

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.028

◇临床医学◇

睡眠质量对全膝关节置换术后早期康复的影响： 一项前瞻、双盲、随机对照临床研究

方英磊,陆鸣,尹宗生

作者单位:安徽医科大学第一附属医院关节外科,安徽 合肥 230032

通信作者:尹宗生,男,教授,主任医师,博士生导师,研究方向为人工关节置换术的基础与临床,E-mail:yinzongsheng@sina.com

摘要:目的 探讨睡眠质量对全膝关节置换术(TKA)后早期康复的影响。方法 选择安徽医科大学第一附属医院2017年3—9月符合纳入标准的行初次单侧TKA术的72例病人,对其进行前瞻性、随机化研究,按1:2比例、随机数字表法分为试验组(24例)和对照组(48例),术后通过口服唑吡坦提高睡眠质量的24例为试验组,术后口服等剂量维生素B6(安慰剂)的48例为对照组,分别记录两组术后24 h及72 h静息状态时疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS),术后3 d的总蛋白、白蛋白、血红蛋白值,术后住院天数,屈膝90°所需天数,术后3 d的SCL-90量表评分。结果 两组病人术前基线资料如年龄、性别、体质指数、术前膝关节HSS评分等均差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。试验组术后24 h静息状态VAS评分 $[(3.50 \pm 0.59)$ 分比 (4.06 ± 0.70) 分]及72 h静息状态VAS评分 $[(2.00 \pm 0.42)$ 分比 (2.42 ± 0.54) 分]、术后住院天数 $[(6.25 \pm 1.15)$ d比 (7.15 ± 1.83) d]、屈膝90°所需天数 $[(2.83 \pm 0.70)$ d比 (3.52 ± 1.01) d]、术后3 d焦虑得分 $[(11.79 \pm 1.32)$ 分比 (13.04 ± 1.75) 分]及抑郁得分 $[(13.96 \pm 0.96)$ 分比 (16.58 ± 2.13) 分]均明显低于对照组($P<0.05$),试验组术后3 d的总蛋白 $[(63.28 \pm 4.51)$ g/L比 (55.19 ± 4.65) g/L]、白蛋白 $[(37.79 \pm 2.57)$ g/L比 (33.66 ± 2.94) g/L]及血红蛋白值 $[(107 \pm 13.98)$ g/L比 (95.83 ± 14.06) g/L]均明显高于对照组($P<0.05$)。结论 提高TKA术后睡眠质量,能加速病人康复。

关键词:睡眠; 关节成形术,置换,膝; 随机对照试验; 治疗结果; 维生素B6; 唑吡坦

The effect of sleep quality on early recovery after total knee arthroplasty: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical study

FANG Yinglei, LU Ming, YIN Zongsheng

Author Affiliation: Department of Joint Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University,
Hefei, Anhui 230032, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of sleep quality on early recovery after total knee arthroplasty (TKA). **Methods** From March 2017 to September 2017 in The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, a total of 72 patients undergoing primary unilateral TKA who met the inclusion criteria were enrolled in the study. According to the 1:2 ratio and random number table method, all included patients were randomly assigned into treatment group (TG, 24 cases) taking oral administration of Zolpidem and control group (CG, 48 cases) accepting oral administration of the same dose of vitamin B6 (placebo) after surgery. The outcomes were observed, including the resting state visual analogue scale (VAS) pain score 24 h and 72 h postoperatively, total protein, albumin, and hemoglobin 3 d postoperatively, postoperative hospital stay, the number of days required for 90 degree of knee flexion and SCL-90 score 3 d postoperatively. **Results** General information such as age, gender, body mass index and preoperative knee joint HSS score between two groups had no significant difference ($P>0.05$). Compared to the CG group, the resting state VAS pain score postoperative 24 h $[(3.50 \pm 0.59)$ vs. $(4.06 \pm 0.70)]$ and 72 h $[(2.00 \pm 0.42)$ vs. $(2.42 \pm 0.54)]$, postoperative hospital stay $[(6.25 \pm 1.15)$ d vs. (7.15 ± 1.83) d], the number of days required for 90 degree of knee flexion $[(2.83 \pm 0.70)$ d vs. (3.52 ± 1.01) d], the anxiety $[(11.79 \pm 1.32)$ vs. $(13.04 \pm 1.75)]$ and depression $[(13.96 \pm 0.96)$ vs. $(16.58 \pm 2.13)]$ 3 d after operation were significantly lower in the TG group ($P<0.05$). In TG group, the values of total protein $[(63.28 \pm 4.51)$ g/L vs. (55.19 ± 4.65) g/L], albumin $[(37.79 \pm 2.57)$ g/L vs. (33.66 ± 2.94) g/L] and hemoglobin $[(107 \pm 13.98)$ g/L vs. (95.83 ± 14.06) g/L] 3 d after operation were significantly higher than those in CG group ($P<0.05$). **Conclusion** Improving the sleep quality after TKA can accelerate the recovery of the patients.

