

右美托咪定防治瑞芬太尼诱发术后痛觉过敏的临床效果

李玉珍, 梁启胜, 陶 静

[摘要] **目的:**探讨右美托咪定(dexmedetomidine, Dex)用于防治瑞芬太尼诱发的痛觉过敏(remifentanil-induced hyperalgesia, RIH)的有效性及其安全性。**方法:**选择 ASA I ~ II 级择期行食管癌根治术病人 80 例,随机分为 4 组:低剂量 Dex 组(LD 组),中剂量 Dex 组(MD 组),高剂量 Dex 组(HD 组)以及对照组(C 组),每组 20 例。麻醉诱导前,LD 组泵注 Dex 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 10 min 后继以 0.25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持至手术结束前 30 min;MD 组泵注 Dex 0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 10 min 后继以 0.50 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持至手术结束前 30 min;HD 组泵注 Dex 1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 10 min 后继以 1.00 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持至手术结束前 30 min;C 组给予相应剂量的 0.9% 氯化钠注射液。记录拔管后改良的警觉-镇静(OAA/S)评分;拔管后 10 min、30 min、1 h、2 h、6 h、12 h 和 24 h 的视觉模拟(VAS)评分(安静时和活动状态下);术后 24 h 内 PCA 泵所用药物总量以及术后不良反应的发生情况。**结果:**拔管后 LD、MD 和 HD 组 VAS 评分明显低于 C 组($P < 0.01$),且呈现剂量依赖性。LD、MD、HD 组病人术后 24 h 内镇痛药物总量和不良反应发生率明显少于 C 组($P < 0.01$)。**结论:**围手术期应用中剂量的 Dex 可安全有效地改善病人术后疼痛及防治术中输注大剂量的瑞芬太尼所诱发的痛觉过敏,减少并发症,提高病人舒适度。

[关键词] 痛觉过敏;右美托咪定;瑞芬太尼;食管癌根治术

[中图分类号] R 741.041

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.03.006

Clinical effectiveness comparison of dexmedetomidine for preventing and treating postoperative remifentanil-induced hyperalgesia

LI Yu-zhen, LIANG Qi-sheng, TAO Jing

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy and safety of dexmedetomidine (Dex) in preventing and treating remifentanil-induced hyperalgesia (RIH). **Methods:** Eighty patients (stage ASA I to II) scheduled by radical resection of esophageal carcinoma were randomly divided into the low dose of Dex group (group LD), medium dose of Dex group (group MD), high dose of Dex group (group HD) and control group (group C) (20 cases each group). Before the induction of anaesthesia, group LD, MD and HD were treated with 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and 1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of Dex by intravenous infusion for 10 min, then with 0.25 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 0.50 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ and 1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ of Dex till 30 min before the end of the operation, respectively. The C group were treated with the same volume 0.9% sodium chloride injection. The score of improved OAA/S after extubation, and the scores of VAS 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 6 h, 12 h and 24 h after extubation in four groups were recorded. The total drug mount in PCA and incidence rate of postoperative adverse reactions in four groups 24 h after operation were recorded. **Results:** The scores of VAS in group LD, MD and HD after extubation were significantly lower than that in group C ($P < 0.01$), which was dose-dependent. The total drug mount in PCA and incidence rates of postoperative adverse reactions in group LD, MD and HD after 24 h of operation were significantly less than those in group C ($P < 0.01$). **Conclusions:** Intraoperative infusion of medium dose of Dex can safely and effectively relieve postoperative pain, attenuate high-dose remifentanil-induced hyperalgesia, reduce the complication and improve the satisfaction of patients.

