

右美托咪定联合曲马多预防瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏的效果

王先锋, 王建芹, 陶 晴

[摘要] **目的:** 观察右美托咪定联合曲马多用于预防瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏的效果及安全性。 **方法:** 将 80 例择期行腹腔镜手术的患者随机分为对照组(D 组)、曲马多组(Q 组)、右美托咪定组(Y 组)、右美托咪定联合曲马多组(L 组), 各 20 例。记录不同阶段的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、苏醒时间、拔管时间、患者术前和术后各时间点进行机械刺激疼痛试验时的 VAS 评分、术后 24 h 内追加镇痛药物的患者例数、患者术后不良反应的发生情况。 **结果:** D 组与 Q 组患者在拔除气管导管时、拔除气管导管后 5 min、10 min 时间点的 HR 和 MAP 均显著高于 Y 组与 L 组($P < 0.01$), Y 组与 L 组患者的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。L 组患者苏醒时间和拔管时间均长于 D 组和 Q 组($P < 0.05$), 而 Y 组拔管时间亦长于 D 组($P < 0.05$)。D 组患者在术后各时间点的 VAS 评分均显著高于术前($P < 0.01$), Q 组、Y 组和 L 组患者在术后各时间点的 VAS 评分均低于 D 组($P < 0.01$), L 组患者在术后各时间点的 VAS 评分均显著低于 Q 组与 Y 组($P < 0.01$)。L 组患者术后 24 h 镇痛药物的追加均显著低于 D 组、Q 组和 Y 组($P < 0.01$), 4 组患者术后 24 h 恶心呕吐以及寒颤的发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$), Y 组和 L 组患者术后躁动发生均显著低于 D 组和 Q 组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。 **结论:** 右美托咪定联合曲马多能够较好地预防瑞芬太尼麻醉后引起的痛觉过敏, 并能够提供良好的镇静、镇痛, 使拔管期血流动力学平稳, 不增加术后恶心呕吐等不良反应。

[关键词] 痛觉过敏; 右美托咪定; 曲马多; 瑞芬太尼

[中图分类号] R 741.041

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.02.024

Effect of the dexmedetomidine combined with tramadol on preventing post-anesthetic hyperalgesia induced by remifentanyl

WANG Xian-feng, WANG Jian-qin, Tao Qing

(Department of Anesthesiology, Wanbei Coal Group General Hospital, Suzhou Anhui 234000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects and safety of the dexmedetomidine combined with tramadol on preventing post-anesthetic hyperalgesia induced by remifentanyl. **Methods:** Eighty patients scheduled by operation were randomly divided into the control group (Group D), tramadol group (Group Q), dexmedetomidine group (Group Y) and dexmedetomidine combined with tramadol group (Group L) (20 cases each group). The HR and MAP in different stages, awakening time, trachea extubation time, VAS pain scores before and after operation, number of patients treated with supplementary analgesic drugs after 24 h of operation and adverse reactions were recorded. **Results:** The HR and MAP in group D and group Q at trachea extubation, after 5 and 10 min of extubation were significantly higher than those in group Y and group L ($P < 0.01$), the differences of HR and MAP in Y and group L were not statistically significant ($P > 0.05$). The awakening time in group L were longer than those in group D and group Q ($P < 0.05$), the trachea extubation time in group Y were longer than that in group D ($P < 0.05$). The VAS scores in group D at all postoperative time points were significantly higher than that before treatment ($P < 0.01$). The VAS scores in group Q, Y and L at all postoperative time points were significantly less than in group D ($P < 0.01$). The VAS scores in group L at all postoperative time points were significantly less than in group Q and L ($P < 0.01$). The supplementary analgesic drugs in L group at postoperative 24 h was significantly less than that in group D, Q and Y ($P < 0.01$), the differences of the incidence of nausea, vomiting and chills between four groups at postoperative 24 h were not statistically significant ($P > 0.05$), the incidence of restless in group Y and group L were significantly less than that in group D and group Q ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). **Conclusions:** The dexmedetomidine combined with tramadol can prevent post-anesthetic hyperalgesia induced by remifentanyl, and provide good sedation and analgesia, stable hemodynamics during extubation, and do not increase the postoperative nausea and vomiting.

