

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.05.018

超前镇痛对 VATS 肺叶切除患者阿片类药物使用的影响 *

程少毅¹ 陈 召² 陈 静³ 周勇安¹ 杨三虎¹ 卢 强^{1Δ}

(1 空军军医大学唐都医院胸外科 陕西 西安 710032;

2 解放军第四五六医院 山东 济南 250033; 3 泰州职业技术学院护理系 江苏 泰州 225300)

摘要 目的:探讨术前应用对乙酰氨基酚和加巴喷丁对电视辅助胸腔镜肺叶切除患者术后阿片类药物使用、恶心呕吐的影响。**方法:**收集 2016 年 1 月至 2018 年 12 月因非小细胞肺癌就诊于我科行电视辅助胸腔镜肺叶切除的患者,收集患者临床资料包括年龄、性别、BMI、合并症、美国麻醉医师协会麻醉分级、肿瘤分级、肿瘤部位、手术时间,术中和术后阿片类药物使用情况、术后止吐药使用情况,阿片类药物使用均换算为口服吗啡当量,根据术前是否采用对乙酰氨基酚和加巴喷丁超前镇痛方案将患者分为两组,比较两组患者术前基本情况及术中术后阿片类药物使用情况,分析对乙酰氨基酚和加巴喷丁超前镇痛方案对阿片类药物使用情况的影响。**结果:**共有 241 例患者纳入研究,有 78 例患者术前采用对乙酰氨基酚和加巴喷丁超前镇痛方案,163 例患者没有采用该镇痛方案,超前镇痛组患者术中及术后阿片类药物使用剂量、术后 24 小时呕吐次数、术后止吐药使用剂量均低于没有采用超前镇痛方案的患者,两组患者术后 NSAIDs 使用和镇静状态没有统计学差异。**结论:**术前采用对乙酰氨基酚和加巴喷丁超前镇痛方案可减少行电视辅助胸腔镜肺叶切除患者术中及术后阿片类药物使用剂量,降低术后恶心呕吐的发生。

关键词:电视辅助胸腔镜手术;超前镇痛;阿片类药物

中图分类号:R734.2;R619 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)05-885-04

Effect of Preemptive Analgesia on Opioid Consumption in Patients with VATS Lobectomy *

CHENG Shao-yi¹, CHEN Zhao², CHEN Jing³, ZHOU Yong-an¹, YANG San-hu¹, LU Qiang^{1Δ}

(1 Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 The 456th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Jinan, Shandong, 250033, China;

3 Department of nursing, Taizhou Polytechnic College, Taizhou, Jiangsu, 225300, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of preoperative acetaminophen and gabapentin on opioid consumption and nausea and vomiting in patients undergoing video-assisted thoracoscopic lobectomy. **Method (s):** Patients who underwent video-assisted thoracoscopic lobectomy for non-small cell lung cancer from January 2016 to December 2018 were enrolled. Clinical data were collected including age, gender, BMI, comorbidities, anesthesia classification of American Society of Anesthesiologists, Tumor grading, tumor location, surgery time, intraoperative and postoperative opioid consumption, postoperative antiemetic application, opioid consumption was converted to oral morphine equivalent. Patients were divided into two groups according to whether preoperative analgesic regimen with acetaminophen and gabapentin was used. The preoperative basic conditions and the use of opioids during and after surgery were compared between the two groups. The effects of acetaminophen and gabapentin preemptive analgesia regimen on the use of opioids were analyzed. **Result (s):** A total of 241 patients were included in the study. 78 patients underwent preoperative analgesic regimen with acetaminophen and gabapentin, and 163 patients did not take this analgesic regimen. The doses of opioids, number of vomiting in 24 hours after surgery, and postoperative antiemetic in patients with preemptive analgesia were lower than those without preemptive analgesia. There was no significant difference in postoperative NSAIDs usage and sedation between the two groups. **Conclusion (s):** Preoperative analgesic regimen with acetaminophen and gabapentin can reduce the dose of opioids during and after surgery for patients undergoing video-assisted thoracoscopic lobectomy, and reduce postoperative nausea and vomiting.

