

· 临床经验 ·

盐酸戊乙奎醚对超声引导下经皮肝脏射频消融术患者术后内脏痛的影响

朱琳佳 董洪权 范伯强 倪燕

经皮肝脏射频消融术(radiofrequency ablation, RFA)是在超声引导下经皮将电极置入肝脏肿瘤中心,通过高频交流电在肿瘤局部产生高温,使肿瘤细胞凝固坏死,是肝脏早期肿瘤或转移性肝脏肿瘤姑息疗法的主要治疗手段之一^[1]。RFA 虽然仅为经皮穿刺下操作的日间手术,但由于手术过程中高温烧灼等物理刺激,可导致局部肝脏组织的血管、胆管痉挛或缺血-再灌注损伤^[2],引发患者术后早期内脏痛。RFA 引起的内脏痛可持续到术后 24 h^[3],若处理不当可导致术后慢性疼痛^[4]。瑞芬太尼是超短效阿片类受体激动药,可以有效抑制急性躯体痛,常用于日间手术镇静镇痛,但对内脏痛作用甚微。盐酸戊乙奎醚作为一种抗胆碱药,对 M 受体亚型具有高度选择性,药物毒性弱,不良反应少,可有效缓解内脏痛^[5]。但盐酸戊乙奎醚对肝脏 RFA 术后内脏痛的影响尚不明确。本研究拟观察盐酸戊乙奎醚对 RFA 手术患者术后早期内脏痛的影响,为该类药物管理及合理用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(2019-SR-465),患者均签署知情同意书。选择 2019 年 2—12 月择期行 RFA 的患者 50 例,男 39 例,女 11 例,年龄 50~75 岁,体重 45~80 kg,ASA I—III 级。排除标准:阿片类药物滥用史,长期慢性疼痛治疗史,严重心肺功能异常,肾功能严重不全,精神病史,青光眼病史,近 2 周内无上呼吸道感染病史,合并前列腺肥大且影响排尿。剔除标准:RFA 时间超过 1 h 及其他因素导致的治疗终止。采用随机数字表法分为两组:盐酸戊乙奎醚组(P 组)和对照组(C 组)。

麻醉方法 患者术前常规禁食禁饮,均未接受术前用药。患者入室后连接监护,常规监测 ECG、SBP、DBP、RR、SpO₂,鼻导管吸氧,氧流量为 2 L/min。开放上肢外周静脉,静滴复方乳酸钠 5 ml/min。P 组术前 10 min 静脉给予盐酸戊乙奎醚(H20020606)8 μg/kg, C 组静脉给予等剂量生理盐水。将瑞芬太尼 1 mg 配制成 1 mg/50 ml,手术开始前 5 min 两组均静脉缓慢推注芬太尼 1 μg/kg^[6],瑞芬太尼维持泵注速度为 0.05 μg·kg⁻¹·min⁻¹^[7],维持 Ramsay 评分 3~4 分。消毒铺单后,0.75%罗哌卡因局部浸润麻醉后,超声引导下下行 RFA。当患者主诉疼痛明显时,静脉缓慢推注瑞芬太尼

20 μg。当 SpO₂<93%时,唤醒患者,嘱深呼吸。围术期使用血管活性药物控制 BP 波动幅度在基础值的 20%以内。手术结束时,两组患者停止泵注瑞芬太尼,观察 20 min,患者无呼吸遗忘及恶心呕吐等不良反应后送返病房。

观察指标 评估术后 1、3、6、24 h 内脏痛 VAS 疼痛评分^[3](主要指标)及术后 24 h 内补救性镇痛例数;舒适度评分(Bruggermann comfort scale, BCS),评分标准:0 分,持续疼痛;1 分,安静时无痛,深呼吸或咳嗽时疼痛严重;2 分,平卧安静时无痛,深呼吸或咳嗽时轻微疼痛;3 分,深呼吸时亦无疼痛;4 分,咳嗽时亦无疼痛。记录术后 24 h 内恶心呕吐、口干、视物模糊、尿滞留等不良反应情况。

