

观察羟考酮联合瑞芬太尼对宫颈癌患者 苏醒期镇痛、镇静情况的影响

卢春娇

(无锡市妇幼保健院麻醉科, 江苏 无锡 214000)

摘要: 探讨羟考酮联合瑞芬太尼应用于宫颈癌术后苏醒期的镇痛效果。将 92 例宫颈癌患者均分为联合组与对照组各 46 例。对照组术前预用瑞芬太尼镇痛, 联合组在对照组基础上联合给予羟考酮。临床结果显示拔管后 5 min (T1) 时, 两组心率 (HR)、平均动脉压 (MAP) 水平均较拔管即刻 (T0) 时有显著提升, 且联合组明显低于对照组同一时间 (均 $P < 0.05$); 拔管后 15 min (T2)、拔管后 30 min (T3) 时, 联合组 HR、MAP 水平与 T0 时比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 但均明显低于对照组同一时间 (均 $P < 0.05$)。T1、T2、T3 时, 两组呼吸频率 (RR)、血氧饱和度 (SpO₂) 水平均较 T0 时显著提升 (均 $P < 0.05$)。T3 时, 联合组疼痛程度 [视觉模拟法疼痛评分 (VAS)] 明显低于对照组, 镇静程度 (Ramsay 镇静评分) 2~3 分率明显高于对照组 (均 $P > 0.05$)。结果表明术前应用羟考酮注射液联合瑞芬太尼能维持宫颈癌腹腔镜术后患者血流动力学平稳, 安全且有效地达到苏醒期镇痛与镇静效果, 有利于改善其麻醉体验。

关键词: 羟考酮; 瑞芬太尼; 宫颈癌; 腹腔镜术后; 苏醒期镇痛

中图分类号: R737.33 文献标识码: A

Effects of oxycodone combined with remifentanyl at the end of surgery on analgesia and sedation of patients with cervical cancer during recovery period

LU Chunjiao

(Department of Anesthesiology, Wuxi Maternal and Child Health Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu, China)

Abstract: To investigate the analgesic effects of oxycodone combined with remifentanyl in the recovery period after cervical cancer surgery. 92 patients with cervical cancer were divided into combined group and control group, with 46 cases in each group. Control group was pre-administered with remifentanyl analgesia before the end of surgery, and combined group was combined with oxycodone on this basis. The results showed that At t1, the levels of HR and MAP in the two groups were significantly higher than those at T0, and the levels in combined group were significantly lower than those in control group at the same time ($P < 0.05$). At T2 and T3, there were no statistically significant differences in the levels of HR and MAP in combined group compared with those at T0 (all $P > 0.05$), but the levels were significantly lower than those in control group at the same time (all $P < 0.05$). At T1, T2 and T3, the levels of RR and SpO₂ in the two groups were significantly higher than those at T0 (all $P < 0.05$), but there were no significant differences between the two groups at the same time (all $P > 0.05$). At T3, the VAS score in combined group was significantly lower than that in control group, and the Ramsay score of 2 to 3 points was significantly higher than that in control group (all $P > 0.05$). So Pre-administration of oxycodone injection combined with remifentanyl before the end of surgery can maintain the hemodynamic stabilization of patients with cervical cancer after laparoscopic surgery, and it can safely and effectively achieve analgesic and sedative effects during recovery period, and it is beneficial to improve the anesthesia experience.

