

羟考酮不同背景输注对肝癌切除术后镇痛的临床观察

王 青, 曹 林, 周 斌

【摘要】 目的 比较盐酸羟考酮注射液以三种背景输注方式对肝癌切除术患者术后镇痛的临床效果和不良反应。

方法 将 2018 年 10 月至 2019 年 5 月在东部战区总医院(原八一医院)肿瘤外科接受肝癌切除术的 60 例患者根据随机单盲抽签法分为 3 组:恒速背景输注组(恒速组)、无背景输注组(无背景组)、递减法背景输注组(递减组),每组 20 例。手术结束前 10 min 每组均给予羟考酮 0.1 mg/kg,电子泵配置均为 1 mg/kg 羟考酮配至 100 mL。恒速组:连续输注速率 2 mL/h,单次按压 2 mL。无背景组:无设置背景输注,单次按压 4 mL。递减组:起始输注速率 2 mL/h,后每 12 小时递减 20%,具体如下:0~12 h 输注速率 2 mL/h,12~24 h 输注速率 1.6 mL/h,24~36 h 输注速率 1.3 mL/h,36~48 h 输注速率 1.0 mL/h;单次按压 2 mL。所有镇痛泵锁定时间 10 min。记录患者术后 2、6、12、24 和 48 h 数字疼痛评分(NRS)、羟考酮输注累积用量、夜间睡眠干扰次数、术后 48 h 镇痛补救情况和不良反应。结果 最终纳入研究每组各 19 例。恒速组和递减组术后 2 h 静态、动态 NRS 疼痛评分均低于无背景组($P<0.05$);恒速组和递减组术后 48 h 动态 NRS 疼痛评分均低于无背景组($P<0.05$)。恒速组在术后 24、48 h 羟考酮累积用量明显高于无背景组和递减组($P<0.05$),无背景组在术后 48 h 羟考酮累积用量低于恒速组和递减组($P<0.05$)。无背景组第 1 天睡眠干扰次数[(3.00±0.57)次]明显高于恒速组和递减组[(2.31±0.48)次和(2.37±0.50)次, $P<0.05$]。不良反应发生率组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 羟考酮可安全有效地用于肝癌患者的术后镇痛,递减法背景输注羟考酮既能保证患者的镇痛效果,还能减少镇痛药物用量,可作为术后镇痛的优先选择。

【关键词】 肝癌切除术;盐酸羟考酮;自控镇痛;递减法

【中图分类号】 R735.7

【文献标志码】 B

【文章编号】 1008-8199(2020)02-0193-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.02.017

0 引 言

肝癌切除术是肝癌患者的常规治疗手段之一,手术时间长、创伤大、应激反应强烈,若没有完善的围手术期疼痛管理,容易造成严重的急性术后疼痛,甚至可能发展为难以控制的慢性疼痛,影响患者的术后恢复和转归^[1-2]。近年来,连续输注不同的阿片类药物已广泛用于各种手术后的患者静脉自控镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)^[1]。但是与阿片类药物有关的不良反应如呼吸抑制、瘙痒和术后恶心呕吐也时有报道。盐酸羟考酮注射液作为一种新型阿片类药物,同时激动 μ 受体和 κ 受体,效力与吗啡相当,对内脏痛和神经病理性疼痛均有较好的镇痛效果^[3]。研究表明传统的恒速背景

输注羟考酮与不良反应(恶心呕吐,呼吸抑制,低血压等)的发生率高相关^[4-6]。肝脏手术患者术后第 2 天对于镇痛药物的需求量明显少于第 1 天^[7],故恒速背景输注可能会增加肝癌患者术后镇痛药物的使用量及相关不良反应的发生率。因此,本研究拟比较羟考酮以三种不同背景输注方式用于肝癌切除术患者术后镇痛的临床效果和不良事件,供临床应用参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 10 月至 2019 年 5 月在东部战区总医院(原八一医院)肿瘤外科接受肝切除手术的肝细胞癌(HCC)患者 60 例。入选标准:年龄 18~70 岁,美国麻醉学会(ASA)Ⅱ或Ⅲ级。排除标准:肝硬化 Child 分级 C 级,心肺功能不全,高血压未控制,糖尿病未控制,血液系统疾病,肾功能不全,术前使用非甾体类抗炎药或阿片类药物的患者,有沟通障碍的患者。剔除标准:术中出血量超过

