

盐酸羟考酮注射液在腹部手术围术期应用的研究进展

唐 斌

广西柳州市工人医院麻醉科 545005

〔摘 要〕盐酸羟考酮是阿片类生物碱半合成蒂巴因的衍生物，化学名为 4、5-环氧基-14-羟基-3-甲氧基-17 甲基吗啡烷-6-酮盐酸盐，是一种纯阿片 μ 与 k 受体激动药物。至今为止，盐酸羟考酮在临床的应用已经超过了 90 年，但对于该药物的相关研究仍然不够深入。本文探讨了在腹部手术领域，盐酸羟考酮的应用情况。

〔关键词〕盐酸羟考酮注射液；腹部手术；围术期；研究进展

〔中图分类号〕R614.2 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2020) 06-298-01

盐酸羟考酮的主要作用是镇痛、镇静、止咳，同时还具有缓解焦虑情绪的效果。在手术围术期以及严重癌痛患者中均有广泛应用。对于手术患者而言，疼痛是影响术后恢复、干扰睡眠、降低舒适度、引起不良情绪的重要原因，科学、安全的镇痛对于患者而言意义重大，不仅可以提高患者的身心舒适度，而且有助于手术的顺利进行，能够缩短手术时间与住院时间，节约治疗费用。笔者结合多年的临床工作经验，综述了盐酸羟考酮在腹部手术围术期的应用。

1 盐酸羟考酮的药理学分析

阿片受体有四种亚型，分别是 μ 、 k 、 δ 以及孤啡肽。利用原位杂交技术对阿片受体 aRN Δ 进行观察，通过免疫组化技术观察阿片受体的蛋白分布情况，以及药理学实验均证明^[1]： μ 、 k 、 δ 受体都有亚型。羟考酮直接对 $k2b$ 受体产生作用，但至今为止，仍未发现各种亚型的特异性配体。与吗啡相比，羟考酮和阿片 μ 受体的亲和力并不高，该药物通过与 k 受体相结合来实现镇痛效果，但镇痛作用中， μ 、 k 两种受体的比例也未明确。

羟考酮进入体内后，经过两种途径代谢：一种是经 CYP2D6 代谢成具有活性的氢吗啡酮，然后再经 CYP3A4N- 去甲基化代谢成没有活性的甲羟考酮，最终通过肾脏排出体外，还有极少一部分羟考酮以游离的形式通过肾脏排出。另一种是经细胞色素 P4503A4 代谢成没有活性的去甲羟考酮，然后经 CYP2D6 代谢成没有活性的氢吗啡酮。如果患者存在肾功能障碍，那么游离的羟考酮和代谢产物排出体外的时间会有延迟，应该控制用药剂量，如果患者的肌酐清除率 < 10%，则不建议应用。

2 腹部手术围术期盐酸羟考酮的应用

羟考酮具有脂溶性低的特点，静脉用药后的 1h，脑脊液浓度比血浆浓度高出 2 倍，消除半衰期是 3.5h，药效作用时间约 3-5h，羟考酮在女性患者体内的消除速率比男性慢 25%。羟考酮是至今为止唯一应用于临床的 μ 、 k 受体双重激动剂，因此受到麻醉医师的广泛关注。

2.1 全身麻醉诱导

2.1.1 羟考酮可预防依托咪酯引起的肌痉挛

依托咪酯是一种非巴比妥类药物，不会对患者的血流动力学产生严重影响。当水剂被乳剂取代后，基本不会出现注射痛和静脉炎等症状。但静脉用药后的 30s-90s，患者很容易表现为肌阵挛，继而引起乳酸和血钾水平上升、高血压、心动过速等各种不良事件，对全身麻醉诱导产生不利影响。临床常规的预防肌阵挛的药物是芬太尼或者肌松药，但会对患者的呼吸产生抑制，舒适感较差。研究显示^[2]：应用依托咪酯进行全身麻醉诱导前的 2min，静脉注射羟考酮 0.1mg/kg 预防肌阵挛的效果比静脉注射芬太尼 1 μ g/kg 更好，而且不容易发生呼吸抑制。另有学者对中老年腹部手术患者应用盐酸羟考酮，结果显示，中年患者羟考酮抑制肌阵挛的半数有效剂量 (ED₅₀) 为 0.077mg/kg，显著高于老年患者 0.062mg/kg。