Key words: oxycodone; remifentanyl; cervical cancer; after laparoscopic surgery; analgesia during recovery period

宫颈癌属于女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,目前早期癌前病变筛查已将其发病率控制在较低水平^[1],但由于我国部分地区经济水平、文化思想及医疗条件尚较为落后,宫颈癌防治效果仍不容乐观^[2]。早期宫颈癌仍以外科手术为主要治疗策略,其中尤以广泛性子官切除术联合盆腔淋巴结清扫为主要步骤的腹腔镜下宫颈癌根治术应用最为广泛^[3],相较于开腹术式具备简化手术、减少创伤、杜绝术后并发症与癌症复发等优势,为多数医患所青睐^[4]。但术后苏醒期躁动与疼痛仍是宫颈癌腹腔镜手术患者需要面对的问题,如不能给予恰当的药物干预措施,将破坏患者治疗与麻醉体验,延长住院时间,并对其短期生活质量造成极大负面影响^[5]。瑞芬太尼作为典型的阿片类药物,已充分证实能有效控制慢性疼痛与气管插管应激反应^[6],但对于咳嗽或运动相关急性疼痛仍需增加药物剂量维持疗效,也因此常出现过度镇静或呼吸抑制等不良反应。而自羟考酮上市以来,已在急慢性疼痛控制中获得推广,相较于传统阿片类药物副作用更少^[7],本文将羟考酮联合瑞芬太尼应用于腹腔镜宫颈癌根治术苏醒期镇痛,取得一定成果,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 4 月至 2019 年 3 月期间,于本院行腹腔镜宫颈癌根治术的 92 例患者为受试对象,将其分为联合组与对照组各 46 例。纳入标准:①阴道镜活检结果符合宫颈癌相关诊断标准且具备腹腔镜手术治疗指征^[8];②年龄在 18~75 岁区间内;③美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为 I 级或 II 级^[9];④分组经医院伦理委员会批准,患者自愿签署知情同意书。排除标准:①长期应用阿片类药物或对研究内药物有过敏反应;②合并晚期弥漫性腹膜炎、腹腔广泛粘连或不能耐受气腹等腹腔镜手术禁忌症;③伴有心、肺、肝、肾等脏器功能障碍或过度肥胖等麻醉禁忌症;④其他部位存在恶性肿瘤或尚有生育需求。其中联合组年龄为 35~72 岁,平均(47.3±8.6)岁;平均体质质量指数(Body Mass Index, BMI)为(23.2±2.7) kg/m²;临床分期 I B1 期 21 例, I B2 期 9 例, II A 期 2 例, II B 期 14 例;已绝经 17 例,新辅助化疗 28 例;ASA 分级 I 级 30 例, II 级 16 例。对照组年龄为 34~70 岁,平均(46.9±8.5)岁;平均 BMI 为(23.5±

2.6) kg/m²;临床分期 I B1 期 16 例, I B2 期 6 例, II A 期 5 例, II B 期 19 例;已绝经 15 例,新辅助化疗 29 例;ASA 分级 I 级 32 例, II 级 14 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有患者术中均采取常规全麻,麻醉诱导给予舒芬太尼 3 μg/kg、丙泊酚 2 mg/kg、咪达唑仑 0.05 mg/kg、阿曲库铵 2 mg/kg,麻醉维持给予瑞芬太尼 8~10 μg/(kg·h)、丙泊酚 6~8 mg/(kg·h)进行靶控输注,间断性注射阿曲库铵 0.1~0.2 mg/kg,术毕前 15 min 停用阿曲库铵与丙泊酚,给予昂丹司琼 8mg 预防呕吐,瑞芬太尼持续输注至术毕;联合组在上述基础上,于术毕前 15 min 时静脉予以盐酸羟考酮注射液(生产企业:萌蒂中国制药有限公司,规格 10 mg/mL,国药准字 J20180002)0.1 mg/kg,对照组推注等体积生理盐水;两组术后均实施病人自控静脉镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA),药物配方为舒芬太尼 100 μg、氟比洛芬酯 200 mg 稀释于 100 mL 生理盐水,持续输注速度 2 mL/h,单次泵注 0.5 mL,锁定最大剂量为 4 mL/h。

