

# 罗哌卡因复合芬太尼用于乳腺癌术后硬膜外自控镇痛的临床观察

朱定成<sup>1</sup>, 钟爱军<sup>2</sup>, 沈怡<sup>1</sup>, 武潜<sup>1</sup>, 殷刚<sup>1</sup>, 蹇新民<sup>1</sup>, 吴谦<sup>1</sup>, 李英<sup>1</sup>, 袁世荧<sup>3</sup>

## Effects of Ropivacaine Combined with Fentanyl on Breast Cancer Patient's Self-controlled Epidural Analgesia after Operation

ZHU Ding-cheng<sup>1</sup>, ZHONG Ai-jun<sup>2</sup>, SHEN-Yi<sup>1</sup>, WU Qian<sup>1</sup>, YIN Gang<sup>1</sup>, JIAN Xin-min<sup>1</sup>, WU Qian<sup>1</sup>, LI Ying<sup>1</sup>, YUAN Shi-ying<sup>3</sup>

1. Department of Anesthesiology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China, 2. Department of Information; 3. Department of Anesthesiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology

Corresponding Author: YUAN Shi-ying, E-mail: yuan-shiying@yahoo.com.cn

**Abstract: Objective** To investigate the effects and the minimal effective concentrations of ropivacaine combined with fentanyl on the patient's controlled epidural analgesia (PCEA) after breast cancer operation. **Methods** Seventy-five ASA (American statistical association) I ~ III patients of breast cancer undergoing operations were randomly divided into three groups ( $n = 25$  in each group). Ropivacaine in different concentration combined with fentanyl was used in each group. Group I : 0.1% ropivacaine + 3  $\mu\text{g/ml}$  fentanyl + 0.10 mg/ml mizalamine + 0.10 mg/ml tropisetron; Group II : 0.125% ropivacaine + 3  $\mu\text{g/ml}$  fentanyl + 0.10 mg/ml mizalamine + 0.10 mg/ml tropisetron; Group III : 0.15% ropivacaine + 3  $\mu\text{g/ml}$  fentanyl + 0.10 mg/ml mizalamine + 0.10 mg/ml tropisetron + 0.9% N · S to 100 ml. All patients received patient-controlled epidural analgesia (PCEA). Heart rate, mean artery pressure, respiration rate, and SpO<sub>2</sub> were monitored at 6, 12, 24 and 48h after analgesia. VAS, Ramesay score, Bromage grade, sedative score, satisfaction of analgesia and side effects were also recorded. **Results** Average VAS score in group I, II and III was all below 3. There were significant difference in heart rate, mean artery pressure, respiration rate at 6, 12, 24 and 48h ( $P < 0.05$ ). There were significant difference in VAS, Bromage, Ramesay at different time point ( $P < 0.05$ ). There were no significant difference in three groups ( $P_{\text{vas}} = 0.154$ ,  $P_{\text{ramesay}} = 0.470$ ), while there were significant difference in group III compared to group I, II in Bromage ( $P = 0.013$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Different concentrations of ropivacaine combined with fentanyl provide the optimum balance between pain relief and side effects in postoperative radical mastectomy of breast cancer, 0.10% ropivacaine combined with fentanyl might be lower in the rate of complication and which should be the minimal effective concentration.

**Key words:** Ropivacaine; Fentanyl; Patient-controlled Epidural analgesia; Radical mastectomy of breast cancer.

**摘要:目的** 观察不同浓度罗哌卡因复合芬太尼用于乳腺癌根治术后硬膜外腔自控镇痛(patient controlled epidural analgesia, PCEA), 比较其镇痛、镇静效果及较小安全有效浓度。**方法** 选择拟行乳腺癌根治手术患者 75 例, 随机分为三组, 每组 25 例。I 组: 0.10% 罗哌卡因 + 3  $\mu\text{g/ml}$  芬太尼 + 0.10 mg/ml 咪唑安定 + 0.10 mg/ml 托烷司琼; II 组: 0.125% 罗哌卡因 + 3  $\mu\text{g/ml}$  芬太尼 + 0.10 mg/ml + 咪唑安定 + 0.10  $\mu\text{g/ml}$  托烷司琼; III 组: 0.15% 罗哌卡因 + 3  $\mu\text{g/ml}$  芬太尼 + 0.10 mg/ml 咪唑安定 + 0.10 mg/ml 托烷司琼, 各组均加 0.9% 氯化钠溶液至 100 ml, 再行 PCEA。监测患者镇痛开始

