

· 经验交流 ·

右美托咪定联合羟考酮对肝癌微波消融术中镇痛的
效果观察

占卫庆 张卫花 邵雪泉 魏晓智 徐志毅 王君 徐蓝艳 黄奎挺 黎良飞

近年来,肝癌微波消融治疗微创技术在临床上的疗效得到了充分的肯定^[1-3]。但接受治疗的患者所面临的一个重要问题就是射频消融所引起的疼痛^[3],且手术时几乎所有患者都会产生不同程度的焦虑和恐惧,不能很好配合,影响手术操作的顺利进行。右美托咪定是高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛和降低交感神经张力的作用,且无呼吸抑制作用。羟考酮是 μ 、 κ 双受体激动剂,其可通过激动 κ 受体,对内脏性疼痛产生良好的镇痛效果。本次研究旨在评价右美托咪定联合羟考酮对肝癌微波消融术患者术中镇痛效果的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年2月至2019年3月衢州市柯城区人民医院收治的在超声引导下肝癌微波消融术的患者64例,其中男性38例、女性26例;

年龄40~72岁,平均年龄(53.70±9.85)岁;ASA I级22例、II级42例,Child-pugh分级A级38例、B级26例。纳入标准:①ASA I或II级;②射频消融治疗前肝功能Child-pugh分级为A级或B级;③肿瘤病灶单个结节≤5 cm,两个结节≤3 cm;④射频消融治疗前具有完善的实验室检查资料。排除标准:精神病史;认知功能障碍;心脏传导阻滞;病态窦房结综合征;窦性心动过缓(<55次/分);心、肺、肝、肾等重要脏器衰竭。本次研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。采用随机数字表法将患者分为右美托咪定联合羟考酮组(DQ组)与右美托咪定联合芬太尼组(DF组),每组32例。两组患者性别、年龄、肿瘤直径、消融功率、消融时间、手术总时间等比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组患者一般资料的比较

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄/岁	肿瘤直径/cm	消融功率/W	消融时间/min	手术时间/min
DQ组	32	20/12	53.21±10.18	3.39±1.23	54.70±9.81	7.41±1.42	39.39±6.80
DF组	32	18/14	54.19±9.52	3.21±1.60	56.21±8.82	7.62±1.60	41.71±7.58

1.2 方法 入室后行右颈内静脉置管补液,常规鼻导管吸氧2 L/min,无创监测血压(noninvasive monitoring of blood pressure NIBP)、心率(heart rate, HR)、心电图(electrocardiogram, ECG)、脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO₂)。所有患者于手术开始前15 min静脉预注右美托咪定(由江苏恒瑞医药股份有限公司生产)0.5 μg/kg,设置12 min

泵注完毕,DQ组60 s内静脉推注羟考酮0.1 mg/kg(由萌蒂(中国)制药有限公司生产);DF组60 s内静脉推注芬太尼1 μg/kg(由宜昌人福药业有限责任公司生产公司)。两组患者在进针点用0.375%罗哌卡因10 ml对全层腹壁进行局部浸润麻醉。局麻药起效后,在超声引导下将微波消融针穿刺进入目标定位,随后实施微波消融术。若静脉预注右美托咪定后出现低血压(SBP≤90 mmHg)时,可适时加速静脉输液扩容,必要时静脉注射麻黄素5~10 mg;出现心动过缓(HR≤50次/分)时,可静脉注射阿托品0.25~0.5 mg;若出现呼吸抑制(SpO₂≤92%)时,予以托下颌面罩辅助通气。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.011.023

作者单位:324000 浙江衢州,衢州市柯城区人民医院/浙江省肿瘤医院衢州分院麻醉科(占卫庆、张卫花、邵雪泉、徐志毅、王君、徐蓝艳、黄奎挺、黎良飞),超声科(魏晓智)

通讯作者:邵雪泉,Email:shaqx57@163.com

1.3 观察指标 ①记录两组患者入室基础值(T_0)、预注右美托咪定完毕时(T_1)、微波消融开始后5 min(T_2)、10 min(T_3)、15 min(T_4)及手术结束(T_5)时点的BP、HR和 SpO_2 变化;②观察、处理并记录术中一过性呼吸抑制(SpO_2 持续低于92%超过15 s)的病例数。③记录术中体动反应(四肢无意识活动或躯体扭动)、术后恶心呕吐的发生情况以及术后4 h内疼痛评分。疼痛评分采用疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)评定,0分为无痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛;内脏

痛是区别于一般躯体疼痛的胸腔或腹腔内脏器官来源的疼痛现象^[4]。因此患者腹腔内钝性疼痛代表内脏痛。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件。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 t 检验。重复测量数据采用重复测量数据的方差分析,两两比较用LSD法。计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同时点血流动力学变化的比较见表2

