

· 临床研究 ·

经皮穴位电刺激对机器人妇科手术患者苏醒质量的影响

杨玉峰 路志红 董海龙 陈敏 成丹丹 熊利泽

【摘要】 目的 机器人妇科手术术中患者需长时间处于头低位及 CO₂ 气腹下,可能增加脑水肿的风险,造成苏醒延迟和躁动。本研究观察经皮穴位电刺激(transcutaneous electrical acupoint stimulation, TEAS)能否改善机器人妇科手术苏醒和恢复质量,并探讨其可能机制。**方法** 筛选拟在全麻下行机器人妇科手术的患者,年龄 18~65 岁, BMI 18~30 kg/m², ASA I 或 II 级,随机分为 TEAS 组(T 组)、无关穴位组(N 组)和对照组(C 组),分别于麻醉诱导前 30 min 至手术结束给予 TEAS(足三里、三阴交、跗阳、昆仑)、髂部电刺激和无刺激。测定麻醉诱导前和术毕时血清水通道蛋白(aquaporin, AQP)-4(AQP4)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9(MMP9)和 S100 β 浓度。记录苏醒期、PACU 内和术后 24 h 恢复指标。**结果** 与麻醉诱导前比较,术毕时 T 组 AQP4 浓度明显降低($P<0.05$),术毕时 C 组 MMP9 和 S100 β 浓度明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。T 组患者呼之睁眼时间[(18.3 $\pm$ 6.7) min]和拔管时间[(19.4 $\pm$ 6.6) min]明显短于 C 组[(21.9 $\pm$ 7.3) min 和 (23.1 $\pm$ 7.3) min] ($P<0.05$)。T 组 PACU 内最高 VAS 评分明显低于 C 和 N 组($P<0.05$)。**结论** TEAS 可缩短机器人妇科手术患者的呼之睁眼时间,改善术后镇痛。脑水肿相关分子 AQP4、MMP9 和脑损伤相关分子 S100 β 的改变可能参与其中。

【关键词】 经皮穴位电刺激;机器人手术;头低位;苏醒

Effects of transcutaneous electrical acupoint stimulation on recovery of patients undergoing robotic gynecologic surgery YANG Yufeng, LU Zhihong, DONG Hailong, CHEN Min, CHENG Dandan, XIONG Lize. Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: XIONG Lize, Email: mzkxzlz@126.com

【Abstract】 Objective To observe whether transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS) could improve the emergence and recovery of patients undergoing robotic gynecologic surgery, and to explore the mechanism behind it. **Methods** Patients (aged 18-65 years, BMI 18-30 kg/m², ASA grade I or II) scheduled for elective robotic gynecologic surgery were screened and randomized into three groups: group TEAS (groups T), no acupoint group (group N) and control group (group C), receiving TEAS (ST-36, SP6, BL59, BL60), stimulation at bilateral hips and no-stimulation respectively. Stimulations were given from 30 min before anesthesia induction to the end of surgery. Recovery measurements during emergence, PACU stay and 24 h after surgery were recorded. Levels of serum AQP4, MMP9 and S100 β were analyzed. **Results** Time to response to verbal command and time to extubation in group T [(18.3 $\pm$ 6.7) min and (19.4 $\pm$ 6.6) min respectively] were significantly shorter than those in group C [(21.9 $\pm$ 7.3) min and (23.1 $\pm$ 7.3) min respectively] ($P<0.05$). Maximum VAS scores during PACU stay were significantly lower in group T than that in groups C and N ($P<0.05$). Postoperative AQP4 level in group T significantly decreased compared with baseline ($P<0.05$). However, postoperative MMP9 and S100 β level in group C significantly increased compared with the baseline ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** TEAS could fasten emergence of patients after robotic gynecologic surgery and improve postoperative analgesia. Mechanisms involving AQP4, MMP9 and S100 β may be involved.

