

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

吗啡注射液复合右美托咪定在肝动脉灌注化疗栓塞治疗肝癌术中的应用

杨学刚, 吴 戈, 何乾文, 张 伟, 刘 源, 周晓龙, 敖 伟, 徐兴明,
刘启榆, 何晓明, 李政文, 文华长, 孙颜媛, 文永均, 曹 蓉, 庞华容,
吴 辉, 许国辉

【摘要】 目的 探讨 TACE 治疗原发性肝癌吗啡注射复合右美托咪定的镇痛效果及安全性。**方法** 9 个中心纳入 361 例原发性肝癌患者, 数字随机表法分为研究组(右美托咪定)181 例和对照组(0.9% NaCl 溶液)180 例。两组 TACE 术前 10 min 均给予吗啡注射液 10 mg 皮下注射。研究组 TACE 术前 10 min 单次静脉泵入右美托咪定负荷剂量 $0.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 10 min 后以维持剂量 $0.4 \sim 0.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 至术后 6 h 结束;对照组以同样方式泵入 0.9% NaCl 溶液。记录手术室(T0)、栓塞前(T1)、栓塞结束时(T2)、TACE 结束动脉压迫止血时(T3)、TACE 后 1 h(T4)、TACE 后 3 h(T5)、TACE 后 6 h(T6)各时间点的生命体征、镇静评分、镇痛评分的变化。**结果** 两组患者各时间点的平均动脉压、心率、呼吸频率、脉氧饱和度差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者警觉/镇静评分(OAA/S)从 T0~T6 变化趋势均无统计学意义($P > 0.05$)。T1~T6 时研究组的 VAS 评分均小于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。恶心呕吐和术中体动的发生率研究组明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 吗啡复合右美托咪定可有效改善 TACE 术中及术后疼痛, 提高疼痛控制满意度, 不良反应轻, 值得临床推广。

【关键词】 原发性肝癌; 化疗栓塞; 右美托咪定; 疼痛

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-08-0738-04

The application of morphine injection plus dexmedetomidine in hepatic artery infusion chemoembolization for hepatocellular carcinoma YANG Xuegang, WU Ge, HE Qianwen, ZHANG Wei, LIU Yuan, ZHOU Xiaolong, AO Wei, XU Xingming, LIU Qiyu, HE Xiaoming, LI Zhengwen, WEN Huachang, SUN Yanyuan, WEN Yongjun, CAO Rong, PANG Huarong, WU Hui, XU Guohui. Department of Interventional Radiology, Sichuan Provincial Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan Province 610041, China

Corresponding author: XU Guohui, E-mail: xgh0913@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the analgesic effect and safety of morphine combined with dexmedetomidine used in transcatheter arterial chemoembolization(TACE) for primary hepatocellular carcinoma. **Methods** A total of 361 HCC patients, who were collected from 9 medical centers, were enrolled in this study. Using digital random table method, the patients were divided into study group($n=181$, using dexmedetomidine) and control group($n=180$, using 0.9%NaCl solution). Ten minutes before TACE, subcutaneous injection of 10 mg morphine was carried out in all patients of both groups. For the patients of the study group, 10 minutes before TACE a single intravenous infusion of dexmedetomidine with a loading dose of $0.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ was performed, and 10 minutes later maintenance dose of $0.4 \sim 0.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ was used, which lasted for 6 hours after TACE. For the patients

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.08.007

基金项目: 四川省科技计划项目(18YYJC0665)

作者单位: 610041 成都 四川省肿瘤医院介入科(杨学刚、吴 戈、李政文、文华长、孙颜媛、文永均、曹 蓉、庞华容、吴 辉、许国辉); 成都军区总医院放射科(何乾文); 成都市第五人民医院放射科(张 伟); 成都中医药大学附属医院血管外科(刘 源); 内江市第二人民医院放射科(周晓龙); 自贡市第四人民医院放射科(敖 伟); 攀枝花市中心医院放射科(徐兴明); 绵阳市中心医院放射科(刘启榆); 绵阳市四零四医院放射科(何晓明)

