

瑞马唑仑对全身麻醉下胸腔镜肺手术后急慢性疼痛和创伤后应激障碍的影响

王立宪 吉晓晨

沧州市中心医院 河北沧州 061000

【摘要】 目的为探讨瑞马唑仑在全身麻醉下对胸腔镜肺手术后急慢性疼痛和创伤后应激障碍的影响。方法选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月在本院收治的 78 例肺癌患者作为研究对象，所有患者均行胸腔镜下肺叶切除术。根据麻醉方法将患者分为对照组 (n=38) 和观察组 (n=40)。对照组采用常规药物麻醉，观察组采用瑞马唑仑进行全身麻醉。使用钾离子测痛法对痛阈进行测定评估。通过定量计算脑电频率及波幅，并综合分析脑电波形及其规律性，以掌握脑电麻醉前后的变化情况。通过酶联免疫吸附试验检测外周血中丙二醛和超氧化物歧化酶含量。结果在使用 EP601C 痛阈测试仪评估患者术后疼痛严重程度时，观察组患者痛阈升高，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在频率分析方面，注射麻醉药物后，脑电频率均迅速下降，麻醉诱导后 10 分钟与麻醉前相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，在麻醉诱导后 20~85 分钟，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在波幅分析方面，诱导麻醉后脑电图波幅迅速升高，麻醉诱导后 20 分钟与麻醉前相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，在麻醉诱导后 85 分钟，波幅再次下降，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，观察组下降频率较小，对照组在麻醉诱导后 85 分钟几乎降至正常值范围，且两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论使用瑞马唑仑作为全身麻醉手术中的镇静麻醉药物，能够有效减轻肺癌患者术后急慢性疼痛感，降低创伤后应激反应，因此具备临床推广应用的价值。

【关键词】 瑞马唑仑 肺癌手术 急慢性疼痛 创伤后应激障碍

肺癌是一种恶性肿瘤，严重危害人类健康。近年来，中国肺癌患病率和病死率逐年上升[1]。在接受肺叶切除术的患者中，许多人会经历慢性术后疼痛，这是胸部手术后最常见的并发症，术后急慢性疼痛的发生和严重程度是影响术后恢复的重要因素。创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 是一种严重的焦虑症，一般由重大创伤事件引发，会使人心理状况不佳。研究表明，手术疼痛是常见导致 PTSD 的因素之一。肺癌切除术是常见的治疗方式，但会导致术后认知功能障碍，表现为精神错乱、焦虑和性格改变。瑞马唑仑是一种较新的苯二氮卓类药物，具有起效快、维持和恢复时间短的特点，在日本和韩国

被批准用于全身麻醉，在美国、中国和欧洲被批准用于程序镇静。本研究旨在探讨瑞马唑仑对全身麻醉下进行的胸腔镜肺手术后急慢性疼痛和创伤后应激障碍的影响，具体结果如下。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

本文选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月在本院收治的 78 例肺癌患者作为研究对象。详见表 1。所有患者及其家属均已同意参加本实验并签署了知情同意书。该研究已获得本院伦理委员会的批准。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	病灶直径 (cm, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病 (例)	高血脂症 (例)	ASA (例)	
		男性	女性							I	II
对照组	38	23	15	57.28 ± 4.63	23.52 ± 1.56	3.47 ± 1.49	6.54 ± 1.54	4	5	14	24
观察组	40	28	12	55.49 ± 5.38	23.47 ± 1.42	3.62 ± 1.56	6.75 ± 1.34	6	7	17	23
t/χ^2 值			0.834	1.520	0.983	1.258	1.102	0.516	0.871	0.965	
P 值			0.114	0.319	0.285	0.097	0.103	0.345	0.484	0.153	

注: ASA: 美国麻醉师协会。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 年龄介于 18 至 80 岁, 不限性别; (2) 经临床病理活检诊断为肺癌且计划进行根治性手术; (3) 未曾接受过放疗或化疗; (4) 有较好的治疗依从性。

排除标准:

(1) 存在远处转移、其他器官的恶性肿瘤, 或者在手术前曾接受化疗、放疗或免疫治疗;

(2) 在过去一年内有麻醉和/或手术的病史;

(3) 存在严重的神经系统疾病、肝脏疾病或肾功能衰竭;

