

· 临床研究 ·

右美托咪定或丙泊酚复合芬太尼用于晚期癌痛植入式鞘内药物输注系统植入手术的比较

孙晓迪 潘寅兵 周晓凯 邓甘林 张素素

【摘要】 目的 比较右美托咪定或丙泊酚复合芬太尼用于晚期癌痛鞘内药物输注系统植入手术的有效性及安全性。方法 选择晚期癌痛行鞘内药物输注系统手术的患者 40 例,男 31 例,女 9 例,年龄 48~78 岁,ASA II 或 III 级,采用随机数字表法分为两组:右美托咪定复合芬太尼组(D 组)和丙泊酚复合芬太尼组(P 组),每组 20 例。D 组于术前 10 min 内静脉泵入右美托咪定 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,继以 0.2~0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续泵注至术毕,以维持患者 Ramsay 评分 3~4 分。P 组于术前 10 min 内共静脉泵注丙泊酚 2 mg/kg,后以 1.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续泵注丙泊酚并适当增减维持剂量,以维持患者 Ramsay 评分 3~4 分至术毕。两组患者于术前 5 min 均静注芬太尼 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$,并间断追加芬太尼。记录入室时(T_0)、手术开始时(T_1)、手术开始后 30 min(T_2)、60 min(T_3)、90 min(T_4)、术毕(T_5)、入 PACU 后 30 min(T_6)的 MAP、HR、 SpO_2 和 VAS 评分;记录呼吸循环干预情况,恶心呕吐等并发症的发生情况;记录芬太尼用量、手术时间、患者完全恢复时间、患者满意度评分等。结果 与 T_0 时比较, T_1 — T_6 时两组 MAP、VAS 评分明显降低,HR 明显减慢($P < 0.05$), T_1 — T_5 时 P 组 SpO_2 明显降低, T_1 时 D 组 SpO_2 明显降低($P < 0.05$)。与 P 组比较,D 组 T_2 — T_5 时 HR 明显减慢,VAS 评分明显降低,而 T_1 — T_3 时 SpO_2 明显升高($P < 0.05$),且芬太尼用量明显减少,低血压发生率明显降低($P < 0.05$)。结论 与丙泊酚复合芬太尼比较,右美托咪定复合芬太尼用于晚期癌痛患者鞘内药物输注系统手术镇痛效果更完善,且对呼吸影响较小,并可减少芬太尼的用量及低血压的发生率。

【关键词】 右美托咪定;丙泊酚;晚期癌痛;镇静;鞘内药物输注系统

Comparison of dexmedetomidine and propofol combined with fentanyl for IDDS implantation in patients with advanced cancer pain SUN Xiaodi, PAN Yinbing, ZHOU Xiaokai, DENG Ganlin, ZHANG Susu. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: ZHANG Susu, Email: susuzhang2013@163.com

【Abstract】 Objective To compare the feasibility and safety of dexmedetomidine or propofol combined with fentanyl in sedation and analgesia during implantation of intrathecal drug infusion system (IDDS) for patients with advanced cancer pain. **Methods** Forty patients scheduled for IDDS implantation surgery with advanced cancer pain, 31 males and 9 females, aged 48 - 78 years, ASA physical status II - III were randomly assigned to two groups: dexmedetomidine combined with fentanyl group (group D, $n = 20$) and propofol combined with fentanyl group (group P, $n = 20$). In group D, patients were infused with dexmedetomidine at a loading dose of 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ within 10min before operation, followed by a maintenance infusion of 0.2 - 0.5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ to maintain the patient's Ramsay score by 3 - 4 points until the end of surgery. In group P, patients were infused with propofol at a loading dose of 2 mg/kg within 10 min before operation, followed by 1.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ continuous infusion and modulated the dose to maintain the patient's Ramsay score by 3 - 4 points until the end of surgery. All patients received 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fentanyl intravenously 5 min before operation. During the operation, fentanyl was intermittently injected according to patient's VAS scores. The patient's MAP, HR, SpO_2 and VAS scores were measured and recorded for this study at after entering operation room (T_0), the beginning of operation (T_1), operation for 30 min, 60 min and 90 min (T_2 - T_4), the end of operation (T_5) and 30 min after arrival at PACU (T_6), and the interventions of respiratory and circulatory system were recorded in both groups. The incidences of side effects (such as nausea and vomiting), fentanyl consumption, time to full recovery and patient satisfaction scores were also recorded. **Results** Compared to T_0 , the levels of MAP, HR, VAS scores were significantly lower in both