后 6、12、24、48 h 各时点心率、平均动脉血压、呼吸频率、脉搏、血氧饱和度, VAS 评分、Ramesay 评分、Bromage 评级; 并记录镇静、镇痛满意度和不良反应。**结果** 各组 VAS 均值小于 3 分; 各组病人镇痛期间各时点心率、平均动脉压、呼吸频率差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 各组不同时点 VAS 评分、Bromage 评级、

收稿日期: 2010-01-26; 修回日期: 2010-06-03

作者单位: 1. 430079 武汉, 湖北省肿瘤医院麻醉科 ICU 病房, 2. 信息科; 3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉学教研室

通信作者: 袁世荧, E-mail: yuan-shiying@yahoo.com.cn

作者简介: 朱定成 (1962-), 男, 本科, 副主任医师, 主要从事临床麻醉、急救复苏及急慢性疼痛的基础与临床研究

Ramesay 评分差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 各组间同一时间点比较差异无统计学意义 ( $P_{\text{vas}} = 0.154, P_{\text{ramesay}} = 0.470$ ), I、II 与 III 组的 Bromage 比较差异有统计学意义 ( $P = 0.013$ )。结论 三组不同浓度的罗哌卡因复合芬太尼用于乳腺癌术后硬膜外腔自控镇痛都是安全有效的; 镇痛、镇静效果较好。0.10% 罗哌卡因组运动阻滞发生率低, 不良反应相对较少, 0.10% 罗哌卡因可能是最佳有效浓度。

**关键词:** 罗哌卡因; 芬太尼; 高位硬膜外腔自控镇痛; 乳腺癌根治术

**中图分类号:** R971.1; R737.9 **文献标识码:** A

**文章编号:** 1000-8578(2011)01-0087-03

## 0 引言

罗哌卡因具有较低的心脏和神经毒性, 在体内分布广、消除快、毒性小, 已成功用于硬膜外麻醉和外周神经阻滞。目前, 国内外对罗哌卡因的研究多局限于中、低位硬膜外腔术后自控镇痛, 而对高位硬膜外腔自控镇痛(patient controlled epidural analgesia, PCEA)的研究较少, 本研究将不同浓度罗哌卡因复合芬太尼应用于乳腺癌根治术后高位硬膜外腔自控镇痛, 观察其镇痛、镇静效果及安全有效浓度。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择湖北省肿瘤医院住院的乳腺癌根治术患者 75 例。依据美国麻醉学会(American statistical association, ASA)分级标准分为 I~III 级, 年龄 24~68 岁, 随机分成三组, 每组 25 例。三组患者年龄、体重、手术时间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

**表 1 三组患者一般资料** ( $n = 25, \bar{x} \pm s$ )

**Table 1 General information of the three patient groups**  
( $n = 25, \bar{x} \pm s$ )

Groups	Age/years	Weigh/kg	Surgery time/min
I	45.35 ± 9.13	58.94 ± 8.87	106.00 ± 23.34
II	48.88 ± 6.87	55.98 ± 8.87	105.62 ± 33.66
III	45.70 ± 8.33	55.98 ± 9.74	109.17 ± 52.22

### 1.2 麻醉、镇痛方法

三组患者均采用高位硬膜外麻醉, 穿刺点选择 T2~3, 局麻药均为 1% 利多卡因 + 0.25% 布比卡因术中维持麻醉, 术毕保留硬膜外导管接镇痛泵回病房。术后向患者解释 PCA(病人自控镇痛-patient controlled analgesia)基本装置、使用原理、使用方法及注意事项, 患者表示均能理解。镇痛药物配方为: I 组 0.10% 罗哌卡因 + 0.3 μg/ml 芬太尼 + 0.1 mg/ml 咪唑安定 + 0.10 mg/ml 托烷司琼; II 组 0.125% 罗哌卡因 + 3 μg/ml 芬太尼 + 0.1 mg/ml 咪唑安定 + 0.10 mg/ml 托烷司琼; III 组 0.15% 罗哌卡因 + 3 μg/ml 芬太尼 +

