

· 临床研究 ·

羟考酮或舒芬太尼预防瑞芬太尼诱发的术后痛觉过敏的效果

职勇 陈景艳 高尚

【摘要】 目的 观察羟考酮或舒芬太尼预防瑞芬太尼术后痛觉过敏的作用。**方法** 全身麻醉下行择期胃癌根治术患者 120 例,男 62 例,女 58 例,年龄 18~65 岁,ASA I 或 II 级。将患者随机分为三组:羟考酮组(O 组, $n=42$)、舒芬太尼组(S 组, $n=40$)和生理盐水组(C 组, $n=38$),术毕前分别给予羟考酮 10 mg、舒芬太尼 10 μg 和等容量生理盐水。评价患者苏醒后静息 VAS 评分,若 $\text{VAS} \leq 3$ 分则认为无痛觉过敏现象, >3 分为有痛觉过敏, ≥ 6 分则静注舒芬太尼,直至 VAS 评分 <6 分。记录拔除气管导管即刻(T_1)、术后 0.5 h(T_2)、1 h(T_3)、2 h(T_4)和 4 h(T_5)的 BCS 舒适度评分,记录患者意识恢复时间、拔管时间及拔管后 4 h 内恶心呕吐的发生情况。**结果** $T_1 \sim T_5$ 时 O 组 BCS 评分明显高于 S 组和 C 组($P < 0.05$)。S 组恶心呕吐发生率明显高于 O 组和 C 组($P < 0.05$)。三组意识恢复时间和拔管时间差异均无统计学意义。**结论** 术毕前静注羟考酮 10 mg 明显预防瑞芬太尼麻醉术后诱发的早期痛觉过敏,同时不影响患者苏醒,亦不增加恶心呕吐的发生率。

【关键词】 羟考酮;瑞芬太尼;舒芬太尼;痛觉过敏

Compariation of preventive effects of oxycodone or sufentanil on post-operative hyperalgesia induced by remifentanyl ZHI Yong, CHEN Jingyan, GAO Shang. Department of Anesthesiology, The First People's Hospital of Zhumadian, Zhumadian 46300, China

Corresponding author: ZHI Yong, Email: zhiyongzmd@126.com

【Abstract】 Objective To compare the effect of oxycodone or sufentanil in preventing post-operative hyperalgesia induced by remifentanyl. **Methods** One hundred and twenty patients scheduled for radical operation for carcinoma of stomach undergoing general anesthesia, 62 males and 58 females, aged 18-65 years, ASA physical status I or II, were randomly divided into 3 groups. Thirty minutes before the end of operation, oxycodone hydrochloride 10 mg was administered intravenously in oxycodone hydrochloride group (group O, $n=42$) while sufentanil 10 μg was injected in group S (group S, $n=40$) and equal normal saline was injected in control group (group C, $n=38$). The VAS score after waking up was recorded. VAS score >3 was defined as hyperalgesia, and sufentanil was injected when VAS score ≥ 6 . The BCS scores were recorded immediately after extubation (T_1), 30 min (T_2), 1 h (T_3), 2 h (T_4) and 4 h (T_5) after extubation. Awakening time and extubation time and the incidence of nausea and vomiting 4 h after extubation were compared. **Results** At $T_1 \sim T_5$, the BCS scores in group O were significantly higher than those in groups S and C ($P < 0.05$). Group S has a higher adverse reaction ($P < 0.05$). There was no significant differences of awakening time and extubation time in 3 groups. **Conclusion** Prophylactic injection of oxycodone 10 mg can reduce incidence rate of post-operative hyperalgesia, and increase BCS score with little side effects.

【Key words】 Oxycodone; Remifentanyl; Sufentanil; Hyperalgesia

瑞芬太尼是一种人工合成的超短效 μ 阿片受体激动药,因其起效迅速、作用快速消失,在临床麻醉中得到了广泛使用^[1]。相比于其他阿片类药物,瑞芬太尼在麻醉停止后镇痛效应消失更为迅速,导致患者对急性疼痛敏感性增加,或者加重现有的疼痛,发生瑞芬太尼诱发的痛觉过敏,进而影响麻醉苏醒质量。现临床上多应用阿片类受体激动药芬太尼或舒芬太尼

预防瑞芬太尼诱发的痛觉过敏,但芬太尼或舒芬太尼造成的恶心呕吐等不良反应的几率较高而使其临床使用中有所顾虑^[2]。羟考酮是 μ 和 κ 受体激动药,临床适用于中度疼痛的治疗,尚无报道其对于瑞芬太尼诱发的痛觉过敏的防治有无作用。本研究采用羟考酮术毕前半小时给药,观察预防瑞芬太尼停止输注后引起的急性术后疼痛的效果。

