

· 临床经验 ·

不同剂量阿芬太尼对患者术前心脏电生理平衡指数的影响

马艺宸 刘艳秋 汤金福 胡燕 乔家康

阿芬太尼是一种新型的阿片类受体激动药,因起效快、镇痛效果好等优点,被广泛用于麻醉诱导和维持,尤其在日间短小手术、门诊手术及保留自主呼吸的非气管插管麻醉中,阿芬太尼具有独特优势^[1]。相比于芬太尼和舒芬太尼等麻醉性镇痛药,阿芬太尼效价最低,起效最快,作用时间更短,静脉注射后 1.4 min 作用达峰,维持时间 10~15 min,分布容积小,符合“三室模型”,经肝脏代谢失活后经尿排出^[2]。目前,国内外关于阿芬太尼的临床研究主要涉及药理特性、麻醉应用等方面,从电生理角度评价阿芬太尼安全性的报道较少。心脏电生理平衡指数(index of cardiac electrophysiological balance, ICEB)是一种新引入的临床电生理指标,可以反映心肌电生理除极和复极的平衡和失衡,相较于 QT 间期、QTc 间期及跨室壁复极离散度,更能准确预测药源性心律失常的风险^[3]。本研究观察不同剂量阿芬太尼静脉镇痛时心电图指标的变化,评估不同剂量阿芬太尼对患者术前心脏电生理平衡指数的影响,为阿芬太尼的临床应用提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院医学伦理委员会批准(2022 伦审第 003 号),在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR-2100044988),患者签署知情同意书。选择 2022 年 3 月至 2023 年 5 月拟行择期手术患者,性别不限,年龄 18~50 岁, BMI 18.5~23.9 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:对阿片类药物过敏,呼吸功能不全,术前心肺功能、肝肾功能及电解质异常,糖尿病,高血压,心电图提示明显心律失常(如房性心律失常、室性心律失常及传导阻滞等),心电图 QTc 间期男性 ≥ 450 ms、女性 ≥ 460 ms,服用其他已知可抑制离子通道电流及延长患者心室复极时间的药物(如抗心律失常药物、抗生素药物及抗抑郁药等)。本研究相关数据均于 08:30—11:30 获取,以减小早晚差异对心电图指标的影响。

分组与处理 采用随机数字表法将患者分为四组:生理盐水对照组(C组)、阿芬太尼 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(A1组)、阿芬太尼 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(A2组)和阿芬太尼 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(A3组)。患者术前禁食 8 h,禁饮 4 h,未使用特殊药物(如镇静药、抗焦虑药物等)。患者入手术室建立外周静脉通道后,输注复方乳酸钠 10 ml/kg,将 12 导联心电图电极正确安置于患者皮肤

表面,并连接多道心电图机,待心电图波形规律且无明显干扰后获得 12 导联同步心电图(心电图仪走纸速率 25 mm/s,增益放大 10 mm/mV),即采集第 1 次心电图。然后 C 组静脉注射生理盐水 20 ml, A1 组、A2 组和 A3 组将各自对应剂量的阿芬太尼用生理盐水稀释至 20 ml 后静脉注射(四组注射时间均为 30 s 以上),注射后 1.5 min 采集第 2 次心电图。所得心电图的描记结果均交由同一心电图科室的专业人员进行独立分析,分析标准统一且该名分析人员对试验分组和用药情况不知晓。

研究期间患者常规面罩吸氧,监护仪连续监测,准备呼吸机及插管物品和止吐药物,必要时使用血管活性药物,维持 HR 60~100 次/分, MAP 70~105 mmHg, SpO₂ 98%~100%。记录两次采集心电图时的 HR 和 MAP,同时观察给药期间心律失常的发生情况,并剔除给药期间使用血管活性药物及抗心律失常药物的患者。观察结束,考虑四组所用阿芬太尼剂量不同,制定麻醉方案进行麻醉诱导。