[Key words] hyperalgesia; dexmedetomidine; remifentanil; radical resection of esophageal carcinoma

瑞芬太尼 1996 年由美国食品药品监督管理局 (U. S. food and drug administration, FDA) 批准用于临床, 由于其起效迅速、半衰期短、连续输注无蓄积、代谢不依赖于肝肾功能以及清除率不受体质量、性别和

年龄的影响等显著优点, 被广泛应用于围麻醉期尤其是在麻醉维持^[1]。然而, 随着瑞芬太尼在临床麻醉中应用经验的不断累积和各种研究的不断深入, 发现瑞芬太尼独特的药代学特点使其较其他阿片类药物更易诱发机体对疼痛的敏感性增加, 产生悖于镇痛初衷的痛觉过敏现象, 即瑞芬太尼诱发的痛觉过敏 (remifentanil-induced hyperalgesia, RIH)^[2]。而且, 多种辅助药物也逐渐被用于 RIH 的防治中。右美托咪定 (dexmedetomidine, Dex) 是一种高选择性及特异性的 α_2 -肾上腺素受体激动剂, 近年来一系

[收稿日期] 2016-11-01 [修回日期] 2017-10-16

[基金项目] 蚌埠医学院研究生科研创新计划 (Byycx1549)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 麻醉科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 李玉珍 (1991-), 女, 硕士研究生。

[通信作者] 梁启胜, 硕士研究生导师, 主任医师, 副教授。E-mail: bbyemnlqs@126.com

列的研究^[3-4]发现, Dex 可作为预防或减少阿片类药物诱发的痛觉过敏(opioid-induced hyperalgesia, OIH)的一种选择来降低围手术期镇痛药物的用量和改善病人的疼痛。根据预实验, 本研究选择3种不同剂量的 Dex, 观察其对食管癌根治术病人 RIH 的抑制, 探究二者之间的量效关系及安全性, 为临床用药提供参考。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经本院医学伦理委员会批准, 家属签署书面知情同意书。选择2016年1-9月择期行全麻下食管癌根治术病人80例, 年龄40~65岁, ASA 分级 I~II 级, 体质量指数(body mass index, BMI) 20~30 kg/m², 手术时间4~6 h。排除标准:(1)有明显心脑血管、肺、肝、肾等重要器官疾

病;(2)有电解质紊乱以及感染, 有免疫、内分泌系统疾病;(3)近期内服用非甾体类抗炎药及镇痛药;(4)有慢性疼痛病史、药物和酒精滥用史、精神病史;(5)对阿片类药物和 Dex 有禁忌的病人。以随机化原则将研究对象分为4组: 低剂量 Dex 组(LD 组), 中剂量 Dex 组(MD 组), 高剂量 Dex 组(HD 组)以及对照组(C 组), 每组20例。术前访视需详细了解病史及检查结果, 并向病人介绍视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、改良的警觉-镇静评分(the observer's assessment of alertness/sedation scale, OAA/S)以及病人自控镇痛泵(the patient-controlled analgesia, PCA)的使用。4组病人的年龄、性别、BMI、手术时间、拔管时间等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表1), 具有可比性。

表1 4组病人一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	男	女	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	手术时间/min	拔管时间/min
C 组	20	18	2	56.55 ± 6.05	23.25 ± 1.88	277.75 ± 22.21	14.05 ± 2.24
LD 组	20	19	1	58.50 ± 5.64	23.39 ± 1.58	276.75 ± 21.17	13.85 ± 2.13
MD 组	20	19	1	58.40 ± 5.57	23.33 ± 1.55	278.50 ± 25.40	13.50 ± 2.21
HD 组	20	18	2	57.58 ± 5.72	23.31 ± 1.42	278.10 ± 22.10	13.90 ± 2.15
F	—	0.72*		0.50	0.03	0.02	0.23
P	—	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
MS _{组内}	—	—		33.039	2.612	518.756	4.765

*示 χ^2 值

1.2 方法

1.2.1 常规术前准备

入室后开放静脉通道, 常规监测心电图(electrocardiogram, ECG)、无创血压(non-invasive blood pressure, NIBP)、血氧饱和度(oxyhemoglobin saturation, SpO₂)、脑电双频指数(bispectral index, BIS)及呼气末二氧化碳浓度(end-tidal concentration of CO₂, P_{ET}CO₂)。4组病人静脉注射盐酸戊乙奎醚0.01 mg/kg, 在改良艾伦实验阴性的情况下, 利多卡因局部浸润麻醉行桡动脉穿刺置管监测有创动脉压。

