

舒芬太尼联合瑞芬太尼在食管癌开胸围术期的镇痛研究*

李国威¹, 张明强¹, 廖兴志², 岳生³, 杨建军⁴, 周脉涛² (1. 南京大学医学院麻醉科 210008; 2. 中国人民解放军第一〇一医院麻醉科, 江苏无锡 214044; 3. 江苏省苏州市立医院麻醉科 215000; 4. 南京大学医学院附属金陵医院/南京军区南京总医院麻醉科, 南京 210002)

【摘要】 **目的** 观察舒芬太尼联合瑞芬太尼在食管癌手术的镇痛效果及对应激反应的影响。**方法** 将 45 例食管癌患者分为 3 组(每组 15 例)。I 组:舒芬太尼 0.5 mg/kg 麻醉诱导,术中效应室靶控浓度 0.2~0.4 ng/mL; II 组:瑞芬太尼 1.5 μg/kg 诱导,靶控浓度 2~5 ng/mL; III 组:舒芬太尼 0.2 μg/kg 联合瑞芬太尼 0.8 μg/kg 诱导,靶控浓度舒芬太尼 0.2~0.3 ng/mL、瑞芬太尼 1~3 ng/mL。于麻醉诱导前(T₁),插管前即刻(T₂),插管后 1 min(T₃),5 min(T₄),分离食管后 1 min(T₅),5 min(T₆),拔管后 1 min(T₇),5 min(T₈),记录收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)值;于 T₁、T₄、T₆、T₈、术后 8 h(T₉)用酶联免疫吸附试验测定血浆儿茶酚胺及皮质醇浓度;记录术后拔管时间及 30 min 视觉模拟评分法(VAS)评分和需要镇痛治疗患者例数。**结果** 与 T₁ 相比,3 组患者 SBP、DBP、HR T₂ 时明显下降(P<0.05),T₃、T₅、T₇ 时明显升高(P<0.05),其中 II 组上升幅度较 I、III 组高(P<0.05);II 组患者血浆去甲肾肾上腺素浓度在 T₄、T₆、T₈ 时上升幅度明显较 I、III 组高(P<0.05)。与 I 组相比,II、III 组拔管时间较短(P<0.05)。II 组 VAS 评分及需要镇痛治疗的患者例数与 I、III 组比较,差异有统计学意义(P<0.05)。**结论** 舒芬太尼联合瑞芬太尼用于食管癌开胸围术期有利于维持患者血流动力学稳定,降低应激反应,缩短拔管时间。

【关键词】 舒芬太尼; 瑞芬太尼; 食管癌手术; 镇痛; 应激反应

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.24.008 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)24-3631-03