Key words: Video-assisted thoracoscopic surgery; Preemptive analgesia; Opioids

Chinese Library Classification (CLC): R734.2; R619 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2020)05-885-04

前言

胸科术后急性疼痛的良好控制是减轻术后并发症和功能

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81572252)

作者简介:程少毅(1976-),本科,主要研究方向:胸外科,E-mail:15877323778@163.com

Δ 通讯作者:卢强(1965-),男,硕士生导师,副教授,主要研究方向:胸外科,E-mail:luqianglu@126.com,电话:029-84717548

(收稿日期:2019-09-23 接受日期:2019-10-18)

障碍的关键措施,尤其是对于术后心肺系统并发症^[1]。然而胸外科手术包括电视辅助胸腔镜手术 (Video assisted thoracoscopic surgery, VATS) 术后常常发生急性疼痛,仍是胸外科临床医师术后病人管理中面对的难题^[2,3]。阿片类药物是术后此类病人围术期控制疼痛常用的药物,但由于阿片类药物具有镇静及呼吸抑制作用往往损害患者的呼吸功能,因此,目前较多研究提倡减少阿片类药物使用的多模式镇痛^[4,5]。超前镇痛是通过术前予以镇痛药物,在疼痛刺激期间减少伤害性刺激传入中枢的镇痛方法,可防止或抑制中枢或外周痛觉敏化,从而减轻患者疼痛。美国疼痛协会、美国局麻协会和美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)共同制定的镇痛指南推荐多模式镇痛,推荐的镇痛药物包括 NSAIDs、对乙酰氨基酚、加巴喷丁、普瑞巴林等合理使用减少阿片类药物使用^[6]。有研究报道,妇科手术术前使用对乙酰氨基酚和加巴喷丁可减少术后阿片类药物使用^[7-10],然而目前尚无关于 VATS 肺叶切除患者术前使用对乙酰氨基酚和加巴喷丁对术后阿片类药物使用的影响的报道,因此,本文研究 VATS 肺叶切除患者术前使用对乙酰氨基酚和加巴喷丁对术后阿片类药物使用、术后止吐药使用的影响,为临床疼痛管理提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 1 月至 2018 年 12 月因非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 就诊于我科行 VATS 肺叶切除的患者,纳入排除标准为:① 患者年龄大于 18 岁;② 术前未行其它肺部手术;③ 手术方式均是标准三孔 VATS 肺叶切除;④ 没有其它系统严重疾病;⑤ 病理结果回报为原发性 NSCLC。⑥ 排除慢性疼痛病史患者;⑦ 排除胸段硬膜外麻醉的患者;⑧ 排除术前 48 小时内应用过镇痛药的患者。所有的手术均是由同一个医疗组共同完成,该研究取得了所有患者的知情同意,并通过了我院伦理委员会审查。根据纳入排除标准,共有 241 例患者纳入研究,女性 140 例(58.1%),平均年龄为 60.9 ± 11.2 岁,有 78 例患者术前采用对乙酰氨基酚和加巴喷丁超前镇痛方案,具体镇痛方案为术前 2 小时口服对乙酰氨基酚 900 mg 和加巴喷丁 600 mg,163 例患者没有采用该镇痛方案。

1.2 评估指标

超前镇痛组患者在术前 2 小时口服对乙酰氨基酚 900 mg 和加巴喷丁 600 mg,另外一组患者在术前未口服上述药物。所有患者麻醉方案及术中用药均是由同一组麻醉医师制定,所有的患者在术侧均安装了椎旁导管持续以 4 mL/小时的速度泵入 0.5% 的布比卡因,术后若患者主诉疼痛 VAS 评分 ≤ 3 分予以 NSAIDs 对症治疗,若 VAS ≥ 4 分,予以盐酸曲马多 100 mg 口服,若 VAS ≥ 7 分,则给以盐酸哌替啶 75-100 mg 肌注。术后患者有恶心想吐或发生了呕吐时予以止吐药物治疗。收集患者临床资料包括年龄、性别、BMI、合并症、美国麻醉医师协会麻醉分级、肿瘤分级、肿瘤部位、手术时间,术中和术后 24 小时阿片类药物使用情况、术中和术后 24 小时 NSAIDs 使用情况、术中氯胺酮使用情况、术后 24 小时患者发生呕吐次数,术后 24 小时止吐药使用情况、术前是否采用对乙酰氨基酚和加巴喷丁镇痛方案,阿片类药物使用均换算为口服吗啡当量^[11,12],术