1.2.2 麻醉方法

麻醉诱导前30 min, LD 组泵注 Dex(生产批号: 20160101, 江苏恩华药业股份有限公司)0.25 μg/kg 10 min 后继以 0.25 μg · kg⁻¹ · h⁻¹ 维持至手术结束前30 min; MD 组泵注 Dex 0.50 μg/kg 10 min 后继以 0.50 μg · kg⁻¹ · h⁻¹ 维持至手术结束前30 min; HD 组泵注 Dex 1.00 μg/kg 10 min 后继以 1.00 μg · kg⁻¹ · h⁻¹ 维持至手术结束前30 min; C 组泵注等剂量的 0.9% 氯化钠注射液。麻醉诱导: 先后静脉给予咪达唑仑 0.04 mg/kg, 苯

磺顺阿曲库铵 0.2 mg/kg, 舒芬太尼 0.5 μg/kg, 依托咪酯 0.25 mg/kg 分级诱导。麻醉维持: 持续泵入丙泊酚 4~8 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 和瑞芬太尼 0.3 μg · kg⁻¹ · min⁻¹, 间断给予苯磺顺阿曲库铵维持肌松。通过调整丙泊酚的量, 术中维持 BIS 在 40~60 之间, 维持血流动力学平稳, 平均动脉压不低于基础值的 ±30%, 心率不低于基础值的 ±20%, 必要时用多巴胺及阿托品等血管活性药物; 调整呼吸机参数, SpO₂ 维持在 90% 以上, P_{ET}CO₂ 维持在 35~45 mmHg 之间, 气道压 < 30 cmH₂O。在手术结束前30 min 静脉给予托烷司琼 0.4 mg, 在缝皮时停止丙泊酚和瑞芬太尼的输注。在手术结束后送麻醉恢复室(postanesthesia care unit, PACU), 接上统一配置的 PCA 泵(舒芬太尼 1.0 μg/kg + 托烷司琼 0.6 mg + 地佐辛 30 mg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 100 mL, 背景输注 2 mL/h, 自控剂量 2 mL, 锁定时间 15 min), 当病人 VAS ≥ 4 分时, 静脉给予舒芬太尼 5 μg, 必要时可重复给药; 当病人出现恶心呕吐时, 静脉给予托烷司琼 0.2 mg。自主呼吸恢复后, 常规给予新斯的

明及阿托品(根据心率配比)拮抗残余肌松。待病人呼之能应,咽喉反射、吞咽反射等已恢复,呼吸频率 ≥ 10 次/分等,符合拔管指征,拔出支气管双腔导管。

1.3 观察指标 (1)记录病人的苏醒时间、拔管时间;(2)拔管后改良的 OAA/S 评分(1 级:完全清醒,对正常呼名的应答反应正常;2 级:对正常呼名的的应答反应迟钝;3 级:对正常呼名无应答反应,对反复大声呼名有应答反应;4 级:对反复大声呼名无应答反应,对轻拍身体才有应答反应;5 级:对拍身体无应答反应,但对伤害性刺激有应答反应);拔管后 10 min(T_1)、30 min(T_2)、1 h(T_3)、2 h(T_4)、6 h(T_5)、12 h(T_6)和 24 h(T_7)的 VAS 评分(安静状态下和咳嗽翻身时,0 分为无痛,10 分为剧痛;1~3 分为轻度疼痛;4~6 分为中度疼痛;7~10 分为重度疼

痛);在 PACU 首次术后给予镇痛药的时间(给予镇痛药的例数);(3)术后 24 h 内 PCA 泵所用药物总量以及低血压、心动过缓、寒战、恶心呕吐等不良反应的发生情况。

1.4 统计学方法 采用方差分析、 q 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 VAS 评分情况 安静状态下,拔管后 $T_1 \sim T_7$ 时点 VAS 评分均为 LD 组低于 C 组($P < 0.01$),MD 组低于 LD 和 C 组($P < 0.01$),HD 组低于 MD、LD 和 C 组($P < 0.01$)(见表 2)。咳嗽或翻身等活动状态下,各时点各组病人的 VAS 评分与安静状态下差异有统计学意义($P < 0.01$)(见表 3)。

