

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00972

## 加巴喷丁在腹腔镜胆囊切除术麻醉期的效应及对术后疼痛的影响

### Effect of gabapentin on postoperative pain during anaesthetic period of laparoscopic cholecystectomy

程远,熊源长\*

第二军医大学长海医院麻醉科,上海 200433

**[摘要]** **目的:**评价加巴喷丁在全麻前和全麻中的效应及对患者术后疼痛的影响。**方法:**40例ASA I~II级择期腹腔镜胆囊切除术患者随机分为实验组和对照组,每组20例。实验组在术前2h口服加巴喷丁300mg,对照组口服安慰剂。进入手术室后评价患者的焦虑程度并记录。记录全麻诱导后及气管插管后即刻,1、2、5min的血压和心率。术后使用视觉模拟量表(VAS)在术后2、6、12、18及24h时间点评价患者静息状态下的疼痛程度并记录。采用Ramsay镇静评分评价患者的镇静情况。记录术后恶心呕吐、眩晕、呼吸抑制等不良反应的发生情况。**结果:**与对照组比较,实验组患者在术前的焦虑度评分更低,气管插管后的血压、心率变化更小,术后疼痛VAS评分明显降低,术后恶心呕吐的发生率更低;眩晕、呼吸抑制的发生率和术后镇静评分在2组相似。**结论:**在腹腔镜胆囊切除术前口服300mg加巴喷丁,可缓解患者的术前焦虑,降低喉镜操作和气管插管的反应,缓解术后疼痛和降低术后恶心呕吐的发生率,而且不会产生明显的不良反应。

**[关键词]** 加巴喷丁;胆囊切除术;围手术期;镇痛

**[中图分类号]** R 614.2 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2009)08-0972-03

加巴喷丁是一种抗癫痫药物,已经证明其对神经病理性疼痛、糖尿病神经病变、带状疱疹后遗神经痛和复杂性区域疼痛综合征1型有良好的治疗效果。加巴喷丁和吗啡之间具有协同效果<sup>[1]</sup>,并可抗焦虑<sup>[2]</sup>。近年来对加巴喷丁围手术期应用的研究不断增多,大量的随机对照临床试验表明,加巴喷丁可加强术中和术后镇痛效果<sup>[3-4]</sup>。加巴喷丁在腹腔镜胆囊切除术围手术期各阶段的效应,目前尚没有一个全面的研究。本实验旨在研究加巴喷丁在腹腔镜胆囊切除术全麻前的抗焦虑作用和在全麻中的效应,以及对患者术后疼痛的影响。

#### 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选择40例行择期腹腔镜胆囊切除术的患者作为研究对象。纳入标准:年龄18~60岁,ASA I~II级,手术时间1.5~2.5h。排除标准:已知对加巴喷丁过敏,癫痫,曾服用过加巴喷丁,慢性疼痛综合征,精神失常,药物滥用史,肾或肝功能损害,术前48h内使用过止痛剂。患者随机分为两组,每组20例。实验组,术前2h服用加巴喷丁300mg,男9例、女11例,平均(49.95±7.95)岁,体质量(60.53±7.91)kg,手术时间(81.00±28.40)min;对照组,术前2h服用安慰剂,男8例、女12例,平均(43.95±11.03)岁,体质量(59.40±12.49)kg,手术时间(82.25±38.88)min。两组患者的性别、年龄、体质量和手术时间比较无统计学差异。所有患者均签署知情同意书,且研究获得医院伦理委员会批准。

