文章编号:1000-5404(2011)18-1983-03

论著

小剂量咪达唑仑注入蛛网膜下腔镇静效应的临床研究

王 钊,朱昭琼,喻 田,谢 冕,余志豪 (563003 贵州 遵义,遵义医学院附属医院麻醉科)

[摘要] **目的** 观察咪达唑仑(midazolam,MIZ)注入蛛网膜下腔用于腰麻时的镇静作用、效能与剂量的关系,并与肌注、静脉注射的效果进行比较。**方法** 筛选我院2008年12月至2009年6月收治拟于腰麻下行下腹部和下肢的择期手术患者共200例,男性82例,女性118例,年龄16~50(34.5±16.3)岁。分为4组(n=50)。腰麻药A、B组为0.75%布比卡因1.6 ml+50%葡萄糖0.4 ml配制:A组,患者腰穿注药后平卧,立即静脉注射MIZ 2 mg;B组,患者腰穿注药后平卧,立即肌肉注射MIZ 2 mg。C组:腰麻药为0.75%布比卡因1.6 ml+50%葡萄糖0.4 ml+5 mg/ml MIZ 0.2 ml。D组:腰麻药为0.75%布比卡因1.6 ml+50%葡萄糖0.4 ml+5 mg/ml MIZ 0.4 ml。比较患者在不同途径注射MIZ 5~60 min内不同时刻的镇静程度的变化和血压、心率、脉搏氧饱和度以及舌后坠的发生情况。**结果** B组镇静评分小于A组(P<0.01),D组评分高于A组(P<0.01),C组评分高于A组(P<0.05);4组中仅D组有舌后坠的发生,与A、B、C组差异有统计学意义(P<0.05)。**结论** 腰麻药内加入小剂量MIZ可产生良好的镇静效果,其作用与剂量相关且较同等剂量药物肌注或静脉内注射明显,可能和与其相应受体结合而产生中枢神经系统的抑制有关。

[关键词] 咪达唑仑;蛛网膜下腔;镇静
[中图法分类号] R614.4;R971.2;R969 [文献标志码] A

Sedation of small dose midazolam injected into subarachnoid cavity: a clinical study

Wang Zhao, Zhu Zhaoqiong, Yu Tian, Xie Mian, Yu Zhihao (Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou Province, 563003, China)

[**Abstract**] Objective To observe the sedation of midazolam (MIZ) injected into subarachnoid cavity for lumbar anesthesia and its dose-response relationship, and compare with that of MIZ injected *via* muscles and veins. Methods Two hundred patients (82 males and 118 females) at the age of 16 – 50 (mean 34.5 ± 16.3) admitted to our hospital for lower abdominal and extremity operation under lumbar anesthesia from December 2008 to June 2009 were enrolled in this study. The patients were randomly divided groups A to D (50 in each group). Patients in group A received lumber anesthesia with 2 mg MIZ through the vein and those in group B received lumber anesthesia with 2 mg MIZ through muscles, while patients in group C received lumber anesthesia with 1.6 ml 0.75% bupivacaine +0.4 ml 50% glucose solution +0.2 ml 5 mg/ml MIZ through muscles and those in group D received lumber anesthesia with 1.6 ml 0.75% bupivacaine +0.4 ml 50% glucose solution +0.4 ml 5 mg/mL MIZ through vein. From 5 to 60 min after MIZ injection, sedation, blood pressure, heart rate, pulse oxygen saturation, and glossoptosis in 4 groups were compared. Results The sedation score was lower in group B than in group A and higher in groups D and C than in group A (P<0.01 or P<0.05). No glossocoma occurred in groups A to C except in group D (P<0.05). Conclusion Lumber anesthetics plus a small dose of MIZ can produce a rather good sedation. The sedation of MIZ is more significant than that of other anesthetics injected through muscles or veins, which may be related with the inhibition of central nervous system due to the binding of MIZ to its corresponding receptors in subarachnoid cavity.