资料与方法

作者单位:463000 河南省驻马店市第一人民医院麻醉科
通信作者:职勇, Email: zhiyongzmd@126.com

一般资料 本研究经医院伦理委员会审核批

准(批准号:20160037),并与患者签署知情同意书。选择 2016 年 3~12 月择期行开腹胃癌根治术患者,性别不限,年龄 18~65 岁,ASA I 或 II 级。排除标准:有严重心脑血管疾病、肝肾功能不全、中度以上贫血及既往有精神障碍、慢性疼痛、药物成瘾及酗酒患者。按照随机数字表法将患者分为三组。

麻醉方法 三组均采用丙泊酚 1.5~2.0 mg/kg、瑞芬太尼 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg 静脉诱导麻醉,气管插管后行机械通气。麻醉机设置为 V_T 8~10 ml/kg、RR 10~12 次/分、I:E 1:2、 FiO_2 95%、氧流量 1.5 L/min,维持 SpO_2 在 96%~100%,维持 PETCO_2 在 35~45 mm Hg。麻醉维持:丙泊酚 6~8 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 和瑞芬太尼 0.08~0.20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,术中情况间断给予顺式阿曲库铵 0.03 mg/kg 维持肌松。在手术结束前 30 min 时,羟考酮组(O 组)缓慢静脉注射羟考酮 10 mg;舒芬太尼组(S 组)静脉注射舒芬太尼注射液 10 μg ;生理盐水组(C 组)静脉注射等容量生理盐水 1 ml。术毕不用新斯的明、纳洛酮、氟马西尼等拮抗药物。当自主呼吸 ≥ 12 次/分,吸入空气 $\text{SpO}_2 \geq 95\%$, PETCO_2 35~45 mm Hg, $V_T \geq 6$ ml/kg,意识恢复时,拔除气管导管。

观察指标 记录拔除气管导管即刻(T_1)、术后 0.5 h(T_2)、1 h(T_3)、2 h(T_4)和 4 h(T_5)的 Ramsay 镇静评分及 BCS 舒适度评分^[3]。评价患者苏醒后

静息 VAS 评分,若 ≤ 3 分则认为无痛觉过敏现象,若 >3 分则认为有痛觉过敏现象, ≥ 6 分则静注舒芬太尼 5 μg ,5 min 后再次评价静息 VAS 评分,如仍 ≥ 6 分则再次静注舒芬太尼 5 μg ,直至患者静息 VAS 评分 <6 分。记录患者术后意识恢复时间(停止药物输注至呼唤睁眼的时间)和拔管时间(停止药物输注至拔除气管导管的时间)。记录术后 4 h 内恶心呕吐等不良反应的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

三组患者性别、年龄、身高、体重、ASA 分级差异均无统计学意义(表 1)。

$T_1 \sim T_5$ 时 O 组 BCS 评分明显高于 S 组和 C 组($P < 0.05$),三组 Ramsay 镇静评分差异无统计学意义(表 2)。O 组和 S 组 VAS 评分静息 VAS 评分均 ≤ 3 分;C 组有 18 例(47.3%)VAS 评分 >3 分,其中有 11 例(28.9%) >6 分。

三组意识恢复时间和拔管时间差异无统计学意义(表 3)。恶心呕吐发生率 S 组(17.5%)明显高于 O 组(7.5%)和 C 组(2.6%)($P < 0.05$)。三组均无一例呼吸抑制。

表 1 三组患者一般资料的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	ASA I / II 级(例)
O 组	42	23/19	60.8 $\pm$ 8.7	168.3 $\pm$ 9.7	67.4 $\pm$ 8.5	17/25
S 组	40	19/21	61.5 $\pm$ 6.3	166.2 $\pm$ 10.5	66.3 $\pm$ 10.4	19/21
C 组	38	20/18	62.5 $\pm$ 7.0	168.5 $\pm$ 8.4	69.5 $\pm$ 7.3	17/21

表 2 三组患者术后不同时点 Ramsay 评分和 BCS 评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
Ramsay 评分	O 组	42	2.0 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 0.4
	S 组	40	2.0 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 0.2
	C 组	38	2.1 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 0.1	2.0 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 0.3
BCS 评分	O 组	42	3.8 $\pm$ 0.5 ^{ab}	3.6 $\pm$ 0.6 ^{ab}	3.6 $\pm$ 0.3 ^{ab}	4.0 $\pm$ 0.8 ^{ab}	3.6 $\pm$ 0.8 ^{ab}
	S 组	40	3.1 $\pm$ 0.6	3.1 $\pm$ 0.7	3.0 $\pm$ 0.4	2.9 $\pm$ 0.9	3.0 $\pm$ 0.3
	C 组	38	3.2 $\pm$ 0.7	3.0 $\pm$ 0.8	2.9 $\pm$ 0.4	3.0 $\pm$ 0.5	2.8 $\pm$ 0.4