观察指标 经 12 导联同步心电图仪描记常规 12 导联心电图,采集两次心电图,记录 P 波时限、PR 间期、QRS 波时限和 QT 间期,通过 Bazett 法计算 HR 校正的 QT 间期[QTc 间期=QT \div (RR^{1/2})]。选择 V2 导联连续测量患者 3 个完整的 Tp-e 间期(T 波顶点至 T 波终点之间的时间间隔),获取其平均值,计算 Tp-e/QT 和 Tp-e/QTc^[4]。根据公式 ICEB=QT \div QRS 计算 ICEB^[5]。在两次采集心电图的同时,记录 HR 和 MAP,观察心律失常的发生情况以及呼吸暂停、胸壁僵硬、困难通气等不良反应的发生情况。

统计分析 本研究以 ICEB 作为主要结局指标,采用 SPSS 20.0 软件进行样本量估算,根据预试验结果,C 组、A1 组、A2 组和 A3 组 ICEB 分别为 3.81 \pm 0.41、3.81 \pm 0.30、3.85 \pm 0.43 及 3.92 \pm 0.45,假设 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$,根据临床研究样本量计算公式^[6],按照 10%脱落率,最终确定每组纳入研究的患者为 25 例。

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内不同时间比较采用重复测量数据方差分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者 100 例,均完成本研究,无一例剔除。四组患者性别、年龄、BMI 和 ASA 分级差异无统计学意义(表 1)。

DOI: 10.12089/jca.2024.06.020

基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzkwj2023-050)

作者单位:550002 贵阳市第四人民医院麻醉科(马艺宸、刘艳秋、汤金福、胡燕);贵州医科大学麻醉学院(乔家康)

通信作者:刘艳秋,Email: 1150725102@qq.com

表 1 四组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA I / II 级 (例)
C 组	25	16/9	34.9±9.0	23.8±4.1	17/8
A1 组	25	19/6	36.2±7.0	24.3±3.8	18/7
A2 组	25	20/5	35.4±8.1	22.7±3.2	19/6
A3 组	25	20/5	35.8±9.7	24.1±3.4	16/9

四组不同时点 P 波时限、PR 间期、QRS 波时限、QT 间期、QTc 间期、Tp-e 间期、Tp-e/QT、Tp-e/QTc 和 ICEB 差异无统计学意义(表 2)。

研究期间四组 HR 波动在 73~78 次/分, MAP 波动在 90~93 mmHg, 使用阿芬太尼过程中, A1 组、A2 组和 A3 组均未发生心律失常, 也未见呼吸暂停、胸壁僵硬、困难通气等不良反应。

讨 论

麻醉药物安全性的一项重要指标就是对心脏电生理的影响^[7]。心肌细胞产生的动作电位是心脏生物电活动的基础, 心脏电生理与心律失常的发生关系密切。阿芬太尼的主要作用机制是激活与 G 蛋白耦联的 μ 受体, 受体与细胞膜上的抑制性 G 蛋白结合, 导致电压依赖性钙通道的关闭和内向整流钾通道的开放, 使细胞内钾增多和疼痛信号的神经传递减少, 疼痛耐受增加, 同时阿片受体结合还可以降低细胞内环磷酸腺苷水平, 抑制促炎神经肽(如 P 物质)的释放, 起到镇痛作用。阿芬太尼 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 是说明书推荐自主呼吸患者起始剂量, 阿芬太尼 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 常用于日间手术麻醉, 阿芬太尼 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 为全麻诱导剂量, 故本研究选择阿芬太尼 5、10、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 进行观察^[8]。

心肌细胞动作电位由除极化和复极化的两个过程组成, 是各种离子跨膜流动所致。心电图是研究临床电生理的工具, 心电图上各个波的波形变化对应着相应心肌细胞电活动的全过程。P 波代表了心房除极, PR 间期为房室传导时间, PR 间期>0.20 s 提示发生心脏传导功能障碍。QRS 波群代表了心室的除极, 当出现心脏左右束支的传导阻滞、心室扩大或肥厚等情况时, QRS 波群出现增宽、变形和时限延长。QT 间期、QTc 间期、Tp-e 间期、Tp-e/QT、Tp-e/QTc 比值的可不同程度地反映心脏复极化过程^[9]。QT 间期延长通常被用作检测个体易发生扭转的风险标志^[10], 在 QTc 延长的情况下多态性室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)或心室颤动(ventricular fibrillation, VF)发生率升高。Tp-e 间期可以反映心室复极的不均一性, Tp-e 间期为 T 波的波峰到波尾的间距, 代表 3 层心室肌[心内膜细胞、中层细胞(M 细胞)、心外膜细胞]复极时间的差异^[11], 正常值为 40~110 ms, 当其值超过 117 ms 时, 可显著增加尖端扭转型室性心动过速(torsades de pointes, TdP)的发生风险^[12]。Tp-e/QT 和

