

· 临床研究 ·

术中应用右美托咪定对乳腺癌术后慢性疼痛发生率的影响

孔敏 周煦燕 姜黎珊 俞丹红 李璜 沈徐 姚明

[摘要] **目的** 观察术中应用右美托咪定对乳腺癌术后慢性疼痛发生率的影响。**方法** 选择美国麻醉医师协会(ASA) I或II级全麻下乳腺癌改良根治手术患者160例,随机分为全麻+右美托咪定组(D组)和单纯全麻组(N组)。记录患两组患者术前1 d、麻醉苏醒后即刻、术后24 h、48 h机械痛阈值;采用视觉模拟评分法(VAS)评估患者术前1 d、麻醉苏醒后即刻、术后24 h、术后48 h、术后3个月疼痛评分,并统计两组慢性疼痛发生率以及术后芬太尼使用量。**结果** N组患者在苏醒即刻、术后24 h及术后48 h痛阈较术前明显降低(q 分别=83.31、14.61、9.45, P 均 <0.05),D组苏醒即刻痛阈、术后24 h痛阈值和术后48 h痛阈与N组相同时间点比较,疼痛阈值均明显增高(t 分别=28.68、4.15、2.76, P 均 <0.05)。D组在苏醒即刻及术后24 h VAS评分明显低于N组(t 分别=15.78、3.42, P 均 <0.05),D组术后经静脉患者自控镇痛(PCIA)的按压次数及芬太尼使用量比N组明显减少,术后3个月的慢性疼痛发生率比N组明显降低,差异均有统计学意义(t 分别=9.52、3.42, $\chi^2=7.33$, P 均 <0.05)。**结论** 术中应用右美托咪定能有效提高术中应用瑞芬太尼乳腺癌患者术后痛阈及降低VAS评分,减少术后阿片类药物的应用,降低慢性疼痛的发生率。

[关键词] 慢性疼痛; 乳腺癌; 右美托咪定

Effect of dexmedetomidine applied in intraoperation on the incidence of postoperative chronic pain for patients with mammary cancer KONG Min, ZHOU Xuyan, JIANG Lishan, et al. Department of Anesthesiology, The First Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of dexmedetomidine applied in intraoperation on the incidence of postoperative chronic pain for patient with mammary cancer. **Methods** One hundred and sixty patients who underwent radical mastectomy under general anesthesia were randomized into the group N (general anesthesia) and group D (general anesthesia combined with dexmedetomidine). Mechanical pain thresholds and visual analogue scale (VAS) were evaluated at the following points: one day before operation, immediately after anesthesia recovery, 24 hours and 48 hours after surgery. The incidence of chronic pain in postoperative and usage of fentanyl were recorded. **Results** The mechanical pain thresholds of group N at immediately after anesthesia recovery, 24 hours and 48 hours after surgery were significantly decreased when compared to the point of one day before operation ($q=83.31, 14.61, 9.45, P<0.05$). The mechanical pain thresholds of group D at immediately after anesthesia recovery, 24 hours and 48 hours after surgery were significantly higher than those of group N ($t=28.68, 4.15, 2.76, P<0.05$). The VAS scores of group D at immediately after anesthesia recovery, 24 hours after surgery were significantly lower than those of the group N ($t=15.78, 3.42, P<0.05$). The pressing number after PCIA of group D was significantly less than that of group N as well as the fentanyl usage and the incidence of chronic pain at 3 months after surgery ($t=9.52, 3.42, \chi^2=7.33, P<0.05$). **Conclusion** Intraoperative administration of dexmedetomidine can effectively increase

the pain thresholds and decrease the VAS score in radical mastectomy patients who undergo general anesthesia with remifentanyl. It can also reduce fentanyl application and the incidence of chronic pain.

[Key words] chronic pain; mammary cancer; dexmedetomidine

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.03.008

基金项目:浙江省嘉兴市科技工作专项计划(2014AY21024)

