

不同剂量艾司氯胺酮在 CT 引导下经皮肝脏肿瘤消融术患者中的作用：一项随机、对照、双盲试验

研究单位：中山大学肿瘤防治中心

负责人：黄婉

参加人员：顾仰葵 黄静秀 蒋愈 苏燕冰 张建兴  
齐翰

## 目录

一、 研究题目.....	3
二、 研究背景.....	3
三、 研究目的.....	5
四、 研究设计.....	5
1. 分组.....	5
2. 样本量.....	5
3. 随机化方法.....	5
4. 盲法实现.....	5
五、 病例选择.....	5
1. 目标人群.....	5
2. 纳入标准.....	5
3. 排除标准.....	6
4. 剔除标准.....	6
六、 麻醉方案.....	6
1. 麻醉实施.....	6
2. 术中管理.....	7
七、 观察指标.....	7
1. 主要观察指标.....	7
2. 次要观察指标.....	7
1) 生命体征.....	7
2) 镇静程度.....	7
3) 疼痛强度.....	8
4) 炎症相关检测.....	8
3. 不良事件.....	8
八、 数据管理及统计分析.....	8
九、 参考文献.....	9

## 一、研究题目

不同剂量艾司氯胺酮在 CT 引导下经皮肝脏肿瘤消融术患者中的作用：  
一项随机、对照、双盲试验

## 二、研究背景

肝脏肿瘤包括原发性肝癌及转移瘤，手术切除是目前公认的治疗方法，但能否手术受病灶位置、数目、肝功能及合并肝脏疾病的影响<sup>1</sup>。我国约 90% 肝脏肿瘤患者存在肝硬化、HBV 感染背景，且部分患者存在肝功能失代偿、多发病灶情况，加之早期肝脏肿瘤无典型症状，大多患者就诊时处于中晚期<sup>1</sup>，无法施行手术，预后不良。近年来随着医疗技术和器械的不断发展，对于不能手术治疗的肝脏肿瘤患者，微波和射频消融等微创技术成为主要治疗方法<sup>2</sup>。经皮射频消融（RFA）与微波消融（MWA）技术均属于热凝治疗法，具有可重复性、微创性、易操作等优点，逐渐受到临床医师和患者认可<sup>1</sup>。在实时超声或计算机断层扫描（CT）引导下经皮射频消融与微波消融是常用的肝脏肿瘤姑息治疗方法。射频消融通过高频交变电流，使电极附近组织中离子处于高速振动受热状态，并对远处组织产生传导加热作用，利用热效应高温将癌细胞杀死；微波消融通过快速变化电磁场，使物质中极性分子产生剧烈振动，并在摩擦作用下生热，利用高温将癌细胞杀死<sup>1</sup>。

经皮肝脏肿瘤消融术属于微创手术，由于术中需要使用 CT 定位，大多数手术在中心手术室外的介入手术室内进行，麻醉相关设备相对简陋。手术操作没有肌松要求，但是对镇痛要求较高，因为消融过程可能引起爆发性疼痛，部分患者在手术过程中抱怨无法忍受的疼痛，并且可能暂时终止治疗；另外部分手术过程需要患者配合呼吸，因此该手术要求保留患者自主呼吸并适当的镇静。综上所述，在经皮肝脏肿瘤消融术的麻醉管理中，镇痛镇静的要求越来越高<sup>3</sup>。镇痛的目的是减轻疼痛，尤其是要减轻在手术过程中的爆发痛，达到合适的镇痛评分；镇静的目的是减少恐惧、焦虑，提高患者和术者的满意度。CT 扫描过程中为保护医务人员的安全，需要暂避至操作室，所以更应该重视手术麻醉过程中的患者安全问题。

经皮肝脏肿瘤消融术可采用局部麻醉、硬膜外麻醉<sup>4,5</sup>、全身麻醉<sup>4-6</sup>、静脉镇静<sup>7</sup>等多种麻醉方法，各种麻醉方法各有优缺点。根据手术的疼痛特点

