

· 药物与临床 ·

# 昂丹司琼和地塞米松对胃癌根治术后曲马多静脉自控镇痛效应的影响

楼小侃, 邹寿椿, 严美娟

(浙江省人民医院麻醉科, 杭州 310014)

**[摘要]** 目的 观察昂丹司琼和地塞米松用于胃癌根治术后曲马多静脉自控镇痛时镇痛效应和术后恶心、呕吐、头昏的发生情况。方法 随机抽取 ASA I - III级、行胃癌根治术患者 90 例,按双盲法随机分为 3 组,术后静脉自控镇痛( PCIA )。A 组给予 0.9% 氯化钠注射液 + 曲马多 1 000 mg; B 组给予昂丹司琼 8 mg + 曲马多 1 000 mg; C 组给予地塞米松 10 mg + 曲马多 1 000 mg。3 组患者 PCIA 按曲马多持续量 10 mg, 锁定时间 10 min, 追加量 15 mg, 4 h 限量 150 mg。观察 3 组患者手术结束后 0 ~ 4, ~ 8, ~ 24, ~ 48 h 各时段疼痛程度、镇静程度、48 h 曲马多用量、恶心、呕吐及头昏情况。**结果** C 组术后镇痛效果最佳, A 组次之, B 组最差; 48 h 曲马多用量 B 组最大, A 组与 C 组差异无显著性; C 组恶心、呕吐患者最少, A 组与 B 组比较差异无显著性; 3 组之间镇静程度、头昏差异无显著性。**结论** 昂丹司琼不能减少胃癌根治术后曲马多静脉自控镇痛时患者术后恶心、呕吐的发生率, 且会减弱其镇痛效能, 加大曲马多用量; 地塞米松能增强术后镇痛效果, 且能减少术后恶心、呕吐的发生率。

**[关键词]** 昂丹司琼; 地塞米松; 曲马多; 胃癌根治术; 静脉自控镇痛

**[中图分类号]** R979.1; R977.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2005)07-0592-03

## Analgesia Effect of Dexamethasone Combined with Ondansetron Compared to Tramadol in radically Operated Gastric Cancer Patients

LOU Xiao-kan, ZOU Shou-chun, YAN Mei-juan( Department of Anesthesiology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China )

**ABSTRACT Objective** To investigate the analgesic effects, postoperative nausea and vomiting of dexamethasone combined with ondansetron compared to tramadol in the radically operated gastric cancer patients. **Methods** 90 radically operated gastric cancer patients were randomly divided into three groups ( A, B, C ) to do a double-blind test: group A were given tramadol 1 000 mg, the drugs were infused in 0.9% sodium chloride injection, group B were given tramadol 1 000 mg plus ondansetron 8 mg, group C were given tramadol 1 000 mg plus dexamethasone 10 mg. The intravenous infusion of tramadol was 10 mg · h<sup>-1</sup> for 10 min, and the limited dose within 4 h was 150 mg. The pain, sedation, dizziness, nausea, vomiting in the patients and the doses of tramadol and dexamethasone combined with ondansetron for 48 h were evaluated. **Results** The pain relief in group C was the best, group A better, and group B the third. The amount of tramadol used in group B was the biggest. The dose of tramadol had no significant difference between group A and C for 48 h. Patients in group C had the least number of nausea and vomiting, and there was no significant differences between group A and B. There was no significant difference in dizziness and sedation among three groups. **Conclusion** Ondansetron can't lower the rate of nausea and vomiting in the radically operated gastric cancer patients, and had lower analgesia effect, requiring more tramadol. Dexamethasone can reduce the incidence of nausea and vomiting.

**KEY WORDS** Ondansetron; Dexamethasone; Tramadol; Gastric cancer; Patient control intravenous analgesic

胃癌根治术具有手术创伤大, 术后恢复时间长, 而且手术后胃管的放置极易发生恶心、呕吐等并发症。2001 年 3 月 ~ 2004 年 5 月, 笔者观察昂丹司琼或地塞米松对曲马多术后静脉自控镇痛( patient control intravenous analgesia, PCIA )效能和术后恶心、呕吐( postoperative nausea and vomiting, PONV )的影响。报

道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 随机抽取我院术前诊断为胃癌且行胃癌根治术患者 90 例, 术前无手术禁忌证, 根据美国麻醉医师协会( ASA )制定标准, ASA I ~ III 级, 轻度肺功能减退 7 例, 中度肺功能减退 3 例, 血糖增高 5 例, 心电图改变 15 例。随机分为 A、B、C 3 组。A 组 30 例, 男 18 例, 女 12 例, 年龄( 64.2 ± 14.2 ) 岁, 体重( 68.2 ± 11.6 ) kg, 术中芬太尼用量( 0.58 ± 0.13 ) mg; B 组 30 例, 男 20 例, 女 10 例, 年龄( 66.3 ± 12.8 ) 岁,