表 2 安静状态下 4 组病人拔管后 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$;分)

分组	n	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6	T_7
C 组	20	4.75 \pm 0.26	4.33 \pm 0.26	4.05 \pm 0.21	4.34 \pm 0.20	5.17 \pm 0.24	2.41 \pm 0.16	1.33 \pm 0.14
LD 组	20	3.88 \pm 0.21**	3.52 \pm 0.18**	3.34 \pm 0.18**	3.24 \pm 0.16**	2.96 \pm 0.18**	2.32 \pm 0.17	1.25 \pm 0.16
MD 组	20	3.04 \pm 0.19** $\Delta\Delta$	2.74 \pm 0.21*** $\Delta\Delta$	2.54 \pm 0.21*** $\Delta\Delta$	2.22 \pm 0.22*** $\Delta\Delta$	2.03 \pm 0.21*** $\Delta\Delta$	1.44 \pm 0.21*** $\Delta\Delta$	1.16 \pm 0.14*** $\Delta\Delta$
HD 组	20	2.23 \pm 0.20*** $\Delta\Delta$ ##	2.12 \pm 0.19*** $\Delta\Delta$ ##	1.86 \pm 0.17*** $\Delta\Delta$ ##	1.45 \pm 0.11*** $\Delta\Delta$ ##	1.32 \pm 0.10*** $\Delta\Delta$ ##	1.28 \pm 0.08*** $\Delta\Delta$ ##	0.32 \pm 0.09*** $\Delta\Delta$ ##
F	—	501.09	407.74	484.87	998.88	1555.62	260.79	240.88
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	0.047	0.045	0.037	0.032	0.036	0.026	0.018

q 检验:与 C 组比较 ** $P < 0.01$;与 LD 组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$;与 MD 组比较 ## $P < 0.01$

表 3 活动状态下 4 组病人拔管后 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$;分)

分组	n	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6	T_7
C 组	20	5.72 \pm 0.30	5.09 \pm 0.22	4.54 \pm 0.18	4.89 \pm 0.18	6.01 \pm 0.23	2.68 \pm 0.21	1.59 \pm 0.15
LD 组	20	4.71 \pm 0.19**	3.99 \pm 0.17**	3.76 \pm 0.18**	3.59 \pm 0.16**	3.45 \pm 0.18**	2.63 \pm 0.16	1.50 \pm 0.17
MD 组	20	3.66 \pm 0.19** $\Delta\Delta$	3.10 \pm 0.20** $\Delta\Delta$	2.96 \pm 0.22** $\Delta\Delta$	2.61 \pm 0.20** $\Delta\Delta$	2.45 \pm 0.23** $\Delta\Delta$	1.83 \pm 0.22** $\Delta\Delta$	1.42 \pm 0.17**
HD 组	20	2.59 \pm 0.17*** $\Delta\Delta$ ##	2.34 \pm 0.17*** $\Delta\Delta$ ##	2.15 \pm 0.16*** $\Delta\Delta$ ##	1.68 \pm 0.14*** $\Delta\Delta$ ##	1.52 \pm 0.11*** $\Delta\Delta$ ##	1.48 \pm 0.09*** $\Delta\Delta$ ##	0.52 \pm 0.09*** $\Delta\Delta$ ##
F	—	760.59	767.20	610.24	1 284.91	1 994.99	224.51	223.13
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	0.048	0.037	0.035	0.029	0.038	0.032	0.022

q 检验:与 C 组比较 ** $P < 0.01$;与 LD 组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$;与 MD 组比较 ## $P < 0.01$

