

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.25.011

## 右美托咪定椎旁给药辅助镇痛对开胸术后疼痛的影响研究\*

彭捷, 吴友平, 马家慧, 陆建华, 周扬, 屠伟峰<sup>△</sup>

(广州军区广州总医院麻醉科, 广州 510010)

**[摘要]** **目的** 探讨右美托咪定椎旁给药辅助镇痛对开胸术后急慢性疼痛的影响。**方法** 择期全身麻醉下行开胸肺癌根治术患者 60 例, 分为胸段硬膜外镇痛组(E 组)、连续椎旁阻滞镇痛组(T 组)、右美托咪定椎旁辅助镇痛组(TD 组), 每组 20 例。各组诱导前硬膜外或椎旁分次给予 0.35% 罗哌卡因 0.3 mL/kg(总量小于或等于 20 mL), 术后采用连续硬膜外或椎旁阻滞镇痛; TD 组诱导前罗哌卡因中含右美托咪定 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 术后镇痛配方含右美托咪定 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。必要时静脉给予地佐辛, 维持术后 48 h 内疼痛数字评分(NRS) $\leq 3$  分。记录各组术后 48 h 内 PCA 按压次数、地佐辛用量, 以及围术期低血压、心动过缓、恶心呕吐、眩晕等不良反应发生率。比较各组术后 1、3、6 个月的 NRS 及切口慢性疼痛(NRS $>3$ )发生率。**结果** TD 组患者术后 48 h 内 PCA 按压次数及地佐辛用量明显少于 E 组及 T 组( $P<0.05$ ); E 组患者围术期低血压及心动过缓发生率明显高于 T 组与 TD 组( $P<0.05$ ); TD 组患者恶心呕吐发生率低于 E 组及 T 组( $P<0.05$ )。TD 组患者术后 3、6 个月的 NRS 及切口慢性疼痛(NRS $>3$ )发生率明显低于 E 组及 T 组( $P<0.05$ )。**结论** 右美托咪定椎旁给药辅助镇痛可有效缓解开胸术后急性疼痛, 降低开胸术后疼痛综合征发生率, 不良反应少。

**[关键词]** 右美托咪定; 开胸手术; 镇痛; 开胸术后疼痛综合征

**[中图分类号]** R614.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)25-3288-04

### Effect of dexmedetomidine paravertebral auxiliary analgesia on post-thoracotomy pain\*

PENG Jie, WU Youping, MA Jiahui, LU Jianhua, ZHOU Yang, TU Weifeng<sup>△</sup>

(Department of Anesthesiology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Region, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of dexmedetomidine paravertebral auxiliary analgesia for post-thoracotomy acute and chronic pain. **Methods** Sixty patients undergoing elective thoracotomy radical operation of lung cancer under general anesthesia were selected and randomly divided into three groups: thoracic segment epidural analgesia group (group E), continuous paravertebral analgesia group (group T) and dexmedetomidine paravertebral auxiliary analgesia group (group TD). Each group was given 0.35% ropivacaine 0.3 mL/kg (no more than 20 mL) through epidural or paravertebral catheter before induction. Continuous epidural or paravertebral block analgesia was postoperatively adopted; in the group TD, ropivacaine was mixed with dexmedetomidine (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  in paravertebral block before induction and 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  in postoperative analgesia). In necessity, dezocine was intravenously given in order to maintain NRS $\leq 3$  within postoperative 48 h. PCA pressing frequency, dezocine dosage and occurrence rates of adverse reactions such as perioperative hypotension, bradycardia, nausea and vomiting and dizziness were all recorded in each group. The NRS score and occurrence rate of operative incision chronic pain (NRS $>3$ ) at postoperative 1, 3, 6 month were compared among groups. **Results** The PCA pressing times and dezocine dosage within postoperative 48 h in the group TD were significantly less than those in the group E and T ( $P<0.05$ ). The incidence rates of perioperative hypotension and bradycardia in the group E were significantly higher than those in the group T and TD ( $P<0.05$ ). The incidence rate of nausea and vomiting in the group TD was lower than that in the group E and T ( $P<0.05$ ). The NRS score and occurrence rate of operative incision chronic pain (NRS $>3$ ) at postoperative 3, 6 month in the group TD were significantly lower than those in the group E and T ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Dexmedetomidine paravertebral auxiliary analgesia could effectively alleviate the acute pain in thoracotomy and reduces the incidence rate of post-thoracotomy pain syndrome with less adverse reactions.