Key words: Sleep; Arthroplasty, replacement, knee; Randomized controlled trial; Treatment outcome; Vitamin B6; Zolpidem

膝关节置换术是治疗终末期膝关节病的有效方法之一,随着快速康复理念^[1]的推广,膝关节置换的围手术期管理成为现在研究的焦点,围手术期睡眠管理就是其中之一。睡眠障碍会导致病人痛觉敏感度升高^[2-5]和疼痛阈值下降、机体免疫力降低、内分泌发生紊乱。此外,睡眠障碍还会影响病人心理健康,使焦虑、抑郁^[6]等并发症发生率升高,降低病人生存质量,延长康复时间。

胡容等^[7]调查显示膝关节置换病人睡眠质量得分为 (8.00 ± 5.42) 分,国外 Chen 等^[8]研究报道膝关节置换病人术后睡眠质量得分为 (9.42 ± 4.93) 分;这说明膝关节置换术后睡眠质量较差。而关于改善术后睡眠质量与加速康复方面的报道较少。

基于上述研究,本组采用前瞻性、双盲、随机对照研究,旨在探讨改善膝关节置换术后病人睡眠质量(每晚予以 10 mg 唑吡坦)后,观察能否达到以下目的:(1)阻断睡眠障碍与疼痛之间的恶性循环,减轻病人的疼痛;(2)缩短屈膝 90°所需时间及术后住院时间;(3)改善病人心理及营养状况,减少抑郁、焦虑(运用中国版 SCL-90 量表^[9])等并发症。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:(1)行初次单侧全膝关节置换术(TKA);(2)年龄小于 80 岁;(3)体质指数(BMI)小于 32 kg/m²;(4)术前诊断为骨性关节炎或类风湿性关节炎。

排除标准:(1)不愿意参加这项研究;(2)患有神经系统疾病、精神障碍或情感障碍(特别是抑郁症);(3)对非甾体抗炎药、阿片类镇痛药物及唑吡坦过敏者;(4)有严重的代谢、内分泌或电解质紊乱;(5)术前定期使用镇静催眠药;(6)睡眠呼吸暂停综合征(SAS)、严重呼吸功能不全者。

2017 年 3—9 月,安徽医科大学第一附属医院关节外科共 95 例(98 膝)病人行 TKA 手术,其中 23 例被排除本研究,共纳入 72 例病人并进行随机化分组(试验组:对照组 = 1:2)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,所有病人均签署了知情同意书。

1.2 随机化和双盲实施方法 随机化采用 STATA 11.0 统计软件产生随机数分配表,按手术时间先后进行随机化分组,能被 3 整除的分为试验组,不能被 3 整除的分为对照组。试验组术后每晚予以 10 mg 唑吡坦,对照组术后每晚予以 10 mg 维生素 B6,两种药物外观完全一样。手术医生、数据收集人员以及病人均不知道具体分组。

