

•非血管介入 Non-vascular intervention•

氟比洛芬酯复合地佐辛在肝包膜下肿瘤微波消融术中的应用

刘开才, 吕维富, 鲁东, 肖景坤, 周春泽, 成德雷, 刘亚, 方伟伟

【摘要】目的 探讨氟比洛芬酯(凯纷)复合地佐辛对经皮肝癌微波消融(MWA)消融范围累及肝脏包膜的镇痛效果及安全性。**方法** 选取 2017 年 12 月至 2018 年 7 月接受局麻下 CT 引导经皮穿刺肝癌 MWA 消融范围累及肝包膜的患者 40 例,随机分为 A 组($n=20$)和 B 组($n=20$),A 组采用氟比洛芬酯(1 mg/kg)术中静脉麻醉镇痛复合地佐辛(0.1 mg/kg)术前肌注镇痛,B 组单纯使用地佐辛(0.1 mg/kg)术前肌注。记录两组患者术中不同时间点平均动脉压、呼吸频率、心率以及氧饱和度;观察术中患者不良反应率;记录术后不同时间点疼痛视觉模拟评分(VAS),采用重复测量方差分析、 t 检验、 χ^2 检验等分析镇痛效果指标。**结果** 两组患者性别、年龄、病灶大小及病灶距肝脏包膜的最近距离比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),两组患者术中不同时间点呼吸频率、平均动脉压、脉氧饱和度以及心率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),术中两组诸生命体征变化趋势亦均无统计学意义($P>0.05$),A、B 两组并发症的发生率分别为 15%、45%,差异有统计学意义($P<0.05$),A、B 两组患者手术开始后 5 min、20 min、2 h 疼痛 VAS 经重复测量的多因素方差分析比较,满足球形条件($P>0.05$),并进行多变量方差分析显示 A、B 两组患者各时间点的疼痛评分(视觉模拟评分,VAS)的差异有统计学意义($F=31.735, P<0.05$),对 A、B 两组每个对应时间点患者的疼痛 VAS 进行比较,发现两组患者手术开始后 5 min、20 min 疼痛 VAS 差异无统计学意义($F=0.208, 0.483, P>0.05$),手术开始后 2 h A 组患者疼痛 VAS 明显低于 B 组,有统计学意义($F=5.104, P<0.05$)。**结论** 氟比洛芬酯复合地佐辛可以安全有效地控制消融范围累及肝脏包膜的经皮肝癌 MWA 中的疼痛。

【关键词】 氟比洛芬酯;地佐辛;镇痛;肝癌;微波消融

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-07-0652-04

Application of flurbiprofen axetil combined with dizocine in microwave ablation of hepatic subcapsular tumors LIU Kaicai, LÜ Weifu, LU Dong, XIAO Jingkun, ZHOU Chunze, CHENG Delei, LIU Ya, FANG Weiwei. Department of Medical Imaging, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui Province 230001, China

Corresponding author: LÜ Weifu, E-mail: lwf99@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the analgesic effect and safety of flurbiprofen axetil combined with dizocine in percutaneous microwave ablation (PMWA) of hepatic subcapsular tumors with the ablation extent involving liver capsule. **Methods** A total of 40 patients with hepatic subcapsular tumor, who received CT-guided PMWA under local anesthesia during the period from December 2017 to July 2018 and the extent of ablation involved hepatic capsule, were enrolled in this study. The patients were randomly divided into group A ($n=20$) and group B ($n=20$). Patients in group A received intraoperative intravenous injection of flurbiprofen axetil (1 mg/kg) for anesthesia analgesia and preoperative intramuscular injection of dezocin (0.1 mg/kg) for analgesia. Patients in group B only received preoperative intramuscular injection of dezocin (0.1 mg/kg) for analgesia. The mean arterial pressure, respiratory rate, heart rate and oxygen saturation of patients in the two

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.07.009

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1808085MH254)

