

## 氟比洛芬在肝癌射频消融术麻醉中的应用

黄婉<sup>1</sup>, 龙浴辉<sup>1</sup>, 李毅<sup>1</sup>, 赖仁纯<sup>1</sup>, 王旭东<sup>1</sup>, 陈敏山<sup>2</sup>, 许梅曦<sup>1</sup>

(华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心 1. 麻醉科; 2. 肝胆科, 广东 广州 510060)

**摘要:** 【目的】探讨肝癌射频术中应用氟比洛芬是否可以减少静脉麻醉导致的呼吸抑制的发生。【方法】选择射频治疗肝癌患者 60 例, 随机分为 K 组和 N 组, 每组各 30 例, 其中 K 组术前 15 min 静脉注射氟比洛芬 50 mg, N 组术前 15 min 静脉注射生理盐水 5 mL, 两组均以异丙酚复合瑞芬太尼微量泵维持麻醉。使记录术前、手术开始时、手术开始后 5 min 及患者术后苏醒时的平均动脉压、心率、脉搏氧饱和度及呼吸频率, 监测动脉血二氧化碳分压; 记录患者苏醒时间; 记录出现术中体动、呼吸暂停的例数。【结果】瑞芬太尼用量 K 组[(0.22 ± 0.03) mg] 显著少于 N 组[(0.51 ± 0.07) mg,  $P < 0.01$ ]。术中体动 K 组(2 例) 少于 N 组(7 例), 呼吸暂停 N 组(12 例) 显著大于 K 组(2 例)。【结论】氟比洛芬可以减少肝癌射频术中瑞芬太尼的用量, 降低呼吸抑制等副作用的发生率。

关键词: 全凭静脉麻醉; 射频消融; 瑞芬太尼; 氟比洛芬

中图分类号: R614+4

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)06-0688-03

### Application of Flurbiprofen Axetil Injection in Total Intravenous Anesthesia for Radiofrequency Ablation

HUANG Wan<sup>1</sup>, LONG Yu-hui<sup>1</sup>, LI Yi<sup>1</sup>, LAI Ren-chun<sup>1</sup>, WANG Xu-dong<sup>1</sup>, CHEN Min-shan<sup>2</sup>, XU Mei-xi<sup>1</sup>

(1. Department of Anesthesiology, 2. Department of Hepatobiliary Oncology, State Key Laboratory of Oncology in Southern China//Cancer Center, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

**Abstract:** 【Objective】 Percutaneous radiofrequency ablation (PRFA) is a new and effective mini-invasive surgery for small hepatocellular carcinoma. This study was to observe if flurbiprofen axetil injection used in PRFA can reduce the reaction of respiratory depression. 【Methods】 Sixty patients scheduled for PRFA were divided randomly into two groups: Group K and Group N. Those in Group K received flurbiprofen axetil injection at the dose of 50 mg 15 min before PRFA, and the patients in group N were given normal saline (NS) 5 mL at the same time. The two groups were given continuously intravenous infusion of remifentanyl combined with propofol by micro pump. The mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), pulse oxygen saturation (SPO<sub>2</sub>), respiratory rate (RR), and partial pressure of carbon dioxide in artery (P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>) and recovery time were recorded. The lower limb movement, apnea, and body movements were recorded during operation. 【Results】 The total consumption of remifentanyl in group K [(0.22 ± 0.03) mg] was less than that in group N [(0.51 ± 0.07) mg] ( $P < 0.01$ ). Patients had less lower limb movement and less respiratory depression reaction in group K than that in group N. 【Conclusions】 Flurbiprofen axetil injection can reduce the consumption of remifentanyl and reduce the reaction of respiratory depression in anesthesia for PRFA.

