

· 临床经验 ·

右美托咪定对胃肠恶性肿瘤患者术后睡眠质量的影响

刘雪娇 张晶 李鹏 张安琪 齐良 杜文文

围术期睡眠障碍与心血管疾病^[1]、脑血管意外、认知功能障碍^[2]、切口愈合不良、死亡^[3]、住院时间和医疗费用增加^[4]等相关。因此,及时识别和治疗术后睡眠障碍患者至关重要。临床可以采用多种方法减少术后睡眠障碍的发生,包括心理干预^[5]、物理运动、改善环境、减少刺激、使用药物^[6]等。其中右美托咪定通过多方面机制产生镇静催眠作用^[7],使患者维持自然睡眠状态^[8]。本研究探讨复合右美托咪定自控镇痛对胃肠恶性肿瘤患者术后睡眠质量的影响,评估该治疗方案的安全性和有效性,为临床提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准[2021(102)号],患者或家属签署知情同意书。选择2022年1月至2023年12月择期行胃肠恶性肿瘤根治术的患者,性别不限,年龄 ≥ 18 岁,BMI 18.5~28.0 kg/m²,ASA I~III级,意识清醒,术后常规采用自控镇痛,能在医护人员的帮助下完成问卷和调查。排除标准:术前存在睡眠障碍,合并有心动过缓、精神病,有吸毒或阿片类药物依赖史,孕妇和哺乳期妇女,有严重的心脏疾病、肝肾功能障碍,消化性溃疡出血,患者及家属要求退出。

分组与处理 采用随机数字表法将患者分为两组:舒芬太尼复合右美托咪定自控镇痛组(D组)和舒芬太尼自控镇痛组(C组)。手术结束时均使用患者自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)。D组:舒芬太尼 100 μ g、右美托咪定 100 μ g 加生理盐水稀释至 100 ml。C组:舒芬太尼 100 μ g 加生理盐水稀释至 100 ml。两组镇痛泵参数设置一致:背景剂量 2 ml/h,自控剂量 2 ml,锁定时间 10 min。本研究采用双盲法,药物的分配和标识由第三方人员负责,并在研究期间保持保密。数据收集和分析均由不知晓分组情况的研究人员完成。

麻醉方法 患者均未使用术前用药。入室后开放静脉通路,连续监测 HR、BP、SpO₂、RR、BIS、体温。麻醉诱导:输注舒芬太尼 0.4~0.6 μ g/kg、丙泊酚 1~2 mg/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg。完成气管插管后,连接麻醉机行机械通气,参数设置:V_T 6~8 ml/kg、FiO₂ 50%、I:E 1:2,调节 RR 维持

P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。麻醉维持:吸入 1%~2%七氟醚,静脉泵注丙泊酚 2~4 mg·kg⁻¹·h⁻¹和瑞芬太尼 0.2~0.5 μ g·kg⁻¹·min⁻¹,维持 BIS 40~60,根据肌松情况追加罗库溴铵。术中主动采取暖风机保温处理。手术结束前 30 min,常规静脉给予氟比洛芬酯 100 mg 辅助镇痛和帕洛诺司琼 0.25 mg 预防术后恶心呕吐。皮肤缝合完成后,停用所有的麻醉药,采用 0.375%罗哌卡因 40 ml 进行双侧腹横筋膜神经阻滞,并连接镇痛泵进行术后镇痛。待患者苏醒拔管后送至 PACU 继续监护。

观察指标 记录术前 1 d、术后 7 d 睡眠质量情况和睡眠障碍的发生情况。采用改良的中文版匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表评估睡眠质量,PSQI 评分 ≥ 8 分为术后睡眠障碍。采用可穿戴设备监测睡眠参数,包括入睡时间、实际睡眠时间、睡眠效率。记录术后中重度疼痛、恶心呕吐、腹胀、低血压、心动过缓的发生情况。采用 NRS 评分评估患者术后的急性疼痛情况:0 分,无痛;1~3 分,轻度疼痛;4~6 分,中度疼痛;7~10 分,严重疼痛。