1.3 手术方法 全身麻醉联合股神经及坐骨神经阻滞,膝前正中切口,止血带下手术。所有手术均由同一高年资医生完成,采用标准的膝前正中切口,髌旁内侧入路,假体均选择后稳定型 Genesis II (施乐辉,美国)骨水泥固定假体,松止血带前 15 min,所有病人膝关节腔予以相同剂量的氨甲环酸,假体安装完成后,“鸡尾酒”关节周围注射镇痛,关节腔内置引流管一根。

1.4 术后处理 所有病人执行相同的围手术期处理原则。麻醉前 30 min 常规使用头孢二代抗生素,试验组术后每晚予以 10 mg 唑吡坦,对照组术后予以 10 mg 维生素 B6,常规使用低分子肝素预防深静脉血栓,引流管术后夹闭 2 h,术后 24 h 拔除引流管。麻醉苏醒后开始活动踝关节、进行股四头肌的等长收缩锻炼。协助病人进行膝关节自主功能锻炼。术后约 2 周拆线。

1.5 调查工具 (1)HSS 评分:满分 100 分,由疼痛、功能、活动范围、肌力、屈曲畸形、关节稳定性及扣分项目等组成。(2)疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS):0 分表示无痛,10 分代表最痛,让病人根据自我感觉选择数值(0~10),表示疼痛的程度。(3)中国版 SCL-90 量表评分:该量表包括躯体化、强迫、人际关系、抑郁、焦虑、敌对、恐怖、偏执、精神病性、意识及睡眠质量 10 个因子(评分越高,表明质量越差),能较全面的反映病人的精神症状,并且具有良好的信度和效度。

1.6 观察指标 (1)术后 24 h 及 72 h 膝关节前后部 VAS 评分;(2)术后 3 d 总蛋白、白蛋白及血红蛋白值;(3)术后住院天数;(4)屈膝 90°所需天数;(5)术前及术后 3 d 中国版 SCL-90 量表评分。

1.7 统计学方法 样本量计算:本研究预实验纳入 5 例试验组,10 例对照组,以术后 24 h 静息状态下 VAS 评分($\sigma = 0.72, \delta = 0.60$)及术后住院天数($\sigma = 1.16, \delta = 0.98$)为结局变量,第 I 类错误概率(α)为 0.05,第 II 类错误概率(β)为 0.10,代入公式 $N = [(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})\sigma/\delta]^2 \times (Q_1^{-1} + Q_2^{-1})$ (其中 $Q_1 = 0.333, Q_2 = 1 - Q_1$) 计算样本量,分别为试验组 23 例及对照组 46 例、试验组 22 例及对照组 44 例,而本研究共纳入试验组 24 例及对照组 48 例,样本量已达到统计学要求。采用 SPSS 16.0 进行统计学分析。计量资料若符合正态性,则采用两独立样本 t 检验,如果不符合正态分布,则选择秩和检验。计数资料比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料比较 两组病人在年龄、关节侧别、

病程、BMI、术前患侧关节活动度、术前患侧膝关节 HSS 评分、术前睡眠评分等方面的比较均差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组行单侧全膝关节置换术病人术前基线资料

