

· 临床研究 ·

术中持续输注右美托咪定对降低经腹子宫切除术后慢性疼痛的影响

阮志慧 冯顺华 韩超 葛志军 赵海龙 马铁梁

【摘要】 目的 探讨右美托咪定预先镇痛对全麻经腹子宫切除术患者术后慢性疼痛(CPSP)的影响。**方法** 择期行全麻经腹子宫切除术患者 71 例,年龄 18~65 岁,ASA I 或 II 级,随机分为右美托咪定组(D 组, $n=37$)和对照组(C 组, $n=34$)。两组患者均行丙泊酚-瑞芬太尼全凭静脉麻醉。从麻醉诱导开始至手术结束气管拔管,D 组持续静脉输注右美托咪定 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,而 C 组则给予生理盐水 $0.125 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。术后患者均接受芬太尼静脉自控镇痛。记录术中生命体征、围术期镇痛镇静药用量和不良反应。电话随访评估术后 3、6、12 个月的 CPSP 发生情况。**结果** 两组患者围术期生命体征均平稳,未见明显不良反应,D 组术后补救镇痛使用曲马多总量明显少于 C 组 [$(58.8\pm 15.4) \text{ mg}$ vs $(78.9\pm 24.5) \text{ mg}$, $P<0.05$]。术后 3、6、12 个月,D 组 CPSP 发生率分别为 10.8%、5.4%、2.7%,明显低于 C 组的 35.3%、26.5%、17.6% ($P<0.05$)。D 组术后 3、6 个月神经病理性疼痛(NP)发病率分别为 2.7%、0%,明显低于 C 组的 17.6%、14.7% ($P<0.05$)。**结论** 右美托咪定预先镇痛可以降低经腹子宫切除术后 CPSP 的发生率。

【关键词】 右美托咪定;预先镇痛;术后慢性疼痛;子宫切除术

Dexmedetomidine preventive chronic post-hysterectomy pain RUAN Zhihui, FENG Shunhua, HAN Chao, GE Zhijun, ZHAO Hailong, MA Tieliang. Department of Anesthesiology, Yixing People's Hospital, Wuxi 214200, China

Corresponding author: HAN Chao, Email: staff940@yxph.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of dexmedetomidine preventive on chronic postsurgical pain (CPSP) in patients undergoing hysterectomy. **Methods** Eighty patients scheduled for elective abdominal hysterectomy, aged 18-65 years, ASA physical status I or II were recruited, and randomly divided into dexmedetomidine group (group D) and the control group (group C). All patients received total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl. The patients in group D were administered intravenously dexmedetomidine $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ from anesthesia induction to extubation at the end of surgery, while the patients in group C were administered normal saline $0.125 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. All patients received patient-controlled analgesia with fentanyl postoperatively. Intraoperative vital signs, the dose of analgesic and sedatives, and adverse reactions were recorded. CPSP and neuropathic pain (NP) were evaluated through the telephone follow-up in 3, 6 and 12 months postoperatively. **Results** The peri-operative vital signs of both groups were stable, and no obvious adverse reaction were observed. The dosage of tramadol used for rescue analgesia in group D was lower than that in group C [$(58.8\pm 15.4) \text{ mg}$ vs $(78.9\pm 24.5) \text{ mg}$, $P<0.05$]. Seventy-one of eighty patients completed all follow-up (37 in group D, 34 in group C). The incidence of CPSP in postoperative 3, 6 and 12 months were 10.8%, 5.4%, 2.7% in group D, significantly lower than 35.3%, 26.5%, 17.6% in group C, respectively ($P<0.05$). The incidence of NP in postoperative 3 and 6 months were 2.7%, 0%, significantly lower than 17.6%, 14.7% in group C, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine preventive analgesia alleviate chronic post-hysterectomy pain.