(4) 怀孕、哺乳、有非甾体抗炎药禁忌证; (5) 已知患有认知障碍 (如阿尔茨海默氏症、帕金森氏症、多发性硬化症) 等进行性神经系统疾病。

1.3 方法

所有患者术前需禁食 8 小时。进行多功能监护仪监测, 包括心电图、心率、血压、脉搏血氧饱和度、呼气末二氧化碳分压 (PETCO₂) 和脑电双频指数 (BIS)。所有患者需使用文丘里氧气面罩吸入氧气 (每分钟 2 升), 并接受静脉注射 50 毫克氟比洛芬酯进行镇痛预处理。观察组的患者均接受 0.2 毫克/千克苯磺酸瑞马唑仑的诱导剂量和 1 毫克/千克/小时的维持剂量持续静脉注射至失去知觉。对照组的患者开始使用 1.5-2.0 毫克/千克的丙泊酚。两组诱导后, 均开始输注瑞芬太尼, 使用 TCI 泵, 有效作用部位浓度采用 Minto 药代动力学模型, 维持麻醉深度的 BIS 值在 40-60 之间。

手术按照现有的肺切除指南进行, 根据需要使用开胸和视频胸腔镜技术。所有外科手术均包括解剖性肺切除术或楔形切除术联合纵隔淋巴结切除术。术后常规进行胸部理疗以改善通气和促进痰液清除。鼓励患者在 24 小时内下床, 当不再有漏气、肺不张消失且 24 小时内引流量小

于 200 毫升透明液体时, 胸腔引流管可被移除。

1.4 观察指标

1.4.1 痛阈测定评估的镇痛效果

本研究采用化学痛阈测量方法, 即钾离子测痛法。

1.4.2 脑电图监测

使用上海形宙数字技术有限公司生产的 SJ-42 型生理多导仪, 进行脑电监测。第一导程使用右美托咪啶和氢吗啡酮组合, 连续显示脑电变化, 以判断麻醉深度。在麻醉前, 对正常犬进行脑电图记录一次。麻醉后每隔 10 分钟记录一次脑电图, 以进行定量分析。计算脑电频率和幅度, 并对脑电波形和规律性进行综合分析, 以掌握脑电在麻醉前后的变化情况。

1.4.3 外周血丙二醛和超氧化物歧化酶含量检测

使用酶联免疫吸附试验对外周血中丙二醛和超氧化物歧化酶进行检测。将待测样品加入酶标板底部, 控制加样时间不超过 15 分钟。然后在室温下进行孵育和洗涤处理。加入底物后观察反应孔颜色变化, 使用美国 BioTek 公司的多功能酶标仪测量光密度读数。

1.5 统计学处理

本研究所使用的数据全部采用 SPSS20.0 统计分析软件进行处理。当 $P < 0.05$ 时, 表示差异具有统计学意义。

2. 结果

2.1 两组术中疼痛阈值比较

在麻醉诱导后, 两组患者的疼痛阈值均显著提高。观察组的疼痛阈值高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 2。

2.2 两组外周血丙二醛和超氧化物歧化酶含量比较

观察组外周血中丙二醛和超氧化物歧化酶含量均显著低于对照组, 两者的差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组术中疼痛阈值比较 (mA, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	麻醉诱导前	麻醉诱导后	t 值	P 值
对照组	38	2.01 ± 0.17	3.10 ± 0.11	8.129	< 0.001
观察组	40	2.11 ± 0.16	3.69 ± 0.27	6.836	< 0.001
t 值				0.681	5.985
P 值				0.362	< 0.001

表3 两组外周血丙二醛和超氧化物歧化酶含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	丙二醛 (nmol/mg)	超氧化物歧化酶 (U/mg)
对照组	38	3.15 ± 0.26	2.87 ± 0.38
观察组	40	0.68 ± 0.15	1.75 ± 0.32
t 值		10.159	9.286
P 值		< 0.001	< 0.001