[Key words] hyperalgesia; dexmedetomidine; tramadol; remifentanyl

瑞芬太尼为 4-苯胺基哌啶类阿片衍生物, 为强阿片 μ 受体激动剂, 通过与阿片 μ 受体结合而产生

镇痛效应, 具有起效快、可控性强、作用时间短等特点, 广泛用于临床麻醉。但在长期的临床应用, 发现瑞芬太尼可诱发痛觉过敏^[1]。曲马多能够有效预防瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏, 但存在恶心、呕吐等不良反应, 限制了该药的应用^[2]。已有的研究^[3]表

明,术中用 α_2 肾上腺素受体激动药右美托咪定可以减少术后寒战和恶心、呕吐。本文以择期行腹腔镜手术患者为研究对象,在手术结束前联合使用右美托咪定和曲马多,观察右美托咪定和曲马多对于瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏的预防效果及其安全性。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 10 月至 2013 年 10 月于我院进行气管插管全麻择期手术且术后可拔除气管导管的患者 80 例,其中男 43 例,女 37 例;年龄 30 ~ 55 岁;ASA I ~ II 级。将患者随机分为对照组(D 组)、曲马多组(Q 组)、右美托咪定组(Y 组)、右美托咪定联合曲马多组(L 组),每组 20 例。4 组患者在年龄、体质量、性别等方面具有可比性。术前已排除右美托咪定、曲马多及本研究其他药物过敏、肝肾功能异常、高血压、心律失常、听力及视力障碍、精神病史、认知功能障碍、疼痛病史、疼痛感觉异常、长期服用镇痛药物等。

1.2 麻醉方法 所有患者术前常规禁食禁水,且均不用药。均采用静脉麻醉,静脉注射咪达唑仑 0.04 mg/kg、丙泊酚 1.5 mg/kg、瑞芬太尼 1 μ g/kg,意识消失后静脉注射顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg。术中,4 组均以瑞芬太尼 0.2 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹ 恒定剂量持续静脉泵注,丙泊酚以 5 ~ 12 mg \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹ 持续静脉泵注,间断静脉注射顺式阿曲库铵 0.07 mg/kg 以维持肌松。术中若患者心率(HR) < 55 次/分或血压变化超过基础值的 30%,则给予血管活性药物纠正。麻醉期间采用机械控制通气,连续监测呼气末二氧化碳(P_{ET}CO₂),使其维持在 35 ~ 45 mmHg 之间。用 50 mL 注射器将右美托咪定注射液 100 μ g/mL 以 0.9% 氯化钠注射液 48 mL 稀释为 4 μ g/mL。Q 组:手术结束前 0.5 h 静脉注射曲马多 1 mg/kg;Y 组:手术结束前 0.5 h 以 0.5 μ g/kg 的剂量静脉恒速泵注右美托咪定 10 min;L 组:手术结束前 30 min 静脉注射曲马多 1 mg/kg 并以 0.5 μ g/kg 的剂量静脉恒速泵注右美托咪定 10 min;D 组手术结束前不用药。若患者发生恶心呕吐,则静脉注射格拉司琼 3 mg。术毕患者带管入恢复室,呼吸机辅助呼吸。待自主呼吸、吞咽呛咳反射、肌张力恢复,呼之能睁眼,充分吸痰后拔出气管导管。

1.3 观察指标 记录所有患者入室安静 10 min 后(T0)、拔除气管导管时(T1)、拔除气管导管后 5 min

(T2)、拔除气管导管后 10 min(T3)的 HR 及平均动脉压(MAP);记录苏醒时间、拔管时间;记录术后 24 h 内追加镇痛药物的患者例数;患者术前(S0)、术后 1 h(S1)、2 h(S2)、6 h(S3)、12 h(S4)、24 h(S5)各时间点进行机械刺激疼痛试验时的视觉模拟评分法(VAS)评分(0 分为无痛,10 分为最剧烈的疼痛,0 ~ 3 分为轻度疼痛,4 ~ 6 分为中度疼痛,6 分以上为重度疼痛)。均在手术前对患者进行讲解,使其熟悉机械刺激疼痛试验及 VAS 评分,尽可能减少因患者对于这 2 种方法不熟悉而造成的实验误差。

1.4 统计学方法 采用方差分析和 q 检验、 χ^2 检验及秩和检验。

2 结果

2.1 4 组患者各时间点 HR 和 MAP 比较 D 组与 Q 组患者在 T1、T2、T3 时间点的 HR 和 MAP 均显著高于 Y 组与 L 组($P < 0.01$),Y 组与 L 组患者在 T1、T2、T3 时间点的 HR 和 MAP 差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

表 1 4 组患者各时间点 HR 和 MAP 比较($n_i = 20; \bar{x} \pm s$)

