• 临床研究 •

瑞芬太尼在胃癌根治术中麻醉及术后镇痛的最佳剂量研究

陆 娟(复旦大学附属上海市第五人民医院,上海 200240)

【摘要】目的 比较不同剂量瑞芬太尼在胃癌根治术的麻醉效果及术后镇痛对患者免疫系统的影响。方法 选取 $2012\sim2013$ 年在本院行胃癌根治术的患者 45 例,按照随机数字方法分成 A、B、C 组,每组各 15 例。 A 组术中应用 $0.4~\mu g/(kg \cdot min)$ 瑞芬太尼+丙泊酚进行麻醉;B 组应用 $0.2~\mu g/(kg \cdot min)$ 瑞芬太尼+丙泊酚;C 组应用 $0.04~\mu g/(kg \cdot min)$ 苏太尼+丙泊酚。观察患者在手术前(T0)、插管前(T1)、插管时(T2)、手术开始时(T3),手术结束后(T4)5 个时刻心率(HR)、心率变异性(HRV)、收缩压(SP)、舒张压(DP)等生命体征变化及血清 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平变化。结果 (1) 三组患者 SP、DP及 HR 水平在 T1 时刻低于其他时刻(P < 0.01);T2 时刻 A 组 SP、DP、HR 水平明显低于 B 组及 C 组(P < 0.05),B 组 SP、DP、HR 水平明显低于 C 组(P < 0.05);B 组与 C 组 T1、T2、T3 HRV 水平明显高于同组 T0 时刻(P < 0.05);(2) 术后 24 h 3 组患者在 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+水平明显低于 C 40 h A 组、B 组患者 CD3+、CD4+、CD4+、CD4+/CD8+ 恢复到术前水平;术后 60 h A 组、B 组患者 CD3+、CD4+、CD4+、CD4+、CD4+/CD8+ 恢复到术前水平;术后 60 h A 组、B 组患者 CD3+、CD4+、CD4+、CD4+、CD4+、CD4+/CD8+ 恢复到术前水平;未后 60 h A 组、B 41 k B 41 k B 42 k B 42 k B 43 k B 44 k B

【关键词】 瑞芬太尼; 丙泊酚; 免疫系统; 心率变异性

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2014. 18. 038 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014) 18-2585-02

胃癌根治术手术复杂,手术时间长,对患者伤害较大,因此对患者术中实施麻醉、镇痛要求较高[1]。芬太尼作为麻醉性镇痛药起效快、镇痛作用强,故常替代吗啡应用于大型手术,然而由于芬太尼脂溶性高,易在脂肪及肌肉中累积,从而导致术后苏醒延迟、呼吸抑制等并发症[2]。目前,临床上多应用新型 \(\rightapprox |)) 阿片受体激动剂瑞芬太尼替代芬太尼作为手术麻醉镇痛药。然而,对于瑞芬太尼的剂量仍是目前临床探讨的重点。邓丽琴等[3] 通过对大鼠应用不同剂量的瑞芬太尼镇痛发现瑞芬太尼存在一个最佳镇痛剂量,超过此剂量麻醉作用会产生封顶现象,甚至出现药物蓄积,引起不良反应。本研究通过比较不同剂量的瑞芬太尼在胃癌根治术患者术中麻醉、术后镇痛效果,以及对患者免疫系统的影响,探讨瑞芬太尼在胃癌根治术中的最佳剂量。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012~2013 年在本院行胃癌根治术的患者 45 例,男 32 例,女 13 例;年龄 40~68 岁,平均年龄 (52.3 ± 6.2) 岁;术后病理分型为腺癌 39 例,黏液腺癌 4 例,基底细胞样鳞癌、神经内分泌癌各 1 例。纳入标准:符合美国麻醉医师协会(ASA)分级 $I \sim II$ 级;术前用焦虑状态量表(SAS)进行评分,要求 SAS 评分小于 50 分;术前心、肝、肾、脑等重要脏器功能检查无明显异常。排除标准:所有患者排除内分泌疾病、免疫性疾病史,术前行放疗、化疗及激素治疗史,围术期有输血或术中大出血。 45 例患者按照数字随机法分为 A、B、C 三组,每组各 15 例。 A 组术中应用 $0.4 \mu g/(kg \cdot min)$ 瑞芬太尼十丙泊酚进行麻醉;B 组应用 $0.2 \mu g/(kg \cdot min)$ 瑞芬太尼十丙泊酚;C 组应用 $0.04 \mu g/(kg \cdot min)$ 芬太尼十丙泊酚;C 组应用 $0.04 \mu g/(kg \cdot min)$ 芬太尼十丙泊酚;C 组应用 $0.04 \mu g/(kg \cdot min)$ 苏太尼十丙泊酚;C 组应用 $0.04 \mu g/(kg \cdot min)$ 苏太尼十丙泊酚。三组患者性别、年龄、体质量、手术时间、术中出血量等一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 三组患者术前桡动脉穿刺置管测动脉压, 芬太尼 $5~\mu g/kg$, 丙泊酚 $1\sim 2~m g/kg$ 及维库溴铵 0.1~m g/kg 作为麻醉诱导剂静脉滴注。A 组患者应用 $0.4~\mu g/(kg \cdot min)$ 瑞芬太尼+丙泊酚 $100~\mu g/(kg \cdot min)$ 持续泵入,B 组患者应用