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与 S 组比较,^b $P < 0.05$

表 3 三组患者意识恢复时间、拔管时间和恶心呕吐发生的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	意识恢复时间(min)	拔管时间(min)
O 组	42	3.0 $\pm$ 1.1	4.2 $\pm$ 1.2
S 组	40	3.1 $\pm$ 1.0	4.3 $\pm$ 1.3
C 组	38	2.8 $\pm$ 1.1	4.0 $\pm$ 1.4

讨 论

瑞芬太尼主要在肝脏外经血液和组织中的非特异性酯酶代谢迅速水解为无生物活性的代谢物瑞芬太尼酸,具有镇痛强度大、起效和恢复迅速、剂量易控制的优点。但术中应用大剂量瑞芬太尼可能会诱发严重的术后疼痛甚至疼痛异常,即对正常个体不产生疼痛的轻触摸等都可能产生剧烈疼痛,这种现象被称为痛觉过敏。瑞芬太尼导致痛觉过敏的机制是由多方面因素引起的,如内源性与外源性阿片类物质的快速失衡、阿片受体快速耐受或有害物质进入脊髓,易化脊髓痛觉传导。目前临床中多应用阿片类激动药如吗啡、芬太尼或舒芬太尼作为瑞芬太尼痛觉过敏的预防性用药,但其不良反应如瘙痒、恶心呕吐等较常见,一定程度上限制这些药物的临床应用。

羟考酮的作用部位主要是中枢神经系统和平滑肌,除激动 μ 受体外还能激动 κ 受体^[4],激动 κ 受体使镇痛作用增强同时不会增加不良反应的发生,临床适用于中等程度以上疼痛的镇痛治疗。当静脉给药时,吗啡的镇痛效能是羟考酮的 1.5 倍或者相当^[5],故本研究中,选择与舒芬太尼 10 μ g 等镇痛效能的羟考酮 10 mg。羟考酮消除半衰期 3.5 h,作用时间可达 4 h,相比于其他阿片类药物,作用时间长,更适合用于术后持久镇痛。此外,由于其同时激动 μ 受体及 κ 受体,镇痛作用增强,特别是激动 κ 受体可以减轻胃癌根治术后的内脏疼痛和不适^[6]。

本研究结果显示,三组患者意识恢复时间和拔管时间差异均无统计学意义,表明术毕前 30 min 给予羟考酮 10 mg 或舒芬太尼 10 μ g 对患者麻醉后苏醒时间无明显影响。

本研究显示,羟考酮对患者术后 Ramsay 镇静

评分无明显影响,与既往研究结果一致^[5]。但与舒芬太尼组和生理盐水组比较,羟考酮组 BCS 评分明显升高,其原因可能是羟考酮激动 κ 受体减轻内脏疼痛和不适,进而增加了患者术后的舒适度。本研究结果还显示与舒芬太尼比较,羟考酮可减少术后恶心呕吐的发生。

本研究存在一定的局限性:(1)仅观察了患者术后 4 h 内的指标,未能长时间术后随访得到准确的羟考酮镇痛最长时效,另外研究样本量相对较少,加之羟考酮在国内上市时间较短,国内对其研究较少,对其仍需前瞻性、大样本、多中心、随机对照试验研究。(2)仅研究了术毕前 30 min 静脉注射羟考酮 10 mg 对瑞芬太尼麻醉后的术后痛觉过敏的影响,未能进一步对羟考酮给药时间、方式、剂量等因素进行分组研究,对其临床合理用药仍需进一步研究。

综上所述,术毕前 30 min 静脉注射羟考酮 10 mg 可有效抑制胃癌根治术患者使用瑞芬太尼麻醉后的术后痛觉过敏,增加患者术后舒适度的同时不增加对呼吸的抑制,不增加恶心呕吐等不良反应,且不影响苏醒和拔管时间。

参 考 文 献

- [1] 李建玉, 杨秀环, 董文芳, 等. 右美托咪定对瑞芬太尼持续输注下腹腔镜胆囊切除术患者机械痛觉阈值的影响. 实用医学杂志, 2015, 31(21): 3574-3577.
- [2] King S, Forbes K, Hanks GW, et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. Palliat Med, 2011, 25(5): 525-552.
- [3] Hsu CW, Sun SF, Chu KA, et al. Monitoring sedation for bronchoscopy in mechanically ventilated patients by using the Ramsay sedation scale versus auditory-evoked potentials. BMC Pulm Med, 2014, 14: 15.
- [4] 严敏. 癌痛规范化治疗及 2010 年《NCCN 成人癌痛临床实践指南》(中国版)解读. 现代实用医学, 2012, 24(2): 127-129.
- [5] Gaskell H, Derry S, Moore RA, et al. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (3): CD002763.
- [6] 徐建国. 成人术后疼痛治疗进展. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(3): 299-301.

(收稿日期: 2016-12-26)