**[Key words]** dexmedetomidine; thoracotomy; analgesia; post-thoracotomy pain syndrome

\* 基金资助: 广东省药学会临床用药研究基金(2015ZT07); 广东省科技计划项目(2014A020212554, 2014A020212410)。作者简介: 彭捷(1980—), 主治医师, 博士, 主要从事临床麻醉及疼痛相关的基础与临床研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wftuyx02@163.com。

开胸手术创伤较大,术后疼痛剧烈,若镇痛不全,不仅增加肺部并发症风险,亦可能导致开胸术后疼痛综合征(post-thoracotomy pain syndrome,PTPS),影响患者远期生存质量<sup>[1-2]</sup>。胸段硬膜外阻滞是开胸手术经典的麻醉及镇痛方式,但可引起低血压、心动过缓等不良反应。近年来,胸椎旁阻滞(thoracic paravertebral block,TPVB)以其镇痛效果好,不良反应少,明显减少围术期阿片类药物用量等特点,在胸科手术中得到越来越广泛的应用<sup>[3]</sup>。右美托咪定是高选择性 $\alpha_2$ 受体激动剂,具有镇痛、镇静、抗交感等作用,可通过静脉、黏膜、神经丛等多种途径给药,减少其他镇痛药物的用量,延长局部麻醉(简称局麻)药的作用时间,是临床麻醉和疼痛治疗辅助用药的良好选择<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨右美托咪定椎旁给药辅助镇痛对开胸术后急慢性疼痛的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择行开胸肺癌根治术患者 60 例,其中男 34 例,女 26 例,年龄 45~68 岁,BMI 18~25 kg/m<sup>2</sup>,ASA I~II 级。排除标准:对局麻药或阿片类药物过敏;凝血功能障碍;慢性疼痛病史;精神疾患;曾经发生严重心血管疾病;脊柱畸形;肝、肾功能不全;穿刺部位感染;术前 1 周曾服用 $\alpha_2$ 受体激动剂。所有患者分为胸段硬膜外镇痛组(E组)、连续椎旁阻滞镇痛组(T组)、右美托咪定椎旁辅助镇痛组(TD组),每组 20 例。本研究通过医院伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

**1.2 方法** 术前常规禁食 8~12 h,麻醉前 30 min 肌内注射苯巴比妥钠 0.1 g,东莨菪碱 0.3 mg。入室即建立静脉通道,乳酸林格氏液 500 mL 预充扩容,常规监测心电图(ECG)、无创血压(NBP)、脉搏氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)。

**1.2.1 诱导前准备** E组:于 T<sub>6~7</sub> 间隙行硬膜外穿刺,穿刺成功后向头端置管 4 cm,以 1%利多卡因 3 mL 为试验剂量,给药后 10 min 无蛛网膜下腔阻滞及局麻药物注入血管毒性反应后,硬膜外给予 0.35%罗哌卡因(批号:NAMN,AstraZeneca 公司,瑞典)5 mL,每隔 5 分钟追加 3~5 mL,总量 0.3 mL/kg(总量小于或等于 20 mL)。T组:采用便携式超声(M7 Series,深圳迈瑞生物医疗股份有限公司),选择高频线阵探头,频率 7.5~10.0 MHz,行超声引导下椎旁阻滞并置管。具体步骤:患者取俯卧位,胸部适当垫高,短轴扫描手术切口所对应的胸椎旁间隙(胸膜通常清晰可见,表现为一条随呼吸运动而移动的强回声线,其下方为强回声的空气伪影)。予 1%利多卡因 3 mL 局麻,以“平面外技术”将 18G 硬膜外穿刺针(Contiplex D,B. Braun 公司,德国)于直视下刺入椎旁间隙,

缓慢推注 0.35%罗哌卡因 0.3 mL/kg(总量小于或等于 20 mL),此时可见椎旁间隙扩张,胸膜被局麻药推向腹侧;将导管置入 2 cm,再经导管快速给予生理盐水 3 mL 时又可见“胸膜下降征”,表明导管位置正确。TD 组操作与 T 组相同,但椎旁阻滞药物为 0.35%罗哌卡因 0.3 mL/kg(总量小于或等于 20 mL)及右美托咪定 1  $\mu$ g/kg。上述操作均由同一医师完成。