0.2 $\mu g/(kg \cdot min)$ 瑞芬太尼+丙泊酚 100 $\mu g/(kg \cdot min)$ 持续 泵入,C组应用 0.04 $\mu g/(kg \cdot min)$ 芬太尼+丙泊酚 100 $\mu g/(kg \cdot min)$ 持续泵入至手术结束。术中间断应用维库溴铵0.05 mg/kg 静脉注射以维持肌松,并根据患者呼吸情况调整麻醉 药用量,手术结束前 30 min 停肌松药,手术结束患者呼吸恢复、呼之应答则拔除气管插管,否则注入新斯的明 2 mg、阿托品 1 mg,拮抗残余肌松作用。

- 1.2.2 镇痛方法 A、B组患者术后应用 0.02 mg/kg 瑞芬太尼+8 mg 昂丹司琼+0.9%生理盐水稀释至 100 mL 持续泵人;C组患者应用 0.02 mg/kg 芬太尼+8 mg 昂丹司琼+0.9%生理盐水稀释至 100 mL 持续泵人,首次输注量为 2 mL,然后按照 2 mL/h 进行输注。所有患者在镇痛期间均给予心电监护及血氧饱和度检测,必要时给予吸氧。
- 1.2.3 观察指标 (1)记录患者手术前(T0)、麻醉诱导后至插管前(T1)、插管时(T2)、手术开始时(T3)、手术结束时(T4)5个时刻心率(HR)、心率变异性(HRV)、收缩压(SP)、舒张压(DP)等生命体征。(2)患者术前及术后24、48、72h抽取静脉血置入抗凝管中,采用流式细胞术检测CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+等免疫细胞水平。
- 1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,计量资料以 $x\pm s$ 表示,组间比较采用t检验。计数资料采用百分率表示,组间比较采用卡方检验。P<0.05为比较差异有统计学意义。

2 结 果

- 2.1 三组患者术中生命体征监测 三组患者 SP、DP 及 HR 水平在 T1 时刻低于 T0、T2、T3、T4 时刻(*P*<0.05); T2 时刻 A 组 SP、DP、HR 水平明显低于 B、C 组(*P*<0.05), B 组 SP、DP、HR 水平明显低于 C 组(*P*<0.05); B、C 组 HRV 水平在 T1、T2、T3 时刻明显高于同组 T0 时刻(*P*<0.05)。
- 2.2 三组患者免疫细胞水平检测 比较三组患者各时间段 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+$ / $CD8^+$ 免疫细胞水平,三组患者术后 24 h 水平均明显低于术前(P<0.05); A 组患者术后 48 h 水平与术前比较差异无统计学意义(P>0.05); B、C 组术后 48 h 水平明