表2 两组患者不同时点血流动力学变化

组别		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
DQ组	SBP/mmHg	140.22 $\pm$ 6.82	138.24 $\pm$ 8.82	142.41 $\pm$ 11.26	141.32 $\pm$ 8.91	138.11 $\pm$ 6.81	137.31 $\pm$ 3.21
	DBP/mmHg	79.07 $\pm$ 8.48	75.08 $\pm$ 11.26	76.14 $\pm$ 8.48	78.32 $\pm$ 6.48	76.46 $\pm$ 4.42	77.08 $\pm$ 8.32
	HR/次/分	78.07 $\pm$ 8.81	71.48 $\pm$ 8.81*	76.28 $\pm$ 10.24	76.11 $\pm$ 8.86	75.48 $\pm$ 4.34	76.43 $\pm$ 6.86
DF组	SBP/mmHg	139.26 $\pm$ 7.11	137.20 $\pm$ 11.22	148.11 $\pm$ 8.29*#	148.12 $\pm$ 9.11*#	146.43 $\pm$ 10.12*#	140.24 $\pm$ 8.11
	DBP/mmHg	78.24 $\pm$ 8.18	76.34 $\pm$ 11.38	86.20 $\pm$ 10.12*#	86.38 $\pm$ 6.13*#	83.43 $\pm$ 8.82*#	78.36 $\pm$ 6.91
	HR/次/分	78.71 $\pm$ 11.36	70.20 $\pm$ 11.21*	78.61 $\pm$ 8.80	78.18 $\pm$ 8.70	76.43 $\pm$ 6.62	77.63 $\pm$ 8.21

注:*,与 T_0 比较; $P < 0.05$;#:与DQ组同时点比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,与 T_0 时点比较,两组患者在 T_1 时点HR明显减慢(t 分别=2.99、3.02, P 均 < 0.05),但两组患者在 T_2 、 T_3 、 T_4 及 T_5 时点的HR与 T_0 时点比较,差异无统计学意义(t 分别=0.75、0.88、1.49、0.83;0.04、0.21、0.98、0.43, P 均 > 0.05)。DF组在 T_2 、 T_3 、 T_4 时点的SBP和DBP明显高于 T_0 (t 分别=4.58、4.34、3.28;3.50、4.50、2.44, P 均 < 0.05);且在 T_2 、 T_3 、 T_4 时点的SBP和DBP明显高于DQ组(t 分别=2.29、3.02、3.86;4.34、5.11、4.00, P 均 < 0.05)。而DQ组各时点SBP、DBP比较,差异无统计学意义(F 分别=2.15、2.33, P 均 > 0.05)。

2.2 两组患者围手术期不良反应的比较见表3

表3 两组患者围手术期不良反应的比较

组别	n	术中体动 反应/例(%)	一过性呼吸 抑制/例(%)	术后恶心 呕吐/例(%)	术后4 h内 NRS评分/分
DQ组	32	3(9.38)	0	1(3.13)	1.72 $\pm$ 0.54
DF组	32	11(34.38)*	6(18.75)*	2(6.25)	3.48 $\pm$ 1.14*

注:*,与DQ组比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,DF组术中体动反应发生率和一过性呼吸抑制的发生率均明显高于DQ组(χ^2 分别=5.85、4.60, P 均 < 0.05),两组患者术后恶心呕吐发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.36$, $P > 0.05$)。

DF组术后4 h内NRS评分明显高于DQ组,差异有统计学意义($t=7.89$, $P < 0.05$)。

3 讨论

肝癌射频消融术中疼痛主要是内脏及皮肤的烧灼痛及刺痛,属中等疼痛,特别是肿瘤病灶近肝脏被膜、膈肌以及治疗时间较长的情况下更为明显^[3,4]。因此,围术期选择合适的麻醉方法,调整麻醉剂量,合理搭配麻醉性镇静、镇痛药物是降低围术期应激反应,提高患者舒适度及保证手术顺利进行的有效措施。本次研究选用高选择性 α 肾上腺素受体激动剂右美托咪定具有中枢性抗交感作用,能产生近似自然睡眠的镇静作用;同时具有一定的镇痛、抗焦虑作用,联合应用羟考酮有助于降低微波消融术患者术后早期疼痛的敏感性。Arendt-Nnensen等^[5]研究显示,羟考酮能更有效缓解因高温刺激引起的内脏痛。同时在微波消融进针点用0.375%罗哌卡因局部浸润,可有效阻断腹壁因手术创伤引起的疼痛,并减少术后组织损伤导致的神经敏化。罗哌卡因区域阻滞的起效时间为1~15 min,持续时间为2~6 h,其腹壁切口持续镇痛长达12 h^[6,7]。良好的镇痛有利于患者早期进食及下床活动。

本次研究发现,当羟考酮与芬太尼的剂量转换为10:0.1时^[8],右美托咪定复合羟考酮组对术中

体动反应和术中疼痛的控制均优于右美托咪定复合芬太尼组,说明羟考酮治疗微波消融引起的内脏刺激痛肝脏包膜疼痛要优于芬太尼,这与羟考酮 κ 受体激动对内脏痛有更好的镇痛作用有关。吴文涛等^[2]研究显示,微波消融范围累及肝包膜的患者术中高血压、心动过速和体动反应发生率明显高于消融范围在肝脏实质内未累及肝包膜患者。本次研究两组患者在微波消融治疗中均未发生明显的高血压、心动过速和心动过缓;但本次研究结果提示,右美托咪定复合羟考酮组术中血流动力学较右美托咪定复合芬太尼组稳定。这与术前预注右美托咪定联合羟考酮充分镇静镇痛,有效控制了术中微波消融刺激所致的应激反应有关。