后止吐药使用情况用于评估术后恶心呕吐发生情况。术后利用 Aldrete 评分在患者达到麻醉恢复室时评估患者镇静状态。

1.3 统计学分析

t 检验用于分析计量资料的差异,卡方检验或者 Fisher 精确检验用于分析计数资料的差异,设定 $P < 0.05$ 有统计学意义,所有统计操作均是在 SPSS 20.0 版本下进行。

2 结果

2.1 两组患者基本情况的比较

两组患者的年龄、性别、BMI、术前合并症(高血压、冠心病、糖尿病)、ASA 分级、肿瘤的分期及位置和手术时间均没有统计学差异(见表 1)。

2.2 两组患者术中用药情况

术前采用超前镇痛方案的患者术中阿片类药物使用剂量(口服吗啡相当剂量,mg) (107.9 ± 37.6) 显著低于术前未采取超前镇痛方案的患者 (128.3 ± 56.7) ($P = 0.004$),术中 NSAIDs 和氯胺酮使用量没有统计学差异($P > 0.05$)。

2.3 两组患者术后用药情况及镇静状态

术前采用超前镇痛方案的患者术后阿片类药物使用剂量(口服吗啡相当剂量,mg) 及止吐药物使用显著低于术前未采取超前镇痛方案的患者($P < 0.05$),两组患者术后 NSAIDs 使用和镇静状态没有统计学差异($P > 0.05$)。术后超前镇痛组患者呕吐次数明显低于未采取超前镇痛方案的患者($P < 0.05$)。

3 讨论

胸外科手术术后疼痛的机制为组织损伤和神经病理性疼痛,包含躯体及内脏神经传入。损伤性躯体传入是通过肋间神经传递与术中肌肉剥离、壁层胸膜损伤和术后置入胸管相关。损伤性内脏传入是通过迷走神经和膈神经传递并通过支气管、脏层胸膜和心包的手术创伤激活。此外,各种炎性介质的释放增强了伤害感受器的活性。最终,损伤性信息的传入导致了脊髓后角神经元和中枢 NMDA 受体激活。神经病理性疼痛多是肋间神经损伤的结果,表现为异常性疼痛和感觉过敏^[13,14]。此外,胸外科术后病人常出现同侧肩膀的疼痛,这种疼痛是由于脏层胸膜受到胸管和气管吻合器的刺激引起的。

由于胸外科术后病人疼痛原因的多样性,故术后应采取多模式镇痛方案减轻患者术后疼痛。利用镇痛药物的协同作用有利于减少术后疼痛和阿片类药物使用^[6,9]。不同镇痛药物作用机理不同。加巴喷丁常用于治疗神经病理性疼痛,其作用机制为与中枢神经系统钙通道的 $\alpha 2 \delta$ -1 和 $\alpha 2 \delta$ -1 结合^[15]。有研究表明,术前应用加巴喷丁可以通过抑制痛觉过敏和中枢敏化发生减少术后急性疼痛^[9,10,16]。对乙酰氨基酚是一种中枢性解热镇痛药,具体作用机制尚不清楚,可能与大脑中内源性大麻素系统的调节有关,其代谢产物似乎可以抑制神经元对内源性大麻素的再摄取达到减轻疼痛的作用^[17,18]。NSAIDs 通过抑制 COX 酶和前列腺素合成抗炎镇痛^[1]。在胸科手术中,NSAIDs 有助于减少阿片类药物使用和控制术后同侧肩膀的放射痛。静脉使用氯胺酮可以在中枢层面通过抑制 NMDA 受体活性控制疼痛减少中枢敏化。阿片类药物可通过抑制外周和中枢疼痛受体减轻疼痛。

