·临床研究·

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

陈玲　王欣悦　王海云　于宝臣　经翔　丁建民

【摘要】 **目的**　探讨右美托咪定复合舒芬太尼 0.3 μg/kg 在老年患者肝癌射频消融术(radio frequency ablation，RFA)中的适宜应用剂量。**方法**　选择择期行 RFA 患者 60 例，男 53 例，女 7 例，年龄 65～84 岁，BMI 18.1～35.4 kg/m^2，ASA Ⅱ 或 Ⅲ级，Child-Pugh A 或 B 级，随机分为三组，每组 20 例。射频治疗前 20 min 开始泵注右美托咪定，D1 组：0.3 μg·kg^{-1}·h^{-1}；D2 组：0.5 μg·kg^{-1}·h^{-1}；D3 组：0.7 μg·kg^{-1}·h^{-1}，同时给予舒芬太尼 0.3 μg/kg 缓慢静滴。于入室时(T_0)、给药 20 min 时(T_1)、消融开始时(T_2)、消融开始后 10 min 时(T_3)和术毕时(T_4)测定 Ramsay 评分。记录术毕、术后 2、4、8、16 h 的 VAS 评分；记录依托咪酯、硝酸甘油、乌拉地尔和纳洛酮用量；记录术中知晓、呼吸道梗阻、穿刺针移位和肝被膜下血肿、一过性高血压、低血压、心动过缓和口干等不良反应情况。**结果**　与 T_0 时比较，T_2 和 T_3 时 D2 和 D3 组 Ramsay 评分明显升高($P<0.05$)；与 D1 组比较，D2、D3 组术后 2、4 和 8 h VAS 评分明显降低($P<0.05$)，D2 和 D3 组依托咪酯、硝酸甘油、乌拉地尔用量明显减少($P<0.05$)；与 D2 组比较，D1 组术中知晓明显增多($P<0.05$)，D3 组纳洛酮用量明显增多($P<0.05$)，D3 组呼吸道梗阻、一过性高血压、心动过缓发生率明显增多($P<0.05$)。**结论**　右美托咪定 0.5 μg·kg^{-1}·h^{-1}复合舒芬太尼 0.3 μg/kg 在老年 RFA 中可提供良好的清醒镇痛效果，减少呼吸道梗阻等不良反应的发生，是较为合理的临床用药剂量。

【关键词】　右美托咪定；肝癌；射频消融术；舒芬太尼；清醒镇静镇痛

Discussions about the proper dose of dexmedetomidine combined with small dose of sufentanil in anesthesia for radio frequency ablation in liver cancer geriatrics

CHEN Ling, WANG Xinyue, WANG Haiyun, YU Baochen, JING Xiang, DING Jianmin. Department of Anesthesiology, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin institute of Hepatobiliary Disease, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Public Health Ministry, Tianjin 300170, China

Corresponding author: WANG Haiyun, Email: why819@126.com

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the optimal dose of dexmedetomidine (DEX) combined with sufentanil 0.3 μg·kg^{-1} for anesthesia of radio frequency ablation (RFA) for liver cancer geriatrics. **Methods**　Our study was a random, single blind one. Sixty patients of both sexes, males 53 and females 7, aged 65-84 years, BMI 18.1-35.4 kg/m^2, falling into ASA physical status Ⅱ or Ⅲ and Child-Pugh class A or B, scheduled for elective RFA for liver cancer, were randomly assigned into 3 groups (n = 20 each). All groups received different dose of DEX and 0.3 μg/kg sufentanil infused 20 minutes before RFA surgery: group D1 (DEX 0.3 μg·kg^{-1}·h^{-1}), group D2 (DEX 0.5 μg·kg^{-1}·h^{-1}), and group D3(DEX 0.7 μg·kg^{-1}·h^{-1}). Ramsay sedation score were recorded at the following time points: patients entered into the operating room (T_0), 20 minutes after DEX infused (T_1), ablation beginning (T_2), 10 minutes after ablation beginning (T_3) and the end of operation (T_4). Visual analogue scale (VAS) was recorded at T_4, and 2, 4, 8, 12 hours after the ablation respectively. The dosages of etomidate, nitroglycerin, urapidil, and naloxone were noted. The complications and side effects were also noted. The complications of intraoperative awareness, respiratory obstruction, puncture needle displacement, and submembrane hematoma of the liver, and the adverse reaction of hypertention, hypotension and tachycardia were recorded. **Results**　Compare to T_0, Ramsay sedation score of groups D2 and D3 at T_2-T_3 was increased significantly ($P < 0.05$). Compare to

