

研究方案

课题名称 利多卡因静脉输注对乳腺癌手术患者术后疼痛相关结局的影响：一项单中心，双盲，随机对照临床试验

1. 本研究课题的科学依据和意义(国内外研究概况, 水平和发展趋势, 立题依据有何特色和创新之处)

目前, 癌症已成为世界范围内严重的公共健康挑战, 而乳腺癌是女性最常见的癌症, 影响妇女的日常生活并成为一种常见的死因, 发病率呈现逐年上升且年轻化的趋势。近年来, 乳腺癌已成为危害世界女性最常见的恶性肿瘤, 并且发病率呈现逐年递增的趋势。根据世界卫生组织国际癌症研究中心发布的 GLOBOCAN 2020 显示, 女性乳腺癌是全球新发病例数最高的癌症^[1]。关于乳腺癌治疗方法的研究报道已有很多, 但涉及乳腺癌切除术后慢性疼痛发生率的研究却不多见。手术是乳腺癌的重要治疗方法。然而, 即使是微创手术, 如肿块切除术或淋巴结活检, 也可能产生慢性疼痛^[2]。大约 25%-60% 的女性在乳腺癌手术后出现慢性持续性疼痛, 这严重影响了她们的生活质量、情绪和心理状态^[3]。慢性疼痛的发生受许多因素的影响, 包括心理社会问题、乳腺癌的类型、围手术期化疗或放疗、术前疼痛的存在、围手术期的药物管理(尤其是针对疼痛的用药)以及肿瘤的复发^[2]。

关于乳腺手术术后慢性疼痛(CPBS)一直没有明确的定义, 直至 2019 年, 国际疼痛研究协会(IASP)将 CPBS 明确定义为“乳房区域(前外侧胸壁, 在某些情况下, 同侧腋窝区域)手术后出现或加重的疼痛, 并在手术后 3 个月仍持续存在”。术后慢性疼痛的发生机制至今尚未完全明确。目前关于手术后慢性疼痛的几种病理生理学理论, 包括创伤性神经损伤、炎症、外周和中枢敏感受体。2013 年发表的一篇 Cochrane 系统回顾和荟萃分析显示^[4], 除了区域麻醉技术外, 仅有静脉注射氯胺酮这一种全身应用的药物在 6 个月时降低 CPSP 发生率, 该项 meta 分析未纳入利多卡因相关研究。利多卡因与氯胺酮类似, 同样可以逆转拮抗人 NMDA 受体在体外模型中表达, 在临床应用中的血浆浓度范围内, 利多卡因对 NMDA 受体的拮抗作用是非常显著的^[5]。而脊髓背角中的 NMDA 受体在神经炎症和痛觉过敏中起着关键作用, 另外利多卡因在体外和体内模型中均显示出强大的抗炎作用。痛觉过敏及神经炎症正是慢性疼痛发生的关键机制。目前一些小型研究的证据也报道了利多卡因静脉输注可以有效减少 CPSP 的发生率。从那时起, 越来越多地研究人员在手术患者中探索酰胺类局部麻醉药的这一作用, 因为它可以调节与慢性疼痛发展相关的许多病理生理过程。本研究的目的是探索围术期静脉输注利多卡因能否改善乳腺癌患者术后慢性疼痛等相关结局。

本试验通过将静脉注射利多卡因与安慰剂对照进行比较, 探讨其能否为乳腺癌手术患者提供更好的预后效果。

2. 主要参考文献目录(列出主要的 5 篇)

[1]Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.

[2]Tait RC, Zoberi K, Ferguson M, et al. Persistent Post-Mastectomy Pain: Risk Factors and Current Approaches to Treatment. *J Pain.* 2018;19(12):1367-1383.

[3]Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Chronic pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence, predictors, and effects on quality of life. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(1):157-169.

[4]Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7):CD008307. Published 2013 Jul 24.

Licina A, Silvers A. Perioperative intravenous lignocaine infusion for postoperative pain control in patients undergoing surgery of the spine: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.*

2020;10(10):e036908. Published 2020 Oct 13.

