

不同剂量地佐辛超前镇痛对高龄高血压患者血压变异性及应激反应的影响

金新强 袁荷梅 俞连芳 俞灵琳 钱坤莲 黄丽华 韩建平 吴敏

全身麻醉诱导期气管插管、手术应激和苏醒期拔管均会刺激机体产生应激反应,引起血流动力学的剧烈波动,导致血压变异性(blood pressure variability, BPV)升高,其是老年高血压患者出现心脑血管事件的主要原因之一^[1],降低BPV对高龄老年高血压患者手术后的转归具有重要的意义。本次研究观察不同剂量地佐辛超前镇痛对高龄老年高血压患者血压变异性及应激反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年7月至2019年2月德清县人民医院收治的120例高龄高血压患者进行随机双盲法研究。其中男性38例、女性82例;年龄80~

94岁,平均(84.43±3.38)岁。均符合原发性高血压诊断,且需气管内全麻下行单侧股骨手术者。剔除:①继发性高血压患者;②体重≤40 kg或≥85 kg者;③合并有严重心肺肝肾功能疾病严重临床合并症者;④长期服用镇痛、镇静剂或抗抑郁药、阿片类药物滥用史者;⑤肾功能不全者;⑥对本次研究药物过敏者。经本院伦理委员会讨论通过后,患者家属签署知情同意书。采用随机数字表分为低剂量组、中剂量组、高剂量组和对照组,每组30例。四组患者的年龄、性别、体重指数、麻醉时间、芬太尼和瑞芬太尼用量等一般资料见表1。四组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 四组患者一般资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄/岁	性别 (男/女)	体重指数/kg/m ²	麻醉时间/min	芬太尼用量/mg	瑞芬太尼用量/mg
低剂量组	30	84.07 ± 3.06	7/23	26.14 ± 2.51	122.37 ± 9.68	0.43 ± 0.05	0.65 ± 0.07
中剂量组	30	84.97 ± 3.19	12/18	26.47 ± 2.29	123.53 ± 10.82	0.44 ± 0.03	0.63 ± 0.09
高剂量组	30	84.13 ± 3.77	10/20	26.70 ± 2.76	123.50 ± 11.01	0.42 ± 0.04	0.61 ± 0.03
对照组	30	84.53 ± 3.55	9/21	25.93 ± 2.30	121.97 ± 9.04	0.45 ± 0.06	0.67 ± 0.08

1.2 方法 入室后,监测血压、心电图、氧饱和度,监测脑电双频指数、有创动脉压、中心静脉压。麻醉诱导前15 min,分别静脉注射给予地佐辛0.1 mg/kg(低剂量组)、0.15 mg/kg(中剂量组)、0.2 mg/kg(高剂量组)和等量0.9%氯化钠注射液(对照组)。诱导:静脉注射丙泊酚1~2 mg/kg、芬太尼3~4 μg/kg、

苯磺酸顺式阿曲库铵0.15 mg/kg,气管内插管,麻醉机控制呼吸。维持:静脉泵注丙泊酚和瑞芬太尼,间断追加芬太尼和苯磺酸顺式阿曲库铵,在脑电双频指数(40~50)指导下调整麻醉深度。

1.3 观察指标

1.3.1 记录用药前(T_0)、气管插管即刻(T_1)、手术开始时(T_2)、拔出气管导管即刻(T_3),四个时间点的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)。

1.3.2 术毕使用TM2430型动态血压监测仪(由日本AND公司生产)测定患者的血压,设定为白天(6:00~22:00)每30分钟,夜晚(22:00~6:00)每60分

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.011.022

基金项目:湖州市科技局公益性应用研究一般项目(2017GY65)

作者单位:313200 浙江湖州,德清县人民医院麻醉科(金新强、袁荷梅、俞灵琳、钱坤莲、黄丽华),心内科(俞连芳),外骨科(韩建平),检验科(吴敏)