Effect of sufentanil combined with remifentanil on perioperative analgesia in thoracotomy for esophageal cancer* LI Guo-wei¹, ZHANG Ming-qiang¹, LIAO Xing-zhi², YUE Sheng³, YANG Jian-jun⁴, ZHOU Mai-tao² (1. Department of Anesthesiology, Medical College of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China; 2. Department of Anesthesiology, No. 101 Hospital of PLA, Wuxi, Jiangsu 214044, China; 3. Department of Anesthesiology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu 215000, China; 4. Department of Anesthesiology, the Affiliated Jinling Hospital of Medical College of Nanjing University/Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, Nanjing, Jiangsu 210002, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the perioperative analgesic effect of sufentanil combined with remifentanil in thoracotomy for esophageal cancer and its influence on stress response. **Methods** 45 patients with esophageal cancer were randomly assigned into three groups, with 15 cases in each group. Group I :anesthesia induction with sufentanil 0.5 mg/kg, anesthesia maintaining with the target effect-site concentration of 0.2-0.4 ng/mL sufentanil; Group II : anesthesia induction with remifentanil 1.5 μg/kg, anesthesia maintaining with target effect-site concentration of 2-5 ng/mL remifentanil; Group III : anesthesia induction with 0.2 μg/kg sufentanil combined with remifentanil 0.8 μg/kg, anesthesia maintaining with target effect-site concentrations of 0.2-0.3 ng/mL for sufentanil and 1-3 ng/mL for remifentanil. The values of SBP, DBP and HR were recorded respectively preanesthesia (T₁), immediately before intubation (T₂), 1 min after intubation (T₃), 5 min after intubation (T₄), 1 min after esophageal separation (T₅), 5 min after separation of esophagea (T₆), 1 min after extubation (T₇) and 5 min after extubation (T₈). The plasma catecholamine and cortisol concentrations were detected by using ELISA respectively at T₁, T₄, T₆, T₈ and 8 h after operation (T₉). The extubation time after operation, VAS score 30 min after operation, and the number of patients needing analgesic therapy were also recorded. **Results** Comparing with T₁, SBP, DBP and HR in all the three groups showed a significant decline at T₂ (P<0.05) and significant elevation at T₃, T₅ and T₇ (P<0.05). The extent of elevation in Group II was higher than Group I and III (P<0.05). The increasing amplitudes of plasma norepinephrine (NE) concentration at T₄, T₆ and T₈ in Group II were significantly higher than Group I and III (P<0.05). The extubation time in Group II and III was shorter than Group I (P<0.05). The VAS score and the number of patients needing analgesic therapy demonstrated a statistically significant difference between Group II with Group I and III (P<0.05). **Conclusion** Sufentanil combined with remifentanil applied during perioperative period in thoracotomy for esophageal cancer, which conduced to maintain the hemodynamic stability, reduce the stress response, and

* 基金项目:江苏省“科教兴卫工程”医学重点人才课题资助项目(RC2011136)。

作者简介:李国威,男,本科,主治医师,主要从事围术期镇痛方面的研究。

shorten the extubation time.

【Key words】 sufentanil; remifentanil; esophageal cancer; analgesic; stress response

食管癌开胸手术切口和创伤大,围术期疼痛剧烈,易引起循环、呼吸的较大波动和应激反应。舒芬太尼为芬太尼的衍生物,是高选择性 μ 受体激动剂,其镇痛作用强,静脉用药效价是芬太尼的 10 倍;瑞芬太尼是新型短效的 μ 受体激动剂,镇痛效能略强于芬太尼,二者都能有效抑制麻醉和手术引起的儿茶酚胺类物质的释放^[1-2]。本文就舒芬太尼和瑞芬太尼对食管癌开胸围术期的镇痛效果进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择食管癌开胸手术患者 45 例,其中男 25 例,女 20 例;年龄 40~70 岁;体质量 45~75 kg;均为美国麻醉医师协会(ASA) I~II 级。分为 3 组,舒芬太尼组(I 组)、瑞芬太尼组(II 组)、舒芬太尼联合瑞芬太尼组(III 组),每组各 15 例。3 组患者性别、年龄、体质量等方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。排除有以下情况的患者:有严重肝肾功能异常或心血管疾病、高血压患者;长期服用阿片类药物者、阿片类药物过敏者;患有精神神经疾病者。