统计分析 预试验中 P 组与 C 组分别纳入 10 例患者,获得术后 3 h 的 VAS 疼痛评分为主要观察指标,计算均数差值为 1.2,变异指标为 0.959,设置检验水准 $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.9$,取双侧检验计算得到最小样本量每组分别为 14 和 15 例,考虑术中可能突发事件造成研究数据脱落,拟纳入 50 例,每组 25 例。

采用 SPSS 20.0 统计软件进行处理。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(*M*)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

P 组、C 组各 2 例患者 RFA 时间超过 1 h, C 组 1 例患者因术前造影剂过敏终止治疗,最终 P 组纳入 23 例, C 组纳入 22 例。两组患者性别、年龄、体重、ASA 分级、RFA 时间、手术时间和肿瘤大小及位置差异无统计学意义(表 1)。

术后 1、3、6 h P 组 VAS 疼痛评分明显低于 C 组($P<0.01$),术后 24 h 两组 VAS 疼痛评分差异无统计学意义(表 2)。

术后 24 h 内 P 组补救镇痛率、术后恶心呕吐发生率明显低于 C 组,而口干发生率明显高于 C 组($P<0.05$)(表 3)。两组均无一例主诉视物模糊、眩晕、尿滞留等。P 组舒适度评分明显高于 C 组[(3.0±0.8)分 vs (2.2±0.7)分, $P<0.01$]。

讨 论

创伤性治疗引起的急性内脏痛,定位模糊,常与腹腔内操作有关^[4]。RFA 具有创伤小、术后恢复快、疗效肯定等优点, RFA 过程中,局部组织温度可接近甚至超过 100 °C,导致

DOI: 10.12089/jca.2021.02.017

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)麻醉与围术期医学科

通信作者: 倪燕, Email: niyan812@njmu.edu.cn

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	P 组 (n=23)	C 组 (n=22)
男/女(例)	19/4	17/5
年龄(岁)	58.3±6.2	58.4±6.2
体重(kg)	61.1±7.5	60.8±7.5
ASA I/II/III级(例)	5/12/6	3/13/6
RFA 时间(min)	25.1±2.4	24.9±2.7
手术时间(min)	31.3±1.2	31.0±2.2
肿瘤直径[例(%)]		
≤3 cm	15(65)	17(77)
>3 cm	8(35)	5(23)
肿瘤位置[例(%)]		
肝内	9(39)	12(55)
肝包膜下	3(13)	4(18)
膈下	3(13)	2(9)
邻近脏器/血管	8(35)	4(18)

表 2 两组患者术后 1、3、6、24 h VAS 疼痛评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术后 1 h	术后 3 h	术后 6 h	术后 24 h
P 组	23	2.1±0.7 ^a	1.8±0.6 ^a	1.6±0.5 ^a	1.3±0.6
C 组	22	2.9±0.8	3.0±0.7	3.0±0.8	1.2±0.7

注:与 C 组比较,^aP<0.05

表 3 两组患者术后 24 h 内随访相关情况的比较[例(%)]

组别	例数	补救镇痛	恶心呕吐	口干
P 组	23	1(4) ^a	0(0) ^a	9(39) ^a
C 组	22	8(36)	7(32)	1(5)

注:与 C 组比较,^aP<0.05

局部肝脏组织的血管、胆管痉挛或损伤^[2],引起术后早期内脏痛。本研究结果提示,术前预防性给予盐酸戊乙奎醚 8 μg/kg,可以有效改善 RFA 患者术后 24 h 内的内脏痛,提高患者术后舒适度评分。

RFA 局部热能使肿瘤凝固坏死的同时,癌旁组织温度亦会升高,引起肝组织内胆道系统痉挛,导致内脏痛。另外,局部微小血管受刺激后挛缩,组织呈缺血缺氧状态,加剧疼痛反应,形成恶性循环。超声引导下 RFA 的治疗常需要患者配合行肿瘤定位,临床上常使用芬太尼联合瑞芬太尼清醒镇痛。阿片类药物如芬太尼及瑞芬太尼,通过激动 μ 受体发挥镇痛作用,可有效抑制躯体痛,但对内脏痛作用甚微,且易引起呼吸抑制及恶心呕吐等不良反应。抗胆碱药物可有效缓解胆绞痛、肾绞痛以及胃肠道痉挛引起的腹痛,但传统的抗胆碱药物,如阿托品、山莨菪碱等对胆碱能受体无选择性,不良反应较多,限制了其在临床上的广泛应用。盐酸戊乙奎醚具有高选择性 M₁、M₃ 和 N₁、N₂ 受体拮抗作用^[8]。临床研究^[5]表明,盐酸戊乙奎醚一方面可以扩张胆管,有效缓解胆管痉挛引起的内脏痛,同时可解除微小血管痉挛,降低血管阻力及炎性氧化应激反应等,明显改善内脏微循环^[9-10],缓解内脏痛。此外,盐酸戊乙奎醚对中枢性 M₁ 受体有较强的拮抗作用,易透过血脑屏障,产生中枢镇静作用^[9],提高围术期舒适度。

