硫酸镁预防瑞芬太尼术后痛觉过敏

石鸿金[1],曾清涛[1],陈志龙[2] (兴宁市人民医院:1. 麻醉科;2. 检验科,广东 兴宁 514500)

[摘 要] **目的** 观察术中静脉注射硫酸镁预防瑞芬太尼麻醉患者术后痛觉过敏的效果。**方法** 择期行腹腔镜胆囊切除术患者 60 例,随机分为硫酸镁治疗组(M 组,$n=30$)和对照组(C 组,$n=30$)。常规诱导插管后,以 0.4 μg·kg^{-1}·min^{-1}速率维持瑞芬太尼输注,调节七氟醚吸入浓度维持 BIS 至 40 ~ 60 之间。M 组麻醉诱导后 15 min 内静脉注射硫酸镁 50 mg/kg 后以 15 mg·kg^{-1}·h^{-1}速率维持输注至手术结束;C 组输注等质量生理盐水。记录术后 30 min、1 h、2 h、4 h、8 h、12 h、24 h VAS 评分,测定患者术前 1 d 及术后 2 h、24 h 静脉血 Mg^{2+} 浓度;手术前 1 d 及术后 24 h 进行 2 min 步行测验(2MWT)。观察并记录患者恶心呕吐、镇静、低血压等不良反应发生率。**结果** 与 C 组比较,M 组患者术后 2 h 及以内 VAS 评分有统计学差异($P<0.05$),术后 4 ~ 24 h VAS 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 2 h,M 组血浆中 Mg^{2+} 浓度较 C 组显著增加($P<0.05$),术后 24 h 恢复正常。M 组患者术后 24 h 2MWT 距离恢复较 C 组快($P<0.05$),M 组患者恶心呕吐发生率较 C 组显著降低($P<0.05$)。**结论** 术中静脉注射硫酸镁可有效预防瑞芬太尼术后痛觉过敏,促进患者术后功能恢复且不增加不良反应。

[关键词] 硫酸镁;瑞芬太尼;痛觉过敏

[中图分类号] R641.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2011)03-0269-03

Modulation of Remifentanil induced hyperalgesia by magnesium sulfate

SHI Hong-jin, ZENG Qing-tao, CHEN Zhi-long (Department of Anesthesiology, Xingning People's Hospital, Xingning Guangdong 514500, China)

Abstract: Objective To observe the preventative effects of intravenous injection of magnesium sulfate during operative time on Remifentanil-induced hypersensitivity. **Methods** Sixty adults undergoing selective laparoscopic cholecystectomy were randomly divided into magnesium sulfate treatment group (group M, $n=30$) and control group (group C, $n=30$). After conventional intubation, Remifentanil was infused at a rate of 0.4 μg·kg^{-1}·min^{-1} and the concentration of sevoflurane was regulated to maintain the BIS within 40 ~ 60. Group M received 50 mg/kg $MgSO_4$ by intravenous injection within 15 min after anesthesia induction then the infusion was maintained at a rate of 15 mg·kg^{-1}·h^{-1} until the end of operation. Group C received the same volume of isotonic saline over the same period. Visual analogue scores (VAS) at 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h postoperatively were recorded. Postoperative serum Mg^{2+} concentration was monitored 1day before, 2h and 24h after the operation. 2 minutes walking tests (2MWT) was assessed 1 day before and 24 h after the operation. Side effects such as vomit, nausea, sedation and hypotension were recorded. **Results** The VAS within 2 h were statistically different between the two groups ($P<0.05$), however, there was no statistic significance in VAS within 4 ~ 24 h postoperatively ($P>0.05$). The concentrations of Mg^{2+} in group M were significantly increased at 2 h after the operation compared with those in group C ($P<0.05$) and were returned to normal at 24h post the operation. The patients in group M had quicker recovery at 24h after the operation than the patients in group C ($P<0.05$). The incidences of vomit, nausea were lowered in group M than those in group C ($P<0.05$). **Conclusion** Intravenous injection of $MgSO_4$ during operation is effective in preventing postoperative hyperalgesia induced by Remifentanil and it can promote the functional recovery of patients without increasing adverse events.

