

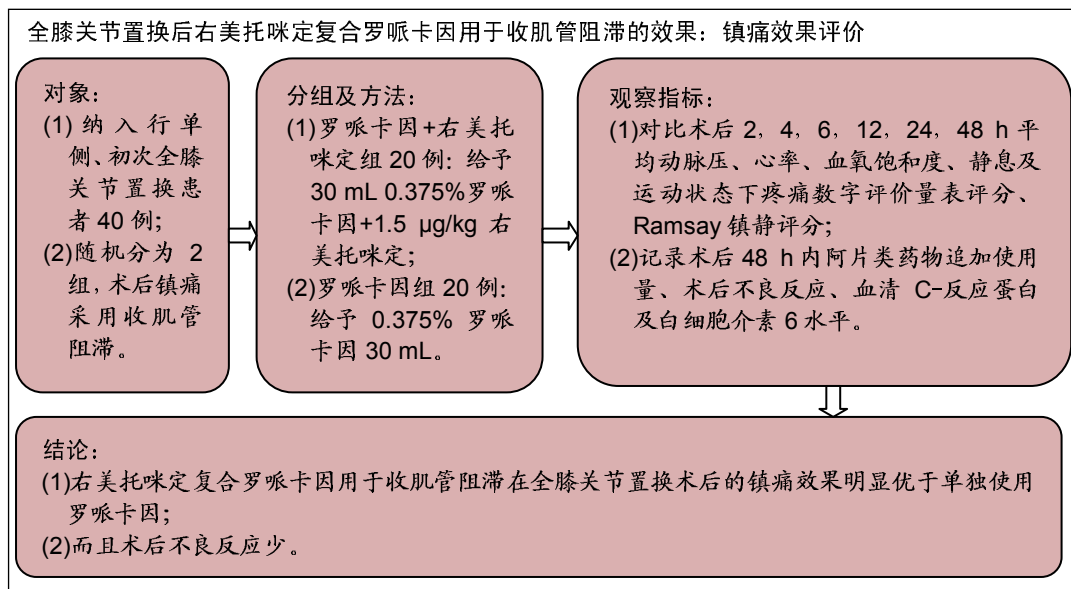
右美托咪定复合罗哌卡因联合收肌管阻滞用于全膝关节置换后镇痛

谭正玲¹, 陈郡兴¹, 苏志源¹, 刘先保¹, 陆晓勤¹, 王 箭² (广州医科大学附属第三医院, ¹麻醉科, ²骨科, 广东省广州市 510150)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1289

ORCID: 0000-0003-2242-1722(刘先保)

文章快速阅读:



谭正玲, 女, 1982 年生, 湖南省邵阳市人, 汉族, 2010 年广州医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事骨科麻醉及产科麻醉方面的研究。

通讯作者: 刘先保, 副主任医师, 广州医科大学附属第三医院麻醉科, 广东省广州市 510150

文献标识码:A

稿件接受: 2019-01-30



文题释义:

右美托咪定: 右美托咪定皮下或肌肉注射后快速吸收, 达峰时间为 1 h, 分布半衰期约为 6 min, 稳态分布容积约为 118 L。消除半衰期为 2 h, 清除期约 2 h, 清除期约为 39 L/h。是一类新型 α_2 受体激动药, 右美托咪定联合局麻药使用可显著延长神经阻滞时间, 加快局麻药的起效时间, 减少局麻药使用剂量, 提高镇痛效果, 减少局麻药用量。

收肌管阻滞: 高频超声探头引导下在术侧大腿中间(即髌骨上侧边界至腹股沟韧带连线中点)偏内侧, 股动脉外侧的缝匠肌深面垂直探头进针, 见针尖抵至近三角形高回声区域内后, 推注 1.0-2.0 mL 局部麻醉药。可有效缓解全膝关节置换患者术后疼痛, 且对股四头肌影响小, 有助于患者术后早期锻炼。

摘要

背景: 全膝关节置换后大部分患者会出现重度疼痛, 对于这类患者如何缓解术后疼痛, 减少术后并发症, 是促进患者早期快速康复治疗的重点。

目的: 探讨 B 超定位下右美托咪定复合罗哌卡因用于收肌管阻滞在全膝关节置换术后的镇痛效果。

方法: 前瞻性观察 2017 年 10 月至 2018 年 9 月行单侧、初次全膝关节置换患者 40 例, 随机分为 2 组, 每组 20 例。罗哌卡因+右美托咪定组给予 30 mL 0.375% 罗哌卡因+1.5 μ g/kg 右美托咪定, 罗哌卡因组仅给予 30 mL 0.375% 罗哌卡因, 2 组均采用收肌管阻滞。治疗方案得到广州医科大学附属第三医院伦理委员会批准(医伦会审[2018]第 170 号, 审批时间 2018-10-31), 且所有患者均签署知情同意书, 手术科室和医生具有关节置换的资质及相关临床经验。2 组患者术中均使用全身麻醉, 记录手术时间及术中出血量; 术后 2, 4, 6, 12, 24, 48 h 测量平均动脉压、心率、血氧饱和度以及静息、运动状态下疼痛数字分级、镇痛评分; 记录术后 48 h 内阿片类药物追加使用量、术后不良反应以及血清 C-反应蛋白、白细胞介素 6 水平。