DOI:10.12089/jca.2018.09.004

作者单位：300170　天津市第三中心医院麻醉科 天津市肝胆疾病研究所 天津市人工细胞重点实验室 卫生部人工细胞工程技术研究中心(陈玲、王海云、于宝臣)；天津市儿童医院麻醉科(王欣悦)；天津市第三中心医院院超声科(经翔、丁建民)

通信作者：王海云，Email：why819@126.com

group D1, VAS of groups D2 and D3 at 2, 4, 8 hours after the ablation were decreased significantly ($P < 0.05$). The dosage of etomidate, nitroglycerin, and urapidil in groups D2 and D3 were decreased significantly compare to group D1 ($P < 0.05$). Compare to group D2, the incidence of intraoperative awareness of group D1 were increased significantly ($P < 0.05$), the dose of naloxone of group D3 (70.48±21.38 μg) was increased significantly ($P < 0.05$), the incidence of transient hypertension, bradycardia and respiratory depression of group D3 were increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination dexmedetomidine 0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ with sufentanil 0.3 μg/kg can provide good conscious analgesia, reduce respiratory depression and adverse reactions is a reasonable clinical use for elderly patients under going RFA.

【Key words】 Dexmedetomidine; Liver cancer; Radio frequency ablation; Sufentanil; Conscious sedation analgesia

射频消融术(radio frequency ablation, RFA)是治疗小肝癌的常用手段[1]，但操作过程中的疼痛往往使患者难以忍受，且某些特殊部位的病灶消融要求患者能随时被唤醒配合治疗，这也向麻醉科医师提出了挑战。Joung 等[2]在其研究中，将右美托咪定(dexmedetomidine)1 μg/kg 负荷剂量，0.1～0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$维持剂量，复合瑞芬太尼(50.1±16.8) $ng \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$用于 RFA 从而获得满意的麻醉效果。研究证实输注瑞芬太尼 0.05～0.3 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ 60～90 min 可诱发术后痛觉过敏、降低患者术后舒适度并增加术后镇痛药用量[3-5]。而舒芬太尼镇痛作用强、血流动力学稳定、安全阈较宽[6]。因此本研究探讨不同剂量右美托咪定复合舒芬太尼 0.3 μg/kg 的镇静镇痛应用于 RFA 的效果，为右美托咪定的临床应用提供参考。

资料与方法

一般资料　本研究经本院伦理委员会批准，所有患者或家属均签署知情同意书。选择择期拟行 RFA 患者，性别不限，年龄 65～84 岁，BMI 18.1～35.4 kg/m^2，ASA Ⅱ 或 Ⅲ 级，Child-Pugh A 或 B 级，排除标准：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)，严重心律失常。根据随机数字表法分为三组：右美托咪定 0.3 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$组(D1 组)；右美托咪定 0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$组(D2 组)；右美托咪定 0.7 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$组(D3 组)。

麻醉方法　入室后开放外周静脉，常规面罩吸氧 3 L/min，连接多功能监护仪，监测 HR、RR、MAP、SpO_2 和 BIS。备口咽通气道、喉罩、喉镜、气管导管等气管插管设备。按上述剂量静脉泵入右美托咪定 20 min，同时给予舒芬太尼 0.3 μg/kg 缓慢静滴后开始超声引导下肝区穿刺，RR < 8 次/分时每次给予纳洛酮 20 μg。术中根据患者主诉 VAS 评分> 3 分、体动或 HR> 100 次/分时辅助依托咪酯 0.03～0.06 mg/kg；HR < 55 次/分时静脉给予阿托品 4～8 μg/kg；MAP 升高幅度大于基础值 30%且 HR≤70 次/分时给予硝酸甘油 4～8 μg/kg；MAP 升高幅度大于基础值 30%且 HR> 70 次/分时给予乌拉地尔 0.15～0.3 mg/kg；术中 SpO_2< 90%时给予辅助通气。

观察指标　于入室时(T_0)、给药 20 min 时(T_1)、消融开始时(T_2)、消融开始后 10 min 时(T_3)和术毕时(T_4)记录 Ramsay 评分。记录术毕、术后 2、4、8 和 16 h 的 VAS 评分；记录依托咪酯、硝酸甘油、乌拉地尔和纳洛酮用量；记录术中知晓、呼吸道梗阻、穿刺针移位和肝被膜下血肿等并发症情况；记录一过性高血压(MAP 升高幅度大于基础值 30%或 SBP>180 mmHg)、低血压(MAP 下降幅度大于基础值 30%或 SBP<90 mmHg)、心动过缓(HR < 55 次/分)和口干(患者主诉口渴)等不良反应情况。

