

· 论著 ·

芬太尼联合咪达唑仑在重症手足口病患儿机械通气中的应用效果及安全性分析

徐 锐*

黄冈市红安县人民医院 (湖北 黄冈 438400)

【摘要】目的 分析芬太尼+咪达唑仑方案用于重症手足口病机械通气治疗患儿中的效果及其安全性。方法 选取本院收治的130例重症手足口病患儿，均行机械通气治疗，采用随机数字表法将其分为两组65例，对照组采用咪达唑仑镇静治疗，观察组采用芬太尼联合咪达唑仑镇静治疗，比较两组的治疗情况、镇静效果、血流动力学指标，统计两组不良反应情况、镇静前和停药时患者的炎症因子变化。结果 观察组咪达唑仑用量 (39.56 ± 16.28) mg/d少于对照组的 (47.94 ± 13.25) mg/d，机械通气时间 (9.48 ± 3.36) d和入住儿科重症监护病房(PICU)时间 (11.73 ± 4.29) d短于对照组的 (12.05 ± 5.92) d、 (14.02 ± 5.28) d ($P < 0.05$)；镇静前(t_0)两组的Ramsay镇静评分比较无明显差异($P > 0.05$)；观察组镇静后3h(t_1)的Ramsay镇静评分 (2.51 ± 0.39) 分、镇静后12h(t_2)的Ramsay镇静评分 (3.26 ± 0.82) 分高于对照组的 (2.28 ± 0.47) 分、 (2.94 ± 0.63) 分 ($P < 0.05$)；镇静前(t_0)两组患者的心率(HR)、平均动脉压(MAP)比较无明显差异($P > 0.05$)；镇静后4h(T_1)、镇静后8h(T_2)和镇静后12h(T_3)观察组的MAP、HR低于对照组 ($P < 0.05$)；镇静前两组血清抗肿瘤坏死因子(TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)比较无显著差异 ($P > 0.05$)；停药时观察组的TNF- α (14.15 ± 3.72) ng/L、IL-6 (18.47 ± 4.58) ng/L、hs-CRP (8.57 ± 1.14) mg/L低于对照组的 (16.24 ± 3.83) ng/L、 (21.29 ± 7.74) ng/L、 (9.13 ± 1.65) mg/L ($P < 0.05$)；观察组不良反应发生率(12.31%)低于对照组(26.15%) ($P < 0.05$)。结论 在重症手足口病患儿机械通气中应用芬太尼联合咪达唑仑能够有效提高镇静效果，促进患儿血压、心率水平恢复，减少麻醉药物用量，减少不良反应，抑制炎症反应，促进患儿尽快康复。

【关键词】芬太尼；咪达唑仑；镇静；安全性；机械通气；重症手足口病

【中图分类号】R971+3

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.07.046

Effect and Safety Analysis of Fentanyl Combined with Midazolam in Mechanical Ventilation of Children with Severe Hand-Foot-Mouth Disease

