

不同剂量羟考酮对全麻术后早期 瑞芬太尼痛觉过敏的影响

邵兆军, 王迎虎

摘要 目的: 观察羟考酮对全麻术后早期瑞芬太尼痛觉过敏的影响及最佳剂量。**方法:** 选择择期全麻下开腹行子宫全切术患者 50 例, 随机分为 A、B、C、D、E 5 组, 每组 10 例。A 组为空白对照组, B、C、D、E 组在手术结束缝皮时分别静脉给予羟考酮 0.05、0.1、0.15、0.2 mg/kg。记录 5 组患者苏醒时间(拔除气管导管时间), 恶心、呕吐、躁动、呼吸抑制、皮肤瘙痒等不良反应发生例数及给药后 1、2、4、12、24 h 舒芬太尼的用量。**结果:** E 组术后苏醒时间 (21.8 ± 7.2) min, 明显长于 A、B、C、D 组 ($P < 0.05$); D、E 组术后不同时间点舒芬太尼的用量分别为 (51.8 ± 3.3) μg 和 (52.6 ± 3.5) μg , 低于 A、B、C 组 ($P < 0.05$); E 组不良反应发生例数 5 例, 多于 A、B、C、D 组 ($P < 0.05$)。**结论:** 全麻患者术前静注合理剂量羟考酮, 可以有效预防术后早期瑞芬太尼诱发的痛觉过敏反应, 不延长患者的苏醒时间, 不增加不良反应发生率, 推荐剂量 0.15 mg/kg。

关键词: 羟考酮; 全麻; 瑞芬太尼; 痛觉过敏

中图分类号: R614 文献标识码: A 文章编号: 1007-6948(2019)04-0456-04

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.04.007

Effect of Different Doses of Oxycodone on Postoperative Hyperalgesia Induced by Remifentanyl in General Anesthesia Patients SHAO Zhao-jun, WANG Ying-hu *Binhai Hospital, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin (300480), China*

Abstract: Objective To observe the effect of different doses of oxycodone on postoperative hyperalgesia induced by remifentanyl in general anesthesia patients, and select the best dose. **Methods** Fifty cases of elective hysterectomy under general anesthesia were randomly divided into five groups of A, B, C, D and E, $n=10$. A group is control group, and the patients in B, C, D and E groups were injected with oxycodone (0.05, 0.1, 0.15 and 0.2 mg/kg). The recovery time and number of adverse events such as nausea, vomiting, dysphoria, respiratory inhibition, pruritus, and sufentanil consumption at the time of 1, 2, 4, 12 and 24 h after operation were recorded. **Results** The recovery time of E group was (21.8 ± 7.2) min, longer than that of A, B, C and D groups ($P < 0.05$). The sufentanil consumptions of D and E groups were (51.8 ± 3.3) μg and (52.6 ± 3.5) μg , lower than those of A, B and C groups ($P < 0.05$). The number of adverse reactions in E group was 5, more than that of A, B, C and D groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Rational dose of oxycodone can effectively prevent remifentanyl-induced hyperalgesia in early postoperative patients after general anesthesia, without prolonging the recovery time or increasing the incidence of adverse reactions, and the recommended dose is 0.15 mg/kg.

Key words: Oxycodone; general anesthesia; remifentanyl; hyperalgesia

瑞芬太尼是选择性 μ 阿片受体激动剂, 因其具有起效快、消除迅速、无蓄积、可控性强的特点, 广泛应用于临床全身麻醉。然而由于其代谢迅速, 麻醉停止后镇痛作用迅速消失, 导致患者对急性

疼痛敏感性增加, 诱发痛觉过敏, 影响术后苏醒^[1]。现临床上多应用芬太尼或舒芬太尼等纯 μ 阿片类受体激动药, 预防瑞芬太尼诱发的痛觉过敏反应, 但此类药物恶心、呕吐等不良反应的发生率较高^[2]。羟考酮是 μ 和 κ 阿片受体激动药, 临床适用于中度疼痛的治疗, 目前, 盐酸羟考酮临床大多在经静脉患者自控镇痛 (patient controlled