3. 研究内容和预期结果(说明课题的具体研究内容、重点解决的科学技术问题、预期成果提供形式)

探讨围手术期静脉注射利多卡因对乳腺癌患者术中麻醉药物的应用,术后并发症发生率以及术后慢性疼痛的影响,为临床实践提供指导意义。

通过这项研究,拟发表论文 1~2 篇,为临床应用提供参考。

4. 拟采取的研究方法和实施方案(包括科研方法、步骤、主要技术指标、资料的统计学处理和可能遇到的问题及解决办法)

4.1 科研方法及步骤

(1) 研究类型:本试验为前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验

(2) 研究对象:

纳入标准:

①年龄 18-85 岁;

②女性患者;

③拟行择期单侧乳腺癌根治术;

④手术期间或术后冰冻病理切片确诊为原发性浸润性乳腺癌(TNM 分期: T_{1-3} 、 N_{0-2} 、 M_0);

⑤同意参与本研究并签署知情同意书。

排除标准:

①对利多卡因等局麻药过敏者;

②化疗或放疗史及二次手术患者(复发或重建);

③转移性乳腺癌、炎性乳癌;

④BMI > 30 kg/m²;

⑤内分泌系统疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷病、其他活动性癌症及近期(<1 个月)感染史,或 ASA IV-V、白血病等或长期服用免疫抑制剂患者;

⑥出于任何原因不能配合研究者:听力或视力障碍、语言理解障碍、精神疾病等;

⑦怀孕或正在哺乳;

⑧合并中枢神经病变、肝肾功能障碍和低血压(收缩压 ≤ 90 mmHg)。

⑨已参与其他研究者。

剔除标准:

①围术期输注血制品者;

②术中使用局部麻醉(硬膜外麻醉、神经阻滞、局部切口浸润)或术中使用化疗药物患者;

- ③主动退出试验者；
- ④紧急揭盲病例；
- ⑤不服从试验的安排或约定者。

试验终止：

- ①盲底泄密；
- ②伦理委员会终止或暂停试验；
- ③应急信件拆阅率超过 20%；
- ④中期发现干预组并发症或不良事件发生率明显高于对照组。

(3) 随机化和盲法

本课题为双盲试验，患者及家属、麻醉医师、手术医生、研究记录者和评估者对分组及所发药物成分均不知情。由一名麻醉医师对病人的术前状态进行评估，确定病人是否符合本研究纳入标准，同时向病人介绍将采用 VAS 评估疼痛强度。采用简单随机法进行受试者的随机分组，利用电脑随机系统产生的随机数对受试对象进行随机分组。两组病人静脉输注药物的配置均由一名不参与本研究的麻醉护士独立完成。装有该制剂的注射器被贴上病人姓名、制备日期及给药途径的标签，设盲人员基于制剂的外形无法判断该制剂为对照组或者试验组制剂。在药物编盲的同时制备应急信件，每一个编盲号设置一个不透光应急信封，内容为病例用药编号、药名，以便出现紧急情况时对个别病例进行揭盲抢救。揭盲后，相应病例作为脱落病例处理。应急信件和已经编盲药物一起发给研究人员。

由专门负责统筹和监督整个研究工作的监视者监督盲法执行，保证受试对象的安全，保证结果的可靠性，负责分发应急信件、保管盲底、试验终末揭盲等。病人术后随访及数据收集由本研究的一名麻醉医师完成。

L 组：麻醉诱导前 10min 使用 2%利多卡因 1.5mg/kg 负荷量静脉泵注，随后采用面罩通气给

氧去氮进行麻醉诱导, 麻醉诱导结束后使用微量泵以 2.0mg/kg/h 的泵速继续输注此药物直至手术结束。

S 组: 等容量的生理盐水给予负荷量与泵注。

(4) 实验流程

所有患者术前常规禁食禁饮, 数据采集者术前 1 天访视病人, 向患者解释 VAS 的含义及使用方法, 取得患者及家属知情同意。入室后所有患者监测无创血压 (NIBP)、心电图 (ECG)、脉搏血氧饱和度 (SpO_2)。开放上肢静脉通道, 静脉输注复方电解质 8ml/kg。