和麻醉管理特点，目前我院多采用静脉麻醉的方法如瑞芬太尼复合镇静药物（咪达唑仑、右美托咪定等）进行<sup>7</sup>。瑞芬太尼为 $\mu$ 型阿片受体激动剂，镇痛作用强，起效快，半衰期短<sup>8,9</sup>，但消融过程中患者对疼痛耐受的个体差异大。由于消融时温度上升极快，患者受刺激产生爆发痛时间相当短，爆发痛发生后加大瑞芬太尼的用量到控制疼痛仍然需要一定的时间，且短时间内大量使用瑞芬太尼也容易发生呼吸抑制，所以我们需要复合一种不抑制呼吸的中长效镇痛药物，从而达到降低爆发痛发生和减少爆发痛疼痛评分的目的。另外瑞芬太尼停药有可能诱发突发性疼痛，可能与其痛觉过敏中枢敏化有关。瑞芬太尼痛觉过敏的发生机制尚不明确，目前认为与 NMDA 受体激活密切相关<sup>10</sup>。瑞芬太尼除可引起呼吸抑制之外，还可能引起骨骼肌(如胸壁肌)强直、恶心呕吐、低血压和心动过缓等，在一定剂量范围内，随剂量增加而作用加强。因此，寻找一种可在减轻术中疼痛的同时避免术中呼吸抑制及术后痛觉过敏发生的药物是很有必要的。

氯胺酮是一种速效的非巴比妥类麻醉剂，小剂量可产生镇静镇痛作用，大剂量则产生麻醉作用，可扩张支气管，呼吸系统抑制轻微，对循环系统有轻度兴奋作用，且可通过多种途径给药，起效迅速。亚麻醉剂量（不超过 0.35mg/kg 或 1mg/kg/h）氯胺酮的使用可减少 20%阿片类药物的用量。而艾司氯胺酮是氯胺酮中效价更高的右旋结构，主要作用于 NMDA 受体，集镇静、镇痛、麻醉作用于一体，镇痛作用在亚麻醉剂量已经出现，且比麻醉时间更长，可应用于氯胺酮的应用领域，特别适用于疼痛度高的术式，如开胸、腹部、骨科手术，以减少阿片类药物用量。此外，艾司氯胺酮作为高效能的 NMDA 受体拮抗剂，可逆转瑞芬太尼介导的痛觉过敏，提高围术期镇痛质量。理论上，艾司氯胺酮正好符合经皮肝脏肿瘤消融手术的镇痛镇静需求。而我们在预实验中也发现，0.2mg/Kg 艾司氯胺酮静脉注射复合瑞芬太尼和右美托咪定在消融术中镇痛效果确切，副作用少，患者及术者满意度高，并可明显减少瑞芬太尼的用量，但是仍有部分病人会出现精神症状。因此，设计本实验进一步研究不同剂量艾司氯胺酮在经皮肝脏肿瘤消融术中的作用。

此外，手术应激和疼痛可引起患者体内炎症反应和内分泌系统的激活，良好的麻醉可以减轻炎症应激反应，对患者的预后有一定的帮助。艾司氯胺

酮具有明显的抗炎作用，能有效降低 C 反应蛋白水平。复合艾司氯胺酮后患者术中疼痛评分降低是否可以降低炎症应激反应需要进一步的研究。

### 三、 研究目的

研究不同剂量艾司氯胺酮在 CT 引导下经皮肝脏肿瘤消融术患者中的作用。

### 四、 研究设计

一项随机、对照、双盲试验

#### 1. 分组

根据艾司氯胺酮剂量的不同，随机分为 3 组：A 组艾司氯胺酮剂量 0mg/kg（生理盐水空白对照），B 组艾司氯胺酮剂量 0.1mg/kg，C 组艾司氯胺酮剂量 0.2mg/kg。

#### 2. 样本量

预实验数据：艾司氯胺酮 0.0mg/kg 组(空白对照组)瑞芬太尼用量均数为 109ug，艾司氯胺酮 0.2mg/kg 组均数为 82.85ug，标准差 38.15ug(基于方差齐性，取两组方差相等)，取单侧  $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.2$ ，根据公式计算每组所需样本量  $n = 2 \left[ (t_{\alpha/2} + t_{\beta/2}) S / \delta \right]^2$ ，校正后  $n = 35$ ，考虑 10% 样本缺失率，最终取  $n = 40$ ，总例数  $N = 120$ 。

#### 3. 随机化方法

受试者符合筛选条件后，利用 SPSS 软件生成随机数字，分成 3 组。

#### 4. 盲法实现

由第三人根据随机分组结果配置药物，A 组艾司氯胺酮药物浓度 0mg/mL，B 组艾司氯胺酮药物浓度 1mg/mL，C 组艾司氯胺酮药物浓度 2mg/mL。实验者给予每个病人用量为 0.1ml/kg。