结果与结论: ①罗哌卡因+右美托咪定组术后 2-48 h Ramsay 镇静评分均显著高于罗哌卡因组($P < 0.05$); ②在静息状态下 2 组疼痛数字评价量表评分均随术后时间延长而显著降低($P < 0.05$), 且各时间点罗哌卡因+右美托咪定组疼痛数字评价量表评分较罗哌卡因组显著降低($P < 0.05$); ③在运动状态下 2 组(12-48 h)疼痛数字评价量表评分均随术后时间延长而显著降低($P < 0.05$), 且在 12, 24, 48 h 罗哌卡因+右美托咪定组疼痛数字评价量表评分较罗哌卡因组显著降低($P < 0.05$); ④在心率方面罗哌卡因+右美托咪定组仅在术后 48 h 较罗哌卡因组显著降低($P < 0.05$); ⑤术后 24 h 内追加盐酸哌替啶(100 mg/次)者, 罗哌卡因组有 6 例, 罗哌卡因+右美托咪定组有 1 例($P < 0.05$); 术后 24 h-48 h 内追加者, 罗哌卡因组有 2 例, 罗哌卡因+右美托咪定组有 3 例($P > 0.05$), 所有追加均为 1 次; ⑥在术后不良反应方面, 罗哌卡因组患者有 1 例出现术后恶心, 另有 2 例出现口干; 罗哌卡因+右美托咪定组有 2 例出现恶心及口干, 另有 1 例出现心动过缓(心率=49 次/min); ⑦右美托咪定组术后血清 C-反应蛋白水平显著低于罗哌卡因组($P < 0.05$), 而血清白细胞介素 6 水平 2 组间差异无显著性意义($P > 0.05$); ⑧提示右美托咪定复合罗哌卡因用于收肌管阻滞对全膝关节置换术后的镇痛效果明显优于单独使用罗哌卡因, 且不良反应少。

Tan Zhengling, Master, Attending physician, Department of Anesthesiology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China

Corresponding author: Liu Xianbao, Associate chief physician, Department of Anesthesiology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China

关键词:

右美托咪定; 罗哌卡因; 收肌管阻滞; 全膝关节置换; 术后镇痛

中图分类号: R459.9

基金资助:

广东省自然科学基金(2017A030313137), 项目负责人: 王韧

Analgesia efficacy of dexmedetomidine combined with ropivacaine for adductor canal block after total knee arthroplasty

Tan Zhengling¹, Chen Junxing¹, Su Zhiyuan¹, Liu Xianbao¹, Lu Xiaoqin¹, Wang Le² (¹Department of Anesthesiology, ²Department of Orthopedics, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Most patients will suffer from severe pain after total knee arthroplasty. How to relieve postoperative pain and reduce postoperative complications is the key to promote early and rapid rehabilitation for patients.

OBJECTIVE: To observe the analgesic effect of dexmedetomidine combined with ropivacaine for adductor canal block in patients undergoing arthroscopic total knee arthroplasty.

METHODS: Forty patients who underwent primary unilateral total knee arthroplasty between October 2017 and September 2018 were randomly divided into two groups ($n=20/\text{group}$), followed by treated by 30 mL 0.375% ropivacaine, and 30 mL 0.375% ropivacaine + 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine, respectively. Both groups received adductor canal block. The study was approved by the Ethics Committee of the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University on October 31, 2018, approval number: [2018]170. All patients signed the informed consents, and the surgical department and surgeons had the qualifications for arthroplasty. General anesthesia was conducted, and the operation time and intraoperative blood loss were recorded. The mean arterial pressure, heart rate, oxyhemoglobin saturation, and Ramsay score and numeric pain rating scale score at rest and in activity at 2, 4, 6, 12, 24, and 48 hours after surgery were detected. Opioids consumption, anesthesia related adverse effects, the expression levels of C-reactive protein and interleukin-6 in the serum were detected at 48 hours after surgery.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The Ramsay score at postoperative 2-48 hours in the ropivacaine + dexmedetomidine group was significantly higher than that in the ropivacaine group ($P < 0.05$). (2) The postoperative numeric pain rating scale score at rest in both groups decreased with time ($P < 0.05$), and the score at each time point in the ropivacaine + dexmedetomidine group was significantly lower than that in the ropivacaine group ($P < 0.05$). (3) The postoperative numeric pain rating scale score in activity in both groups decreased with time ($P < 0.05$), and the score at 12, 24 and 48 hours in the ropivacaine + dexmedetomidine group was significantly lower than that in the ropivacaine group ($P < 0.05$). (4) The heart rate at postoperative 24 hours in the ropivacaine + dexmedetomidine group was decreased significantly compared with the ropivacaine group ($P < 0.05$). (5) Six patients in the ropivacaine group and one patient in the ropivacaine + dexmedetomidine group acquired additional use of dolantin (100 mg/times) within postoperative 24 hours ($P < 0.05$). Two patients in the ropivacaine group and three patients in the ropivacaine + dexmedetomidine group acquired additional use of dolantin once within postoperative 48 hours ($P > 0.05$). (6) There was one patient who suffered nausea in the ropivacaine group, and two who reported xerostomia. Two patients in the ropivacaine + dexmedetomidine group experienced nausea and xerostomia, and one patient suffered sinus bradycardia (heart rate=49 beats/min). (7) The postoperative expression level of serum C-reactive protein in the ropivacaine + dexmedetomidine group was significantly lower than that in the ropivacaine group ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the interleukin-6 level between two groups ($P > 0.05$). (8) To conclude, the analgesic effect of dexmedetomidine combined with ropivacaine on adductor canal block after total knee arthroplasty is significantly better than that of ropivacaine alone, and no significant adverse reactions are observed.