分组	T0	T1	T2	T3
HR/(次/分)				
D 组	79 \pm 7	88 \pm 4 ^{**▲▲}	87 \pm 4 ^{**▲▲}	85 \pm 4 ^{**▲▲}
Q 组	76 \pm 7	90 \pm 5 ^{**▲▲}	87 \pm 5 ^{**▲▲}	81 \pm 6 ^{**▲▲}
Y 组	79 \pm 7	83 \pm 8	81 \pm 6	78 \pm 6
L 组	77 \pm 6	82 \pm 6	79 \pm 6	79 \pm 8
F	0.98	8.46	12.04	5.04
P	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01
$MS_{组内}$	45.750	35.250	28.250	38.000
MAP/mmHg				
D 组	95 \pm 6	110 \pm 4 ^{**▲▲}	105 \pm 6 ^{**▲▲}	104 \pm 4 ^{**▲▲}
Q 组	96 \pm 4	114 \pm 5 ^{**▲▲}	109 \pm 6 ^{**▲▲}	105 \pm 3 ^{**▲▲}
Y 组	94 \pm 5	98 \pm 5	96 \pm 4	95 \pm 4
L 组	95 \pm 5	99 \pm 4	96 \pm 3	97 \pm 3
F	0.52	62.03	35.46	39.87
P	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01
$MS_{组内}$	25.500	20.500	24.250	12.500

q 检验:与 Y 组比较 ** $P < 0.01$;与 L 组比较▲▲ $P < 0.01$

2.2 4 组患者苏醒时间和拔管时间比较 L 组患者苏醒时间均长于 D 组和 Q 组($P < 0.05$),而 Y 组拔管时间亦长于 D 组($P < 0.05$)(见表 2)。

2.3 4 组患者各时间点行机械刺激疼痛试验时的 VAS 评分比较 D 组患者在术后 S1、S2、S3、S4 和 S5 各时间点行机械刺激疼痛试验时的 VAS 评分均

表 2 4 组患者苏醒时间和拔管时间比较($\bar{x} \pm s$; min)

分组	n	苏醒时间	拔管时间
D 组	20	5.6 ± 0.6 *	8.7 ± 0.5 ▲
Q 组	20	5.7 ± 0.5 *	8.8 ± 0.9
Y 组	20	6.1 ± 0.7	9.4 ± 0.9
L 组	20	6.1 ± 0.6	9.2 ± 1.0
F	—	3.79	3.04
P	—	<0.05	<0.05
MS _{组内}	—	0.365	0.718

q 检验:与 L 组比较 * $P < 0.05$;与 Y 组比较 ▲ $P < 0.05$

显著高于术前 S0 时间点 ($F = 76.08, P < 0.01, MS_{组内} = 0.238$)。Q 组、Y 组和 L 组患者在术后 S1、

表 3 4 组患者各时间点行机械刺激疼痛试验时 VAS 评分比较($n_i = 20; \bar{x} \pm s$; 分)

分组	S0	S1	S2	S3	S4	S5
D 组	1.7 ± 0.5	4.1 ± 0.5 ▲▲	4.1 ± 0.4 ▲▲	4.1 ± 0.5 ▲▲	3.9 ± 0.4 ▲▲	3.9 ± 0.6 ▲▲
Q 组	1.8 ± 0.4	3.5 ± 0.6 **	3.2 ± 0.7 **	3.6 ± 0.7 *	3.3 ± 0.7 **	3.0 ± 0.7 **
Y 组	1.9 ± 0.7	3.6 ± 0.4 **	3.4 ± 0.5 **	3.7 ± 0.6 *	3.1 ± 0.5 **	2.9 ± 0.4 **
L 组	1.8 ± 0.6	2.6 ± 0.5 ^{***} △△	2.4 ± 0.4 ^{***} △△	2.4 ± 0.4 ^{***} △△	2.3 ± 0.7 ^{***} △△	2.1 ± 0.6 ^{***} △△
F	0.42	30.59	36.92	34.07	25.13	31.68
P	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	0.315	0.255	0.265	0.315	0.348	0.343

q 检验:与 S0 时间点比较 ▲▲ $P < 0.01$;与 D 组比较 * $P < 0.05, ** P < 0.01$;与 Q 组比较 △△ $P < 0.01$;与 Y 组比较 ### $P < 0.01$

表 4 4 组患者术后 24 h 镇痛药物追加及不良反应发生情况比较[n ; 百分率(%)]