**[收稿日期]** 2004-08-20

**[作者简介]** 楼小侃( 1968 - ), 男, 浙江浦江人, 主治医师, 学士, 主要从事临床麻醉工作。电话: 0571 - 85239988-3176, Email: lxkymj@hotmail.com。

体重(70.4 ± 13.8) kg, 术中芬太尼用量(0.61 ± 0.11) mg; C 组 30 例, 男 18 例, 女 12 例, 年龄(59.8 ± 15.3) 岁, 体重(66.7 ± 12.9) kg, 术中芬太尼用量(0.57 ± 0.13) mg。所有患者术前均无镇痛药物使用史。3 组患者之间性别、年龄、体重、ASA 分级、术中芬太尼用量差异均无显著性( $P > 0.05$ )。

**1.2 给药方法** 所有患者术前 30 min 给予咪唑安定 3 mg, 阿托品 0.5 mg, im, 入手术室行桡动脉、颈内静脉穿刺后, 给予咪唑安定 0.10 ~ 0.15 mg · kg<sup>-1</sup>、异丙酚 1.0 ~ 1.5 mg · kg<sup>-1</sup>、芬太尼 0.02 ~ 0.04 mg · kg<sup>-1</sup>、维库溴铵(万可松) 0.10 ~ 0.15 mg · kg<sup>-1</sup> 快诱导后气管插管, 术中间断静注芬太尼、维库溴铵(万可松) 及持续吸入安氟醚或异氟醚维持麻醉。并放置胃管行胃肠减压。手术结束后予新斯的明 2 mg、阿托品 1 mg 拮抗肌松药的残余作用以及氟吗西尼 0.3mg 催醒。清醒拔管后开始静脉自控镇痛(美国 ABBOT 公司电子泵), A 组给予 0.9% 氯化钠注射液 + 曲马多 1 000 mg(商品名: 舒敏, 德国格兰泰有限公司制造, 批准文号: 国药准字 J20020086); B 组昂丹司琼(商品名: 枢丹, 宁波市天衡制药有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H10960148) 8 mg + 曲马多 1 000 mg; C 组给予地塞米松(浙江仙居制药股份有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H33020827) 10 mg + 曲马多 1 000 mg。3 组患者 PCIA 均按曲马多持续量 10 mg, 锁定时间 10 min, 每组必要时追加量 15 mg, 4 h 限量 150 mg。观察患者手术结束后 0 ~ 4, ~ 8, ~ 24, ~ 48 h 疼痛程度、镇静评分、恶心、呕吐、头昏和 48 h 曲马多用量, 以及使用其他止吐、镇痛药物的情况。

**1.3 疼痛、镇静、恶心呕吐评估** 疼痛评分采用目视模拟评分法(visual analogue scale, VAS)<sup>[1]</sup>: 0 ~ 2 分为无痛, ~ 4 分为轻度疼痛, ~ 8 分为中度疼痛, ~ 10 分为

剧烈疼痛。0 ~ 4 分为镇痛有效, ~ 8 分为镇痛无效。镇静评分<sup>[2]</sup>: 0 分为完全清醒, 无睡意; 1 分为清醒但有睡意; 2 分为入睡, 但轻轻呼叫即有反应; 3 分为熟睡, 呼叫无反应。恶心、呕吐评定标准<sup>[3]</sup>: 0 级为没有恶心、呕吐, I 级为只有恶心, II 级为呕吐 ≥ 1 次。恶心、呕吐及头昏以发生/没有发生表示。

**1.4 统计学方法** 所得计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间相同时段采用团体  $t$  检验; 计数资料用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有显著性。

**2 结果**

①B 组在 4 ~ 8 h 的 VAS 评分明显高于 A 组( $P < 0.05$ ), 其余时段差异无显著性; C 组在 24 ~ 48 h 时的 VAS 评分明显低于 A 组( $P < 0.05$ ), 其余时段差异无显著性; C 组在所有时段 VAS 评分均低于 B 组( $P < 0.05$ ); 各组所有时段 VAS 评分均 < 4。②3 组间镇静评分比较, 均差异无显著性( $P > 0.05$ )。③B 组 48 h 曲马多用量明显大于 A、C 两组, 差异有极显著性( $P < 0.01$ ), 见表 1。④恶心、呕吐: A 组与 B 组比较, 术后所有时段差异均无显著性; A、B 组与 C 组比较, 除 8 ~ 24 h 外, 其他时段发生恶心、呕吐的患者 C 组明显减少(均  $P < 0.05$ )。在 4 ~ 8 h 时仅有恶心的患者, C 组明显减少, 与 A 组比较, 差异有极显著性( $P < 0.01$ ); 与 B 组比较, 差异有显著性( $P < 0.05$ )。3 组患者之间相比头昏均差异无显著性。A 组头昏 6 例, B 组 8 例, C 组 5 例。见表 1, 2。

