受体^[8]解除呼吸抑制, 进而加速麻醉患者苏醒的作用。此外, 纳洛酮可以激活机体的胆碱能系统, 进一步激活患者的觉醒系统, 从而促进患者的苏醒^[9]。与单独应用纳洛酮相比, 两种药物复合应用可以更好地改善患者术后苏醒评分, 缩短患者苏醒时间, 并且避免了术后不良反应并发症和应激反应, 更好地满足了临床中加速康复外科需求。

本研究具有一定局限性: 临床中大剂量、多次应用GSH, 可以减短肝病患者肝功能恢复时间, 改善各种肝疾病患者的肝功能, 对肝疾病患者有积极、重要的治疗、预后价值^[10]; 但本研究中只采用单次中等剂量的GSH, 虽然显著提高了患者术后苏醒质量, 缩短苏醒时间, 但对患者术后肝功能无显著影响。

综上, 本研究证实GSH联合纳洛酮可以减短肝病患者的麻醉苏醒时间, 提升麻醉苏醒质量, 且不增加不良反应, 建议进行更广泛、深入的临床研究探讨其疗效。

参考文献

- 邵彬, 张媛, 胡波, 等. 纳洛酮联合还原型谷胱甘肽治疗酒精中毒疗效观察[J]. 人民军医, 2011, 54(9): 792-793.
SHAO Bin, ZHANG Yuan, HU Bo, et al. Therapeutic effect of naloxone combined with reduced glutathione on alcoholism[J]. People's Military Surgeon, 2011, 54(9): 792-793.
- 王浩, 刘洪涛, 闫俊, 等. 右美托咪定复合低剂量舒芬太尼对老年患者全麻苏醒质量及术后疼痛的影响[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(5): 548-552.
WANG Hao, LIU Hongtao, YAN Jun, et al. Effect of dexmedetomidine combined with low-dose sufentanil on general anesthesia quality and postoperative pain in elderly patients[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2018, 21(5): 548-552.

3. 刘琳, 王强, 申新, 等. 地佐辛不同时间应用对老年肾脏肿瘤患者全麻苏醒质量的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(22): 3633-3637.
LIU Lin, WANG Qiang, SHEN Xin, et al. The effect of different doses of dizocine on the quality of general anesthesia in elderly patients with renal tumors[J]. Journal of Modern Oncology, 2018, 26(22): 3633-3637.
4. Li S, Tan HY, Feng Y. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 26087-26124.
5. QianL, WangW, Zhou Y, et al. Effects of reduced glutathione therapy on chronic hepatitis B[J]. Cent Eur J Immunol, 2017, 42(1): 97-100.
6. Irie M1, Sohda T, Anan A, et al. Reduced glutathione suppresses oxidative stress in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Euroasian J Hepatogastroenterol, 2016, 6(1): 13-18.
7. Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 62: 13-25.
8. 鲍杨, 马丽敏, 贺广宝, 等. 超低剂量纳洛酮对阿片类药物镇痛效能的影响及可能机制[J]. 医学与哲学, 2015, 36(2): 70-71.
BAO Yang, MA Limin, HE Guangbao, et al. Effect of ultra low dose naloxone on analgesic efficacy of opioids and its possible mechanism[J]. Medicine & Philosophy, 2015, 36(2): 70-71.
9. 王文明, 周蕾, 郭茂, 等. 纳洛酮联合托烷司琼在预防醉酒饱胃患者急诊手术全麻时呕吐误吸中的应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(7): 56-58.
WANG Wenming, ZHOU Lei, GUO Mao, et al. Application of naloxone combined with tropisetron in preventing vomiting and aspiration during general anesthesia in patients with drunken stomach and stomach[J]. Clinical Medication Journal, 2017, 15(7): 56-58.
10. Honda Y, Kessoku T, Sumida Y, et al. Efficacy of glutathione for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, single-arm, multicenter, pilot study[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 96.

本文引用: 张梦琪, 张睿, 马晓雨, 张雅珊, 宋春雨. 还原型谷胱甘肽与纳洛酮多模式催醒方案对肝病患者麻醉苏醒期的影响[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(6): 1382-1387. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.007

Cite this article as: ZHANG Mengqi, ZHANG Rui, MA Xiaoyu, ZHANG Yashan, SONG Chunyu. Effects of reduced glutathione and naloxone multimodal wake-up regimen on anesthesia recovery in patients with liver disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(6): 1382-1387. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.007