表 2 四组患者不同时点心电图指标的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	第 1 次心电图	第 2 次心电图
P 波时限(ms)	C 组	25	100.80±10.82	103.12±15.48
	A1 组	25	99.88±12.53	98.60±11.83
	A2 组	25	102.56±13.42	102.84±10.53
PR 间期(ms)	A3 组	25	101.08±9.94	100.72±10.39
	C 组	25	155.12±16.98	154.44±16.28
	A1 组	25	152.12±19.98	151.36±19.28
QRS 波时限(ms)	A2 组	25	155.56±29.51	154.12±24.92
	A3 组	25	152.12±17.70	149.64±15.06
	C 组	25	97.08±9.65	94.64±8.76
QT 间期(ms)	A1 组	25	95.44±10.19	94.32±7.70
	A2 组	25	95.56±10.78	97.04±11.70
	A3 组	25	96.00±9.48	96.20±11.38
QTc 间期(ms)	C 组	25	365.04±19.22	364.44±19.29
	A1 组	25	360.48±26.29	358.48±22.48
	A2 组	25	369.64±27.32	369.44±29.54
Tp-e 间期(ms)	A3 组	25	372.84±23.92	372.76±23.56
	C 组	25	405.96±24.53	406.36±20.26
	A1 组	25	406.28±23.84	405.68±16.71
Tp-e/QT	A2 组	25	407.76±20.02	411.52±26.56
	A3 组	25	407.00±21.04	408.64±24.18
	C 组	25	105.44±8.78	106.16±9.83
Tp-e/QTc	A1 组	25	102.40±7.90	102.80±7.74
	A2 组	25	105.40±9.04	104.92±8.64
	A3 组	25	107.52±7.22	107.56±7.33
ICEB	C 组	25	0.29±0.03	0.29±0.04
	A1 组	25	0.29±0.03	0.29±0.03
	A2 组	25	0.29±0.03	0.29±0.03
ICEB	A3 组	25	0.29±0.02	0.29±0.02
	C 组	25	0.26±0.03	0.26±0.03
	A1 组	25	0.25±0.03	0.25±0.02
ICEB	A2 组	25	0.26±0.03	0.26±0.03
	A3 组	25	0.27±0.02	0.26±0.02
	C 组	25	3.79±0.41	3.88±0.43
ICEB	A1 组	25	3.80±0.30	3.81±0.23
	A2 组	25	3.90±0.43	3.85±0.45
	A3 组	25	3.92±0.46	3.92±0.44

Tp-e/QTc 排除心率影响, 不随个体体重差异而变化, 是预测心律失常的新指标, 正常值为 0.16~0.22^[13]。ICEB 是一种

简单而有效的心电波长替代物,可用 QT/QRS 表示,反映心肌电生理除极和复极之间的动态平衡,正常值为 3.14~5.35^[14]。在易患尖端扭转型室性心动过速的情况下,ICEB 增大;而在易患非尖端扭转型室性心动过速导的多态性室性心动过速/心室颤动的情况下,ICEB 减小。ICEB 可以作为一种无创且易于测量的标志物来检测心律失常风险。