2.1.2 羟考酮可预防芬太尼类药物引起的咳嗽

数据显示^[3]：应用芬太尼的 20s-60s，咳嗽发生率约为 18%-

65%。尽管时间短暂，而且具有自限性，但因咳嗽而诱发的严重不良后果并不在少数。尤其是患者合并高颅内压、动脉瘤、气道高反应性、开放性眼外伤以及气胸等症状，甚至会因咳嗽而诱发危及生命的并发症。资料表明：患者术后出现恶心呕吐的重要诱因就是芬太尼引起的咳嗽。临床试验表明：在应用芬太尼前 5min，静脉注射羟考酮 0.1mg/kg，可以有效预防咳嗽。作用机制为：羟考酮可以直接作用于延髓咳嗽中枢，从而有效镇咳。而且羟考酮能够减少芬太尼类药物的应用剂量，间接的预防了咳嗽的发生。

2.2 围术期镇痛

2.2.1 术后短期镇痛

研究显示^[4]：在行腹腔镜肾切除手术之前，通过静脉应用剂量为 0.1mg/kg 的羟考酮，可以降低患者术后应用舒芬太尼的剂量。说明羟考酮具有术后短期镇痛的作用。有学者用序贯法检测羟考酮抑制老年腹部手术患者瑞芬太尼静脉复合麻醉苏醒期疼痛的 ED₅₀，最终结果为 0.126mg/kg。手术结束前的 5min 用药，未发生低氧血症以及苏醒延迟情况，足以说明羟考酮的安全性。有学者认为，缝合腹部时应用羟考酮 0.1mg/kg，可以一定程度的减轻术后疼痛，而且不会影响患者的正常苏醒。

2.2.2 羟考酮可预防瑞芬太尼引起的痛觉过敏

瑞芬太尼是一种超短效的 μ 阿片受体激动药物，具有无蓄积、起效快、药效时间短的特点。临床研究证明：应用瑞芬太尼后，机体的伤害性刺激会被激活，继而引起痛觉过敏。但产生机制还未完全明确，主流观点认为是与中枢谷氨酸系统机制、脊髓强啡肽释放机制有关。研究显示：腹部手术前应用 0.09mg/kg 的羟考酮，能够有效预防瑞芬太尼引发的痛觉过敏，还能够减轻术后疼痛。术毕前半小时静脉注射 10mg 羟考酮可以起到同样效果，而且患者可以正常苏醒，不会引起恶心呕吐等不良反应。

3 结束语

综上所述：腹部手术中，羟考酮的应用已经非常广泛，既可以和非甾体抗炎药物联合应用，也可以单独应用。但最佳用药剂量、用药时机还需要深入探索。

〔参考文献〕

- [1] 柯阿娜, 李秀华, 刘江, 等. 盐酸羟考酮对异丙肾上腺素致心肌损伤小鼠的保护作用及机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(9):1082-1084.
- [2] 王维嘉, 任立英, 龚亚红, 等. 盐酸羟考酮注射液用于术后患者静脉自控镇痛的回顾性分析 [J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(1):91-95.
- [3] 张金立, 闫红丽, 张艺璇. 盐酸右美托咪定联合盐酸羟考酮对腹部闭合性损伤手术患者苏醒质量的影响 [J]. 医药导报, 2020, 39(2):189-194.
- [4] 万敏, 许美霞. 盐酸羟考酮通过 JNK/p38MAPK 信号通路调控异丙肾上腺素诱导的心肌细胞凋亡的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(5):1055-1059.