**3 讨论**

曲马多是一种新型中枢镇痛药, 具有强大的镇痛效能和较轻的镇静作用, 但具有一些不良反应, 如恶心、呕吐等胃肠道反应以及头昏、嗜睡等, 使用时能明显增加术后恶心、呕吐的发生率, 常需合用镇吐药来减少这种不良反应<sup>[4]</sup>。

表 1 3 组患者术后 VAS 评分、镇静评分和 48 h 曲马多用量比较

组别	VAS 评分/分				镇静评分/分	48 h 曲马多用量/mg
	$\bar{x} \pm s$					
	0 ~ 4 h	~ 8 h	~ 24 h	~ 48 h		
A 组	3.0 ± 1.0	3.2 ± 0.8	3.2 ± 1.0	3.0 ± 0.7	1.1 ± 0.4	675 ± 167
B 组	3.3 ± 0.9	3.7 ± 0.9 <sup>*1</sup>	3.3 ± 0.7	3.2 ± 0.8	0.9 ± 0.3	783 ± 211 <sup>*2</sup>
C 组	2.8 ± 0.7 <sup>*3</sup>	3.0 ± 0.9 <sup>*4</sup>	2.8 ± 1.0 <sup>*3</sup>	2.6 ± 0.9 <sup>*4*5</sup>	1.1 ± 0.4	662 ± 185 <sup>*4</sup>

注: 与 A 组比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*2</sup> $P < 0.01$ ; 与 B 组比较, <sup>\*3</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*4</sup> $P < 0.01$ ; 与 A 组比较, <sup>\*5</sup> $P < 0.05$

表 2 3 组患者术后不同时间恶心、呕吐情况比较

组别	例											
	0 ~ 4 h			~ 8 h			~ 24 h			~ 48 h		
	0 级	I 级	II 级	0 级	I 级	II 级	0 级	I 级	II 级	0 级	I 级	II 级
A 组	1	9	10	9	12	9	12	10	8	15	8	7
B 组	9	14	7	11	8	11	13	7	10	16	6	8
C 组	19 <sup>*1*2</sup>	7	4	21 <sup>*2*3</sup>	5 <sup>*1</sup>	4 <sup>*2</sup>	18	7	5	20 <sup>*1*2</sup>	6	4

注: 与 A 组比较, <sup>\*1</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>\*2</sup> $P < 0.05$ ; 与 A 组比较, <sup>\*3</sup> $P < 0.01$

昂丹司琼是一种高度选择性的 5-HT<sub>3</sub> 拮抗药,它拮抗位于胃肠及延髓呕吐中枢的化学感受器触发带的 5-HT<sub>3</sub> 受体,通过阻断乙酰胆碱和组织胺受体,抑制迷走神经的兴奋,有效的减少恶心、呕吐的发生<sup>[5]</sup>。笔者在本研究中观察到加用昂丹司琼后与其他两组比较 VAS 评分更高,术后恶心、呕吐的发生与未用昂丹司琼组相比差异无显著性,说明其不能有效减少胃癌术后曲马多静脉自控镇痛时 PONV 的发生率,且减弱曲马多静脉镇痛效果。其可能机制为两者拥有共同的代谢通路,昂丹司琼能竞争性结合细胞色素 P<sub>450</sub>-2D6( CYP 2D6 )。昂丹司琼在体内主要经肝脏葡萄糖醛酸羟基化以及硫酸酯结合而发挥作用,而 CYP 2D6 参与昂丹司琼的羟化过程。曲马多在体内经两种途径代谢转化,O-位去甲基生成 M<sub>1</sub> 和 N 位去甲基生成 M<sub>2</sub>,在体内只有 M<sub>1</sub> 具有镇痛作用,而 M<sub>1</sub> 的生成很大程度上依赖 CYP2D6,同时使用昂丹司琼和曲马多后,它们互相竞争 CYP2D6,减少 M<sub>1</sub> 的生成,从而减弱曲马多的镇痛效应<sup>[6]</sup>。Roberto 等<sup>[7]</sup>认为曲马多通过抑制 5-HT 的重摄取,而 5-HT 通过与其受体结合后激活下行单胺能递质系统的脊髓疼痛抑制通路而发挥镇痛作用。其昂丹司琼通过阻断 5-HT 受体激活下行单胺能递质系统的脊髓疼痛抑制通路,从而减弱了曲马多的镇痛效应,且在曲马多自控镇痛应用过程中会引起患者为达到相同镇痛效果而使其用量增加,从而增加头昏、恶心、呕吐等不良反应。