DOI:10.12089/jca.2019.08.005

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院麻醉科(孙晓迪、潘寅兵、周晓凯、邓甘林);南京医科大学附属妇产医院 南京市妇幼保健院麻醉科(张素素)

通信作者:张素素,Email:susuzhang2013@163.com

groups at $T_1 - T_5$ ($P < 0.05$), whereas SpO_2 were significantly lower in group P at $T_1 - T_5$, and were significantly lower in group D at T_1 ($P < 0.05$). Compared to those at group P, the HR and VAS were lower at $T_2 - T_5$, the SpO_2 were higher at $T_1 - T_5$, and patients acquired less fentanyl consumption and the incidence of hypotension in group D ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with group P, dexmedetomidine combined with fentanyl used in patients with advanced cancer pain for IDDS implantation surgery can achieve better analgesic effect, smaller influence of breathing, less fentanyl consumption and the incidence of hypotension.

【Key words】 Dexmedetomidine; Propofol; Advanced cancer pain; Sedation; Intrathecal drug infusion system

近年来,随着癌症患病率及带癌患者生存率的提高,癌痛的发病率也随之升高^[1]。遵循 WHO 癌痛三阶梯的规范化治疗方案,绝大多数癌痛患者可有效控制疼痛,但仍有约 10%~15% 的患者可出现顽固性癌痛,需寻求介入治疗的方法来控制癌痛^[2],其中,以植入式鞘内药物输注系统(intrathecal drug delivery systems, IDDS)为最常用的介入镇痛方法,被广泛用于顽固性癌痛的患者。IDDS 能通过皮下导管将镇痛药物泵入特定节段的蛛网膜下腔,直接作用于中枢神经系统,从而极大提高了药物的镇痛效能,降低药物的毒副作用,提高患者的生活质量,并可延长其生存期^[3]。之前的研究表明^[4],右美托咪定复合芬太尼能安全有效地用于 IDDS 手术,并能节省芬太尼用量,提高患者满意度。丙泊酚是目前临床上最常用的麻醉镇静药物,但用于 IDDS 手术的效果尚不明确。本研究比较右美托咪定或丙泊酚复合芬太尼用于晚期癌痛患者 IDDS 手术的有效性及其安全性,为临床提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究为随机、单盲对照试验,已获本院伦理委员会批准,与患者签署知情同意书。选择 2017 年 1 月 1 日至 2018 年 10 月 1 日晚期癌痛患者,性别不限,年龄 48~78 岁,ASA II 或 III 级。口服阿片药物镇痛效果差(吗啡 ≥ 300 mg/d,静息 VAS ≥ 5 分且爆发痛 > 3 次/d)或不能耐受大剂量阿片药物不良反应的原发腹部肿瘤患者。排除标准:严重心、肺功能疾患,严重心动过缓,高血压控制不良,不稳定性心绞痛,II 度以上房室传导阻滞,蛛网膜下穿刺禁忌,对右美托咪定、脂肪乳剂等过敏,不能耐受手术或未完成手术,不愿配合研究等。

分组与处理 采用随机数字法将患者分为两组:右美托咪定复合芬太尼组(D 组)和丙泊酚复合芬太尼组(P 组)。手术开始前 10 min 内,D 组静脉泵入右美托咪定 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$,P 组泵入丙泊酚 $2 \text{ mg}/\text{kg}$ 。手术开始后,D 组以右美托咪定 $0.2 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续泵注至术毕;P 组以 1.5