【Key words】 Transcutaneous electrical acupoint stimulation; Robotic assisted surgery; Trendelenburg position; Emergence

DOI:10.12089/jca.2018.01.003

基金项目: 973 项目(2014CB543200); 国家自然科学基金(81590954)

作者单位: 710032 西安市, 第四军医大学西京医院麻醉科

通信作者: 熊利泽, Email: mzkxzlz@126.com

苏醒期躁动是一种常见的麻醉并发症,吸入麻醉、疼痛、不良刺激等都是躁动的可能原因。机器人妇科手术术中患者需长时间处于头低位,可能影

响脑血流自主调节,造成颅内压的增高,增加脑水肿的风险^[1~4],从而发生苏醒延迟、躁动等不良事件^[5]。经皮穴位电刺激(transcutaneous electrical acupuncture stimulation, TEAS)已被证实可改善镇静镇痛,减少麻醉药物的用量^[6~8]。同时兴奋交感神经系统^[9,10],改善脑血流自我调节。对机器人妇科手术患者给予 TEAS 有望改善躁动。本研究在麻醉同时给予 TEAS,观察机器人妇科手术患者苏醒期躁动和恢复质量相关指标,并测量脑水肿相关指标水通道蛋白(Aquaporin, AQP)-4(AQP4)和基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)-9(MMP9)的变化,旨在研究 TEAS 对机器人妇科手术患者苏醒期质量的作用并探讨其可能机制。

资料与方法

一般资料 本研究经西京医院伦理委员会批准(KY20150813-3),并在 Clinicaltrials.com 进行了注册(NCT02323958),所有受试者均自愿签署知情同意书。选择拟在全麻下行机器人妇科手术的患者,年龄 18~65 岁, BMI 18~30 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:既往中枢神经系统疾病,精神障碍或未控制的高血压病史者;严重肝肾功能异常者(血肌酐、尿素氮高于正常上限;总胆红素>119.7 μmol/L 者);以及曾接受电针刺激治疗者。剔除标准:手术时间≥4 h 或失血量≥400 ml 者。

按随机数字表生成随机分组表,分别密封入信封内。待患者入选并随机化后,按相应随机号打开信封,获得分组信息。随机将患者分入三组:TEAS 组(T 组)、无关穴位组(N 组)和对照组(C 组)。T 组于诱导前 30 min 开始经足三里、三阴交、昆仑、跗阳给予 TEAS,至手术结束时停止;N 组于诱导前 30 min 开始经双侧髌部给予 TEAS,至手术结束时停止;C 组:仅连接电极,不给予刺激。经皮电刺激频率 2/10 Hz,强度以患者能耐受的最大强度为准。足三里位于髌骨右下凹陷向下 3 寸,胫骨外侧 1 寸;三阴交位于内踝上方 3 寸;昆仑位于外踝与跟腱间凹陷;跗阳位于昆仑穴直上 3 寸。

麻醉方法 所有患者麻醉诱导前静注东莨菪碱 0.3 mg、地塞米松 10 mg、咪达唑仑 0.02 mg/kg。常规监测 ECG、SpO₂、无创血压和呼气末 CO₂,监测间隔为 5 min。静注复方乳酸钠 4 ml/kg 后,静注丙泊酚 1.5~2 mg/kg 和芬太尼 2~4 μg/kg 进行全麻诱导。静注罗库溴铵 0.6 mg/kg

后,使用 7 mm 的气管导管进行经口插管,FiO₂ 60%,V_T 6~8 ml/kg,调整 RR, P_{ET}CO₂ 维持在 35~45 mm Hg。麻醉维持采用七氟醚(0.6~1.4 个经年龄校正的 MAC 值)和瑞芬太尼 0.1~0.3 μg•kg⁻¹•min⁻¹,维持 Narcotrend 指数(NTI)在 40~60。缝合切口前切口浸润 0.75%布比卡因。手术结束停用七氟醚和瑞芬太尼,立即进行口腔吸引,给予阿托品 0.015 mg/kg 和新斯的明 0.03 mg/kg。持续呼唤患者睁眼,除此之外不进行其他刺激。患者自主呼吸恢复,呼之睁眼且 NTI>70 时拔除气管导管。

