

· 病例报道 ·

红斑性肢痛症患者术后持续镇痛治疗一例

东淑珍 石翊飒 张伟 杨波

患儿,男,12岁,150 cm,40 kg,ASA II级。因“双下肢红斑水肿2年,局部破溃伴疼痛加重3个月”入院。患儿2年前无明显诱因出现双足红斑水肿,无疼痛,就诊于当地医院后考虑皮炎待诊,未予特殊处理。1年前患儿无明显诱因出现双下肢红斑面积扩大,水肿加重,合并起水泡、破溃、皮温升高、剧烈疼痛,双下肢浸泡于冰水后疼痛明显缓解。患儿于外地就医,基因检测:SCN9A(+)C2572C>T,诊断为“红斑性肢痛症”,予以口服美西律 100 mg,疼痛能暂时缓解,后自行服用加巴喷丁、普瑞巴林、卡马西平,剂量不详,效果不佳后自行停药。3个月前双下肢水肿破溃及疼痛明显加重,就诊于外地专科医院予以抗感染、镇痛、消肿后症状有所缓解,为进一步治疗于我院就诊。既往无糖尿病史、无外伤史。查体:HR 123 次/分,BP 140/90 mmHg,发育可,黑眼圈。胸部正位 DR 片示:双肺未见明显异常,心影增大。ECG 示:窦性心动过速。血常规示:Hb 99 g/L,Plt 559×10^9 /L,D-二聚体 $1.08 \mu\text{g/L}$ 。专科检查:双下肢膝关节以下可见非对称性红斑水肿,右下肢更为明显,伴右足背、足底、胫前可见大块不规则皮肤缺损,表面轻度渗出。双下肢中度触痛,皮温稍高,遇热痛觉加重,VAS 疼痛评分 7 分(图 1)。诊断为:皮肤破溃,红斑性肢痛症,高血压。拟行“右下肢清创术、人工皮覆盖术”。术前就诊于麻醉科门诊,考虑患儿病情特殊,疼痛敏感,建议术后予以 2 周硬膜外镇痛缓解疼痛。

入室时,患儿 HR 100 次/分,BP 140/90 mmHg,SpO₂ 98%。右侧卧位下行腰-硬联合麻醉,穿刺间隙为 L₃₋₄,蛛网膜下腔给予 0.5%罗哌卡因 2 ml,硬膜外置管深度为 4 cm,麻醉效果满意。术中静脉持续输注右美托咪定 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,患儿平稳入睡,手术时间 2 h,术中出血 20 ml,术后再次检查硬膜外置管通畅无脱出后清醒送回病房。术后采用患者硬膜外自控镇痛(patient-controlled epidural analgesia, PCEA),配方:罗哌卡因 75 mg、舒芬太尼 $2.5 \mu\text{g/kg}$ 加生理盐水稀释至 200 ml,维持剂量 8 ml/h,单次追加剂量 6 ml,锁定时间 15 min,同时口服美西律 100 mg,间隔 6 h。术后 2 h 患儿发生硬膜外导管脱出,灼烧痛剧烈,情绪激动,大汗淋漓,口服美西律及镇痛药物未见缓解,分次给予咪达唑仑 2 mg、舒芬太尼 $10 \mu\text{g}$ 后疼痛未见缓解,VAS 疼痛评分 10 分,嘱患儿侧卧位后于 L₂₋₃重新置管给予试验量 1%利多

卡因 3 ml,5 min 后患儿疼痛完全缓解并入睡,增加镇痛泵内罗哌卡因剂量至 150 mg,其余剂量及浓度保持不变。患儿病情平稳,未出现急性疼痛,VAS 疼痛评分 2~3 分,未出现下肢无力、尿潴留、便秘等症状,每日对患儿硬膜外置管处予以消毒、重新固定。

术后第 5 天硬膜外置管处消毒时发现局部红肿并有少量白色分泌物,拔除硬膜外置管并予以消毒及红光照射治疗。因患儿和家属强烈要求继续予以镇痛,考虑患儿存在硬膜外置管禁忌证,改为患者静脉自控镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA),配方:氢吗啡酮 0.3 mg/kg 、纳布啡 1 mg/kg 加生理盐水稀释至 200 ml,维持剂量 2 ml/h,追加剂量 2 ml,锁定时间 15 min,患儿精神正常,未发生急性疼痛,VAS 疼痛评分 2~3 分,未发生恶心、呕吐、尿潴留、便秘和皮肤瘙痒。

