

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.011

硬膜外复合皮下多模式镇痛用于开胸食管癌手术患者的临床研究*

刘梦虢,熊章荣[△],牟林,魏闯,唐延先

(重庆市肿瘤研究所麻醉科 400030)

[摘要] **目的** 探讨硬膜外复合皮下多模式镇痛对开胸食管癌手术切除术的镇痛效果及不良反应。**方法** 将 40 例择期行开胸食管癌手术切除术的患者分为硬膜外复合皮下镇痛组(A组)和皮下镇痛组(B组)。A组采用术前、术中持续泵注 0.15% 罗哌卡因、0.000 02% 舒芬太尼硬膜外持续镇痛,关胸前静脉注射曲马多负荷剂量,术毕采用曲马多、舒芬太尼皮下自控镇痛。B组关胸前静脉注射曲马多负荷剂量,术毕曲马多、舒芬太尼皮下自控镇痛。分别在术后各时段评估患者的视觉模拟评分(VAS)、舒适状态、镇静评分,镇痛药的使用剂量,患者自控镇痛(PCA)按压次数,PCA 按压次数比及生命体征、不良反应。**结果** (1) A组较 B组安静及活动状态时的 VAS 评分、PCA 按压次数显著降低,舒适状态评分、PCA 按压次数比显著上升($P<0.05$);(2) 两组患者术后基本生命体征,镇静评分,恶心、呕吐、皮肤瘙痒、胸闷等不良反应的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 硬膜外复合皮下多模式镇痛用于开胸食管癌手术是一种较佳的多模式镇痛方案。

[关键词] 食管肿瘤;镇痛,硬膜外;罗哌卡因;曲马多**[中图分类号]** R614.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)15-2048-03Clinical research on application of epidural and subcutaneous multimodal analgesia in thoracotomy esophageal cancer operation^{*}Liu Mengxiao, Xiong Zhangrong[△], Mou Lin, Wei Chuang, Tang Yanxian

(Department of Anesthesiology, Chongqing Tumour Institute, Chongqing 400030, China)

[Abstract] **Objective** To study the analgesia effect and adverse reactions of epidural and subcutaneous multimodal analgesia in thoracotomy esophageal cancer resection operation. **Methods** Forty patients undergoing elective esophageal cancer resection operation were randomly divided into the epidural and subcutaneous analgesia group (group A) and the subcutaneous analgesia group (group B), 20 cases in each group. The group A adopted 0.15% ropivacaine and 0.00002% sufentanil by continuous pumping infusion before and during operation for continuous analgesia, then intravenous tramadol was given before closing chest, tramadol and sufentanil subcutaneous patients self-control analgesia (PCA) were used after operation for analgesia. The group B was given intravenous tramadol before closing chest, then tramadol and sufentanil patient subcutaneous controlled analgesia after operation were used for analgesia. The scores of the visual analogue scale(VAS), comfort scale, sedative scores, dose of analgesics, pressing frequency and pressing frequency ratio of PCA, vital signs and adverse reactions were assessed at different time periods. **Results** The VAS scores and pressing frequency of PCA at rest and movement in the group A were remarkably decreased compared with the group B, while the comfort status score and pressing frequency ratio of PCA were obviously increased, the differences were statistically significant($P<0.05$); the occurrence rates of adverse reactions such as the vital signs, sedative scores, nausea, vomiting, skin itch, chest distress after operation had no statistically significant differences between the two groups. **Conclusion** Epidural and subcutaneous multimodal analgesia is a better multimodal analgesia scheme in thoracotomy esophageal cancer resection operation.

[Key words] esophageal cancer; analgesia, epidural; ropivacaine; tramadol

开胸食管癌手术创伤大,术后疼痛剧烈,疼痛是胸外科手术术后呼吸系统并发症的主要因素之一^[1]。良好的术后镇痛对改善患者呼吸功能,减少肺部并发症发生,帮助患者顺利度过围术期有明显益处。多模式镇痛已广泛用于临床术后镇痛,其镇痛药物、镇痛方案众多,已成为围术期镇痛的发展方向^[2-4]。本研究旨在评价术前、术中硬膜外镇痛复合术毕皮下镇痛的多模式镇痛方案,探索一种简单、实用、安全的开胸食管癌手术多模式镇痛方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 40 例择期开胸食管癌根治性切除的患者,分为硬膜外复合皮下镇痛组(A组, $n=20$)和皮下镇痛组(B组, $n=20$)。美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA) I~II 级,男 37 例,女 3 例,年龄 48~66 岁,体质量 48~67 kg,排除术前严重肝、肾并发症,重度呼吸功能不