[**Key words**] midazolam; subarachnoid cavity; sedation

Corresponding author: Wang Zhao, E-mail: Wangzhao0412@gmail.com

[通信作者] 王 钊,E-mail:wangzhao0412@gmail.com

腰麻广泛用于下肢及下腹部手术,由于患者围术期的紧张与焦虑,造成交感神经兴奋和血液中的儿茶酚胺分泌增加,导致心率增快、血压升高,加重了患者的心理负担和对手术的恐惧[1]。咪达唑仑属苯二氮卓类(benzodiazepin,BZ)受体激动剂,具有较强的镇静、抗焦虑及顺行性遗忘的作用,能够有效地减轻或消除患者的恐惧和紧张情绪,但通常采用静脉注射或肌肉注射。近年来,对硬膜外腔及蛛网膜下腔注射MIZ的临床效应研究渐多,但主要探讨MIZ在椎管内的镇痛效应和机制[1-2]。有研究也证明蛛网膜下腔内注射MIZ具有一定的镇静效应[3]。早期担心的是脊髓损害的风险,近年来的研究已基本上消除了顾虑[4]。本研究拟观察腰麻患者MIZ蛛网膜下腔给药与肌注、静脉注射的效果,探讨蛛网膜下腔注入小剂量MIZ的镇静效应、效能与计量的关系及临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2008年12月至2009年6月住院患者,拟在腰麻下行下腹部、下肢及会阴部择期手术患者200例,其中普外科50例,妇产科50例,骨科50例,烧伤整形科50例,男性82例,女性118例,体质量(51.2±11.2) kg,年龄16~50(34.5±16.3)岁,美国麻醉医师协会分级(ASA)Ⅰ~Ⅱ。排除有椎管内麻醉禁忌证、有长期使用镇痛药物史和对所用药物有过敏史者。

1.2 麻醉方法

患者均未术前用药,入室后常规吸氧,测量R、BP、HR、SpO_2基础值,开放外周静脉通道,快速输注约300 ml 0.9%生理盐水,患者左侧卧位,选$L_{3\sim4}$椎间隙行蛛网膜下腔穿刺注药,选$L_{1\sim2}$或$L_{2\sim3}$行硬膜外腔穿刺置硬膜外导管以备用,麻醉平面均控制在胸10以下,2 L/min给氧。腰麻药由不参与观察的护士配制。分为4组($n=50$)。腰麻药A、B组为0.75%布比卡因1.6 ml+50%葡萄糖0.4 ml配制:A组,患者腰穿注药后平卧,立即静脉注射MIZ 2 mg;B组,患者腰穿注药后平卧,立即肌肉注射MIZ 2 mg。C组:腰麻药为0.75%布比卡因1.6 ml+50%葡萄糖0.4 ml+5 mg/ml MIZ 0.2 ml。D组:腰麻药为0.75%布比卡因1.6 ml+50%葡萄糖0.4 ml+5 mg/ml MIZ 0.4 ml。江苏恩华药业股份有限公司咪达唑仑注射液(力月西,产品批号:20070812)。

1.3 镇静效果评定

观察并记录注射MIZ 5~60 min内患者镇静程度及舌后坠发生情况。镇静评分(SS)采用White镇静评分法[5]:1=清醒/紧张,2=清醒/放松,3=清醒/嗜睡,4=睡眠/易唤醒,5=睡眠/难唤醒,6=语言不能唤醒。1~2为镇静不充分,3~4为镇静合适,5~6为镇静过深。用美国HP-M1205A型多功能监护仪连续监测观察给药前,给药后5、15、30、60 min R、HR、平均动脉压(MAP)和SpO_2变化,观察用药后恶心、呕吐的发生率。

1.4 统计学方法

数据用$\bar{x}\pm s$表示,采用SSPS 17.0统计软件行t检验及秩和检验。

2 结果

2.1 镇静效果

B组镇静评分[(2.0±0.6)分]明显小于A组[(2.7±1.0)分,$P<0.01$),D组评分[(3.7±0.8)分]高于A组($P<0.01$),C组评分[(3.1±1.0)分]明显高于A组($P<0.05$);A、B、C组中均未发生舌后坠,D组有2例舌后坠的发生,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 生命体征变化

各组用药前后的HR、MAP、SpO_2虽略有波动,但其变化均在正常生理范围内,差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。各组用药后副作用无明显差异($P>0.05$)。

表1 各组用药前后循环及呼吸指标的变化($n=50$, $\bar{x}\pm s$)