表 1 两组患者术前基本资料

Table 1 Preoperative basic data of the two groups of patients

Parameter	Preemptive analgesia		t/χ^2	<i>P</i> value
	Yes(n=78)	No(n=163)		
Age (Year)	60.3± 10.9	61.2± 57.1	0.105	0.917
Gender: Female (n, %)	47, 60.3%	93, 57.1%	0.222	0.637
BMI	24.7± 6.1	25.1± 6.7	0.446	0.656
Complication (n, %)				
Hypertension	41, 52.6%	87, 53.4%	0.014	0.906
Coronary artery disease	13, 16.7%	23, 14.1%	0.271	0.602
Diabetes	16, 20.5%	26, 15.9%	0.763	0.382
ASA ≥ 3 points (n, %)	37, 47.4%	73, 44.8%	0.149	0.699
NSCLC staging (n, %)				
I	40, 51.3%	81, 49.7%		
II	34, 43.6%	73, 44.8%	0.059	0.971
> II	4, 5.1%	9, 5.5%		
Tumor location: right (n, %)	48, 61.5%	106, 65.0%	0.279	0.597
Surgery time (minutes)	146.3± 58.6	153.4± 61.2	0.854	0.394

表 2 两组患者术中用药情况

Table 2 Intraoperative drug use in two groups of patients

Parameter	Preemptive analgesia		t/χ^2	<i>P</i> value
	Yes(n=78)	No(n=163)		
Opioid consumption	107.9± 37.6	128.3± 56.7	2.887	0.004
NSAID (n, %)	48, 61.5%	95, 58.3%	0.232	0.630
Ketamine (n, %)	12, 15.4%	26, 16.0%	0.013	0.910

表 3 两组患者术后 24 小时情况

Table 3 The first 24 hours condition after surgery in both groups

Parameter	Preemptive analgesia		t/χ^2	<i>P</i> value
	Yes(n=78)	No(n=163)		
Opioid consumption	43.2± 26.3	64.7± 42.5	4.105	<0.001
NSAID (n, %)	45, 57.7%	98, 60.1%	0.129	0.719
Antiemetic (n, %)	13, 16.7%	49, 30.1%	0.954	0.026
Aldrete score	7.6± 1.2	8.0± 1.7	1.867	0.063
Vomiting times (n, %)	6, 7.7%	28, 17.2%	3.917	0.017

在我们的研究中,超前镇痛患者术前使用了对乙酰氨基酚和加巴喷丁,围术期还使用了阿片类药物,有些患者还使用了NSAIDs和氯胺酮。作为多模式镇痛的一部分,所有的患者均使用了持续椎旁镇痛,由于椎旁缺乏阿片类受体,故持续泵入的药物为局麻药。研究结果表明术前采用对乙酰氨基酚和加巴喷丁的镇痛方案减少了术中及术后阿片类药物使用剂量,通过多模式镇痛,我们减少了患者术后疼痛的发生和阿片类药物使用剂量。大剂量阿片类药物的使用会导致呼吸抑制和过度镇静,引起肺水肿、肺炎,甚至导致再次气管插管^[1,5,19,20]。由于胸外科

肺癌患者术后肺功能受损、多数合并有慢性阻塞性肺疾病,因此阿片类药物导致的并发症对这些患者是灾难性的。此外,阿片类药物的大量使用还会导致深静脉血栓、胃肠功能紊乱、感染和泌尿系统并发症^[21]。甚至有些研究还发现大剂量阿片类药物由于免疫抑制效应可导致某些肿瘤的复发^[22,23]。我们的研究也表明术前超前镇痛可减少术后恶心呕吐的发生,可能是由于阿片类药物使用剂量减少的缘故。术后两组患者 Aldrete 评分没有统计学差异提示两组患者手术结束时镇静状态相似,术前超前镇痛并没有加深术后镇静状态。

我们的研究也有一些缺陷,首先,由于研究的性质为回顾性研究,所以无法控制未知的混淆因素,比如哪些患者接受术前超前镇痛方案。在我们单位中有些麻醉医师提倡并实施超前镇痛方案,有些麻醉医师却没有施行。此外,其他在麻醉过程中的混淆因素也无法完全控制。