显低于术前(P<0.05);A、B组术后60h水平与术前比较差异无统计学意义(P>0.05);C组术后60h水平与术前比较差异有统计学意义(P<0.05)。

表 1 三组患者术中血压及 HR 各项指标变化情况

组别	SP(mm Hg)	DP(mm Hg)	HR(次/分)	HRV
A组				
T0	138.4 \pm 6.1	80.3±9.2	76.3±10.4	46.3±11.7
T1	97.3±15.6*	52.6±7.4*	61.5±8.3*	51.7±9.8
T2	138.5 \pm 10.2 $^{\sharp}$	78.3±5.8 [#] △	71.5±8.4 [♯] △	50.5±8.5
Т3	119.6 ± 9.4	62.5±5.1	62.6±8.2	50 . 2±7 . 5
T4	128.5 \pm 10.5	62 . 8±5.3	71.5 \pm 8.5	51.3±7.3
B组				
T0	135.6 ± 5.8	78.6±8.5	77.3±9.5	46.7±10.8
T1	96.8±14.8*	54.3±6.8*	60.3±8.5*	56.2±10.6▲
T2	145. $8\pm12.6^{\triangle}$	83.5±6.1△	83.6±9.1△	58.4±10.3▲
Т3	120.6 \pm 10.4	64.3±5.5	64.1±7.8	57.3±9.5▲
T4	128.8 \pm 12.4	66.3±5.8	73.6±7.8	53 . 2±8 . 6
C组				
T0	137.2 ± 5.3	78.8±8.9	77.8 \pm 9.2	48.2±11.8
T1	97.2±15.8*	53.7±7.1*	61.6±7.4*	62.5 \pm 13.2
T2	152.5 \pm 17.2	98 . 4±9 . 4	93.7±9.7	63.5±12.6▲
Т3	122.1 \pm 12.8	65.2 ± 5.7	65.8±8.6	60.4±10.7▲
T4	130.5 \pm 13.2	61.2±6.3	77.4±8.7	55.2±10.5

注:与同组 T0、T2、T3、T4 时刻相比,*P<0.05;与 B组比较,*P<0.05;与 C组比较, $^{\triangle}P$ <0.05;与同组 T0 时刻比较, $^{\triangle}P$ <0.05。

表 2 三组患者不同时段免疫细胞水平变化情况

衣 二组忠有不同的权先及细胞不干支化情况						
组别	CD3+	CD4 ⁺	CD8+	$\mathrm{CD4^+}/\mathrm{CD8^+}$		
A组						
术前	58.3±8.4	31 . 2±2 . 6	24.5±5.0	1.35±0.31		
术后 24 h	45.6±9.2*	25.4±3.7*	22 . 9±4.8	1.11±0.26*		
术后 48 h	56.8±8.2	30 . 2±3 . 2	22.5±4.3	1.32±1.01		
术后 60 h	57.1±8.2	32.5 \pm 3.1	23.1±2.1	1.35±0.31		
B组						
术前	57.7±8.1	33 . 1±3 . 1	24.1±4.8	1.33±0.28		
术后 24 h	43.3±8.2*	25 . 1±3.6*	22 . 8±4 . 8	1.07±0.21*		
术后 48 h	48.9±7.3*	28.3±3.0*	21.7±3.8	1.18±0.76*		
术后 60 h	53.6±7.8	31.7 \pm 3.1	25.3±2.3	1.21 ± 0.22		
C组						
术前	57.1±7.8	32.5±3.0	22 . 8±4 . 1	1.27±0.21		
术后 24 h	42.7±8.3*	26.8±3.8*	23.6±4.6	1.05±0.22*		
术后 48 h	43.5±7.9*	24.2±4.3*	21.6±3.6	1.07±0.61*		
术后 60 h	42.5±7.1*	23.6±2.6*	21.6±2.0	1.06±0.30*		