指标	用药前	用药后5 min	用药后15 min	用药后30 min	用药后60 min
MAP(mmHg)					
A组	88.63±16.54	85.36±17.62	83.74±16.48	85.52±12.25	87.41±13.26
B组	88.36±16.12	85.59±15.75	84.63±17.65	86.31±15.47	87.23±11.66
C组	87.78±15.73	85.14±16.82	85.25±15.62	86.97±16.57	86.94±15.63
D组	87.69±16.28	85.67±14.25	85.84±14.26	86.29±15.53	87.24±14.54
HR(/min)					
A组	86.23±12.54	85.56±14.65	83.11±11.24	83.66±12.23	85.32±13.17
B组	86.12±12.63	85.56±14.65	83.21±13.12	84.24±13.35	85.13±13.28
C组	85.63±15.39	84.58±13.48	82.52±13.86	83.56±15.81	84.24±14.69
D组	85.24±16.11	83.21±15.59	81.16±12.25	83.34±13.78	83.62±15.21
SpO_2(%)					
A组	98.78±0.51	98.49±0.41	98.25±0.31	98.56±0.35	98.68±0.24
B组	98.68±0.39	98.38±0.53	98.35±0.48	98.51±0.29	98.62±0.32
C组	98.61±0.26	98.26±0.57	98.34±0.37	98.46±0.40	98.58±0.54
D组	98.65±0.29	98.18±0.47	98.19±0.41	98.46±0.53	98.61±0.34

3 讨论

腰麻具有镇痛质量好、快捷、经济的特点,但术中患者常伴有紧张、焦虑、不安等情绪,增加患者对手术的应激反应,甚至产生创伤后应激障碍[6]。临床上常采用MIZ静脉或肌肉注射的方法以减轻或消除患者恐惧、焦虑情绪及应激反应。近年来,研究发现鞘内注入MIZ可改善围术期的镇痛效果[1-2],同时具有一定的镇静作用[3],也发现了嗜睡和SpO_2下降的副作用,但一般不会引起严重的呼吸抑制[7]。本临床研究发现小剂量MIZ注入蛛网膜下腔也具有较好的镇静效应。

MIZ有良好的镇静、抗焦虑及顺行性遗忘作用,在采用静脉或肌肉注射时,如使用不当,镇静程度较浅,不足以维持手术所需的镇静;镇静程度较深,不仅可造成呼吸循环抑制[8],同时将引起患者躁动不安,影响手术进行[9]。因此,适宜的镇静剂量,能降低应激反

应、缓解焦虑等心理情绪反应[10]，也可使患者处于轻度睡眠状态，并具有遗忘作用。王珊娟等[9]也认为最适于临床手术的镇静程度为警觉/镇静评分(OAA/S)2～3分，即中等程度镇静，此时呼吸、血流动力学稳定，对手术刺激无反应，同时不造成呼吸循环抑制。本研究中静脉或肌肉注射的White镇静评分分别为(2.7±1.0)、(2.0±0.6)，略低于镇静合适的3～4分，提示镇静程度较浅。西山友贵等[11]对硬膜外注射MIZ镇痛的最适合量进行研究发现：在0.025 mg/kg和0.05 mg/kg获得最佳镇静评分，在0.075 mg/kg和0.1 mg/kg有部分患者进入完全睡眠状态。本研究中MIZ 1、2 mg蛛网膜下腔注射后White镇静评分分别为(3.1±1.0)、(3.7±0.8)，提示镇静合适，优于静脉及肌肉注射的效果，表明MIZ鞘内给药有较好的镇静效应，与西山友贵等报道一致。2 mg组极少部分患者镇静评分达到5分，出现熟睡及舌后坠，但未出现呼吸循环抑制及躁动不安。

研究证实大脑、小脑、纹状体、丘脑、边缘系统及部分脊髓内均含丰富的苯二氮卓类受体(BZ)，人体脑脊液中也存在内源性苯二氮卓样物质。边缘系统、大脑皮质和脊髓的BZ受体分别与苯二氮卓类药的抗焦虑、抗惊厥和肌松作用有关。2001年，Kim等[12]将咪唑安定加在布比卡因内行腰麻，认为可提高腰麻的性能且有明显的镇静作用。对椎管内注入MIZ镇痛机制认为MIZ与脊髓后角苯二氮受体结合后，增加γ-氨基丁酸(GABA)与GABA受体结合，使神经元上氯离子开放，促进氯离子进入细胞内，形成神经细胞膜的超极化状态，从而减少了上传脊髓和脑干的二级神经元的兴奋性递质的释放；同时还能抑制脑内神经突触对GABA的重摄取；而GABA又可以增强苯二氮卓类药物与其受体结合效应；从而产生中枢神经系统的抑制，其镇静作用亦与此机制有关[7]。本研究发现相同剂量MIZ蛛网膜下腔注射的镇静效果较肌注或静脉注射的效果明显，表明上述作者的提法是有一定道理的，而且这种作用在一定程度上与剂量相关，2 mg较1 mg的镇静效果更为稳定可靠。关于蛛网膜下腔注入MIZ的风险，动物实验及临床实验均未见神经系统并发症发生[4,13]，国内采用力月西的研究也未发现任何神经毒性行为现象及脊髓损害的异常反应[14-15]。本院2002年至2010年9月共5 862例患者采用本方法麻醉，术后副作用与传统静脉及肌肉注射无差异，远期随诊无一例出现神经系统或其他并发症。