### 五、 病例选择

符合入选标准，并符合伦理学要求的研究对象将被随机化分组接受研究。

#### 1. 目标人群

符合入选标准的择期手术患者，将被随机化分组接受研究。

#### 2. 纳入标准

- 1) 接受 CT 引导下经皮肝脏肿瘤消融术的患者
- 2) 年龄：30-65 岁

- 3) ASA I ~ II 级
- 4) 肿瘤数目 ≤ 3 个
- 5) 手术时间 < 3 小时
- 6) Child-Pugh 评分为 A 级
- 7) 肝、肾功能正常
- 8) 自愿受试，签署知情同意书者
- 9) 最近一个月内未参加过其他临床药物试验

### 3. 排除标准

- 1) 精神疾病
- 2) 曾接受过 3 次或以上的消融治疗
- 3) 嗜酒
- 4) 高血压患者
- 5) 青光眼患者
- 6) 颅内肿瘤患者
- 7) 脑血管疾病患者
- 8) 对研究药物成分过敏
- 9) 长期使用镇静剂和止痛药
- 10) 近 2 周有急性上呼吸道感染史

### 4. 剔除标准

- 1) 更改术式
- 2) 失访
- 3) 24 小时内二次手术
- 4) 观察期间大出血
- 5) 出现严重不良事件

## 六、 麻醉方案

### 1. 麻醉实施

麻醉监测包括心电图、心率、血氧饱和度、呼吸频率和无创血压。三组均在患者入室后予右美托咪定 0.5ug/Kg（10min 内缓慢滴注完毕）。A 组艾司氯胺酮药物浓度 0mg/mL，B 组艾司氯胺酮药物浓度 1mg/mL，C 组艾司氯胺酮药物

浓度 2mg/mL，消毒时每组病人予相应药物 0.1ml/kg。每组瑞芬太尼均使用 TCI 模式，局麻时开始给药，初始靶血药浓度为 1ng/mL，根据患者反应上下调整幅度为 0.3ng/mL，维持患者 VAS 评分小于等于 3 分。标准麻醉还包括穿刺点 1% 利多卡因局部浸润麻醉，帕洛诺司琼 0.225mg 静注减少恶心、呕吐等胃肠道反应的发生，凯纷 50mg 静注联合用药增强镇痛效果。术后在患者 VAS 评分  $\geq$  4 分时，予曲马多 100mg 肌注，作为解救性镇痛药使用并记录。

## 2. 术中管理

术中维持心率 40-100 次/分。术中低血压定义为无创收缩压下降幅度超过基础值的 20%或低于 80mmHg；术中高血压定义为血压升高幅度若超过基础值的 20%或达到 140/90mmHg 以上。若术中出现低血压或高血压，结合患者 VAS 疼痛评分，调整瑞芬太尼 TCI 血药浓度或使用血管活性药物并记录。

术中予鼻导管吸氧，维持血氧饱和度 95%以上，呼吸频率 12-24 次/分。若出现呼吸抑制，立即予面罩吸氧或正压通气，并提高吸入氧浓度，结合患者 VAS 疼痛评分减少瑞芬太尼剂量，仍无改善者需停用瑞芬太尼，必要时予纳美芬拮抗瑞芬太尼的呼吸抑制并记录（用法：初始剂量 0.25ug/kg iv，2-5 分钟后可增加剂量 0.25ug/kg，达到预期拮抗作用后立即停药，避免过度逆转）。

若患者术中诉恶心、呕吐，予头歪向一侧，准备吸引装置，防止误吸。呕吐严重者可追加一次止吐药并记录。

## 七、观察指标

### 1. 主要观察指标

术中 VAS 疼痛评分、瑞芬太尼总用量（ug）

### 2. 次要观察指标

#### 1) 生命体征

心率（HR）、无创血压（BP）、呼吸频率（RR）、血氧饱和度（SpO<sub>2</sub>），记录时间点为：麻醉前（T0）、手术开始（T1）、穿刺置针期间（T2）、消融开始（T3）、消融开始 5 分钟（T4）、消融结束（T5）、术后 1 小时（T6）、术后 6 小时（T7）、术后 24 小时（T8）。

#### 2) 镇静程度

采用 Ramsay 镇静评分，记录时间点为：麻醉前（T0）、手术开始（T1）、穿刺置针期间（T2）、消融开始（T3）、消融开始 5 分钟（T4）、消融结束（T5）、术后 1 小时（T6）、术后 6 小时（T7）、术后 24 小时（T8）。