通信作者: 许国辉 E-mail: xgh0913@hotmail.com

of the control group, 0.9%NaCl solution was infused in the same way as described above. The changes of vital signs, including mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), respiratory rate (RR) and pulse oxygen saturation (SPO₂), were recorded at the following points of time: patient's entering the operating room (T0), pre-embolization (T1), immediately after embolization (T2), arterial compression to stop bleeding after TACE (T3), one hour after TACE (T4), 3 hours after TACE (T5), and 6 hours after TACE (T6). The observer's assessment of alertness/sedation scale (OAA/S) scores and visual analogue scale (VAS) scores were also recorded at each point of time from T0 through T6. **Results** At each point of time from T0 through T6, the differences in MAP, HR, RR and SPO₂ between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$), and the difference in OAA/S score between the two groups was also not statistically significant ($P>0.05$). At each point of time from T1 through T6, the mean VAS scores in the study group were smaller than those in the control group, the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). The occurrences of nausea, vomiting, and intraoperative body movement in the study group were remarkably lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The use of morphine combined with dexmedetomidine in TACE can effectively relieve intraoperative and postoperative pain and improve patient's satisfaction with pain control. Its adverse reactions are mild. Therefore, this technique is worthy of popularization in clinical practice. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 738-741)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; chemoembolization; dexmedetomidine; pain

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是常见的恶性肿瘤,TACE术是无法手术切除PLC的首选治疗方案,明显改善PLC患者生存时间^[1-2]。为了增加患者术中舒适度,降低焦虑,密切配合手术,有必要给予适量的镇静、镇痛药物。右美托咪定为 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗交感作用,且没有呼吸抑制,目前广泛用于麻醉科、ICU以及各种有创性检查。本研究通过前瞻性随机对照试验,探讨右美托咪定应用于PLC TACE治疗镇痛的有效性及其安全性。

1 材料与方法

1.1 研究设计与分组

采用随机、双盲、多中心对照试验研究方法,该研究经四川省肿瘤医院伦理委员会审查许可。共9个中心(四川省肿瘤医院、成都军区总医院、成都市第五人民医院、成都中医药大学附属医院、内江市第二人民医院、自贡市第四人民医院、攀枝花市中心医院、绵阳市中心医院、绵阳市四零四医院)同时入组研究。

纳入标准:①根据PLC的临床诊断标准^[3]或穿刺活检确诊;②肝功能评价Child-Pugh A或B级;③巴塞罗那(BCLC)分期B、C期;④年龄18~70岁,体重45~80 kg;⑤ECOG评分 ≤ 2 分;⑥美国麻醉师协会(ASA)I~II级;⑦患者自愿参加本研究。

排除标准:①严重心脑血管、呼吸系统疾病史;②严重药物过敏史;③长期服用阿片类药物史;④

智力障碍,不能合作者;⑤曾经有过脑损伤、脑卒中或中枢神经系统疾病并遗留神经系统后遗症;⑥3个月内参加其他药物临床研究者,研究者认为不适宜参加临床试验者。

2016年10月至2017年3月共纳入患者361例,采用数字随机表法,将361例患者随机分为研究组(右美托咪定)181例(男152例,女29例),对照组(0.9%NaCl溶液)180例(男151例,女29例)。患者治疗前均签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 患者术前禁食8 h,禁饮4 h,无术前用药。患者步入介入手术室后,动态监测心电图(ECG)、心率(HR)、平均动脉压、脉氧饱和度(SpO₂)、呼吸频率,给予鼻导管吸氧3 L/min。两组患者TACE术前10 min均给予吗啡注射液10 mg皮下注射。研究组TACE术前10 min单次静脉泵入右美托咪定(江苏恒瑞医药,中国)负荷剂量0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$,10 min后以维持剂量0.4~0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 持续静脉泵入^[4],TACE术后按维持剂量继续泵入6 h。根据患者生命体征和疼痛情况,研究组调整右美托咪定泵入剂量;对照组以同样方式泵入0.9%NaCl溶液,必要时补充注射吗啡。若平均动脉压 <60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或心率 <50 次/min,则静脉注射麻黄碱或阿托品;若SpO₂ $<90\%$ 或呼吸暂停 >15 s,给予唤醒并头后仰、张口深呼吸处理,如仍不缓解则给予正压辅助通气,必要时插入口咽通气道、喉罩或气管插管。

1.2.2 TACE治疗 Seldinger技术穿刺单侧股动脉,

使用 5 F 导管造影明确肿瘤供血动脉及肿瘤位置、大小、数量后,微导管超选进入肿瘤供血动脉并灌注奥沙利铂 100 mg/m²,表柔比星与超液态碘化油混合成乳剂和空白微球栓塞肿瘤供血动脉。TACE 结束后拔管,穿刺点压迫止血,术肢制动 6 h。

1.2.3 观察指标 记录患者入手术室(T0)、栓塞前(T1)、栓塞结束时(T2)、TACE 结束动脉压迫止血时(T3)、TACE 后 1 h(T4)、TACE 后 3 h(T5)、TACE 后 6 h(T6)各时间点的平均动脉压、心率、呼吸频率、SpO₂ 的变化。各时间点的镇静评分(改良 OAA/S)评分以及镇痛评分(VAS 评分)。手术时间(从动脉穿刺开始到穿刺点压迫止血)。术后患者镇痛满意度评分(1 分,很差;2 分,差;3 分,一般;4 分,好;5 分,很好)。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, t 检验分析;计数资料用频