1.2 麻醉方法 3 组患者术前均常规禁食 8 h,术前 30 min 肌肉注射苯巴比妥钠 0.1 g、长托宁 0.6 mg。进入手术室后建立静脉通道,连续监测血氧饱和度、心率(HR)、脑电双频指数、心电图,右桡动脉穿刺测压,右颈内静脉穿刺置管输液。麻醉诱导如下, I 组:静脉注射咪唑啉 0.05 mg/kg,苯磺酸阿曲库胺(顺阿)0.25 mg/kg,依托咪酯 0.3 mg/kg,舒芬太尼 0.5 mg/kg,麻醉维持效应靶控浓度舒芬太尼 0.4~0.6 ng/mL,同时按需要持续静脉泵注丙泊酚,间断静脉注射顺阿; II 组:瑞芬太尼 1.5 μ g/kg,维持效应靶控浓度瑞芬太尼 2~5 ng/mL,其余麻醉诱导和维持用药同 I 组; III 组:舒芬太尼 0.2 μ g/kg 联合瑞芬太尼 0.8 μ g/kg,维持效应靶控浓度舒芬太尼 0.2~0.3 ng/mL、瑞芬太尼 1~3 ng/mL,其余麻醉诱导和维持用药同 I 组。3 组均自静脉诱导注入药物 3 min 后行双腔气管插管,机械通气。3 组用舒芬太尼、顺阿约于手术结束前 30 min 停药,瑞芬太尼、丙泊酚皆至手术结束时停药。患者于恢复室拔管后 30 min 送返病房。患者术毕即给予电子镇痛泵,经静脉患者自控镇痛(PCIA)模式:持续输注剂量 1 mL/h,自控给药量 0.2 毫升/次,锁定时间 10 min。镇痛泵配方如下, I 组:舒芬太尼 2.5 μ g/kg; II 组:瑞芬太尼 0.03 mg/kg; III 组:舒芬太尼 1.3 μ g/kg、瑞芬太尼 0.01 mg/kg。各组均配以恩丹司琼 8 mg,经生理盐水稀释至 100 mL。

1.3 观察指标 记录患者麻醉诱导前(T_1),插管前即刻(T_2),插管后 1 min(T_3)、5 min(T_4),分离食管后 1 min(T_5)、5 min(T_6),拔管后 1 min(T_7)、5 min(T_8),术后 8 h(T_9)的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和 HR 值。并于 T_1 、 T_4 、 T_6 、 T_8 及 T_9 抽取外周静脉血 6 mL,分成 3 份,酶联免疫吸附试验测量血清皮质醇(Cor)、肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)浓度。记录拔管时间、术后于恢复室躁动次数、拔管后视觉模拟评分法(VAS)评分、术后 30 min 要求镇痛治疗的患者例数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;计数资料以率表示,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 3 组患者不同时刻 SBP、DBP、HR 结果较 见表 1。与

T_1 时相比,3 组患者 SBP、DBP、HR T_2 时均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$), T_3 、 T_5 、 T_7 时明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 II 组上升幅度较 I、III 组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 3 组患者不同时刻血浆 Cor、E、NE 结果比较 见表 2。II 组患者血浆 NE 浓度在 T_4 、 T_6 、 T_8 时上升幅度明显较 I、III 组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

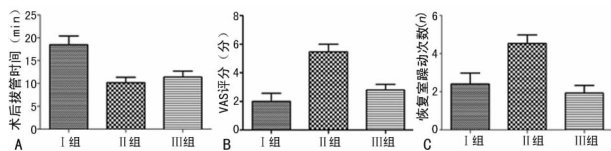
表 1 3 组患者不同时刻 SBP、DBP、HR 结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	不同时刻	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	HR(次/分)	
I 组	T_1	131±8	70±7	72±6	
	T_2	112±10	58±5	60±6	
	T_3	151±14	82±8	89±7	
	T_5	149±9	81±6	88±5	
	T_7	146±13	82±7	89±6	
	T_9	141±11	76±9	80±6	
	II 组	T_1	126±13	73±7	75±9
		T_2	109±10	56±6	62±6
		T_3	168±10	95±5	87±8
T_5		166±8	96±5	89±8	
T_7		163±10	98±6	93±7	
T_9		137±13	80±8	78±8	
III 组		T_1	124±11	69±6	73±8
		T_2	103±9	55±5	58±7
		T_3	143±11	82±6	91±7
	T_5	144±8	80±4	90±6	
	T_7	141±10	83±5	90±7	
	T_9	135±10	77±7	70±9	