统计分析 根据预试验结果,D组有 8 例(40%)、C组有 14 例(70%)于术后 7 d 出现睡眠障碍,采用 Stata 15 统计软件,取双侧检验,设 $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.8$,预计失访率为 10%,计算每组需要样本量 47 例。

采用 Stata 15 统计软件分析数据。正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 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

本研究初始纳入患者 94 例,其中 1 例患者不配合自动退出,最终纳入 93 例,分别为 29 例胃恶性肿瘤,25 例结肠恶性肿瘤,39 例直肠恶性肿瘤,其中 D 组 47 例,C 组 46 例。两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级、文化水平、高血压、糖尿病、吸烟和饮酒史、术前 PSQI 评分、手术时间、麻醉术中用量、低体温发生率、补液量差异均无统计学意义(表 1)。

与 C 组比较,D 组术后 7 d PSQI 评分和睡眠障碍发生率明显降低,入睡时间明显缩短,实际睡眠时间明显延长,睡眠效率明显增加($P < 0.05$)(表 2)。

两组术后中重度疼痛、恶心呕吐、腹胀、低血压、心动过缓发生率差异均无统计学意义(表 3)。两组术后无一例出现严重的呼吸抑制或尿潴留等并发症。

DOI:10.12089/jca.2024.11.020

基金项目:温州市科技局基础性医疗卫生科技项目(Y20210791);浙江省中医药卫生科技项目(2023ZL086)

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院麻醉科(刘雪娇、李鹏、张安琪、齐良、杜文文);石河子大学医学院(张晶)

通信作者:杜文文,Email: 862892574@qq.com

表 1 两组患者一般情况的比较

指标	D 组 (n=47)	C 组 (n=46)
男/女(例)	24/23	32/14
年龄(岁)	52.1±11.1	49.0±11.9
BMI(kg/m ²)	23.3±0.5	22.6±0.4
文化水平[例(%)]		
小学及以下	10(21)	8(17)
初高中	18(38)	27(59)
专科及以上	19(40)	11(24)
高血压[例(%)]	9(19)	12(26)
糖尿病[例(%)]	3(6)	7(15)
吸烟史[例(%)]	14(30)	7(15)
饮酒史[例(%)]	13(28)	12(26)
术前 PSQI 评分(分)	4.0±1.6	4.3±1.7
手术时间(min)	313.4±9.1	306.3±7.9
术中药物用量		
舒芬太尼(μg)	34.2±2.5	29.7±1.8
丙泊酚(mg)	363.8±25.3	354.5±27.4
瑞芬太尼(μg)	1 243.1±56.8	1 201.5±48.1
七氟醚(ml)	17.3±1.1	19.5±1.1
低体温[例(%)]	10(21)	11(24)
术中补液量(ml)		
晶体	1 078.9±61.2	1 026.1±67.4
胶体	276.6±36.7	364.1±42.8

讨 论

睡眠质量对于术后患者的康复至关重要,睡眠不足可能导致患者免疫功能下降、焦虑,进而影响患者术后康复。本研究采用的 PSQI 问卷作为一种广泛应用的自评工具,旨在全面评估睡眠质量^[9],考虑到本院胃肠恶性肿瘤患者术后平均住院日为 1 周,因此本研究采用改良 PSQI 问卷在术后 1 周时评估患者的睡眠质量。与既往研究^[10]结果一致,本研究结果显示,右美托咪定辅助镇痛能够显著改善胃肠恶性肿瘤患者术后的睡眠质量,降低术后睡眠障碍的发生率,缩短入睡时间,延长实际睡眠时间,提高睡眠效率。

既往研究^[11]结果表明,采用右美托咪定术后连续 3 d 自控式管理给药,可以降低胃肠手术患者术后 3、7 d 和 1 个月时 PSQI 评分。本研究也显示,术后连续 2 d 使用右美托咪定辅助镇痛能够显著改善胃肠恶性肿瘤患者术后 1 周的睡眠质量,降低术后睡眠障碍的发生率。这可能是由于睡眠障碍与炎症因子明显相关^[12],而右美托咪定具有抗炎作用,短期使用可使得炎症因子、CRP、IL-1b 和 IL-8 等浓度显著降低^[13],从而起到改善睡眠的作用。