数和百分比表示,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 一般情况

两组患者均完成试验,两组患者一般情况差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 两组接受 TACE 治疗的原发性肝癌患者一般资料比较

组别(n)	年龄/岁	体重/kg	TACE 时间/min
研究组(181)	55.4±11.6	61.17±8.99	29.3±15.8
对照组(180)	56.1±10.8	62.06±9.63	30.2±16.2
统计值	$t=0.913$	$t=1.062$	$t=0.814$
P 值	0.623	0.414	0.715

注:—无数据

2.2 生命体征

两组患者 T0、T1、T2、T3、T4、T5、T6 时间点的平均动脉、呼吸频率、心率、SpO₂ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。

表 2 两组患者 TACE 术不同时间点生命体征情况($\bar{x} \pm s$)

类别	例数	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
平均动脉压/mmHg								
研究组	181	93.3±12.8	89.3±13.6	88.9±14.1	89.3±15.3	91.3±16.0	90.2±15.1	91.6±14.8
对照组	180	93.4±11.8	89.6±12.5	90.8±12.9	89.8±13.6	93.3±12.6	94.6±13.2	93.7±13.8
呼吸频率/次/min								
研究组	181	15.4±1.2	16.1±1.1	14.9±1.4	14.6±1.8	15.8±1.5	16.0±1.3	15.9±1.4
对照组	180	15.7±1.1	15.9±1.3	14.5±1.6	15.1±1.2	16.1±1.1	16.2±1.2	16.8±1.1
心率/次/min								
研究组	181	77.7±12.4	73.6±11.5	72.1±11.1	70.3±13.3	72.5±13.1	74.7±12.4	73.4±13.4
对照组	180	78.9±13.4	76.4±10.8	77.5±13.4	77.5±10.3	78.8±11.8	76.7±12.3	77.8±12.8
血氧饱和度/%								
研究组	181	97.1±2.9	96.5±4.8	96.3±3.6	96.4±5.0	95.9±4.1	97.1±2.8	96.9±3.1
对照组	180	97.2±2.1	97.0±1.8	96.5±2.4	96.9±2.0	96.4±3.3	96.8±3.1	97.1±2.9

T0, 入手术室时; T1, 栓塞前; T2, 栓塞结束即刻; T3, 手术结束压迫动脉止血时; T4, TACE 后 1 h; T5, TACE 后 3 h、TACE 后 6 h。

2.3 警觉/镇痛平键(OAA/S)和视觉模拟评分(VAS)评分分析

两组患者 OAA/S 评分从 T0~T6 变化趋势差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 3)。研究组与对照组 T0 的 VAS 比较无统计学意义($P > 0.05$),而研究组的

VAS 从 T1~T6 均小于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 4)。对照组 28 例患者 TACE 术后 1 h、35 例患者 TACE 术后 3 h、29 例患者 TACE 术后 6 h 肝区严重疼痛,均补充吗啡止痛后缓解;研究组无补充止痛治疗病例。

表 3 两组患者 OAA/S 评分比较

组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
研究组	4.9±0.16	4.4±0.69	4.4±0.71	4.3±0.82	4.5±5.40	4.4±6.10	4.5±0.49
对照组	4.9±0.15	4.6±0.54	4.8±0.25	4.7±0.34	4.6±0.41	4.7±0.38	4.8±0.23

注: T0, 入手术室时; T1, 栓塞前; T2, 栓塞结束即刻; T3, 手术结束压迫动脉止血时; T4, TACE 后 1 h; T5, TACE 后 3 h、TACE 后 6 h。

表 4 两组患者 VAS 评分比较

组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
研究组	1.6±0.76	0.8±0.52	0.8±0.61	0.7±0.72	0.8±0.75	0.8±0.69	0.9±0.43
对照组	1.5±0.83	1.6±0.91	1.8±1.12	1.9±1.21	2.1±1.32	2.4±1.42	2.5±1.45

T0, 入手术室时; T1, 栓塞前; T2, 栓塞结束即刻; T3, 手术结束压迫动脉止血时; T4, TACE 后 1 h; T5, TACE 后 3 h、TACE 后 6 h。

2.4 镇痛满意度评分

镇痛满意度是术中疼痛控制的重要指标。研究组患者对术中镇痛满意度明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 5)。

表 5 研究组与对照组患者镇痛满意度比较

组别	满意度评价				
	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
研究组/ n (%)	0(0)	0(0)	11(6.1)	88(48.6)	82(45.3)
对照组/ n (%)	0(0)	30(16.7)	32(17.8)	85(47.2)	33(18.3)