$\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续泵注并调整丙泊酚用量,每次增减 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。两组患者于术前 5 min 均静注芬太尼 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。

麻醉方法 患者无术前用药,常规禁饮禁食,缓慢滴入生理盐水 $2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持,监测 MAP、HR 及 SpO_2 。两组患者分别采用对应的麻醉处理方案。所有患者均在 C 臂引导下行半植入式 IDDS 手术,选择 L_{2-3} 或 L_{3-4} 间隙穿刺,作同侧中腹部皮下横切口,埋入药物输注港。术中每 15 分钟记录一次 VAS 和 Ramsay 评分,维持 Ramsay 评分 3~4 分。如患者疼痛明显(VAS 评分 > 3 分),则追加芬太尼每次 $0.2 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。若发生高血压(SBP 升高幅度超过基础值的 20% 或 $\text{MAP} > 120 \text{ mmHg}$)时,静注乌拉地尔 10 mg ;发生低血压(SBP 降低幅度超过基础值的 20% 或 $\text{MAP} < 80 \text{ mmHg}$)时,静注麻黄碱 5 mg 或去氧肾上腺素 $20 \sim 50 \mu\text{g}$;严重心动过缓($\text{HR} < 46$ 次/分)时静注阿托品 $0.3 \sim 0.5 \text{ mg}$;严重心动过速($\text{HR} > 110$ 次/分)时静注艾司洛尔 $20 \sim 50 \text{ mg}$;呼吸抑制($SpO_2 < 90\%$ 或 $\text{RR} < 8$ 次/分)时轻提患者下颌,并予以面罩吸氧;发生恶心呕吐时,静注阿扎司琼 10 mg 。术毕停用一切药物,并送入 PACU 观察。

观察指标 分别记录入室时(T_0)、手术开始时(T_1)、手术开始后 30 min(T_2)、60 min(T_3)、90 min(T_4)、术毕(T_5)、30 min(T_6) 的 MAP、HR、 SpO_2 及 VAS 评分;记录芬太尼用量、芬太尼追加例次、手术时间、患者完全恢复时间(Aldrete 评分达 10 分)、患者对手术操作满意度的评分(0 分,非常不满意;10 分,非常满意)、发生高血压、低血压、严重心动过缓、严重心动过速、呼吸抑制的发生情况以及恶心呕吐、口干等并发症的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 13.0 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,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用重复测量数据方差分析。计数资料采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 46 例患者,但有 6 例因未能耐受手术被排除,最终 40 例患者纳入研究,每组 20 例。两组患者性别、年龄、体重、ASA 分级、手术时间、完全恢复时间、满意度评分等差异均无统计学意义。与 P 组比较,D 组芬太尼用量、芬太尼追加例数均明显降低($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 两组患者一般情况及手术情况的比较

指标	P 组 (n=20)	D 组 (n=20)
男/女(例)	17/3	14/6
年龄(岁)	65.9±7.9	66.3±7.4
体重(kg)	61.5±7.3	60.2±7.4
ASA II/III 级(例)	15/5	17/3
手术时间(min)	111.5±12.4	110.3±11.5
完全恢复时间(min)	9.2±2.0	9.4±1.9
芬太尼用量(μg)	86.0±11.1	69.6±13.9 ^a
芬太尼追加总次数(次)	31	11
芬太尼追加例数[例(%)]	20(100)	9(45) ^a
满意度评分(分)	7.0±1.1	7.2±1.3

注:与 P 组比较,^a $P < 0.05$

与 T₀ 时比较,T₁—T₆ 时两组 MAP、VAS 评分明显降低,HR 明显减慢($P < 0.05$),T₁—T₅ 时 P 组 SpO₂ 明显降低,T₁ 时 D 组 SpO₂ 明显降低($P < 0.05$)。与 P 组比较,T₂—T₅ 时 D 组 HR 明显减慢,VAS 评分明显降低,T₁—T₅ 时 D 组 SpO₂ 明显升高($P <$

