

• 临床论著 •

左旋布比卡因复合吗啡、舒芬太尼用于剖宫产脊髓-硬膜外联合麻醉的 ED₅₀ 与 ED₉₅

吴莉 解雅英

【摘要】 目的 确定左旋布比卡因复合吗啡、舒芬太尼用于剖宫产脊髓-硬膜外联合麻醉 (Combined spinal-epidural anesthesia, CSE) 的 50% 和 95% 患者镇痛有效的左旋布比卡因剂量 (ED₅₀ 与 ED₉₅)。 **方法** 选择单胎、足月择期进行剖宫产手术患者 125 例, 年龄 19~45 岁, 体重 60~90 kg, ASA I 或 II 级, 随机分为五组 (n=25)。拟采用 CSE 下行剖宫产手术, 于 L₃~L₄ 蛛网膜下腔穿刺成功后, 分别注射左旋布比卡因 6.0、8.0、10.0、12.0 和 14.0 mg, 同时每组复合吗啡 100 μg、舒芬太尼 2.5 μg 注射。采用视觉模拟评分法 (VAS) 评价切口即刻患者疼痛程度; 采用 Probit 法计算 ED₅₀、ED₉₅ 及其 95% 可信区间。 **结果** 125 例研究对象中, 105 例研究对象在 15 min 内达到 T₆ 感觉阻滞平面获得满意麻醉效果; 20 例 15 min 内未达到 T₆ 感觉阻滞平面的研究对象分别分次追加 2% 利多卡因后获得满意麻醉效果。各组麻醉总体成功率差异有统计学意义 (P<0.05), 且呈现随着左旋布比卡因剂量的增加阻滞效果明显的特点。左旋布比卡因的 ED₅₀ 为 6.1 mg, 95% CI 2.5~7.8; ED₉₅ 为 13.1 mg, 95% CI 11.3~18.6。 **结论** 左旋布比卡因复合吗啡 100 μg、舒芬太尼 2.5 μg 用于剖宫产 CSE 的 ED₅₀ 为 6.1 mg, ED₉₅ 为 13.1 mg。

【关键词】 布比卡因; 麻醉; 半数有效剂量; 95% 有效剂量

ED₅₀ and ED₉₅ of intrathecal levobupivacaine combined with morphine and sufentanil for combined spinal-epidural anesthesia in patients undergoing elective cesarean delivery WU Li, XIE Ya-ying. Department of Anesthesia, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China
Corresponding author: XIE Ya-ying, Email: xianyaying_fsyy@126.com

【Abstract】 Objective To determine the effective analgesia values of intrathecal levobupivacaine in 50% and 95% of patients (ED₅₀ and ED₉₅) combined with morphine and sufentanil for combined spinal-epidural anesthesia in patients undergoing elective cesarean delivery. **Methods** One hundred and twenty five patients with ASA I or II scheduled for elective cesarean section under spinal anesthesia were enrolled in this study. Spinal puncture was performed at the L₃₋₄ interspaces. The patients were randomized to receive levobupivacaine either 6.0 mg, 8.0 mg, 10.0 mg, 12.0 mg or 14.0 mg (n=25). The degree of pain was evaluated at the time of skin incision using visual analogue scales (VAS) (0=no pain and 10=worse pain ever). The doses of levobupivacaine for ED₅₀ and ED₉₅ and respective 95% confidence intervals were calculated using Probit method. **Results** 105 in 125 cases who reached T₆ sensory block to pinprick obtained satisfactory anesthetic effect. 20 in 125 cases who did not reach T₆ sensory block to pinprick obtained satisfactory anesthetic effect while additional 2% lidocaine. There was statistically significant difference in the overall anesthesia success rate of each group. Moreover, the retarding effect showed dose dependent on levobupivacaine. The ED₅₀ of levobupivacaine was 6.1 mg (95% confidence interval 2.5-7.8 mg) and ED₉₅ 13.1 mg (95% confidence interval 11.3-18.6 mg) for spinal anesthesia. **Conclusion** The ED₅₀ and ED₉₅ of levobupivacaine for spinal anesthesia in patients undergoing cesarean section are 6.1 mg and 13.1 mg, respectively.