全,术前长时间使用镇痛药者。此项研究经医院伦理委员会审核同意并与患者及家属签署知情同意书。

1.2 麻醉方法 两组的麻醉方式相同。患者入手术室后监测生命体征, A 组于麻醉诱导前行 $T_8 \sim T_9$ 硬膜外穿刺置管,同时硬膜外腔推注 2% 利多卡因 4 mL,测试麻醉平面确切后,行麻醉诱导。两组麻醉诱导维持无异,先后静脉推注咪达唑仑 0.04 mg/kg、舒芬太尼 0.3 μ g/kg,顺苯磺酸阿曲库胺 0.2 mg/kg 和丙泊酚血浆靶浓度 3 μ g/mL,肌肉松弛后,行气管内双腔支气管插管,确认对位良好后予呼吸机辅助呼吸,潮气量 5~7 mL/kg,呼吸频率 12~16 次/分,加用呼气末正压 5 mm Hg,吸呼比为 1:2,维持呼气末二氧化碳分压 35~45 mm Hg,术中采用丙泊酚、瑞芬太尼、舒芬太尼及七氟醚静吸复合麻醉,维持 BIS 值 40~50,血压波动在基础值 20% 之内,心率维持在每分钟 55~100 次,间断使用顺苯磺酸阿曲库胺维持肌松。

* 基金项目:重庆市卫生局医学科学技术基金资助项目(2011-2-361)。 作者简介:刘梦虢(1981-),本科,主治医师,主要从事临床麻醉工作。 [△] 通讯作者, E-mail: cqzr0118@163.com。

表 1 两组患者术后各时段静止状态下 VAS 评分的比较 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术后 2 h | 术后 4 h | 术后 6 h | 术后 8 h | 术后 12 h | 术后 24 h | 术后 48 h | 术后 72 h |
|-----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| A 组 | 1.8±0.6 | 1.9±0.7 | 1.8±0.5 | 2.0±0.7 | 2.1±0.6 | 2.0±0.7 | 1.9±0.5 | 2.1±0.6 |
| B 组 | 2.5±0.8 ^a | 2.6±0.5 ^a | 2.7±0.8 ^a | 2.8±0.6 ^a | 2.9±0.5 ^a | 2.8±0.8 ^a | 2.7±0.7 ^a | 2.8±0.8 ^a |

^a: P<0.01, 与 A 组比较。

表 2 两组患者术后各时段活动状态下 VAS 评分的比较 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术后 2 h | 术后 4 h | 术后 6 h | 术后 8 h | 术后 12 h | 术后 24 h | 术后 48 h | 术后 72 h |
|-----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| A 组 | 1.9±0.8 | 2.0±0.9 | 2.0±0.7 | 2.1±0.5 | 2.2±0.7 | 2.1±0.6 | 2.0±0.6 | 2.2±0.7 |
| B 组 | 3.3±0.5 ^a | 3.4±0.7 ^a | 3.5±0.9 ^a | 3.6±0.8 ^a | 3.7±0.8 ^a | 3.6±0.7 ^a | 3.5±0.7 ^a | 3.5±0.6 ^a |

^a: P<0.01, 与 A 组比较。

表 3 两组患者术后各时段舒适状态评分的比较 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术后 2 h | 术后 4 h | 术后 6 h | 术后 8 h | 术后 12 h | 术后 24 h | 术后 48 h | 术后 72 h |
|-----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| A 组 | 3.5±0.9 | 3.6±0.5 | 3.7±0.6 | 3.6±0.7 | 3.4±0.5 | 3.5±0.4 | 3.4±0.6 | 3.5±0.6 |
| B 组 | 2.6±0.5 ^a | 2.7±0.6 ^a | 2.8±0.4 ^a | 2.7±0.6 ^a | 2.5±0.3 ^a | 2.6±0.5 ^a | 2.5±0.5 ^a | 2.4±0.6 ^a |