0.05) (表 2)。

与 D 组比较,P 组低血压发生率明显升高($P < 0.05$),其他并发症发生率两组差异均无统计学意义(表 3)。两组患者均无高血压、严重心动过速及严重心动过缓发生。

讨 论

大多数晚期癌痛患者疼痛控制欠佳,且多为基础状况差,合并症较多的高龄患者,对手术及麻醉耐受性降低。选择局麻方式行 IDDS 手术时,“貌似”保证了患者安全,但无形中增加了晚期癌痛患者的痛苦与不适,甚至导致患者不能配合手术,影响手术进程及安全。而对此类患者,不规范地盲目使用镇静镇痛药物,不仅效果难以保障,亦可能引起患者呼吸循环抑制等不良反应,存在风险隐患。本研究即为探索一种镇静适度,镇痛完善,适合 IDDS 手术的麻醉方式。

丙泊酚通过激活 γ -氨基丁酸受体-氯离子复合物来发挥镇静作用,但其无明确镇痛作用,单独使用时还易引起明显的注射痛、不自主体动等副作用。而右美托咪定可激活脊髓 α_2 受体来调控疼痛信号,虽可产生部分镇痛作用,但其镇痛作用弱于阿片药物,因此,本研究中将二者与芬太尼复合使用,以弥补镇痛效能的不足。研究显示,右美托咪定复合阿片药物使用后,可减少约 30%~50% 的阿片药物用量^[5]。本研究中,使用右美托咪定的患者术中 VAS 评分明显降低,且芬太尼用量、芬太尼追加总次数、追加例数均减少,表明右美托咪定复合芬太尼后镇痛效果更佳,且可减少芬太尼用量,与文献报道一致^[5]。术中丙泊酚和右美托咪定的持

表 2 两组患者 MAP、HR、SpO₂ 及 VAS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
MAP(mmHg)	P 组	20	107.6±8.1	93.3±5.6 ^a	92.3±7.6 ^a	93.9±7.5 ^a	93.4±5.2 ^a	94.0±5.2 ^a	99.2±4.3 ^a
	D 组	20	107.2±7.4	95.9±6.2 ^a	94.3±5.6 ^a	95.4±9.6 ^a	94.5±7.5 ^a	95.6±7.7 ^a	97.9±6.1 ^a
HR(次/分)	P 组	20	83.6±6.4	75.6±5.7 ^a	72.9±4.5 ^a	71.7±5.4 ^a	70.3±3.6 ^a	70.8±4.2 ^a	72.0±2.8 ^a
	D 组	20	85.7±7.8	75.9±5.2 ^a	66.9±5.1 ^{ab}	67.6±6.6 ^{ab}	64.8±8.2 ^{ab}	63.9±5.2 ^{ab}	72.0±3.8 ^a
SpO ₂ (%)	P 组	20	98.0±1.3	96.0±1.5 ^a	95.3±1.8 ^a	95.7±2.2 ^a	95.4±1.3 ^a	96.0±1.1 ^a	97.3±0.9
	D 组	20	97.8±1.0	96.9±1.1 ^{ab}	97.0±0.8 ^b	97.0±1.1 ^b	96.7±0.9 ^b	96.9±0.9 ^b	97.2±0.9
VAS 评分(分)	P 组	20	5.1±1.6	3.2±1.1 ^a	3.0±0.9 ^a	3.3±1.0 ^a	3.3±0.7 ^a	3.1±0.8 ^a	3.4±0.9 ^a
	D 组	20	5.1±1.4	2.9±1.0 ^a	1.8±0.9 ^{ab}	2.3±1.1 ^{ab}	2.4±0.9 ^{ab}	2.1±0.6 ^{ab}	3.2±0.6 ^a