钟测量一次,通过动态血压监测仪利用公式获得术后 24 h 的平均收缩压(mean systolic blood pressure, MSBP)、平均舒张压(mean diastolic pressure, MDBP)、收缩压变异率(systolic blood pressure variability, SBPV)和舒张压变异率(diastolic blood pressure variability, DBPV)。

1.3.3 分别在用药前 10 min、术毕和术毕 24 h 三个时间点抽取静脉血 3 ml,采用酶联免疫法定量测定皮质醇(cortisol, Cor)、肾上腺素(epinephrine, E)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的浓度。

1.3.4 术后每隔 8 h 进行 Ramsay 镇静评分(Ramsey sedation score, RSS)和视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)。RSS 分值为 1~6 分,分值越高表示镇静程度越深;VAS 分值为 0~10 分,分值越高表示疼痛程度越强。VAS ≥ 3 分静脉注射氯诺昔康 1.6 mg/kg 辅助镇痛。取 RSS 最低值和 VAS 最高值,做数据分析。记录不良反应发生情况,如呼吸抑制(呼吸频率 < 10 次/分和/或血氧饱和度 < 90%)、苏醒延迟(停药后 90 min 未苏醒者)、恶心呕吐、头晕、嗜睡等。苏醒延迟者测患者体温、血气分析,了解患者术前睡眠情况,进行原因分析。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件统计。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析和 LSD-*t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者不同时间点血流动力学的比较见表 2

由表 2 可见,四组患者在 T_0 时 MAP 和 HR 比较,差异均无统计学意义(F 分别 = 0.43、0.04, P 均 > 0.05)。四组患者在 T_1 、 T_2 、 T_3 时 MAP 和 HR 比较,差异均有统计学意义(F 分别 = 117.29、23.33; 18.37、32.11; 10.93、21.85, P 均 < 0.05)。三组在 T_1 、

T_2 、 T_3 时 MAP 和 HR 均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别 = 10.02、16.79、15.82; 4.38、7.46、5.69; 5.82、6.01、5.00; 5.13、6.30、7.86; 6.38、7.78、6.59; 4.53、6.30、7.56, P 均 < 0.05); 中剂量组在 T_1 、 T_2 、 T_3 时 MAP 和 HR 低于低剂量组,差异均有统计学意义(t 分别 = 4.27、2.58、2.10、2.14、3.07、2.84, P 均 < 0.05); 中剂量组在 T_1 、 T_2 、 T_3 时 MAP 和 HR 与高剂量组比较,差异均无统计学意义(t 分别 = 0.68、0.58、0.02、0.04、0.33、0.08, P 均 > 0.05)。

表 2 四组患者不同时间点血流动力学各指标的比较

组别		MAP/mmHg	HR/次/分
高剂量组	T_0	97.20 ± 2.95	82.23 ± 9.39
	T_1	66.83 ± 2.60*#	68.17 ± 8.47*#
	T_2	65.80 ± 4.94*#	65.43 ± 8.84*#
	T_3	85.77 ± 8.20*#	81.97 ± 8.11*#
中剂量组	T_0	97.37 ± 2.94	81.67 ± 9.59
	T_1	67.37 ± 2.79*#	68.10 ± 9.09*#
	T_2	65.20 ± 5.08*#	64.83 ± 6.71*#
	T_3	85.80 ± 8.40*#	82.13 ± 8.23*#
低剂量组	T_0	98.17 ± 2.76	81.50 ± 8.54
	T_1	70.73 ± 2.82*	72.43 ± 8.00*
	T_2	68.57 ± 5.03*	70.97 ± 7.56*
	T_3	89.23 ± 3.84*	86.70 ± 7.01*
对照组	T_0	97.53 ± 4.99	81.80 ± 8.41
	T_1	78.20 ± 2.37	85.13 ± 8.43
	T_2	73.70 ± 4.76	82.47 ± 8.33
	T_3	94.13 ± 4.34	95.93 ± 7.25

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$; #,与低剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 四组患者术后 24 h 动态血压、RSS 及 VAS 的比较见表 3