【Key words】 Bupivacaine; Anesthesia; 50% effective dose; 95% effective dose

左旋布比卡因是布比卡因的S(-)对映异构体, 为一种新型的长效酰胺类局麻药^[1]。因其神经毒性和心血管毒性低于布比卡因, 而麻醉效能与布比卡因相似,

已广泛应用于临床^[2-3]。左旋布比卡因混合阿片类药物用于剖宫产腰麻因效果确切、血流动力变化小而被国外普遍使用, 而在腰麻剖宫产术中左旋布比卡因复合吗啡、舒芬太尼的确切剂量还不太清楚^[4]。本研究拟确定剖宫产患者左旋布比卡因腰硬联合麻醉下复合吗啡 100 μg、舒芬太尼 2.5 μg 的 ED₅₀ 及 ED₉₅ 剂量, 为临

床应用提供参考。

资料与方法

1. 一般资料: 本研究征得医院伦理道德委员会同意, 患者及家属签署知情同意书。选取 2009 年 3 月至 2012 年 6 月于内蒙古医科大学附属医院进行择期剖宫产手术的 125 例产妇为研究对象。ASA I 或 II, 年龄 19~45 岁, 体重 60~90 kg, 身高 155~175 cm, 单胎妊娠, 孕龄 > 37 个月。研究对象无心脏病、无凝血功能障碍, 无局麻药过敏史, 无先兆子痫等中枢神经系统疾病病史, 无妊娠合并症(高血压、糖尿病或者妊娠期糖尿病、前置胎盘或胎儿宫内窘迫、胎儿宫内发育迟缓, 胎盘前置, 胎儿先天性异常)。采用随机数字表法随机将研究对象分为五组 ($n=25$), 采用脊髓-硬膜外联合麻醉 (combined spinal-epidural anesthesia, CSE) 下行剖宫产手术, 于 L3~L4 蛛网膜下腔穿刺成功后, 分别注射左旋布比卡因 6.0、8.0、10.0、12.0 和 14.0 mg, 同时每组复合吗啡 100 μg 、舒芬太尼 2.5 μg 注射。

2. 麻醉方法: 产妇入室后采用多功能监护仪常规监测收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、心率 (HR)、血氧饱和度、心电图。开放外周静脉, 快速输注羟乙基淀粉 200/0.5 500 ml, 随后 10 ml $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 输注复方乳酸钠。所有产妇右侧卧位行 CSE 麻醉。于 L3~L4 间隙行硬膜外穿刺, 成功后取出硬膜外穿刺针芯, 再将细腰针经硬膜外针刺入蛛网膜下腔, 注入相应剂量的左旋布比卡因 (复合吗啡、舒芬太尼), 注药时间 30 s, 并留置硬膜外导管, 平躺并左侧倾斜 15°, 15 min 后开始手术。以 15 min 内达到 T6 阻滞平面或者 VAS 评分 < 4 者认为麻醉成功, 阻滞平面未达到 T6 的病例通过硬膜外导管追加 2% 利多卡因使之满足手术要求。当 SBP < 90 mm Hg 时静脉注射麻黄碱 5~10 mg, HR < 55 次/min 时静脉注射阿托品 0.3 mg。

3. 观察指标: 记录患者到达感觉阻滞平面的时间; 采用改良的 Bromage 评分法 (0 分表示: 髌膝踝关节均可运动, 运动无阻滞; 1 分表示大腿不能对抗重力, 但能运动膝和踝关节; 2 分表示: 双膝以上不能运动, 但能运动踝关节; 3 分表示: 髌膝踝关节均不能运动。

运动阻滞持续时间为完全阻滞至 Bromage 恢复至 0 分所用时间) 评价下肢运动阻滞程度; 采用视觉模拟评分法 (VAS) (VAS < 4 分视为感觉阻滞阳性, 反之阴性) 评价患者疼痛程度。记录每位研究对象蛛网膜下腔阻滞是否有效、血压变化情况及新生儿娩出后 5 min 的 Apgar 评分。同时, 记录术中及术后出现心动过缓、瘙痒、呼吸抑制、恶心呕吐等不适症状。