**1.2.2 麻醉诱导** 连接 BIS 监测。咪达唑仑 0.03 mg/kg,舒芬太尼 0.2  $\mu$ g/kg 缓慢静脉注射后,异丙酚以血浆浓度(Cp)1.5 mg/mL 起始靶控输注,每 2 分钟增高 0.5 mg/mL,待患者入睡后予顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg,双腔气管插管,纤维支气管镜定位无误后控制呼吸,双肺通气时 VT 8~10 mL/kg,RR 12~14 次/分钟;单肺通气时 VT 6~8 mL/kg,RR 14~16 次/分钟,维持 ETCO<sub>2</sub> 30~40 mm Hg。

**1.2.3 麻醉维持** 异丙酚 Cp 2~4 mg/mL,瑞芬太尼 Ce 2~4 ng/mL,间断按需给予顺式阿曲库铵,BIS 值维持 40~60。必要时给予琥珀酰明胶、血制品及血管活性药物,维持血流动力学稳定。

**1.2.4 术后镇痛** E组硬膜外自控镇痛,T组及 TD 组椎旁自控镇痛。各组配方均为 0.2%罗哌卡因,其中 TD 组配方中含右美托咪定 4  $\mu$ g/kg。各组 PCA 设置相同:负荷量 3 mL,持续量 5 mL/h,锁定时间 15 min,按压每次 5 mL,最大量 10 mL/h。若疼痛数字评分(NRS)>3 分,则静脉滴注地佐辛 5~10 mg,必要时每 3~6 h 重复 1 次,维持术后 48 h 内 NRS $\leq$ 3 分。

**1.2.5 观察指标** 记录各组术后 48 h 内 PCA 按压次数、地佐辛用量,以及围术期低血压、心动过缓、恶心呕吐、眩晕等不良反应发生率。采用电话随访的方式记录各组术后 1、3、6 个月的 NRS 及切口慢性疼痛(NRS>3)发生率;失访患者数据不纳入分析。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析。偏态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q)]表示,采用秩和检验;计数资料以率表示,采用 Fisher 精确概率检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

E组、T组及 TD 组最终分别纳入患者 17、18、17 例,各组患者的一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。TD 组患者术后 48 h 内 PCA 按压次数及地佐辛用量明显少于 E 组及 T 组( $P < 0.05$ );E 组患者围术期低血压、心动过缓发生率明显高于 T 组与 TD 组( $P < 0.05$ );TD 组患者恶心呕吐发生率明显低于 E 组及 T 组( $P < 0.05$ )。各组均有 2 例发生轻微头晕,未予特殊处理,1 周后消失,见表 2。TD 组患者术后 3、6 个月的 NRS 及切口慢性疼痛(NRS>3)

发生率明显低于其他两组( $P < 0.05$ ), E 组与 T 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 1 3 组患者一般资料的比较

项目	E 组 (n=17)	T 组 (n=18)	TD 组 (n=17)
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	53±9	55±8	57±6
性别构成(男/女, n/n)	10/7	11/7	8/9
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.8±2.4	23.9±2.1	21.9±2.2
ASA 分级构成情况(I/II, n/n)	3/14	2/16	3/14
手术时间( $\bar{x} \pm s$ , min)	188±60	193±55	199±58
失血量( $\bar{x} \pm s$ , mL)	459±78	501±47	476±81

表 3 3 组患者出院后 NRS 及切口慢性疼痛发生情况的比较

时间	E 组(n=17)		T 组(n=18)		TD 组(n=17)	
	NRS( $\bar{x} \pm s$ )	NRS>3[n(%)]	NRS( $\bar{x} \pm s$ )	NRS>3[n(%)]	NRS( $\bar{x} \pm s$ )	NRS>3[n(%)]
1 个月	2.0±1.0	5(29.4)	2.1±0.8	6(33.3)	1.9±0.9	5(29.4)
3 个月	1.9±0.8	5(29.4)	1.8±1.2	4(22.2)	1.1±1.0	2(11.8)
6 个月	1.9±1.2	4(23.5)	1.8±1.0	4(22.2)	0.8±1.1	1(5.9)