注:与同组术前比较,*P<0.05。

3 讨 论

瑞芬太尼是一种具有高选择性的新型 μ 阿片受体激动剂, 其特点为作用时间短,消除快且不依赖肝肾功能,并且给药剂 量与持续时间并无关系^[4]。而丙泊酚也是一种快速且短效的静脉麻醉剂,并且能够透过血脑屏障迅速作用于中枢神经系统,故两种麻醉剂合用具有协同作用,既能迅速使患者进入麻醉状态,又能达到全面深度的麻醉效果^[5]。本研究发现,相对于芬太尼加丙泊酚,瑞芬太尼加丙泊酚更能够有效地控制患者手术中的血压及 HR 变化,笔者认为这与瑞芬太尼作用机制有关:(1)本身有效的镇痛能够抑制因手术刺激导致的肾上腺分泌儿茶酚胺类,从而抑制患者血压、HR 大幅度变化^[6]。(2)兴奋中枢神经 μ 受体,导致心肌收缩受到抑制。(4)兴奋外周血管细胞 μ 受体,舒张外周血管,降低阻力。

关于瑞芬太尼应用剂量,临床上一直未达成共识。邓立琴 等[7]通过选择 0.1、0.2、0.4 $\mu g/(kg \cdot min)$ 剂量的瑞芬太尼进 行全麻试验发现,0.2 μg/(kg·min)剂量的瑞芬太尼能够有效 减少患者 HR 变异,而 $0.4 \mu g/(kg \cdot min)$ 剂量的瑞芬太尼能 够有效控制患者术中血压。而钟爱彬[8]则认为低浓度瑞芬太 $尼[0.2 \mu g/(kg \cdot min)]$ 应用于气腹过程中较中等浓度[0.4] $\mu g/(kg \cdot min)$]、高浓度[0.6 $\mu g/(kg \cdot min)$]血压波动更大,0. 4 μg/(kg·min)是气腹手术中麻醉的最佳剂量。本研究选取 0.2 μg/(kg·min)及 0.4 μg/(kg·min)剂量的瑞芬太尼应用 于胃癌根治术,结果显示,在 T1 时刻三组患者 HR、血压明显 低于术前,说明麻醉诱导时 HR 及血压已经明显降低,诱导剂 能够有效抑制 HR 及血压。此时未行手术,患者身体并未受到 刺激,机体未产生应激反应。T2时刻,由于手术刺激,患者血 压开始上升,HR开始变快。而此时 A、B组 HR、血压明显低 于 C 组,说明瑞芬太尼起效较芬太尼迅速,已经有效地控制患 者术中血压及 HR。笔者认为其作用机制为瑞芬太尼直接作 用于κ及δ受体,从而抑制细胞钙瞬变,对心脏产生负性作用, 从而降低 HR 及血压变动幅度,减少术中危险系数[9]。芬太尼 完全起作用是在 T3 时刻,即手术中,此时三组患者麻醉效果 相当,血压、HR 比较差异无统计学意义。而在 T1 时刻, A 组 HR、血压明显低于 B 组,说明 0.4 $\mu g/(kg \cdot min)$ 剂量的瑞芬 太尼起效较 $0.2 \mu g/(kg \cdot min)$ 剂量还要充分。而 B 组与 C 组 T1、T2、T3 HRV 明显高于同组 T0 时刻。说明 0.4 μg/(kg・ min)剂量的瑞芬太尼在术中麻醉作用彻底且稳定,患者 HR 不会产生巨大的波动。因此, $0.4 \mu g/(kg \cdot min)$ 是胃癌根治术 最佳麻醉剂量。

本研究发现,胃癌患者术后出现免疫系统抑制,具体表现为 CD3+、CD4+及 CD4+/CD8+比值下降。Kunisawa 等[10] 认为出现此现象是由于疼痛刺激引起垂体-下丘脑-肾上腺轴过度活化,释放大量糖皮质激素进入外周血,以及应激状态下由于炎性细胞大量分泌前列腺素 E2,导致免疫细胞受到抑制引起的。因此笔者认为有效的术后镇痛能够减少手术对患者神经的刺激,减少患者躯体应激及激素的释放,有助于患者免疫功能的尽早恢复。