XU Rui*

Huanggang Hong'an People's Hospital, Huanggang 438400, Hubei Province, China

Abstract: **Objective** To analyze the efficacy and safety of fentanyl+Midazolam protocol in the treatment of severe hand foot mouth disease in children with mechanical ventilation. **Methods** 130 children with severe hand foot mouth disease admitted to our hospital were treated with mechanical ventilation. They were randomly divided into two groups, 65 cases. The control group was treated with Midazolam sedation, and the observation group was treated with fentanyl combined with Midazolam sedation. The treatment, sedation effect, hemodynamic indicators of the two groups were compared, and the adverse reactions, changes of inflammatory factors in patients before and after sedation were statistically analyzed. **Results** The dosage of Midazolam (39.56 ± 16.28) mg/d in the observation group was less than that of the control group (47.94 ± 13.25) mg/d, the time of mechanical ventilation (9.48 ± 3.36) d and the time of admission to the pediatric intensive care unit (PICU) (11.73 ± 4.29) d were shorter than that of the control group (12.05 ± 5.92) d and (14.02 ± 5.28) d ($P < 0.05$); There was no significant difference in Ramsay sedation scores between the two groups before sedation (t_0) ($P > 0.05$); The Ramsay sedation score (2.51 ± 0.39) at 3 hours after sedation (t_1) and the Ramsay sedation score (3.26 ± 0.82) at 12 hours after sedation (t_2) in the observation group were higher than those in the control group (2.28 ± 0.47) and (2.94 ± 0.63) ($P < 0.05$); There was no significant difference in heart rate (HR) and Mean arterial pressure (MAP) between the two groups before sedation (t_0) ($P > 0.05$); The MAP and HR of the observation group were lower than those of the control group at 4 hours (T_1), 8 hours (T_2), and 12 hours (T_3) after sedation ($P < 0.05$); Serum anti-tumor necrosis factor (TNF) levels in the two groups before sedation- α , There was no significant difference in the levels of hypersensitive C-reactive protein (hs CRP) and interleukin-6 (IL-6) ($P > 0.05$); Observation group's TNF at discontinuation- α The levels of (14.15 ± 3.72) ng/L, IL-6 (18.47 ± 4.58) ng/L, and hs CRP (8.57 ± 1.14) mg/L in the control group were lower than those in the control group (16.24 ± 3.83) ng/L, (21.29 ± 7.74) ng/L, and (9.13 ± 1.65) mg/L ($P < 0.05$); The incidence of adverse reactions in the observation group (12.31%) was lower than that in the control group (26.15%) ($P < 0.05$). **Conclusion** The application of fentanyl combined with Midazolam in mechanical ventilation of children with severe hand foot mouth disease can effectively improve the sedative effect, promote the recovery of blood pressure and heart rate, reduce the amount of Narcotic, reduce adverse reactions, inhibit inflammatory reactions, and promote the recovery of children as soon as possible.

Keywords: Fentanyl; Midazolam; Calm Down; Safety; Mechanical Ventilation; Severe Hand, Foot, and Mouth Disease

手足口病是小儿常见急性传染病类型之一，主要由肠道病毒感染引发所致，常见病毒类型包括柯萨奇病毒A16型、肠道病毒71型，手足口病患儿主要表现为手、足、口腔黏膜疱疹、局部溃疡等症状，大多数患儿预后良好，但部分重症手足口病患儿可伴发脑炎、肺炎支原体感染、心肌炎等严重并发症，严重威胁患儿的身体健康^[1-2]。目前主要采用抗病毒、机械通气等手段治疗患儿，但治疗期间患儿常伴有哭闹情况，影响患儿治疗配合度，为了保证治疗效果，有必要给予患儿镇静治疗^[3-5]。临床中咪达唑仑具有起效快、半衰期短、可控性好的优点，因此得到了广泛应用^[6]。但在实际应用中患儿受病情影响，常伴有不同程度的应激反应，影响镇静效果，芬太尼是现阶段常用的镇静药物，应用效果满意^[7]。为了探讨更加合理的镇静方案，本文就芬太尼联合咪达唑仑在重症手足口病患儿机械通气中的应用效果及安全性进行了分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取医院2017年1月至2019年4月收治的重症手足口病患儿130例。

纳入标准：符合手足口病的诊断标准^[8]；均入住儿科重症监护病房(pediatric intensive care unit, PICU)，接受机械通气治疗；患儿家属同意配合研究。排除标准：血液疾病；严重器质功能障碍；药物过敏；精神系统疾病；脑病；临床资料缺失。采用随机数字表法将其分为两组，每组65例。观察组男34例，女31例；年龄6个月~10岁，平均 (3.27 ± 1.09) 岁；体重 (12.34 ± 1.63) kg。对照组男36例，女29例；年龄5个月~11岁，平均 (3.36 ± 1.15) 岁；体重 (12.09 ± 1.57) kg。本次研究经医院伦理委员会批准，参与研究的患者均获知情权。上述数据对比同质性优良。