Key words: dexmedetomidine; ropivacaine; adductor canal block; total knee arthroplasty; postoperative analgesia

Funding: the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 2017A030313137 (to WL)

0 引言 Introduction

全膝关节置换是目前治疗终末膝关节退行性疾病及恢复关节功能的有效方法。流行病学研究显示,全膝关节置换术后60%患者有重度疼痛,另有约30%患者有重度疼痛症状^[1]。为全膝关节置换患者提供有效的术后镇痛有助于提高患者功能锻炼的质量并减少术后相关并发症^[2-3]。目前全膝关节置换术后镇痛方法主要包括使用镇痛药物、硬膜外镇痛、局部浸润镇痛及周围神经阻滞镇痛等^[4]。在周围神经阻滞中,股神经阻滞施术简单,且可有效缓解全膝关节置换术后疼痛,一度成为全膝关节置换术后镇痛的最佳方法^[5-6];但是股神经阻滞可引起股四头肌肌力减弱,使全膝关节置换患者术后跌倒发生率显著增加,不利于术后早期锻炼^[7-9]。收肌管阻滞可有效缓解全膝关节置换患者术后疼痛,且对股四头肌影响小,有助于患者术后早期锻炼,故近年来成为全膝关节置换

术后镇痛的有效方法^[10-11]。右美托咪定是一类新型 α_2 受体激动药,右美托咪定联合局麻药使用可显著延长神经阻滞时间,加快局麻药的起效时间,减少局麻药使用剂量,提高镇痛效果,减少局麻药用量^[2, 12-13]。Brummett等^[14]通过动物实验显示,右美托咪定通过阻断超级化活化阳离子电流,延长动作电位的超级化阶段,抑制动作电位,产生局麻药样效应而增强罗哌卡因的作用。杨淼等^[15]通过右美托咪定复合罗哌卡因用于髂腹股沟神经阻滞也显示了可缩短感觉阻滞时间,延长镇痛时间,提高镇痛质量。目前仍缺乏右美托咪定混合局麻药复合收肌管阻滞用于全膝关节置换的临床研究,故此次研究通过采用前瞻性、随机、对照的方法,比较右美托咪定复合罗哌卡因及单纯罗哌卡因采用收肌管阻滞用于全膝关节置换术后镇痛的效果,为临床右美托咪定复合罗哌卡因联合收肌管阻滞用于全膝关节置换提供依据。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 前瞻性随机对照试验。

1.2 时间及地点 于2017年10月至2018年9月在广州医科大学附属第三医院完成。

1.3 材料 膝关节假体的材料学参数见表1。

表 1 植入物的材料学特征

Table 1 Material properties of implant

项目	膝关节假体
品牌	DePuy
批号	8823461
材质	钴铬钼合金
适应证	膝关节骨关节炎、类风湿性关节炎、强直累及关节炎等
材料生物相容性	内植物可长期保留体内, 生物相容性良好
产品标注的不良反应	金属过敏

1.4 对象 选择2017年10月至2018年9月广州医科大学附属第三医院收治行初次单侧全膝关节置换的患者。该临床研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和广州医科大学附属第三医院对研究的相关伦理要求(医院伦理批件号: 医伦会审[2018]第170号, 审批时间2018-10-31), 且所有参与研究的患者均签署知情同意书。

纳入标准: ①单侧、初次全膝关节置换手术治疗患者; ②年龄40-80岁; ③体质量指数为20-40 kg/m²; ④美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists, ASA)分级 I-II 级; ⑤计划采用全身麻醉。

排除标准: ①对阿片类及酰胺类局麻药过敏者; ②既往有神经系统疾病或凝血功能异常病史者; ③膝关节既往手术史者; ④长期服用阿片类药物或者严重酗酒者; ⑤精神认知障碍者; ⑥拒绝参加或中途要求退出者。

入组患者按照1:1比例随机分配到罗哌卡因+右美托咪定组和单纯罗哌卡因组。

1.5 方法

1.5.1 麻醉及手术方法 各组患者均采用全身麻醉, 麻醉诱导方案为丙泊酚(阿斯利康制药有限公司, 批号: X17010) 1.5-2.5 mg/kg, 舒芬太尼(宜昌人福药业, 批号: 1180209) 0.25 µg/kg, 顺阿曲库铵苯磺顺阿曲库铵(江苏恒瑞医药有限公司, 批号: 180627AJ)0.15 mg/kg, 麻醉维持方案为地氟烷(Baxter Healthcare Corporation, 批号: CN2L9102ALU) 3%-7%+瑞芬太尼(宜昌人福药业, 批号: 6180418) 0.15 µg/(kg·min)。所有手术均有同一工作组完成, 手术过程中使用气囊止血, 压力为300-320 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa), 使用时间低于90 min; 如果需要较长时间, 可达到上述时间后放尽气囊气体, 10-15 min后充气恢复至原有压力。手术均采用膝前正中切口, 髌旁内侧入路。在安放假体后, 给予10 µg舒芬太尼, 用于超前镇痛。

1.5.2 右美托咪定及罗哌卡因药动力学 右美托咪定皮下或肌肉注射后快速吸收, 达峰时间为1 h, 分布半衰期约为6 min, 稳态分布容积约为118 L。消除半衰期为2 h, 清除期

约2 h, 清除期约为39 L/h。罗哌卡因符合线性药动力学模型, 快相半衰期14 min, 慢相终末半衰期约为4 h^[16-17]。

1.5.3 收肌管阻滞 高频超声探头引导下(HFL 50/13-6 Hz, 索诺超声, 美国), 在术侧大腿中间(即髌骨上侧边界至腹股沟韧带连线中点)偏内侧, 股动脉外侧的缝匠肌深面垂直探头进针, 见针尖抵至近三角形高回声区域内后, 推注1.0-2.0 mL局部麻醉药。超声下观察局麻药扩散状态, 确保穿刺针在收肌管内(如若局麻药扩散状态不清晰, 考虑穿刺针可能位于血管内, 需要重新调整穿刺针位置, 再注入局麻药), 以后将剩余局麻药继续注入收肌管, 每注入5 mL左右均需回抽。罗哌卡因+右美托咪定组注入30 mL 0.375%罗哌卡因(AstraZeneca 公司, 瑞典, NAXA)+1.5 µg/kg右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号: 180531BP); 罗哌卡因组注入0.375%罗哌卡因30 mL。收肌管阻滞操作均由同1名麻醉医生完成。