总之,我们的研究表明 VATS 肺叶切除患者术前采用对乙酰氨基酚和加巴喷丁超前镇痛方案在没有增加明显副反应(比如加深术后镇静状态)的前提下减少术中及术后阿片类药物的使用剂量,有助于减少术后阿片类相关并发症的发生。为以后 VATS 多模式镇痛提供参考。

参考文献(References)

- [1] Maxwell C, Nicoara A. New developments in the treatment of acute pain after thoracic surgery [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014, 27(1): 6-11
- [2] 朱云柯, 林琳, 廖虎, 等. 中国胸外科围手术期疼痛管理专家共识 (2018 版)[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(11): 921-928
- [3] Mercieri M, D'Andrilli A, Arcioni R. Improving postoperative pain management after video-assisted thoracic surgery lung resection contributes to enhanced recovery, but guidelines are still lacking[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 9): S983-s987
- [4] 郭云观, 冯艺. 亦敌亦友 - 术后阿片类药物镇痛研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(10): 721-726
- [5] Jarzyna D, Jungquist C R, Pasero C, et al. American Society for Pain Management Nursing guidelines on monitoring for opioid-induced sedation and respiratory depression[J]. *Pain Manag Nurs*, 2011, 12(3): 118-145.e110
- [6] Chou R, Gordon D B, de Leon-Casasola O A, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council[J]. *J Pain*, 2016, 17(2): 131-157
- [7] Durmus M, Kadir But A, Saricicek V, et al. The post-operative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy: a randomized clinical trial[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, 51(3): 299-304
- [8] Alayed N, Alghanaim N, Tan X, et al. Preemptive use of gabapentin in abdominal hysterectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(6): 1221-1229
- [9] Arumugam S, Lau C S, Chamberlain R S. Use of preoperative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: a meta-analysis[J]. *J Pain Res*, 2016, 9: 631-640
- [10] Seib R K, Paul J E. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis[J]. *Can J Anaesth*, 2006, 53(5): 461-469
- [11] Jarlbaek L, Andersen M, Hallas J, et al. Use of opioids in a Danish population-based cohort of cancer patients [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2005, 29(4): 336-343
- [12] Svendsen K, Borchgrevink P, Fredheim O, et al. Choosing the unit of measurement counts: the use of oral morphine equivalents in studies of opioid consumption is a useful addition to defined daily doses[J]. *Palliat Med*, 2011, 25(7): 725-732
- [13] 王婷, 方俊, 田玲, 等. 盐酸羟考酮缓释片联合加巴喷丁治疗老年癌性神经病理性疼痛的回顾性研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(07): 927-932
- [14] Mesbah A, Yeung J, Gao F. Pain after thoracotomy [J]. *BJA Education*, 2016, 16(1): 1-7
- [15] 范华, 何杰文. 加巴喷丁的药理作用及临床应用进展[J]. *海峡药学*, 2017, 29(06): 116-119
- [16] Mathiesen O, Moiniche S, Dahl J B. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure[J]. *BMC Anesthesiol*, 2007, 7: 6
- [17] 张学慧, 王国年. 对乙酰氨基酚在术后镇痛中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(02): 198-200
- [18] Ghanem C I, Perez M J, Manautou J E, et al. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 109: 119-131
- [19] Commission J. Safe use of opioids in hospitals [J]. *Sentinel Event Alert*, 2012(49): 1-5
- [20] Ruscic K J, Grabitz S D, Rudolph M I, et al. Prevention of respiratory complications of the surgical patient: actionable plan for continued process improvement[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(3): 399-408
- [21] Cozowicz C, Olson A, Poeran J, et al. Opioid prescription levels and postoperative outcomes in orthopedic surgery[J]. *Pain*, 2017, 158(12): 2422-2430
- [22] Oh T K, Jeon J H, Lee J M, et al. Association of high-dose postoperative opioids with recurrence risk in esophageal squamous cell carcinoma: reinterpreting ERAS protocols for long-term oncologic surgery outcomes[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(10): 1-8
- [23] Maher D P, Wong W, White P F, et al. Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113 Suppl 1: i88-94