本研究发现,应用 $0.4~\mu g/(kg \cdot min)$ 剂量的瑞芬太尼麻醉配合0.02~mg/kg 瑞芬太尼+8 mg 昂丹司琼术后镇痛的患者免疫功能恢复速度快于其他组,大约术后 48~h 便可恢复到术前水平,而 $0.2~\mu g/(kg \cdot min)$ 剂量的瑞芬太尼麻醉配合 0.02~mg/kg 瑞芬太尼+8 mg 昂丹司琼术后镇痛的患者免疫功能在 60~h 内才能恢复, $0.04~\mu g/(kg \cdot min)$ 芬太尼麻醉配合 0.02~mg/kg 芬太尼+8 mg 昂丹司琼术后镇痛的患者免疫功能恢复最慢,需要 60~h 以上。说明应用 $0.4~\mu g/(kg \cdot min)$ 剂量的瑞芬太尼麻醉配合 0.02~mg/kg 瑞芬太(下转第 2588~页)

表 3 高血压组各亚组检测结果比较($\overline{x}\pm s$)

高血压亚组	n	$TXB_{2}(ng/L)$	6 -k-PDF _{1α} (ng/L)
I期亚组	28	162.50 ± 14.40	61.01 ± 11.35
Ⅱ期亚组	35	186.44 \pm 17.33	68.95 \pm 10.46
Ⅲ期亚组	20	248.50 \pm 19.78*	79.95 \pm 11.46*

注:与 I 期亚组检测结果比较,* P<0.05。

3 讨 论

冠心病是指由于脂质代谢异常,血液中的脂质沉积、附着于动脉内膜上^[6],形成斑块,斑块逐渐增多并连成片,导致动脉管腔直径不断缩小,血液流动阻力增大,造成心脏供血不足,进而引发的心脏病变,可分为隐匿型、心绞痛型、心肌梗死型以及心力衰竭型等^[7]。在一定条件下,心绞痛可进展至急性心肌梗死^[8]。高血压是临床极为常见的疾病,按病情发展,可分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期。可用于高血压以及冠心病诊断的方法较多,其中血浆 TXB₂、6-k-PGF₁。浓度检测具有非常重要的参考价值^[9]。

本研究表明,冠心病患者中的不稳定性心绞痛患者在疾病发作前、急性心肌梗死患者在溶栓治疗前,血浆 TXB_2 水平明显上升,6-k-PGF_{1a}水平却明显下降,二者的比值因此明显提高,表明冠心病患者体内存在血小板过度活跃的现象, TXB_2 生成增多。不稳定性心绞痛患者在疾病发作后的间歇期内,6-k-PGF_{1a}水平有所升高,但急性心肌梗死患者 6-k-PGF_{1a}水平仍然比较低,说明与不稳定性心绞痛患者相比,急性心肌梗死患者体内的血小板更为活跃, TXB_2 生成更多,且前列环素 (PGI2)代偿明显不足。

高血压患者 TXB_2 水平较健康者明显提高,6-k- PGF_{1a} 水平则明显降低,而且高血压 \blacksquare 期患者 TXB_2 水平较高血压 \blacksquare 期患者显著提高 (P<0.05),说明 TXB_2 、6-k- PGF_{1a} 浓度与高血压之间存在一定程度的关系,但二者与高血压发生、发展、并发症和患者预后的关系尚需进一步研究与探讨。

随着年龄不断增长, TXB_2 以及 6-k- PGF_{1a} 代谢循环平衡逐渐被破坏,这是高血压及冠心病好发于中老年人群的可能原因之一。因此,血浆 TXB_2 、6-k- PGF_{1a} 浓度检测对于心血管系统疾病的诊断和疗效评价等具有非常重要的临床意义 $^{[10]}$ 。

(上接第 2586 页)