intravenous analgesia, PCIA) 上应用, 对于单次静注预防全麻术后早期瑞芬太尼痛觉过敏反应, 临床上尚缺少可依据的资料。本研究选择 2013—2016 年在我院择期于全麻下行开腹全子宫切除术患者 50 例, 观察手术结束前单次静注盐酸羟考酮术后早期瑞芬太尼痛觉过敏反应的效果和最佳给药剂量。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共 50 例, 年龄 35~65 岁, 体重 52~87 kg, 身高 154~172 cm。均符合美国麻醉医师协会 (ASA) 评级 I ~ II 级。均无阿片类药物过敏史、无便秘、慢性支气管炎、慢性胃炎、皮肤瘙痒、肺心病等病史。按照就诊顺序随机双盲的原则分为 A、B、C、D、E 五组, 每组 10 例。5 组患者年龄、身高、体重、手术时间均无统计学差异 (表 1)。本研究通过医院学术伦理委员会批准, 均签署知情同意书。

1.2 双盲法操作 (1) 患者不知道自己属于哪一组。(2) 由研究助理将不同剂量的药品统一稀释至 5 mL, 并用红、橙、黄、绿、蓝 5 种颜色标示, 不同颜色对应的药品剂量只有研究助理知道。(3) 研究者在手术结束缝皮前用红、橙、黄、绿、蓝五种剂量的药品分别处理不同组的患者。研究结束, 重新确立对应关系: A 组为对照组, B、C、D、E 组剂量分别为羟考酮 0.05、0.1、0.15、0.2 mg/kg。

1.3 麻醉方法 50 例均于术前 10 ~ 15 min 肌注长托宁 1 mg。开放静脉通路, 常规给予甲强龙 40 mg 静脉滴注。常规于全麻下行开腹全子宫切除术, 术中监测血压、心率、血氧饱和度、心电图、麻醉深度 (BIS) 值、肌松监测 (TOF) 值。麻醉快速诱导以咪达唑仑 0.1 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、

芬太尼 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、罗库溴铵 1.0 mg/kg 静脉注射, 气管插管行机械通气。术中麻醉维持: 异丙酚 4 mg/(kg·h)、瑞芬太尼 0.3 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 靶控输入, 维库溴铵间断静注。术中维持 BIS 值 (麻醉深度监护仪) 在 40~60。

1.4 治疗方法 于手术结束缝皮前, 静脉给予阿托司琼 10 mg。A 组于手术结束缝皮时给予生理盐水 2 mL, B、C、D、E 组分别静脉给予羟考酮 0.05、0.1、0.15、0.2 mg/kg。同时静脉停止麻醉药。术后待 BIS 值达 85 以上拔除气管导管。采用舒芬太尼 100 μg 、0.9% 氯化钠 100 mL 行 PCIA, 维持 2 mL/h, 单次 2 mL/次, 锁时 10 min, 维持 VAS 评分 ≤ 3 分。所有操作均由中级职称、有 5 年以上临床麻醉经验医师完成。

1.5 观察指标 记录 5 组患者苏醒时间 (拔除气管导管时间), 恶心、呕吐、躁动、呼吸抑制、皮肤瘙痒等不良反应发生例数, 及给药后 1、2、4、12、24 h 舒芬太尼的用量。

1.6 统计学处理 数据处理采用 SPSS 17.0 软件包, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间均数比较采用 F 检验, 组间两两比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

E 组术后苏醒时间长于 A、B、C、D 组 ($P < 0.05$)。见表 1。D、E 组术后不同时间点舒芬太尼用量少于 A、B、C 组 ($P < 0.05$); C 组术后不同时间点舒芬太尼的用量少于 A、B 组, 但多于 D、E 组 ($P < 0.05$); D、E 组术后不同时间点舒芬太尼的用量无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 2。E 组不良反应发生例数多于 A、B、C、D 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 5 组患者一般情况及手术时间和苏醒时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	体重 (kg)	身高 (cm)	手术时间 (min)	苏醒时间 (min)
A 组	48.6 \pm 11.2	74.2 \pm 18.9	163.5 \pm 10.6	126.3 \pm 17.6	11.5 \pm 2.2
B 组	49.5 \pm 9.8	81.8 \pm 15.6	168.3 \pm 9.8	127.9 \pm 19.4	10.6 \pm 3.3
C 组	49.3 \pm 10.8	79.4 \pm 19.5	162.2 \pm 10.4	129.8 \pm 20.5	11.4 \pm 3.1
D 组	50.8 \pm 9.9	80.6 \pm 16.7	165.8 \pm 12.9	122.6 \pm 19.8	10.9 \pm 3.2
E 组	51.2 \pm 10.0	77.8 \pm 20.1	160.3 \pm 11.1	119.8 \pm 21.3	21.8 \pm 7.2 ^a