盐酸戊乙奎醚还可通过作用于胃肠道平滑肌的胆碱能受体,有效抑制胃酸分泌,减少胃肠道平滑肌因创伤刺激引起的痉挛收缩,从而降低术后恶心呕吐发生率^[5]。此外,盐酸戊乙奎醚对心脏 M₂ 受体影响甚微,主要作用于中枢 M₁ 受体,并调控其他递质的释放,表现为双向调节心率的作用,使心率维持在安全范围内^[9],有效缓解内脏痛的同时避免造成高循环血流动力学效应,临床使用更安全。RFA 患者术前预防性使用小剂量盐酸戊乙奎醚并未增加视物模糊、眩晕、尿潴留等抗胆碱药物常见不良反应,但部分患者术后出现口干,因此需进一步探索盐酸戊乙奎醚在 RFA 中应用的最佳临床剂量。

综上所述,术前预防性使用盐酸戊乙奎醚 8 μg/kg 可有效缓解 RFA 患者术后 24 h 内的内脏痛,降低术后恶心呕吐发生率,提高患者术后舒适度,可以安全应用于临床。

参 考 文 献

- [1] Lee SJ, Kim JH, Kim SY, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for metachronous hepatic metastases after curative resection of pancreatic adenocarcinoma. Korean J Radiol, 2020, 21(3): 316-324.
- [2] Li YZ, Qu XL, Wang XR, et al. Microwave radiation injuries microvasculature through inducing endoplasmic reticulum stress. Microcirculation, 2014.
- [3] 吴文涛,贾振宇,陈奇峰,等. 羟考酮对累及肝脏包膜经皮肝穿刺微波消融术肝癌患者的影响. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(7): 656-659.
- [4] Chen L, Liu YW, Yue K, et al. Differential expression of ATP-gated P2X receptors in DRG between chronic neuropathic pain and visceralgia rat models. Purinergic Signal, 2016, 12(1): 79-87.
- [5] 李铁志,刘继军. 盐酸戊乙奎醚对急性腹痛患者临床治疗效

- 果观察. 中国实用医药, 2013, 8(33): 36-38.
- [6] 沙桐, 宗苏玉, 胡梅新, 等. 芬太尼交替布托啡诺镇痛方案在术后机械通气患者中的应用. 广东医学, 2020, 41(13): 1324-1328.
- [7] Wu J, Lu Y, Cao X. Different effects of oxycodone and remifentanyl in patients undergoing ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation of hepatic cancer: a randomized trial. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 365-372.
- [8] 于金贵, 马虹, 王东信, 等. 盐酸戊乙奎醚用于围术期气道管理的专家共识. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(6): 621-623.
- [9] Wang Y, Gao Y, Ma J. Pleiotropic effects and pharmacological properties of penethylidone hydrochloride. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 3289-3299.
- [10] Cai DS, Jin BB, Zhen J, et al. Protective effects of penethylidone hydrochloride on liver injury in a rat cardiopulmonary bypass model. Eur J Anaesthesiol, 2010, 27(9): 824-828.