Keywords: magnesium sulfate; Remifentanil; hyperalgesia

瑞芬太尼具有起效快,持续输注无蓄积,恢复迅速等优点,常用于短小手术以及门诊手术麻醉中。文献报道术中使用芬太尼可致术后痛觉过敏,引起烦躁、疼痛等,影响患者康复[1]。Mg^{2+} 作为维持生理功能必须的微量元素,术中使用可起到增强麻醉效果、促进术后镇痛作用[2]。本研究观察术中静注硫酸镁对瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏的影响,为临床预防及治疗此并发症提供理论和实践依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2010 年 1 月至 2010 年 5 月在我院择期行腹腔镜胆囊切除患者 60 例,ASA 分级 Ⅰ ~ Ⅱ 级,年龄 35 ~ 65 岁,BMI≤30 kg/m^2。除外心、肺疾病、慢性疼痛史、长期服用阿片类镇痛药史,无关节受伤、活动障碍史。随机分为对照组(C 组,$n=30$)和硫酸镁治疗组(M 组,$n=30$)。

[作者简介] 石鸿金(1973 -),男,广东省梅州市人,主治医师,本科,主要从事临床麻醉方面的研究。E-mail: xingningshi@126.com

[收稿日期] 2010-12-25 [修回日期] 2011-01-15

1.2 麻醉方法

术前 30 min 肌注盐酸戊乙奎醚 1 mg,咪唑安定 0.05 mg/kg,阿曲库铵 0.1 mg/kg,异丙酚 1 mg/kg,芬太尼 4 μg/kg诱导麻醉。瑞芬太尼以 0.4μg·kg^{-1}·min^{-1}速率输注,术中调节七氟醚吸入浓度维持 BIS 值为 40~60。M 组麻醉诱导后 15 min 内静脉注射 50 mg/kg 后以 15 mg·kg^{-1}·h^{-1}速率维持输注至手术结束。C 组输注等质量生理盐水。术毕静脉给予阿托品 0.007 mg/kg,新斯的明 0.05 mg/kg 拮抗残余肌松作用。拔管后送入麻醉后监护室。

1.3 观察指标

观察指标有:①分别在送麻醉后监护室后 30 min、1 h、2 h、4 h、12 h、24 h 使用视觉模拟评分法(Visual analogue score, VAS)评分评估患者疼痛,VAS<3 分为镇痛良好,3~4 分为基本满意,VAS>5 分为镇痛差。②分别于术前 1 d 下午 3 时,术后 24 h 进行 2 min 步行试验(2 minutes walking test,2MWT)[3]。患者在 15 m 长过道内来回行走,行走时间为 2 min,试验结束后计算总的行走路程。为确保安全,观察者跟随在患者后面,患者如有必要,可休息 10 s,对于不能行走者或休息时间大于 30 s 者行走路程记为 0 m。③分别抽取患者术前及术后 2 h、24 h静脉血检测 Mg^{2+} 浓度。④观察患者不良反应,包括低血压、镇静、恶心呕吐等。镇静程度采用 Ramsay 评分法:1 分为烦躁不安;2 分为安静合作;3 分为对指令反应敏捷,但发音含糊;4 分为嗜睡,呼叫可唤醒;5 分为嗜睡,对指令反应迟钝;6 分为深睡。2~4 分为镇静满意,5~6 分为镇静过度,记录发生镇静过度患者数。上述实施注射及围手术期观测麻醉医生均不知实验分组及用药情况。

1.4 统计学方法

所有数据使用 SPSS 13.0 软件包分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较使用单因素方差分析,计数资料以χ^2检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者一般情况及术中用药无显著差异。各时间点患者 VAS 评分见表 1,与 C 组比较,M 组患者术后 2 h 及以内的 VAS 评分有显著差异($P<0.05$),2 h 后无统计学差异($P>0.05$)。

表 1 两组患者术后不同时间点 VAS 评分($\bar{x}\pm s$)