### 3 讨 论

良好的术后镇痛是提高开胸手术患者舒适度、减少肺部并发症、加速患者康复的关键。胸段硬膜外阻滞可提供良好的术中、术后镇痛, 曾被认为是开胸手术麻醉及镇痛的“金标准”。但由于其对心交感神经的抑制作用, 往往导致围术期血压明显下降及心动过缓等不良反应; 呼吸衰竭患者甚至可能因其对呼吸肌的阻滞, 影响术后呼吸功能的恢复。TPVB 仅阻滞单侧 3~5 个脊神经节段, 范围局限, 极少发生心交感阻滞, 且对交感链和交通支的阻滞程度更加完善, 可明显减少手术应激引起的神经内分泌反应<sup>[5-6]</sup>。多项研究表明 TPVB 镇痛效果与硬膜外阻滞相当, 而不良反应更少, TPVB 在开胸手术可以完全替代硬膜外阻滞<sup>[3,5,7-8]</sup>。本研究中 T 组与 E 组术后镇痛效果相当, E 组围术期低血压、心动过缓发生率明显高于 T 组与 TD 组, 与既往研究结果相符。采用超声引导进行 TPVB, 可提高穿刺置管成功率, 也降低了穿破胸膜、刺破血管等并发症的风险。

右美托咪定是高选择性的  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂, 除具有镇静、抑制交感神经活性作用外, 还具有较强的镇痛作用, 其机制可能包括: 与中枢(脊髓背角、蓝斑核)突触前膜  $\alpha_2$  受体结合, 抑制去甲肾上腺素的合成及释放, 使细胞超极化; 抑制外周 A $\delta$  和 C 类传入纤维的疼痛信号传导及伤害性神经递质(如 P 物质)的释放等<sup>[9]</sup>。混合酰胺类局麻药进行胸椎旁、臂丛、腰丛等外周神经阻滞时, 右美托咪定可明显缩短局麻药的起效时间、增加作用强度、延长作用时间, 也明显减少围术期阿片类药物的消耗, 甚至降低了恶心呕吐等不良反应的发生率<sup>[10-12]</sup>。本研究中 TD 组开

表 2 3 组患者镇痛效果及不良反应的比较

项目	E 组 (n=17)	T 组 (n=18)	TD 组 (n=17)
PCA 按压次数[M(Q), 次]	7(2)	8(2)	3(1)
地佐辛用量( $\bar{x} \pm s$ , mg)	25.6±9.2	27.7±8.6	10.4±6.3
低血压[n(%)]	8(47.1)	1(5.6)	0
心动过缓[n(%)]	8(47.1)	1(5.6)	4(23.5)
恶心呕吐[n(%)]	4(23.5)	5(27.8)	1(5.9)
眩晕[n(%)]	2(11.8)	2(11.1)	2(11.8)

胸术后急性疼痛明显缓解, 且效果优于 E 组及 T 组, 血流动力学稳定、恶心呕吐等并发症更少, 与上述研究结果相近。TD 组心动过缓与右美托咪定作用于中枢  $\alpha_2$  受体抑制交感活性有关, 其发生率稍高于 T 组, 但仍低于 E 组, 并可通过静脉给予阿托品得到迅速有效的处理, 未造成不良后果。

PTPS 是开胸手术的常见并发症。在术后 3~6 个月, 其发生率仍接近 50%, 且自 1990 年以来无明显改变<sup>[13]</sup>。PTPS 具有神经病理性疼痛的特征, 其发生、发展与术中肋间神经损伤、术后急性疼痛的强度密切相关<sup>[2,14-15]</sup>。因此, 控制急性疼痛可能有助于降低 PTPS 发病率。本研究中 TD 组患者术后 3、6 个月的 NRS 及切口慢性疼痛发生率明显低于 E 组及 T 组, 提示 TD 组 PTPS 发生率更低。

综上所述, 开胸手术时右美托咪定椎旁辅助镇痛, 可增强局麻药镇痛效果, 有效缓解开胸术后疼痛, 使血流动力学稳定。右美托咪定不良反应少, 可降低 PTPS 发生率, 对促进术后康复、提高术后生活质量具有积极意义。

### 参考文献

- [1] KEHLET H, JENSEN T S, WOOLF C J. Persistent post-surgical pain: Risk factors and prevention [J]. *Lancet*, 2006, 367(9522): 1618-1625.
- [2] KATZ J, JACKSON M, KAVANAGH B P, et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain [J]. *Clin J Pain*, 1996, 12(1): 50-55.
- [3] DING X, JIN S, NIU X, et al. A comparison of the analgesia efficacy and side effects of paravertebral compared with epidural blockade for thoracotomy: an updated meta-

- analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96233.
- [4] NAAZ S, OZAI R E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review[J]. *J Clin Dia Res*, 2014, 8(10): GE01-04.
- [5] JUNIOR ADE P, ERDMANN T R, SANTOS T V, et al. Comparison between continuous thoracic epidural and paravertebral blocks for postoperative analgesia in patients undergoing thoracotomy: systematic review[J]. *Brazilian J Anesthesiol*, 2013, 63(5): 433-442.
- [6] BOEZAART A P, LUCAS S D, ELLIOTT C E. Paravertebral block: cervical, thoracic, lumbar, and sacral[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009, 22(5): 637-643.
- [7] CASATI A, ALESSANDRINI P, NUZZI M, et al. A prospective, randomized, blinded comparison between continuous thoracic paravertebral and epidural infusion of 0.2% ropivacaine after lung resection surgery[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23(12): 999-1004.
- [8] DAVIES R G, MYLES P S, GRAHAM J M. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96(4): 418-426.
- [9] ABDALLAH F W, BRULL R. Facilitatory effects of perineural dexmedetomidine on neuraxial and peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 110(6): 915-925.
- [10] KEPLINGER M, MARHOFER P, KETTNER S C, et al. A pharmacodynamic evaluation of dexmedetomidine as an additive drug to ropivacaine for peripheral nerve blockade: a randomised, triple-blind, controlled study in volunteers[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(11): 790-796.
- [11] FRITSCH G, DANNINGER T, ALLERBERGER K, et al. Dexmedetomidine added to ropivacaine extends the duration of interscalene brachial plexus blocks for elective shoulder surgery when compared with ropivacaine alone: a single-center, prospective, triple-blind, randomized controlled trial[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2014, 39(1): 37-47.
- [12] MOHTA M, KALRA B, SETHI A K, et al. Efficacy of dexmedetomidine as an adjuvant in paravertebral block in breast cancer surgery[J]. *J Anesth*, 2016, 30(2): 252-260.
- [13] BAYMAN E O, BRENNAN T J. Incidence and severity of chronic pain at 3 and 6 months after thoracotomy: meta-analysis[J]. *J Pain*, 2014, 15(9): 887-897.
- [14] SOLAK O, METIN M, ESME H, et al. Effectiveness of gabapentin in the treatment of chronic post-thoracotomy pain[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007, 32(1): 9-12.
- [15] WILDGAARD K, RAVN J, KEHLET H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(1): 170-180.

(收稿日期: 2018-03-26 修回日期: 2018-05-14)

(上接第 3287 页)

- 国妇幼卫生监测办公室. 再生育咨询指南[M]. 北京: 中国人口出版社, 2017.
- [4] 张军喜, 柴健, 马颖辉, 等. 1 250 对再生育夫妇生育风险调查分析[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2013, 5(4): 27-29.
- [5] NISHIYAMA M, SEKIZAWA A, OGAWA K, et al. Factors affecting parental decisions to terminate pregnancy in the presence of chromosome abnormalities: a Japanese multicenter study [J]. *Prenatal Diagnosis*, 2016, 36(12): 1121.
- [6] DE LA R, DE MOUZON J, THEPOT F, et al. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(5): 1420-1424.
- [7] 张欣宗, 韩富强, 吴颖. 高龄男性生育子代健康风险[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2014, 6(7): 20-23.
- [8] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 716.
- [9] USADI R S, MERRIAM K S. Subclinical Hypothyroidism: Impact on Fertility, Obstetric and Neonatal Outcomes. [J]. *Sem Rep Med*, 2016, 34(6): 337-342.
- [10] SEUNG DAMRONG A. The impact and management of subclinical hypothyroidism for improving reproductive outcomes such as fertility and miscarriage[J]. *Sem Rep Med*, 2016, 34(06): 331-336.
- [11] TONG Z, XIAOWEN Z, BAOMIN C, et al. The effect of subclinical maternal thyroid dysfunction and autoimmunity on intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2016, 95(19): e3677.
- [12] MANDAL R C, BHAR D, DAS A, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: An emerging problem in Southern West Bengal: a cross-sectional study[J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2016, 7(1): 80.
- [13] 陈延斌, 张爱丹, 孔艳. 2013—2016 年沈阳市免费孕前优生检查结果分析[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9(11): 28-30.
- [14] 谢伟民, 自燕群. 13 106 名孕前优生检测分析[J]. *中外医疗*, 2017, 23: 105-107.
- [15] VALLASTER M, VALLASTER C D, WU S M. Epigenetic mechanisms in cardiac development and disease[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2012, 44(1): 92-102.

(收稿日期: 2018-03-18 修回日期: 2018-05-26)