3 讨论

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一，其中非小细胞肺癌是主要类型。肺叶切除术被视为早期非小细胞肺癌的有效治疗方法。瑞马唑仑是近年来新兴的一种麻醉镇静剂，在全身麻醉手术中应用广泛。它具有起效快、消除半衰期短、药物代谢不依赖肝肾功能等优点。作为苯二氮卓类药物，瑞马唑仑被评估为抗惊厥药和重症监护镇静剂。与咪达唑仑相比，瑞马唑仑能提供更有程序镇静，具有更高的成功率和恢复曲线。此外，瑞马唑仑还可诱导剂量相关的深度镇静，起效快且消失快。瑞马唑仑已成功用于脊柱手术、甲状腺手术和神经监测、心脏手术和体外循环等。在麻醉环境中，该化合物对心血管和呼吸系统的影响较小，且逆转剂可用性高，因此对高危患者特别有用。

癌症患者术后经常出现疼痛，这可能导致急性痛苦和抑郁，以及诸如创伤后应激障碍 (PTSD) 等临床疾病的发展。术后创伤还可能导致抑郁和 PTSD，这与死亡风险增加密切相关。本研究表明，使用 EP601C 痛阈测试仪可以评估术后患者的疼痛严重程度，观察组患者的痛阈高于对照组。所有患者均使用了专用的全身麻醉模式方法缓解疼痛，并且瑞马唑仑能够提高术后痛阈，符合对疼痛创伤敏感性的概念。

脑电 BIS 是反映麻醉镇静深度的良好指标，具有较高的特异度和敏感度。本研究通过对患者正常脑电图和瑞马唑仑麻醉脑电的比较观察，发现术前 10min 与麻醉前相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，而在麻醉诱导后 20-85min，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在波幅分析中，与麻醉前相比，诱导麻醉后脑电图波幅迅速升高 ($P < 0.05$)。其后脑电波幅虽有所降，但差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，麻醉诱导后 85min (术后 15min)，波幅再次降低 ($P < 0.05$)，观察组下降频率较小，对照组在麻醉诱导后 85min 几乎降至正常值范围 ($P < 0.05$)，且两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

分析可知： δ 波、 θ 波和 α 波是健康人在睡眠时能够观察到的波；

而忧虑和紧张会抑制 α 波； β 波是大脑皮层兴奋时出现的一种波动，一般由忧虑和紧张引起。就本研究而言，对照组因使用丙泊酚在 30min 时仍旧是 θ ， δ 波，在术中 40min 中才出现 θ ， α 波；而观察组在 30min 时，已改变为 θ ， α 波。这说明瑞马唑仑的使用可以让患者较快进入平静随和的睡眠状态，进入一定深度的麻醉状态。进一步分析发现瑞马唑仑可减轻机体的应激反应。瑞芬太尼在有外界刺激时，存在剂量依赖性保证了一定的麻醉深度。

本研究结果显示：观察组外周血中丙二醛、SOD 含量均较对照组降低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；分析结果表明：SOD 是一种重要的清除氧自由基的抗氧化酶，它可以通过歧化作用将人体内有害的超氧化物转化为过氧化氢、氧，清除代谢废物。它的活性降低会导致氧自由基不断积累，从而导致神经元损伤。丙二醛能反映机体内脂质过氧化物的堆积情况，同时也能反映机体清除自由基的能力。瑞马唑仑对 γ -氨基丁酸受体具有抑制神经元兴奋作用，不会在体内蓄积，起到镇静作用。瑞马唑仑能降低 MDA 和 SOD 的含量，提高组织氧化酶活性、降低自由基损伤、抑制脂质过氧化反应、保护海马神经细胞。因此瑞马唑仑可降低丙二醛和超氧化物歧化酶含量。

4 结论

综上所述，使用瑞马唑仑在全身麻醉手术中进行镇静麻醉，能够有效缓解肺癌患者术后急慢性疼痛感，减少术后创伤应激反应，值得在临床中推广应用。但本研究的局限在于纳入的研究样本量较少，缺乏地域代表性。因此，我们将进行多中心研究以更深入地阐明瑞马唑仑在全身麻醉下胸腔镜肺手术后急慢性疼痛和创伤后应激障碍的影响机制。

参考文献：

- [1] Bin Yameen TA, Gupta V, Behzadi A. Uniportal versus multiportal video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of lung cancer: a Ca-nadiansingle-centre retrospective study [J]. Can J Surg, 2019, 62 (6): 468-474.