观察指标 对苏醒期(吸入七氟醚至拔管后 2 min)躁动水平以 Ricker 镇静-躁动评分进行评估,记录患者的最大躁动评分。记录苏醒期咳嗽的分级^[11]。记录呼之睁眼时间(从吸入七氟醚即刻到呼之睁眼的时间)和拔管时间(从吸入七氟醚即刻到拔除气管导管的时间)。记录麻醉诱导至拔管期间低血压/高血压(收缩压较基础值降低/升高 30%或以上)的情况。记录苏醒期的缺氧(SpO₂<90%)、喉痉挛和其他并发症的情况。于麻醉诱导前和术毕时分别抽取静脉血 2 ml,离心取上清,测定 AQP4、MMP9 和 S100β 水平。

在麻醉后恢复室(post-anesthesia care unit, PACU),记录残余镇静(PACU 内最低镇静-躁动评分≤3 分)、最高 VAS 评分(0 分,无痛;10 分,无法忍受的剧痛)和术后恶心呕吐(PONV)评分(1 分,无恶心呕吐;2 分,有恶心无呕吐;3 分,有呕吐)。Aldrete 评分(出 PACU 标准)≥9 分者转出 PACU。术后 24 h 用 15 项问题的恢复质量问卷(QoR-15)评估患者恢复情况。患者和研究指标记录者对分组不知情;数据登记和分析者对分组不知情。

统计分析 预试验观察到机器人妇科手术后呼之睁眼时间为 12 min,标准差为 3.2 min。假设 α=0.05,效能为 0.8,如要证明研究干预能使呼之睁眼时间缩短 3 min,所需的样本量为每组 45 例。考虑到 10%的脱落率,本研究设定每组研究例数为 50 例。所有数据由两名研究者按双人法录入电脑,采用 SPSS 15.0 统计分析软件包进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析。等级资料比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;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

一般情况 本研究共纳入 150 例患者,142 例患者完成了研究(图 1)。三组患者年龄、BMI 等一般资料、手术时间和麻醉时间、晶体液量、胶体液量、麻醉期间低血压和高血压等不良反应发生率差异无统计学意义(表 1)。所有患者均无缺氧($SpO_2 < 90\%$)、喉痉挛和其他并发症等严重不良事件发生。

APQ4、MMP9 和 S100 β 浓度 与麻醉诱导前比较,术毕时 T 组 APQ4 浓度明显降低,C 组 MMP9 和 S100 β 浓度明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(表 2)。

术后苏醒和恢复指标 三组患者苏醒期躁动评分、呛咳评分差异无统计学意义。T 组呼之睁眼时间和拔管时间明显短于 C 组($P < 0.05$)。T 组患者有 1 例在 PACU 内有残余镇静。T 组患者 PACU 内最高 VAS 评分明显低于 C 和 N 组($P < 0.05$)。但三组患者 PACU 内 PONV 评分和术后 24 h QoR-15 评分差异无统计学意义(表 3)。

讨 论

本研究观察了经足三里、三阴交、昆仑、跗阳给予电刺激对长时间头低位的机器人妇科手术患者苏醒质量的作用,并探讨了脑水肿相关机制是否与患者苏醒质量相关。结果表明麻醉诱导前 30 min 至手术结束经上述穴位进行经皮电刺激可缩短患者的苏醒时间,改善术后镇痛。脑水肿相关分子 AQP4、MMP9 和脑损伤相关分子 S100 β 的改变可能参与其中。

本研究中 T 组呼之睁眼时间和拔管时间较 C 组缩短。既往研究表明 TEAS 可减少术中瑞芬太尼等阿片类药物的需要量^[8],也有研究发现穴位刺激可减少吸入麻醉药物的用量^[6]。这些可能是刺激穴位后患者苏醒加快的原因之一。尽管 N 组的呼之睁眼时间与 T 组无差异,但与 C 组也无统计学差异,提示可能电刺激非穴位无效,电刺激的有益效应是具有穴位特异性的;也可能电刺激非穴位有一定效应,但不足以产生统计学意义。