^a: P<0.01, 与 A 组比较。

1.3 镇痛方法 A 组于麻醉诱导后切皮前硬膜外持续泵注 0.15% 罗哌卡因(瑞典阿斯利康公司生产, 规格 75 mg/10 mL, 批号 6500571.77, 注册证号 H20100105)+0.000 02% 舒芬太尼 15~20 mL/h, 关胸前静脉注射负荷量曲马多 2 mg/kg[格 兰泰制药(中国)有限公司, 产品批号 00011E], 术毕拔除硬膜 外导管, 开始曲马多、舒芬太尼患者皮下自控镇痛(PCA); 皮下 镇痛组关胸时静脉注射负荷量曲马多 2 mg/kg, 术毕启动曲马 多、舒芬太尼 PCA。镇痛泵(美国百特公司微电脑镇痛泵 AP- PCA II 型)配置及设定两组相同: 曲马多 900 mg+舒芬太尼 100 μg 加入 0.9% 氯化钠注射液总量至 70 mL, 持续背景注射 速度 1 mL/h, PCA 单次剂量 1 mL, 锁定时间 15 min, 两组镇 痛泵使用至术后 48 h。

1.4 监测指标 分别在术后 2、4、6、8、12、24、48、72 h 跟踪患 者情况并统计以下参数, (1) 各时段的镇痛效果: 采用视觉模拟 评分(VAS)间接评价静止及活动状态时手术创面的疼痛强度 (0~10 分, 0 分为无痛, 10 分为剧痛)。(2) Ramsay 镇静评分: 1 分为烦躁不安; 2 分为安静且合作; 3 分为嗜睡, 能配合指令, 但发声含糊; 4 分为睡眠状态, 但呼之可应; 5 分为呼唤反应不 敏感; 6 分为深度睡眠状态, 不能唤醒。其中, 2~4 分镇静理 想, 5~6 分镇静过度。(3) 舒适程度评分(bruggmann comfort scale, BCS): 0 分为持续疼痛; 1 分为静止状态时不痛, 深呼吸 或咳嗽时疼痛明显; 2 分为卧床静止时无痛, 深呼吸或咳嗽时 轻度疼痛; 3 分为做深呼吸时也不痛; 4 分为活动、咳嗽时也不 痛。(4) 镇痛药使用的总剂量、PCA 的实际按压总次数及有效 按压总次数, 并统计有效按压总次数与实际按压总次数之比和 PCA 药液使用总剂量。(5) 基本生命体征。(6) 不良反应: 统

计恶心、呕吐、皮肤瘙痒、胸闷等不良反应的出现例数。

1.5 统计学处理 用 SPSS12.0 对数据进行统计学分析。计 量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间总体比较采用双因素方差分析, 组间 各时间点参数比较采用单因素方差分析, 计数资料组间比较采 用 χ^2 检验, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 两组间患者年龄、身高、体质量、性别、ASA 分级比、手术时间和方式差异没有统计学意义(P>0.05)。两 组患者术后生命体征平稳。

2.2 镇痛效果 A 组在术后 72 h 内各时段安静及活动状态 下 VAS 评分, 药液的消耗量, 实际 PCA 按压次数均明显低于 B 组(P<0.01); 而术后 48 h 内各时间点舒适状态评分, PCA 按压次数比(有效/实际)则高于 B 组(P<0.05), 差异有统计 学意义, 见表 1~4。

2.3 不良反应 两组患者无 1 例发生呼吸抑制、过度镇静。 术后 72 h 内各时间段镇静评分比较, 两组差异无统计学意义 (P>0.05)。两组患者术后均未发生恶心、呕吐。B 组有 1 例 出现皮肤瘙痒、胸闷, 见表 5。

表 4 两组患者术后 PCA 按压次数比、PCA 总量的比较 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 实际 PCA 按压次数(次) | PCA 按压次数比 | PCA 总量(mL) |
|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| A 组 | 22.1±3.5 | 7.5±3.6 | 52.2±6.6 |
| B 组 | 45.3±5.4 ^a | 12.6±5.7 ^a | 63.3±8.5 ^a |