表 2 3 组患者不同时刻血浆 Cor、E、NE 结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	不同时刻	Cor(nmol/L)	E(pg/mL)	NE(pg/mL)	
I 组	T_1	486.00±150.00	39.78±8.72	125.77±44.23	
	T_4	552.00±108.00	44.71±15.71	143.78±24.04	
	T_6	483.00±142.00	56.18±20.71	141.33±34.66	
	T_8	521.00±85.00	50.78±18.76	133.34±32.88	
	T_9	556.00±114.00	41.74±16.76	139.35±30.65	
	II 组	T_1	474.00±121.00	38.54±15.02	155.48±39.35
		T_4	540.00±79.00	52.58±20.72	275.78±44.83
		T_6	527.00±113.00	44.74±23.72	305.72±33.14
		T_8	581.00±147.00	47.73±10.72	263.78±29.67
T_9		479.00±87.00	39.72±9.71	164.78±35.84	
III 组		T_1	452.00±83.00	44.71±12.79	143.71±35.47
		T_4	558.00±129.00	50.66±14.70	165.78±18.14
		T_6	474.00±160.00	39.55±15.02	160.79±29.98
		T_8	492.00±101.00	57.18±25.02	146.45±27.63
	T_9	510.00±127.00	54.90±10.07	147.41±25.43	

2.3 3 组患者术后拔管时间、VAS 评分、恢复室躁动次数、要求镇痛治疗情况比较 见图 1。与 I 组相比, II、III 组术后拔管时间较短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。II 组 VAS 评分与 I、III 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。I 组患者要求镇痛治疗例数为 3 例 (20%), II 组 10 例 (67%), III 组 2 例 (13%), I、III 组与 II 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。



注: A 为术毕拔管时间; B 为 VAS 评分; C 为恢复室躁动次数。

图 1 3 组患者术毕拔管时间、VAS 评分、恢复室躁动次数比较

3 讨论

食管癌等胸科手术, 围术期疼痛一般比较剧烈, 其疼痛的主要原因在于: 切口周围和胸腔引流管周围胸壁钝痛, 这与术中受损组织释放多种致痛物质刺激周围神经末梢有关; 开胸手术的特殊体位造成韧带、神经损伤导致的疼痛; 手术中损伤肋间神经及神经在修复过程中兴奋性增加形成开胸术后疼痛综合征等^[2]。外周血 Cor、儿茶酚胺浓度是应激反应较为敏感的指标, 在创伤后几秒内即可增加, 儿茶酚胺的释放和手术刺激的强弱有关^[3]。在食管癌开胸手术中, 分离食管时会触及纵隔、肺门、心脏、主动脉弓等部位, 可引起机体强烈的应激反应, 导致机体代谢、免疫及血流动力学改变, 增加围术期并发症和病死率。

舒芬太尼是一种新型阿片类镇痛药物, 为芬太尼的衍生物, 因其代谢产物仍然具有一定的镇痛作用, 且较芬太尼对 μ 受体有更高的结合力, 所以镇痛效果更强和持久^[1-4]。舒芬太尼用于术后 PICA 可以较芬太尼提供更有效的镇痛效果, 同时减少恶心、呕吐的发生率^[5]。舒芬太尼的亲脂性较高, 易通过血脑屏障, 导致过度镇静的发生率也随之增高。本研究中 I 组拔管后 VAS 评分最低, 但拔管时间和恢复室停留时间最长, 降低了恢复室人员的工作效率, 增加了患者的手术费用, 该组患者于 T₁、T₄、T₆、T₈、T₉ 测外周血 Cor、E、NE 浓度变化不明显, 说明舒芬太尼能有效抑制插管和手术引起的应激反应。瑞芬太尼是 μ 受体激动剂, 具有起效快、作用时间短、代谢快的特点, 现被广泛应用于胸外科手术麻醉中, 其代谢不受肝肾功能的影响, 其半衰期短, 术毕停药后血药浓度很快下降, 可出现急性疼痛和痛觉过敏^[6-7]。本研究结果显示, II 组患者苏醒快, 拔管时间最短, 但其 VAS 评分最高, 术后 30 min 内要求镇痛治疗的患者最多, 这正是与瑞芬太尼导致的痛觉过敏有关, 也与瑞芬太尼是超短效镇痛药有关。Zhao 等^[8] 将瑞芬太尼用于恢复室持续泵注, 降低了患者拔出气管导管时的高反应, 并且不延长苏醒时间。该组患者外周血 Cor、E 浓度变化不明显, 而 NE 在机体受刺激后, 短时间内明显升高, 这表明瑞芬太尼对 NE 的释放抑制不明显。III 组 VAS 评分低于 I 组, 术后要求镇痛治疗的患者例数与 I 组接近, 均低于 II 组。两种药物的联合应用可以明显改善患者术后的痛觉过敏^[9], 都能有效抑制内分泌反应引起的有害刺激, 联合应用对应激反应的抑制效果优于单纯应用瑞芬太尼^[9-10]。拔管时间方面, III 组与 II 组拔管时

