

摘要

背景:

美国癌症协会 2022 年统计资料表明,肺癌是目前发病率最高的恶性肿瘤,同时是男性死亡率最高(22%)、女性死亡率居第二位的恶性肿瘤(17%)。目前胸腔镜肺癌根治术已经成为美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和美国胸科医师协会(The American College of Chest Physicians, ACCP)肺癌治疗指南中肺癌的标准手术方式。虽然与传统开胸手术比较,胸腔镜手术具有创伤小、恢复快等优势,但术后恶心呕吐的发生率仍较高。

从 19 世纪 40 年代开始使用全身麻醉开始,人们就发现术后恶心和呕吐(Postoperative nausea and vomiting, PONV)是全麻手术术后常见的并发症之一。PONV 作为一种不愉快的经历,困扰着 20-30% 的接受全身麻醉手术的患者,并且具有高危因素的患者在没有预防措施的情况下, PONV 的发病率可高达 80%。PONV 会降低患者的舒适度和满意度,极少数情况下可能导致脱水和电解质紊乱、胃内容物误吸、食管破裂、伤口处出血和裂开等不良后果。引起 PONV 的因素有很多,大体可分为三个方面:患者因素、麻醉因素和手术因素。女性是 PONV 特异性最强的预测指标(Odd Ratio, OR 4.89),其发生 PONV 风险是男性的 2.6 倍;不同人群 PONV 发生率亦不同,成人为 PONV 高发人群,老年患者 PONV 发生率明显下降。目前临床防治 PONV 的措施包括有药物治疗与非药物治疗措施,药物治疗中较为常用的有小剂量糖皮质激素及 5-HT₃ 受体拮抗剂等,非药物治疗措施如穴位刺激、水化疗法等,但尽管有如上措施,女性患者 PONV 仍高居不下,需要进一步深入研究。

右美托咪定(Dexmedetomidine, Dex)是一种高选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂,具有镇痛作用、抗焦虑作用、交感神经阻滞、器官保护作用以及与自然睡眠相似的镇静作用,在目前众多研究中, Dex 可预防 PONV 的作用被持续关注,既往研究表明女性患者(妇科腔镜手术、乳腺癌根治术等)术中应用 Dex 可降低术后恶心呕吐发生风险,但是对于行胸腔镜肺癌根治术的女性患者,应用 Dex 对 PONV 有何影响尚不清楚,且其适宜剂量也需要进一步研究。

目的:

探求右美托咪定对行胸腔镜肺癌根治术的女性患者术后恶心呕吐的影响以及右美托咪定防治术后恶心呕吐的适宜剂量,为临床上此类患者术后恶心呕吐的防治提供参考。

方法:

择期行胸腔镜肺癌根治术成年女性患者 136 例,使用随机数字表随机分为四组: Dex1 组,诱导后给予右美托咪定 0.2 μ g/kg/h 至手术结束前 30min; Dex2 组,诱导后给予右美托咪定 0.4 μ g/kg/h 至手术结束前 30min; Dex3 组,诱导后给予右美托咪定 0.8 μ g/kg/h 至手术结束前 30min; C 组,对照组,诱导后给予同等剂量的生理盐水至手术结束前 30min。四组采用相同的麻醉诱导、麻醉维持及术后镇痛方案。指标收集:患者术前和术中一般资料,术后 48 小时内 4 个时间段(T1: PACU 停留期; T2:出 PACU-术后 12h; T3:术后 12h-术后 24h; T4:术后 24h-术后 48h)PONV 发生率,术后 48h 内四个时间段(T1-T4)PONV 分级情况、术后 48 小时内 4 个时间段(T1-T4)术后呕吐(Postoperative vomiting, POV)发生率、术后 48h 内四个时间段(T1-T4)POV 评分情况、术后 48 小时内 4 个时间段(T1-T4)视觉疼痛模拟(VAS)评分、术中血管活性药物使用、患者苏醒期 Ramsay 镇静评分、恢复室停留时间、48h 内 PCA 按压次数、48h 内睡眠质量评分、补救性镇痛药使用情况、补救性止吐药使用情况、术后第一次恢复饮水时间、术后第一次恢复进食时间、术后第一次下床活动时间、15 项恢复质量评分量表(QOR-15)评分及术后肺部并发症等情况。