1.5.4 术后疼痛管理 患者术后回到病房, 切口冰袋冷敷3 h, 并使用帕瑞昔布钠静脉输注(40 mg/次)。术后第1天2组均给予帕瑞昔布钠静脉输注(40 mg, 2次/d)镇痛治疗。镇痛补救方式为: 患者自诉疼痛无法忍受, 予盐酸哌替啶100 mg肌肉单次注射, 给药最短时间间隔为4 h。

1.6 主要观察指标

1.6.1 镇静及镇痛效果 患者术后2, 4, 6, 12, 24, 48 h记录Ramsay镇静评分、静息时疼痛数字评价量表评分, 并在相同时间点记录运动疼痛数字评价量表评分(膝关节被动弯曲30°)。疼痛评估由2名不参与麻醉的麻醉医生负责。

Ramsay镇静评分标准: 1分表现为烦躁不安; 2分表现为清醒, 安静合作; 3分表现为嗜睡, 对指令反应敏捷; 4分表现为浅睡眠状态, 可迅速唤醒; 5分表现为入睡, 对呼叫反应迟钝; 6分表现为深睡, 对呼叫无反应。

静息时疼痛数字评价量表评分的评估标准: 0分无痛, 1-3分轻度疼痛, 4-6分中度疼痛, 7-9分重度疼痛, 10分剧痛。

1.6.2 术后平均动脉压、心率血氧饱和度检测 术后2, 4, 6, 12, 24, 48 h测量2组患者平均动脉压、心率、血氧饱和度。

1.6.3 哌替啶药物追加及不良反应 记录患者阿片类镇痛药(哌替啶)的追加次数, 并观察患者术后48 h内是否出现口干、恶心、呕吐、过渡镇静、呼吸抑制、尿潴留及局麻药毒性反应。

1.6.4 ELISA法测定2组患者术后48 h内血清C-反应蛋白及白细胞介素6水平 C-反应蛋白(武汉三鹰生物科技有限公司, 批号: KE00004)及白细胞介素6(武汉三鹰生物科技有限公司, 批号: KE00007)检测步骤如下: 在密封袋中取出所需板条, 分别将血清标本及不同浓度标准品加入对应孔中(100 µL/孔), 在37 °C温箱中孵育90 min; 甩尽孔内液体, 每孔加洗涤液350 µL, 拍干, 洗板5次后, 除空白孔外,

对应孔中加入经生物素化抗体工作液(100 μ L/孔), 37 $^{\circ}$ C温箱中孵育60 min; 洗板5次后, 对应孔中加入酶结合物工作液(100 μ L/孔), 37 $^{\circ}$ C温箱避光孵育30 min; 洗板5次后, 加入显色底物(各1滴50 μ L/孔), 37 $^{\circ}$ C温箱孵育15 min; 加入反应终止液(各1滴50 μ L/孔), 混匀后即可测量其吸光度 $A_{450\text{ nm}}$ 值; 手工绘制标准曲线, 通过标本的A值可在标准曲线上读出其浓度。

1.7 统计学分析 所有数据均采用SPSS 21.0软件进行分析。正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组内两两比较用LSD- t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料采用Mann-Whitney U 非参数检验; 计数资料组间及组内比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 被定义为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 按意向性处理, 纳入40例单侧、初次全膝关节置换患者, 随机分为2组, 全部进入结果分析, 无脱落。

2.2 试验流程图 见图1。

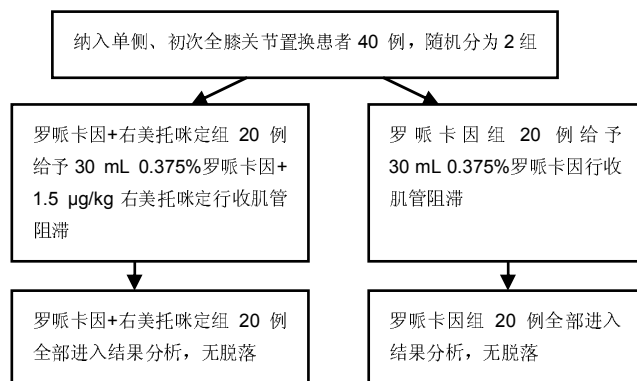


图1 两组患者分组流程图

Figure 1 Trial flow chart

2.3 两组患者一般及术中情况 共纳入40例患者, 男19例, 女21例, 年龄(47.43 $\pm$ 1.15)岁, 体质指数为(24.3 $\pm$ 0.6)kg/m², 术前诊断皆为重度退行性骨关节炎。罗哌卡因组及罗哌卡因+右美托咪定组各20例患者, 在性别组成、年龄、体质指数、ASA分级、手术时间及术中出血量等方面, 组间差异无显著性意义, 见表2。