统计分析　采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析，本研究首要观察指标为术中需辅助依托咪酯的用量。根据前期研究中各组(每组 $n = 10$)辅助依托咪酯的用量[D1 组：(3.12±0.83) mg，D2 组：(1.36±0.62) mg，D3 组：(1.62±0.97) mg]，采用检验水平 $\alpha=0.05$ 和检验效能 $1-\beta=0.8$ 进行样本量计算，估算出每组样本量为 20 例，共进行患者招募 60 例。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，组内比较采用重复测量方差分析，两两比较采用 SNK 检验。计数资料以患者例数或百分率表示。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

三组患者一般情况差异无统计学意义(表 1)。

与 T_0 时比较，T_2、T_3 时 D2 和 D3 组 Ramsay

表 1　三组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	体重(kg)	BMI(kg/m²)	麻醉时间(min)
D1 组	20	18/2	68.2±3.0	69.7±9.3	23.7±2.7	45.1±20.2
D2 组	20	18/2	69.8±3.7	70.9±12.6	24.9±3.9	51.0±16.5
D3 组	20	17/3	70.1±3.4	69.9±15.2	24.4±4.0	49.3±21.1

评分明显升高($P<0.05$)，三组组间差异无统计学意义(表 2)。

与 D1 组比较，术后 2、4 和 8 h D2 和 D3 组 VAS 评分明显降低($P<0.05$)(表 3)。

与 D1 组比较，D2 和 D3 组依托咪酯、硝酸甘油、乌拉地尔用量明显减少($P<0.05$)。与 D2 组比较，D3 组纳洛酮用量明显增多($P<0.05$)(表 4)。

D1、D2 和 D3 组术中知晓发生率分别为 10 例(50%)、1 例(5%)和 0 例；呼吸道梗阻发生率分别为 2 例(10%)、0 例和 5 例(25%)；穿刺针移位发生率分别为 2 例(10%)、0 例和 1 例(5%)；肝被膜下血肿发生率分别为 0 例、0 例和 1 例(5%)。与 D2 组比较，D1 组术中知晓发生率明显增多($P<0.05$)，D3 组呼吸道梗阻发生率明显增多($P<0.05$)。

与 D2 组比较，D3 组一过性高血压、心动过缓明显增多($P<0.05$)(表 5)。

讨　论

近年随着 RFA 术应用范围的增加，其风险也不断提高，而对某些特殊部位病灶的 RFA 需要患者的密切配合，例如在近心包病灶进行穿刺时，需要患者屏住呼吸以避免肝脏随呼吸运动移位，而在消融过程中要求患者尽量保持静止，任何体动反应均会增加心包损伤风险；此外，在肝Ⅱ、Ⅶ、Ⅷ段病灶的 RFA 手术，因病灶被剑突和右下肺遮挡，术中要求患者能积极配合深吸气和屏气动作，以使膈肌下移显示病灶。因此如何安全有效实施 RFA 手术

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

组别	例数	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
D1 组	20	1.9±0.2	2.7±0.4	2.9±0.6	3.1±0.6	2.3±0.4
D2 组	20	1.9±3.7	2.6±0.6	3.9±0.5[a]	4.0±0.5[a]	2.2±0.4
D3 组	20	1.9±0.3	2.9±0.5	4.0±0.6[a]	3.9±0.3[a]	2.1±0.4

注：与 T_0 比较，[a]$P<0.05$

表 3　三组患者不同时点 VAS 评分的比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术毕	术后 2 h	术后 4 h	术后 8 h	术后 16 h
D1 组	20	1.9±1.2	3.9±1.4	3.0±2.0	2.6±2.0	2.0±0.9
D2 组	20	1.2±0.9	1.9±0.8[a]	1.4±1.9[a]	1.1±1.8[a]	1.0±1.4
D3 组	20	1.3±0.7	1.7±0.8[a]	1.3±1.8[a]	1.0±1.5[a]	0.8±1.6

注：与 D1 组比较，[a]$P<0.05$

表 4　三组患者辅助用药和血管活性药物的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	依托咪酯(mg)	硝酸甘油(mg)	乌拉地尔(mg)	纳洛酮(μg)
D1	20	3.1±1.1	0.15±0.09	7.3±2.8	54.4±13.6
D2	20	1.2±0.7[a]	0.06±0.01[a]	3.0±1.3[a]	32.0±6.7
D3	20	1.6±0.6[a]	0.05±0.01[a]	3.3±1.3[a]	70.5±21.4[b]

注：与 D1 组比较，[a]$P<0.05$；与 D2 组比较，[b]$P<0.05$

表 5　三组患者不良反应情况的比较[例(%)]