1.3 观察指标

于拔管即刻(T0)、拔管后 5 min(T1)、拔管后 15 min(T2)、拔管后 30 min(T3)时,读取相关仪器所示血流动力学指标[心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)]、呼吸功能指标[呼吸频率(respiratory rate, RR)、血氧饱和度(blood oxygen saturation, SpO₂)]。于 T3 时采用视觉模拟法疼痛评分(Visual Analogue Scale, VAS)评价患者疼痛程度^[10],从标有 0~10 自然数的标尺中选择最符合当前疼痛程度的数字,0 为完全不痛,10 为最痛,分数越高可说明疼痛程度越大;采用 Ramsay 镇静评分评价患者镇静程度^[11]:1 分:烦躁不安;2 分:清醒且安静合作;3 分:嗜睡但对指令反应敏捷;4 分:浅睡眠状态但可迅速唤醒;5 分:入睡状态且对呼叫反应迟钝;6 分:深睡眠状态且对呼叫无反应,以 2~3 分为镇静适度。观察患者自主呼吸时间、呼之睁眼时间、呼之握拳时间、送返病房时间等苏醒期基本指标,并记录其术后 6 h 内 PCIA 泵注剂量及药物不良反应发生情况,将其纳入统计。

1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 20.0 处理所得数据,计数资料与等级资料以例数、百分率(%)描述,计数资料组间比较采用 Pearson 卡方检验,等级资料组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验;计量资料以均

数±标准差描述,组间同一时间比较采用独立样本 t 检验,整体比较采用重复测量设计方差分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血流动力学指标比较

T1 时,两组 HR、MAP 水平均较 T0 时有显著提升,且联合组明显低于对照组同一时间(均 $P < 0.05$);T2、T3 时,联合组 HR、MAP 水平与 T0 时比较差异均无统计学意义,但均明显低于同一时间对照组(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者围苏醒期 HR、MAP 水平比较

指标	T0	T1	T2	T3
HR(bpm)				
联合组	78.9±7.4	82.3±7.6 ^{ab}	79.2±7.7 ^b	77.1±6.9 ^b
对照组	77.2±8.1	85.8±7.9 ^a	83.6±8.3 ^a	80.6±8.5 ^a
MAP(mmHg)				
联合组	97.2±10.2	102.1±10.6 ^{ab}	99.6±9.8 ^b	95.9±9.5 ^b
对照组	98.0±9.7	108.2±11.0 ^a	104.7±10.5 ^a	100.2±9.9 ^a

与本组 T0 时比较,^a $P < 0.05$,与对照组比较,^b $P < 0.05$ ($n = 46$)

表 3 两组患者 T3 时 VAS、Ramsay 评分比较

(例,%)

组别	VAS			Ramsay 评分		
	0~2 分	3~4 分	5~6 分	1 分	2~3 分	4~6 分
联合组	9(19.6)	25(54.3)	12(26.1)	10(21.7)	28(60.9)	8(17.4)
对照组	4(8.7)	19(41.3)	23(50.0)	26(56.5)	17(37.0)	3(6.5)

($n = 46$)

表 4 两组患者苏醒期基本指标比较 (min)

组别	自主呼吸时间	呼之睁眼时间	呼之握拳时间	送返病房时间
联合组	6.5±0.9	9.1±1.5	10.7±1.8	20.4±4.3
对照组	6.8±1.0	9.4±1.3	11.1±2.0	21.0±5.2
t	1.512	1.025	1.008	0.603
P	0.134	0.308	0.316	0.548

($n = 46$)

2.5 PCIA 泵注剂量比较

术后 6 h 内,联合组 PCIA 泵注剂量为(18.2±4.0) mL,明显少于对照组(20.1±4.3) mL($t = 2.194, P = 0.031$)。