注: ^aE 组与 A、B、C、D 组比较, $P < 0.05$

表 2 5 组患者术后不同时点的舒芬太尼用量比较 (μg , $\bar{x} \pm s$)

组别	1 h	2 h	4 h	12 h	24 h
A 组	6.4 ± 2.7	14.8 ± 3.7	27.4 ± 5.1	51.6 ± 8.3	83.2 ± 8.7
B 组	5.2 ± 1.9	14.0 ± 2.5	26.2 ± 4.8	49.4 ± 6.7	78.8 ± 8.0
C 组	3.2 ± 1.4 ^c	8.6 ± 2.3 ^c	19.2 ± 2.1 ^c	41.6 ± 2.6 ^c	72.2 ± 3.9 ^c
D 组	2.4 ± 0.8 ^{bc}	5.6 ± 2.1 ^{bc}	10.2 ± 2.9 ^{bc}	28.4 ± 4.4 ^{bc}	51.8 ± 3.3 ^{bc}
E 组	2.4 ± 0.8 ^{bc}	5.0 ± 1.4 ^{bc}	9.8 ± 2.0 ^{bc}	28.2 ± 3.3 ^{bc}	52.6 ± 3.5 ^{bc}

注: ^bD、E组与A、B、C组比较, $P < 0.05$; ^cC、D、E组与A、B组比较, $P < 0.05$

表 3 5 组患者不良反应发生例数比较

组别	恶心	呕吐	躁动	呼吸抑制	皮肤瘙痒	合计
A 组	1	0	1	0	0	2
B 组	1	0	1	0	0	2
C 组	1	0	1	0	0	2
D 组	1	1	0	0	0	2
E 组	2	2	0	1	0	5 ^d

注: ^dE组与A、B、C、D组比较, $P < 0.05$

3 讨论

新型镇痛药盐酸羟考酮注射液为中效阿片类镇痛药, 镇痛机制主要为激动 μ 受体和 κ 受体, 对 κ 受体的结合力强于对 μ 受体的结合力。羟考酮有起效更迅速的特点, 内脏痛治疗方面, 因激动 κ 受体参与内脏痛的调节, 羟考酮被认为较纯 μ -受体激动剂有更好的止痛作用^[3-4]。研究表明, 女性比男性患者对术后疼痛更加敏感^[5]。因此, 本研究选择开腹行子宫全切术的患者, 术后疼痛多以内脏痛为主。

很多国家在术后镇痛方面羟考酮用量已经超过了吗啡用量^[6], 但目前临床上对于羟考酮的应用主要局限在 PCIA, 对于单次静注预防全麻术后早期瑞芬太尼痛觉过敏反应, 临床上尚缺少可依据的资料。Amri 等^[7]研究发现, 羟考酮应用后不良反应存在着剂量依赖性。因此, 全麻患者术毕前单次静注羟考酮, 怎样做到既达到预防瑞芬太尼引起的痛觉过敏反应, 又不增加不良反应, 用量尤为重要。

瑞芬太尼导致痛觉过敏的机制是由多方面因素引起的, 如内源性外源性阿片类物质的快速失衡、阿片受体快速耐受或有害物质进入脊髓、易化脊髓痛觉传导等。目前临床中多应用阿片类

激动药如吗啡、芬太尼或舒芬太尼作为瑞芬太尼痛觉过敏的预防性用药 但其不良反应较多。职勇等^[8]观察全麻术后羟考酮和舒芬太尼对瑞芬太尼全麻术后痛觉过敏反应的影响, 结果发现, 羟考酮与舒芬太尼都可以有效预防瑞芬太尼术后痛觉过敏反应, 但舒芬太尼组的不良反应发生率明显高于羟考酮组。此研究只是粗略的术毕前 30 min 静注羟考酮 10 mg, 并未对羟考酮的最佳剂量进行研究。