组别	例数	一过性高血压	低血压	心动过缓	口干
D1 组	20	1(5)	1(5)	3(15)	6(30)
D2 组	20	1(5)	2(10)	2(10)	6(30)
D3 组	20	6(30)[a]	2(10)	7(35)[a]	7(35)

注：与 D2 组比较，[a]$P<0.05$

麻醉，使患者更好的配合术者，同时避免或减少痛苦，是手术室外麻醉亟需探讨的课题。

右美托咪定是 α_2 肾上腺素受体激动药，具有镇静、镇痛、抗焦虑作用，产生类似生理性睡眠，且呼吸抑制轻[7]。右美托咪定具有辅助镇痛作用，可减少麻醉性镇痛药用量[8]。本研究围术期 D1 和 D2 组均无明显呼吸抑制发生，但 D1 组患者术中镇静深度不足，血压波动较为明显，因此依托咪酯、硝酸甘油、乌拉地尔用量也多于其他两组。而 D3 组在消融开始后 10 min 的 $PaCO_2$ 较高，达(57.7±7.6) mmHg，显示该右美托咪定浓度下 CO_2 潴留、呼吸频率减慢等通气不足事件增多，纳洛酮用量也明显多于其他两组，个别病例需暂停手术操作，唤醒患者并嘱其深吸气以纠正通气不足。结果显示 D2 组术者满意度最高。

另一方面，因为右美托咪定抑制交感神经兴奋性，增加迷走神经张力，负荷剂量泵注时可增加低血压和心动过缓风险[9]。而肝癌患者多有慢性肝炎肝硬化病史，心肺功能差，有的合并贫血、低蛋白血症、腹水等并发症，对麻醉耐受差。因此为了在良好镇痛的同时维持围术期生命体征的平稳，本研究避免了负荷剂量，而采用维持剂量右美托咪定 0.3～0.7 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$持续泵注，复合舒芬太尼 0.3 μg/kg 静脉泵注。结果显示，D2 组使用右美托咪定 0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$时，镇痛完全，呼吸、循环平稳，且能随时被唤醒积极配合手术操作，当刺激消失后患者可再次入睡。

综上所述，本研究显示右美托咪定 0.5 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$复合舒芬太尼 0.3 μg/kg 在 RFA 麻醉中的应用安全有效，术中镇痛完全，循环稳定，呼吸道通畅、良好，呼吸抑制轻微，可获得较舒适的可唤醒的镇静、镇痛效果，是较为合理的临床用药剂量。

参　考　文　献

[1] Gavriilidis P, Askari A, Azoulay D. Survival following redo hepatectomy vs radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford), 2017, 19(1): 3-9.

[2] Joung KW, Choi SS, Jang DM, et al. Comparative effects of dexmedetomidine and propofol on US-guided radiofrequency ablation of hepatic neoplasm under monitored anesthesia care: a randomized controlled study. Medicine (Baltimore), 2015, 94(32): e1349.

[3] Yu EH, Tran DH, Lam SW, et al. Remifentanil tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? Anaesthesia, 2016, 71(11): 1347-1362.

[4] Shu RC, Zhang LL, Wang CY, et al. Spinal peroxynitrite contributes to remifentanil-induced postoperative hyperalgesia via enhancement of divalent metal transporter 1 without iron-responsive element-mediated iron accumulation in rats. Anesthesiology, 2015, 122(4): 908-920.

[5] de Hoogd S, Ahlers SJ, Van Dongen EP, et al. Is intraoperative remifentanil associated with acute or chronic postoperative pain after prolonged surgery ? An update of the literature. Clin J Pain, 2016, 32(8): 726-735.

[6] Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, et al. New advances in acute postoperative pain management. Curr Pain Headache Rep, 2018, 22(5): 35.

[7] 孙兆楚，邱晓晓，唐晓阳，等. 瑞芬太尼复合丙泊酚或不同剂量右美托咪定在清醒气管插管中的应用. 临床麻醉学杂志，2015，31(6)：555-558.

[8] Le Guen M, Liu N, Tounou F, et al. Dexmedetomidine reduces propofol and remifentanil requirements during bispectral index-guided closed-loop anesthesia: a double-blind, placebo-controlled trial. Anesth Analg, 2014, 118(5): 946-955.

[9] Becker SE. A pilot study implementing a protocol using dexmedetomidine as a safe alternative to traditional sedation to decrease ventilator days for patients difficult to extubate. Dimens Crit Care Nurs, 2016, 35(5): 291-297.

(收稿日期：2017－12－06)