尼+8 mg 昂丹司琼能够起到最有效的术后镇痛效果。

参考文献

- [1] 孙德贵,张荣文.瑞芬太尼复合丙泊酚麻醉在胃癌根治术中的临床观察[J].湖南师范大学学报:医学版,2009,6 (2):14-16.
- [2] 吴华,杨喜璇,谢丹. 芬太尼复合罗哌卡因用于剖宫产术后硬膜外镇痛的疗效观察[J]. 海南医学院学报,2013,19 (9):1295-1297.
- [3] 邓立琴,二階哲朗,王建珍.静脉泵注不同剂量瑞芬太尼对大鼠镇痛效果的观察[J].宁夏医科大学学报,2009,31 (11);979-981.
- [4] Martijn R, Kruijt S, Nicolaas A, et al. Absalom Pharmacology in the elderly and newer anaesthesia drugs. Best Practice & Research Clinical[J]. Anaesthesiology, 2011, 25(3):355-365.
- [5] 樊文朝,马文,赵创,等. 针药复合麻醉中不同频率电针对肺切除患者免疫功能的影响[J]. 中国针灸,2012,32(8):715-719.

参考文献

- [1] 游斌权,邢杨波,李刚,等.单纯舒张期高血压与血管活性组织的相关研究[J]. 医学研究杂志,2012,41(8):138-140
- [2] 郝玉军. 肢体慢性缺血伴血栓形成患者再灌注后无复流现象的分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- [3] 程磊. 血浆血栓素 B_2 和 6-酮-前列环素 F1a 检测诊断尿毒症和肾病综合征的意义[J]. 检验医学与临床, 2011, 8 (24): 3037-3038.
- [4] 姜丽红,温琦,张伟. 加味阳和汤对心肌损伤大鼠血浆血栓素 B_2 及 6-酮-前列腺素 F1a 的影响[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(5):711-712.
- [5] 杨志成,刘良红,张晓青,等. 水蛭提取液对凝血酶诱导血管内皮细胞释放血栓素 B_2 和 6-酮-前列腺素 F_{1a} 的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志,2013(3):146-148.
- [6] 郭素丽. 抵挡汤对胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性及TXA2、6-Keto-PGF1a 的影响[D]. 石家庄:河北医科大学,2011.
- [7] 任丽梅,孟宪梅,王晶.血浆前列环素对血栓素 A2 在肝硬 化检测中的意义[J].中国医师进修杂志,2011,34(16): 45-46.
- [8] 李魏巍,任丽娜. 卵磷脂对妊娠期高血压疾病高风险孕妇血浆前列环素、血栓素水平的影响[J]. 大连医科大学学报,2011,33(3):232-234.
- [9] 王维,牛新海,陶纯刚,等. 急性心肌梗死患者治疗前后血 浆 ET-1、血清 6-酮-PGF_{1a}、TXB₂ 和 GMP-140 水平检测 的临床意义[J]. 中国医学创新,2010,7(33):1-2.
- [10] 朱培林,王苑华,朱陪俊. 心搏骤停患者血管活性物质水平与复苏效果观察[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17 (16);2465-2466.

(收稿日期:2014-02-18 修回日期:2014-05-03)

- [6] 陈宏志,刘妍雨. 瑞芬太尼与丙泊酚合剂降低全麻患者气管插管反应的效果观察[J]. 中国医科大学学报,2013,42 (7):641-644.
- [7] 邓立琴,王建珍,孟尽海.不同剂量瑞芬太尼和芬太尼用于全麻诱导的对比观察[J].宁夏医科大学学报,2010,32 (5);579-582.
- [8] 钟爱彬. 不同剂量瑞芬太尼复合丙泊酚麻醉对气腹时心血管反应的影响[J]. 河南外科学杂志, 2010, 16(2): 39-
- [9] 张野,顾尔伟,张健,等.瑞芬太尼对电刺激诱导大鼠心室 肌细胞钙瞬变的影响[J].中华麻醉学杂志,2006,26;214-216.
- [10] Kunisawa T, Nagata O, Nagashima M, et al. Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunts the eardiovaseular response to traeheal intubation[J]. J Clin Anesth, 2009, 21(3):194-199.

(收稿日期:2014-03-17 修回日期:2014-06-13)