间均短于 I 组。另外, 在开胸手术中, 瑞芬太尼联合舒芬太尼等药物较单独应用高剂量的瑞芬太尼更能抑制交感神经反应^[11]。在血流动力学方面, 3 组患者在插管和拔管、手术等因素刺激后, 血压、心率均有波动, 但从整体过程观察, I 组与 III 组比 II 组更平稳, 降低了出现心血管意外的可能性。

综上所述, 将中长效阿片类药物舒芬太尼和短效阿片类药物瑞芬太尼联合应用于食管癌手术患者, 患者围术期可以获得更可靠的镇痛效果。同时又能维持血流动力学稳定, 减少应激反应及并发症, 减少患者拔管时间, 是一种安全、有效的镇痛方法。

参考文献

- [1] Hu LG, Pan JH, Li J, et al. Effects of different doses of sufentanil and remifentanil combined with propofol in target-controlled infusion on stress reaction in elderly patients[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(3): 807-812.
- [2] 杨承祥, 王汉兵, 阎哲, 等. 麻醉与舒适医疗[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 45-46.
- [3] Arnsten AF, Raskind MA, Taylor FB, et al. The Effects of stress exposure on prefrontal cortex: translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder[J]. *Neurobiol Stress*, 2015, 1(1): 89-99.
- [4] 冯光大. 舒芬太尼与芬太尼用于神经外科手术麻醉的效果分析[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(20): 2681-2682.
- [5] 郭姗姗, 段光友, 王金韬, 等. 舒芬太尼配伍曲马多用于女性腹腔镜胆囊切除术和妇科腹腔镜手术术后自控静脉的镇痛效果比较[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(2): 150-154.
- [6] 杨竞春. 不同靶浓度瑞芬太尼在老年患者胸外科手术麻醉中的临床价值[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(8): 8-9.
- [7] Kim SH, Stoicea N, Soqhomonyan M, et al. Remifentanil: acute opioid tolerance and opioid-induced hyperalgesia: a systematic review[J]. *Am J Ther*, 2015, 22(3): 62-74.
- [8] Zhao X, Jin YW, Li HB, et al. Effects of maintaining intravenous infusion of remifentanil or propofol on anesthesia and palinesthesia during anesthesia and analepsia[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 2865-2872.
- [9] Son I, Oh CS, Choi JW, et al. The effect of sufentanil administration on remifentanil-based anaesthesia during laparoscopic gynaecological surgery: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Scientific World J*, 2014, 14(1): 57-78.
- [10] 胡利国, 潘建辉, 李娟, 等. 瑞芬太尼联合舒芬太尼在老年患者全麻中的镇痛作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(2): 135-136.
- [11] Berqmann I, Szabanowski T, Crozier TA, et al. Remifentanil added to sufentanil-sevoflurane anesthesia suppresses hemodynamic and metabolic stress responses to intense surgical stimuli more effectively than high-dose sufentanil-sevoflurane alone[J]. *BMC Anaesthesiol*, 2015, 15(1): 3-15.