Key words: total intravenous anesthesia; radiofrequency ablation; remifentanyl; flurbiprofen axetil injection

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(6):688-690]

经皮射频消融术目前被认为是治疗小肝癌有效的微创手术<sup>[1,2]</sup>, 具有创伤小, 术后恢复快的特点。手术的麻醉方式常用的有硬膜外麻醉、全凭静脉麻醉等, 其中瑞芬太尼复合异丙酚静脉麻醉效果确切, 术后患者苏醒快<sup>[3]</sup>, 是射频手术最常用的

麻醉方法之一, 但是患者术中容易出现呼吸抑制甚至呼吸暂停, 需要辅助呼吸<sup>[3]</sup>。氟比洛芬是非甾体类靶向镇痛药, 药物只靶向分布到手术切口部位(肿瘤部位)发挥其镇痛作用, 本研究采用氟比洛芬于射频术前 15 min 静脉注射, 观察是否可以

收稿日期: 2007-04-25

基金项目: 广东省科技计划项目(2005B50301012)

作者简介: 黄婉(1978-), 女, 广东梅州人, 医学学士, 住院医师, E-mail: Huangwan@mail.sysu.edu.cn

减少瑞芬太尼用量,从而降低呼吸抑制的发生率。

## 1 材料与方 法

### 1.1 一般资料

选择 2006 年 6 月至 2006 年 10 月期间,中山大学肿瘤防治中心肝胆外科收治的 60 例小肝癌行 PRFA (Percutaneous radiofrequency ablation)术患者,ASA 分级 ~ 级,无重大心肺疾患及明显肝肾功能障 碍,无长期使用阿片类药物病史。采用随机数字表把患者为氟比洛芬组(K 组)及对照组(N 组),每组 30 例,两组患者的年龄,性别比例以及肿瘤位置差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 麻醉方法

患者术前常规禁食、禁饮 8 h;开放左前臂静脉以平衡盐液维持,面罩给氧(4~6 L/min)。使用 Goldway UT4000 型监护仪监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)、脉搏氧饱和度(pulse oxygen saturation,  $SPO_2$ )、呼吸频率(respiratory rate, RR)。K 组术前 15 min 静脉注射氟比洛芬 50 mg, N 组术前 15 min 静脉注射生理盐水 5 mL, 两组患者术前 5 min 均用微量麻醉注射泵(Alaris)以  $0.05 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  速度静脉注入瑞芬太尼,手术开始时给予异丙酚  $1\sim 1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  负荷剂量后均以微量注射泵(Alaris)以  $1.5\sim 3 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  的速度持续输注。

术中麻醉深度采用 OAA/S (the Observer's Assessment of Alertness/Sedation)评分评定<sup>[4]</sup>,术中维持 OAA/S 评分于 1 分,如果评分 2 分,将瑞芬太尼输注速率以  $0.02 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  递增,最高不超过  $0.2 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。如出现收缩压  $< 80 \text{ mmHg}$ ,则每次静注麻黄素 5 mg,同时瑞芬太尼的输注速率以  $0.02 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  递减;如出现  $\text{HR} < 55$  次/min,则每次静注阿托品 0.2 mg,2 min 内心率未达到 60 次/min 以上时,可重复使用阿托品 0.2 mg 静注;术中若出现呼吸抑制征象如  $SPO_2$  进行性下降低于 90%,或者呼吸频率减慢,低于 6 次/min,给予麻醉面罩辅助通气,必要时暂停瑞芬太尼泵入或者静注纳络酮 0.2 mg 直至自主呼吸恢复正常。手术结束时停用异丙酚及瑞芬太尼。

### 1.3 监测

记录手术前( $T_0$ )、手术开始时( $T_1$ )、手术开始后 5 min( $T_2$ )及患者术后苏醒时( $T_3$ )各时间点的

MAP、HR、RR 及  $SPO_2$ 。测量术前、术中及患者术后苏醒时动脉血二氧化碳分压( $P_aCO_2$ )。记录出现术中肢动、呼吸暂停(呼吸停止时间  $> 1 \text{ min}$ )的例数。

### 1.4 统计学分析方法

所得数据结果均以均数  $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 11.5 统计学分析软件包处理,用 t 检验进行统计学分析,组间比较用单向方差分析,计数资料用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 2 结 果

两组患者手术时间、清醒时间、异丙酚用量无显著性差异,瑞芬太尼用量 K 组[( $0.22 \pm 0.03$ ) mg]显著少于 N 组[( $0.51 \pm 0.07$ ) mg,  $P < 0.05$ , 表 1]。在手术开始时,两组 MAP 均有明显下降,两组的平均动脉压下降无显著性差异。N 组术中动脉血  $P_aCO_2$  明显高于 K 组,但两组术后动脉血  $PCO_2$  无显著性差异(表 2)。术中体动 K 组(2 例)少于 N 组