采用脑状态指数监护仪监测脑电双频谱指数 (bispectral index, BIS)。全身麻醉诱导采用静脉注射咪达唑仑 0.05mg/kg、舒芬太尼 0.05ug/kg、罗库溴铵 0.9mg/kg, 依托咪酯 0.4mg/kg, 待患者颈部肌肉松弛且 BIS 值下降到 4~6 插入喉罩。呼吸参数设置: 调节新鲜气体总流量为 2L/min (FiO_2 0.5)、潮气量 6~8ml/kg、呼吸频率 12~14 次/min。术中根据情况调整呼吸参数, 维持 $P_{ET}CO_2$ 在 35~45mmHg (1mmHg=0.133kPa)。所有患者在切皮前均静脉注射托烷司琼 4mg, 用于预防术后恶心、呕吐。全身麻醉维持, 使用丙泊酚 (4~6mg/(kg·h)) 和瑞芬太尼, 维持 BIS 值在 40~60 之间, 根据需要调整瑞芬太尼的输注量, 使平均动脉压(MAP)维持在基线值的±20%以内。低血压被定义为比基线 MAP 超过或降低 20%或持续 30s 以上 $MAP < 65$ mmHg, 当出现低血压时, 给予去氧肾上腺素 20 μ g。术中维持心率 (HR) 60~100 次/min, 当出现心动过缓 (HR < 50 次/min) 时, 给予阿托品 0.5mg。术中采用加温毯维持患者体温在 36~37 $^{\circ}$ C。缝皮时停用麻醉药, 静脉注射新斯的明 0.04mg/kg 和阿托品 0.02mg/kg、氟马西尼 0.5mg, 并将患者送至麻醉恢复室 (PACU)。待患者清醒、自主呼吸恢复、咽喉反射和咳嗽反射恢复、潮气量和分钟通气量恢复正常, 拔除喉罩, 予以面罩吸氧 3L/min, 在 PACU 观察约 1h 后送回病房。术后所有患者均予标准术后镇痛方案。在麻醉恢复室, 如果 VAS 评分超过 6 分, 给予地佐辛 5mg, 如果是 4~6 分, 静脉注射氟比洛芬酯 50mg; 在病房, 如果 VAS 评分大于 6 分, 根据我院外科标准镇痛控制方案静脉注射地佐辛 5mg, 如果 VAS 评分是 4~6 分, 静脉注射氟比洛芬酯 50mg。术后发生 III 级及以上 (恶心、呕吐程度评估标准: I 级为“无”; II 级为“轻微恶心, 但无呕吐”; III 级为“恶心、呕吐明显”; IV 级为“严重呕吐”。) 恶心、呕吐的患者静脉注射托烷司琼 2mg。

4.2 数据采集

术前访视数据: 年龄、身高、体重、并发症、是否已婚、手术史、吸烟饮酒史、文化程度、生育期、慢性疼痛、病理性疼痛;

术中记录数据: 记录手术时长、麻醉时长、拔管时间; 术中芬太尼、丙泊酚、瑞芬太尼用量; 术中补液量; 术中血压、心率情况, 低血压次数及升压药使用情况; 平均 BIS 值、体温; 术中 β 受体阻滞剂、COX 抑制剂使用情况;

术后记录数据: 记录拔管后 30min (t_1)、1h (t_2)、4h (t_3)、6h (t_4)、12h (t_5)、24h (t_6) 安静和咳嗽时的 VAS 评分; 记录术后病理结果及肿瘤分期; 记录 PACU 和病房氟比洛芬酯、地佐辛的补救镇痛剂量; 记录术后血压、心率最高值与最低值, 低血压次数及升压药使用情况; 记录术后恶心、呕吐的严重程度; 术后 β 受体阻滞剂、COX 抑制剂使用情况; 记录术后各种接受托烷司琼治疗的人数等。