【第一作者】徐 锐，男，副主任医师，主要研究方向：儿内科。E-mail: lan1221hao@163.com

【通讯作者】徐 锐

1.2 方法 采用美国伟康BiPAP Harmony呼吸机给予患儿机械通气治疗, 设置吸入氧浓度25~60%, 气道峰压20~25cmH₂O, 呼气末正压5~15cmH₂O, 呼吸频率控制在20~35次/min, 设置潮气量6~10ml/kg。治疗期间严密监测患儿生命体征、血气指标变化, 及时调整参数。在此前提下给予患儿镇静治疗, 对照组予以咪达唑仑注射液(江苏九旭药业有限公司国药准字H20113433), 静脉负荷量为0.1mg/kg, 再使用微量泵予以维持剂量2~10μg/(kg·h)。观察组予以咪达唑仑注射液, 静脉负荷量0.05mg/kg; 枸橼酸芬太尼注射液(江苏恩华药业股份有限公司国药准字H20113508), 静脉负荷量1μg/kg。再使用微量泵维持剂量咪达唑仑注射液1~5μg/(kg·h)+枸橼酸芬太尼注射液0.5~2μg/(kg·h)。

1.3 观察指标 (1)记录两组的咪达唑仑用量、机械通气时间和入住PICU时间。(2)参照Ramsay镇静评分比较两组患者的镇静效果, 观察时间为镇静前5min(t₀)、镇静后3h(t₁)、镇静后12h(t₂), Ramsay镇静评分标准如下: 安静合作记2分; 深度睡眠或麻醉状态记6分; 对呼唤反应迟钝记5分; 睡眠状态可唤醒记4分; 嗜睡记3分; 安静合作记2分; 烦躁不安记1分, 得分越高表明镇静效果越好^[9]。(3)记录镇静期间患儿的心率(heart rate,HR)和平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)变化情况, 观察时间点包括镇静前(T₀)、镇静后4h(T₁)、镇静后8h(T₂)和镇静后12h(T₃)。(4)镇静前和停药时采集患儿血标本3ml, 离心处理10min, 3000r/min, 取

上清液, 采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)测定抗肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor-α,TNF-α)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)、白介素-6(Interleukin-6,IL-6), 检测试剂盒源于上海酶联生物科技有限公司。(5)安全性评价: 记录两组患儿嗜睡、四肢无力、肌肉颤动、眼球震颤等不良反应。

1.4 统计学方法 用SPSS23.0处理数据, 以t检验定量资料($\bar{x} \pm s$), 以 χ^2 检验定性资料(%、n), P<0.05, 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗情况对比 观察组咪达唑仑用量更少, 且机械通气时间和入住PICU时间更短, 与对照组比较, 差异显著(P<0.5), 详见表1。

2.2 镇静效果对比 t₀时两组的Ramsay镇静评分比较无明显差异, t₁、t₂观察组的Ramsay镇静评分高于对照组, 详见表2。

2.3 血流动力学对比 T₀时两组患者的MAP和HR比较无明显差异, T₁、T₂、T₃观察组的MAP、HR低于对照组, T₁、T₂、T₃两组的MAP和HR低于本组T₀, 详见表3。

2.4 炎症因子对比 停药时, 观察组TNF-α、IL-6、hs-CRP水平改善效果高于对照组(P<0.05), 详见表4。

2.5 不良反应对比 观察组不良反应发生率低于对照组, 详见表5。

表1 治疗情况对比

组别	例数	咪达唑仑用量(mg/d)	机械通气时间(d)	入住PICU时间(d)
观察组	65	39.56±16.28 [*]	9.48±3.36 [*]	11.73±4.29 [*]
对照组	65	47.94±13.25	12.05±5.92	14.02±5.28
t		3.219	3.044	2.714
P		0.001	0.001	0.004

注: 与观察组对比, ^{*}P<0.05

表2 镇静效果对比(分)