(收稿日期: 2020-05-02)

· 临床经验 ·

术中单次不同剂量甘露醇输注对幕上脑肿瘤患者围术期早期电解质的影响

李姝 孙会会 闫翔 彭宇明 韩如泉

甘露醇是目前临床应用最广泛的降低颅内压的高渗液体之一。研究^[1]表明甘露醇 1.0 g/kg 可有效地改善脑松弛度,降低颅内压,且术后反跳性中-重度脑水肿风险较低。临床中甘露醇常会引起电解质紊乱,而电解质紊乱是神经外科患者管理的重点之一。Seo 等^[2]提出甘露醇 1.0 g/kg 输注后 30、60 min 电解质发生改变导致渗透压显著升高,给予甘露醇 1.5 g/kg 后 30、60、180 min 甘露醇输注后渗透压显著升高。但既往研究仅观察术中电解质及渗透压变化,并未对术后情况进行监测。因此,本研究拟观察幕上脑肿瘤手术患者输注不同剂量甘露醇术中及术后血清 K^+ 、 Na^+ 和血糖浓度变化,以期为甘露醇的临床应用提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经伦理审查委员会批准,经中国临床试验中心注册 (ChiECRCT-2013033),患者或直系亲属签署书面知情同意书。选择 2017 年 1—6 月择期行开颅幕上肿瘤切除术患者,性别不限,ASA II 或 III 级,CT 或 MRI 影像提示中线移位。排除标准:格拉斯哥昏迷评分 < 13 分,术前血清 Na^+ < 130 mmol/L 或 > 150 mmol/L,肾功能不全或肌酐清除率 < 30 ml/kg,心脏病或心脏射血分数 < 20%,术前行腰椎穿刺脑脊液引流或脑室腹腔分流。

分组与处理 采用随机数字表法将患者按照 1:1:1 分为三组:分别于麻醉诱导结束后手术切口时输注 20% 甘露醇 0.7 g/kg (A 组)、20% 甘露醇 1.0 g/kg (B 组) 和 20% 甘露醇 1.4 g/kg (C 组),滴速为 600 ml/h。由同一名护士为患者配制试验药物,该护士不参加后续麻醉、记录、评价和数据处理工作。

麻醉方法 患者入室后常规开放静脉通路,监测 ECG、BP、HR 和 SpO_2 。诱导前 15 min 静脉输注咪达唑仑 0.05 mg/kg,预吸氧后行麻醉诱导:舒芬太尼 0.2~0.3 μ g/kg、丙泊酚 TCI 4 μ g/ml 及罗库溴铵 0.6 mg/kg,气管插管后连接呼吸机控制通气。呼吸参数:FiO₂ 60%,V_T 6~8 ml/kg,RR 12~15 次/分,I:E 1:2,PEEP 5 cmH₂O。术中维持 PaCO₂ 30~40 mmHg。术中常规外周动脉穿刺置管,术中采用 OPTI CCA-TS 血气分析仪进行动脉血气分析监测 PaCO₂ 及电解质变化。术中采用全凭静脉麻醉,丙泊酚 TCI 3~5 μ g/ml 和瑞芬太尼 0.1~0.2 μ g·kg⁻¹·min⁻¹ 维持 MAP 波动幅度小于基线水平的 20%,间断追加肌松药。

观察指标 记录甘露醇输注前 (T₀)、输注后 30 min (T₁)、1 h (T₂)、2 h (T₃)、3 h (T₄) 血清 Na^+ 、 K^+ 和血糖浓度,术后 6 h (T₅) 病房复查血清 Na^+ 、 K^+ 和血糖浓度。同时记录甘露醇输注前 PaCO₂ 及术中液体总输注量、出血量和尿量。

统计分析 采用 SAS 9.3 软件进行数据分析。Shapiro-Wilk 检验连续变量正态性。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;非正态分布计量资料以中位数 (M) 和四分位数间距 (IQR) 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用重复测量方差分析及多变量方差分析电解质变化。组内比较 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,组间比较通过 Bonferroni 校正 $P < 0.017$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究对 418 例幕上脑肿瘤择期手术患者进行筛选,排除 265 例,共 153 例进行随机数字表法随机,三组各剔除 1 例开颅过程中硬脑膜破裂。因手术时间不同,最终 A 组、B 组、C 组分别有 42、42、46 例患者纳入分析。A 组、B 组分别有 3 例和 1 例患者术前采用 250 ml 的 20% 甘露醇治疗以缓

DOI: 10.12089/jca.2021.02.018

基金项目:北京市医管局登封计划 (DFL20180502);首都医学发展科研基金 (ZYLX201708)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科
通信作者:彭宇明,Email: florapym766@163.com