术后一月、三月及六月数据: 通过面对面或电话访谈进行长期随访, 记录出院后后续治疗方式及次数 (化疗、放疗、激素治疗; CPSP 被定义为手术后持续至少三个月的疼痛, 手术前不存在或具有不同特征的疼痛, 并排除了其他可能的疼痛原因 (如癌症复发、感染)。使用 DN-4 量表、

BPI 表和 SF-MPQ 问卷进行评估患者术后慢性疼痛情况，包括疼痛程度、疼痛部位、疼痛性质以及疼痛对于生活的影响程度等。

4.3 结局指标：

- ①主要结局指标： a. 围术期外周血 NK 细胞水平变化情况
- ②次要结局指标： a. 围术期外周血 T 淋巴细胞亚群水平变化情况
 - b. 术后 24h QoR-15 评分
 - c. t_1 、 t_2 、 t_3 、 t_4 、 t_5 、 t_6 安静和咳嗽时的 VAS 评分
 - d. 术中丙泊酚，瑞芬太尼用量
 - e. 术后镇痛药追加次数及并发症（术后恶心呕吐、头晕、胸闷）的发生率
 - f. 患者慢性疼痛发生情况
- ③安全性指标： a. 术中心律失常发生情况
 - b. 利多卡因中毒情况

4.4 统计分析：

数据处理

样本量计算：以前的研究报告了 CPSP 的发病率从 25%到 60%。我们推测利多卡因干预可使乳腺癌术后 3 个月 CPSP 的发生率从 50%降至 20%。显著性和把握度分别设置为 0.05(双侧)和 80%时，检测差异所需的样本量为 72 名患者。考虑到 20%脱落率，我们计划招募 90 名患者。样本量计算使用 PASS 15.0 软件(Stata Corp.LP, College Station, TX, USA)进行。

结果分析：主要结果，即术后 3 个月 CPSP 的发生率，用卡方检验进行比较，各组之间的差异表示为相对风险(RRs; 95%CI)。丢失的数据未被替换。已知乳腺癌患者 CPSP 的发生可由多种因素引起的，其结果(CPSP 是否发生)是明确的，因此用 Logistic 回归模型探索性评估预定义因素对结局的影响。这些因素包括年龄、BMI、教育程度、STRAW+10 分期、术前疼痛史、手术方式、淋巴结处理方式以及术后是否放化疗等。

对于其他结果，使用 Kolmogorov-Smirnov 检验判断连续型数据是否服从正态分布，使用 Levene 检验来评估方差齐性，正态分布计量资料以均数±标准差(mean±SD)表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；非正态分布计量资料以中位数(M)四分位数间距(IQR)表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料以例数、百分比(%)表示。计数资料组间比较采用 X² 检验或者 Fisher 确切概率检验。用 Hodges-Lehmann 计算中位数之间的差异(95%CI)。重复测量数据采用广义估计方程进行分析。丢失的数据未被替换。采用双侧检验，当 P<0.05 时认为差异有统计学意义。对于预定义因素对主要结局的影响，P 值<0.10 被认为具有统计学意义。使用 SPSS 25.0(IBM Corp. Armonk, NY, USA)进行统计分析。

4.5 问题及解决办法

静脉注射利多卡因可能会引起局部麻醉药中毒，中毒患者一般会出现烦躁不安、情绪激动，可给予镇静药物如地西洋、咪达唑仑；发生谵妄、惊厥者可静脉注射硫喷妥钠；对于抽搐患者也可以给予小剂量的肌肉松弛剂，不过必须时刻监测其呼吸情况，以防止呼吸肌麻痹、呼吸骤停。必须保证其呼吸道通畅，如果情况危急应立即行气管插管。对于血压下降的患者应注射血管收缩药，比如去氧肾上腺素、麻黄碱、多巴胺等使血压上升至正常水平；心率缓慢者给予阿托品或肾上腺素；如果出现心脏骤停，应立即进行心肺复苏。

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-3522>