分组	n	镇痛药物追加	恶心呕吐	寒颤	躁动
D 组	20	17(85.0) **	2(10.0)	3(15.0)	8(40.0)
Q 组	20	14(70.0) **	2(10.0)	1(5.0)	7(35.0)
Y 组	20	12(60.0) **	1(5.0)	1(5.0)	1(5.0) △
L 组	20	2(10.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0) △△#
合计	80	45(56.3)	6(7.5)	5(6.3)	16(20.0)
χ^2	—	25.75	0.71 △	4.00 △	15.43
P	—	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01

两两比较秩和检验:与 D 组比较 △ $P < 0.05, \Delta \Delta P < 0.01$;与 Q 组比较 # $P < 0.05$;与 L 组比较 * * $P < 0.01$

3 讨论

瑞芬太尼为超短效阿片类药物,较其他同类药物更易诱发痛觉过敏^[4-5],且呈剂量和时间依赖性^[6-7]。本文以择期行腹腔镜手术患者为研究对象,联合使用右美托咪定与曲马多预防瑞芬太尼诱发的痛觉过敏,观察其临床有效性及安全性。本研究对患者 T0、T1、T2、T3 的 HR 以及 MAP 的观察结果表明,未使用右美托咪定的 D 组及 Q 组在拔管期的 HR 及 MAP 显著高于使用右美托咪定的 Y 组与

S2、S3、S4 与 S5 各时间点行机械刺激疼痛试验时的 VAS 评分均低于 D 组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),L 组患者在术后 S1、S2、S3、S4 和 S5 各时间点行机械刺激疼痛试验时的 VAS 评分均显著低于 Q 组与 Y 组($P < 0.01$)(见表 3)。

2.4 4 组患者术后 24 h 镇痛药物追加及不良反应发生情况比较 L 组患者术后 24 h 镇痛药物的追加均显著低于 D 组、Q 组和 Y 组($P < 0.01$),4 组患者术后 24 h 恶心、呕吐以及寒颤的发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$),Y 组和 L 组患者术后躁动发生均显著低于 D 组和 Q 组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 4)。

L 组($P < 0.01$)。可认为是右美托咪定发挥了抑制交感神经的作用,使得拔管期的血流动力学较为平稳。而对 4 组患者进行术后 24 h 内患者发生痛觉过敏的情况进行观察发现,D 组在术后各时间点进行机械刺激疼痛试验时的 VAS 评分均较术前增高,说明持续泵注瑞芬太尼的剂量引起了痛觉过敏;Q 组、Y 组、L 组在术后各时间点行机械刺激疼痛试验时的 VAS 评分均显著低于 D 组($P < 0.01$),这表明给予曲马多及右美托咪定均能在一定程度上预防瑞芬太尼引起的痛觉过敏;而 L 组在术后各时间点行机械刺激疼痛试验时的 VAS 评分又显著低于 Q 组和 Y 组,并且术后追加镇痛药物的患者例数也显著低于 D 组、Q 组和 Y 组($P < 0.01$),这表明右美托咪定联合曲马多发挥了良好的预防瑞芬太尼诱发痛觉过敏的作用。

右美托咪定通过刺激 α_2 肾上腺素受体而产生镇静、催眠、抗焦虑的作用,其产生镇静作用无需激活 γ -氨基丁酸系统^[8-10],故使用右美托咪定既能保持一定的镇静深度,又易于唤醒^[11]。本研究中,术后 Y 组及 L 组躁动患者显著少于 D 组和 Q 组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),体现了右美托咪定的镇静作用。在不良反应发生方面,术后 D 组、Q 组各有 2 例发生

恶心呕吐, Y组与L组各有1例发生恶心、呕吐, 给予格拉司琼后均控制良好, 各组患者恶心、呕吐的发生率, 差异均无统计学意义, 应用曲马多的Q组与L组患者恶心、呕吐发生率并未显著高于其他2组, 考虑与所使用的曲马多剂量较小有关。

总之, 使用右美托咪定联合曲马多能够较好地预防瑞芬太尼麻醉后引起的痛觉过敏, 并能够提供良好的镇静、镇痛, 使拔管期血流动力学平稳, 不增加术后恶心呕吐不良反应。

[参 考 文 献]

- [1] HANSEN EG, DUEDAHL TH, ROMSING J, *et al.* Intra-operative remifentanyl might influence pain levels in the immediate postoperative period after major abdominal surgery [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49(10):1464.
- [2] YALCIN I, AKSU F. Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 80(1):69.
- [3] GULER G, AKIN A, TOSUNZ Z, *et al.* Single-dose dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflex during extubation [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49(8):1088.
- [4] JEN AT, KWOK MH. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(6):926.

