

地佐辛联合右美托咪定在肺移植手术后患者镇痛镇静效果观察

姜淑云¹, 徐红阳¹, 王大鹏¹, 陈静瑜², 夏维¹

无锡市人民医院¹重症医学科, ²胸外科(江苏无锡 214023)

【摘要】目的 研究地佐辛联合右美托咪定(Dex)在肺移植手术后患者镇痛镇静效果。**方法** 选择肺移植术后患者52例患者为研究对象,随机分为两组,观察组($n=26$)患者采用Dex联合地佐辛镇静、镇痛;对照组($n=26$)患者单用Dex镇静镇痛治疗,统计两组患者治疗前及6、12及24 h的CPOT评分、RASS评分、心率(HR)、氧合指数(OI)、平均动脉压(MAP)及不良反应情况。**结果** 与治疗前比较,两组患者治疗后6、12、24 h的CPOT及RASS镇静、镇痛评分均降低($P<0.05$),与对照组比较,观察组术后CPOT及RASS评分较低($P<0.05$);与治疗前相比,观察组患者HR及MAP有所下降,而对照组患者有所上升,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);OI在经过治疗后观察组明显上升,而对照组轻度下降,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);经过镇静、镇痛干预后,两组患者均无呼吸抑制表现,观察组出现低血压1例(3.8%),HR过慢1例(3.8%),对照组出现低血压1例(3.8%),HR过慢2例(7.6%),两组患者对比,差异无统计学意义($P>0.05$),给予积极对症处理后,病情均稳定。**结论** Dex联合地佐辛对肺移植手术后患者有较好的镇静镇痛效果,可维持肺移植术后血流动力学平稳,有助于减少肺移植术后患者因躁动而导致的并发症,改善患者ERAS的质量,优于Dex单独用药,值得临床推广应用。

【关键词】 肺移植; 镇静; 镇痛; 地佐辛; 右美托咪定

肺移植术后患者肺功能处于恢复阶段,为保证氧供,通常保留气管插管、机械通气辅助呼吸,甚至带入ECMO辅助心肺功能,那么为了避免术后躁动导致不良后果,加速术后的康复,镇静、镇痛尤为重要^[1]。最近,加速康复外科(ERAS)中的围术期优化疼痛措施采用镇痛是手术麻醉研究的热点^[2]。最新研究证实地佐辛是部分 μ 受体激动剂、 κ 受体拮抗剂,镇痛作用强、不良反应少^[3-5]。右美托咪定(dexmedetomidine,Dex)是一种具有镇痛、镇静和抗交感作用的高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂^[5]。关于地佐辛联合Dex辅助全身麻醉镇痛镇静临床效应值得关注。国内多家医院陆续开展肺移植手术,但发展为肺移植中心的屈指可数,对于肺移植术后镇静镇痛的研究亦少之又少,而本院肺移植中心为国内最活跃的肺移植中心之一,本研究旨在观察地佐辛联合Dex持续泵注对于肺移植提供术后早期良好安全镇痛镇静效果,为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年1—11月收住我院肺移植术后患者52例,排除标准:(1)意识障碍;严重休克;肝肾功能严重异常(谷丙转氨酶高于正常值3倍或者肌酐高于正常值);(2)心动过缓,心率(HR)<50次/min;低血容量;(3)重症肌无力;(4)哺乳期、妊娠期;(5)其他不适宜纳入评估的因素。排除标准:术前合并严重高血压、有心脑血管疾病、肝肾功能异常或凝血功能障碍者;精神系统疾病(精神分裂症、精神错乱等)或认知功能障碍患者,术前拒绝配合调查者。将患者随机分为两组:观察组($n=26$)给予地佐辛联合Dex持续泵注;对照组($n=26$)给予Dex单独持续泵注;术后入ICU时全麻未醒,经口气管插管保留,带入ECMO 6例,入科后给予呼吸机辅助控制通气(SIMV或者BIPAP模式),术后常规给予免疫抑制及抗感染治疗。两组患者的年龄及性别、体重、ASA分级等一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患者一般情况比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(例)		体重 (kg)	ASA分级	
			男	女		Ⅱ级	Ⅲ级
观察组	26	58.43±3.45	15	11	65±5.76	14	12
对照组	26	59.54±7.78	14	12	66±6.34	13	13

1.2 方法 观察组采用电子输注泵,给予地佐辛(扬子江药业集团有限公司,批号 15770341) 40 mg(6 mL) + Dex 400 μg(2 mL) + 生理盐水 42 mL 配成 50 mL 泵液,以微量泵泵入,负荷量 0.08 mL/kg,维持剂量 0.05~0.2 mL/(kg·h)。对照组同样采用电子输注泵,Dex 600 μg(3 mL) + 生理盐水 47 mL 配成 50 mL 泵液,以微量泵泵入,负荷量 0.08 mL/kg,维持剂量 0.05~0.2 μg/(kg·h)。每天每隔 4 h 根据 RASS 评分来调整药物剂量,指导达到目标镇静(RASS 评分为 -1~-2 分),当出现 RASS 评分超过 +2 分时,加用丙泊酚(阿斯利康公司,批号 20100647) 0.5~1 mg/kg 治疗。