结果:

四组患者 T2 时 PONV 发生率差异有统计学意义(15.62% vs 9.68% vs 25.80% vs 43.33%, $\chi^2=12.388$, $p=0.006$), Dex1 组和 Dex2 组 PONV 发生率均低于 C 组,差异有统计学意义($p<0.05$);四组患者 T3 时 PONV 发生率差异有统计学意义(62.50% vs 29.03% vs 48.39% vs 63.33%, $\chi^2=9.587$, $p=0.022$), Dex2 组 PONV 发生率低于 Dex1 组和 C 组,差异有统计学意义($p<0.05$);四组患者 T3 时 POV 发生率差异有统计学意义(28.13% vs 9.68% vs 12.90% vs 43.33%, $\chi^2=12.216$, $p=0.006$), Dex2 组和 Dex3 组 POV 发生率均低于 C 组,差异有统计学意义($p<0.05$)。

四组术中瑞芬太尼的用量差异有统计学意义($14.49\pm 4.17\mu\text{g/kg}$ vs $11.45\pm 4.46\mu\text{g/kg}$ vs $11.28\pm 3.86\mu\text{g/kg}$ vs $14.70\pm 3.92\mu\text{g/kg}$, $F=6.133$, $p=0.001$); Dex1 组与 C 组术中瑞芬太尼用量上均高于 Dex2 组($p<0.05$),Dex1 组与 C 组术中瑞芬太尼用量均高于

Dex3 组($p < 0.05$)。四组术中血管活性药物去甲肾上腺素的用量差异有统计学意义[0(0,0)mg vs 0(0,0)mg vs 0(0,0.075)mg vs 0(0,0)mg, $Z = 11.029$, $p = 0.012$]; Dex3 组术中肾上腺素用量高于 C 组($p < 0.05$)。

四组恢复室的停留时间差异有统计学意义(90.66 ± 24.74 min vs 104.03 ± 31.74 min vs 115.96 ± 27.81 min vs 98.47 ± 22.20 min, $F = 4.763$, $p = 0.004$), Dex3 组恢复室停留时间显著高于 Dex1 和 C 组, 差异有统计学意义($p < 0.05$)。

四组患者 T2 时静息疼痛评分差异有统计意义(2.84 ± 0.75 vs 2.10 ± 0.93 vs 2.23 ± 1.31 vs 2.93 ± 0.77 , $F = 5.314$, $p = 0.002$), Dex2 组与 Dex3 组 VAS 评分均低于 C 组, 差异有统计学意义($p < 0.05$)。四组患者 T4 时静息疼痛评分差异有统计意义(1.22 ± 0.41 vs 1.13 ± 0.55 vs 1.23 ± 0.61 vs 1.57 ± 0.67 , $F = 3.373$, $p = 0.021$), Dex2 组 VAS 评分低于 C 组 VAS 评分, 差异有统计学意义($p < 0.05$)。四组患者术后 48 小时内 PCA 按压次数差异具有统计学意义(3.88 ± 2.82 次 vs 2.10 ± 1.47 次 vs 1.81 ± 1.22 次 vs 4.00 ± 2.72 次, $F = 8.051$, $p < 0.05$), Dex2 组与 Dex3 组 48 小时内 PCA 次数低于 C 组和 Dex1 组, 差异有统计学意义($p < 0.05$)。

四组患者术后第一次恢复进食时间差异具有统计学意义(16.34 ± 2.89 h vs 12.39 ± 3.10 h vs 17.13 ± 4.32 h vs 17.80 ± 3.93 h, $F = 13.541$, $p < 0.05$), Dex2 组术后第一次进食水时间短于 Dex1、Dex3 和 C 组($p < 0.05$)。回归模型显示, Dex2 组(术中泵注 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)为 PONV 的保护性因素, 差异具有统计学意义($p < 0.05$); 术前较高的焦虑评分、术中瑞芬太尼用量、晕动病史为 PONV 的危险性因素, 差异具有统计学意义($p < 0.05$)。