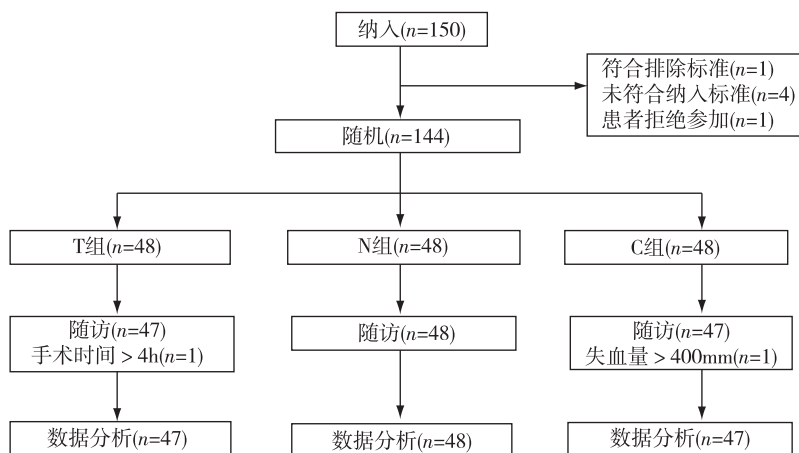


图 1 患者纳入流程图

表 1 三组患者一般资料、手术和麻醉期间相关参数的比较

指标	T 组 (n=47)	N 组 (n=48)	C 组 (n=47)
年龄(岁)	45.0±8.0	46.1±9.7	43.8±11.2
BMI(kg/m ²)	22.6±2.4	23.4±2.2	22.6±2.4
手术时间(min)	201.3±41.5	211.6±39.5	211.0±57.4
麻醉时间(min)	229.4±42.1	247.5±43.8	245.4±58.1
晶体液量(ml)	1706.7±397.1	1819.0±440.4	1719.7±478.5
胶体液量(ml)	350.5±233.0	366.7±224.9	338.9±249.1
麻醉期间低血压[例(%)]	1(2.1)	1(2.1)	2(4.3)
麻醉期间高血压[例(%)]	0(0)	0(0)	0(0)

表 2 三组患者麻醉前后血清 AQP4、MMP9 和 S100 β 浓度的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	麻醉诱导前	术毕时
AQP4 (ng/ml)	T 组	47	0.54 $\pm$ 0.25	0.49 $\pm$ 0.25 ^a
	N 组	48	0.57 $\pm$ 0.28	0.51 $\pm$ 0.25
	C 组	47	0.57 $\pm$ 0.25	0.53 $\pm$ 0.25
MMP9 (ng/L)	T 组	47	1.24 $\pm$ 0.52	1.38 $\pm$ 0.76
	N 组	48	1.26 $\pm$ 0.65	1.48 $\pm$ 0.88
	C 组	47	1.12 $\pm$ 0.55	1.43 $\pm$ 0.77 ^a
S100 β (ng/ml)	T 组	47	0.28 $\pm$ 0.43	0.37 $\pm$ 0.26
	N 组	48	0.29 $\pm$ 0.52	0.39 $\pm$ 0.24
	C 组	47	0.17 $\pm$ 0.09	0.34 $\pm$ 0.19 ^b