2.3 术后其他情况 各组病人拔管后改良的 OAA/S 评分均为 1~2 级,C、LD、MD 3 组的评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),但均明显低于 HD 组($P < 0.01$)。LD、MD、HD 组病人 PACU 内追加舒芬太尼比例均小于 C 组($P < 0.01$);LD、MD、HD 组病人术后 24 h 内镇痛药物总量均明显少于 C 组($P < 0.01$);MD、HD 组病人术后 24 h 内镇痛药物总量明显少于 LD 组($P < 0.01$);HD 组病人术后 24 h 内

镇痛药物总量明显少于 MD 组($P < 0.01$)。LD、MD、HD 组病人术后 24 h 内不良反应发生情况明显少于 C 组($P < 0.01$)(见表 4),其中不良反应发生中以恶心居多。

3 讨论

OIH 是阿片类药物在治疗疼痛时,激活体内的促伤害机制,引起机体对伤害性刺激的敏感性增加,

表4 4组病人术后指标比较

分组	n	改良的 OAA/S 评分		PACU 内追加舒芬太尼/ [n; 百分率(%)]	术后 24 h 内镇痛 药物总量/mL	术后 24 h 内不良反应/ [n; 百分率(%)]
		1 级	2 级			
C	20	19	1	20(100.00)	77.40 ± 3.44	8(40.00)
LD	20	19	1	3(15.00)**	65.60 ± 2.95**	3(15.00)**
MD	20	18	2	0(0.00)**	55.00 ± 2.10**△△	2(10.00)**
HD	20	10	10**△△##	0(0.00)**	51.70 ± 1.63**△△##	1(5.00)**
F	—	19.74□		67.55□	390.77	10.04□
P	—	<0.01		<0.01	<0.01	<0.05
MS _{组内}	—	—		—	6.901	—

多重比较:与 C 组比较 ** $P < 0.01$; 与 LD 组比较 △△ $P < 0.01$; 与 MD 组比较 ## $P < 0.01$; □示 χ^2 值

或产生对非伤害性刺激的伤害性反应,使现有疼痛加重的感觉异常现象,可表现为难以控制及解释的疼痛,同时还可伴随肌阵挛、谵妄、惊厥等药物不良反应以及躁动、恶心呕吐等不良反应^[5]。而且,OIH的产生与阿片类药物的药代动力学特点关系密切。瑞芬太尼因为其起效迅速、半衰期短、连续输注无蓄积等特有的药代动力学特点,更易产生 OIH,且产生的 OIH 作用明显强于其他阿片类药物。FLETCHER 等^[6]通过对前人 27 项研究中 1 494 例病人进行 Meta 分析发现,术中应用大剂量的阿片类镇痛药物的病人在术后 1 h、4 h、24 h 的 VAS 评分以及术后 24 h 内予以的镇痛药物总量均高于对照组,同时这些结果主要与术中应用瑞芬太尼密切相关;由此提出术中应用高剂量的瑞芬太尼可诱发术后急性 OIH。本研究选取的是择期行全麻下食管癌根治术的病人,手术时间长、创伤大,对麻醉与镇痛要求较高,术中持续泵注瑞芬太尼 $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持足够的镇痛深度,以满足手术需求。OIH 的发生机制尚无明确定论,多项研究^[7-9]提示 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)系统的活化是瑞芬太尼诱发中枢性痛觉过敏的中心环节,NMDAR 既是中枢神经系统兴奋性递质谷氨酸能受体,也是离子通道型受体。瑞芬太尼可直接激活突触后膜的 NMDAR,引起大量 Ca^{2+} 内流,并被线粒体再摄取,产生超氧离子,进一步激活钙依赖蛋白激酶 C 和钙调蛋白激酶 II,不同的激酶可在不同的位点上对 NMDAR 进行磷酸化调节,进而控制着 NMDAR 通道中的电流。这些激酶被激活后可使 NMDAR 的亚基 NR2B 的酪氨酸磷酸化,使脊髓背角神经进一步释放谷氨酸,引起脊髓突触可塑性改变和中枢敏化,最终产生痛觉过敏现象。此外,内源性神经肽如强啡肽、P 物质、胆囊收缩素等的异常增多^[10]、 μ 受体功能发生了由抑制性向兴奋性的转变,与兴奋性 G 蛋白(Gs)结合^[11]、位于延髓头端腹