结论:

对于行胸腔镜肺癌根治术的成人女性患者, 全麻期间静脉输注右美托咪定 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 可降低患者术后恶心呕吐的发生率, 减少围术期阿片类用量, 改善术后镇痛效果, 缩短术后进食时间, 促进患者术后早期恢复。

关键词: 女性, 术后恶心呕吐, 胸腔镜手术, 肺癌, 右美托咪定

目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT	V
目 录.....	IX
中英文缩略词.....	XI
前 言.....	1
1 研究内容与方法.....	3
1.1 研究材料.....	3
1.1.1 药品.....	3
1.1.2 实验仪器及设备.....	3
1.2 研究方法.....	4
1.2.1 研究对象.....	4
1.2.2 样本量计算.....	4
1.2.3 实验随机分组及盲法.....	5
1.2.4 麻醉方案及围术期处理.....	5
1.2.5 观察指标.....	6
1.2.6 评分标准.....	7
1.3 统计学处理.....	8
2 结 果.....	9
2.1 实验流程图.....	9
2.2 患者一般情况.....	9
2.3 患者术中情况.....	10
2.4 患者术后四个时间段内 PONV 发生情况.....	13
2.5 患者术后四个时间段内 POV 发生情况.....	15
2.6 患者术后四个时间段内疼痛评分情况.....	17
2.7 患者术后情况.....	18
2.8 患者术后早期康复质量情况.....	20

2.9 PONV 的危险因素及保护因素分析	20
3 讨论	23
4 结论	29
参考文献	31
综述	35
参考文献	41
致谢	45
攻读学位期间发表的学术论文目录	47

中英文缩略词

缩写词	全英文名称	中文名称
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	美国国家综合癌症网络
ACCP	The American College of Chest Physicians	美国胸科医师协会
PONV	Postoperative nausea and vomiting	术后恶心呕吐
POV	Postoperative vomiting	术后呕吐
Dex	Dexmedetomidine	右美托咪定
ASA	American society of anesthesiologists	美国麻醉医师协会
BMI	Body mass index	体重指数
ECG	Electrocardiogram	心电图
OLV	One lung ventilation	单肺通气
BIS	Bispectral index electrode	双频谱指数
BP	Blood pressure	血压
SpO ₂	Saturation of pulse oxygen	脉氧饱和度
HR	Heart rate	心率
VAS	Visual analogue scale	视觉模拟量表
PACU	Pstanesthesia care unit	麻醉后恢复室

前言

恶心和呕吐是常见的胃肠道不适，恶心是一种有呕吐冲动的主观感觉，而呕吐是胃和肠道内容物受到强力挤压经过食道由口腔吐出的生理症状^[1]。从 19 世纪 40 年代开始使用全身麻醉开始，人们就认识到术后恶心和呕吐(Postoperative nausea and vomiting, PONV)为全麻手术后常见并发症之一^[2]。PONV 作为一种不愉快的经历，20-30%的全身麻醉手术患者会发生 PONV，并且具有高危因素的患者在没有预防措施的情况下，PONV 的发病率高达 80%^[3,4]。PONV 会降低患者的舒适度和满意度，极少数情况下可能导致脱水和电解质紊乱、胃内容物误吸、食管破裂、伤口处出血和裂开等不良后果^[5,6]。

PONV 发生机制复杂，影响因素众多，经研究证实，目前 PONV 最重要的危险因素包括女性患者、无吸烟史、既往 PONV 或晕动病史和阿片类药物的使用^[7]；此外，手术的类型(减重手术、胆囊切除术、妇科手术及甲状腺手术等)、麻醉持续时间、挥发性麻醉剂和氧化亚氮的使用以及年龄 50 岁以下等也是引起 PONV 的重要因素^[2]。