表 3 四组患者术后 24 h 动态血压各指标及 RSS、VAS 的比较

组别	MSBP/mmHg	MDBP/mmHg	SBPV/%	DBPV/%	RSS/分	VAS/分
高剂量组	128.27 ± 6.50*#	54.33 ± 5.46*#	7.65 ± 1.48*#	7.87 ± 1.59*#	3.47 ± 0.82	2.13 ± 0.68*#
中剂量组	128.97 ± 6.61*#	54.67 ± 6.18*#	7.62 ± 1.37*#	7.94 ± 1.57*#	3.43 ± 0.73	2.20 ± 0.61*#
低剂量组	131.17 ± 6.28*	57.10 ± 5.80*	8.40 ± 1.68*	8.62 ± 1.74*	3.37 ± 0.85	2.70 ± 0.95*
对照组	135.57 ± 6.26	60.13 ± 5.82	9.43 ± 1.65	9.59 ± 1.62	3.57 ± 0.68	3.81 ± 0.94

注:*,与对照组比较, $P < 0.05$; #,与低剂量组比较, $P < 0.05$ 。

由表 3 可见,四组患者 RSS 比较,差异无统计学意义($F = 0.35$, $P > 0.05$)。四组患者术后 24 h MSBP、MDBP、SBPV、DBPV、VAS 比较,差异均有统

计学意义(F 分别 = 7.90、6.37、8.99、7.21、29.44, P 均 < 0.05)。三组患者术后 24 h MSBP、MDBP、SBPV、DBPV、VAS 均低于对照组,差异均有统计学意义

(t 分别 =13.59、16.38、17.01; 6.84、7.84、12.39; 11.90、8.52、16.10; 11.76、15.54、18.37; 4.44、7.53、7.90, P 均 <0.05); 中剂量组术后 24 h MSBP、MDBP、SBPV、DBPV、VAS 均低于低剂量组, 差异均有统计学意义 (t 分别 =5.18、4.64、3.83、5.36、2.41, P 均 <0.05); 中剂量组术后 24 小时 MSBP、MDBP、SBPV、DBPV、VAS 与高剂量组比较, 差异均无统计学意义 (t 分别 =1.40、0.69、0.20、5.25、0.39, P 均 >0.05)。

2.3 四组患者应激反应的比较见表 4

表 4 四组患者应激反应各指标的比较

组别		Cor 浓度/mmol/L	E 浓度/ng/L	NE 浓度/ng/L
高剂量组	用药前 10 min	376.43 ± 67.25	133.95 ± 11.23	299.53 ± 18.04
	术毕	377.67 ± 67.62*#	142.72 ± 10.38*#	311.53 ± 17.80*#
	术毕 24 h	369.43 ± 60.32	132.87 ± 11.74	288.76 ± 17.70
中剂量组	用药前 10 min	376.42 ± 61.29	135.26 ± 11.49	293.13 ± 19.56
	术毕	414.59 ± 58.99*#	142.22 ± 12.24*#	312.89 ± 21.13*#
	术毕 24 h	376.23 ± 57.73	135.07 ± 10.66	292.32 ± 23.90
低剂量组	用药前 10 min	382.48 ± 59.95	137.31 ± 11.46	290.38 ± 17.46
	术毕	424.63 ± 73.23*	151.92 ± 11.17*	327.74 ± 26.62*
	术毕 24 h	377.05 ± 63.46	133.24 ± 12.50	288.33 ± 19.69
对照组	用药前 10 min	384.21 ± 63.76	134.47 ± 10.70	293.44 ± 20.52
	术毕	495.80 ± 67.22	176.82 ± 11.36	383.99 ± 17.09
	术毕 24 h	383.02 ± 58.03	133.82 ± 10.77	292.09 ± 19.35