作者单位:314000 浙江嘉兴,嘉兴市第一医院麻醉科
通信作者:周煦燕, Email: zxy43529@163.com

如何防治术后急性疼痛转变为慢性疼痛仍然是术中及术后疼痛管理的一个重要问题。虽然近年来各种镇痛药物不断被研发并应用于临床,多模式多机制镇痛方法都在不断改进,但乳腺癌改良根治手术后一年内慢性疼痛的发生率仍高达30%~55%。目前其具体的发生机制不清,治疗效果也不理想,术后慢性疼痛诱发的应激与负性情绪对患者造成的严重的身心伤害^[1],所以改善慢性疼痛的治疗现状,对于乳腺癌患者手术后生活质量的提升具有重要意义。本次研究观察术中应用右美托咪定对乳腺癌术后慢性疼痛发生率的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年6月至2016年11月嘉兴市第一医院择期在全麻下行乳腺癌改良根治手术患者148例,其中男性87例、女性61例,年龄18~60岁,平均年龄(56.87±16.92)岁,美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists, ASA)分级I~II级。排除标准为:术前肝、胰、肾功能异常者;体重指数>28 kg/m²的肥胖患者;合并糖尿病、甲亢等代谢性疾病者;有严重的心脑血管病及吸毒史者;近期有接受过全身麻醉者;恶性肿瘤术后已明确诊断复发或转移者,研究期间无法取得联系不能完成病历资料的患者。本研究经医院伦理委员会批准,病人或家属签署知情同意书。随机分为两组:全麻+右美托咪定组(D组)、单纯全麻组(N组)。两组患者性别、年龄、体重指数和ASA分级等一般资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄/岁	体重指数 /kg/m ²	ASA 分级 (I/II)
D组	71	45/26	59.11 ± 17.94	24.19 ± 3.47	28/63
N组	77	42/35	55.87 ± 16.12	24.37 ± 3.12	22/64

1.2 方法 所有患者术前禁食8 h,禁饮2 h,入室后开放静脉,常规监测血氧饱和度、心电图、脉搏、脑电双频指数(bispectral index, BIS)及有创动脉压,给予静脉注射丙泊酚2 mg/kg,瑞芬太尼1.5 μg/kg,罗库溴铵0.6 mg/kg麻醉诱导。罗库溴铵注射1.5 min后行气管插管,连接麻醉机行机械通气(FiO₂ 0.5),维持呼气末二氧化碳(end tidal carbon dioxide, ET-CO₂) 35~45 mmHg,瑞芬太尼0.25 μg·kg⁻¹·min⁻¹持续泵注,根据BIS值与血流动力学参数调节七氟烷

吸入浓度,当BIS值>60、心率上升>15%或有创平均动脉压较诱导前升高>20%以每次调节幅度为0.5%来提高七氟烷吸入浓度;当有创平均动脉压<70 mmHg或BIS值<30时降低七氟烷吸入浓度;当出现持续低血压,降低七氟烷浓度或BIS值>60时仍无法纠正,则给予去氧肾上腺素维持循环稳定。根据肌松监测追加罗库溴铵维持肌松。术中静脉应用乳酸钠林格氏液和羟乙基淀粉130/0.4注射液补充血容量,血红蛋白<80 g/L时输注悬浮红细胞。D组在全麻诱导前15 min静脉泵注右美托咪定1 μg/kg,全麻诱导开始时改为0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹维持,其余D组麻醉诱导药物用量及方法和术中麻醉维持调整与N组相同。手术结束时停用瑞芬太尼与七氟烷,术后常规使用电子泵行芬太尼经静脉患者自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)(10 μg/ml, 100 ml),待患者清醒后拔除气管导管送返病房。

1.3 观察指标 采用电刺激仪(由日本光电公司生产)在手术切口旁3 cm测定记录患者术前1 d、麻醉苏醒后即刻、术后24 h、48 h机械痛敏程度;采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分方法评估患者术前1 d、麻醉苏醒后即刻、术后24 h、术后48 h、术后3个月疼痛程度与慢性疼痛发生率。根据患者自行按压的PCIA次数,计算术后芬太尼需要量。

1.4 统计学方法 采用SPSS 13.0软件进行数据分析。正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多样本均数间两两比较采用 q 检验,组间比较采用单因素方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术前后的电刺激痛阈测定结果见表2

表2 两组手术前后的电刺激痛阈测定结果

组别	术前1 d	苏醒即刻	术后24 h	术后48 h
D组	2.04 ± 0.31	1.79 ± 0.34* [#]	1.97 ± 0.46 [#]	2.01 ± 0.72 [#]
N组	2.07 ± 0.16	1.45 ± 0.17*	1.71 ± 0.13*	1.85 ± 0.11*

注: *:与术前1 d比较, $P < 0.05$; #:与N组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见, D组患者苏醒即刻痛阈较术前低($q=3.15, P < 0.05$),但术后24 h和48 h较术前比较,差异无统计学意义(q 分别=0.88、0.38, P 均>0.05)。同时, N组苏醒即刻、术后24 h和术后48 h痛阈较术前明显降低,差异有统计学意义(q 分别=

83.31、14.61、9.45, P 均 <0.05)。D组术前当天痛阈与N组比较,差异无统计学意义($t=0.52$, $P>0.05$); D组苏醒即刻痛阈、术后24 h痛阈和术后48 h痛阈与N组相同时间点比较,疼痛阈值均明显增高,

