

小剂量呋塞米在纠正妇科手术术中少尿的应用*

罗林丽^{1,2}, 倪娟^{1,2}, 罗东^{1,2}, 高兴蓉^{1,2}, 黄蔚^{1,2}, 林雪梅^{1,2△}

1. 四川大学华西第二医院 麻醉科(成都 610041); 2. 四川大学华西第二医院 妇女疾病与出生缺陷教育部重点实验室(成都 610041)

【摘要】目的 探讨小剂量呋塞米用于纠正妇科手术患者术中少尿表现的安全性和有效性。**方法** 妇科开腹手术患者 120 例,随机分为 3 组,对照组(生理盐水 5 mL)、 $F_{0.5}$ 组(呋塞米 0.05 mg/kg)、 F_1 组(呋塞米 0.1 mg/kg),每组 40 例。手术开始后 30 min 记录 1 次总尿量,当尿量 <0.5 mL/(kg·h)时按照患者入组情况分别静脉注射生理盐水、呋塞米。30 min 后如仍为少尿状态则重复给药 1 次,以此类推。术中维持血容量和血压在正常范围,记录手术总时间、净补液量、术毕单位时间单位体质量的尿量、术中少尿发生率,呋塞米总用量和平均尿比重。**结果** 3 组患者年龄、体质量、术前禁食时间、手术总时间和术中净补液量组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组单位时间单位体质量的尿量低于其他两组($P<0.01$);3 组术中少尿发生率分别为 52.5%、12.5%和 0%,对照组与其他两组相比差异有统计学意义($P<0.01$);平均尿比重对照组与其他两组相比差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 小剂量呋塞米用于有少尿表现的妇科手术患者,可安全、有效的维持术中正常尿量和尿比重。

【关键词】 手术,妇科 麻醉,妇科 呋塞米 尿量

Low-dose of Furosemide to Correct Oliguria in Gynecological Surgery LUO Lin-li^{1,2}, NI Juan^{1,2}, LUO Dong^{1,2}, GAO Xing-rong^{1,2}, HUANG Wei^{1,2}, LIN Xue-mei^{1,2△}. 1. Department of Anesthesiology, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Key Laboratory of Obstetric Gynecologic and Pediatric Diseases and Birth Defects of Ministry of Education, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: Xuemeilinscu@gmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and efficacy of low-dose furosemide in the correction of oliguria in the patients undergoing gynecologic surgery. **Methods** A total of 120 patients, aged between 20 to 50 years old, who were scheduled to receive elective gynecological open surgery under general anesthesia, were randomly divided into 3 groups: the control group, furosemide 0.05 mg/kg ($F_{0.5}$) group and furosemide 0.1 mg/kg (F_1) group ($n=40$). During surgery, blood volume and blood pressure was maintained in the normal range. The urine volume was recorded every 30 minutes. Oliguria was defined as the urine volume less than 0.5 mL/(kg·h). When oliguria was observed, furosemide or saline was given to the patients based on the enrollment status. If the patients were still oliguric 30 min later, the treatment was repeated. The total time of surgery, net fluid infusion volume, urine volume per unit time per body weight at the completion of surgery, the incidence of intraoperative oliguria, the total amount of furosemide and the average specific gravity of urine were recorded. **Results** There was no statistically significant difference in sex, age, fasting time, the total time of surgery and intraoperative net fluid infusion volume among the three groups ($P>0.05$). The urine volume per unit time per body weight in control group was significantly lower than that of the other two groups ($P<0.01$). The incidence of intraoperative oliguria in the three groups (control, low dose, high dose groups) were 52.5%, 12.5% and 0%, respectively ($P<0.01$). **Conclusion** Low-dose of furosemide could maintain normal urine volume and specific gravity of urine during gynecological surgery.

【Key words】 Operation, gynaecology Anesthesia, gynaecology Furosemidum Urine volume

少尿是妇科手术中和术后的常见临床表现之一,即使在循环稳定、肾脏灌注良好的情况下,这一现象也时有发生。术中少尿的危害巨大,除了使人体正常代谢产物不能及时排出体外,更为严重的是

可能导致院内获得性肾功衰^[1]。本研究拟通过观察小剂量呋塞米应用于妇科手术在维持正常尿量方面的安全性和有效性,为术中预防性合理使用呋塞米提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