注: * : 与对照组比较, $P < 0.05$; # : 与低剂量组比较, $P < 0.05$ 。

由表 4 可见, 四组患者在用药前 10 min 和术毕 24 h 时 Cor、E、NE 浓度比较, 差异均无统计学意义 (F 分别 =0.12、0.52、1.25; 0.29、0.04、0.47, P 均 >0.05)。四组患者在术毕时 Cor、E、NE 浓度比较, 差异均有统计学意义 (F 分别 =18.84、61.78、79.09, P 均 <0.05), 三组在术毕时 Cor、E、NE 浓度均低于对照组, 差异均有统计学意义 (t 分别 =4.36、5.59、7.87; 9.23、12.30、10.86; 13.30、14.04、15.19, P 均 <0.05); 中剂量组在术毕时 Cor、E、NE 浓度低于低剂量组, 差异均有统计学意义 (t 分别 =2.14、3.33、2.12, P 均 <0.05); 中剂量组在术毕时 Cor、E、NE 浓度与高剂量组比较, 差异均无统计学意义 (t 分别 =0.40、0.16、0.26, P 均 >0.05)。

2.4 四组患者术后不良反应 各组均未发生呼吸抑制。对照组和低剂量组均未发生不良反应, 中剂量组发生不良反应 1 例 (3.33%) (苏醒延迟), 高剂量组发生不良反应 6 例 (20.00%) (苏醒延迟 2 例、嗜睡 2 例、恶心呕吐 1 例、头晕 1 例)。中剂量组发生不良反应低于高剂量组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.04, P < 0.05$)。中剂量组发生不良反应与对照组、低剂量组比较, 差异均无统计学意义 (χ^2 分别 =1.02、1.02, P

均 >0.05)。

3 讨论

高龄老年是指年龄 80 周岁以上的人群, 其高血压发病率高达 70% ~ 90%^[2], 其发生脑卒中、心肌梗死、心力衰竭、肾功能不全与高血压有密切关系。BPV 是个体在单位时间内血压波动程度, BPV 升高使血管内皮细胞受损, 加重动脉硬化, 损害靶器官^[1]。BPV 主要受神经内分泌因素的影响^[3]。超前镇痛是指阻止外周伤害性传入冲动向中枢传递以及传导而建立的一种临床多模式或多药物联合的镇痛治疗方式, 对减轻术中疼痛和预防术后疼痛具有重要作用^[4], 阿片类镇痛药是最常用的超前镇痛药物之一。地佐辛是一种强效的阿片受体激动拮抗镇痛药, 主要激动脑干、延髓和脊髓的 κ 受体, 阻止中枢神经冲动诱发的有害刺激, 降低中枢神经兴奋性, 从而降低损伤后导致的中枢敏化, 达到镇痛作用^[5]。

本次研究结果显示, 三组患者在 T_1 、 T_2 、 T_3 时间点的 MAP 和 HR, 术后 24 h 的 MSBP、MDBP、SBPV 和 DBPV, 术毕 Cor、E 和 NE 浓度, 术后 VAS 均低于对照组 (P 均 <0.05)。诱导前 15 mg 静注地佐辛, 可

产生一定的超前镇痛,其机制可能为:①地佐辛激动 κ 受体产生脊髓镇痛,可协同芬太尼和瑞芬太尼激动 μ 受体产生脊髓以上镇痛,两种不同位点的镇痛协同后镇痛作用增强;②地佐辛激动分布于神经中枢的 κ 受体,降低中枢神经的兴奋性,从而预防和抑制损伤所致的中枢和外周敏化,阻断疼痛的敏化和传递^[6],降低疼痛的强度;③地佐辛可以部分拮抗 μ 受体,降低Gs蛋白的表达^[7],协同芬太尼预防和抑制术后瑞芬太尼痛觉过敏的发生^[8]。所以地佐辛超前镇痛可以降低机体对伤害性刺激的反应强度,机体分泌的应激反应物质如Cor、E、NE减少,故可降低术毕的Cor、E、NE浓度,与孙晶等^[9]研究的一致。较低的应激反应水平,可以降低术中的MAP、HR和术后24 h的MSBP、MDBP、SBPV和DBPV,从而既维持了循环的稳定,又降低BPV增高对血管内皮的直接损伤作用,有利于减少靶器官的损害和心脑血管意外的发生。