表2 两组患者一般及术中情况比较 (n=20)
Table 2 Comparison of baseline data between two groups

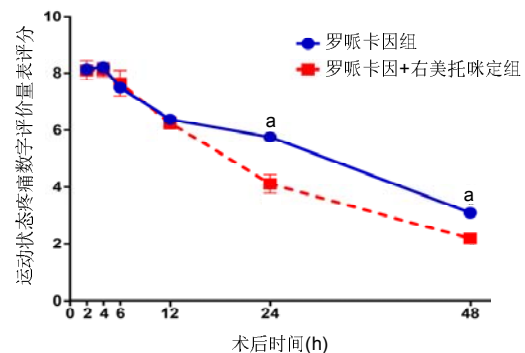
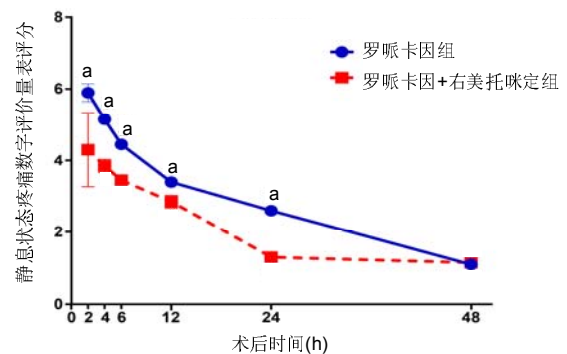
指标	罗哌卡因组	罗哌卡因+ 右美托咪定组	t 值	χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	47.25 $\pm$ 1.10	47.65 $\pm$ 1.18	0.25	-	0.81
性别(男/女, n)	9/11	10/10	-	0.10	0.75
体质指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	24.46 $\pm$ 0.59	24.29 $\pm$ 0.65	0.20	-	0.85
ASA 分级(I/II, n)	8/12	11/9	-	0.90	0.53
手术时间($\bar{x}\pm s$, min)	97.35 $\pm$ 1.29	98.10 $\pm$ 11.84	0.33	-	0.13
术中出血($\bar{x}\pm s$, mL)	47.85 $\pm$ 1.11	47.5 $\pm$ 1.51	0.18	-	0.85

2.4 两组患者术后不同时间点Ramsay镇静评分比较 罗哌卡因+右美托咪定组术后2, 4, 6, 12, 24, 48 h Ramsay镇静评分均显著高于罗哌卡因组($P < 0.05$), 且2组患者Ramsay镇静评分最大值均小于4分, 提示右美托咪定复合罗哌卡因用于收肌管阻滞不会使患者出现过度镇静症状, 见表3。

表3 两组患者术后 Ramsay 镇静评分比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=20$, 分)
Table 3 Ramsay score after surgery in both groups

组别	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
罗哌卡因组	2.0 $\pm$ 0.1	2.1 $\pm$ 0.1	2.1 $\pm$ 0.1	2.2 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.2	2.1 $\pm$ 0.1
罗哌卡因+右 美托咪定组	3.6 $\pm$ 0.1	3.4 $\pm$ 0.2	3.5 $\pm$ 0.1	3.2 $\pm$ 0.2	3.4 $\pm$ 0.2	3.4 $\pm$ 0.2
t 值	9.10	6.40	6.80	5.20	6.10	5.90
P 值	0.000 1	0.000 1	0.000 1	0.000 1	0.000 1	0.000 1

2.5 两组患者术后不同时间点静息及运动状态下疼痛数字评价量表评分比较 在静息状态下2组疼痛数字评价量表评分均随术后时间延长而显著降低($P < 0.05$), 且各时间点罗哌卡因+右美托咪定组疼痛数字评价量表评分显著低于罗哌卡因组($P < 0.05$)。在运动状态下2组(12-48 h)疼痛数字评价量表评分均随术后时间延长而显著降低($P < 0.05$), 且在12, 24, 48 h罗哌卡因+右美托咪定组疼痛数字评价量表评分显著低于罗哌卡因组($P < 0.05$), 见图2。



图注: 与同时点罗哌卡因+右美托咪定组比较, ^a $P < 0.05$ 。

图2 静息及运动状态下两组疼痛数字评价量表评分比较

Figure 2 Comparison of numeric pain rating scale score at rest and in activity between two groups

2.6 两组患者术后不同时间点心率、血氧饱和度及平均动脉压值比较 在心率方面, 罗哌卡因+右美托咪定组仅在 48 h 时间点较罗哌卡因组显著降低, 且有 1 例患者出现心率过缓(心率=49 次/min), 见表 4。2 组患者在术后不同时间点血氧饱和度及平均动脉压值差异均无显著性意义, 见表 5, 6。

表 4 两组患者术后心率比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=20$, 次/min)
Table 4 Comparison of postoperative heart rate between two groups

组别	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
罗哌卡因组	80.2±2.2	80.3±2.1	79.8±2.0	79.9±2.2	80.5±1.8	81.7±1.7
罗哌卡因+右美托咪定组	78.4±2.8	77.5±2.6	74.7±2.5	74.1±2.1	74.2±2.6	75.7±2.2
t 值	0.50	0.80	1.50	1.72	1.83	2.17
P 值	0.60	0.40	0.10	0.09	0.07	0.04

表 5 两组患者术后血氧饱和度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=20$, %)
Table 5 Comparison of postoperative oxyhemoglobin saturation between two groups

组别	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
罗哌卡因组	98.9±0.3	99.2±0.2	99.3±0.3	99.4±0.3	99.1±0.2	99.4±0.2
罗哌卡因+右美托咪定组	99.2±0.2	99.3±0.2	99.4±0.2	99.3±0.2	99.0±0.1	99.3±0.2
t 值	0.90	0.70	0.60	0.20	0.20	0.20
P 值	0.30	0.40	0.50	0.80	0.90	0.80

表 6 两组患者术后平均动脉压比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=20$, mm Hg)
Table 6 Comparison of postoperative mean arterial pressure between two groups

组别	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
罗哌卡因组	92.0±1.9	92.1±1.8	90.4±2.2	90.7±2.1	90.4±2.2	91.4±2.1
罗哌卡因+右美托咪定组	90.9±2.2	90.0±2.3	90.0±2.3	90.1±2.2	90.1±1.4	93.3±1.8
t 值	0.40	0.70	0.90	0.20	0.10	0.30
P 值	0.70	0.50	0.10	0.80	1.00	0.70