作者单位:210002 南京,东部战区总医院秦淮医疗区麻醉科

(王 青、曹 林、周 斌)

通信作者:周 斌, E-mail:wenwujun81@163.com

800 mL 者、手术时间 <1 h 或 >6 h 者,术后拔管时间超过 2 h 者、手术后进入重症监护室(ICU)治疗者。根据随机单盲抽签法将手术患者分为 3 组:恒速背景输注组(恒速组)、无背景输注组(无背景组)、递减法背景输注组(递减组),每组各 20 例。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:81YY-MZLL-15-01),患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 在手术前 1 d,收集人口统计学和医学数据,包括受试者的年龄、体重指数(BMI)和疾病史等。手术前 24 h 未给患者镇静、镇痛药物。同时,对所有患者进行有关电子镇痛泵的使用指导。患者入手术室后,常规监测呼吸、心电图、血压、脉搏氧饱和度,静脉注射 0.05 mg/kg 咪达唑仑,1~2 mg/kg 异丙酚,0.5 μ g/kg 舒芬太尼和 0.15 mg/kg 顺式阿曲库铵诱导麻醉。气管插管后,持续输注异丙酚[3~6 mg/(kg·h)]和瑞芬太尼[0.2~0.4 μ g/(kg·min)],持续吸入七氟醚 1%~4%,并间断追加顺式阿曲库铵维持麻醉。常规监测脑电双频指数(bispectral index, BIS)在 40~60。

1.2.2 镇痛方法 在手术结束前 10 min,每组均给予 0.1 mg/kg 羟考酮作为负荷剂量,后接电子镇痛泵行 PCIA。3 组镇痛泵药物配置:1.0 mg/kg 羟考酮(批号:BZ275,萌蒂公司)+8 mg 托烷司琼均用 0.9%等渗盐水稀释至 100 mL。输注参数为:恒速组:连续输注速率 2 mL/h,单次按压 2 mL;无背景组:无设置背景输注,单次按压 4 mL;递减组:起始输注速率 2 mL/h,后每 12 小时递减 20%,具体如下:0~12 h 输注速率 2 mL/h,12~24 h 输注速率 1.6 mL/h,24~36 h 输注速率 1.3 mL/h,36~48 h 输注速率 1.0 mL/h;单次按压 2 mL。3 组锁定时间均为 10 min,每小时锁定 4 次。当 NRS \geq 4 分,按压镇痛泵辅助镇痛,在镇痛泵连续按压 2 次无效的情况下给予芬太尼 0.05 mg/次补救镇痛。

1.3 观察指标 ①分别记录术后 2 h、6 h、12 h、24 h、48 h 时静息状态和运动状态的疼痛评分。②分别记录术后 2 h、6 h、12 h、24 h、48 h 羟考酮累积用量。③分别记录患者术后 48 h 夜间睡眠干扰次数。④记录患者术后 48 h 镇痛补救情况及恶心呕吐、呼吸抑制、瘙痒等不良反应的发生情况。

疼痛评分标准:通过数字评价量表法(numerical rating scale, NRS)疼痛评分用于评估患者在静息、运动状态时的术后疼痛程度。NRS 评分如下:0 分,无痛苦;1~3 分,轻度疼痛;4~6 分,中度疼痛;7~9 分,重度疼痛;10 分,极度重度疼痛^[8]。静息状态的疼痛指患者术后卧床不动时自我感受的疼痛程度。运动状态的疼痛指患者术后咳嗽、翻身或者下地走动时自我感受的疼痛程度^[8]。由 1 名麻醉医师完成对所有患者一般情况的评估及术后 NRS 评分评估。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间差异有统计学意义时,进一步两两比较采用 SNK-q 检验,计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般情况和手术情况比较 最终纳入恒速组 19 例(1 例术中出血 1200 mL 被剔除),无背景组 19 例(1 例患者术后拔管时间超过 2 h 被剔除),递减组 19 例(1 例因患者麻醉恢复期未能拔管送 ICU 被剔除)。3 组患者在性别、年龄、身高、体重、BMI、手术时间等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 入组肝癌切除术患者基线资料和术中情况比较