作者单位:230001 合肥 安徽医科大学附属医院影像科(刘开才、吕维富、鲁东、肖景坤、周春泽、成德雷、方伟伟);合肥市第三人民医院影像科(刘亚)

通信作者:吕维富 E-mail: lwf99@126.com

groups at different time periods during PMWA were recorded. The occurrence of adverse reactions during PMWA was documented and the visual analogue scale (VAS) score of pain at different time points after PMWA was recorded. The analgesic effect indexes were evaluated by repeated measurement of variance analysis, *t*-test, and χ^2 test. **Results** No statistically significant differences in gender, age, size of lesions and the shortest distance from the lesion to the liver capsule existed between the two groups ($P>0.05$). There were no significant differences in respiratory rate, mean arterial pressure, pulse oxygen saturation (pulse oximetry) and heart rate between the two groups at different time points during PMWA ($P>0.05$). No statistically significant changes in variation tendency of vital signs were observed in each group ($P>0.05$). The incidences of complications in group A and group B were 15% and 45% respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). The VAS scores determined at 5 min, 20 min and 2 h after the beginning of PMWA were compared between group A and group B by repeated measurement of variance analysis, which satisfied with the spherical condition ($P>0.05$). Multivariate analysis of variance revealed that there was a significant difference in VAS score between the two groups at different time points ($F=31.735, P<0.05$). Comparison between corresponding point-in-time VAS score of the two groups demonstrated that no statistically significant differences in VAS scores determined at 5 min and 20 min after the beginning of PMWA existed between the two groups ($F=0.208$ and $F=0.483$ respectively, $P>0.05$). The VAS score determined at 2 h after the beginning of PMWA in group A was remarkably lower than that in group B, the difference was statistically significant ($F=5.104, P<0.05$). **Conclusion** In treating hepatic subcapsular tumors with PMWA with the ablation extent involving liver capsule, flurbiprofen axetil combined with dizocine can safely and effectively control intraoperative pain. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 652-655)

【Key words】 flurbiprofen axetil; dezocine; analgesia; liver cancer; percutaneous microwave ablation

近年来,随着微创介入技术的不断发展,经皮穿刺肝癌微波消融术(MWA)已广泛应用于肝癌的治疗,MWA时局部温度可达 $65\sim 100^{\circ}\text{C}$,疼痛是经皮穿刺肝癌MWA最常见的不良反应,研究认为消融术治疗肝包膜下肿瘤的疼痛更为剧烈且持续时间更长^[1]。由于手术方式采用局麻,对手术患者的肌肉松弛不严格要求,大部分医院的MWA是在CT或B超室完成的,受硬件条件的限制,一般采取局部麻醉,术中患者可能出现剧烈疼痛等不良反应,而终止治疗,因此患者清醒状态下的镇痛尤为重要。手术中多模式镇痛是近年来提出的一种新的镇痛理念^[2],其原理就是联合应用不同作用机制的镇痛药物和镇痛方法,作用于疼痛病理生理机制的不同靶位和不同时相,以求达到完美镇痛并尽可能减少单一药物的剂量和单一方法的不良反应。目前多模式镇痛的主要方式是联合阿片类镇痛药、区域阻滞及非甾体类抗炎镇痛药^[3]。本研究旨在观察氟比洛芬酯复合地佐辛对经皮肝癌MWA消融范围累及肝脏包膜镇痛的有效性和安全性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 12 月至 2018 年 7 月安徽省立医