据全球癌症统计数据显示,肺癌病人占据肿瘤病人的 11.4%。近年来，肺部疾病发病率持续增长，胸外科手术数量也不断上升。胸外科手术具有应激性反应和全身炎症反应强烈、循环不稳定、术后肺部并发症风险高及对阿片类药物需求量大等特点^[8,9]。随着微创技术的发展，具有创伤小、恢复快等优势胸腔镜手术，现已成为胸外科手术治疗中最常见的手术方式。但胸腔镜术后 PONV 的发生率仍较高^[10-12]，据 Vijitpavan 等^[11]研究表明，胸腔镜术后 48 小时内 PONV 的发生率在 68.42%-73.68%，需要药物干预治疗的为 57.89%，这会导致病人住院时间的延长，术后并发症的增加及医疗费用的提高，在某种程度上影响外科康复进程^[13]。

目前，预防和治疗 PONV 的方法很多。其中，药物是重要的方法之一，许多药物可用于降低 PONV，例如 5-羟色胺(5-HT₃) 受体拮抗剂、多巴胺受体拮抗剂、糖皮质激素和抗胆碱能药物^[14]。5-HT₃ 受体拮抗剂不良反应包括 QT 间期延长及头痛头晕等；多巴胺受体拮抗剂不良反应包括嗜睡及锥体外系症状，甚至可引起 QT 间期延长和尖端扭转性室速；抗胆碱能药物由于不良反应过多：定向力障碍、幻觉、记忆障碍、嗜睡及口干等从而限制了在临床上的应用。由于这些药物具有不同的药代动力学、疗效和副作用，且药物给药途径及剂量存在争议，亟需要寻找合适的药物以期更好地防治 PONV。

右美托咪定 (Dexmedetomidine, Dex) 是 α -2 肾上腺素受体激动剂美托咪定 (Detomidine) 的活性右旋异构体, 相比起美托咪定, 右美托咪定具有更高强度的 α -2 肾上腺素受体选择性^[15]。右美托咪定具有镇痛作用、抗焦虑作用、交感神经阻滞作用、器官保护作用以及与自然睡眠相似的镇静作用^[16], 现已在临床广泛应用。在目前众多研究中, 右美托咪定对于预防 PONV 的作用被持续关注, 一方面 Dex 可发挥镇痛作用以及减少围术期阿片类药物用量的作用, 减少了因术后疼痛和阿片类药物的使用而导致的 PONV 的发生^[17, 18], 另一方面发现 Dex 可以抑制蓝斑核去甲肾上腺素的释放以及减少中缝正中核和中缝背核 5-HT₃ 的释放, 从而降低 PONV 发生率^[19, 20]。Wang^[21]等的研究表明, 对于行肺叶切除术的成年肺癌患者, 将右美托咪定用生理盐水稀释至 20mL, 术中以 0.5 μ g/kg 速度静脉输注 10 分钟, 与输注等量生理盐水的患者相比可降低 PONV 的发生率并减少阿片类药物的使用量。另有研究表明^[22, 23], 术中使用术中右美托咪定, 可降低胆囊切除术及骨科手术术后 48 小时内的疼痛视觉模拟量表评分(VAS), 并减少术后止吐药物和阿片类药物的用量, 加速患者的外科康复。本课题组前期一项 Meta 分析表明^[24], 右美托咪定可以减少接受胸外科手术的患者 PONV 的发生, 无论手术方法(微创或开胸)、麻醉剂的组合(纯静脉麻醉或吸入麻醉)和右美托咪定给药方法(静脉用药或区域阻滞用药)。

综上所述, 我们认为, 右美托咪定可对降低胸科手术 PONV 发生率有重要价值, 但之前的研究中, 存在以下不足: 1. 受试者性别不限, 均未针对女性这一 PONV 高危人群为受试对象, 右美托咪定对成年女性这一 PONV 高发人群有何作用尚不清楚; 2. 既往研究中右美托咪定的剂量范围波动大, 目前不明确合适的使用剂量; 3. 既往研究中的手术类型不是固定的, 即便是胸科手术, 手术类型不同其 PONV 发生的情况也可能是不同的。

