

右美托咪定联合瑞芬太尼在超声消融治疗 子宫腺肌病中的应用

付 晓^{1,2} 王智彪^{2,△}

(¹ 超声医学工程国家重点实验室, 重庆医科大学生物医学工程学院; 重庆市生物医学工程学重点实验室, 重庆 400016; ² 重庆海扶医院麻醉科, 重庆 400016)

育龄期女性患子宫腺肌病概率很高, 其主要临床症状有痛经、贫血、月经量大、经期延长, 对女性心理与生理健康皆存在极大影响^[1]。在无痛、舒适的条件下为病人治疗子宫腺肌病有着极大的社会需求。超声消融即高强度聚焦超声 (high-intensity focused ultrasound, HIFU) 消融是一种非侵入性的热消融技术^[2]。HIFU 治疗过程中既要使用镇痛镇静药物达到良好的制动、镇痛效果, 又需要病人在感觉到皮肤烧灼感和下肢神经放射痛时能够及时告知。HIFU 治疗子宫腺肌病的传统镇痛镇静方法主要采用咪达唑仑联合瑞芬太尼, 但由于咪达唑仑长时间使用有蓄积作用, 且个体差异较大, 药量过高可能会过度镇静, 使病人不能在感觉神经异感时及时告知, 甚至引起病人呼吸抑制; 用量过少则可能镇静不足、病人烦躁, 影响 HIFU 操作及病人舒适度, 故镇静程度较难控制^[3]。右美托咪定 (dexmedetomidine, Dex) 是目前临床使用的新型镇静镇痛药物, 右美托咪定能够建立一类同正常睡眠类似的“可唤醒”的镇静状态^[4,5]。右美托咪定目前已广泛用于 ICU 镇静, 但用于 HIFU 镇痛镇静, 目前尚无研究。本研究创新提出使用右美托咪定联合瑞芬太尼作为 HIFU 治疗的镇痛镇静方法, 并对比了传统方法, 以寻找一种更适合 HIFU 麻醉的方法。

方 法

1. 一般资料

本研究已获重庆医科大学第一附属医院海扶医院下设医学伦理委员会批准, 每例病人皆于《知情同意书》上通过文字方式表示同意。选取 2018 年 7 月至 2019 年 7 月于我院就诊的 80 例诊断明确并自愿接受 HIFU 治疗的子宫腺肌病病人纳入本

研究。年龄 18~45 岁; ASA 分级: I-II 级; 身体质量 45~65 kg; 体重指数 (body mass index, BMI) 18.5~23.9 kg/m²。

纳入标准: ①确诊患子宫腺肌病, 病灶直径在 3 cm 以上; ②根据疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 判定痛经程度为 4~10 分; ③有强烈保留子宫的愿望或不愿进行外科手术治疗; ④沟通无障碍者。

排除标准: ①酗酒或长期使用精神药品者; ②高/低血压; ③ MRI 提示下腹壁脂肪层厚度大于 3 cm; ④合并有呼吸系统疾病、循环系统疾病、神经系统疾病、精神疾病及代谢疾病; ⑤术前焦虑自评量表分析系统 Zung 评分显示为重度焦虑及以上。

2. 研究设计

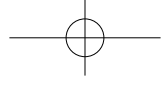
此研究为随机、双盲、对照设计法, 病人与参与治疗的 HIFU 医师、麻醉医师、评分人员均不了解分组状况。右美托咪定、咪达唑仑、瑞芬太尼及相应生理盐水安慰剂都由不参与 HIFU 治疗及评分人员配置。右美托咪定及相应生理盐水安慰剂使用 20 ml 注射器配置, 标注泵入用镇静剂; 咪达唑仑及相应安慰剂使用 20 ml 注射器配置, 标注手控镇静剂; 瑞芬太尼使用 50 ml 注射器配置, 标注瑞芬太尼。

将 80 名病人信息输入电脑, 由电脑随机分为右美托咪定联合瑞芬太尼组 (D 组) 和咪达唑仑联合瑞芬太尼组 (M 组), 每组 40 例。

3. 治疗方法

病人进入 HIFU 室后常规吸氧, 监测心率、血压、脉搏氧饱和度、体温。镇痛镇静前给予地塞米松 5 mg、昂丹司琼 8 mg 静脉推注。D 组于 HIFU 前 20 min 给予右美托咪定负荷剂量 0.8 µg/kg, 随后以 0.2 µg/(kg·h) 的速率静脉输注至治疗完成; M 组则同时给予等容量安慰剂溶液。M 组于 HIFU 开