0.1 mg/ml 咪唑安定 + 0.10 mg/ml 托烷司琼, 各组均加 0.9% 氯化钠溶液至 100 ml, 以负荷剂量模式给药, 即负荷剂量 5 ml + 单次病人自控镇痛维持剂量 2 ml/h, 持续镇痛 48 h。如果镇痛效果不理想则加用其他镇痛药物辅助。

### 1.3 观察指标

术后 6、12、24、48 h 记录心率(HR)、平均动脉血压(MAP)、呼吸频率(RR)、血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>); 观察记录各时点镇痛效果, 评定标准采用 VAS 法(0 分 = 无疼痛; 10 分 = 剧痛); 满意度: 病人对 PCA 的镇痛满意度评分(完全无痛 1 分, 有时为轻度疼痛 2 分; 一直为轻度疼痛, 有时为中度疼痛 3 分; 一直为中度疼痛, 有时为重度疼痛 4 分; 一直为重度疼痛, 所有镇痛药物无效 5 分); 镇静状态 Ramesay 评分: 1 分为不安静、烦躁; 2 分为安静、合作; 3 分为嗜睡, 能听从指令; 4 分为睡眠状, 可唤醒; 5 分为呼唤反应迟钝; 6 分为深睡状态、呼唤不醒(其中 2~4 分为镇静满意, 5~6 分为镇静过度)。上肢运动阻滞情况改良 Bromage 评级: 0 级无运动阻滞, 1 级上肢能运动, 2 级仅能活动手指或前臂关节, 3 级上肢关节均不能活动。记录恶心、呕吐、皮肤瘙痒、呼吸抑制(呼吸 < 12 次/分)、循环抑制、尿潴留等不良反应。

### 1.4 统计学方法

用 SPSS 16.0 统计软件处理, 重复测量的方差分析, 计量资料采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 设  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者不同时间的生命体征比较

**表 2 三组患者不同时间的生命体征比较** ( $n = 25, \bar{x} \pm s$ )

**Table 2 Comparison of vital signs of the three groups at different time point** ( $n = 25, \bar{x} \pm s$ )

Vital signs groups		6h	12h	24h	48h
RR (times/min)	I	16.85 ± 2.56	16.73 ± 2.21	17.45 ± 1.86	17.41 ± 2.58
	II	16.91 ± 2.10	15.45 ± 2.31*	15.28 ± 2.65*	16.32 ± 2.78*
	III	16.87 ± 2.11	16.41 ± 2.23*	16.08 ± 2.45*	16.37 ± 2.85*
HR (times/min)	I	82.10 ± 7.10	82.07 ± 11.58	87.91 ± 10.03	89.97 ± 11.12
	II	85.23 ± 11.05	87.67 ± 10.42	87.53 ± 10.55	89.52 ± 12.91*
	III	85.45 ± 10.70	84.78 ± 11.43	89.46 ± 11.20*	89.48 ± 12.75*
MAP (mmHg)	I	97.02 ± 13.71	95.42 ± 12.54	98.45 ± 11.82	98.46 ± 11.78*
	II	97.02 ± 10.56	91.55 ± 12.92*	97.53 ± 10.80	97.45 ± 10.78
	III	97.58 ± 12.78	96.55 ± 12.81*	95.15 ± 11.78	96.18 ± 11.59*
SpO <sub>2</sub> (%)	I	97.32 ± 0.35	98.15 ± 0.37	97.85 ± 0.41	97.90 ± 0.23*
	II	97.63 ± 0.75	95.53 ± 0.48	96.85 ± 0.58	96.85 ± 0.35
	III	94.45 ± 59*	95.01 ± 0.48	96.75 ± 0.53	96.31 ± 0.13*

Note: \*  $P < 0.05$ , compared to 6h

由表 2 可见, I 组呼吸频率、心率、平均动脉压

在各时点与其他两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但三组的呼吸频率、心率、平均动脉压都在正常范围内,各时点  $SPO_2$  三组比较无统计学意义。

### 2.2 镇痛效果比较

三组患者术后不同时间点 VAS 评分组间比较,差异无统计学意义( $P = 0.154$ ),各时点 VAS 评分比较( $P = 0.00, P < 0.05$ )差异有统计学意义;I、II、III 组的各时点镇痛评分平均值均小于 3 分,见表 3。