项目	恒速组($n=19$)	无背景组($n=19$)	递减组($n=19$)
男/女(n)	14/5	15/4	16/3
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	57.37 \pm 11.64	59.79 \pm 10.40	61.16 \pm 9.41
身高($\bar{x}\pm s$,cm)	165.39 \pm 4.54	166.74 \pm 5.81	166.00 \pm 6.56
体重($\bar{x}\pm s$,kg)	65.73 \pm 6.03	66.42 \pm 9.51	64.42 \pm 7.99
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.00 \pm 1.43	23.80 \pm 2.37	23.19 \pm 2.00
手术时间($\bar{x}\pm s$,min)	129.42 \pm 40.69	132.89 \pm 42.01	121.05 \pm 33.565
出血量($\bar{x}\pm s$,mL)	196.84 \pm 148.59	176.32 \pm 130.73	188.95 \pm 130.38
拔管时间($\bar{x}\pm s$,min)	38.42 \pm 11.31	34.21 \pm 14.37	41.58 \pm 16.33

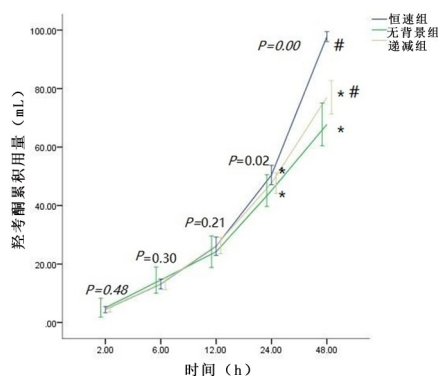
2.2 镇痛评分比较 术后 2 h,恒速组和递减组的静态、动态 NRS 疼痛评分均低于无背景组($P<0.05$);同时在术后 48 h,恒速组和递减组动态 NRS 疼痛评分均低于无背景组($P<0.05$)。术后各时间段,恒速组和递减组的静态、动态 NRS 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 入组肝癌切除术患者术后不同时间点 NRS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NRS 评分				
		术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
恒速组	19					
静态		2.26±0.56 *	2.21±0.53	2.05±0.46	1.58±0.51	0.94±0.53
动态		3.63±0.60 *	3.79±0.63	3.53±0.70	3.21±0.42	1.89±0.58 *
无背景组	19					
静态		2.74±0.56	2.37±0.50	2.16±0.38	1.53±0.51	1.20±0.50
动态		4.05±0.71	3.89±0.65	3.68±0.70	3.36±0.36	2.39±0.60
递减组	19					
静态		2.37±0.50 *	2.21±0.42	2.11±0.36	1.53±0.50	0.89±0.50
动态		3.37±0.60 *	3.63±0.49	3.42±0.57	3.20±0.45	1.89±0.57 *

与无背景组比较, * $P < 0.05$

2.3 镇痛泵羟考酮累积用量比较 3 组在术后 24、48 h 羟考酮累积用量比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较显示,恒速组在术后 24、48 h 羟考酮累积用量明显高于无背景组和递减组 ($P < 0.05$),无背景组在术后 48 h 累积用量低于恒速组和递减组 ($P < 0.05$)。见图 1。



与恒速组比较, * $P < 0.05$; 与无背景组比较, # $P < 0.05$

图 1 入组肝癌切除术患者术后不同时间点镇痛泵羟考酮累积用量比较

2.4 术后 48 h 内夜间睡眠干扰次数 无背景组患者第 1 天睡眠打搅次数高于恒速组和递减组 ($P < 0.05$); 而恒速组和递减组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 不同时间各组肝癌切除术患者夜间睡眠打搅次数比较 ($\bar{x} \pm s$, 次)