- [5] BHADLA S, PRAJAPATI D, LOUIS T, *et al.* Comparison between dexmedetomidine and midazolam premedication in pediatric patients undergoing ophthalmic day-care surgeries [J]. *Anesthesia: Essays & Researches*, 2013, 7(2):248.
- [6] SAMUEL GR, CRAIG RW, HELEN P, *et al.* Dexmedetomidine as adjunct treatment for severe alcohol withdrawal in the ICU [J]. *Annals of Intensive Care*, 2012, 2(1):12.
- [7] IIROLA T, IHMSEN H, LAITIO R, *et al.* Population pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term sedation in intensive care patients [J]. *Brit J Anaesth*, 2012, 108(3):460.
- [8] DAVID PR, KEVIN EA, CHRISTOPHER DA, *et al.* Role of dexmedetomidine in adults in the intensive care unit: An update [J]. *Am J Health-Syst Pharm*, 2013, 70(1):767.
- [9] STEPHAN MJ, ESKO R, TONI S, *et al.* Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation two randomized controlled trials [J]. *J Am Med Assoc*, 2012, 307(11):1151.
- [10] ALHASHEMI JA. Dexmedetomidine vs midazolam for monitored anaesthesia care during cataract surgery [J]. *Brit J Anaesth*, 2006, 96(6):722.
- [11] 张法勇. 舒芬太尼复合右美托咪应用于宫颈癌根治术后镇痛的观察 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2014, 39(9):1176.

(本文编辑 刘梦楠)

(上接第 210 页)

死患者均存在认知功能障碍, 可通过 ERP 早期检测, 其中 MMN 与认知功能障碍具有较高的相关性。

[参 考 文 献]

- [1] 李炯. 视觉诱发电位在神经外科中的临床应用 [J]. *医学综述*, 2011, 17(24):3737.
- [2] 张艳, 宿英英, 肖淑英. 中潜伏期体感诱发电位预测重症脑卒中患者预后的应用价值 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(1):38.
- [3] 袁志红, 顾雁浩, 马兆丽, 等. 正中神经体感诱发电位和脑卒中偏瘫侧上肢肢体功能的相关性 [J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28(11):1063.
- [4] 陈隐漪, 马先军. 事件相关电位 P300、MoCA 的检测对首发脑梗死患者认知功能评价及相关危险因素的临床分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(17):121.
- [5] 朴虎男, 金鲜花, 吴光. 脑干听觉诱发电位、瞬目反射及运动诱发电位联合检测对脑卒中昏迷患者预后评估的意义 [J]. *延边大学医学学报*, 2012, 35(3):223.
- [6] CHEN C, UPTON C, BRAIDY N, *et al.* Association between leukocyte telomere length and vascular dementia and cancer mortality in an elderly population [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(7):1384.
- [7] YANG J, LITSCHER G, LI H, *et al.* The effect of scalp point

cluster-needling on learning and memory function and neurotransmitter levels in rats with vascular dementia [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014:294103.

- [8] 王东山, 陈月桂, 金冬梅. 两种经皮穴位电刺激方法对脑卒中患者体感诱发电位影响的比较 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(24):4710.
- [9] 秦晓云, 窦长武, 富春雨, 等. 动态脑电图结合脑干听觉诱发电位对脑卒中患者预后的评估价值 [J]. *中国医药导报*, 2012, 9(33):45.
- [10] 陈璇, 刘忆星, 陈薇. 脑梗死失语症患者事件相关电位 N400 的临床应用价值 [J]. *广东医学*, 2013, 34(13):2049.
- [11] 危薇, 何传兵. 无症状脑梗死的事件相关电位 N400 的研究 [J]. *海南医学*, 2014, 25(2):201.
- [12] 顾爱明, 郭如雅, 付伟达. 急性脑卒中后脑诱发电位失匹配负波的变化观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11(2):39.
- [13] 赵雅宁, 安立红, 窦娜, 等. 不同程度执行功能障碍脑梗死患者 P300、N200 的变化 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(6):915.
- [14] 孙瑜, 冉春风, 何胜昔, 等. 急性脑梗死患者认知功能障碍事件相关电位 N300 的临床研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33(3):175.

(本文编辑 卢玉清)