因此, 右美托咪定对行胸腔镜肺癌根治术的成年女性患者这一高危人群的 PONV 有何临床作用目前尚不清楚, 右美托咪定对该类人群 PONV 作用的最适剂量尚无共识。基于以上考虑, 本研究拟通过观察术中不同剂量右美托咪定对行肺癌根治术的成年女性患者 PONV 的作用, 以明确其临床疗效并探索其最适剂量, 以期降低胸科手术患者 PONV 发生率、为临床 PONV 的防治和加速患者快速康复提供一定的参考。

1 研究内容与方法

1.1 研究材料

1.1.1 药品

药品或试剂名称	批号	生产厂家
右美托咪定注射液(2ml:200 μg)	H20090248	江苏恒瑞医药股份有限公司
咪达唑仑注射液(2ml:10mg)	10151224	江苏恩华药业股份有限公司
枸橼酸舒芬太尼注射液(1ml: 50 μg)	11A10221	宜昌人福药业有限责任公司
盐酸瑞芬太尼注射液(1ml: 1mg)	90A05231	宜昌人福药业有限公司
氢吗啡酮注射液(2ml: 2mg)	H20120100	宜昌人福药业有限公司
注射用苯磺顺阿曲库铵(5ml:10mg)	190708BL	江苏恒瑞医药股份有限公司
罗库溴铵注射液(5ml:50mg)	EA2186	浙江仙琚制药股份有限公司
丙泊酚注射液((50ml: 500mg)	16MM2846	北京费森尤斯卡比有限公司
依托咪酯乳状注射液(10ml:20mg)	H20020511	江苏恩华药业股份有限公司
地塞米松磷酸钠注射液(1ml:5mg)	2112281B5	郑州卓峰制药医药有限公司
地佐辛注射液(1ml:5mg)	22011521	扬子江药业集团有限公司
盐酸戊乙奎醚注射液(1ml:1mg)	20211007	锦州奥鸿药业有限责任公司
盐酸托烷司琼注射液(1ml: 5mg)	19060706	瑞阳制药有限公司
注射用盐酸丙帕他莫(1g)	H20083981	山东鲁抗医药股份有限公司生产

1.1.2 实验仪器及设备

- (1) 麻醉机(德国海伦 leonplus 高档麻醉机)
- (2) 多功能监护仪(PhilipsMP8005A 监护仪)
- (3) 电子微量注射泵(北京思路高 CP-730TCI 医用注射泵)
- (4) 静脉自控镇痛泵(江苏省人先医疗科技有限公司)

1.2 研究方法

1.2.1 研究对象

选取 2022 年 5 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日于河南大学人民医院接受择期胸腔镜肺癌根治术的成年女性患者。本研究方案已获本院医学伦理委员会批准【(2020)伦审第(100)号】。所有受试者都被告知了整个实验过程，并签署了知情同意书。

纳入标准：1)择期行全麻下胸腔镜肺癌根治术的患者；

2)女性，年龄 18-65 岁；

3)麻醉方法为静脉全身麻醉；

4)ASA 分级 I-III级。

排除标准：1)既往有胸科手术史；

2)术前 24 小时内应用阿片类药物、止吐药或糖皮质激素；

3)术前行放化疗；

4)严重心脑血管系统疾病；

5)严重肝肾功能异常；

6)合并精神性疾病；

7)不配合或无法沟通以致无法完成术后随访患者。

剔除标准：1)术中输血；

2) 术后转入 ICU；

3) 术式改变 (由胸腔镜改为开胸手术者)；

4) 失访及主动退出实验；

5) 术后行放化疗。

1.2.2 样本量计算

采用 PASS 软件计算样本量，本研究为随机对照试验，四组分为 Dex1 组（弱干预组）、Dex2 组（中干预组）、Dex3（强干预组）及 C 组（空白对照组），研究对象的 PONV 发生率为主要观察指标。根据预实验结果：Dex1 组 PONV 发生率为 50%，Dex2 组 PONV 发生率为 17%，Dex3 组 PONV 发生率为 33%，C 组 PONV 发生率为 67%，设 $\alpha=0.05$ ，把握度为 80%，利用 PASS 15 软件计算得到四组总样本量 $N=112$ 例，考虑到样本脱落，以脱落率 20%，最终拟纳入研究对象 136 例。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/706151141150011005>