表 3 三组患者不同时间点 VAS 评分( $n = 25, \bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of VAS score at different time point( $n = 25, \bar{x} \pm s$ )

Groups	6h	12h	24h	48h
I	1.55 ± 1.05	0.95 ± 0.15	0.35 ± 0.745	0.10 ± 0.447
II	0.88 ± 0.992	0.50 ± 0.933	0.12 ± 0.612	0.12 ± 0.612
III	1.65 ± 1.057	0.59 ± 0.795	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

Note:  $P = 0.00$ , at each time point

### 2.3 上肢运动阻滞情况比较

三组患者不同时间点 Bromage 评级比较见表 4。

由表 4 可见, Bromage 评分, I、II 与 III 组比较差异有统计学意义( $P = 0.013, P < 0.05$ )。三组在不同时间点比较( $P = 0.00, P < 0.05$ )差异有统计学意义。

表 4 三组患者不同时点 Bromage 评级比较( $n = 25, \bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of Bromage score of three groups at different time point( $n = 25, \bar{x} \pm s$ )

Groups	6h	12h	24h	48h
I	1.05 ± 0.605	0.60 ± 0.681	0.40 ± 0.598	0.35 ± 0.587
II	0.79 ± 0.415	0.63 ± 0.495	0.58 ± 0.504	0.58 ± 0.504
III	0.94 ± 0.429	0.47 ± 0.514	0.47 ± 0.514	0.47 ± 0.514

### 2.4 镇静与镇痛满意度比较

三组镇静、镇痛满意度和不良反应比较见表 5。

(1) 镇静情况, I 组镇静评分与其他两组比较,差异无统计学意义( $P = 0.470$ ); (2) 患者镇痛满意度比较, I 组与其他两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但 I、II、III 组的镇痛满意度都小于 3 分; (3) 不良反应: I 组恶心呕吐、血压下降,在各时点与其他两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),三组在各时点均无皮肤瘙痒、呼吸抑制的不良反应发生。

### 3 讨论

PCA 其核心是按需给药,即以病人感到止痛满意为目的<sup>[1]</sup>。随着对疼痛转导通路了解的加深,临床疼痛治疗更加倾向于多模式平衡止痛,也称多模式镇痛<sup>[2]</sup>。其理论基础是混合应用作用于疼痛转导通路不同靶点的镇痛药物,利用它们之间的相加或协同作用来获得最佳的疗效<sup>[3]</sup>。罗哌卡因是一种纯 S 对映异构体长效酰胺类局麻药<sup>[4]</sup>,具有显著的低浓度时感觉与运动神经阻滞高度分离的特点,使其在术后镇痛领域更加具有应用前景。但国内外罗哌卡因的研究多局限于中、低位硬膜外术后自控镇痛,而对高位 PCEA 研究较少。本研究将不同浓度的罗哌卡因复合芬太尼应用乳腺癌根治术后 PCEA 取得了良好的镇痛效果,运动神经阻滞发生率低。研究表明:三组术后 VAS 评分差异比较无统计学意义,且各时点 VAS 评分平均值都小于 3 分,但组内各时点 VAS 评分差异比较差异有统计学意义( $P = 0.00$ );三组术后各时间点 I 组 RR、HR、MAP 与其他两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但三组的 RR、HR、MAP 都在正常范围内,各时点  $SpO_2$  三组比较无统计学意义可能与术后连续鼻导管给氧有关;运动阻滞情况, Bromage 评级: I、II 组与 III 组比较差异有统计学意义( $P = 0.013, P < 0.05$ ),三组在不同时点比较( $P = 0.00$ )差异有统计学意义,表明 I 组运动阻滞情况优于其他两组。

芬太尼是临床麻醉中最常用的麻醉性镇痛药。芬太尼的镇痛强度是吗啡的 25~75 倍,芬太尼可用于临床麻醉的全过程:包括麻醉诱导、麻醉维持、术后镇痛等<sup>[5]</sup>。Gottschalk 等<sup>[6]</sup>的研究表明,阿片类药物与局部麻醉药混合应用于 PCEA 时,可减少单药的用量,其机制可能是:阿片类药物通过与脊髓背角罗氏胶质区中的阿片受体结合,激活脑干下行性痛调制系统,局麻药直接阻断脊神经根传入的疼痛信息,两类药混合使用时,同时阻断痛觉在脊髓的上行转导通路以及脊神经根,镇痛效果更确切。芬太尼是临床术后镇痛应用较广泛的阿片类药物,主要作用于受体的苯基哌啶衍生物,但存在镇静过度和呼