### 3) 疼痛强度

疼痛评估使用视觉模拟量表（VAS）0-10，其中 0 表示无疼痛，10 表示可想象的最严重疼痛。VAS 疼痛评分记录时间点为：麻醉前（T0）、手术开始（T1）、穿刺置针期间（T2）、消融开始（T3）、消融开始 5 分钟（T4）、消融结束（T5）、术后 1 小时（T6）、术后 6 小时（T7）、术后 24 小时（T8）。同时记录术中瑞芬太尼最大靶浓度及时间点，术后第一次镇痛药物的使用时间和 24 小时内的镇痛药物总剂量。

### 4) 炎症相关检测

在术前（T0），手术开始后 6 小时（T1）以及术后 24 小时（T2）抽血检测血糖、TNF $\alpha$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、 $\gamma$  干扰素、乳酸、转氨酶、肌酸激酶。

## 3. 不良事件

严重不良事件是指临床试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。本试验可能出现以下严重不良事件：

- 1) 呼吸停止需要气管插管
- 2) 呕吐误吸
- 3) 严重心血管事件：包括心肌梗死，脑梗死，肺梗死，脑出血，严重心律失常，心跳骤停等
- 4) 严重意识障碍不能配合手术

若出现以上不良事件，需要立即停止手术进行抢救，剔出本试验，填写不良事件记录表并上报。

## 八、数据管理及统计分析

病例报告表的数据采用双人双份录入。计量资料用均数和标准差描述，计数资料用例数和百分数描述。应用 SPSS 统计软件分别对意向性治疗集和



符合方案集进行统计分析。首先对两组入选病例的人口统计学特征进行基线分析，考察两组的均衡性和可比性。然后再对两组的相关指标进行比较。对两组间年龄、无创血压、心率、呼吸频率、疼痛评分、镇静评分等定量资料的比较用成组设计的两样本比较的  $t$  检验；性别等两分类指标的比较用  $\chi^2$  检验或确切概率法。疼痛缓解率、临床疗效等采用成组设计两样本比较的秩和检验。所有统计检验均采用双侧检验， $p$  值小于或等于 0.05 被认为所检验的差别有统计学意义。

## 九、参考文献

1. 冯鹏 . 超声引导经皮射频消融与微波消融治疗肝脏肿瘤对比分析[J] . 医学理论与实践, 2017, 30(08):1158-1159.
2. 洪德飞, 范小明, 罗祖炎, 等. 经皮微波或射频消融肝实质分隔联合门静脉栓塞计划性肝切除术治疗余肝体积不足肝癌及胆管癌 3 例报告[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(1): 96 - 101.
3. Sabo B, Dodd GD, Halff GA, Naples JJ, Jjjaj N. Anesthetic considerations in patients undergoing percutaneous radiofrequency interstitial tissue ablation. *Aana J.* 1999;67(5):467 - 468.
4. .Lai R, Peng Z, Chen D, et al. The effects of anesthetic technique on cancer recurrence in percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma. *Anesth Analg.* 2012;114(2):290 - 296.
5. Kuo YH, Chung KC, Hung CH, Lu SN, Wang JH. The impact of general anesthesia on radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014;30(11):559 - 565.
6. Bentley JN, Viswanathan A, Rosenberg WS, Patil PG. Treatment of medically refractory cancer pain with a combination of intrathecal neuromodulation and neurosurgical ablation: case series and literature review. *Pain Med.* 2014;15(9):1488 - 1495.

7. Amornyotin S, Jirachaipitak S, Wangnatip S. Anesthetic management for radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma in a developing country. *J Anesth Crit Care Open Access*. 2015;3(1):00086.
8. Joung KW, Choi SS, Jang DM, et al. Comparative effects of dexmedetomidine and propofol on US-guided radiofrequency ablation of hepatic neoplasm under monitored anesthesia care: a randomized controlled study. *Medicine*. 2015;94(32):e1349.
9. Park NS, Bae JI, Park AW, Won JH, Lee HS. Safety and effectiveness of analgesia with remifentanyl for percutaneous transhepatic biliary drainage. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(5):1430 - 1433.
10. Andrei B Petrenko , Tomohiro Yamakura, Hiroshi Baba, Koki Shimoji. The Role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. *Anesth Analg*. 2003 Oct;97(4):1108-16.

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-2756>