内侧核对阿片类药物敏感的 on-cells 介导的脊髓下行易化作用^[12]、抑制性神经递质受体系统功能改变^[13]等也与 OIH 的发生密切相关。Dex 是一种广泛分布于外周与中枢神经系统以及器官组织中的 α_2 -肾上腺素受体激动剂,具有高选择性及特异性,其受体选择性($\alpha_2: \alpha_1$)为 1 620: 1。Dex 具有双相半衰期,其分布半衰期($t_{1/2\alpha}$)6 min,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)约 2 h,持续输注半衰期($t_{1/2CS}$)随输注时间增加显著延长。本研究中将不同剂量的 Dex 以相应负荷剂量以及维持剂量作用于病人,发现应用 Dex 组术后 VAS 评分均低于对照组,且活动状态下的 VAS 评分变化比安静状态下表现得更明显,表明围手术期使用 Dex 可有效地缓解术后疼痛,提高病人舒适度,有助于术后早期功能锻炼。其机制可能有^[14-15]:在外周水平,Dex 可浓度依赖性地抑制 NMDAR 介导的低、高强度的兴奋性突触后膜电流,从而抑制了 A 和 C 初级传入纤维介导的突触传递,产生抗伤害性刺激作用;在脊髓水平,Dex 可通过作用于脊髓突触前、后膜的 α_2 -肾上腺素受体,抑制去甲肾上腺素的释放和促进神经细胞膜超极化,抑制疼痛信号向大脑传递,并增加脊髓中间神经元释放乙酰胆碱和一氧化氮等,产生镇痛效应;在脊髓上水平,Dex 可通过作用于蓝斑部位的 α_2 -肾上腺素受体,使突触前膜伤害性肽类的释放减少,抑制伤害性刺激的传递。目前 Dex 用于全身麻醉的推荐剂量为负荷剂量不超过 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ (10 min),以防止注射过快引起的血流动力学紊乱,如诱发恶性高血压、顽固性低血压以及心动过缓,维持剂量在 $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。本研究中,选取低、中、高 3 种不同剂量的 Dex,LD、MD、HD 组病人术后 24 h 内镇痛药物总量明显少于 C 组,MD、HD 组病人术后 24 h 内镇痛药物总量明显少于 LD 组;HD 组病人术后 24 h 内镇痛药物总量明显少于 MD 组。其中在 PACU 内,C 组病人均加用舒芬太尼镇痛,LD 组病人仅 3 例加用镇痛药,

MD、HD 组病人均未追加舒芬太尼;而且,C 组病人首次给予舒芬太尼镇痛的时间均比 LD 组病人短。以上表明围手术期应用不同剂量的 Dex 可在不同程度上防治瑞芬太尼停药后诱发的痛觉过敏,并呈剂量相关性。此外,应用 Dex 可减轻病人术前焦虑以及术后躁动,提高病人的舒适度,使术前放置胃管期和术后拔管期的血流动力学更为平稳,特别是 MD 和 HD 组。且 Dex 组病人术后 24 h 内不良反应发生情况明显少于对照组,不延长拔管时间,这可能与 Dex 镇静催眠、抗交感以及不抑制呼吸有关。但 HD 组的病人在给予负荷剂量的 Dex 时虽没有发生血压降低或反常性的血压升高,但是出现心动过缓,且需要予以阿托品处理方可,且术后改良的 OAA/S 评分程明显高于 C、LD 和 MD 组。