项目	对照组 ($n=48$)	试验组 ($n=24$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	65.27 $\pm$ 7.81	65.71 $\pm$ 6.73	0.23	0.82
病程/(年, $\bar{x}\pm s$)	9.33 $\pm$ 7.69	7.79 $\pm$ 4.24	1.10	0.28
术前关节活动度/ ($^\circ$, $\bar{x}\pm s$)	91.88 $\pm$ 18.61	90.83 $\pm$ 23.81	0.20	0.84
术前 HSS/(分, $\bar{x}\pm s$)	53.35 $\pm$ 5.55	53.17 $\pm$ 4.83	-1.36	0.18
术前总蛋白/ (g/L, $\bar{x}\pm s$)	70.00 $\pm$ 5.52	72.74 $\pm$ 5.64	-1.46	0.15
术前白蛋白/ (g/L, $\bar{x}\pm s$)	44.07 $\pm$ 2.92	44.91 $\pm$ 3.64	-1.06	0.29
术前血红蛋白/ (g/L, $\bar{x}\pm s$)	128.00 $\pm$ 10.80	130.92 $\pm$ 15.35	-0.63	0.53
BMI/(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.68 $\pm$ 2.20	25.52 $\pm$ 2.67	0.23	0.79
术前静息状态下 VAS 评分/(分, $\bar{x}\pm s$)	2.48 $\pm$ 0.51	2.42 $\pm$ 0.50	0.50	0.62
术前睡眠评分/ (分, $\bar{x}\pm s$)	4.31 $\pm$ 0.93	4.50 $\pm$ 0.83	-0.83	0.41
性别(男/女)/例	10/38	3/21	(0.75)	0.39
侧别(左/右)/例	23/25	10/14	(0.25)	0.62

2.2 术后 3 d 睡眠质量比较 试验组术后 3 d 睡眠得分(4.25 $\pm$ 1.23)分低于对照组(5.25 $\pm$ 1.38)分,差异有统计学意义($t=3.01$, $P=0.004$)。

2.3 术后静息状态下疼痛程度比较 试验组术后 24 h 及 72 h 静息状态 VAS 评分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组行单侧全膝关节置换术术后不同时间点
静息状态下 VAS 评分比较/(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术后 24 h	术后 72 h
对照组	48	4.06 $\pm$ 0.70	2.42 $\pm$ 0.54
试验组	24	3.50 $\pm$ 0.59	2.00 $\pm$ 0.42
t 值		3.39	3.61
P 值		0.01	0.01

2.4 术后住院天数比较 试验组术后住院天数(6.25 $\pm$ 1.15)d 小于对照组(7.15 $\pm$ 1.83)d,差异有统计学意义($t=2.53$, $P=0.014$)。

2.5 屈膝 90°所需天数比较 试验组屈膝 90°所需天数(2.83 $\pm$ 0.70)d 小于对照组(3.52 $\pm$ 1.01)d,差异有统计学意义($t=3.363$, $P=0.01$)。

2.6 术后 3 d 总蛋白、白蛋白及血红蛋白值比较 试验组术后 3 d 总蛋白、白蛋白及血红蛋白值大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组行单侧全膝关节置换术术后 3 d 总蛋白、
白蛋白及血红蛋白值比较/(g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术后 3 d 总蛋白	术后 3 d 白蛋白	术后 3 d 血红蛋白
对照组	48	55.19 $\pm$ 4.65	33.66 $\pm$ 2.94	95.83 $\pm$ 14.06
试验组	24	63.28 $\pm$ 4.51	37.79 $\pm$ 2.57	107.00 $\pm$ 13.98
t 值		-7.03	-5.85	-3.33
P 值		<0.01	<0.01	0.01

2.7 术后 3 d 中国版 SCL-90 量表各因子得分比较 试验组焦虑、抑郁等因子得分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组行单侧全膝关节置换术术后 3 d
中国版 SCL-90 量表各因子得分比较/(分, $\bar{x}\pm s$)

因子	对照组($n=48$)	试验组($n=24$)	t 值	P 值
躯体化	14.85 $\pm$ 1.86	15.46 $\pm$ 2.27	-1.21	0.23
强迫症	11.69 $\pm$ 1.11	12.00 $\pm$ 1.87	-0.89	0.38
人机关系敏感度	10.29 $\pm$ 1.15	9.92 $\pm$ 0.88	1.53	0.13
抑郁	16.58 $\pm$ 2.13	13.96 $\pm$ 0.96	7.21	<0.01
焦虑	13.04 $\pm$ 1.75	11.79 $\pm$ 1.32	3.09	0.03
敌对	6.85 $\pm$ 0.68	6.54 $\pm$ 0.59	1.91	0.06
偏执	6.44 $\pm$ 0.50	6.54 $\pm$ 0.66	-0.68	0.50
精神性	12.65 $\pm$ 1.59	13.04 $\pm$ 1.30	-1.05	0.30
恐怖	7.40 $\pm$ 0.54	7.50 $\pm$ 0.72	-0.63	0.54