组别	例数	t ₀	t ₁	t ₂
观察组	65	1.12±0.43	2.71±0.26 [*]	3.26±0.32 [*]
对照组	65	1.14±0.38	2.28±0.22	2.94±0.23
t		0.281	10.179	6.547
P		0.390	0.000	0.000

注: 与本组T₀时比较, ^{*}P<0.05。

表3 血流动力学对比

组别	例数	HR(次/min)				MAP(mmHg)			
		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
观察组	65	108.98±12.16	94.51±9.27 ^a	85.57±9.19 ^b	83.04±10.98 ^c	117.81±5.13	91.65±12.27 ^a	83.74±10.16 ^b	81.77±5.26 ^c
对照组	65	108.13±12.04	98.92±6.84 [*]	90.83±9.16 [*]	86.15±7.74 [*]	117.82±10.16	96.94±5.65 [*]	88.69±8.28 [*]	84.28±5.93 [*]
t		0.400	3.086	3.268	1.866	0.007	3.157	3.045	2.553
P		0.345	0.001	0.001	0.032	0.497	0.001	0.001	0.006

注: 与本组T₀时比较, ^{*}P<0.05; 与对照组T₁时比较, ^aP<0.05; 与对照组T₂时比较, ^bP<0.05; 与对照组T₃时比较, ^cP<0.05。

表4 炎症因子对比

组别	例数	TNF-α(ng/L)		IL-6(ng/L)		hs-CRP(mg/L)	
		镇静前	停药时	镇静前	停药时	镇静前	停药时
观察组	65	33.89±3.47	14.15±3.72 [#]	76.27±10.85	18.47±4.58 [#]	31.27±4.18	8.57±1.14 [#]
对照组	65	34.06±3.08	16.24±3.83 [*]	76.15±10.39	21.29±7.74 [*]	31.59±4.26	9.13±1.65 [*]
t		0.295	3.156	0.064	2.528	0.432	2.251
P		0.384	0.001	0.474	0.006	0.333	0.013

注: 与本组镇静前比较, ^{*}P<0.05; 与对照组停药时比较, [#]P<0.05。

表5 不良反应对比[n(%)]

组别	例数	四肢无力	嗜睡	眼球震颤	肌肉颤动	发生率
观察组	65	2(3.08)	2(3.08)	1(1.54)	3(4.62)	8(12.31)
对照组	65	8(12.31)	4(6.15)	3(4.62)	2(3.08)	17(26.15)
χ^2						4.011
P						0.045

3 讨论

机械通气为重症手足口病患儿常用辅助治疗手段,能够借助呼吸机改善患儿呼吸功能不全症状,促进患儿通气功能恢复。但在临床应用中受深静脉置管、器官插管、输液等操作的影响,加剧了机体应激反应,增加了患儿痛楚,使患儿产生恐惧感。由于手足口病患儿年龄较小,难以清楚地表达自身的心理感受,影响患儿治疗配合度。临床中在重症手足口病患儿接受机械通气治疗期间,辅以镇静药物治疗可提高患儿舒适度,减少机体耗氧量,改善应激反应,继而提高患儿对治疗的耐受度^[10-11]。

本次研究结果显示, 观察组采用的镇静方案可有效提高镇静效果。研究后发现, 咪达唑仑是临床常用的短效镇静剂, 可通过抑制HPA轴活动的途径, 减轻应激反应, 具有较好的镇静、抗焦虑、肌肉松弛、安眠、抗惊厥效用。芬太尼是一种分子结构同吗啡相似的镇静药物, 可通过控制肾上腺素髓质皮质激素、垂体激素的释放, 调控心血管功能, 与咪达唑仑联合使用能够提高麻醉镇静效果, 充分发挥血流动力学稳定、起效快、作用时间短、镇静效果佳的优势, 在重症手足口病患儿的机械通气治疗中应用效果较好^[12-13]。