【Key words】 Dexmedetomidine; Preventive analgesia; Chronic post-surgical pain; Hysterectomy

手术后慢性疼痛(chronic post-surgical pain,

CPSP)是指手术后连续或间歇性疼痛持续至少 3 个月,排除恶性肿瘤、慢性感染所致疼痛,且疼痛性质与术前原有疼痛不同^[1]。子宫切除术是临床常见的妇科手术,CPSP 是子宫切除术后的主要并发症之一,发病率在 2%~32%^[2]。CPSP 中病理性疼痛

基金项目:无锡市科技局医疗与公众健康技术研发项目(CSE31N1522)

作者单位:214200 江苏省宜兴市人民医院麻醉科(阮志慧、冯顺华、韩超、葛志军),中心实验室(赵海龙、马铁梁)

通信作者:韩超,Email:staff940@yxph.com

(neuropathic pain, NP)的成分占了较大比例^[3, 4],目前尚无有效的治疗方法,不仅极大影响患者的康复进程,而且给社会和家庭造成沉重的经济负担。最近有研究发现,右美托咪定预先镇痛能降低开胸手术后 CPSP 的发生率^[5],但在子宫全切患者是否具有同样的作用,尚未见报道。本研究在全麻经腹子宫切除手术的患者中,使用右美托咪定预先镇痛,观察其对子宫切除术后 CPSP 的影响。

资料与方法

一般资料 本研究经宜兴市人民医院伦理委员会批准(2015-3),所有患者均签署知情同意书。选择 2015 年 1~6 月,因良性子宫疾病(子宫肌瘤、子宫腺肌症、子宫脱垂),择期行全麻下经腹子宫切除术患者,年龄 18~65 岁,ASA I 或 II 级,无重要脏器心、脑、肝、肾功能不全,术前无存在慢性疼痛和阿片类药物使用史,术前无心理疾病(医院焦虑抑郁量表评分>8 分),无吸烟史。剔除标准:术中发生未预计大量出血(>1 500 ml),手术时间明显延长(>2 h),术后病理为子宫恶性肿瘤、术后发生感染或二次手术。电脑随机数字表法分成两组:右美托咪定组(D 组)和对照组(C 组)。

麻醉方法 所有患者禁饮禁食,术前 30 min 肌注阿托品 0.5 mg。入室后开放上肢静脉,常规监测 SpO₂、HR、BP、ECG。D 组患者从麻醉诱导开始至手术结束拔除气管导管给予右美托咪定 0.5 μg·kg⁻¹·h⁻¹持续静脉输注,C 组患者则给予生理盐水 0.125 ml·kg⁻¹·h⁻¹。麻醉诱导:咪达唑仑 0.03 mg/kg、芬太尼 3 μg/kg、丙泊酚 1.5 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg。气管插管后连接麻醉机后行容量控制呼吸,调整 RR 和 V_T使 P_{ET}CO₂维持在 30~40 mm Hg。麻醉维持:持续泵入丙泊酚 4~6 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.15~0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹,间断静注顺式阿曲库铵 0.03 mg/kg,维持 BIS 值 40~60。手术结束前 30 min 停肌松药,缝皮时停用丙泊酚和瑞芬太尼。待患者清醒、肌力恢复,拔除气管导管,Steward 苏醒评分>4 分送回病房。疼痛管理的目标是确保患者术后 NRS 评分<3 分。所有患者手术结束后均使用静脉自控镇痛泵(PICA)。配方:芬太尼 800 μg+生理盐水至 100 ml,背景输注 2 ml/h,锁定时间 15 min。当 NRS 评分>3 分时,加用曲马多 100 mg 肌注补救镇痛。

观察指标 记录围术期生命体征变化,镇静、

镇痛药物用量及不良反应。术后 3、6、12 个月时电话随访患者疼痛的发生情况。CPSP 诊断综合 Macrae^[6]和国际疼痛学会 IASP 的标准:(1)手术后发生;(2)疼痛持续存在超过 3 个月;(3)排除恶性肿瘤、慢性感染所致疼痛;(4)疼痛性质与术前原有疼痛不同。如果患者诊断为 CPSP,则使用神经病理性疼痛量表(DN4 量表),包含疼痛特征、相关症状、体检时痛觉过敏及对毛刷样反应 4 个方面 10 个问题,总分 10 分,4 分以上诊断为 NP。

统计分析 使用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 *t* 检验,偏态分布采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究最初纳入 80 例患者,3 例因术后病理恶性,6 例因术后失联未随访而剔除。完成全部随访的 71 例患者,D 组 37 例,C 组 34 例。两组患者年龄、BMI、术前合并症(高血压、糖尿病)、腹部手术史、手术时间、失血量、丙泊酚、瑞芬太尼、芬太尼用量差异均无统计学意义。D 组术后补救镇痛使用曲马多总量明显少于 C 组($P < 0.05$)(表 1)。两组术后均未见低血压、呼吸抑制、心动过缓等不良反应。