地塞米松是一种糖皮质激素( GCS ),在机体内作用十分复杂,它对 PONV 的治疗机制不是十分清楚。目前主要认为在中枢神经系统延髓内存在呕吐中枢,在呕吐中枢的神经细胞内皮上也存在糖皮质激素受体( GR ),当糖皮质激素与其受体结合后形成 GCS-GR 复合物而迅速进入细胞内,进而与靶的基因的启动子序列的糖皮质激素反应成分相结合,通过影响 mRNA 递质蛋白质的合成,发挥它对中枢细胞调节,从而产生止吐效能。同时地塞米松通过调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质影响机体的应激,使机体由于放射治疗、化学药物治疗及外科手术等因素引起的肠嗜铬细胞释放 5-HT 减少<sup>[8]</sup>。Elhakim 等<sup>[9]</sup>认为地塞米松通过在机体内拮抗前列腺素,阻断内脏 5-HT 受体以及内啡肽的释放发挥止吐作用。它对各种原因引起的 PONV 和其他原因引起的恶心、呕吐都有很好的治疗作用,徐国海等<sup>[10]</sup>报道了地塞米松能使曲马多术后镇痛时引起的恶心、呕吐明显减少。本研究结果也说明地塞米松能明显减少胃癌根治术后曲马多静脉自控镇痛时引起的 PONV。另外地塞米松具有强大的抗炎作用,它能明显

减轻手术后的疼痛<sup>[11]</sup>。

综上所述,曲马多用于胃癌根治术后静脉自控镇痛可以取得满意的镇痛效果,加用昂丹司琼不能减少曲马多术后镇痛引起的 PONV,且会减弱它的镇痛效能和增加用量;地塞米松能明显减少曲马多术后镇痛引起的 PONV,且可能会增强它的镇痛效能。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] DeWitte J L, Schoenmaekers B, Sessler D I, *et al*. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron[ J ]. *Anesth Analg*, 2001, 92( 8 ):1319 - 1321.
- [ 2 ] 潘振宇,范志毅,胡永华. 曲马多用于乳腺癌改良根治术后镇痛的临床观察[ J ]. *中华麻醉学杂志*, 2003, 23( 4 ):312 - 313.
- [ 3 ] Senthirkumar S M D, Abha S M D, Kathirvel M D. The safety and efficacy prophylactic ondansetron in patient undergoing modified radical mastectomy[ J ]. *Anesth Analg*, 1999, 89( 5 ):340 - 345.
- [ 4 ] Liukkonen K, Santanen U, Pere P, *et al*. Peroral tramadol premedication increases postoperative nausea and delays home-readiness in day-case knee arthroscopy patients[ J ]. *Scand J Surg*, 2002, 91( 4 ):365 - 368.
- [ 5 ] Wilde M, Markham A. Ondansetron: a review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications[ J ]. *Drugs*, 1996, 52( 4 ):773 - 794.
- [ 6 ] Stamer U M, Stuber F. Analgesic efficacy of tramadol if coadministered with ondansetron[ J ]. *Anesth Analg*, 2001, 93( 5 ):1623 - 1628.
- [ 7 ] Roberto A, Marco R, Sarah R, *et al*. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol : a possible 5-HT<sub>3</sub> spinal receptor involvement in acute pain humans[ J ]. *Anesth Analg*, 2002, 94( 6 ):1553 - 1557.
- [ 8 ] Wang J J, Ho S T, Tzeng J I, *et al*. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting[ J ]. *Anesth Analg*, 2000, 91( 3 ):136 - 139.
- [ 9 ] Elhakim M, Nafie M, Mahmoud K, *et al*. Dexamethasone 8 mg in combination with ondansetron 4 mg appears to be the optimal dose for the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy[ J ]. *Can J Anaesth*, 2002, 49( 9 ):922 - 926.
- [ 10 ] 徐国海,余树春,朱小红. 地塞米松减轻曲马多术后镇痛引起的恶心、呕吐的观察[ J ]. *临床麻醉学杂志*, 2003, 19( 5 ):310.
- [ 11 ] Baxendale B R, Vater M, Lavery K M. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth[ J ]. *Anaesthesia*, 1993, 48( 12 ): 961 - 964.