**1.2 麻醉方法和观察指标** 术前1d指导患者使用视觉模拟评分量表(VAS;0分代表无疼痛,10分代表想象中最严重的疼痛)和焦虑度评分量表(0分代表无焦虑,10分代表想象中最严重的焦虑)。采用双盲法,入手术室前2h给患者服药。入手术室后用焦虑度评分量表评价患者焦虑程度并记录。用咪达唑仑0.05mg/kg、普鲁泊福2mg/kg、芬太尼4μg/kg、罗库溴铵800μg/kg全麻诱导,用DATEX监护仪监测心电图、心率、血氧饱和度、无创血压、呼气末二氧化碳分压,并记录全麻诱导后及气管插管后即刻,1、2、5min的血压和心率。气管插管操作均由同一位具有熟练操作技能的麻醉医生完成。术中使用微量注射泵(浙江浙大医学仪器有限公司生产)输注普鲁泊福100~200μg/(kg·min)和瑞芬太尼0.1~0.2μg/(kg·min),并予阿曲库铵间断注射行全凭静脉麻醉,术中根据手术刺激大小调整普鲁泊福和瑞芬太尼的给药速度。术中使用BIS监测,保持BIS值在45~55,并维持心率和平均动脉压的变化不超过基础值的20%。术中避免使用激素及止吐药。手术结束后,静脉注射阿托品0.01mg/kg和新斯的明0.02mg/kg以拮抗神经肌肉阻滞,待有足够的自主通气后拔除气管导管。采用VAS在术后2、6、12、18及24h时间点评价患者静息状态下的疼痛程度并记录。采用Ramsay镇静评分法评价患者术后最初12h内的镇静情况。术后应患者主诉需求肌注哌替啶1~1.5mg/kg镇痛。记录术后最初24h内恶心、呕吐、眩晕、呼吸抑制等不良反应的发生情况。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 10.0软件包进行数据处理。

**[收稿日期]** 2008-12-11 **[接受日期]** 2009-03-24

**[基金项目]** 上海市科委基金(064119513). Supported by Foundation of Shanghai Science and Technology Committee(064119513).

**[作者简介]** 程远,副主任医师,现在杭州市第一人民医院麻醉科,杭州 310006. E-mail:chengyuan1975@hotmail.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-81873485, E-mail:yxhiong@sina.com

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较行  $t$  检验,计数资料行  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术前焦虑度评分及术后疼痛评分 实验组患者术前的

表 1 患者术前焦虑度评分及术后疼痛评分

( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

组别	焦虑度评分	术后疼痛评分				
		2 h	6 h	12 h	18 h	24 h
对照组	6.35±1.04	7.05±1.32	6.60±0.99	5.70±0.98	5.30±0.92	4.35±1.39
实验组	3.10±0.97**	5.40±1.14**	5.30±1.17**	5.35±0.88	4.75±0.97	4.15±0.75

\*\*  $P < 0.01$  与对照组比较

2.2 气管插管前后平均动脉压、心率变化 全麻诱导后,两组患者的平均动脉压及心率相似,在气管插管后的即刻和 1、2、5 min,实验组的平均动脉压与对照组比较差异有统计学意

焦虑度评分明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ); 术后 2 h 和 6 h, 实验组的疼痛 VAS 评分与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 至术后 12 h, 两组的疼痛 VAS 评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

义 ( $P < 0.01$ ), 在气管插管后的即刻、1 min, 实验组的心率与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 患者气管插管前后平均动脉压 (MAP) 和心率 (HR)

( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

组别	插管前		插管后即刻		插管后 1 min		插管后 2 min		插管后 5 min	
	MAP p/mmHg	HR f/min <sup>-1</sup>	MAP p/mmHg	HR f/min <sup>-1</sup>	MAP p/mmHg	HR f/min <sup>-1</sup>	MAP p/mmHg	HR f/min <sup>-1</sup>	MAP p/mmHg	HR f/min <sup>-1</sup>
对照组	72.45± 3.15	70.25± 8.54	96.65± 8.81	84.00± 6.37	94.50± 8.52	81.40± 6.05	92.40± 8.77	78.80± 6.93	87.65± 5.56	73.00± 6.51
实验组	73.10± 3.84	69.60± 7.65	84.30± 4.00**	77.65± 7.29**	82.20± 7.20**	75.35± 7.09**	78.90± 4.63**	74.15± 8.32	73.80± 6.71**	71.05± 8.29