^a: P<0.01, 与 A 组比较。

表 5 两组患者术后各时段镇静评分的比较 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术后 2 h | 术后 4 h | 术后 6 h | 术后 8 h | 术后 12 h | 术后 24 h | 术后 48 h | 术后 72 h |
|-----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| A 组 | 2.2±0.5 | 2.3±0.7 | 2.4±0.4 | 2.5±0.5 | 2.6±0.3 | 2.2±0.5 | 2.1±0.4 | 2.0±0.2 |
| B 组 | 2.6±0.6 | 2.2±0.5 | 2.3±0.6 | 2.4±0.6 | 2.5±0.5 | 2.2±0.6 | 2.0±0.5 | 2.0±0.3 |

3 讨 论

多模式镇痛是通过联合应用不同作用机制的镇痛药物(如 阿片类药物、非甾体消炎药、局部麻醉药、N-甲基-D-天冬氨酸 受体拮抗剂等), 通过各种给药方式(如口服、静脉、椎管内、神 经周围等), 利用其叠加和协同作用, 阻断疼痛传导的不同环节

位点, 获得最佳疗效, 而使单一镇痛措施不良反应的发生率降 至最低^[5-7]。开胸手术术后疼痛主要源于 3 个方面: (1) 多组 神经肌肉在进胸时被切断, 肋椎关节及肋横突关节韧带和竖脊 肌在牵开肋骨时被损伤, 甚至导致肋骨断裂, 这些痛觉感受主 要由肋间神经向脊髓传导^[8]。(2) 内脏痛主要临床症状为钝

痛,常伴随恶心、广泛性胸壁疼痛,由 C 类神经纤维介导、自主神经伴行,迷走和交感神经可能参与其中。(3)肩周区疼痛,是因为患者体位改变后致使后胸韧带或肩关节活动、术中臂丛神经受压、主支气管断裂和膈神经受刺激等产生的牵涉性疼痛^[9]。上述各种因素都参与中枢敏化和外周敏化过程^[10]。迄今为止,动物实验表明可有效抑制外周和中枢敏化的方法和药物包括:有效的神经阻滞、局部浸润或椎管内麻醉;N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂;中枢下行性疼痛抑制药曲马多等;加巴喷丁、普瑞巴林等抗惊厥药^[11]。

本研究硬膜外复合皮下镇痛组采用术前、术中硬膜外镇痛联合术毕皮下镇痛,给予局部麻醉药物罗哌卡因、阿片类药物舒芬太尼和曲马多,切皮前硬膜外腔泵注 0.15% 罗哌卡因及 0.000 02% 舒芬太尼,术中持续给予 0.15% 罗哌卡因及 0.000 02% 舒芬太尼硬膜外腔泵注镇痛,关胸前静脉推注负荷量曲马多 2 mg/kg;术毕拔除硬膜外导管,立即启用曲马多、舒芬太尼皮下自控镇痛。从术前、术中及术后 3 个不同时间段,分别经外周、中枢减少开胸术后疼痛的不良反应,使外周及中枢敏化的形成尽可能被阻止。结果表明硬膜外复合皮下镇痛组各时段安静及活动状态下 VAS 评分、术后各时间段镇痛药物的消耗量、实际 PCA 按压次数明显低于皮下镇痛组,而舒适状态评分、PCA 按压次数比则明显高于皮下镇痛组 ($P < 0.01$)。表明硬膜外复合皮下镇痛明显优于皮下镇痛。其镇痛疗效优于皮下镇痛的原因有以下两方面:(1)硬膜外超前镇痛。有研究表明,硬膜外镇痛对末梢神经进行有效的外周神经阻滞以降低中枢敏化,达到超前镇痛^[12]。硬膜外超前镇痛在术后最初 24~48 h 能明显减轻疼痛强度、减少总镇痛药物需求量、延长首次给予补救镇痛药物的时间,其中,术后 VAS 减少 25%,术后总镇痛药物需求量减少 58%^[13-14]。本研究也总结出了相似的结果:在术后 72 h,即终止使用镇痛药的 24 h 后,硬膜外复合皮下镇痛组 VAS 评分明显低于皮下镇痛组 ($P < 0.01$),镇痛持续时间明显超过药理作用时间,且降低术后 VAS。(2)术中同时使用低浓度罗哌卡因及舒芬太尼硬膜外泵注持续镇痛。一方面是由于上胸段硬膜外局部麻醉药物阻滞交感低级中枢的传出神经,肾上腺素能神经末梢释放从而减少,同时阻滞了纤维传导的伤害性刺激;另一方面脊髓背角灰质区富含的阿片受体,在疼痛的调节过程中起着决定性作用。通过减少脊髓突触前膜神经递质的释放以及促使突触后脊髓后角神经细胞膜超极化,阿片类药物从而产生镇痛作用,两类药配伍使用时,不仅阻断了痛觉在脊髓水平的上行传导通路,还阻断了外周和中枢敏化的形成。