院介入科 CT 引导下经皮肝穿刺 MWA 的肝癌患者 40 例,男 27 例,女 13 例,年龄 $32\sim 81$ 岁,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为 I 或 II 级,肝功能 Child-Pugh A 级或 B 级,病灶毗邻肝包膜($\leq 2\text{ cm}$)。排除标准:①患有中枢神经系统、呼吸系统、循环系统等相关疾病史;②潜在心理疾病史、沟通障碍;③慢性疼痛及使用镇痛、镇静药物史。MWA 后 3 d 内行上腹部 MR 或 CT 平扫,评估消融范围是否累及肝脏包膜。消融范围累及肝脏包膜的定义为:消融范围累及肝脏包膜或肝段以上门静脉分支^[4-5]。采用随机数字表将 40 例患者分为氟比洛芬酯复合地佐辛组(A 组)与单纯地佐辛组(B 组),每组各 20 例。本研究经医院伦理委员会批准,与患者及家属同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者术前禁食 8 h,禁饮 4 h。两组患者均常规给予吸氧,并监测其呼吸、心率、脑电双频指数以及血压等。A 组患者进入手术室后,术前 5 min 给予地佐辛(0.1 mg/kg)肌肉注射和术中静脉滴注氟比洛芬酯(1 mg/kg),患者仰卧于 CT 扫描床上,予以 4.0 ptg/mL 丙泊酚进行血浆靶控灌注,待患者进入浅眠状态,利用 1%利多卡因对穿刺点实施局部麻醉,把 MWA 针刺入至瘤体,确保微波针的有效

发热部分位于肿瘤的中央区域,启动微波治疗仪(南京维京九洲医疗器械研发中心生产的冷循环聚焦微波刀系统 MTC-3C 型,频率(2 450±50) MHz,输出功率:5~120 W 逐步可调,输出功率 40~60 W 为宜,治疗时间在 5~15 min,对于直径≤2 cm 的病灶,行单针穿刺消融,对于直径>2 cm 的肿瘤,根据病灶的具体情况采取单针或多针、多方位消融,整个消融过程在 CT 扫描监控下进行,确保消融范围超过病灶边缘。治疗期间结合脑电双频指数对丙泊酚浓度进行调整,确保该指数始终维持在 40~65。B 组患者进入手术室后,术前 5 min 给予地佐辛(0.1 mg/kg)肌肉注射,其余手术过程及麻醉维持与 A 组一致。

1.2.2 观察指标 记录麻醉诱导前(T_0)、穿刺针进皮(T_1)、穿刺针进肝包膜(T_2)和手术结束(T_3)各时间点的平均动脉压、心率、呼吸频率和血氧饱和度的变化。记录两组 MWA 时间、功率,手术时间(从布针完成开始消融到消融结束出针完成)、地佐辛总量。观察两组患者术中不良反应率。评估两组患者手术开始后 5 min、20 min、2 h 疼痛视觉模拟评分(VAS):0 分为无痛;1~3 分为轻微疼痛,患者能忍受;4~6 分为患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7~10 分为患者疼痛剧烈,难以忍受。

1.3 统计分析

采用 SPSS20.0 统计学软件进行分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验、重复测量数据方差分析。计数资料比较采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者性别、年龄、病灶大小及病灶距肝脏包膜的最近距离,比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

组别	性别/例(男/女)	年龄/岁	病灶大小/cm	距离/cm
A 组	13/7	63.6±10.8	6.02±0.75	1.34±0.38
B 组	14/6	59.3±12.6	5.98±0.71	1.42±0.43
χ^2/t	0.125	1.155	0.022	0.444
P 值	0.723	0.255	0.983	0.514

2.2 生命体征

两组患者 T_0 、 T_1 、 T_2 和 T_3 的平均动脉压、心率、呼吸平率和 SpO_2 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者 T_0 ~ T_3 时间点的平均动脉压、心率、呼吸平

率和 SpO_2 的变化趋势亦无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

参数	T_0	T_1	T_2	T_3
氧饱和度/%				
A 组	98.4±1.1	98.7±0.7	98.6±0.6	98.5±0.8
B 组	98.5±1.2	98.4±1.1	98.1±1.2	98.3±0.9
平均收缩压/mmHg				
A 组	106.8±7.1	107.2±6.9	107.6±6.8	108.2±7.4
B 组	107.5±6.8	108.3±6.2	108.6±5.9	107.7±5.8
心率/(次/min)				
A 组	84.2±14.2	84.3±12.6	84.9±12.8	83.8±12.9
B 组	86.1±15.4	85.6±15.1	85.7±13.9	85.6±13.3
呼吸频率/(次/min)				
A 组	18.6±2.0	18.5±1.8	18.2±1.5	18.1±1.1
B 组	18.2±1.8	18.2±1.9	18.1±1.6	18.0±1.4