表 1 两组手术时间、清醒时间,瑞芬太尼,异丙酚用量比较  
Table 1 Comparison of surgery time, recovery time, consumption of remifentanyl and propofol between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

	Group K	Group N
Surgery time (min)	32.1 $\pm$ 3.5	31.5 $\pm$ 3.1
Recovery time (min)	4.6 $\pm$ 1.8	4.9 $\pm$ 2.1
Consumption of remifentanyl (mg)	0.22 $\pm$ 0.03 <sup>1)</sup>	0.51 $\pm$ 0.07
Consumption of propofol (mg)	197.0 $\pm$ 34.5	212.3 $\pm$ 40.4

1)compared with group N,  $t=4.0544$   $P < 0.01$

表 2 两组术中 MAP、HR、RR、 $SPO_2$  和  $P_aCO_2$  比较  
Table 2 Comparison of MAP, HR,  $SPO_2$ , and  $P_aCO_2$  at time points  $T_0$ - $T_3$  between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Items	Group	$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
MAP (mmHg)	K	99.7 $\pm$ 8.8	76.3 $\pm$ 5.2 <sup>1)</sup>	80.7 $\pm$ 9.7	93.8 $\pm$ 10.0
	N	97.2 $\pm$ 7.4	75.4 $\pm$ 4.2 <sup>1)</sup>	78.5 $\pm$ 9.3	94.4 $\pm$ 10.5
HR (bpm)	K	76.2 $\pm$ 7.2	65.1 $\pm$ 9.8	69.9 $\pm$ 11.6	82.3 $\pm$ 13.2
	N	73.2 $\pm$ 4.1	63.6 $\pm$ 7.1	74.8 $\pm$ 10.0	87.0 $\pm$ 12.4
RR (bpm)	K	15.3 $\pm$ 1.3	12.2 $\pm$ 2.4	13.1 $\pm$ 1.9	13.5 $\pm$ 1.8
	N	16.0 $\pm$ 1.5	8.4 $\pm$ 2.3 <sup>2)</sup>	7.9 $\pm$ 1.6 <sup>2)</sup>	14.8 $\pm$ 2.1
$SPO_2$ (%)	K	97.1 $\pm$ 1.5	95.6 $\pm$ 1.9	96.6 $\pm$ 1.9	96.9 $\pm$ 1.7
	N	97.3 $\pm$ 1.5	96.2 $\pm$ 1.7	93.7 $\pm$ 2.3 <sup>2)</sup>	97.1 $\pm$ 1.9
$P_aCO_2$	K	40.2 $\pm$ 1.8	-	47.1 $\pm$ 3.5	44.7 $\pm$ 3.3
	N	39.9 $\pm$ 2.3	-	51.3 $\pm$ 3.4 <sup>2)</sup>	43.6 $\pm$ 3.3

Compared with  $T_0$ , 1)  $t=15.7364$ ,  $P < 0.05$ ; compared with group K, 2)  $t_{RR(T1)}=12.0208$ ,  $t_{RR(T2)}=7.7618$ ,  $t_{SPO_2}=13.0000$ ,  $t_{P_aCO_2}=6.2306$ ,  $P < 0.01$

(7 例), 呼吸暂停 N 组 (12 例) 显著大于 K 组 (2 例)。

### 3 讨 论

PRFA 是借助影像技术, 将治疗电极针在 B 超或者 CT 引导下插入瘤体, 电极发出的射频波转化为热能, 进而使肿瘤凝固坏死的微创治疗技术, 手术对麻醉的要求主要是足够的镇痛。

瑞芬太尼主要与  $\mu$  受体结合, 具有  $\mu$  受体激动剂的所有药效动力学特征: 止痛、镇静作用与阿片类的副作用如呼吸抑制、恶心和呕吐、心动过缓、低血压、肌紧张和瘙痒。瑞芬太尼为高度脂溶性, 起效时间为 1.1 min, 清除率约为 40~60 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> 终末半衰期 6~36 min, 短效是瑞芬太尼的优点, 但应用不当也可成为它的最大缺点。快速消除使得停药后病人苏醒时止痛不够。持续滴注液会造成呼吸停止、胸肌僵硬、呼吸抑制和低血压<sup>[5-7]</sup>。