2.7 两组患者术 2-24 h 及 25-48 h 阿片类镇痛药物使用情况 术后 24 h 内追加盐酸哌替啶(100 mg/次)者, 罗哌卡因组有 6 例, 罗哌卡因+右美托咪定组有 1 例($P < 0.05$); 术后 25-48 h 内追加者, 罗哌卡因组有 2 例, 罗哌卡因+右美托咪定组有 3 例($P > 0.05$), 所有追加均为 1 次, 见表 7。

表 7 两组患者术后镇痛药使用情况比较 ($n=20$, $n/\%$)
Table 7 Comparison of postoperative usage of analgesics between two groups

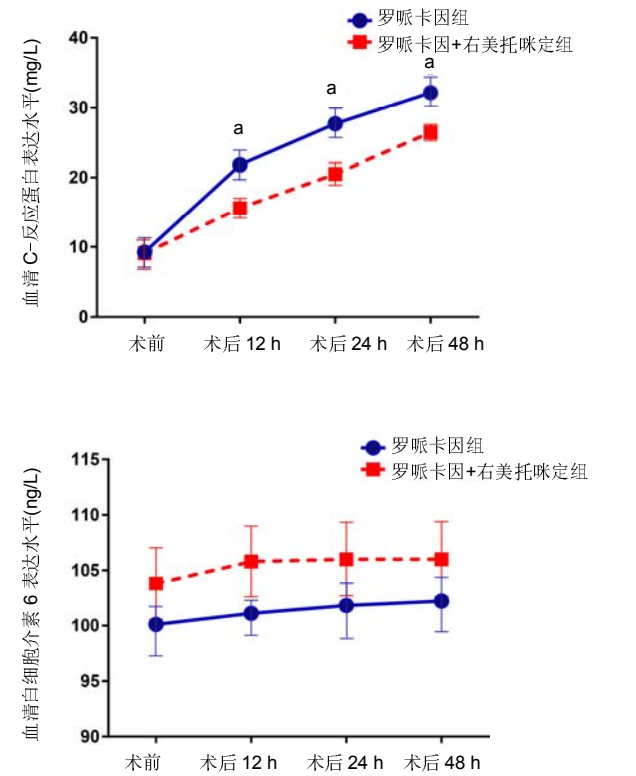
组别	术后 2-24 h	术后 25-48 h
罗哌卡因组	6/30	2/10
罗哌卡因+右美托咪定组	1/5	3/15
χ^2 值	4.00	2.20
P 值	0.04	0.63

2.8 两组患者术后不良反应发生率比较 在术后不良反应方面, 罗哌卡因组有 1 例出现术后恶心, 另有 2 例出现口干; 罗哌卡因+右美托咪定组有 2 例出现恶心及口干, 另有 1 例出现心动过缓(心率=49 次/min), 见表 8。

表 8 两组患者术后不良反应比较 ($n=20$, $n/\%$)
Table 8 Comparison of postoperative adverse reactions between two groups

不良反应	罗哌卡因组	罗哌卡因+右美托咪定组	χ^2 值	P 值
过度镇静	0	0	-	-
心率过缓	0	1/5	1.03	0.31
口干	2/10	2/10	-	-
恶心	0	2/10	1.08	0.30
呼吸抑制	0	0	-	-
尿潴留	0	0	-	-
局麻药毒性反应	0	0	-	-

2.9 两组患者术前、术后 12, 24 及 48 h 血清 C-反应蛋白及白细胞介素 6 表达水平比较 2 组患者血清 C-反应蛋白表达水平均较术前显著增高, 且随术后时间延长而显著增加。罗哌卡因+右美托咪定组术后血清 C-反应蛋白水平显著低于罗哌卡因组, 见图 3; 而血清白细胞介素 6 水平在术前及术后差异无显著性意义, 且 2 组间比较差异亦无显著性意义, 见图 3。



图注: 与同时点罗哌卡因+右美托咪定组比较, $^aP < 0.05$ 。
图 3 不同时间点两组血清 C-反应蛋白及白细胞介素 6 表达水平比较
Figure 3 Comparison of expression levels of C-reactive protein and interleukin-6 in the serum between two groups at different time points

2.10 植入物与宿主的生物相容性 植入物生物相容性良好, 2组患者均未出现植入物周围感染、过敏反应、免疫反应及排斥反应。

3 讨论 Discussion

全膝关节置换手术创伤较大, 创伤应激通过释放炎症递质而引起中枢及外周神经元敏化而引起术后剧烈疼痛(剧烈疼痛)^[18]。与此同时, 全膝关节置换术后24-48 h创伤部位新生胶原组织逐渐生长, 所以全膝关节置换患者常需在术后早期进行功能锻炼。但是全膝关节置换术后早期功能锻炼时引起的股四头肌痉挛并导致术后运动痛^[19]。此外, 创伤及炎症因子释放引起的术后剧痛限制了患肢功能锻炼的实施与质量, 并容易导致关节严重粘连, 严重者甚至需二次外科手术治疗, 增加了患者的痛苦与经济负担。因此理想的术后镇痛对提高患者全膝关节置换术后功能锻炼的质量、改善膝关节功能、降低下肢深静脉血栓形成等具有重要临床意义。隐神经是股神经后支唯一皮神经, 属于股神经的纯感觉神经分支, 支配膝前区、膝下区、小腿内侧、内踝及足内侧的皮肤感觉, 其走行于收肌管(adductor canal)内, 通过超声引导可以显著提高阻滞成功率^[19-20]。全膝关节置换患者以中老年人为主, 且术后神经阻滞这类镇痛方法所需要的局麻药剂量较大, 常引起局麻药中毒。所以在保证有效镇痛的前提下, 降低局麻药的使用剂量对保证患者安全具有重要意义。右美托咪定作为局麻药辅助药物用于外周神经阻滞可显著缩短局麻药起效时间, 增强局麻药阻滞效果, 并延长局麻药作用时间, 减少局麻药使用剂量, 且无神经毒性等不良反应发生^[21-23]。