本次研究结果进一步显示,右美托咪定复合芬太尼组术中一过性呼吸抑制发生率明显高于右美托咪定复合羟考酮组($P<0.05$)。可能的原因是羟考酮为 μ 和 κ 受体激动剂,对呼吸影响小,芬太尼为纯 μ 受体激动剂,芬太尼对体内 μ 受体激动作用更强,对呼吸的影响更大。这与既往的研究结果基本一致^[9,10],提示右美托咪定复合羟考酮对肝癌微波消融术患者术中镇静镇痛在呼吸安全方面可能有较大优势。本次研究结果显示,右美托咪定复合羟考酮组术后4 h内NRS疼痛评分均明显高于右美托咪定联合芬太尼组($P<0.05$),提示右美托咪定复合羟考酮对术后早期疼痛治疗效果更优。术后恶心呕吐是术后常见的不良反应之一,在高危人群中其发生率可高达80%^[11]。有研究表明,术中使用右美托咪定可减少术后恶心呕吐发生^[12],但常规剂量右美托咪定会导致苏醒延迟及嗜睡^[12,13]。为此,本次研究中两组患者均于手术开始前15 min静脉预注0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定,结果显示,两组术后恶心呕吐发生率无明显差异。这与王炎等^[14]报道结果基本一致,表明中小剂量右美托咪定可预防术后恶心呕吐发生,减少对止吐药的需求,且有利于提高患者术后恢复质量。

综上所述,右美托咪定联合羟考酮与右美托咪定联合芬太尼对肝癌微波消融术中镇痛效果均比较理想,但同等剂量羟考酮优于芬太尼,尤其是控制术中爆发性内脏痛及术后早期疼痛治疗效果更优。

参考文献

- 1 陈玲,王欣悦,王海云,等.不同剂量右美托咪定复合舒芬太尼在老年患者肝癌射频消融术中的应用[J].临床麻醉学杂志,2018,34(9):849-852.
- 2 吴文涛,贾振宇,陈奇峰,等.全麻下经皮肝癌微波消融术累及肝包膜对患者围手术期的影响[J].临床麻醉学杂志,2018,34(2):179-180.
- 3 孙海涛,许梅,陈国莲,等.右美托咪定和瑞芬太尼用于肝肿瘤射频消融患者清醒镇静效果的临床观察[J].中华医学杂志,2018,98(8):576-580.
- 4 陆志杰,俞卫锋.内脏痛—基础与临床[M].北京:人民军医出版社,2013:3-4.
- 5 Arendt-Nnensen L, Olesen AE, Staahl C, et al. Analgesic efficacy of peripheral kappa-opioid receptor agonist CR665 compared to oxycodone in a multi-modal, multi-tissue experimental human pain model: selective effect on visceral pain[J]. Anesthesiology, 2009, 111(3):616-624.
- 6 Hofstad JK, Winther SB, Rian T, et al. Perioperative local infiltration anesthesia with ropivacaine has no effect on post-operative pain after total hip arthroplasty[J]. Acta Orthop, 2015, 86(6):654-658.
- 7 王君,占卫庆,邵雪泉,等.羟考酮联合腹横肌平面阻滞对腹腔镜阑尾切除病人术后恢复的影响[J].全科医学临床与教育,2018,16(2):160-163.
- 8 徐建国.盐酸羟考酮的药理学和临床应用[J].临床麻醉学杂志,2014,30(5):511-513.
- 9 黄志豪,陈珊娥,魏志英,等.复合异丙酚时羟考酮用于人工流产患者麻醉的适宜剂量[J].中华麻醉学杂志,2015,35(10):1245-1247.
- 10 Paiikh DA, Kolli SN, Karnik HS, et al. A prospective randomized double-blind study comparing dexmedetomidine vs. combination of midazolam-fentanyl for tympanoplasty surgery under monitored anesthesia care[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2013, 29(2):173-178.
- 11 Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting[J]. Anesth Analg, 2014, 118(1):85-113.
- 12 Kim SH, Oh YJ, Park BW, et al. Effects of single-dose dexmedetomidine on the quality of recovery after modified radical mastectomy: a randomized controlled trial[J]. Minerva Anesthesiol, 2013, 79(11):1248-1258.
- 13 Patel CR, Engineer SR, Shah BJ, et al. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine on perioperative haemodynamic changes and postoperative recovery: a study with entropy analysis[J]. Indian J Anaesth, 2012, 56(6):542-546.
- 14 王炎,夏书江,夏晓琼,等.右美托咪定复合羟考酮在内镜逆行胆管造影术中的应用[J].临床麻醉学杂志,2017,33(8):808-810.

(收稿日期 2019-06-17)

(本文编辑 蔡华波)