时间	恒速组 (n=19)	无背景组 (n=19)	递减组 (n=19)
术后第 1 天	2.31±0.48 *	3.00±0.57	2.37±0.50 *
术后第 2 天	0.84±0.60	1.30±0.67	0.89±0.66

与无背景组比较, * $P < 0.05$

2.5 术后 48 h 镇痛补救及不良反应比较 术后

48 h 内, 3 组患者均未行镇痛泵补救。恒速组有 5 例 (25.13%) 出现恶心呕吐, 无背景组和递减组各有 2 (10.53%) 例出现恶心呕吐, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组均未见其他不良反应。

3 讨论

在我国原发性肝癌的发病率占全球的 50% 以上, 肝癌切除术是治疗原发性肝癌的主要治疗方法, 手术创伤大, 相较其他腹部手术, 术后疼痛感剧烈^[7]。而术后疼痛使患者惧怕咳嗽, 呼吸道分泌物难以清除, 增加肺部感染发生率; 同时疼痛会导致患者焦虑、无助、沮丧等心理问题, 进而产生睡眠障碍^[8-9]。良好的术后镇痛促使患者早期下床活动, 利于胃肠道功能恢复, 缩短住院时间, 增加患者满意度。

羟考酮于 1916 年首次从蒂巴因中合成, 是阿片 μ 受体和 κ 受体激动, 可安全有效地用于术后 PCIA, 以减轻中、大型手术后患者疼痛, 其镇痛效果与吗啡相似, 且不良反应较少^[4]。目前国内传统的给药方式是给予一个固定剂量的背景输注, 加一个按压剂量, 虽然这种背景输注可以改善术后镇痛水平并减少突破性疼痛, 但同时也增加了术后镇痛药物消耗量和不良呼吸事件的发生率^[10]。常规固定背景输注羟考酮, 术后恶心和呕吐很常见且持续时间较长^[11-12]。因此, 有必要在改变镇痛药的输注剂量的同时建立输注方法。多项研究显示无背景剂量羟考酮 PCIA 也可以满足患者术后镇痛效果, 并可以有较少的累积镇痛药物消耗, 但同时可能在术后早期不能得到最佳的镇痛效果^[13-14]。有研究显示按时间顺序递减的连续输注可提供足够的镇痛作用而不会增加不良反应^[15]。我们的初步研究发现, 未使用镇痛泵的疼痛程度在肝癌切除术后 12 h 左右最高, 而在术后 24 h 后明显减轻, 这一结果与龚清安

等^[16]在直肠癌术后疼痛程度的研究结果相一致,考虑到这些变化,在这项研究中,我们使用每 12 小时定时递减背景输注率的递减输注方法,以此希望减少不良反应,同时保持镇痛效果。因此,我们设计比较三种不同背景输注方式输注羟考酮,以找到肝癌术后羟考酮的最佳输注方式。

本研究显示,3 组均未采取补救镇痛措施,说明羟考酮在三种不同背景输注方式下均可有效用于肝癌患者的术后镇痛。其中恒速组和递减组起到的镇痛作用相似,但恒速组消耗了更高剂量的羟考酮。虽然术后 48 h 内无背景组羟考酮使用量最少,但也获得了较高的疼痛程度(术后 2 h 无论休息或活动,无背景组 NRS 评分均高于恒速组和递减组,在术后 48 h 无背景组患者的动态 NRS 评分高于恒速组和递减组),同时无背景组患者第 1 天睡眠打搅次数高于恒速组和递减组,可能和患者需要独立控制镇痛泵的输注和术后早期获得了较高的镇痛评分有关。这些结果表明,在肝癌患者的术后镇痛中,综合考虑患者的镇痛舒适度及羟考酮累积消耗量,与常规的恒速背景输注和无背景输注模式相比,递减法背景输注模式提供了术后 48 h 较好的镇痛效果和较少剂量的羟考酮。

多项研究显示术后阿片类药物的使用量与术后恶心呕吐的发生率正相关^[10-12,17],本研究发现术后 48 h 恒速组恶心呕吐的发生率高于其他 2 组,这可能意味着恒速组中羟考酮的使用剂量较大从而恶心和呕吐的发生率更高。但 3 组在组间比较差异中无统计学意义,可能是由于肝癌发病率男性明显高于女性,本次病例收集明显男性高于女性,而恶心和呕吐作为阿片类药物的常见不良反应,是以女性较为常见^[4],故差异无统计学意义可能和样本量较小有关。