1 mmHg=0.133 kPa

2.3 消融术中情况

两组患者术中 MWA 功率、时间,手术时间及患者地佐辛用量比较差异无统计学意义($P>0.05$)(表 3)。

组别	MWA/w	MWA/min	手术时间/min	地佐辛用量/mg
A 组	56.5±4.62	8.6±0.94	24.3±7.17	7.02±0.7
B 组	55.8±4.67	8.7±0.98	25.1±5.73	6.91±0.76

2.4 麻醉并发症情况

A 组出现不良反应 3 例(15%),包括恶心、呕吐 2 例,皮疹 1 例;B 组出现不良反应 9 例(45%),包括恶心、呕吐 5 例,低血压 1 例,喉痉挛 1 例,瘙痒、皮疹 2 例。两组不良反应率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.29, P<0.05$)。

2.5 VAS

A、B 两组患者手术开始后 5 min、20 min、2 h VAS 评分的差异有统计学意义($F=31.735, P<0.05$),对 A、B 两组每个对应时间点患者的 VAS 进行比较,发现两组患者手术开始后 5 min、20 min VAS 差异无统计学意义($F=0.208, 0.483, P>0.05$),手术开始后 2 h A 组患者 VAS 明显低于 B 组,有统计学意义($F=5.104, P<0.05$)(表 4)。

组别	术后 5 min	术后 20 min	术后 2 h
A 组	1.75±0.72*	2.35±1.09*	2.50±0.89*
B 组	1.85±0.67*	2.55±0.69*	3.10±0.79**

* 表示 A 组患者术后不同时间点疼痛 VAS 比较有统计学意义;

** 表示 B 组患者术后不同时间点疼痛 VAS 比较有统计学意义;

表示 A、B 两组患者术后 2 h 疼痛 VAS 比较有统计学意义

3 讨论

经皮 MWA 是治疗肝癌有效手段之一,是通过消融针产生局部高温使肝细胞癌组织凝固性坏死^[6]。

有研究发现,肝癌 MWA 治疗时产生的疼痛程度与肝脏感觉神经分布有关^[7]。肝脏感觉神经纤维胞体位于脊髓后角,末梢痛觉感受器多分布于肝脏表面被膜上,通过第一肝门沿门静脉分布^[8]。当病灶位于包膜下,高温消融治疗时易于累及包膜,可产生剧烈疼痛。近年来 MWA 在临床广泛开展,但其多在局部麻醉下实施治疗。患者在局部麻醉进行高温治疗十分痛苦,甚至部分患者难以耐受,要求中止或放弃治疗。所以如何在手术当中合理有效的使用镇痛剂就成为当前手术医师迫切解决的问题。

本研究中我们观察到地佐辛+氟比洛芬酯组患者在手术开始后 2 h 疼痛 VAS 低于单纯地佐辛组患者,麻醉效果更优且不良反应率小,说明地佐辛联合氟比洛芬酯对高温刺激累计肝包膜引起的肝脏疼痛有更好的镇痛效果且更安全,这可能是地佐辛为人工合成的混合型阿片受体激动-拮抗剂,主要通过 κ 受体产生镇痛作用,对 μ 受体具有激动和拮抗双重作用^[9-10]。但阿片受体激动-拮抗药的镇痛作用具有封顶效应^[11],随着阿片类药物血药浓度的升高,还会出现相应的不良反应,如恶心呕吐、便秘、躯体依赖和精神依赖等,严重时出现危及生命的呼吸抑制^[12],所以单独应用地佐辛的镇痛效果有限。为了有效地缓解疼痛及减少阿片类药物的不良反应,近年来,平衡镇痛和多模式镇痛受到广泛的关注。不少学者更倾向于采用非甾体类抗炎药复合阿片类药物进行术后镇痛,能减少每种药物的用量,增强镇痛效果,减少不良反应^[13]。