术毕采用曲马多、舒芬太尼皮下自控镇痛,这是因为皮下自控镇痛操作简单方便,不需要输液维持,不影响患者翻身、咳嗽,在本科已应用 10 余年^[15],镇痛效果确切,不良反应少。本研究在皮下镇痛基础上复合术前、术中硬膜外镇痛,可进一步提高术后镇痛效果,改善患者术后舒适性,减少药物使用剂量,同时可避免硬膜外自控镇痛的顾虑,如椎管内感染、导管脱落及神经根长时间浸在局部麻醉药物中易引起神经根损害等。

另外,两组患者均未发生恶心与呕吐的现象,可能跟本研究的手术患者对消化道干扰较小且以男性居多,同时与术前使用地塞米松术毕使用昂丹司琼及病例较少有关。此外,使用舒芬太尼可能与皮肤瘙痒和胸闷的发生有关,但总体而言发生率极其低下。

综上所述,本研究采用术前、术中低浓度罗哌卡因、舒芬太尼硬膜外持续泵注镇痛复合术毕曲马多、舒芬太尼皮下自控镇

痛的多模式镇痛用于食管癌手术患者,镇痛效果明确、安全、有效、简单,是一种适合在临床推广的围术期多模式镇痛方案之一。

参考文献

- [1] Reuben SS, Buvanendran A. Preventing the development of chronic pain after orthopaedic surgery with preventive multimodal analgesic techniques [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(6): 1343-1358.
- [2] Lavand'homme P. From preemptive to preventive analgesia; time to reconsider the role of perioperative peripheral nerve blocks? [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2011, 36(1): 4-6.
- [3] Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009, 22(5): 588-593.
- [4] Fleckenstein J, Kramer S, Offenbuecher ME, et al. Etoricoxib preemptive and postoperative analgesia (EPPA) in patients with laparotomy design and protocols [J]. *Trials*, 2010, 11(1): 66-74.
- [5] 徐建国. 成人术后疼痛治疗进展 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(3): 299-301.
- [6] Sommer M, De Rijke JM, Van Kleef M, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1 490 surgical inpatients [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2008, 25(4): 267-274.
- [7] 徐建国, 吴新民, 罗爱伦, 等. 成人术后疼痛专家共识 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2010, 26(3): 190-196.
- [8] 倪燕, 丁正年, 张国楼. 复方利多卡因肋间神经阻滞联合 PCIA 用于胸科患者的术后镇痛 [J]. *江苏医药*, 2011, 37(6): 675-677.
- [9] Martinez BC, Busquets J, De Castro PE, et al. Randomized double-blind comparison of phrenic nerve infiltration and suprascapular nerve block for ipsilateral shoulder pain after thoracic surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(1): 106-112.
- [10] 余守章, 许学兵. 超前镇痛有效性争议及预防性镇痛的研究新进展 [J]. *广东医学*, 2007, 28(11): 1723-1725.
- [11] Yaksi A, Ozgonenel L, Ozgonenel R. The efficiency of gabapentin therapy in patients with lumbar spinal stenosis [J]. *Spine*, 2007, 32(9): 939-942.
- [12] Batista LM, Batista IM, Almeida JP, et al. Preemptive analgesic effect of lidocaine in a chronic neuropathic pain model [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(4): 1088-1092.
- [13] Igor K. Preemptive analgesia at the crossroad [J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(3): 754-756.
- [14] Ong CK, Lirk P, Seymour RA, et al. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis [J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(3): 757-773.
- [15] 熊章荣, 唐延先, 刘怀清. 曲马多复合芬太尼术后皮下自控镇痛 3 562 例有效性和安全性的探讨 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2007, 13(3): 190.