组别	30 min	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
M 组	2.81±0.23*	2.28±0.26*	1.79±0.24*	1.68±0.29	1.48±0.31	1.32±0.14	1.31±0.23
C 组	5.95±0.16	6.36±0.18	5.02±0.32	2.96±0.33	2.48±0.18	2.04±0.24	1.98±0.31

*:与 C 组比较,$P<0.05$

两组患者手术前后血浆 Mg^{2+} 浓度与 2MWT 变化见表 2。与术前比较,静脉输注 $MgSO_4$ 可显著增加术后 2 h 血浆 Mg^{2+} 浓度,术后 24 h 后血浆 Mg^{2+} 浓度恢复正常。M 组患者术后 24 h 2WMT 距离较 C 组显著提高($P<0.05$)。

表 2 两组患者手术前后 2MWT 距离与血清 Mg^{2+} 浓度($\bar{x}\pm s$)

组别	2MWT(m)		Mg^{2+} 浓度(mmol/L)		
	术前 1 d	术后 24 h	术前 1 d	术后 2 h	术后 24 h
M 组	128.10±18.56	109.48±24.65#	0.83±0.05	1.02±0.07*#	0.86±0.09
C 组	131.20±23.12	89.71±19.83*	0.81±0.11	0.76±0.04	0.79±0.06

*:与术前比较,$P<0.05$;#:与 C 组比较,$P<0.05$

两组患者术后不良反应发生情况见表 3。M 组患者术后恶心呕吐发生率显著低于 C 组($P<0.05$),两组术后低血压、镇静过度发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 两组患者不良反应发生情况(n)

组别	低血压	镇静过度	恶心呕吐
C 组	2	2	7
M 组	3	4	2*

*:与 C 组比较,$P<0.05$

3 讨论

Guntz 等[4]发现使用瑞芬太尼后,大鼠脊髓 NMDA 受体 mRNA 表达显著增加。本组患者术中瑞芬太尼用量达0.4 μg·kg^{-1}·min^{-1}时可引起术后疼痛过敏,表现为患者烦躁、镇痛药物使用量增加,其作用机制主要与激活脊髓 NMDA 受体有关,本研究中设置各组患者瑞芬太尼用量为0.4 μg·kg^{-1}·min^{-1},结果显示对照组患者术后早期即 2 h 内 VAS 评分显著增加,与国外研究一致[1]。瑞芬太尼致术后痛觉过敏的机制可能与阿片

类药物通过蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)磷酸化激活 NMDA 受体,促使 Ca^{2+} 内流,胞内 Ca^{2+} 浓度升高,进一步引发 PKC 的激活与转位和 NOS 酶的激活,后者的激活进一步增加 Ca^{2+} 内流,形成正反馈,提高神经元的兴奋性,形成中枢敏化[5]。硫酸镁是非竞争性 NMDA 受体阻断剂,与 NMDA 受体的结合相对缓慢,可预防外周伤害性刺激所致的中枢敏化;亦可抑制突触前膜谷氨酸盐的释放和加强 Mg^{2+} 对突触后膜 NMDA 受体通道的堵塞,从而抑制痛觉过敏的产生[6]。

Mg^{2+} 是维持机体功能的重要微量元素之一,对人体的生理功能具有重要作用,而且广泛应用于临床。近年来文献报道静脉给药可增加麻醉效果、降低肌松药使用量、产生术后镇痛等作用[2]。本组试验发现术中给予硫酸镁静脉注射后,术后 2 h 患者 VAS 评分较对照组均显著下降,表明硫酸镁治疗瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏疗效确切。

硫酸镁可抑制 NMDA 受体,增强对中枢神经兴奋性神经的抑制,产生镇痛作用[7]。本文推测术中给予硫酸镁可通过抑制 NMDA 受体进而降低瑞芬太尼引起的中枢敏化作用。此外,Mg^{2+} 可抑制炎症反应,降低局部以及全身组织炎症因子生成,后者可引起外周疼痛神经阈值下降,疼痛增加[8]。Troster 等[9]报道静脉注射帕来昔布可通过抑制体内前列腺素生成,降低瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏,进一步明确硫酸镁预防瑞芬太尼引起的痛觉过敏的具体机制。