△ 通讯作者 王智彪 wangzb@cqmu.edu.cn



始前静脉注射咪达唑仑 0.03 mg/kg, 30 min 后静脉追加注射咪达唑仑 0.02 mg/kg, 60 min 后再追加咪达唑仑 0.02 mg/kg, 自此以后每延续 40 min 给咪达唑仑 0.02 mg/kg; D 组则同时给予等容量安慰剂溶液。两组 HIFU 中都使用效应室浓度 1.0 ng/ml 的瑞芬太尼靶控输注 (TCI)。如果病人诉疼痛, 则增加 0.1 ng/ml 效应室浓度的瑞芬太尼量, 并记录因病人诉疼痛暂停治疗时间。进行 HIFU 治疗过程中, 需要唤醒病人 (T8, 若叫醒病人的次数超过 1 次, 记录首次结果) 时, 对病人被唤醒时 Ramsay 镇静评分进行记录。如病人出现深大呼吸、打鼾等呼吸抑制情况时, 需唤醒病人或面罩辅助呼吸。于给药前 (T1), 给药后 HIFU 前 (T2), HIFU 开始时 (T3), HIFU 进行 15 min (T4), HIFU 进行 45 min (T5), HIFU 进行 75 min (T6), HIFU 结束 (T7) 进行 Ramsay 镇静评分、VAS 评分。并于 HIFU 结束 30 min 进行病人满意度评分 (0~10 分, 0 分表示很差, 10 分表示很好) 及 steward 清醒评分。手术医师也对此次麻醉满意度 (0~10 分, 0 分表示很差, 10 分表示很好) 进行评分。HIFU 后即刻及 HIFU 后 3 天统计病人治疗成功率及术后并发症 (包括皮肤损伤、下肢神经损伤等 HIFU 治疗相关并发症) 情况。比较两镇痛镇静方案的安全性即病人出现呼吸抑制 (包括病人术中出现打鼾、深大呼吸、每分钟的呼吸次数小于 12 次、或超过 15 s 没有自主呼吸的出现等需要进行唤醒或面罩给氧情况), 低氧血症 (动脉氧饱和度小于 90%) 及循环系统并发症例数, HIFU 治疗效益: HIFU 成功率、手术暂停时间 (单次消融停止到下一次消融时间间隔累计时间)、手术单位时间消融秒数 (设备自动记录)、手术及麻醉术后并发症发生情况, 镇痛镇静效果 (各时间点镇痛镇静评分、呼吸循环指标、病人在被唤醒时镇静评分), 病人舒适度 (病人术后清醒评分、满意度评分)、手术医师满意度。

4. 统计学分析

统计分析软件为 SPSS 16.0, 病人年龄、血压、BMI、瑞芬太尼用量、心率、手术用时、VAS 评分、病人满意度评分、手术暂停时间、病人术后 steward 清醒评分、手术单位时间消融秒速、医师满意评分等计量数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 组间对比均采用独立样本 t 检验。术中高血压、低血压、心动过缓、心动过速、呼吸抑制、低氧血症发生例数及 Ramsay 镇静评分例数等计数资料组间对比采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较

两组在 BMI 与年龄方面未见统计学差异 ($P > 0.05$)。在单位时间瑞芬太尼用量、治疗用时方面, D 组较 M 组显著较低 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2. 安全性评价

两组病人在 HIFU 治疗过程中的不良反应情况: 两组出现心动过速 (> 100 次/分)、心动过缓 (< 60 次/分)、高血压、低血压 (大于基础值 30%) 例数比较无统计学差异。D 组出现呼吸抑制次数明显低于 M 组 ($P < 0.05$)。各组均无低氧血症 ($SpO_2 < 90\%$) 情况出现 (见表 2)。

3. 镇痛镇静效果评价

两组在各时间段的血压与心率指标未表现出明显不同; 在各时间点的 VAS 镇痛评分两组未表现出明显不同。D 组在 T2、T3、T4、T5、T6、T7 及病人被唤醒时 (T8) 各时间点 Ramsay 镇静评分 3~4 分明显高于 M 组 ($P < 0.05$), D 组在 T2、T3、T4、T5、T6、T7 及病人被唤醒时 (T8) 各时间点 Ramsay 镇静评分 1~2 分例数明显低于 M 组 ($P < 0.05$), D 组在 T2、T3、T4、T5、T6、T7 及病人被唤醒时 (T8) 各时间点 Ramsay 镇静评分 5~6 分例数明显低于 M 组 ($P < 0.05$, 见表 3)。

4. 两种镇痛镇静方式手术效益比较

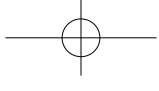
两种镇痛镇静方式下 HIFU 治疗成功率均为 100%, 术后均无严重并发症 (含麻醉术后并发症) 发生。D 组 HIFU 暂停时间显著低于 M 组 ($P < 0.05$), D 组 HIFU 消融强度明显大于 M 组 ($P < 0.05$, 见表 4)。