氟比洛芬酯属于非甾体类镇痛剂,其药物载体为脂微球,药物进入机体内,靶向分布至肿瘤和创伤位置后,氟比洛芬酯自脂微球释放出来,在羧基酯酶的不断作用下快速水解并生成氟比洛芬,氟比洛芬抑制前列腺素合成,从而达到镇痛的目的^[14]。氟比洛芬酯是通过静脉滴注的非甾体抗炎镇痛药,通过抑制中枢敏化和外周敏化发挥超前镇痛效应,具有药效持久、无中枢抑制作用及胃肠道不良反应等优点^[15]。

本研究作为初步观察研究,存在一定的不足之处,如样本量偏小,未观察阿片类药物其他不良反应等,有待进一步研究探讨。

总之,地佐辛联合氟比洛芬酯用于经皮肝穿刺 MWA 累计肝包膜镇痛效果确切,具有不良反应小,

临床安全可靠的优点。

[参 考 文 献]

- [1] Andreano A, Galimberti S, Franza E, et al. Percutaneous microwave ablation of hepatic tumors: prospective evaluation of postablation syndrome and postprocedural pain[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25: 97-105.
- [2] 吴江东, 蒋宗滨. 术后镇痛的趋势——多模式镇痛[J]. 实用疼痛学杂志, 2013, 9: 63-67.
- [3] Sommer M, de rijke JM, vankleef M, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients[J]. Eur J Anaesthesiol, 2008, 25: 267-274.
- [4] 吴文涛, 贾振宇, 陈奇峰, 等. 羟考酮对累及肝脏包膜经皮肝穿刺微波消融术肝癌患者的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33: 656-659.
- [5] 吴文涛, 贾振宇, 陈奇峰, 等. 全麻下经皮肝癌微波消融术累及肝包膜对患者围手术期的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34: 179-180.
- [6] 陈奇峰, 贾振宇, 杨正强, 等. MR 早期评估肝癌微波消融范围的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 55-59.
- [7] 张雪花, 张洁化, 梁 萍. 超声引导下微波消融治疗肝癌 246 例并发症分析[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36: 883-885.
- [8] 谭 凯, 杜锡林, 杨 涛, 等. 手术切除、肝动脉化疗栓塞、微波固化联合门静脉化疗对肝细胞癌术后复发的疗效分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20: 253-257.
- [9] Komatsu R, You J, Mascha EJ, et al. Anesthetic induction with etomidate, rather than propofol, is associated with increased 30-day mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery[J]. Anesth Analg, 2013, 117: 1329-1337.
- [10] 彭露瑶, 黄 东. 地佐辛与右美托咪定联合舒芬太尼对胶质瘤患者术后唤醒及镇痛的比较[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36: 114-116.
- [11] 陈 娟, 丁维沛, 赵志斌. 地佐辛联合舒芬太尼在老年髋关节置换术后镇痛中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35: 2820-2822.
- [12] 樊宝才. 我院骨科地佐辛注射液致不良反应 80 例分析[J]. 中国药房, 2015, 26: 4521-4522.
- [13] Akbari E. The role of cyclo-oxygenase inhibitors in attenuating opioid-induced tolerance, hyperalgesia, and dependence[J]. Med Hypotheses, 2012, 78: 102-106.
- [14] 田 明, 杨伟伟, 王 楠. 地佐辛复合氟比洛芬酯超前镇痛对高龄全髋关节置换术后镇痛效果观察[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44: 363-364.
- [15] 罗向阳. 氟比洛芬酯和盐酸曲马多治疗妇科腹腔镜后疼痛的临床效果[J]. 临床医药实践, 2014, 23: 238-240.

(收稿日期:2018-09-26)

(本文编辑:俞瑞纲)