1 mmHg=0.133 kPa. \*\*  $P < 0.01$  与对照组比较

2.3 术后不良反应 实验组恶心、呕吐的发生率明显低于对照组 (75% vs 40%,  $P < 0.05$ ); 所有患者均未出现呼吸抑制; 两组患者眩晕发生率 (实验组 5% vs 对照组 15%) 差异无统计学意义。实验组和对照组术后 2、6、12 h 的镇静评分分别为 2.4±0.89、2.15±0.37、2.05±0.22 和 2.3±0.59、2.10±0.31、2.05±0.22, 两组间差异无统计学意义。

## 3 讨论

加巴喷丁通过与脊髓背根神经节中的电压门控钙通道的  $\alpha_2\delta$  亚基结合及减少脊髓中谷氨酸的传递而产生抗痛觉过敏作用<sup>[5]</sup>, 减弱与神经损伤、炎症和术后疼痛相关的超敏反应。一项针对加巴喷丁在大鼠海马和新皮质作用的研究<sup>[6]</sup>表明, 加巴喷丁通过抑制电压门控钙离子通道而选择性地抑制钙离子的内流, 从而减少突触传递。鉴于这些特点, 加巴喷丁已被应用于神经病理性疼痛、糖尿病神经病变、带状疱疹后遗神经痛等疾病的治疗。

近期, Hayashida 等<sup>[7]</sup>发现, 在人类, 术前口服 1 200 mg 加巴喷丁可明显提高脑脊液中去甲肾上腺素浓度并减少吗啡的需要量。数据表明加巴喷丁活化了去甲肾上腺素能系统, 诱导脊髓去甲肾上腺素的释放, 加巴喷丁通过刺激脊髓  $\alpha_2$ -肾上腺素受体, 继而活化 G 蛋白偶联的钾离子通道, 降低

外科手术后的超敏反应。这一研究结果进一步完善了加巴喷丁的抗痛觉过敏作用机制。

在加巴喷丁围手术期用药的剂量上, 目前已进行的多项研究<sup>[8-9]</sup>表明: 在不同创伤大小的手术, 为达到增强术后镇痛效果, 加巴喷丁的最佳应用剂量均有不同, 高于最佳剂量后, 加巴喷丁的应用剂量与术后镇痛效果间没有明显的剂量-反应关系。本实验的加巴喷丁用量为 300 mg, 已起到了相应的作用, 加大剂量后是否可以产生更强的镇痛效果有待进一步的研究。单次口服加巴喷丁 300 mg 后, 在 2~3 h 内可达到最高血药浓度<sup>[10]</sup>, 故本实验在手术前 2 h 左右让受试对象服用加巴喷丁, 从而在手术开始时达到最高血药浓度。

Guignard 等<sup>[11]</sup>认为, 短效镇痛药瑞芬太尼可导致急性阿片耐受和术后阿片撤药后的痛觉过敏。本实验在术中使用了瑞芬太尼, 正如加巴喷丁预防手术诱导的痛觉过敏一样, 我们的实验结果是否来自于对瑞芬太尼撤药后痛觉过敏的抑制无法排除。但即便存在这一因素, 加巴喷丁仍然具有明确的作用, 因为在没有接受术中阿片类药物的患者中也观察到术后疼痛减弱和阿片类药物消耗量的减少<sup>[12]</sup>。

麻醉、气管插管、外科手术操作等对患者是一种刺激, 可能会引起潜在的有害反应, 如心率增快和平均动脉压增高。手术操作产生的交感刺激与围手术期的心肌缺血及术后心

肌梗死之间有明确的关联。Memis 等<sup>[13]</sup>发现,术前 1 h 给予 800 mg 的加巴喷丁,减弱了气管插管后最初 10 min 内平均动脉压和心率的增加。在本实验中,术前应用 300 mg 的加巴喷丁即缓解了喉镜操作和气管插管导致的血压和心率的升高。虽然加巴喷丁作用的分子靶位尚不明确,但其通过抑制肌细胞钙离子的内流,产生平滑肌的舒张,或许可以解释加巴喷丁在喉镜操作中所起到的松弛作用。