表 2 两组患者镇静 CPOT 及 RASS 评分的比较

组别	例数	评分	治疗前	治疗后 6 h	治疗后 12 h	治疗后 24 h	$\bar{x} \pm s$
观察组	26	CPOT 评分	6.12 ± 0.23	3.45 ± 0.34 *△	2.78 ± 0.37 *△	2.34 ± 0.24 *△	
		RASS 评分	2.94 ± 0.38	1.26 ± 0.26 *△	0.13 ± 0.03 *△	0.17 ± 0.02 *△	
对照组	26	CPOT 评分	6.33 ± 0.13	4.22 ± 0.41 *	3.68 ± 0.22 *	2.77 ± 0.28 *	
		RASS 评分	2.88 ± 0.28	2.33 ± 0.34 *	1.17 ± 0.33 *	0.22 ± 0.03 *	

* 与治疗前比较 $P < 0.05$; △与同时间点对照组比较 $P < 0.05$

2.2 HR、OI、MAP 与治疗前相比,观察组患者 HR 及 MAP 有所下降,而对照组患者有所上升,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); OI 在经过治疗后

1.3 观察指标 记录治疗前及 6、12 及 24 h 的 CPOT 评分、RASS 评分、HR、氧合指数(OI)、平均动脉压(MAP);并记录不良反应及处理,包括重度躁动、呼吸抑制、低血压、心动过缓、恶心、呕吐等。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疼痛及镇痛评分 与治疗前比较,两组患者治疗后 6、12、24 h 的 CPOT 及 RASS 镇静、镇痛评分均降低($P < 0.05$),与对照组比较,观察组术后 CPOT 及 RASS 评分较低($P < 0.05$)。见表 2。

表 3 两组患者治疗前后 HR、OI、MAP 的比较

组别	例数	指标	治疗前	治疗后 6 h	治疗后 12 h	治疗后 24 h	$\bar{x} \pm s$
观察组	26	HR	92.65 ± 4.33	87.45 ± 3.24 *△	85.16 ± 4.65 *△	82.23 ± 4.12 *△	
		MAP	95.43 ± 8.38	94.65 ± 7.67 *△	93.44 ± 4.76 *△	93.56 ± 3.87 *△	
		OI	214.33 ± 6.13	256.42 ± 5.48 *△	257.63 ± 7.22 *△	262.47 ± 5.21 *△	
对照组	26	HR	90.64 ± 2.34	96.34 ± 3.32 *	98.52 ± 3.11 *	102.54 ± 3.12 *	
		MAP	94.34 ± 6.54	97.26 ± 5.26 *	102.13 ± 6.34 *	101.17 ± 5.21 *	
		OI	215.73 ± 5.13	211.26 ± 3.43 *	210.68 ± 4.72 *	210.64 ± 5.25 *	

* 与治疗前比较 $P < 0.05$; △与同时间点对照组比较 $P < 0.05$

2.3 不良反应出现情况的比较 经过镇静、镇痛干预后,两组患者均无呼吸抑制表现,观察组出现低血压 1 例(3.8%),HR 过慢 1 例(3.8%),对照组出现低血压 1 例(3.8%),HR 过慢 2 例(7.6%),两组患者对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),给予积极对症处理后,病情均稳定。

3 讨论

地佐辛是混合阿片受体激动-拮抗剂,最新研究报道地佐辛是通过激动脊髓 μ 受体(MOR) 和去甲肾上腺素再摄取抑制(NRI) 产生镇痛作用的,而非通过激动脊髓 κ 受体和 δ 受体、血清素再摄取抑制的机制,是近些年来备受关注的 MOR-NRI 类新型镇痛药,用于术后镇痛,不良反应少,且无明显的

心血管抑制作用,也有助于维持血流动力学稳定^[1,3~4]。Dex 联合地佐辛可以降低肺移植术后患者的躁动,主要由于 Dex 具有高度选择性,可作用于脑干蓝斑核,有镇静、镇痛左右,而地佐辛镇痛作用相当于同等吗啡的 7 倍^[6],同时 Dex 作为一种新型的选择性肾上腺素受体激动拮抗药物,可增强阿片类镇痛效果,并减少地佐辛的使用剂量及不良反应的发生^[7]。

肺移植术后患者均需要行气管插管建立人工气道并给予机械通气支持呼吸,这些患者因疾病本身或医源性伤害,包括气管插管、机械通气、手术等侵入性医疗操作,进而导致机械通气期间出现躁动不安、应急反应、恐惧、焦虑等,进而导致人机对抗,机

体耗氧量增加,血流动力学紊乱,严重影响肺移植术后患者的呼吸、循环恢复。在本研究中显示,观察组患者在经过镇静、镇痛干预之后氧合较对照组明显好转($P < 0.05$)。