表 1 两组患者一般情况及围术期资料的比较

指标	C 组(<i>n</i> =34)	D 组(<i>n</i> =37)
年龄(岁)	51.6±10.3	48.7±5.3
BMI(kg/m ²)	23.4±1.2	23.7±1.1
高血压[例(%)]	8(23.5)	11(29.7)
糖尿病[例(%)]	4(11.8)	7(18.9)
腹部手术史[例(%)]	8(23.5)	9(24.3)
手术时间(min)	80.7±14.2	76.6±16.4
失血量(ml)	114.2±35.8	107.5±23.6
麻醉药用量		
丙泊酚(mg)	385.3±61.4	366.7±57.3
芬太尼(μg)	366.5±89.3	348.6±68.1
瑞芬太尼(μg)	152.4±48.1	132.2±37.7
曲马多(mg)	78.9±24.5	58.8±15.4 ^a

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

D 组患者术后 3、6、12 个月 CPSP 发生率明显低于 C 组($P < 0.05$),D 组术后 3、6 个月 NP 发病

率明显低于 C 组 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 两组患者术后 3、6、12 个月 CPSP 和 NP 发生情况的比较 [例 (%)]

指标	组别	例数	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 12 个月
CPSP	C 组	34	12(35.3)	9(26.5)	6(17.6)
	D 组	37	4(10.8) ^a	2(5.4) ^a	1(2.7) ^a
NP	C 组	34	6(17.6)	5(14.7)	3(8.8)
	D 组	37	1(2.7) ^a	0(0)	0(0)

注:与 C 组比较, ^a $P < 0.05$

讨 论

CPSP 的研究尚无统一方法和诊断标准,已知文献报道子宫切除术后 CPSP 发病率差异很大,而在中国人群中未见相关数据。在本研究中,对照组子宫切除术后 3 个月 CPSP 发病率为 35.3%,接近 Beyaz 等^[4]的研究结果,这与本研究采用了相同的 CPSP 诊断标准有关。有研究表明,术前焦虑抑郁状态、术前存在盆腔或其他部位疼痛、吸烟史、手术时间超过 2 h、失血量超过 800 ml,是 CPSP 的危险因素^[7~11]。本研究为了阐明右美托咪定预先镇痛对 CPSP 的影响,同质化研究对象,排除了上述可能危险因素对研究结果的干扰。

参照文献^[5],本研究从麻醉诱导开始至手术结束气管导管拔除,给予患者右美托咪定 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续泵注,术后补救镇痛药的需要减少,并且术后 3、6、12 个月的 CPSP 和 NP 发病率显著降低。

CPSP 的发生机制尚不清楚,现有研究认为与受损神经元改变、神经可塑性、持续炎症、下行传导通路的改变相关^[7]。手术创伤引起炎症反应,炎症介质大量释放,伤害性感受器在持续刺激条件下,神经元内神经递质及细胞膜表面的离子通道和受体表达水平发生改变,造成周围神经元重塑(外周敏化)。随着疼痛信号在脊髓增强,中枢神经系统对疼痛刺激也表现出可塑性(中枢敏化)^[12]。右美托咪定能抑制手术应激引起的炎症介质释放^[13],而预先镇痛的方式可以减轻外周神经感受器的伤害性刺激,从而避免中枢敏化的产生、抑制神经元可塑性变化^[14]。另外,脊髓背角抑制性中间神经元的缺失,下行传导通路不平衡,抑制性冲动传递减少,最终导致中枢神经系统的敏感性增加,也是 CPSP

发生的重要机制^[15]。最近的动物实验发现,右美托咪定可以增强下行抑制,并同时减弱下行易化作用,从而调节脊髓水平的伤害性反应^[16]。

CPSP 大多具有 NP 的成分。一项经腹子宫切除术后慢性疼痛的流行病学研究发现,98.3% 的子宫切除术后 CPSP 含有 NP 成分,而 DN-4 评估 NP 发生率高达 51.9%^[4]。研究认为,右美托咪定抗 NP 作用,是由于脊髓 α_2 肾上腺素能受体激活,引起:(1) 减少初级传入末梢 P 物质和谷氨酸等神经递质释放^[17];(2) G-蛋白介导的钾通道激活致脊髓背角神经元超极化^[18];(3) 增加脊髓内乙酰胆碱的水平^[19]。此外,交感神经过度的刺激会引起 NP 相关症状^[20],而交感神经节阻滞可以治疗交感兴奋相关的 NP 症状^[21]。右美托咪定具有抗交感活性^[22],能够预防交感神经过度兴奋导致的 NP 形成。本研究提示右美托咪定一定程度上能预防 NP 的发生。