表3 两组术后VAS评分、PCIA按压次数、芬太尼用量及术后3个月疼痛发生率比较

组别	VAS评分/分			PCIA 按压次数/次	芬太尼用量/mg	术后3个月疼痛发生率/例(%)
	苏醒即刻	术后24 h	术后48 h			
D组	1.09 ± 0.79*	1.98 ± 0.95*	0.67 ± 0.71	6.87 ± 2.63*	0.55 ± 0.39*	10(14.30)*
N组	3.30 ± 0.67	2.40 ± 0.70	0.80 ± 0.64	13.31 ± 5.11	0.76 ± 0.22	26(33.76)

注:*,与N组比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,D组苏醒即刻痛阈和术后24 h痛阈较N组相同时间点比较明显降低(t 分别=15.78、3.42, P 均 <0.05); D组术后48 h痛阈与N组相同时间点比较,差异无统计学意义($t=1.06$, $P>0.05$)。D组PCIA按压次数及芬太尼使用量比N组明显减少,术后3个月的慢性疼痛发生率比N组明显降低,差异均有统计学意义(t 分别=9.52、3.42, $\chi^2=7.33$, P 均 <0.05)。

3 讨论

近年来,被药理和麻醉专家广泛关注的阿片类诱发痛觉过敏现象,可出现在术中应用阿片类药物瑞芬太尼的围手术期^[2-4]。患者使用该类药物一段时间后,有时会出现痛阈下降、疼痛范围扩大甚至出现接触痛的情况,是导致术后急性疼痛发生的重要因素之一。大量文献证明术后急性疼痛可以作为慢性疼痛形成的一个重要的独立危险因素^[5-7]。

右美托咪定是一种新型的 α_2 受体激动剂,主要作用于中枢及外周神经系统,可以产生较强的镇静、抗惊厥、抗焦虑作用,可以抑制术中有害的交感神经刺激作用,同时它还具有一定的镇痛作用。本次研究中通过术中应用右美托咪定,观察对术后患者疼痛VAS评分、机械痛阈及3个月后慢性疼痛发生率等的影响,结果显示:术前两组痛阈及VAS评分无差异($P>0.05$);单纯全麻组患者在苏醒即刻、术后24 h及术后48 h痛阈较术前明显降低($P<0.05$),说明瑞芬太尼为镇痛药的乳腺癌手术患者术后机械痛觉阈值明显下降,发生了痛觉过敏,与Sato等^[8]、Yalcin等^[9]的研究相一致,瑞芬太尼的应用诱发了术后痛觉过敏;全麻+右美托咪定组患者苏醒即刻及术后24 h痛阈虽然较术前都降低,但全麻+右美托咪定组痛阈明显比单纯全麻组高($P<0.05$),提示右美托咪定的应用减少由于瑞芬太尼使

差异有统计学意义(t 分别=28.68、4.15、2.76, P 均 <0.05)。

2.2 两组术后VAS评分、PCIA按压次数、芬太尼用量及术后3个月疼痛发生率指标见表3

用引起的痛域降低,改善了术后急性疼痛的程度;术后48 h时两组痛阈无显著差异($P>0.05$)。患者术前VAS评分均为0,全麻+右美托咪定组在苏醒即刻和术后24 h与单纯全麻组相比评分明显降低($P<0.05$),说明术中应用右美托咪定能够有效改善患者痛觉评分,缓解了急性疼痛程度;术后48 hVAS评分全麻+右美托咪定组与单纯全麻组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后PCIA的按压次数及芬太尼使用量全麻+右美托咪定组比单纯全麻组明显减少($P<0.05$),术中右美托咪定的应用,减少了术后阿片类药物的应用,从侧面反映了右美托咪定抑制了瑞芬太尼的痛觉过敏的发生,降低了急性疼痛的严重程度。全麻+右美托咪定组患者在术后3个月慢性疼痛发生率比单纯全麻组明显降低($P<0.05$),通过控制术后急性疼痛,明显降低了慢性疼痛的发生率。

已有动物实验表明右美托咪定可以有效抑制N-甲基-D-天冬氨酸受体介导的低强度的突触后电位及高强度的突触后电位的作用,进而抑制A和C初级传入纤维的突触传递产生^[10],证明右美托咪定能够通过作用于外周神经产生镇痛作用。并且右美托咪定在脊髓中枢水平能通过作用于突触前膜和突触后膜上的 α_2 受体,抑制肾上腺素的释放,促使细胞超级化,阻止痛信号向大脑中枢传递。此外,在脊髓上水平,右美托咪定还可以作用于蓝斑部位 α_2 受体抑制突触前膜P物质等其他伤害性因子的释放,抑制或阻断脊髓后角伤害性刺激的传递。因此,右美托咪定可以通过外周及中枢多条途径阻断痛信号传导通路,阻断阿片诱发痛觉过敏形成的诸多机制,从而抑制痛觉过敏,减轻术后急性疼痛程度,进而减少慢性疼痛的产生。