右美托咪定改善睡眠质量的机制是一个复杂的过程,既往认为右美托咪定通过作用于蓝斑核 α₂ 受体及激动内源性促睡眠通路来产生镇静催眠作用,但亦有研究表明,低剂量右美托咪定诱导的镇静作用可能不依赖于蓝斑核的 α₂ 肾上腺素能受体,下丘脑视前区和视交叉上核神经元均可能参与调控右美托咪定介导的镇静作用。Lu 等^[14]研究表明,右美托咪定可以直接抑制离子电流,降低神经细胞膜的兴奋性,从而产生镇静作用。Jiang 等^[15]研究表明,右美托咪定能够激活视交叉上核神经元,促进慢波睡眠。最新研究发现右美托咪定激活星形胶质细胞 α_{2A} 受体抑制其释放补体 C3,既能提高睡眠质量也能发挥改善认知功能障碍的“双重”作用^[16]。此外,右美托咪定还具有抗焦虑、降低应激反应、镇痛、稳定血流动力学等作用,这些作用也可间接改善患者的睡眠质量。未来,可以开展更多的临床试验和动物实验,进一步研究右美托咪定改善睡眠质量的作用机制。

表 2 两组患者术后 7 d PSQI 评分和睡眠质量的比较

组别	例数	术后 7 d PSQI 评分(分)	睡眠障碍[例(%)]	入睡时间(min)	实际睡眠时间(h)	睡眠效率(%)
D 组	47	7.2±2.8 ^a	19(40) ^a	26.9±2.3 ^a	7.4±0.2 ^a	82.5±1.2 ^a
C 组	46	8.5±3.3	29(60)	41.3±3.3	6.1±0.2	74.8±1.8

注:与 C 组比较,^aP<0.05。

表 3 两组患者术后并发症的比较[例(%)]

组别	例数	中重度疼痛	恶心呕吐	腹胀	低血压	心动过缓
D 组	47	13(28)	12(26)	8(17)	3(6)	2(4)
C 组	46	18(39)	16(35)	6(13)	1(2)	0(0)

右美托咪定具有镇痛作用^[17],其镇痛机制也涵盖了多个方面,包括抑制中枢神经系统、抗炎镇痛、调节疼痛信号传递和调控伤害性递质的释放等^[18]。这些机制相互协同,使右美托咪定在围术期疼痛管理中发挥着重要作用。本研究结果使用舒芬太尼复合右美托咪定患者术后第 7 天中重度疼痛发生率(28%)与单独使用舒芬太尼患者的发生率(39%)差异无统计学意义,这可能与本研究于术后第 7 天去评估患者疼痛有关。因此,为了更深入地理解右美托咪定在术后疼痛管理中的作用,未来的研究可以在术后多个时点进行疼痛评估,并探讨患者的疼痛轨迹变化。

右美托咪定还可以作用于心血管调节中枢,降低交感神经的紧张度,增强迷走神经冲动,从而导致血管舒张,持续输注会引起低血压^[8]。因此,在使用右美托咪定时,需要密切关注患者的血压和心率变化,并根据具体情况调整用药剂量和速度。在本研究中,使用舒芬太尼复合右美托咪定的患者和单独使用舒芬太尼的患者在术后低血压、心动过缓的发生率上无明显差异,这可能与研究样本量、患者基础状况等多种因素有关,但仍需警惕个别患者可能出现的低血压、心动过缓风险。

然而,本研究也存在一定的局限性。首先,本研究只纳入术前无睡眠障碍的胃肠恶性肿瘤患者,研究结果可能无法直接推广到其他类型的患者,未来可以探讨右美托咪定对术前已存在睡眠障碍患者的影响,以加速患者围术期的康复,提高患者满意度。其次,考虑到研究的安全性,本研究排除了心动过缓的患者。此外,本研究为随机病例对照研究,未来可以进一步扩大样本量,开展真实世界研究,更全面地评估右美托咪定自控镇痛对术后睡眠质量的影响。