* 四川省科技厅科技支撑计划项目(No. 2010GZ0293)资助

△ 通讯作者, E-mail: Xuemeilinscu@gmail.com

纳入120例女性患者,年龄20~50岁,美国麻醉师协会(ASA)麻醉手术危险性分级Ⅰ~Ⅱ级,拟在全麻下行择期妇科开腹手术且预计手术时间>1 h。排除合并心、肝、肾功能和凝血功能障碍,上呼吸道感染和合并尿崩症等内分泌疾病的患者。如果手术时间<1 h,手术开始30 min后尿量>0.5 mL/(kg·h)或手术中发生必须终止试验的不良事件或其它影响试验进行的事件(如大失血造成的低血压等情况)患者退出研究。将纳入研究的患者随机分为3组:对照组(生理盐水5 mL)、F_{0.5}组(呋塞米0.05 mg/kg)、F₁组(呋塞米0.1 mg/kg),每组40例。研究实施前均征得患者知情同意,研究方案获得四川大学华西第二医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

本研究为前瞻性研究,采用随机、单盲、对照设计,电脑产生随机序列,用密闭不透光信封保存随机序列。

所有患者术前均禁食禁饮8 h以上,不用术前药。入室后开放左上肢静脉,用S/5TM监护仪(Datex-Ohmeda公司,芬兰)监测心率(HR),血氧饱和度(SpO₂)、无创血压(NIBP)、呼气末二氧化碳浓度(P_{ET}CO₂)和呼吸频率(RR)。采用咪唑安定、舒芬太尼、丙泊酚、琥珀酰胆碱行麻醉诱导。采用七氟醚吸入维持麻醉,并间断注射维库溴铵维持肌松。

所有患者入室后导尿并排净尿液,建立静脉通道后开始麻醉诱导,气管插管成功后常规消毒铺巾开始手术。术中补液策略为:晶体液和胶体液的比例为2:1,晶体液采用乳酸林格氏液,胶体液采用万汶。当失血量大于血容量的20%时输血。记录患者基础血压,手术期间当血压低于基础血压的30%时首先采用加快补液的方式改善血压,10 min后如无改善可使用血管活性药物。每30 min记录1次失血量和尿量,并调整输液速度,维持术中的净补液量为正值。术中净补液量的定义为:

$$\text{术中净补液量} = (\text{晶体量}/3 + \text{胶体量} + \text{输血量}) - (\text{出血量} + \text{尿量}/3)$$

手术开始后30 min记录1次总尿量,并计算手术期间每小时每千克体质量的尿量,当尿量<0.5 mL/(kg·h)时则认为患者为少尿。按照患者入组情况静脉注射生理盐水或呋塞米。30 min后再次记录尿量,如仍为少尿状态则重复给药1次,以此类推。如果静脉注射呋塞米后30 min内出现尿量>10 mL/(kg·h),则认为呋塞米使用不当,导致多尿。手术结束时记录总尿量并计算单位时间单位

体质量的尿量,如果总尿量<0.5 mL/(kg·h)则认为患者为少尿,取样测量尿比重,结束研究。观察指标包括手术总时间,术中净补液量;手术结束时每组患者单位时间单位体质量的尿量及术中少尿的发生率;所有患者使用的呋塞米的总量和次数;尿比重。

手术开始后30 min,当尿量>0.5 mL/(kg·h)时则认为患者不存在少尿,当使用干预措施前患者收缩压小于90 mmHg(1 mmHg=0.1333 kPa)时则认为患者循环不够稳定不适宜该研究,两种情况均剔除研究,下一例患者继续入该组进行研究。对少尿的观察和判断由同一个研究者完成,由专人按照密闭信封入组顺序配药,总量均为5 mL,尿量的观察者不知道患者的入组情况。手术开始30 min内出现收缩压低于90 mmHg者被剔除研究,不再使用呋塞米利尿,同时加快补液,给予麻黄碱6 mg纠正低血压。手术开始30 min后出现收缩压低于90 mmHg者加快输血、补液,必要时给予麻黄碱6 mg纠正低血压,继续研究。

1.3 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;计数资料采用百分比表示,采用 χ^2 检验分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入四川大学华西第二医院妇科开腹手术患者177例,剔除57例,其中33例为手术开始30 min后尿量>0.5 mL/(kg·h),21例为给药前收缩压低于90 mmHg,3例手术时间<1 h。实际完成研究病例共120例。3组在年龄、体质量、术前禁食时间、手术总时间和术中净补液量之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见附表。

2.2 3组患者呋塞米使用情况

F_{0.5}组中多数患者首次使用呋塞米0.05 mg/kg后就能改善少尿状态,并一直维持到手术结束。但仍有5例患者30 min后需追加呋塞米0.05 mg/kg才能维持正常尿量。F₁组中所有患者在首次使用呋塞米0.1 mg/kg后均能改善少尿状态,并维持满意尿量直至手术结束。各组均未观察到患者在使用呋塞米30 min后出现尿量>10 mL/(kg·h)的情况发生。