5. 病人舒适度及手术医师满意度评价

镇痛镇静满意度评分 D 组病人显著高于 M 组 ($P < 0.05$), D 组病人术后清醒评分明显高于 M 组 ($P < 0.05$), 手术医师对镇痛镇静满意度评分 D 组显著高于 M 组 ($P < 0.05$, 见表 5)。

讨 论

作为一类创新型非侵入性术式, HIFU 体现了治疗从巨创开始朝无创、微创方向迈进。HIFU 治疗过程中需要找寻既要达到良好的制动、镇痛, 又能在皮肤烧灼感和下肢神经放射痛时病人能够及时告知的镇痛镇静方案, 以保证 HIFU 治疗的安全有效。研究表明, 临床麻醉深度达到 Ramsay 镇静评分 3~4 分既可保证 HIFU 治疗对制动的要求又能在疼痛刺激时及时唤醒病人, 并较好配合医师提问,

表 1 一般资料 ($n = 40$, $\bar{x} \pm SD$)

组别	年龄 (岁)	体质量 (kg)	手术时间 (min)	瑞芬太尼用量 ($\mu\text{g/kg}$)
D 组	40.5 ± 4.7	55.1 ± 6.9	$91.3 \pm 10.6^*$	$6.9 \pm 0.7^*$
M 组	41.1 ± 5.6	56.4 ± 6.3	115.8 ± 12.5	$10.5 \pm 0.9^*$

* $P < 0.05$, 与 M 组相比

表 2 两组病人在 HIFU 治疗过程中的不良反应比较

组别	心动过速	心动过缓	高血压	低血压	呼吸抑制	低氧血症
D 组	2	6	4	2	1*	0
M 组	3	7	3	2	6	0

* $P < 0.05$, 与 M 组相比

表 3 D 组及 M 组 Ramsay 镇静评分比较

	D 组			M 组		
	1~2 分	3~4 分	5~6 分	1~2 分	3~4 分	5~6 分
T1	40	0	0	40	0	0
T2	2*	37*	1*	5	17	8
T3	2*	36*	2*	5	18	7
T4	0*	38*	2*	4	20	6
T5	0*	38*	2*	3	19	8
T6	0*	37*	3*	2	19	9
T7	0*	37*	3*	3	18	9
T8	0*	38*	2*	3	17	10

* $P < 0.05$, 与 M 组相比

表 4 两种镇痛镇静方式手术效益比较

组别	手术成功率	手术暂停时间 (min)	手术单位时间消融秒数 (s/h)	术后并发症 (例)
D 组	100%	$4.0 \pm 0.6^*$	$700 \pm 75.9^*$	0
M 组	100%	10.1 ± 1.5	491 ± 45.8	0

* $P < 0.05$, 与 M 组相比

表 5 病人舒适度及手术医师满意度评分比较

组别	病人满意度评分	病人术后清醒评分	手术医师满意度评分
D 组	$9.6 \pm 0.8^*$	$7.8 \pm 0.9^*$	$9.1 \pm 1.1^*$
M 组	7.8 ± 0.5	6.8 ± 0.7	7.1 ± 0.8

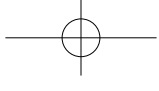
* $P < 0.05$, 与 M 组相比是此手术最佳镇静深度^[6-8]。

HIFU 治疗子宫腺肌病主要采用咪达唑仑联合瑞芬太尼的镇痛镇静方式。然而咪达唑仑长期应用存在蓄积效应,若大量应用,会出现明显不良反应,如呼吸抑制、过度镇静等。本研究发现,使用咪达唑仑联合瑞芬太尼,病人有时会出现呼吸抑制,尽管在麻醉医师及时处理下,病人并无低氧血症发生,使用也是安全的,但是使用咪达唑仑联合瑞芬太尼,病人术中不同时间点 Ramsay 镇静评分 1~2 分及 5~6 分比例较高,特别是在被唤醒时能达到 3~4 分 Ramsay 镇静评分的比例较少。Ramsay 镇静评分 1~2 分时病人舒适度较差,而镇静评分 5~6 分则较难在需要时将病人及时唤醒,且唤醒时病人对手术者提问的配合程度较低。因此,咪达唑仑联合瑞芬太尼在 HIFU 治疗中存在不足,需要改进。

右美托咪啶属于选择性 α_2 受体抑制剂,其对

于 α_2 受体表现出高选择性。有研究发现,右美托咪啶没有呼吸抑制作用^[9]。由于右美托咪啶具有较好的镇痛作用,故可降低麻醉镇痛用量,从而也降低了阿片类麻醉药的不良反应^[10]。本研究证实,应用右美托咪啶联合瑞芬太尼相比于咪达唑仑联合瑞芬太尼,可显著降低手术瑞芬太尼用量,同时病人出现呼吸抑制例数明显减少,说明使用右美托咪啶也减轻了瑞芬太尼的呼吸抑制作用。