4. 统计学分析: 采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析; 采用 Probit 法计算 ED₅₀ 和 ED₉₅ 及其 95% 可信区间 (95% CI); 计数资料比较采用 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般临床资料及手术时间比较 (表 1): 各组一般临床资料及手术时间之间进行比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 各组麻醉情况的比较 (表 2): 各组患者在 15 min 内达到 T6 感觉阻滞平面的时间, 麻醉总体成功率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 呈现随着左旋布比卡因剂量的增加阻滞效果明显的特点。术中追加 2% 利多卡因的情况为: 6 mg 组需硬膜外追加利多卡因麻醉者 13 例; 8 mg 组需硬膜外追加利多卡因麻醉者 7 例; 10 mg 组需硬膜外追加利多卡因麻醉者 4 例; 12 mg 组需硬膜外追加利多卡因麻醉者 3 例。

3. 各组其他指标的比较 (表 3): CSE 麻醉前后 SBP 改变的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。五组间 SBP 最大的减少量范围为 9%~14.9%。术后两组间发生皮肤瘙痒、恶心、呕吐等不良反应差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。手术结束时, 改良的 Bromage 评分 ≥ 2 的麻醉成功的患者数量、完成运动阻滞恢复的平均时间随着左旋布比卡因剂量的递增而差异明显 ($P < 0.05$)。催产素及新生儿的 Apgar 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4. 利用 Probit 法分析 ED₅₀ 及 ED₉₅ (图 1): 利用 Probit 法分析左旋布比卡因的 ED₅₀ 及 ED₉₅, 结果得

表 1 各组一般临床资料及手术时间比较

左旋布比卡因剂量	例数	年龄(岁)		身高(cm, $\bar{x} \pm s$)	体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	孕龄(周, $\bar{x} \pm s$)	新生儿体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	手术时间(min, $\bar{x} \pm s$)
		$\bar{x} \pm s$	范围					
6 mg	25	31	20~45	161 \pm 5	69 \pm 8	39 \pm 1	3.1 \pm 0.2	55 \pm 14
8 mg	25	30	19~41	163 \pm 7	66 \pm 6	38 \pm 1	3.1 \pm 0.5	57 \pm 15
10 mg	25	33	23~41	165 \pm 6	67 \pm 7	38 \pm 1	3.2 \pm 0.4	50 \pm 14
12 mg	25	34	22~44	163 \pm 7	68 \pm 8	38 \pm 1	3.3 \pm 0.2	58 \pm 12
14 mg	25	33	21~39	160 \pm 5	64 \pm 4	39 \pm 1	3.2 \pm 0.3	50 \pm 10

表2 各组麻醉情况比较

左旋布比卡因剂量	例数	15 min 内达到 T6 感觉阻滞平面(例)	到达 T6 感觉阻滞时间(min, $\bar{x} \pm s$)	术中麻醉失败(例)	成功[例,(%)]
6 mg	25	12	11.4 \pm 5.5	13	12(48)
8 mg	25	18	10.8 \pm 4.9	7	18(72)
10 mg	25	21	9.1 \pm 7.2	4	21(84)
12 mg	25	22	7.4 \pm 4.8 ^a	3	22(88)
14 mg	25	25	6.4 \pm 2.8 ^a	0	25(100)

注:与6 mg 剂量组相比较, ^a $P < 0.05$

表3 各组其他指标的比较

左旋布比卡因剂量	例数	SBP		血管加压素(例)	恶心/呕吐(例)	改良 Bromage 评分		Apgar 评分($\bar{x} \pm s$)
		最低值(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	最大减少率(%)			手术结束时 ≥ 2 分(例)	评分为0时间(min, $\bar{x} \pm s$)	
6 mg	25	112 \pm 21	14.9	6	1/0	5	108 \pm 54	9 \pm 2
8 mg	25	110 \pm 16	14.5	5	2/1	7	114 \pm 43	9 \pm 1
10 mg	25	109 \pm 15	11.2	4	1/0	12	151 \pm 68	9 \pm 1
12 mg	25	113 \pm 14	11.4	3	1/0	14	167 \pm 55 ^a	9 \pm 2
14 mg	25	109 \pm 16	11.1	6	0/0	15	185 \pm 64 ^a	9 \pm 1