注:与麻醉诱导前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

表 3 三组患者的苏醒期、PACU 内和术后 24 h 恢复指标的比较

指标	T 组 ($n=47$)	N 组 ($n=48$)	C 组 ($n=47$)
躁动评分(分)	4(3~4)	4(4~4)	4(3~4)
呛咳评分(分)	1(0~1)	1(0~2)	1(0~1)
呼之睁眼时间 (min)	18.3 $\pm$ 6.7 ^a	19.6 $\pm$ 4.7	21.9 $\pm$ 7.3
拔管时间(min)	19.4 $\pm$ 6.6 ^a	20.8 $\pm$ 4.8	23.1 $\pm$ 7.3
PACU 内残余 镇静(例)	0	1	0
PACU 内最高 VAS 评分(分)	1(0~2) ^a	2(1~3) ^a	2(1~3)
PACU 内 PONV 评分(分)	0(0~2)	0(0~3)	0.5(0~3)
术后 24 h QoR-15 评分(分)	68(65~71)	69(64~71)	68(66~73)

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

T 组患者在 PACU 内的最高 VAS 评分显著低于 C 组和 N 组,表明 TEAS 可改善术后镇痛,这与其他患者群体中进行的多个既往研究结果是一致的^[8,12,13]。但患者 PONV 评分无差异,可能与术前用药地塞米松可预防恶心呕吐,患者整体 PONV 评分低、恶心呕吐少有关。

尽管以麻醉诱导前水平为协方差,未能发现三组患者术后脑水肿相关分子 AQP4、MMP9 和脑损伤相关分子 S100 β 水平存在显著性差异,但本研究观察到不同研究干预下,患者术前术后 AQP4、MMP9、S100 β 的改变是不同的。AQP 是选择性允

许水通过质膜的跨膜蛋白家族,在脑水肿的病理生理学机制中发挥着重要作用。脑组织中表达的主要是 AQP4,其表达部位为水转运的关键性位置即细胞间、血管和脑室内区域。AQP4 表达增高与脑水肿形成一致^[14]。本研究观察到穴位刺激组 AQP4 水平显著降低,可能有保护作用。另一方面,MMP9 的激活可降解细胞外基质所含胶原成分(如 IV、V 型胶原)和层粘蛋白、弹性蛋白及纤维蛋白,从而促进基底膜的降解,使其完整性遭受破坏,血脑屏障通透性增加^[15]。MMP9 的抑制剂 BB1101 可显著减轻脑组织含水量。而本研究观察到对照组患者术后 MMP9 显著增高,但穴位刺激组则未出现 MMP9 显著增高,提示长期头低位可能引起血脑屏障通透性变化,而穴位刺激可能减轻这一不良改变。与既往在动物实验中观察到的一致^[16,17]。脑损伤相关分子 S100 β 表现为和 MMP9 同样的变化特点,提示头低位机器人手术下可能引起脑损伤,而这一损伤可被穴位刺激减轻。本研究曾在开颅手术患者中观察到电针可降低术后 S100 β 水平,与此相一致^[18]。但本研究结果中血清学指标标准差均较大,还需进一步研究来确定他们在 TEAS 中的作用。

综上所述,本研究证实 TEAS 可改善长时间头低位机器人妇科手术术后苏醒质量,脑水肿和脑损伤相关分子 AQP4、MMP9 和 S100 β 在其中的作用有待进一步研究确认。

参 考 文 献

- [1] Schramm P, Treiber AH, Berres M, et al. Time course of cerebrovascular autoregulation during extreme Trendelenburg position for robotic-assisted prostatic surgery. *Anaesthesia*, 2014, 69(1): 58-63.
- [2] Gulevskaia TS, Morgunov VA, Krasnov IB, et al. Brain vessels in the rats exposed to primary and repeated tail-suspension. Minimization of structural changes after repeated exposure. *J Gravit Physiol*, 2004, 11(2): p103-p104.
- [3] Shimoyama R, Kawai Y. Histological examination on edema formation in the rabbit brain exposed to head-down tilt. *J Gravit Physiol*, 2000, 7(2): p83-p84.
- [4] Kawai Y, Doi M, Shimoyama R. Intracranial pressure in rabbits exposed to head-down tilt. *J Gravit Physiol*, 1998, 5(1): p123-p124.
- [5] Pandey R, Garg R, Darlong V, et al. Unpredicted neurological complications after robotic laparoscopic radical cystectomy and ileal conduit formation in steep trendelenburg position: two case reports. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2010, 61(3): 163-166.