2.3 3组患者尿量和尿比重的比较

手术结束时,对照组单位时间单位体质量的尿量最少,与其他两组相比差异有统计学意义($P <$

0.01), $F_{0.5}$ 组单位时间单位体质量的尿量少于 F_1 组,但两者间差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者中少尿发生率最高,共有 21 例(52.5%),其他两组分别为 5 例(12.5%)和 0 例(0%),与其他两

组相比差异有统计学意义($P<0.01$)。尿比重测量结果显示,对照组尿比重最高, $F_{0.5}$ 组次之, F_1 组最低,对照组与其他两组相比差异有统计学意义($P<0.01$),见附表。

附表 3 组患者的一般情况和观察结果比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table The comparison in general data and observation results in three groups ($\bar{x}\pm s$)

	Control group (<i>n</i> =40)	<i>F</i> _{0.5} group (<i>n</i> =40)	<i>F</i> ₁ group (<i>n</i> =40)	<i>F</i>	<i>P</i>
Age (yr.)	41±7	39±6	40±5	1.673	0.076
Body mass (kg)	58±7	60±10	59±8	1.336	0.353
Fasting time (h)	13.3±1.7	13.9±1.9	13.7±2.5	0.297	0.513
Operation time (min)	150.3±56.9	154.2±57.4	149.4±58.8	0.078	0.925
Net fluid infusion volume (mL)	896.2±433.3	953.2±375.9	768.6±357.5	2.346	0.100
Urine volume [mL/(kg·h)]	0.93±0.33	3.48±0.27*	4.40±0.23*	164.72	0.000
Urine specific gravity	1.020±0.002	1.014±0.002*	1.012±0.003*	173.07	0.000

* $P<0.01$, vs. control group

3 讨论

肾脏功能主要包括排泄代谢产物、维持渗透压和酸碱平衡以及分泌激素,尿量作为载体在排泄机体代谢产物的功能方面发挥重要作用,同时也在维持渗透压和酸碱平衡方面扮演了重要的角色^[2]。正常情况下,尿量可作为反映肾脏灌注是否充分的重要指标之一,正常人的尿量为 1 mL/(kg·h)以上;但在麻醉和手术的应激情况下,尿量往往受到神经和内分泌的影响不能正常反映肾脏灌注。鉴于此,本研究将少尿定义为尿量 <0.5 mL/(kg·h)。正如本研究中观察到的那样,对照组 40 例患者即使在维持足够液体输入和正常循环压力的情况下,仍有 21 例患者术中表现为少尿;虽然对照组在手术结束时平均尿量达到(0.93±0.33) mL/(kg·h),仍然低于正常人的最低尿量 1 mL/(kg·h)。而且,对照组患者表现出明显的尿液浓缩状态,甚至患者平均尿比重高达 1.020±0.002。尿比重是反映肾脏灌注和肾小管重吸收功能的重要指标,当尿比重增加时往往表明肾脏循环灌注不足或肾小管重吸收增加,而且,尿比重增加的同时也往往伴随有尿量的减少。因此,在麻醉和手术期间,即使不存在补液不足和低血压等引起肾脏灌注不足的因素时仍应重视对尿量和尿比重的观察。

麻醉和手术期间导致少尿的原因是多方面的。研究显示,全麻可以引起肾脏灌注中度减少,此外,全麻时肾上腺素能神经轻度兴奋,增强对 NaCl 的重吸收,导致尿量减少。应激反应可引起血管紧张素Ⅱ的释放。血管紧张素Ⅱ具有保水保盐作用,通

过促使肾皮质释放醛固酮、垂体后叶释放抗利尿激素(AVP),导致近端肾小管重吸收 NaCl 增加^[3,4]。外科创伤是 AVP 分泌的主要激动因素,并会在外科手术后持续 2~3 d。而低血容量引起的 AVP 分泌可引起手术期间的抗利尿激素分泌过多综合征(SIADH):液体潴留,低渗透压,低钠血症。而精神性应激反应经大脑皮质传导,可直接引起 AVP 释放。因此麻醉和手术期间 AVP 分泌增加是导致少尿的主要原因。