对于终末期肺疾病患者,大多合并继发性肺动脉高压,由于右心后负荷较大,进入肺循环血容量较少,从而左心的回心血流减少,长期形成心脏慢性器质性改变,右心肥大,左心废用性萎缩,在肺移植术后右心后负荷急剧下降,大量血容量回流入左心,左心前负荷急剧增多,废用性萎缩的左心难以承受,因此术后早期极易导致急性左心衰的发生^[8]。同时对于围术期接受体外膜肺的患者,有研究^[9]显示术前低心排和心功能差是影响病死率的两大因素,因此术后早期给予适当的镇静、镇痛,可以避免因躁动、定向障碍、程度不同的自主运动引起的氧耗增多导致的心功能不稳定,从而使患者血流动力学更加稳定。本研究结果表明,观察组血流动力学与对照组相比较为稳定,表明 Dex 联合地佐辛有助于维持肺移植患者术后呼吸功能恢复过程中的血流动力学稳定,由于 Dex 在临床上有很好的镇静、镇痛、抗焦虑及交感神经阻滞作用,且不会抑制呼吸,同时对心、脑、肾脏等有一定的保护作用,镇痛作用不呈剂量依赖性,在 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 时,可达到明显的封顶效应^[7],地佐辛镇痛效果强,患者依赖性低,也有助于稳定血流动力学^[10],因此充分的镇静、镇痛,减少患者的躁动,降低氧耗,增加心脏等重要脏器的氧供,减少肺移植术后早期心功能衰竭的发生,对于肺移植围手术期心功能的稳定提供了保障。

对于全术后的患者,积极有效的预防全麻苏醒期躁动,对保证患者安全降低术后并发症具有积极的意义^[11-12],研究结果显示,观察组患者在联合应用 Dex 和地佐辛镇静、镇痛治疗后 6、12、24 h CPOT 及 RASS 评分较低($P < 0.05$),说明地佐辛镇痛效果佳,联用后对于患者术后镇痛效果明显,有助于患者术后恢复。在并发症方面,两组患者并发症发生率不高,Dex 主要不良反应是心动过缓和血压波动,在临床给药时必须密切监测 HR 和血压的变化,及时调整用量^[10]。

综上所述,Dex 联合地佐辛可维持肺移植术后血流动力学平稳,有助于减少肺移植术后患者因躁动而导致的并发症,改善患者 ERAS 的质量,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Wang YX, Mao XF, Li TF, et al. Dezocine exhibits antihypersensitivity activities in neuropathy through spinal μ -opioid receptor activation and norepinephrine reuptake inhibition [J]. Sci Rep, 2017, 7: 43137.
- [2] 黄文起, 黄宇光. 多学科合力促进 ERAS 的发展 [J]. 广东医学, 2016, 37(18): 2689-2691.
- [3] Liu R, Huang XP, Yeliseev A, et al. Novel molecular targets of dezocine and their clinical implications [J]. Anesthesiology, 2014, 120(3): 714-723.
- [4] Cieslinska A, Sienkiewicz-Szapka E, Kostyra E, et al. mu-Opioid receptor gene (OPRM1) polymorphism in patients with breast cancer [J]. Tumour Biol, 2015, 36(6): 4655-4660.
- [5] 齐万红, 邵琳, 张培华. 不同剂量地佐辛预防性镇痛对腰椎管狭窄手术患者复苏质量和术后早期疼痛程度的影响 [J]. 广东医学, 2016, 37(24): 3746-3750.
- [6] 周莹, 滕金亮, 李国利. 地佐辛、右美托咪定单独或复合用药减轻瑞芬太尼诱发患者术后痛觉过敏效果的比较 [J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 32(2): 245-246.
- [7] 鲍勃·杨, 熙赞·康, 斯妍娜, 等. 右美托咪定的实验研究和临床应用 [J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(10): 1034-1040.
- [8] Kamler M, Herold U, Piotrowski J, et al. Severe left ventricular failure after double lung transplantation: pathophysiology and management [J]. J Heart Lung Transplant, 2004, 23(1): 139-142.
- [9] 王桂龙, 彭倩, 黄志菲, 等. 肺移植手术体外膜肺氧合患者术后死亡的因素分析 [J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(12): 1219-1221.
- [10] 郑勇萍, 郭伟, 张宗泽, 等. 不同剂量的右美托咪定对全麻开胸手术患者苏醒期躁动及炎性细胞因子的影响 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2013, 34(1): 113-117.
- [11] 高玉福, 张和国, 徐志华, 等. 胸段硬膜外阻滞复合全麻减轻老年高血压病患者围术期心肌损伤 [J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(10): 983-985.
- [12] 张珍妮, 雷晓鸣, 吕建瑞, 等. 右美托咪定对全麻下老年患者全膝关节置换术应激反应和拔管反应的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(10): 941-944.

(收稿日期: 2017-08-22 编辑: 林培德)