在本实验中,实验组与对照组相比,术后恶心呕吐的发生率有明显下降。加巴喷丁预防恶心呕吐的作用机制尚不清楚,一般倾向于认为,加巴喷丁组较低的术后恶心呕吐(PONV)发生率是由于减少了阿片类药物的用量而降低其相关的不良反应。一项只有 9 例患者的小型研究<sup>[14]</sup>认为,加巴喷丁可有效地减少化疗引起的恶心,可能是通过降低速激肽神经递质的活力而发挥作用。因此加巴喷丁有望与其他止吐药物联合应用而成为一种有效、安全的新方法,用于各种具有呕吐高风险的患者。

近年来,de-Paris 等<sup>[15]</sup>证明,加巴喷丁可缓解志愿者模拟演讲相关的焦虑,这种焦虑可能与术前的焦虑状态有相似之处。故我们将其应用于术前抗焦虑,本实验结果表明,加巴喷丁可明显改善患者术前焦虑。同其他标准的情绪稳定药物相比,使用加巴喷丁来缓解术前焦虑,可能与其镇静作用有关,其作用机制有待进一步研究。

总之,本研究表明,在腹腔镜胆囊切除术前口服 300 mg 加巴喷丁,可缓解患者的术前焦虑,降低喉镜操作和气管插管的反应,缓解术后疼痛和降低术后恶心呕吐的发生率,而且不会产生明显的不良反应。

#### [参考文献]

- [1] Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers[J]. *Anesth Analg*, 2000, 91: 185-191.
- [2] Chouinard G, Beauclair L, B langer M C. Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with comorbid anxiety-related disorders[J]. *Can J Psychiatry*, 1998, 43: 305.
- [3] Seib R K, Paul J E. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis[J]. *Can J Anaesth*, 2006, 53: 461-469.
- [4] Hurley R W, Cohen S P, Williams K A, Rowlingson A J, Wu C L. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2006, 31: 237-247.
- [5] Maneuf Y P, McKnight A T. Block by gabapentin of the facilitation of glutamate release from rat trigeminal nucleus following activation of protein kinase C or adenylyl cyclase[J]. *Br J Pharmacol*, 2001, 134: 237-240.
- [6] van Hooft J A, Dougherty J J, Endeman D, Nichols R A, Wadman W J. Gabapentin inhibits presynaptic  $Ca^{2+}$  influx and synaptic transmission in rat hippocampus and neocortex[J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 449: 221-228.
- [7] Hayashida K, DeGoes S, Curry R, Eisenach J C. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106: 557-562.
- [8] Van Elstraete A C, Tirault M, Lebrun T, Sandefo I, Bernard J C, Polin B, et al. The median effective dose of preemptive gabapentin on postoperative morphine consumption after posterior lumbar spinal fusion[J]. *Anesth Analg*, 2008, 106: 305-308.
- [9] Takmaz S A, Kaymak C, Pehlivan B S, Dikmen B. [Effect of preoperative 900 and 1 200 mg single oral dose of gabapentin on postoperative pain relief and tramadol consumption in open cholecystectomy surgery][J]. *Agri*, 2007, 19: 32-38.
- [10] 陈秉学. 加巴喷丁治疗神经病理性疼痛的理论与临床应用[J]. *中国处方药*, 2005(7): 20-22.
- [11] Guignard B, Bossard A E, Coste C, Sessler D I, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement[J]. *Anesthesiology*, 2000, 93: 409-417.
- [12] Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer[J]. *Anesth Analg*, 2002, 95: 985-991.
- [13] Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Seker S, Türe M. Gabapentin reduces cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23: 686-690.
- [14] Guttuso T Jr, Roscoe J, Griggs J. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer[J]. *Lancet*, 2003, 361: 1703-1705.
- [15] de-Paris F, Sant'Anna M K, Vianna M R, Barichello T, Busnelo J V, Kapczinski F, et al. Effects of gabapentin on anxiety induced by simulated public speaking[J]. *J Psychopharmacol*, 2003, 17: 184-188.

[本文编辑] 商素芳, 邓晓群