注:与6 mg 剂量组相比较, ^a $P < 0.05$

出其 ED_{50} 为 6.1 mg (95% CI 2.5~7.8)、 ED_{95} 为 13.1 mg (95% CI 11.3~18.6)。

讨论

CSE 技术已经成为剖宫产手术主要的麻醉方法。其结合了腰麻起效迅速,腰骶神经阻滞完全和连续硬膜外麻醉可完善麻醉效果,保证麻醉时间及术后镇痛的优点^[5]。左旋布比卡因因其药效与布比卡因相似,但神经和心脏毒性明显降低,近年来逐渐应用于剖宫产手术^[6]。左旋布比卡因用于剖宫产术蛛网膜下腔阻滞的推荐剂量为 10~15 mg,因此本研究选用 6、8、10、12 和 14 mg 5 个剂量^[7-8]。

目前,对于剖宫产手术时阻滞平面的要求一直没有统一标准。笔者根据 Bouvet 等^[9]研究结果,以腰麻注药后 15 min 内感觉阻滞平面达 T6,手术期间不需要硬膜外加用局部麻醉药为阻滞成功。但在本研究中发现,各组患者最高感觉阻滞平面多在 T4~T6,仍有部分患者会感到疼痛,说明不应仅用感觉阻滞平面来评估麻醉效果。因此,本研究采用 VAS 评分评价左旋布比卡因的镇痛效果。结果表明,随着左旋布比卡因剂量的增加,镇痛有效率不断提高。但是,由于左旋布比卡因存在局部浓度过高,而远端组织分布不均的原因,所以本研究中低剂量组(6 mg 组)研究对象会出现 15 min 内未达到 T6 阻滞平面的现象。追加 2%利多卡因后获得麻醉满意效果。

相对于序贯法测定药物 ED_{50} 和 ED_{95} , Probit 法更

精确,有更多文献资料使用其来计算药物有效剂量。Probit 法是根据剂量-反应曲线来推断 ED_{50} 和 ED_{95} 的剂量,即 ED_{50} 是根据剂量-反应曲线中上升最快的部分测量的, ED_{95} 是根据曲线中较平坦的部分测定,且是基于 ED_{50} 推断给出的。而序贯法的设计偏倚提示他的数据点趋向于围绕 ED_{50} 分布而不是以线性模式分布。

椎管内局麻药混合一定剂量阿片类药物不仅可以减少局麻药物的用量,而且使腰麻患者的血流动力学更平稳。Parpaglioni 等^[10]的研究表明,鞘内给予剖宫产者左旋布比卡因的 ED_{50} 为 10.6 mg,而我们的研究中 ED_{50} 为 6.1 mg,可能是由于本研究中左旋布比卡因复合舒芬太尼的结果导致。这与 Parpaglioni 等^[11]在另一项研究关于左旋布比卡因复合 3 μ g 舒芬太尼麻醉用于剖宫产手术得到 ED_{50} 为 4.73 mg 的研究结果相一致。

另外,Carvalho 等^[12]的研究得出,鞘内给予左旋布比卡因复合舒芬太尼、吗啡测定的 ED_{50} 与 ED_{95} 值分别为 7.25 mg、13.0 mg,这与我们的研究结果相似。需要指出的是 Carvalho 研究中更倾向于使用 2.5 μ g 舒芬太尼,获得效果更佳的术中麻醉延迟效果。这可能与舒芬太尼的药理作用相关。舒芬太尼在脊髓水平主要增强传入神经的感觉阻滞,而对传出神经的运动阻滞效果不明显,且舒芬太尼随着剂量的增加,效果也逐渐增强,并有饱和现象和封顶效应,但其副作用的发生率也随着剂量的增加显著增加^[13-14]。因此,笔者建议临床工作中左旋布比卡因复合 2.5 μ g 舒芬太尼