- [6] Tseng CK, Tay AA, Pace NL, et al. Electro-acupuncture modification of halothane anaesthesia in the dog. *Can Anaesth Soc J*, 1981, 28(2): 125-128.
- [7] Greif R, Laciny S, Mokhtarani M, et al. Transcutaneous electrical stimulation of an auricular acupuncture point decreases anesthetic requirement. *Anesthesiology*, 2002, 96(2): 306-312.
- [8] Wang H, Xie Y, Zhang Q, et al. Transcutaneous electric acupoint stimulation reduces intra-operative remifentanyl consumption and alleviates postoperative side-effects in patients undergoing sinusotomy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*, 2014, 112(6): 1075-1082.
- [9] Arai YC, Ito A, Ohshima K, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation on the PC-5 and PC-6 points alleviated hypotension after epidural anaesthesia, depending on the Stimulus Frequency. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 727121.
- [10] Arai YC, Kato N, Matsura M, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation at the PC-5 and PC-6 acupoints reduced the severity of hypotension after spinal anaesthesia in patients undergoing Caesarean section. *Br J Anaesth*, 2008, 100: 78-81.
- [11] Kim SY, Kim JM, Lee JH, et al. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine infusion on emergence agitation and quality of recovery after nasal surgery. *Br J Anaesth*, 2013, 111(2): 222-228.
- [12] Zhang Q, Gao Z, Wang H, et al. The effect of pre-treatment with transcutaneous electrical acupoint stimulation on the quality of recovery after ambulatory breast surgery: a prospective, randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 2014, 69(8): 832-839.
- [13] Lu Z, Wang Q, Dong H, et al. Perioperative acupuncture modulation: more than anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2015, 115(2): 183-193.
- [14] Tang G, Yang GY. Aquaporin-4: A Potential Therapeutic Target for Cerebral Edema. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10). pii: E1413.
- [15] Pérez-Hernández M, Fernández-Valle ME, Rubio-Araiz A, et al. 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) produces edema due to BBB disruption induced by MMP-9 activation in rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 2017, 118: 157-166.
- [16] Xu H, Zhang Y, Sun H, et al. Effects of acupuncture at GV20 and ST36 on the expression of matrix metalloproteinase 2, aquaporin 4, and aquaporin 9 in rats subjected to cerebral ischemia/reperfusion injury. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97488.
- [17] Dong H, Fan YH, Zhang W, et al. Repeated electroacupuncture preconditioning attenuates matrix metalloproteinase-9 expression and activity after focal cerebral ischemia in rats. *Neurol Res*, 2009, 31(8): 853-858.
- [18] Lu ZH, Bai XG, Xiong LZ, et al. Effect of electroacupuncture preconditioning on serum S100beta and NSE in patients undergoing craniocerebral tumor resection. *Chin J Integr Med*, 2010, 16(3): 229-233.

(收稿日期:2017-07-25)

· 消息 ·

《临床麻醉学杂志》再次入选“中国精品科技期刊”

2017 年 10 月 31 日,由科技部中国科学技术信息研究所主办的“中国科技论文统计结果发布会”在北京国际会议中心举行,会上揭晓了“第四届中国精品科技期刊”、“2016 年百种中国杰出学术期刊”的评选结果。《临床麻醉学杂志》继 2014 年首次入选“第三届中国精品科技期刊”后,再次入选“第四届中国精品科技期刊”。本刊有 20 篇论文入选中国精品科技期刊顶尖论文(F5000)。

会上同时发布了 2017 年版《中国科技期刊引证报告(核心版)》。共有 2008 种期刊入选本年度中国科技核心期刊。《临床麻醉学杂志》2016 年核心总被引频次 3 156,核心影响因子 1.538,在 23 种外科学综合类期刊中排在第 3 位。