早期下床活动对术后恢复极为重要,2MWT 较传统 6MWT、12MWT 简洁易行且更加舒适,尤其对于门诊手术或住院时间较短患者,可作为较好的术后功能恢复指标[3]。本组静注 0.02 mg/kg 硫酸镁后,2MWT 术后 24 h 明显增长,显示硫酸镁可促进行腹腔镜手术患者术后早期恢复。除镇痛作用外,Mg^{2+} 可产生一定的降压、镇静作用。本研究中硫酸镁治疗组术后有 3 例患者出现低血压,与对照组无统计差异,给予加快输液治疗后血压恢复正常。此外硫酸镁治疗组患者术后各时间段镇静评分以及镇静程度与对照组无显著差异,表明硫酸镁可安全用于预防术后痛觉过敏。气腹是引起术后恶心呕吐的危险因素之一,本研究中,对照组出现 9 例患者出现恶心呕吐症状,而硫酸镁治疗组术后恶心呕吐发生率较对照组显著降低。可能与 Mg^{2+} 抑制呕吐中枢传出神经有关。

[参考文献]

[1] Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement[J]. Anesthesiology, 2000, 93(2): 409 - 417.

[2] Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review[J]. Can J Anaesth, 2003, 50(7): 732 - 746.

[3] Lauwick S, Kim DJ, Mistraletti G, et al. Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy: the effect of lidocaine infusion[J]. Br J Anaesth, 2009, 103(2): 213 - 219.

[4] Guntz E, Dumont H, Roussel C, et al. Effects of remifentanil on N-methyl-D-aspartate receptor: an electrophysiologic study in rat spinal cord [J]. Anesthesiology, 2005, 102(6): 1235 - 1241.

[5] Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanil action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance[J]. Anesthesiology, 2008, 109(2): 308 - 317.

[6] Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine[J]. Anesthesiology, 2005, 103(1): 147 - 155.

[7] Liu HT, Hollmann MW, Liu WH, et al. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I[J]. Anesth Analg, 2001, 92(5): 1173 - 1181.

[8] Bondok RS, Abd-El-Hady AM. Intra-articular magnesium is effective for postoperative analgesia in arthroscopic knee surgery[J]. Br J Anaesth, 2006, 97(3): 389 - 392.

[9] Troster A, Sittl R, Singler B, et al. Modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans[J]. Anesthesiology, 2006, 105(5): 1016 - 1023.

(编辑:余汇洋)

(上接第 268 页)

注意做好患者的出院指导。肾绞痛常反复发作,应告知患者注意饮食,多饮水,每日饮水量在 2 500 ~ 3 000 mL,尤其在睡前及半夜饮水,效果更好。同时孕妇应坚持适当的运动,注意监测胎动,定期产检,若出现腰腹痛、血尿、阴道流血等症状及时就诊。仅行双 J 管置入术的患者出院时需出面告知其每 3 个月来院更换双 J 管。因孕期治疗和检查手段的局限性,尿道梗阻大多未能彻底治疗,产后应及时复诊以进一步诊治。

泌尿系结石合并肾绞痛是泌尿系统常见的急诊,妊娠期合并肾绞痛发病率虽不高,但因检查和治疗的限制和跨学科治疗的复杂性,处理起来比较棘手。肾绞痛的剧烈疼痛可诱发宫缩,导致早产和流产,因此加强产科情况的护理观察和实施专科护理相当重要。总的原则是积极缓解肾绞痛,促进排石,保护肾功能,同时加强产科护理,做好出院指导,从而保证孕妇和胎儿的生命安全[3]。

[参考文献]

[1] 曹伟新. 外科护理学[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,2002:465 - 466.

[2] 万江华,靳风烁,王洛夫. 妊娠合并输尿管结石致顽固性肾绞痛的腔内处理[J]. 局解手术学杂志,2008,17(1):14 - 15.

[3] 李 新,季惠祥,沈文浩,等. 妊娠合并上尿路结石致肾绞痛的临床诊治策略[J]. 现代生物医学进展,2010,9(10):1690 - 1694.

(编辑:周小林)