在此次研究中, 静息状态下罗哌卡因+右美托咪定组疼痛数字评价量表评分比罗哌卡因组显著降低($P < 0.05$), 说明右美托咪定联合局麻药可有效减轻患者术后静息疼痛, 并降低局麻药使用量。在运动情况下, 右美托咪定+罗哌卡因组在12, 24及48 h 3个时间点疼痛数字评价量表评分比罗哌卡因组显著降低($P < 0.05$), 提示右美托咪定联合罗哌卡因等局麻药可强化镇痛效果, 有助于全膝关节置换患者术后早期功能锻炼, 改善预后。在术后阿片类镇痛药物使用方面, 术后2-24 h右美托咪定+罗哌卡因组盐酸哌替啶使用量显著低于单纯罗哌卡因组, 进一步支持右美托咪定用于神经阻滞可增强局麻药镇痛效果, 并降低阿片类药物使用。目前就右美托咪定的镇痛机制尚不十分明确, 相关研究认为, 右美托咪定可通过作用外周 α_2 肾上腺素能受体激动剂并抑制去甲肾上腺素释放从而抑制非受体依赖性的神经动作电位而产生局麻药类似镇痛效果^[24]。然而在一项研究中, Brummett等^[14]将右美托咪定与罗哌卡因混合, 并用于大鼠坐骨神经阻滞, 发现其可显著增强罗哌卡因阻滞效果, 并延长阻滞时间, 且该作用无法被 α_2 肾上腺素能受体拮抗剂逆转。Maruta等^[25]则发现右美托咪定可阻断Na(v)1.7离子通道来抑制藜芦碱诱导的钠离子内流, 并产

生抗伤害性效应, 而且该作用不被阿替美唑或育亨宾 α_2 肾上腺素能受体拮抗剂逆转。另有研究显示, 右美托咪定联合局麻药不仅激动外周血管平滑肌细胞 α_2B 肾上腺素能受体引起微循环血管收缩, 有助于减少局麻类药物的吸收并延长作用时间; 还可以通过阻断敏感性电压门控钠离子通道, 并抑制神经细胞膜动作电位, 从而产生局麻药样效应^[26]。

此次研究结果显示, 罗哌卡因+右美托咪定组术后Ramsay镇静评分均显著高于罗哌卡因组, 且2组患者Ramsay镇静评分最大值均小于4分, 提示右美托咪定复合局麻类药物具有良好且安全的镇静作用。通过术后镇静可显著降低患者焦虑等不良情绪, 对缓解患者术后疼痛, 减少不良反应, 加快患者恢复具有重要意义^[27]。此外此次研究发现, 右美托咪定可显著降低全膝关节置换患者术后血清C-反应蛋白的水平, 提示右美托咪定对缓解创伤应激相关早期炎症反应具有一定作用。相关研究显示, 右美托咪定对抑制手术应激相关炎症性反应有一定作用, 并可有效减低炎症因子的表达及释放^[28-30]。在此次研究中右美托咪定对白细胞介素6无显著影响, 原因可能为相对于C-反应蛋白、白细胞介素6产生及释放相对所需时间较长, 常在慢性炎症反应中升高, 因此作者推测右美托咪定对控制术后急性炎症向慢性炎症转换意义有限。但值得重视的是, 此次研究仅记录全膝关节置换后48 h血清白细胞介素6表达水平, 因此明确右美托咪定对慢性炎症变化的作用仍然需要进一步研究。

综上所述, 此次研究首次提出右美托咪定复合罗哌卡因用于收肌管阻滞对全膝关节置换术后镇痛效果明显优于单独使用罗哌卡因的效果, 具有良好的镇静效果, 减轻手术应激相关炎症反应, 且无明显不良反应, 有利于患者术后的早期康复治疗。

致谢: 感谢所有参与该手术的麻醉医生以及骨科医生对本临床研究中相关资料搜集的支持和帮助。

作者贡献: 谭正玲负责试验设计以及论文撰写, 陈郡兴负责试验实施, 苏志源负责评估, 刘先保指导神经阻滞技术, 陆晓勤负责随访, 王箭主任负责患者资料准备及论文审核。

经费支持: 该文章接受了“广东省自然科学基金(2017A030313562)”的基金资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章中治疗干预手段采用膝关节假体、右美托咪定以及罗哌卡因治疗, 所有作者声明, 没有接受该器械的任何资助, 在课题研究和文章撰写过程, 不存在利益冲突。

机构伦理问题: 该临床研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和广州医科大学附属第三医院对研究的相关伦理要求(医院伦理批件号: 医伦会审[2018]第170号, 审批时间2018-10-31)。手术主刀医师为主任医师, 广州医科大学附属第三医院为三级甲等医院, 符合全膝关节手术治疗的资质要求。

知情同意问题: 参与试验的患病个体及其家属为自愿参加, 均对试验过程完全知情同意, 在充分了解治疗方案的前提下签署了“知情同意书”。

写作指南: 该研究遵守《随机对照临床试验研究报告指南》(CONSORT指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明: 文章统计学方法已经通过广州医科大学医学生物统计学专家审核。