本研究存在一些局限性,部分患者数据缺失,没有计算样本量。此外,仅参考国外文献使用单一剂量的右美托咪定进行预先镇痛,未探讨不同剂量或不同给药方式对患者 CPSP 的影响。

综上所述,右美托咪定预先镇痛可以减少经腹子宫切除术患者 CPSP 的发生,但是产生这种作用的最佳剂量、更为合适的用药时机等尚有待进一步探索。

参 考 文 献

- [1] Bruce J, Quinlan J. Chronic post surgical pain. *Rev Pain*, 2011, 5(3): 23-29.
- [2] Brandsborg B, Nikolajsen L, Kehlet H, et al. Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52(3): 327-331.
- [3] Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, et al. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review. *Pain*, 2013, 154(1): 95-102.
- [4] Beyaz SG, Özocak H, Ergöncü T, et al. Chronic postsurgical pain and neuropathic symptoms after abdominal hysterectomy: A silent epidemic. *Medicine*, 2016, 95(33): e4484.
- [5] Moghaddam MJ, Barkhori A, Mirkheshti A, et al. The effect of pre-emptive dexmedetomidine on the incidence of post-thoracotomy pain syndrome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Pain Med*, 2016, 6(3): e36344.
- [6] Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth*, 2001, 87(1): 88-98.
- [7] Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J*, 2014, 90

- (1062): 222-227.
- [8] Brandsborg B, Dueholm M, Nikolajsen L, et al. A prospective study of risk factors for pain persisting 4 months after hysterectomy. *Clin J Pain*, 2009, 25(4): 263-268.
- [9] Pinto PR, McIntyre T, Nogueira-Silva C, et al. Risk factors for persistent postsurgical pain in women undergoing hysterectomy due to benign causes: a prospective predictive study. *J Pain*, 2012, 13(11): 1045-1057.
- [10] Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, et al. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology*, 2007, 106(5): 1003-1012.
- [11] Pokkinen SM, Nieminen K, Yli-Hankala A, et al. Persistent posthysterectomy pain: A prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(10): 718-724.
- [12] Hagemann CT, Kirste UM. Assessment of persistent pelvic pain after hysterectomy: Neuropathic or nociceptive? *Scand J Pain*, 2016, 11: 127-129.
- [13] Piazza O, Staiano RI, Robertis ED, et al. Effect of α_2 -adrenergic agonists and antagonists on cytokine release from human lung macrophages cultured in vitro. *Transl Med UniSa*, 2016, 15: 67-73.
- [14] Lieblich S. Pre-emptive analgesia. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 75(2): 245-246.
- [15] Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, et al. The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(9): 1127-1135.
- [16] You HJ, Lei J, Xiao Y, et al. Pre-emptive analgesia and its supraspinal mechanisms: enhanced descending inhibition and decreased descending facilitation by dexmedetomidine. *J Physiol*, 2016, 594(7): 1875-1890.
- [17] Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 2002, 66(6): 355-474.
- [18] Sonohata M, Furue H, Katafuchi T, et al. Actions of norepinephrine on substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord revealed by in vivo patch recording. *J Physiol*, 2004, 555(2): 515-526.
- [19] Kimura M, Saito S, Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett*, 2012, 529(1): 70-74.
- [20] Schlereth T, Drummond PD, Birklein F. Inflammation in CRPS: role of the sympathetic supply. *Auton Neurosci*, 2014, 182(5): 102-107.
- [21] Rocha Rde O, Teixeira MJ, Yeng LT, et al. Thoracic sympathetic block for the treatment of complex regional pain syndrome type I: a double-blind randomized controlled study. *Pain*, 2014, 155(11): 2274-2281.
- [22] Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol*, 2011, 28(1): 3-6.

(收稿日期:2017-06-07)

· 消息 ·

关于《临床麻醉学杂志》2018 年起暂停收取审稿费的通知

为了加快稿件处理速度,优化稿件处理流程,减轻作者的负担,本刊从 2018 年起对所有来稿免收审稿费,所有来稿经编辑部初审合格后立即送审。欢迎广大作者踊跃投稿!

本刊编辑部