氟比洛芬为一种静脉用制剂, 由脂微球和其所包裹的氟比洛芬酯组成。脂微球 (lipid microspheres, LM) 是一种以脂肪油为软基质并被磷脂膜包封的微粒体分散系, 平均直径为 200 nm, 外膜为卵磷脂, 内层为软基质油, 其中包裹脂溶性药物。作为新型药物载体系统, 脂微球对其所包裹的药物的药效主要有 3 个方面的影响: 靶向性, 使包裹药物在炎症部位聚集, 从而增强药效; 控制包裹药物的释放, 使药效持续时间更长; 易于跨越细胞膜, 从而促进包裹药物的吸收, 进一步缩短起效时间。氟比洛芬本身就是非甾体类抗炎药中作用较强, 副作用较小的一种药物, 再以脂微球为载体制成氟比洛芬酯注射液, 进一步增强其作用, 减少副反应, 优点在于没有中枢抑制作用, 不影响处于麻醉状态病人的苏醒; 还可以与阿片类镇痛药联合使用, 在不增加阿片类药物的用量和不良反应的情况下, 增加镇痛效果。氟比洛芬静脉注射 15 min 出现镇痛作用; 30 min 镇痛效果明显; 1~6 h 可达最佳镇痛状态; 作用持续时间 8 h 以上<sup>[8-10]</sup>。

瑞芬太尼对循环和呼吸功能影响成剂量依赖性, 术前 15 min 静脉注射氟比洛芬可以达到一定的镇痛效果, 可以显著减少术中瑞芬太尼的用量, 从而达到减轻瑞芬太尼的副作用的效果, 在本研究中, 对照组 (N 组) 呼吸抑制率高达 40%, K 组

仅为 6.7%, 虽然复合氟比洛芬之后呼吸抑制的发生率降低, 但术中仍然必须加强监测, 并做好辅助通气的准备。本试验瑞芬太尼的初始用量为 0.05  $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 对循环的抑制不甚明显, 手术开始时 MAP 的下降考虑与异丙酚的首量有关。氟比洛芬为单纯的非甾体类镇痛药, 并无全麻的效果, 所以并不能降低术中异丙酚的用量。同时由于瑞芬太尼代谢迅速, 手术结束后不久患者即感疼痛, 而氟比洛芬的作用持续时间达到 8 h 以上, 可以给患者提供术后较长时间的镇痛效果。

综上所述, 射频术前 15 min 静脉注射氟比洛芬 50 mg 可以显著减低瑞芬太尼的用量, 降低呼吸抑制的发生率。

#### 参考文献:

- [1] CHEN M S, LI J Q, ZHENG Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg*, 2006, 243(3):321-328.
- [2] 陈敏华, 严 昆, 杨 薇, 等. 343 例肝恶性肿瘤射频消融疗效及并发症 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2005, 37(6): 292-296.
- [3] 李 毅, 黄 婉, 龙浴辉, 等. 瑞芬太尼复合异丙酚静脉麻醉在肝癌射频消融术中的应用 [J]. *癌症*, 2007, 26(3):322-324.
- [4] CHERNIK D A, GILLINGS D, LAINE H, et al. Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale: study with intravenous midazolam [J]. *Clin Psychopharmacol*, 1990, 10(4): 244-251.
- [5] 于颖群, 徐建国. 雷米芬太尼的药理及临床应用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2000, 16(5): 240-241.
- [6] MANNINEN P H, BALKI M, LUKITTO K, et al. Patient satisfaction with awake craniotomy for tumor surgery: a comparison of remifentanyl and fentanyl in conjunction with propofol [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(1): 237-242.
- [7] GLASS P S, GAB T J, HOWELL S, et al. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl [J]. *Anesth Analg*, 1999, 89(4): 7-14.
- [8] 段砾瑕, 李晓玲. 氟比洛芬酯注射液的药理作用及临床应用 [J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(9):851-852.
- [9] OHMUKAI O. Lipo-NSAID preparation [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1996, 20(2-3):203-207.
- [10] WASHINGTON C. 新型药物载体: 脂质微球 [J]. *国外医学: 药学分册*, 1997, 24(5):305-308.