表 5 三组患者镇静、镇痛满意度和不良反应比较

Table 5 Comparison of patients ramesay, analgesia satisfaction and side effects in three groups

Groups	Ramesay (score)	Analgesia satisfaction(score)	Nausea Vomiting (n)	Pruritus (n)	Respiratory depression(n)	MAP decreased (n)
I	2.00 ± 0.00*	2.96 ± 1.75*	2	0	0	1
II	2.08 ± 0.40	2.35 ± 1.83	4	0	0	2
III	2.00 ± 0.00	2.11 ± 1.58	5	0	0	5

Note: \*  $P = 0.470$ , group I compared to group II, III

prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiat Therapy oncol Group[J]. JAMA, 1999, 281(17): 1623-1627.

[17] Wong RK, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, (1): CD002092.

[18] Neuner G, Patel A, Suntharalingam M. Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer[J]. Gastrointest Cancer Res, 2009, 3(1): 57-65.

[19] 刘俊, 吕长兴, 王家明. 同步放化疗治疗不能手术的食管癌临床结果[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(3): 185-187.

[20] 陈尔成, 刘孟忠, 胡永红, 等. 同期放化疗与单纯放疗不能手术食管癌的病例对照研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(6): 416-419.

[21] 万钧, 刘明, 韩春, 等. 食管癌放疗剂量研究的十年结果[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 1996, 5(3): 200.

[22] 赵快乐, 施学辉, 蒋国梁. 提高食管癌的放射治疗剂量是否有益? ——食管癌三维适形放疗临床 I / II 期剂量递增试验[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(5): 354-357.

[编辑: 安 凤; 校对: 朱宇泽]

(上接第 89 页)

吸循环抑制的潜在危险。本研究结果表明: 镇静方面, I 组与其他两组比较, 差异无统计学意义; 镇痛满意度 I 组与其他两组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但三组的镇痛满意度都小于 3 分。不良反应: I 组恶心、呕吐、血压下降在各时点与其他两组比较, 差异有统计学意义; 虽然三组均无皮肤瘙痒、呼吸抑制发生, 临床上应引起警惕, 严密监测生命体征, 防止呼吸抑制及心血管事件的发生。

综上所述, 不同浓度 (0.1%, 0.125%, 0.15%) 的罗哌卡因复合芬太尼用于乳腺癌术后 PCEA, 镇痛效果好, 患者满意度高, 但在运动神经阻滞不良反应方面 0.1% 罗哌卡因复合芬太尼组相对较少, 因此根据患者实际情况灵活运用, 严密监测呼吸、循环功能、预防不良反应发生, 0.1% 罗哌卡因复合芬太尼用于乳腺癌术后 PCEA 不失为一种安全有效、经济的镇痛方法。

参考文献:

[1] 章建军, 项红兵. 病人自控止痛研究进展. 临床疼痛诊断治疗新进展[M]. 1 版. 太原: 山西高校联合出版社, 1994: 232-240.

[2] Brodner G, Van Aken H, Hertle L, et al. Multimodal perioperative management—combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization and oral nutrition—reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery[J]. Anesth Analg, 2001, 92(6): 1594-1600.

[3] Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control[J]. J Clin Anesth, 2001, 13(7): 524-539.

[4] 张富军, 邓小明. 罗哌卡因的实验与临床研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(4): 317-319.

[5] 林鹰. 麻醉性镇痛药与现代临床麻醉[J]. 中国处方药, 2005, 40(1): 14-16.

[6] Gottschalk A, Freitag M, Burmeister MA, et al. Patient-controlled thoracic epidural infusion with ropivacaine 0.375% provides comparable pain relief as bupivacaine 0.125% plus sufentanil after major abdominal gynecologic tumor surgery[J]. Reg anesth Pain Med, 2002, 27(4): 367-373.

[编辑: 黄园玲; 校对: 朱宇泽]