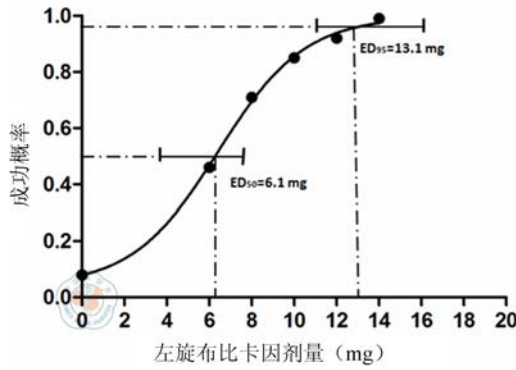


图1 左旋布比卡因的ED₅₀及ED₉₅

效果较大剂量的效果更佳。

此外, 本研究中所有患者术中未见恶心、呕吐和局麻药毒性反应发生, 各组低血压发生率无差异, 各组新生儿出生后各时点的 Apgar 评分均接近于 9 分, 说明左旋布比卡因用于蛛网膜下腔阻滞对产妇和胎儿均无明显不良影响。

综上所述, 左旋布比卡因复合吗啡 100 μg、舒芬太尼 2.5 μg 用于剖宫产 CSE 的 ED₅₀ 为 6.2 mg, ED₉₅ 为 12.9 mg。

参 考 文 献

[1] Bayazit EG, Karaaslan K, Ozturan K, et al. Effect of epidural levobupivacaine and levobupivacaine with fentanyl on stress response and postoperative analgesia after total knee replacement. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 51: 652-659.

[2] Al E, Pirbudak L, Tahtaci N, et al. Combined axillary block with "selective" injection of nerves and the axillary catheter: comparison of bupivacaine 0.25% or levobupivacaine 0.25%. *Middle East J Anesthesiol*, 2012, 21: 705-712.

[3] 杨明军. 左旋布比卡因腰-硬联合麻醉在妇科腹腔镜手术中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28: 930-931.

[4] Turkmen A, Moralar DG, Ali A, et al. Comparison of the anesthetic effects of intrathecal levobupivacaine + fentanyl and bupivacaine + fentanyl during caesarean section. *Middle East J Anesthesiol*, 2012, 21: 577-582.

[5] Niesen AD, Jacob AK. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia for labor and delivery. *Clin Perinatol*, 2013, 40: 373-384.

[6] Deniz Y, Okyay D, Hanci V, et al. The effect of levobupivacaine and bupivacaine on QT, corrected QT (Qtc), and P wave dispersions in cesarean section. *Rev Bras Anesthesiol*, 2013, 63: 202-208.

[7] 郭最华. 低浓度、小剂量左旋布比卡因腰硬联合麻醉用于急诊剖宫产手术 58 例临床观察. *海南医学*, 2012, 23: 42-43.

[8] 江剑. 腰硬联合麻醉用于急诊剖宫产的体会. *河北医学*, 2010, 16: 1498-1499.

[9] Bouvet L, Da-Col X, Chassard D, et al. ED₅₀ and ED₉₅ of intrathecal levobupivacaine with opioids for Caesarean delivery. *British journal of anaesthesia*, 2011, 106: 215-220.

[10] Pargaglioni R, Frigo MG, Lemma A, et al. Minimum local anaesthetic dose (MLAD) of intrathecal levobupivacaine and ropivacaine for Caesarean section. *Anaesthesia*, 2006, 61: 110-115.

[11] Pargaglioni R, Baldassini B, Barbati G, et al. Adding sufentanil to levobupivacaine or ropivacaine intrathecal anaesthesia affects the minimum local anaesthetic dose required. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53: 1214-1220.

[12] Carvalho B, Durbin M, Drover DR, et al. The ED₅₀ and ED₉₅ of intrathecal isobaric bupivacaine with opioids for cesarean delivery. *Anesthesiology*, 2005, 103: 606-612.

[13] 郑红, 夏智群, 张庆, 等. 子宫切除术病人不同剂量舒芬太尼混合罗哌卡因硬膜外麻醉的效果. *中华麻醉学杂志*, 2006, 26: 336-338.

[14] Karaman S, Kocabas S, Uyar M, et al. The effects of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anaesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23: 285-291.

(收稿日期: 2013-10-30)
(本文编辑: 吴莹)

吴莉, 解雅英. 左旋布比卡因复合吗啡、舒芬太尼用于剖宫产脊髓-硬膜外联合麻醉的 ED₅₀ 与 ED₉₅ [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (24): 11337-11340.