本研究结果显示,四组患者 P 波时限和 QRS 波时限均在正常范围内,且各组不同时点比较差异无统计学意义,这表明三个剂量阿芬太尼对心房和心室的除极无影响,原因可能与阿芬太尼对心肌细胞中晚钠电流(late sodium current, I_{NaL})干扰小,不影响动作电位快速上升期,不引起舒张期肌质网钙漏增加,不诱发早后除极、晚后除极有关^[15]。同时,三个剂量的阿芬太尼均不延长 PR 间期,不易引起房室传导阻滞。QT 间期或 QTc 间期主要是反映心室的复极, Tp-e 是跨室壁复极离散度(反映心肌复极不均一性)在心电图上的体现,而药物性心律失常主要通过抑制心肌细胞膜上快速激活延迟整流钾电流(rapidly activated delayed rectifier potassium current, I_{Kr})导致 QT 延长和 TdP^[16]。本研究中,四组患者观察的心脏电生理指标均无统计学意义,说明三个剂量的阿芬太尼均没有阻断 I_{Kr} ,不会延长心室复极,不会增大心肌复极异质性,故其引发室性心律失常的风险较低。Korpinen 等^[17] 研究报道,阿芬太尼对 QTc 没有影响,而且在预先使用各种药物的患者中,阿芬太尼 25~75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 还可有效预防琥珀酰胆碱和喉镜检查相关的 QTc 延长,本研究结果与之一致。Tp-e/QT 反映心室相对不应期与心室总不应期的比值,与室性心律失常的发生具有较高的敏感性,三组患者 Tp-e/QT、Tp-e/QTc 差异无统计学意义,提示阿芬太尼不增加心肌细胞出现电活动折返的概率,不会引起室性心律失常的发生,可以安全用于临床。研究期间,三个剂量的阿芬太尼对 HR 和 MAP 无明显影响,提示静脉注射阿芬太尼不会引起机体释放组胺,对心血管功能的影响较小。

本研究仅对三种剂量阿芬太尼进行观察,样本量较小,更高剂量阿芬太尼应用时,其对心脏除极和复极的影响如何、是否存在剂量依赖,有待进一步研究。

综上所述,静脉注射阿芬太尼 5、10、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 对患者术前 ICEB 无明显影响,不引起房室传导阻滞,心律失常发生风险较低。

参 考 文 献

- [1] Alper I, Erhan E, Ugur G, et al. Remifentanyl versus alfentanil in total intravenous anaesthesia for day case surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2003, 20(1): 61-64.
- [2] 王金伙, 郭建荣. 阿芬太尼的临床药理特性及其麻醉应用进展. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(7): 824-829.
- [3] Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, et al. Evaluation of index of cardio-electrophysiological balance (iCEB) as a new biomarker for the identification of patients at increased arrhythmic risk. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2016, 21(3): 294-304.
- [4] Smulyan H. QT interval; Bazett's correction corrected. *J Electrocardiol*, 2018, 51(6): 1009-1010.
- [5] 黄启祥, 梁翠燕, 苏中州, 等. 心脏电生理平衡指数预测心脏性猝死一级预防植入 ICD 有效性的价值. *实用心电学杂志*, 2020, 29(2): 94-97.
- [6] 陈平雁. 临床试验中样本量确定的统计学考虑. *中国卫生统计*, 2015, 32(4): 727-731, 733.
- [7] Liu Y, Fu X, Gao H, et al. Effects of different concentrations of desflurane on the index of cardiac electrophysiological balance in gynecologic surgery patients. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(5): 332-335.
- [8] 陈小波, 易雪, 韩梅, 等. 不同剂量阿芬太尼对老年患者快速顺序诱导气管插管心血管反应的影响. *临床麻醉学杂志*, 2023, 39(10): 1026-1030.
- [9] 李瑞, 冯燕娟. QT 离散度的电生理基础和临床研究进展. *心电与循环*, 2019, 38(3): 245-248, 257.
- [10] Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev*, 2014, 10(3): 287-294.
- [11] Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*, 1998, 98(18): 1928-1936.
- [12] Alizade E, Yesin M, Yazicioglu MV, et al. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio in patients with asymptomatic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2017, 22(1): e12362.
- [13] 张美婷, 刘宏, 汤日宁. 校正后 Tp-Te 间期和校正后 QT 间期及 Tp-Te/QT 比值对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者溶栓治疗后恶性心律失常及不良预后的预测价值. *中国医药*, 2021, 16(1): 33-37.
- [14] Lu HR, Yan GX, Gallacher DJ. A new biomarker-index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)-plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and torsades de pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2013, 68(2): 250-259.
- [15] 张杰, 武立达, 钱玲玲, 等. 晚钠电流致心律失常的机制及药物靶向治疗. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2022, 36(4): 330-335.
- [16] Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth*, 2014, 112(2): 217-230.
- [17] Korpinen R, Saarnivaara L, Siren K. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure during anaesthetic induction: comparative effects of alfentanil and esmolol. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995, 39(6): 809-813.

(收稿日期:2023-09-01)