本次研究结果显示,两种镇静方案均会对人体的MAP、HR水平产生一定程度的影响,但观察组血流动力学更加稳定。提示咪达唑仑联合芬太尼用于危重症机械通气病例对人体生命体征指标的影响较小,值得推广。分析后可知,小儿镇静类药物在临床使用中存在一定局限,机械通气治疗期间实施镇静处理需遵循“普遍”、“安全”原则。联合使用咪达唑仑+芬太尼能够起到更加理想的镇静效果,可降低患儿心动过速及高血压风险,用药后患儿MAP、HR会逐步趋于平稳,维持血流动力学平稳。

结合本次实践结果可知,停药时两组的TNF- α 、IL-6、hs-CRP与本组镇静前比较均显著降低,但观察组TNF- α 、IL-6、hs-CRP调控效果更佳,提示观察组采用的镇静方案能够有效抑制患儿的炎症反应。分析后发现,咪达唑仑副作用轻微,毒性较小,镇静起效较快,能够与血浆蛋白良好结合,主要经肝脏代谢,与葡萄糖醛酸结合失活后由肝脏排出。芬太尼属于麻醉辅助药物,镇静作用快,效果明显。芬太尼联合咪达唑仑能够有效提高镇静效果,减轻机体应激反应,调控内环境状态,降低患儿炎症因子指标水平,具有较好的临床效果。

本次结果中,观察组咪达唑仑用量更少,且机械通气时间、入住PICU时间更短,不良反应发生率低于对照组,说明观察组使用的镇静方案可减少麻醉药物用量,降低不良反应发生风险,促进患者尽快康复。研究后可知,采用芬太尼联合咪达唑仑给予患儿镇静治疗,能够有效减少咪达唑仑的用药剂量,减少咪达唑仑过量使用引发的不良反应,改善不良事件发生情况,保障用药安全性,为患儿尽快恢复创造了有利条件。

综上所述,采用芬太尼联合咪达唑仑方案对机械通气的重症手足口病患儿实施镇静处理能够有效减少麻醉药物用量,提高镇静效果,改善心动过速、高血压情况,缩短患儿恢复时间,安全性可靠,具有重要的临床应用和推广价值。

参考文献

- [1] 常昭瑞, 刘凤凤, 吕斌, 等. 2017年1-5月全国手足口病疫情形势分析[J]. 疾病监测, 2017, 32(6): 447-452.
- [2] 王旭, 田玉玲, 姜洪波, 等. 脑炎/脑膜炎症候群患儿病原与临床分析[J]. 中华实用儿科学杂志, 2019, 34(12): 926-929.
- [3] 王团结, 肖爱菊, 徐玉萍, 等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 治疗重症手足口病患儿的临床研究[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(4): 88-89.
- [4] 曹琳玲, 梁喜章. 芬太尼联合早期机械通气治疗对重症手足口病患儿脑氧合指标及血清炎症因子水平的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(6): 677-679.
- [5] 蔡小芳, 张芙蓉, 张隆, 等. 镇痛镇静策略在PICU机械通气患儿中的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(11): 1138-1144.
- [6] 吴颖, 刘淑红, 刘亚晶, 等. 咪达唑仑-丙泊酚序贯镇静在术后机械通气中的应用研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(4): 475, 478.
- [7] 蔡水江, 吴璐璐, 陈迪非, 等. 正压式头罩的三级防护下新型冠状病毒肺炎经支气管镜引导气管插管12例临床分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(4): 332-334.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 手足口病预防控制指南(2009版)[J]. 全科医学临床与教育, 2010, 16(2): 125-127.
- [9] 朱利娟, 赵燕, 朱颖, 等. 基于Ramsay镇静评分护理干预在儿童连续性肾脏替代治疗过程中的应用效果[J]. 中国现代护理杂志, 2019, 25(17): 2116-2119.
- [10] 刘敬东, 徐迎军. 小剂量吗啡联合咪达唑仑镇静治疗重症手足口病的疗效观察[J]. 中国医刊, 2018, 53(11): 1296-1300.
- [11] 胡丹丹, 何丽雅, 李佩青, 等. 咪达唑仑联合早期机械通气治疗对重症手足口病患儿脑氧合指标、脑功能指标及血清炎症因子水平的影响[J]. 河北医学, 2018, 24(5): 734-738.
- [12] 赖玮宏, 张欣, 任翼. 不同镇静镇痛策略对重症手足口病机械通气患儿的镇静效果探究[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(3): 328-329.
- [13] 杨净月, 徐美玉, 吴尤佳, 等. 芬太尼联合咪达唑仑在早产儿机械通气中的镇静镇痛效果[J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 939-944.