综上所述,舒芬太尼复合右美托咪定可以改善胃肠恶性肿瘤患者术后睡眠质量,缩短入睡时间、延长实际睡眠时间、提高睡眠效率,降低术后睡眠障碍的发生率,对于促进患者康复和提高生活质量具有重要意义。在临床实践中,应积极并合理应用右美托咪定,为患者提供更全面、更优质的术后管理方案。

参 考 文 献

- [1] Svensson T, Saito E, Svensson AK, et al. Association of sleep duration with all- and major-cause mortality among adults in Japan, China, Singapore, and Korea. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9): e2122837.
- [2] Li Y, Sahakian BJ, Kang J, et al. The brain structure and genetic mechanisms underlying the nonlinear association between sleep duration, cognition and mental health. *Nat Aging*, 2022, 2(5): 425-437.
- [3] Ai S, Ye S, Li G, et al. Association of disrupted delta wave activity during sleep with long-term cardiovascular disease and mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(17): 1671-1684.
- [4] Sang D, Lin K, Yang Y, et al. Prolonged sleep deprivation induces a cytokine-storm-like syndrome in mammals. *Cell*, 2023, 186(25): 5500-5516.
- [5] Moon SY, Jerng UM, Kwon OJ, et al. Comparative effectiveness of cheonwangbosimdan (tian wang bu xin dan) versus cognitive-behavioral therapy for insomnia in cancer patients: a randomized, controlled, open-label, parallel-group, pilot trial. *Integr Cancer Ther*, 2020, 19: 1534735420935643.
- [6] De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 2022, 400(10347): 170-184.
- [7] Oxlund J, Toft P, Sörberg M, et al. Dexmedetomidine and sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: study protocol for a randomised placebo-controlled trial. *BMJ Open*, 2022, 12(3): e050282.
- [8] 吴新民, 薛张纲, 马虹, 等. 右美托咪定临床应用专家共识(2018). *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(8): 820-823.
- [9] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2023 版). *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 560-584.
- [10] Zhang Y, Cui F, Ma JH, et al. Mini-dose esketamine-dexmedetomidine combination to supplement analgesia for patients after scoliosis correction surgery: a double-blind randomised trial. *Br J Anaesth*, 2023, 131(2): 385-396.
- [11] 谷梓毓, 刘雨, 丁怡彤, 等. 右美托咪定用于患者自控式睡眠调节对胃肠肿瘤患者术后睡眠障碍的疗效. *中华麻醉学杂志*, 2024, 44(5): 609-614.
- [12] Yin J, Gong R, Zhang M, et al. Associations between sleep disturbance, inflammatory markers and depressive symptoms: mediation analyses in a large NHANES community sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 126: 110786.
- [13] Wang K, Wu M, Xu J, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2019, 123(6): 777-794.
- [14] Lu TL, Lu TJ, Wu SN. Effectiveness in block by dexmedetomidine of hyperpolarization-activated cation current, independent of its agonistic effect on α_2 -adrenergic receptors. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23).
- [15] Jiang-Xie LF, Yin L, Zhao S, et al. A common neuroendocrine substrate for diverse general anesthetics and sleep. *Neuron*, 2019, 102(5): 1053-1065.
- [16] Zhai Q, Zhang Y, Ye M, et al. Reducing complement activation during sleep deprivation yields cognitive improvement by dexmedetomidine. *Br J Anaesth*, 2023, 131(3): 542-555.
- [17] Kaye AD, Chernobylsky DJ, Thakur P, et al. Dexmedetomidine in enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols for postoperative pain. *Curr Pain Headache Rep*, 2020, 24(5): 21.
- [18] Yuki K. The immunomodulatory mechanism of dexmedetomidine. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107709.

(收稿日期:2024-04-18)