不同于传统镇静药(如苯二氮䓬类、丙泊酚等),右美托咪啶释放镇静效应的主要部位并非脑皮质,此外镇静效果无需活化 γ -氨基丁酸 (GABA) 系统。右美托咪啶形成一类同正常睡眠类似的“可唤醒”的镇静状态,也有“合作”的镇静状态之称:可有效镇静病人,并且还易唤醒病人,若撤除掉唤醒刺激,病人会再次进入镇静状态。本研究结果表明,应用右美托咪啶联合瑞芬太尼麻醉,病人术中各时



间点镇静深度均稳定,相较于采取咪达唑仑联合瑞芬太尼方式的病人,Ramsay 镇静评分 3~4 分区间的占比显著较高。特别是在术中需要被唤醒时,病人能较好配合手术医师提问,在提问结束后,又可迅速进入睡眠,十分有利于 HIFU 手术的镇静。同时由于其镇静平稳,镇痛充分,病人术中呼痛次数较少,手术中断时间较少,可显著提高单位时间消融强度,提高了治疗效率。

右美托咪定的安全剂量范围较广,本研究只选用了临床常用的剂量进行研究,未在 HIFU 手术中进行右美托咪定的剂量梯度研究,对于 HIFU 手术,最适合的右美托咪定剂量仍需进一步研究。

HIFU 治疗子宫腺肌病时使用右美托咪定联合瑞芬太尼麻醉与传统使用咪达唑仑联合瑞芬太尼麻醉都能保证麻醉手术的安全性,同时血流动力学未出现失稳表现。然而对于麻醉病人应用右美托咪定联合瑞芬太尼麻醉在镇静平稳性方面,相比传统的咪达唑仑联合瑞芬太尼方式表现更佳,且术中易唤醒,术中呼痛次数少,手术暂停时间较少,手术效率高,病人舒适度高,医师满意度更高。

参 考 文 献

- [1] Ponds A, Lyalterio MN, Pirarbas, *et al.* Adenomyo-sis: A systematic review of medical treatment[J]. Uynecol Endo-crinol, 2016, 9(1):696-700.
- [2] Feng Y, Hu L, Chen W, *et al.* Safety of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for diffuse adenomyosis: A retrospective cohort study[J]. Ultrasonics Sonochem, 2017, 36:139.
- [3] Bertrand HG, Ellen YC, Flecknell PA, *et al.* Comparison of the effects of ketamine and fentanyl-midazolam-medetomidine for sedation of rhesus macaques (*Macaca mulatta*)[J]. BMC Vet Res, 2016, 12(1):93.
- [4] Chang ET, Certal V, Song SA, *et al.* Dexmedetomidine versus propofol during drug-induced sleep endoscopy and sedation: A systematic review[J]. Sleep Breath, 2017, 21:727-735.
- [5] 孙建民, 马旭保, 甄龙龙, 等. 右美托咪定复合舒芬太尼在脊柱内镜手术中的临床观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(11):878-880.
- [6] Vincent YC. Current status of high-intensity focused ultrasound for the management of uterine adenomyosis[J]. Ultrasonography, 2017, 36(2):95-102.
- [7] Guo Q, Xu F, Ding Z, *et al.* High intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis: A comparative study[J]. Int J Hyperthermia, 2018, 35(1):505-509.
- [8] Zhang L, Rao F, Setzen R. High intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis: Selection criteria, efficacy, safety and fertility[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(6):707-714.
- [9] Zhang F, Sun HR, Zheng ZB, *et al.* Dexmedetomidine versus midazolam for sedation during endoscopy: A meta-analysis[J]. Exp Ther Med, 2016,11(6):2519-2524.
- [10] 刘慧芳, 都义日. 右美托咪定复合舒芬太尼对瓣膜置换术病人术后镇痛及快速康复的观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(8):635-638.

· 消 息 ·

《中国疼痛医学杂志》继续入编“中文核心期刊要目总览”

《中国疼痛医学杂志》编辑部收到北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》通知,继续入编《中文核心期刊要目总览》2020 年版(即第 9 版)临床医学/特种医学类的核心期刊。《中文核心期刊要目总览》编委会采用定量评价和定性评审相结合的方法从 13764 种中文期刊中评选出 1990 种核心期刊。

《中国疼痛医学杂志》佳绩的取得,凝结着编委团队和审稿专家的支持与帮助,作者和读者的信任与厚爱,编辑人员的辛勤付出!再次入选《中文核心期刊要目总览》代表业界对《中国疼痛医学杂志》学术水平的认可和对期刊办刊质量的肯定,同时也对期刊未来的发展提出了更高的要求。今后,《中国疼痛医学杂志》将以此为新的起点,随着中国疼痛医学的发展,不断开拓进取,向世界一流期刊看齐,不断实现期刊新突破、新发展。