前瞻性临床研究数据开放获取声明: 文章作者同意: ①可以在一定范围内开放研究参与者去标识的个体数据; ②可以在一定范围内开放共享文章报告结果部分的去标识个体基础数据, 包括正文、表、图及附件; ③可以在一些情况下开放研究方案和知情同意书等相关文档; ④全文开放获取数据的时间是从文章出版后即刻, 并无终止日期。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Hebl JR, Dilger JA, Byer DE, et al. A pre-emptive multimodal pathway featuring peripheral nerve block improves perioperative outcomes after major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33(6): 510-517.
- [2] 王春光. 收肌管内隐神经阻滞用于全膝关节置换术后镇痛的临床研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [3] Danninger T, Opperer M, Memtsoudis SG. Perioperative pain control after total knee arthroplasty: An evidence based review of the role of peripheral nerve blocks. *World J Orthop*. 2014;5(3): 225-232.
- [4] Moucha CS, Weiser MC, Levin EJ. Current Strategies in Anesthesia and Analgesia for Total Knee Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(2): 60-73.
- [5] Paul JE, Arya A, Hurlburt L, et al. Femoral nerve block improves analgesia outcomes after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2010;113(5): 1144-1162.
- [6] 王海兰. 术前股神经阻滞对全麻下全膝关节置换术老年患者的超前镇痛效果分析[J]. 川北医学院学报, 2016, 31(4):563-565.
- [7] Feibel RJ, Dervin GF, Kim PR, et al. Major complications associated with femoral nerve catheters for knee arthroplasty: a word of caution. *J Arthroplasty*. 2009;24(6 Suppl): 132-137.
- [8] Sharma S, Iorio R, Specht LM, et al. Complications of femoral nerve block for total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(1): 135-140.
- [9] 金姬延, 姜伟, 许蕊凤, 等. 连续股神经阻滞的安全隐患分析及护理[J]. 中国微创外科杂志, 2015, 15(10): 958-960.
- [10] Jaeger P, Nielsen ZJ, Henningsen MH, et al. Adductor canal block versus femoral nerve block and quadriceps strength: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2013;118(2): 409-415.
- [11] Krishnan C, Williams GN. Evoked tetanic torque and activation level explain strength differences by side. *Eur J Appl Physiol*. 2009; 106(5): 769-774.
- [12] Abdulatif M, Fawzy M, Nassar H et al. The effects of perineural dexmedetomidine on the pharmacodynamic profile of femoral nerve block: a dose-finding randomised, controlled, double-blind study. *Anaesthesia*. 2016;71(10):1177-1185.
- [13] Rancourt MP, Albert NT, Côté M, et al. Posterior tibial nerve sensory blockade duration prolonged by adding dexmedetomidine to ropivacaine. *Anesth Analg*. 2012;115(4): 958-962.
- [14] Brummett CM, Hong EK, Janda AM, et al. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current. *Anesthesiology*. 2011; 115(4): 836-843.
- [15] 杨森, 方华, 章放香, 等. 七氟醚麻醉下右美托咪定复合罗哌卡因行髂腹下/髂腹股沟神经阻滞的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2017,33(9): 872-874.
- [16] Weerink M, Struys MM, Hannivoort LN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8): 893-913.
- [17] Li A, Yuen VM, Goulay-Dufay S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;42(12): 1917-1927.
- [18] Reuben SS. Preventing the development of complex regional pain syndrome after surgery. *Anesthesiology*. 2004;101(5): 1215-1224.
- [19] Fowler SJ, Symons J, Sabato S, et al. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2008;100(2): 154-164.
- [20] Kent ML, Hackworth RJ, Riffenburgh RH, et al. A comparison of ultrasound-guided and landmark-based approaches to saphenous nerve blockade: a prospective, controlled, blinded, crossover trial. *Anesth Analg*. 2013;117(1): 265-270.
- [21] Yao Y, Yu C, Zhang X, et al. Caudal and intravenous dexmedetomidine similarly prolong the duration of caudal analgesia in children: A randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth*. 2018; 28(10): 888-896.
- [22] Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS, et al. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology*. 2009; 111(5): 1111-1119.
- [23] Mangal V, Mistry T, Sharma G, et al. Effects of dexmedetomidine as an adjuvant to ropivacaine in ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus Block: A prospective, randomized, double-blind study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018;34(3): 357-361.
- [24] Chen BS, Peng H, Wu SN. Dexmedetomidine, an alpha2-adrenergic agonist, inhibits neuronal delayed-rectifier potassium current and sodium current. *Br J Anaesth*. 2009;103(2): 244-254.
- [25] Maruta T, Nemoto T, Satoh S, et al. Dexmedetomidine and clonidine inhibit the function of Na(v)1.7 independent of alpha(2)- adrenoceptor in adrenal chromaffin cells. *J Anesth*. 2011; 25(4): 549-557.
- [26] Kosugi T, Mizuta K, Fujita T, et al. High concentrations of dexmedetomidine inhibit compound action potentials in frog sciatic nerves without alpha(2) adrenoceptor activation. *Br J Pharmacol*. 2010;160(7):1662-1676.
- [27] Elliott D, Aitken LM, Bucknall TK, et al. Patient comfort in the intensive care unit: a multicentre, binational point prevalence study of analgesia, sedation and delirium management. *Crit Care Resusc*. 2013;15(3):213-219.
- [28] Wan Z, Wang J, Cao H, et al. Effects of different doses of dexmedetomidine on analgesic efficacy and inflammatory cytokines in patients undergoing laparoscopic surgery. *Exp Ther Med*. 2018; 16(3):1743-1746.
- [29] Wang L, Zhang A, Liu W, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress response, inflammation and immune function in patients with different degrees of liver cirrhosis. *Exp Ther Med*. 2018;16(5): 3869-3874.
- [30] Kong L, Lu XH. Effect of dexmedetomidine on perioperative inflammatory response and cellular immune in patients undergoing radical operation of thoracoscopic lung cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018; 98(36): 2929-2932.