3 讨论

这项随机、双盲、对照、单中心的研究表明:(1)提高 TKA 术后睡眠质量可减轻术后疼痛;(2)提高 TKA 术后睡眠质量可缩短屈膝 90°所需天数及术后住院天数;(3)提高 TKA 术后睡眠质量可改善术后营养状况以及降低病人抑郁、焦虑。因此,我们认为睡眠质量是影响 TKA 术后恢复的重要因素,提高睡眠质量也是治疗术后疼痛的一个重要方面。

许多研究表明,更多的疼痛可能与睡眠质量受损^[3,10-11]相关。然而,很少有研究探讨睡眠质量与 TKA 术后快速康复的关系。只有 Cremeans-Smith JK 等^[12]的一项研究表明,睡眠中断调节术后早期疼痛和 TKA 术后膝关节功能之间的关系,其结果仅基于主观测量和统计方法。另外,这项研究只涉及手术后 1~3 个月。而我们的研究集中在 TKA 后早期的生活质量和恢复。

唑吡坦是第一个非苯二氮草类安眠药,具有较强的镇静、催眠和轻微的抗焦虑、肌肉松弛、抗惊厥作用。其作用与特异性的中枢 γ -氨基丁酸(GABA)受体激活有关,通过选择性地作用于苯二氮草受体的 w 受体,以增加 GABA 的传递及 GABA 对 GABA 受体结合点的亲和性^[13]。起效快、时效短,服药半

小时发挥明显催眠效应,半衰期约 2 h,能缩短入睡时间,减少做梦和觉醒次数,延长睡眠时间,觉醒后大多数保持清醒。另外,唑吡坦可保持正常的睡眠结构,它可增加睡眠周期中的 2 期非快动眼睡眠,与苯二氮草类药物不同的是对 3 期和 4 期睡眠即慢波睡眠或快动眼睡眠影响很小^[14],不破坏睡眠周期,类似生理状态,允许长期服用而不会出现耐药和依赖。唑吡坦的不良反应发生率较低^[15],国内文献未见唑吡坦严重不良反应报道^[16],不良反应以出现嗜睡、口干、便秘、头痛和头晕为主。以上这些是选择唑吡坦作为本研究试验用药的原因。查阅药典,唑吡坦成人常用剂量为 10 mg/d,肝功能不全者剂量可减半,此研究中,试验组 24 例病人肝功能正常,剂量选择为口服唑吡坦 10 mg/d,未见不良反应。

疼痛的出现干扰了睡眠,而睡眠缺失又增加了机体对疼痛的敏感性,因此在疼痛和睡眠障碍之间形成了一种恶性循环^[17]。此外,有研究^[18]发现,睡眠剥夺不仅导致痛觉过敏,而且还可干扰止痛药物镇痛效果,一项小型的预期性研究^[19]结果表明,快动眼睡眠剥夺可以导致急性疼痛敏感性增加,提示干预睡眠障碍与干预疼痛可以获得双向结果。临床医生应该意识到在急性疼痛状态下,病人可能由于睡眠障碍导致疼痛加重,因此,改善病人的睡眠可打破疼痛与睡眠障碍之间的恶性循环,可降低 VAS 评分。