虽然围术期大多数患者的少尿现象并不会严重到影响肾功能的地步,但是,手术期间发生少尿的危害却是巨大的,除了不能排除机体的正常代谢产物,也不能正常排除手术和麻醉期间使用的药物的代谢产物^[5],致使部分有活性的药物代谢产物在体内发挥作用:例如阿曲库铵的分解产物 N-甲基四氢罂粟碱易通过血脑屏障,血浆浓度过高时可致惊厥;而维库溴铵代谢产物中的 3-羟基溴化维库溴铵肌松作用为母药的 50%~60%,若肾排减少,则易致肌松恢复延迟^[6]。少尿同时还削弱了肾脏在酸碱平衡中的调节作用;加重肾脏负担,破坏肾小管氧平衡。长时间少尿可能导致院内获得性肾功衰。尤其是在肾脏的氧平衡方面,尽管有相对充足的总肾血流量,肾小管髓质内仍然有可能发生严重缺氧。这一点在髓祥中具有代谢活性的升支粗段尤其敏感,也是肾毒性损伤的部位^[7]。对于人体而言,麻醉药物通过肾外循环的改变,而非对肾脏的直接作用影响肾功能^[8,9]。但是,应激反应(疼痛、创伤、失血、低灌注、脓毒血症、充血性心衰)可激活交感肾上腺系统使肾皮质收缩并可能导致肾小管缺血,增大院内获得性

肾功衰的发生风险^[1]。

因此,手术期间维持正常的尿量十分重要。呋塞米是临床上常用的利尿剂,由于它起效快,静脉注射后 30 min 即可以达到作用高峰,并可持续作用 2 h,可有效纠正少尿现象^[10]。临床上的单次常用剂量为 5~20 mg,对于存在心功能衰竭和肾功能衰竭的患者来说,有时候单次剂量甚至达到了 40~80 mg,因此,呋塞米在临床上是一种用药安全剂量范围比较大的药物。由于大多数患者并不存在循环血容量不足和循环低灌注的情况,本研究中采用小剂量呋塞米(≤ 0.1 mg/kg)足以维持麻醉和手术期间正常的尿量,可以保证有足够的载体帮助机体排除代谢产物。此外,有研究还认为应用袢利尿剂可以减轻肾小管缺血或中毒,由于抑制了髓袢升支粗段对钠的重吸收,因而降低氧耗改善肾小管的氧平衡,在肾功能保护方面也能发挥一定的作用^[11]。本研究中各组均未观察到患者在使用呋塞米 30 min 后出现尿量 >10 mL/(kg·h)的情况发生,证明 0.05 mg/kg 和 0.1 mg/kg 的呋塞米在手术患者中常规使用应该是安全的。

虽然,本研究的观察结果提示 0.05 mg/kg 呋塞米和 0.1 mg/kg 呋塞米在单位时间单位体质量尿量和尿比重方面差异没有统计学意义,但是,我们发现手术时间在 2 h 以内的患者使用 0.05 mg/kg 的呋塞米完全可以维持正常的尿量和尿比重,对手术时间较长的情况(>2 h)可根据术中尿量按照 0.05 mg/kg 的剂量追加呋塞米用量,而与一次性使用 0.1 mg/kg 呋塞米相比,更小剂量呋塞米不容易导致短时间尿量过多和尿液过度稀释的情况,对生理干扰更小,更加科学合理,值得在临床上推广。

参 考 文 献

- 1 曾因明,邓小明译.米勒麻醉学.第1版.北京:北京大学医学出版社,2006:801-804.
- 2 曾因明,邓小明译.米勒麻醉学.第1版.北京:北京大学医学出版社,2006:797-800.
- 3 Raimann JG, Kitzler TM, Levin NW. Factors affecting loss of residual renal function(s) in dialysis. *Contrib Nephrol*, 2012; 178(5):150-156.
- 4 Burchardi H, Kaczmarczyk G. The effect of anaesthesia on renal function. *Eur J Anaesthesiol*, 1994; 11(3):163-168.
- 5 庄心良,曾因明,陈伯銮等主编.现代麻醉学.第3版.北京:人民卫生出版社,2003:139-140.
- 6 戴体俊主编.麻醉药理学.第2版.北京:人民卫生出版社,2005:100-104.
- 7 Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. *N Engl J Med*, 1995; 332(10):647-655.
- 8 Bragadottir G, Redfors B, Nygren A, *et al.* Low-dose vasopressin increases glomerular filtration rate, but impairs renal oxygenation in post-cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009; 53(8):1052-1059.
- 9 Frithiof R, Soehnlein O, Eriksson S, *et al.* The effects of isoflurane anesthesia and mechanical ventilation on renal function during endotoxemia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011; 55(4):401-410.
- 10 许启泰,王建刚,陈晶主编.药理学.第3版.郑州:郑州大学出版社,2008:190-191.
- 11 Tracz MJ, Juncos JP, Croatt AJ, *et al.* Deficiency of heme oxygenase-1 impairs renal hemodynamics and exaggerates systemic inflammatory responses to renal ischemia. *Kidney Int*, 2007; 72(9):1073-1080.

(2013-03-01 收稿,2013-05-13 修回)

编辑 沈进