术后第 8 天全麻下行“右下肢清创术、头部中厚皮片取片术、自体皮移植术”。入室生命体征:HR 95 次/分,BP 130/75 mmHg,SpO₂ 98%,术中无特殊,手术结束前 30 min 予以酮咯酸丁三醇 15 mg,术后继续使用上述剂量的 PCIA,患儿未发生急性疼痛并入睡良好,黑眼圈明显好转。术后 14 d 患儿病情明显好转,VAS 疼痛评分 1~2 分,美西律的服用间隔时间延长为 8 h,BP 降至 125/80 mmHg,HR 降至 80 次/分,减少阿片类药物的使用,PCIA 配方调整为:舒芬太尼 $2.5 \mu\text{g/kg}$ 、纳布啡 1 mg/kg 、酮咯酸丁三醇 1.5 mg/kg 加生理盐水稀释至 200 ml,维持剂量 2 ml/h,追加剂量 2 ml,锁定时间 15 min,VAS 疼痛评分 1~2 分。术后 16 d,PCIA 配方更改为:舒芬太尼 $1.25 \mu\text{g/kg}$ 、纳布啡 1 mg/kg 、酮咯酸丁三醇 1.5 mg/kg ,容量及速度不变,VAS 疼痛评分 1~2 分。术后 19 d,PCIA 配方更改为:纳布啡 2 mg/ml 、酮咯酸丁三醇 3 mg/ml ,容量及速度不变,VAS 疼痛评分 1~2 分,HR、BP 无异常。术后 21 d 镇痛泵配方更改为生理盐水 200 ml,患儿当日夜间易醒、轻度焦虑,予以心理安慰治疗。术后 23 d 停用 PCIA,VAS 疼痛评分 1~2 分。术后 24 d 患儿伤口愈合良好,准予出院。出院后 3 个月复查,溃疡面愈合良好,疼痛较以前明显缓解,能穿上鞋袜行走,黑眼圈消失(图 1)。

讨 论

红斑性肢痛症是一种罕见的疾病,该病的发病率为 $1.3/100\,000$,女性发病率偏高^[1]。2004 年 Yang 等^[2]首次发现致病基因 SCN9A 基因定位 2 号染色体 7.94 cm 区域,编码电压门控钠离子通道 Nav1.7。钠离子通道是一种完整的膜蛋白,它由一个控制电压敏感性及离子通透性的 α 大亚

DOI:10.12089/jca.2023.10.023

基金项目:兰州大学第二医院翠英科技创新计划(CY2019-BJ07)

作者单位:730001 兰州大学第二医院麻醉手术科

通信作者:石翊飒,Email:shiys@lzu.edu.cn



注:左,入院时;右,出院后 3 个月

图 1 患儿入院前后右下肢变化图

基和一个控制电压依赖性及动力依赖性的 β 小亚基组成。目前根据 α 亚基的构象不同,总共有 9 种亚型的 Nav (Nav1.1—1.9)^[3],每个亚型都具有独特的中枢和外周神经系统分布。Nav1.7 在外周神经系统中高表达,包括背根神经节神经元、交感神经节神经元、嗅觉感觉神经元^[4],该通道在传导痛觉及嗅觉信号通路中发挥着重要的作用,故对 Nav1.7 编码的基因突变导致了机体对疼痛的感知异常。临床表现为四肢末端皮温升高伴灼烧样疼痛,遇热疼痛加剧,遇冷缓解。目前此病无明确的治疗方案,主要通过药物治疗和非药物治疗联合应用,但个体差异性较大。另有侵入性治疗如交感神经阻滞、硬膜外阻滞、交感神经离断术等方法可明显缓解疼痛。

本例患儿第 1 次手术后 2 h 由于硬膜外置管脱出,发生剧烈疼痛,静脉推注舒芬太尼 10 μg 后疼痛未见缓解,再次硬膜外置管后给予 1% 利多卡因后患儿的疼痛瞬间缓解并入睡。其原因可能为术后当天,术区因手术应激释放大炎症因子刺激痛觉伤害感受器,合并红斑性肢痛症疾病的病理性疼痛,导致疼痛信号的持续放大,正常治疗量的镇痛药物对其无效。而硬膜外注射局麻药后背根神经节的伤害性感受传导及交感神经的兴奋性被阻断,且抑制了疼痛的中枢敏化,表现为患儿的急性疼痛的瞬间缓解、心率和血压的下降。