综上所述,食管癌根治术病人围手术期应用不同剂量的 Dex 可不同程度地防治术中输注大剂量的瑞芬太尼后出现的痛觉过敏,减轻病人术前焦虑以及减少术后躁动、恶心等不良反应的发生率,增加病人的舒适度,利于病人术后快速康复,与目前提倡的舒适化医疗以及加速康复外科的理念相契合,值得临床推广应用。此外,高剂量地应用 Dex 的安全性还有待考究,而且由于 RIH 发生的机制是多方面因素引起的,对其防治是否需要采用多通道干预,比如围手术期加以辅助药物以减少阿片类药物的用量、手术结束前阻滞以切口为中心的肋间神经,术后经静脉 PCA 等,以期从外周、中枢平面预防和治疗 OIH,其工作还有待进一步深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] KOMATSU R, TURAN AM, ORHAN-SUNGUR M, *et al.* Remifentanyl for general anaesthesia; a systematic review [J]. *Anesthesiology*, 2007, 62(12): 1266.
- [2] CHOI E, LEE H, PARK HS, *et al.* Effect of intraoperative infusion of ketamine on remifentanyl-induced hyperalgesia [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2015, 68(5): 476.
- [3] 陶佳, 顾小萍, 彭良玉, 等. 右美托咪定预先给药对术后疼痛及瑞芬太尼痛觉过敏的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(10): 947.
- [4] ZHENG YG, CUI SQ, LIU Y, *et al.* Dexmedetomidine prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and decreases spinal tyrosine phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(4/5): 427.
- [5] PETER YI MD, PETER PRYZBYLKOWSKI MD. Opioid induced hyperalgesia [J]. *Pain Med*, 2015, 16(S1): S32.
- [6] FLETCHER D, MARTINEZ V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a Meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(6): 991.
- [7] YUAN Y, WANG JY, YUAN F, *et al.* Glycogen synthase kinase-3 β contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia via regulating N-methyl-D-aspartate receptor trafficking [J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(2): 473.
- [8] 张洁, 周立君, 杜英英, 等. 切口痛大鼠皮下注射瑞芬太尼后对痛觉敏感性和脊髓背角 NRF-1 与 NR2B 表达的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(10): 1022.
- [9] LI Y, WANG H, XIE K, *et al.* Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β prevents remifentanyl-induced hyperalgesia via regulating the expression and function of spinal N-methyl-D-aspartate receptors *in vivo* and *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77790.
- [10] CAMPILLO A, GONZALEZ-CUELLO A, CABANERO D, *et al.* Increased spinal dynorphin levels and phospho-extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 and c-Fos immunoreactivity after surgery under remifentanyl anesthesia in mice [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(2): 185.
- [11] VIRK MS, WILLIAMS JT. Agonist-specific regulation of μ -opioid receptor desensitization and recovery from desensitization [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(4): 1301.
- [12] VANEGAS H, SCHAIBLE HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory [J]. *Brain Res Rev*, 2004, 46(3): 295.
- [13] KOUVARAS E, ASPRODINI EK, ASOUCHEIDOU I, *et al.* Fentanyl treatment reduces GABAergic inhibition in the CA1 area of the hippocampus 24 h after acute exposure to the drug [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 107(55): 1172.
- [14] FABER ES, CHAMBERS JP, EVANS RH. Depression of NMDA receptor-mediated synaptic transmission by four α 2, adrenoceptor agonists on the *in vitro* rat spinal cord preparation [J]. *Br J Pharmacol*, 1998, 124(3): 507.
- [15] LEE C, KIM YD, KIM JN. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 64(4): 301.

(本 文 编 辑 刘 璐)

(上 接 第 298 页)

- [12] 张勤. 中西医结合护理对改善脑梗死患者运动功能的效果分析 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2015, 40(7): 965.
- [13] OSAWA A, MAESHIMA S. Aphasia and unilateral spatial neglect due to acute thalamic hemorrhage: clinical correlations and outcomes [J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(4): 1.
- [14] YANG W, LIU TT, SONG XB, *et al.* Comparison of different stimulation parameters of repetitive transcranial magnetic

stimulation for unilateral spatial neglect in stroke patients [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 359(1/2): 219.

- [15] 王志军, 黄文柱, 严文, 等. 康复花园对脑卒中偏瘫患者康复效果的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(13): 2091.
- [16] 张高超, 孙睦泓, 吴亚妮. 具有改善人体亚健康状态功效的微型芳香康复花园设计建造及功效研究 [J]. *中国园林*, 2016, 32(6): 94.

(本 文 编 辑 周 洋)