(下转第273页)

参考文献

- 1 Shah N, Lewis M. Shoulder adhesive capsulitis: systematic review of randomised trials using multiple corticosteroid injections[J]. Br J Gen Pract, 2007, 57(541):662-667.
- 2 Hand GC, Athanasou NA, Matthews T, et al. The pathology of frozen shoulder[J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(2):928-932.
- 3 Cofield RH. Current concepts review Rotator cuff disease of the shoulder[J]. J Bone Joint Surg Am, 1985, 67(6):974-979.
- 4 Bunker TA, Anthony AA. The pathology of frozen shoulder: A Dupuytren-like disease[J]. J Bone Joint Surg Br, 1995, 177(5):677-683.
- 5 Hannafin JA, Chiaia TA. Adhesive capsulitis. A treatment approach[J]. Clin Orthop Relat Res, 2000, 372(372): 95-109.
- 6 Rodeo SA, Hannafin JA, Tom J, et al. Immunolocalization of cytokines and their receptors in adhesive capsulitis of the shoulder[J]. J Orthop Res, 1997, 15(3):427-436.
- 7 Ko JY, Wang FS. Rotator cuff lesions with shoulder stiffness: updated pathomechanisms and management[J]. Chang Gung Med J, 2011, 34(4): 331-339.
- 8 Bunker TD, Reilly J, Baird KS, et al. Expression of growth factors, cytokines and matrix metalloproteinases in frozen shoulder[J]. Bone Joint Surg, 2000, 82(5):768-773.
- 9 Shaffer B, Tibone JE, Kerlan RK. Frozen shoulder. A long-term follow-up[J]. Bone Joint Surg, 1992, 74(5): 738-746.
- 10 Canale ST, Beaty JH. 坎贝尔骨科手术学[M]. 北京:人民军医出版社, 2013. 2324-2331.
- 11 陈疾忤, 陈世益, 翟伟韬, 等. 关节镜下粘连松解术治疗原发性冻结肩[J]. 中国运动医学杂志, 2009, 28(1): 7-10.
- 12 朱绍阳, 刘宁, 梁振雷. 肩袖损伤的机制及关节镜手术治疗肩袖损伤的研究进展[J]. 中医临床研究, 2017, 9(6):96-98.

(收稿日期 2018-02-01)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第269页)

综上所述,术中应用高选择性 α_2 受体激动剂右美托咪定可以有效提高术中应用瑞芬太尼乳腺癌患者术后的疼痛阈值及降低VAS评分,减少术后PCIA中芬太尼的用量,降低了乳腺癌患者术后慢性疼痛的发生率。

参考文献

- 1 刘延锦,蔡立柏,徐秋露,等.慢性疼痛患者恐动症的研究进展[J].中华护理杂志,2017,52(2):234-239.
- 2 Song YK, Lee C, Seo DH, et al. Interaction between postoperative shivering and hyperalgesia caused by high-dose remifentanyl[J]. Korean J Anesthesiol, 2014, 66(1): 44-51.
- 3 王小慧,王俊.阿片类药物诱导痛觉过敏的研究进展[J].实用药物与临床,2011,14(5): 419-423.
- 4 Lee HJ, Yeomans DC. Opioid induced hyperalgesia in anesthetic settings[J]. Korean J Anesthesiol, 2014, 67(5): 299-304.
- 5 Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation[J]. Anesthesiol Clin North America, 2005, 23(1):185-202.
- 6 Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain [J]. Lancet, 2011, 377(9784):2215-2225.
- 7 White PF, Raeder J, Kehlet H. Ketorolac: its role as part of a multimodal analgesic regimen[J]. Anesth Analg, 2012, 114(2):250-254.
- 8 Sato H, Droney J, Ross J, et al. Gender, variation in opioid receptor genes and sensitivity to experimental pain[J]. Mol Pain, 2013, 9(20):20-24.
- 9 Yalcin N, Uzun ST, Reisli R, et al. A comparison of ketamine and paracetamol for preventing remifentanyl induced hyperalgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy[J]. Int J Med Sci, 2012, 9(5):327-333.
- 10 Mohamed SA, Abdel-Ghaffar HS. Effect of the addition of clonidine to locally administered bupivacaine on acute and chronic postmastectomy pain[J]. J Clin Anesth, 2013, 25(1):20-27.

(收稿日期 2017-12-06)

(本文编辑 蔡华波)