注:与 T₀ 比较,^a $P < 0.05$;与 P 组比较,^b $P < 0.05$

表 3 两组患者术中及术后并发症的比较[例(%)]

组别	例数	低血压	呼吸抑制	恶心呕吐	口干
P 组	20	5(25) ^a	3(15)	2(10)	0(0)
D 组	20	0(0)	0(0)	1(5)	2(10)

注:与 D 组比较,^a $P < 0.05$

续泵入,均能较好地维持患者 Ramsay 评分在 3~4 分,使患者处于安静且“清醒镇静”状态,易于唤醒,并可与手术医师进行简单交流,配合手术顺利地进行,且两组患者完全恢复时间相似。

右美托咪定通过选择性作用于中枢脊髓后角及蓝斑核上 α_2 受体,虽可抑制交感活性,但对心血管影响较小^[6]。而丙泊酚具有显著的心血管抑制作用,能剂量依赖性地引起血压降低。本研究中,两组患者血压及心率均明显下降,但丙泊酚引起患者低血压发生率明显升高。且右美托咪定对患者 SpO_2 影响较小,研究表明,即使在深度镇静状态下,右美托咪定也不会影响患者自主呼吸^[6-7]。丙泊酚组中有 3 例患者出现轻度的呼吸抑制,经吸氧处理后,患者 SpO_2 即恢复正常,但两组呼吸抑制发生率差异无统计学意义,此可能与本研究样本量较小有关,且由于需要对患者定时进行镇痛、镇静评分,可能变相迫使患者“清醒”,无形中可能也降低了丙泊酚引起呼吸抑制的发生率。

两组患者恶心呕吐的发生率差异无统计学意义,可能与右美托咪定减少了芬太尼用量,以及亚麻醉剂量丙泊酚可产生止吐作用有关^[8]。此外,口干为右美托咪定常见副作用,发生率可高达 16.67%,且术前使用抗胆碱药物可能会加重口干的发生^[9]。

综上所述,与丙泊酚复合芬太尼比较,右美托咪定复合芬太尼用于晚期癌痛患者 IDDS 手术镇痛

效果更完善,并可减少芬太尼用量及低血压的发生,且对呼吸影响较小,是一种安全高效的麻醉方式,值得推广。

参 考 文 献

- [1] Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol*, 2017, 13(9): 833-841.
- [2] Bhatnagar S, Gupta M. Evidence-based clinical practice guidelines for interventional pain management in cancer pain. *Indian J Palliat Care*, 2015, 21(2): 137-147.
- [3] Zheng S, He L, Yang X, et al. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: a prospective cohort study. *Medicine*, 2017, 96(11): e6354.
- [4] 孙晓迪,张素素,周晓凯,等. 右美托咪定复合芬太尼在晚期癌痛 IDDS 植入手术中的应用. *南京医科大学学报*, 2018, 38(5): 633-637.
- [5] Qin M, Chen K, Liu T, et al. Dexmedetomidine in combination with sufentanil for postoperative analgesia after partial laryngectomy. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1): 66.
- [6] Reddy VS, Shaik NA, Donthu B, et al. Intravenous dexmedetomidine versus clonidine for prolongation of bupivacaine spinal anesthesia and analgesia: a randomized double-blind study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2013, 29(3): 342-347.
- [7] Tomar GS, Singh F, Ganguly S, et al. Is dexmedetomidine better than propofol and fentanyl combination in minor day care procedures? A prospective randomised double-blind study. *Indian J Anaesth*, 2015, 59(6): 359-364.
- [8] Bhakta P, Ghosh BR, Singh U, et al. Incidence of postoperative nausea and vomiting following gynecological laparoscopy: a comparison of standard anesthetic technique and propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2016, 54(4): 108-113.
- [9] Eren G, Cukurova Z, Demir G, et al. Comparison of dexmedetomidine and three different doses of midazolam in preoperative sedation. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2011, 27(3): 367-372.

(收稿日期:2018-11-03)