我们的研究结果表明,试验组屈膝 90°所需天数及术后住院天数较短,一个可能的解释是,试验组具有充足的睡眠及较少的疼痛,能促进病人早期进行膝关节康复锻炼,加速康复。充足的睡眠、较少的疼痛、较大的关节活动度之间形成一种良性循环,这种良性循环,能减少病人的术后消耗,增加病人术后运动量从而改善病人术后营养状态、减少病人的焦虑及抑郁,提高病人住院满意度。

我们的研究也有一些局限性,对于一个特定的亚组病人,例如,高水平抑郁症病人,不能确定这种干预是否能达到同样的结果,更重要的是,对于特定的病人,如何改善他们的睡眠质量也值得进一步研究。未来的研究应聚焦在 TKA 术口服唑吡坦的长期疗效和安全性等方面。

参考文献

- [1] WILMORE DW, KEHLET H. Management of patients in fast track surgery[J]. BMJ, 2001, 322(7284):473-476.
- [2] ONEN SH, ALLOUI A, GROSS A, et al. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects[J]. Journal of Sleep Research, 2001, 10(1):35-42.
- [3] DOGHAMJI K. Sleep extension in sleepy individuals reduces pain sensitivity: new evidence regarding the complex, reciprocal relationship between sleep and pain[J]. Sleep, 2012, 35(12):1587-1588.
- [4] ROEHRS TA, HARRIS E, RANDALL S, et al. Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss [J]. Sleep, 2012, 35(12):1667-1672.
- [5] CHHANGANI BS, ROEHRS TA, HARRIS EJ, et al. Pain sensitivity in sleepy pain-free normals[J]. Sleep, 2009, 32(8):1011-1017.
- [6] 李凌江. 精神科护理学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2006:104-105.
- [7] 胡容, 王卫红, 何彩云, 等. 104 例膝关节置换患者睡眠质量现状及其影响因素分析[J]. 护理学报, 2016, 23(14):12-15.
- [8] CHEN AF, OROZCO FR, AUSTIN LS, et al. Prospective evaluation of sleep disturbances after total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2016, 31(1):330-332.
- [9] 王征宇. 症状自评量表 SCL-90[J]. 上海精神医学, 1984(2):68-70.
- [10] BÜYÜKYILMAZ FE, ŞENDİR M, ACAROĞLU R. Evaluation of night-time pain characteristics and quality of sleep in postoperative Turkish orthopedic patients[J]. Clinical Nursing Research, 2011, 20(3):326-342.
- [11] ROJKOVICH B, GIBSON T. Day and night pain measurement in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 1998, 57(7):434-436.
- [12] CREMEANS-SMITH JK, MILLINGTON K, SLEDJESKI E, et al. Sleep disruptions mediate the relationship between early postoperative pain and later functioning following total knee replacement surgery[J]. Journal of Behavioral Medicine, 2006, 29(2):215-222.
- [13] 张兰香. 非苯二氮卓类镇静催眠药——唑吡坦[J]. 天津药学, 2001;13(2):18-19.
- [14] ROTH T. A physiologic basis for the evolution of pharmacotherapy for insomnia[J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68(Suppl 5):13-18.
- [15] ALLAIN H, MONTI J. General safety profile of zolpidem: safety in elderly, overdose and rebound effects[J]. Eur Psychiatry, 1997, 12(Suppl 1):21-29.
- [16] 徐磊. 国产酒石酸唑吡坦治疗失眠的疗效观察[J]. 铁道医学, 2000, 28(3):209.
- [17] AFFLECK G, URROWS S, TENNEN H, et al. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia[J]. Pain, 1996, 68(2/3):363-368.
- [18] GORE M, BRANDENBURG NA, DUKES E, et al. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep[J]. J Pain Symptom Manage, 2005, 30(4):374-385.
- [19] LAVIGNE G, ZUCCONI M, CASTRONOVO C, et al. Sleep arousal response to experimental thermal stimulation during sleep in human subjects free of pain and sleep problems[J]. Pain, 2000, 84(2/3):283-290.

(收稿日期:2017-12-27,修回日期:2019-01-26)