氢吗啡酮复合纳布啡用于术后镇痛可明显减少氢吗啡酮的使用剂量,延长氢吗啡酮的作用时间,减少氢吗啡酮的呼吸抑制作用^[5-6]。Raghav 等^[7]研究表明,阿片类长期合用纳布啡可减弱阿片类药物依赖性的发展。有文献^[8]报道,通过鞘内注射氢吗啡酮治疗继发性红斑性肢痛症,但静脉使用氢吗啡酮治疗红斑性肢痛症并未见报道。Balyan 等^[9]研究表明,氢吗啡酮用于患儿 PCIA,负荷量 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$,PCA 量为 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$,间隔时间为 20 min 为最有效的安全剂量。患儿此次 PCIA 氢吗啡酮的负荷量为 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$,PCA 量为 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$,远低于 Balyan 等^[9]的推荐剂量且镇痛效果满意,进一步显示氢吗啡酮复合纳布啡用于术后镇痛可以明显减少氢吗啡酮的用量。患儿整个病程给予氢吗啡酮 24 mg,持续 9 d,在停用氢吗啡酮后并未发生戒断反应,表明纳布啡长期与阿片类合用可以减少患者对阿片类药物的依赖性,与 Raghav 等^[7]研究结果一致。为避免患儿长期使用同一类阿

片类药物产生阿片类药物依赖及突然停药后发生戒断症状,术后 14 d 将氢吗啡酮换为舒芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$,复合应用纳布啡 0.2 mg/ml 和酮咯酸丁三醇 0.3 mg/ml。复合应用纳布啡和非甾体类抗炎药可减少舒芬太尼的用量及不良反应,还可避免发生镇痛不足。本例患儿未发生急性疼痛及其他阿片类药物易导致的不良反应,VAS 疼痛评分 1~2 分,HR 和 BP 波动在正常范围,停用镇痛药物后患儿有轻度睡眠障碍和焦虑,但是予以心理安慰治疗后恢复。

原发性红斑性肢痛症是一种难治性的基因疾病,在药物治疗无效的情况下可选择硬膜外置管持续泵注罗哌卡因,本例患儿使用 0.075% 罗哌卡因复合舒芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$,可缓解患儿的急性疼痛并不影响其活动,可以为临床诊疗提供参考。后期因为硬膜外置管并发症停用 PCEA,镇痛方案调整为 PCIA 氢吗啡酮复合纳布啡,镇痛效果良好且未出现不良反应,为避免长期使用氢吗啡酮对其产生耐受及依赖,将氢吗啡酮更换为舒芬太尼,复合应用酮咯酸丁三醇,停药后患儿无明显戒断反应,患儿及家属满意度高。对于难治性的红斑性肢痛症患者可尝试 PCIA,采用阿片类药物(氢吗啡酮或者舒芬太尼)复合纳布啡并联合非甾体类抗炎药物,缓解患者急性疼痛,从而使其配合治疗,提高治愈成功率。

参 考 文 献

- [1] Reed KB, Davis MD. Incidence of erythromelalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, 23(1): 13-15.
- [2] Yang Y, Wang Y, Li S, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelalgia. *J Med Genet*, 2004, 41(3): 171-174.
- [3] Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, et al. International union of pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacol Rev*, 2005, 57(4): 411-425.
- [4] Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest*, 2005, 115(8): 2010-2017.
- [5] Huang CY, Li SX, Yang MJ, et al. A comparative study of three concentrations of intravenous nalbuphine combined with hydromorphone for post-caesarean delivery analgesia. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(5): 523-529.
- [6] 范倩倩, 计根林, 聂煌, 等. 氢吗啡酮复合纳布啡用于胃肠道手术后 PCIA 的效果. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(12): 1471-1474.
- [7] Raghav R, Jain R, Dhawan A, et al. Chronic co-administration of nalbuphine attenuates the development of opioid dependence. *Pharmacol Biochem Behav*, 2018, 175: 130-138.
- [8] Macres S, Richeimer S. Successful treatment of erythromelalgia with intrathecal hydromorphone and clonidine. *Clin J Pain*, 2000, 16(4): 310-313.
- [9] Balyan R, Dong M, Pilipenko V, et al. Hydromorphone population pharmacokinetics in pediatric surgical patients. *Paediatr Anaesth*, 2020, 30(10): 1091-1101.

(收稿日期:2022-10-27)