2.6 药物不良反应发生情况比较

术后 6 h 内,两组患者各项药物不良反应发生率比较差异均无显著性,见表 5。

2.2 呼吸功能指标比较

T1、T2、T3 时,两组 RR、SpO₂ 水平均较 T0 时有显著提升(均 $P < 0.05$),但组间同一时间比较差异均无统计学意义,见表 2。

表 2 两组患者围苏醒期 RR、SpO₂ 水平比较

指标	T0	T1	T2	T3
RR(bpm)				
联合组	14.8±2.6	15.6±2.4 ^a	17.0±2.1 ^a	17.5±2.0 ^a
对照组	14.2±2.8	16.3±2.0 ^a	17.4±1.9 ^a	17.6±1.5 ^a
SpO ₂ (%)				
联合组	97.5±1.3	98.7±1.1 ^a	99.0±0.8 ^a	99.4±0.5 ^a
对照组	97.7±1.3	99.0±0.9 ^a	99.2±0.7 ^a	99.5±0.5 ^a

与本组 T0 时比较,^a $P < 0.05$ ($n = 46$)

2.3 疼痛程度、镇静程度比较

T3 时,联合组 VAS 评分明显低于对照组($Z = 2.464, P = 0.014$);联合组 Ramsay 评分 2~3 分率明显高于对照组($\chi^2 = 5.263, P = 0.022$),见表 3。

2.4 苏醒期基本指标比较

两组自主呼吸时间、呼之睁眼时间、呼之握拳时间、送返病房时间比较差异均无显著性,见表 4。

表 5 两组患者药物不良反应发生率比较 (例,%)

组别	躁动	呼吸抑制	恶心/呕吐	皮肤瘙痒	头晕/嗜睡
联合组	6(13.0)	0(0.0)	3(6.5)	2(4.3)	4(8.7)
对照组	4(8.7)	3(6.5)	1(2.2)	3(6.5)	7(15.2)
χ^2 值	0.449	1.378	0.261	0.000	0.929
P 值	0.503	0.240	0.609	1.000	0.335

($n = 46$)

3 讨 论

据相关文献报道,瑞芬太尼具有高度亲脂性,且在肝内生物转化率较高,不易发生药物滞留,临床用药有一定短效性优势,但如何控制麻醉深度仍对麻醉师临床经验要求较高^[12],麻醉科用药仍需对呼吸抑制等不良事件的防范加以重视。本文结果

显示,两组拔管后 HR、MAP 均表现为先升高后下降趋势,且联合组变化幅度较小,而 RR、SpO₂ 水平则呈现逐渐上升趋势,组间差异较小,也发现两组躁动、呼吸抑制发生率较为接近,这表明瑞芬太尼联合以羟考酮注射液可明显提高宫颈癌腹腔镜术后血流动力学指标控制效果,减少应激反应对中枢神经的刺激,仍可一定程度避免躁动,稳定苏醒期患者可能存在的血流动力学波动体征,确保其能顺利苏醒,尽快送返病房;但加用羟考酮并不增加呼吸抑制风险,可保证患者呼吸功能体征恢复效果,证实为安全性较高的苏醒期镇痛用药方案。有学者指出,羟考酮所引起的不良反应主要表现在胃肠道,产检恶心、呕吐、胃排空不全、腹胀与便秘,因此需预防性给予止吐剂,与等效吗啡相比,较少有致幻、心血管抑制与组胺释放等副作用^[13],可为临床提供安全可行的麻醉或镇痛方案。