(收稿日期: 2023-03-04)

(校对编辑：孙晓晴)

(上接第109页)

正相关,同时在机体出现过敏反应、自身免疫和病毒感染时浓度不会明显升高,因此其已经逐渐成为判断机体是否发生细菌感染的标志物之一^[10-11]。临床进行NLR和PCT检测具有方便、价廉、等待周期短等优点,患者入院时即可采血后进行检查分析,同时经过系统规范化的治疗后也能采集患者样本进行检测,便于临床动态分析,密切观察。本研究中,观察组患者治疗后的NLR、PCT水平均较治疗前明显降低,但仍高于对照组。进一步对NLR、PCT的预测价值分析可见,NLR、PCT及联合检测对糖尿病酮症酸中毒细菌感染的AUC分别为0.812、0.865、0.921,NLR、PCT单独预测的截断值分别为10.73、2.98ngm/L。说明联合应用NLR、PCT的预测价值相对高于单独应用。

综上所述, NLR、PCT均可有效预测糖尿病酮症酸中毒是否发生细菌感染, 具有检测简便、快捷, 易于进行动态分析的优势, 同时联合应用的预测价值相对高于单独应用, 有助于临床尽早确诊患者是否发生感染, 为下一步合理进行抗生素治疗提供依据。

参考文献

- [1] 王玺, 郭春英, 李冬梅, 等. 乌司他丁辅助胰岛素强化治疗糖尿病酮症酸中毒患者的疗效及其对血清 β -HB 和硫酸素水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(2): 142-146.

- [2] 谷巍, 侯丽萍, 王春燕, 等. 糖尿病酮症酸中毒并发感染患者病原菌耐药性及感染相关指标[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(3): 5.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 中国糖尿病血糖监测专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 177-183.
- [4] 胡彦彦, 李慧娟, 李艳敏. 甘精胰岛素联合二甲双胍对糖尿病患者血糖水平及胰岛功能的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(6): 39-41.
- [5] 郑行行, 彭为艳, 钱强. 糖尿病酮症酸中毒合并感染与血清可溶性髓样细胞触发受体1和可溶性血红蛋白清道夫受体关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(4): 5.
- [6] 赵东波, 黄樱, 何扬, 等. 血清CRP/A1b比值诊断糖尿病酮症酸中毒合并感染的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(14): 4.
- [7] 陈力平, 冯明. NLR联合CRP与PCT对慢性肾衰竭维持性血液透析患者细菌感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(12): 4.
- [8] 余国庆, 孙红, 周丽玲, 等. PCT, CRP, NLR对COPD并发肺部感染患者的诊断价值[J]. 中外医学研究, 2022, 20(3): 4.
- [9] 王锦, 彭志元. NAP, NLR及CD64在肿瘤化疗合并细菌感染患者早期诊断的意义[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(8): 3.
- [10] 甄素芳, 曹玉兰, 张伟彬. 血清NEU%, CRP, PCT和CD64感染指数对多发性骨髓瘤患者细菌感染的诊断效果对比[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(7): 5.
- [11] 薛媛, 张海娜. 血清白介素-6(IL-6)联合降钙素原(PCT)检验对感染相关儿童脓毒症患儿病情评估的价值[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(11): 97-98.

(收稿日期: 2022-10-26)

(校对编辑：孙晓晴)