本研究将择期全麻下行子宫全切术(都属于中度疼痛)患者 50 例, 随机分为 A、B、C、D、E 5 组, 每组在术毕前分别静注不同剂量的羟考酮。结果发现, 术毕前静注 0.1 mg/kg 羟考酮, 不能完全抑制瑞芬太尼诱发的术后痛觉过敏。静注 0.15 mg/kg 或 0.2 mg/kg, 都能有效抑制瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏反应, 但是 E 组苏醒时间及术后不良反应发生率均大于 D 组 ($P < 0.05$)。因此, 可以得出, 对全麻下行开腹子宫全切术患者, 术毕前静注 0.15 mg/kg 盐酸羟考酮, 可有效抑制瑞芬太尼诱发的痛觉过敏反应, 且不良反应发生率最低。吴周全等^[9]在腹部手术关腹时单次静注盐酸羟考酮 0.05、0.1、0.2 mg/kg, 发现 0.1 mg/kg 的羟考酮最适宜, 既能达到良好的镇痛效果, 同时又不影

响患者的苏醒。0.2 mg/kg 就会影响术后苏醒时间,甚至增加不良反应的发生率。这与本研究结果基本一致。只是我们的分组更细化,得到了全麻患者术前单次静注羟考酮达 0.15 mg/kg,既能很好的预防全麻术后瑞芬太尼诱发的痛觉过敏反应,又不延长术后苏醒时间且不良反应发生率最低的结论。

术前静注盐酸羟考酮,可有效抑制全麻术后瑞芬太尼诱发的痛觉过敏反应,推荐合理剂量 0.15 mg/kg。当然,根据患者全身情况、手术类型及疼痛程度,可以适当增减剂量。

参考文献:

[1] Lee M, Silverman SM, Hansen H, et al. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia[J]. Pain Physician, 2011, 14(2): 145-161.

[2] King S, Forbes K, Hanks GW, et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project[J]. Palliat Med, 2011, 25(5): 525-552.

[3] 刘微, 吕黄伟. 羟考酮与吗啡比较用于术后静脉自控镇痛有效性和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(6): 692-697.

[4] Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated[J]. Pain, 1997, 73(2): 151-157.

[5] Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, et al. Sex-based differences in pain perception and treatment[J]. Pain Medicine, 2009, 10(2): 289-299.

[6] Hannu Kokki, Merja Kokki, et al. Oxycodone for the treatment of postoperative pain[J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(7): 1045-1058.

[7] Amri A, Ben Achour A, Chachaty E, et al. Microbiological and physicochemical stability of oxycodone hydrochloride solutions for patient-controlled delivery systems[J]. Pain Symptom Manage, 2010, 40(1): 87-94.

[8] 职勇, 陈景艳, 高尚. 羟考酮或舒芬太尼预防瑞芬太尼诱发的术后痛觉过敏的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(6): 573-575.

[9] 吴周全, 邹志清, 陈勇. 不同剂量羟考酮对腹部手术后急性疼痛的抑制作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(2): 161-163.

(收稿: 2018-12-27 发表: 2019-07-31)

·作者须知·

计量单位的具体要求

组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示, 组合单位中斜线和负数幂亦不可混用, 如 ng/kg/min 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式, 不宜采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。量的符号一律用斜体字, 如吸光度(旧称光密度)的符号为斜体字“*A*”。在叙述中应先列出法定计量单位数值, 括号内写旧制单位数值; 如果同一计量单位反复出现, 可在首次出现时注出法定与旧制单位换算系数, 然后只列法定计量单位数值。血压仍以 mmHg 表示。参量及其公差均需附单位, 当参量与其公差的单位相同时, 单位只写一次, 如: “750.4 ng/L ± 18.2 ng/L” 可以写作“(750.4 ± 18.2) ng/L”。

作者署名要求

作者姓名按顺序列在文题下面, 排序由作者在投稿时确定, 原则上不再变动, 如需变动则要出示单位证明。作者单位信息标注在首页左下角, 格式为: 单位名称及科室(所在城市, 邮政编码); 作者不属于同一单位时, 用阿拉伯数字标注后分别列出, 但一般不宜超过 3 个单位。通信作者只列一位, 包括姓名、单位名称和 E-mail。