羟考酮作为阿片类生物碱蒂巴因的半合成衍生物,是目前临床应用的唯一双阿片受体(κ 、 μ 阿片受体)激动剂。可对中枢与外周神经产生强有效的镇痛作用,目前已在癌痛、内脏痛等急慢性疼痛管理方面获得临床广泛认同^[14]。相关研究表明, κ 受体激动还能对心脏产生延迟保护作用,维持其钙离子通道的生理功能稳定,从而降低心肌耗氧量^[15],因此羟考酮可满足维持患者生命体征稳定的临床需求。本文中 T3 时联合组疼痛程度显著较对照组更轻,而镇静程度则显著较对照组更为适度,且加用羟考酮并未对患者苏醒的基本指标产生影响,提示瑞芬太尼联合以羟考酮能显著缓解宫颈癌患者术后苏醒期疼痛,在试验剂量下能够保持较为适宜的镇静程度,可有助于确保患者围苏醒期生理机能恢复,初步猜测可能由于羟考酮药代动力较为理想,血药峰值容易达到且血浆清除率较高,镇痛持续时间较长,且不易因药物在体内积蓄而产生不良后果,可为患者术后康复提供良好契机。李敬平等^[16]认为,由于与 κ 受体亲和力显著强于 μ 受体,羟考酮对中枢神经与内脏平滑肌产生的镇痛作用相对较强,其等效剂量为芬太尼的 3/4,同时也将 μ 受体相关的呼吸中枢抑制作用降至最低。

综上所述,羟考酮联合瑞芬太尼应用于腹腔镜宫颈癌根治术后苏醒期可取得突出镇痛与镇静效果,患者血流动力学指标稳定,且并未引起显著呼吸抑制或影响苏醒质量,还能明显减少术后镇痛药物用量,药物方案安全性良好,对提高患者麻醉体

验有积极意义。

参考文献:

- [1] 沈铿. 2016 年美国妇产科医师学会推荐的宫颈癌筛查及预防指南的解读[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(6): 401-5.
- [2] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41-5.
- [3] 陈春林, 郎景和. 中国专家“关于宫颈癌腹腔镜手术相关问题”的几点意见[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(2): 188-93.
- [4] 贺红英, 阳志军, 曾定元, 等. 腹腔镜与开腹手术治疗早期宫颈癌的疗效比较[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(6): 458-66.
- [5] 郁文. 丙泊酚注射液与地佐辛注射液对全麻下手术患者术后苏醒期躁动及术后镇痛的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(19): 53-5.
- [6] ANDERSON B. The use of remifentanyl as the primary agent for analgesia in parturients[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2017, 29(4): 495-517.
- [7] RUAN X, MANCUSO KF, KAYE AD. Revisiting oxycodone analgesia, : a review and hypothesis[J]. Anesthesiol Clin, 2017, 35(2): e163-74.
- [8] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 41-50.
- [9] KUZA CM, HATZAKIS G, NAHMIAS JT. The assignment of american society of anesthesiologists physical status classification for adult polytrauma patients[J]. Anesth Analg, 2017, 125(6): 1960-6.
- [10] 徐城, 杨晓秋, 刘丹彦, 等. 常用的疼痛评估方法在临床疼痛评估中的作用[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(3): 210-2.
- [11] NAMIGAR T, SERAP K, ESRA AT, et al. The correlation among the Ramsey sedation scale, Richmond agitation sedation scale and Riker sedation agitation scale during midazolam-remifentanyl sedation[J]. Rev Bras Anesthesiol (English Edition), 2017, 67(4): 347-54.
- [12] 刘春宏, 尹利群, 刘夏曦, 等. 复合丙泊酚时瑞芬太尼抑制妇科腹腔镜手术患者气腹反应的半数有效血浆靶浓度[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(1): 28-30.
- [13] 陈思现, 李汶珊. 盐酸羟考酮缓释片与硫酸吗啡缓释片治疗阿片未耐受患者中、重度癌痛的效果比较[J]. 广东医学, 2016, 37(s1): 206-8.
- [14] 李洪波, 李晶晶. 盐酸羟考酮缓释片联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤溶骨性转移疼痛的疗效观察[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(3): 303-6.
- [15] 冷玉芳, 叶元梅. 羟考酮与吗啡对大鼠心肌缺血再灌注损伤影响的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(9): 1142-4.
- [16] 李敬平, 魏海婷, 杨坤淘. 不同剂量羟考酮对妇科腹腔镜术后疼痛及应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(8): 765-8.

(本文编辑: 蒋湘莲)