地佐辛静脉注射15 min起效,其镇痛效果和持续时间随着剂量不同而变化,当稳态血药浓度 $>5\sim 9$ ng/ml时可以缓解术后疼痛。本次研究采用不同剂量的地佐辛探索围术期镇痛使用的最佳剂量,结果显示中剂量组 T_1 、 T_2 、 T_3 时间点的MAP和HR、术后24 h的MSBP、MDBP、SBPV和DBPV、术毕的Cor、E和NE浓度及术后VAS均低于低剂量组(P 均 <0.05);而中剂量组与高剂量组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明地佐辛镇痛效果和持续时间与剂量相关且存在封顶效应,与徐建国等^[10]专家建议一致。

当血浆内地佐辛平均峰浓度达到45 ng/ml时则会导致不良反应的发生。本次研究结果显示各组均未发生呼吸抑制。中剂量组发生不良反应低于高剂量组($P<0.05$);中剂量组与低剂量组及对照组比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。其原因可能是:①地佐辛部分激动和拮抗 μ 受体,因而较少产生脊髓以上镇痛所产生的副作用,如恶心、呕吐、成瘾、呼吸抑制等;②诱导前15 min静注地佐辛,术中全麻状态下不良反应无法显现,苏醒时地佐辛已给药2 h余,其血药浓度有所下降;③地佐辛部分拮抗 u 受体,可抑制芬太尼和瑞芬太尼的副反应如呛咳、恶心、呕吐等;④本次研究中发生苏醒延迟的患

者均未显示有术前睡眠不足、低体温、二氧化碳蓄积或电解质异常等的情况,考虑地佐辛残余作用所致的可能性较大。

本次研究的局限性:①研究对象为循环最易波动的高龄老年人群,对正常成年人和小儿需进一步研究;②研究时间偏长,对研究的稳定性可能会产生影响;③样本数偏少,能进一步做多中心大样本研究比较好。

综上所述,中剂量组地佐新超前镇痛可降低高龄高血压患者血压变异性及应激反应,有利于减少靶器官的损害和心脑血管意外的发生,且副反应少,值得临床推荐。

参考文献

- 1 孙仕林. 贝那普利与氨氯地平联合口服对老年高血压患者血压变异性及血浆一氧化氮、内皮素水平的影响[J]. 影像研究与医学应用, 2018, 2(20): 202-203.
- 2 Uchiwa H, Kai H, Iwamoto Y, et al. Losartan/hydrochlorothiazide combination is safe and effective for morning hypertension in very elderly patients[J]. Clin Exp Hypertens, 2018, 40(3): 267-273.
- 3 林敏, 尤美铮, 黄峰, 等. 老年高血压患者血压变异性的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(20): 5018-5020.
- 4 吕改华, 杨敏, 孟庆花. 地佐辛与帕瑞昔布钠用于妇科腹腔镜手术超前镇痛的效果分析[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(13): 1603-1605.
- 5 张真, 张天译, 李静, 等. 气候因素对高血压患者血压变异性的影响研究[J]. 光明中医, 2016, 31(18): 2610-2612.
- 6 张倩, 尤浩军. “超前镇痛”研究进展及麻醉中应用[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(4): 241-244.
- 7 贾娟, 石翊飒. 瑞芬太尼诱发痛觉过敏相关受体机制的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(9): 696-699.
- 8 周莹, 滕金亮, 李国利. 地佐辛、右美托咪啶单独或复合用药减轻瑞芬太尼诱发患者术后痛觉过敏效果的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(2): 245-246.
- 9 孙晶, 刘丹勇, 郑钊, 等. 地佐辛对腹腔镜下子宫肌瘤切除术患者相关血浆水平的影响[J]. 西部医学, 2018, 30(2): 246-249.
- 10 徐建国, 黄宇光, 邓小明, 等. 地佐辛术后镇痛专家建议(2018)[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(7): 712-715.

(收稿日期 2019-06-18)

(本文编辑 蔡华波)