2.5 不良反应

研究组 15 例发生恶心呕吐,35 例有术中体动;对照组 26 例发生恶心呕吐,58 例有术中体动。两组均未发生因呼吸抑制导致的氧饱和度下降。不良反应恶心呕吐和术中牵拉反应的发生率研究组明显低于对照组($P<0.05$)。

3 讨论

疼痛是 TACE 治疗的主要并发症之一,轻者影响患者术后恢复,重者要求终止手术或对 TACE 治疗产生恐惧,并拒绝下一次治疗,故应予重视。研究表明 TACE 术前至术后 12 h 内预防性使用止痛药是非常必要的^[5],可明显减轻术后疼痛程度和减少止痛药使用剂量。

TACE 术中及术后疼痛可能与以下因素有关:①栓塞肿瘤血管导致肿瘤组织急性缺血;②化疗药物刺激血管内皮引起痉挛;③术后肿瘤坏死肿胀、被膜压力增高或病灶坏死水肿牵拉肿块包膜;④肿瘤坏死释放前列腺素 E、缓激肽等致痛炎性介质;⑤误栓相邻脏器导致其缺血疼痛;⑥患者个体对疼痛敏感性的差异。TACE 术中急性疼痛可引起痛觉中枢的敏感化,加之术后炎性介质的释放与感觉神经末梢对疼痛的级联效应,使术后疼痛进一步加剧。术前预防性镇静镇痛可在伤害性刺激作用于机体前,有效抑制中枢或外周神经敏感化^[6]。

右美托咪定通过作用于中枢神经系统蓝斑核的 α_2 受体抑制神经元放电,具有镇静、镇痛、抗交感的作用,对呼吸无明显抑制,对心、肾、脑等器官功能有一定的保护特性^[7],镇静效果类似正常睡眠,易于唤醒,有利于术中造影的配合。饶跃峰等^[8]将多模式镇痛(右美托咪定为主要成分)应用于肝癌 TACE 术中,能有效减轻 TACE 术后疼痛,提高疼痛控制满意度。本研究通过前瞻性随机对照试验,比较两组患者在行 TACE 治疗时的疼痛评分以及术前、术中、术后的生命体征变化,结果提示对照组(吗啡联

合 0.9%NaCl 溶液)92 例患者 TACE 术后发生肝区严重疼痛,均补充吗啡止痛后缓解;而研究组(吗啡联合右美托咪定)无补充止痛病例发生。而且研究组患者对镇痛的满意度明显高于对照组($P<0.05$)。故证明右美托咪定联合吗啡注射液具有良好的镇静、镇痛作用。

右美托咪定对血流动力学的影响,和剂量密切相关,短时间剂量过大($1 \mu\text{g/kg}$),可造成一过性血压升高;而长时间大剂量泵入,会出现低血压或心动过缓,即刻减量或停止输入,血压或心率很快恢复,故对血流动力学影响很小。不良反应恶心呕吐和术中牵拉反应的发生率研究组明显低于对照组($P<0.05$)。两组均未发生因呼吸抑制导致的氧饱和度下降。

综上所述,吗啡注射液联合右美托咪定对 TACE 术中患者有良好的镇静、镇痛作用,无呼吸抑制,术中患者血流动力学稳定,对生命体征影响小。患者术中舒适度强,处于自然深睡眠状态,易被唤醒,能很好配合术中屏气血管造影,停药后患者即刻被唤醒。

[参考文献]

- [1] Blackburn H, West S. Management of postembolization syndrome following hepatic transarterial chemoembolization for primary or metastatic liver cancer[J]. Cancer Nurs, 2016, 39: E1-E18.
- [2] Zuo MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 70-76.
- [3] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16: 635-647.
- [4] Joung KW, Choi SS, Jang DM, et al. Comparative effects of dexmedetomidine and propofol on US-guided radiofrequency ablation of hepatic neoplasm under monitored anesthesia care: a randomized controlled study[J]. Medicine(Baltimore), 2015, 94: e1349.
- [5] 罗 君, 邵国良, 郑家平, 等. 原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后腹痛的发生规律及影响因素[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 613-617.
- [6] Hassan HI. Perioperative analgesic effects of intravenous paracetamol: preemptive versus preventive analgesia in elective cesarean section[J]. Anesth Essays Res, 2014, 8: 339-344.
- [7] Afonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care[J]. Rev Bras Anesthesiol, 2012, 62: 118-133.
- [8] 饶跃峰, 赵璐萍, 王融溶, 等. 多模式镇痛在肝癌患者肝动脉化疗栓塞术中的应用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23: 375-379.

(收稿日期:2018-10-15)

(本文编辑:俞瑞纲)