综上所述,本研究羟考酮剂量在不同输注方式下均可有效用于肝癌患者的术后镇痛,而使用递减法背景输注羟考酮既能保证患者的镇痛效果,还能减少药物用量和不良反应,可作为术后镇痛的优先选择。

【参考文献】

- [1] Allen S, DeRoche A, Adams L, *et al.* Effect of epidural compared to patient-controlled intravenous analgesia on outcomes for patients undergoing liver resection for neoplastic disease[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(4): 402-406.
- [2] 孙乾伟, 刘功俭. 肝脏手术后镇痛治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(3): 540-543.

- [3] 徐建国. 盐酸羟考酮的药理学和临床应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(5): 511-513.
- [4] 许 幸, 吴新民, 薛张纲, 等. 盐酸羟考酮注射液用于全麻患者术后镇痛的有效性和安全性: 前瞻性、随机、盲法、多中心、阳性对照临床研究[J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(3): 269-274.
- [5] 雍芳芳, 王合梅, 李 超, 等. 右美托咪定混合羟考酮用于胃肠道手术后病人自控静脉镇痛的适宜药量配比[J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(11): 1300-1303.
- [6] Koch S, Ahlburg P, Spangenberg N, *et al.* Oxycodone vs. fentanyl in the treatment of early post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomised double-blind study[J]. *Acta Anaesth Scand*, 2018, 52(6): 845-850.
- [7] 郑 华, 舒 斌, 段光友, 等. 腹部手术后镇痛药需求量的影响因素[J]. *临床外科杂志*, 2014, 22(6): 397-400.
- [8] 董丰琴, 熊秀萍, 陈 丹, 等. 骨科患者术后疼痛管理的新进展[J]. *东南国防医药*, 2013, 15(6): 615-617.
- [9] Witt JK, Linkenauger SA, Bakdash JZ, *et al.* The long road of pain: chronic pain increases perceived distance[J]. *Exp Brain Res*, 2009, 192(1): 145-148.
- [10] 郭云观, 冯 艺. 亦敌亦友——术后阿片类药物镇痛研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(10): 721-724.
- [11] Kim NS, Kang KS, Yoo SH, *et al.* A comparison of oxycodone and fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after laparoscopic hysterectomy[J]. *Anesthesiol*, 2015, 68(2): 261-266.
- [12] Park JH, Lee C, Shin Y, *et al.* Comparison of oxycodone and fentanyl for postoperative patient-controlled analgesia after laparoscopic gynecological surgery[J]. *Anesthesiol* 2015, 68(2): 153-158.
- [13] Han L, Su Y, Xiong H, *et al.* oxycodone versus sufentanil in adult patient-controlled intravenous analgesia after abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blinded, multiple-center clinical trial [J]. *Medicine* 2018, 97(31): 11552-11559.
- [14] Na W, Honglan Z, Xuesong S, *et al.* Comparison of oxycodone and sufentanil for patient-controlled intravenous analgesia after laparoscopic radical gastrectomy: A randomized double-blind clinical trial[J]. *Anesth Essays Res*, 2016, 10(3): 557-560.
- [15] Kim JY, Park SY, Chang HS, *et al.* The efficacy of the time-scheduled decremental continuous infusion of fentanyl for postoperative patient-controlled analgesia after total intravenous anesthesia[J]. *J Anesthesiol*, 2013, 65(6): 544-551.
- [16] 龚清安, 李 嫚. 直肠癌患者术后疼痛程度与血清补体 C3、C4 水平的相关性分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43(23): 3008-3010.
- [17] 叶 维, 赵建宁. 关节镜下肩袖修补术后皮下镇痛泵与静脉镇痛泵的效果观察[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(6): 621-624.

(收稿日期: 2019-10-30; 修回日期: 2019-12-02)

(责任编辑: 叶华珍)