综上所述，在腰麻药内加入小剂量MIZ可产生良好的镇静效果，其作用与剂量相关且较同等剂量药物肌注或静脉内注射明显，这可能和与其相应受体结合而产生中枢神经系统的抑制有关[16]。同时我们还观察到蛛网膜下腔注入小剂量MIZ对呼吸、循环无明显抑制作用，但临床应用时仍应注意舌后坠引起呼吸道梗阻的可能并发症。

参考文献：

[1] Ho K M, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis [J]. Anaesth Intensive Care, 2008, 36(3): 365-373.

[2] Duncan M A, Savage J, Tucker A P. Prospective audit comparing intrathecal analgesia (incorporating midazolam) with epidural and intravenous analgesia after major open abdominal surgery [J]. Anaesth Intensive Care, 2007, 35(4): 558-562.

[3] 孙来保，刘松，荣健，等. 不同剂量咪唑安定鞘内应用对腰麻效果的影响[J]. 中山大学学报：医学科学版，2006，27(3S)：209-210.

[4] Prakash S, Joshi N, Gogia A R, *et al*. Analgesic efficacy of two doses of intrathecal midazolam with bupivacaine in patients undergoing cesarean delivery[J]. Reg Anesth Pain Med, 2006, 31(3): 221-226.

[5] White P F, Vasconez L O, Mathes S A, *et al*. Comparison of midazolam and diazepam for sedation during plastic surgery[J]. Plast Reconstr Surg, 1988, 81(5): 703-712.

[6] 马萍，潘集阳. 创伤后应激障碍的预测因素[J]. 中山大学学报：医学科学版，2008，29(4)：379-382，485.

[7] 喻田，余志豪. 手术后硬膜外腔镇痛的进展[J]. 国外医学：麻醉学与复苏分册，1995，16(6)：375-377.

[8] 张卫，钱晓岚，阚全程，等. 妇科术后病人硬膜外注射不同剂量咪达唑仑对舒芬太尼镇痛效果的影响[J]. 中华麻醉学杂志，2009，29(1)：11-13.

[9] 王珊娟，刘万枫，杭燕南. 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.

[10] 李宏，钟凤华，梁慧明，等. 椎管内麻醉时咪达唑仑复合布托啡诺镇静对血糖和皮质醇及焦虑情绪的影响[J]. 中山大学学报：医学科学版，2010，11(6)：847-851.

[11] 西山友贵，尾高康夫，平崎盟人，等. 硬膜外咪唑安定用于手术后镇痛[J]. 麻醉，1991，40：1353-1358.

[12] Kim M H, Lee Y M. Intrathecal midazolam increases the analgesic effects of spinal blockade with bupivacaine in patients undergoing haemorrhoidectomy[J]. Br J Anaesth, 2001, 86(1): 77-79.

[13] Demirel E, Ugur H C, Dolgun H, *et al*. The neurotoxic effects of intrathecal midazolam and neostigmine in rabbits [J]. Anaesth Intensive Care, 2006, 34(2): 218-223.

[14] 孙来保，刘松，韦鹏，等. 鞘内咪唑安定复合芬太尼改善腰麻的质量[J]. 广东医学，2006，27(10)：1480-1481.

[15] 王国毅，陶国才，易斌，等. 咪达唑仑对幼龄大鼠大脑神经元caspase-3活化的影响[J]. 第三军医大学学报，2008，30(4)：337-339.

[16] 李兰兰，韩雪萍. 舒芬太尼复合咪达唑仑用于开胸患者30例术后镇痛[J]. 郑州大学学报：医学版，2008，43(3)：625-626.

(**收稿**：2011-03-06；**修回**：2011-05-24)

(编辑 栾 嘉)