

· 临床研究 ·

羟考酮复合布托啡诺用于二次剖宫产术后
静脉自控镇痛的效果

钱夏丽 朱伟 韩传宝

【摘要】 目的 评估羟考酮复合布托啡诺用于二次剖宫产术后静脉自控镇痛的效果。方法 选择择期硬膜外麻醉下行二次剖宫产产妇 60 例, 年龄 25~40 岁, 孕周 37~40 周, 体重 65~85 kg, ASA I 或 II 级。按随机数字表分为两组: 羟考酮复合布托啡诺组 (OB 组) 和布托啡诺组 (B 组), 每组各 30 例。胎儿娩出后, OB 组静脉缓慢注射 0.1 mg/kg 羟考酮注射液, B 组静脉缓慢注射 0.02 mg/kg 布托啡诺注射液, 关腹时连接静脉自控镇痛泵。记录产妇术后 2、4、8、12、24 h 切口痛以及宫缩痛的 VAS 疼痛评分; 评估术后镇痛满意度; 记录术后 24 h 内 PCIA 按压次数, 初乳时间及 0~4 h、4~12 h 和 12~24 h 各时间段哺乳次数; 记录恶心呕吐、皮肤瘙痒、头晕、嗜睡、呼吸抑制等不良反应的发生情况。结果 与 B 组比较, 术后 2、4、8、12、24 h OB 组切口痛以及宫缩痛的 VAS 评分明显降低 ($P < 0.05$), 镇痛期间 PCIA 按压次数明显减少 ($P < 0.05$); OB 组镇痛满意度 2 分的产妇比例明显少于 B 组, OB 组镇痛满意度 4 分的产妇比例明显多于 B 组 ($P < 0.05$); OB 组术后初乳时间明显早于 B 组 ($P < 0.05$)。两组恶心呕吐、头晕、嗜睡等术后不良反应的发生情况差异无统计学意义。结论 羟考酮复合布托啡诺用于二次剖宫产术后静脉自控镇痛效果好, 产妇满意度高, 不良反应发生少, 并可促进产后早期泌乳。

【关键词】 羟考酮; 布托啡诺; 二次剖宫产术; 镇痛

Efficacy of oxycodone combined with butorphanol for patient-controlled intravenous analgesia after secondary cesarean section. QIAN Xiali, ZHU Wei, HAN Chuanbao. Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
Corresponding author: ZHU Wei, Email: zhuweijsp@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy of oxycodone combined with butorphanol for patient-controlled intravenous analgesia after secondary cesarean section. **Methods** Sixty multiparae, aged 25 - 40 years, gestational aged 37 - 40 weeks, weighing 65 - 85 kg, falling into ASA physical status I or II, scheduled for second cesarean section, were randomly divided into two groups ($n = 30$ each) according to the random number table: oxycodone+butorphanol group (group OB) and butorphanol group (group B). The patients in the group OB received an intravenous dose of 0.1 mg/kg oxycodone hydrochloride, while the patients in the group B received an intravenous dose of 0.02 mg/kg butorphanol tartrate after delivery of the fetus. After abdominal was closed, the intravenously controlled analgesia pump was connected to the patients in both groups. The VAS score of uterine cramping pain and incision pain were recorded at 2, 4, 8, 12 and 24 h after the surgery. Patient's satisfaction was assessed at the end of 24 h. The number of PCIA pressing times within 24 h after surgery, colostrum time, lactation times of 0 - 4 h, 4 - 12 h, 12 - 24 h, and occurrence of postoperative adverse reactions such as nausea and vomiting, skin itching, dizziness, sleepiness and respiratory depression were recorded. **Results** At all time points (2, 4, 8, 12 and 24 h after surgery), VAS of uterine cramping pain and incision pain in group OB were significantly lower than those in group B ($P < 0.05$). The number of PCIA boluses in group OB were significantly lower than those in group B ($P < 0.05$). The satisfaction degree of analgesia in group OB was significantly better than that in group B ($P < 0.05$). The colostrum time of group OB was significantly earlier than that in group B ($P < 0.05$). There was no significant statistic difference in the occurrence of adverse reactions such as nausea and vomiting, dizziness and sleepiness between the two groups. **Conclusion** The oxycodone combined with butorphanol tartrate patient-controlled intravenous analgesia not only has better analgesic effect, higher maternal satisfaction, and fewer adverse reactions, but also promotes postpartum lactation in secondary cesarean section.

【Key words】 Oxycodone; Butorphanol; Repeat cesarean section; Analgesia

DOI: 10.12089/jca.2019.05.007

作者单位: 210029 南京医科大学第一附属医院麻醉科
通信作者: 朱伟, Email: zhuweijsp@163.com

二次剖宫产产妇的腹腔粘连、痛觉过敏、子宫收缩痛致内脏疼痛的程度比第一次剖宫产高,术后采用常规的单一药物镇痛模式往往镇痛效果欠佳。而术后疼痛不仅影响产妇的术后恢复,还会影响母婴早期接触和母乳喂养,甚至会引发慢性疼痛和产后抑郁症,因此,对二次剖宫产产妇,寻找较为理想的镇痛方法备受关注。目前,布托啡诺是剖宫产术后常用的镇痛药,研究表明,虽然布托啡诺镇痛效果良好,但其对宫缩痛等内脏痛的抑制效果不足,并具有明显的剂量依赖性过度镇静、嗜睡等不良反应^[1]。本研究拟以二次剖宫产的产妇为研究对象,评估羟考酮复合布托啡诺用于术后 PCIA 的效果,供临床参考。

资料与方法

一般资料 本研究经本院医学伦理委员会批准(2018-SR-092),所有患者均签署知情同意书。选择 2018 年 2—6 月单胎足月妊娠择期拟在连续硬膜外麻醉下行二次子宫下段剖宫产术的产妇,年龄 25~40 岁,孕周 37~40 周,体重 65~85 kg,ASA I 或 II 级。排除标准:对羟考酮或者本研究中使用的任何药物成分过敏,严重的心肺功能障碍及肝、肾功能不全,长期阿片类药物使用者,椎管内麻醉禁忌证,有恶心呕吐病史,精神疾病,语言交流障碍者。根据随机数字表法分为羟考酮复合布托啡诺组(OB 组)和布托啡诺组(B 组)。

麻醉方法 所有产妇术前均禁食 8 h,禁饮 6 h。麻醉前 30 min 肌肉注射苯巴比妥钠 0.1 g 和阿托品 0.5 mg。入室后常规监测 NIBP、SpO₂、HR。开放前臂浅静脉通路,麻醉前输注复方乳酸钠 8~10 ml/kg。取左侧卧位,选 L₂₋₃ 间隙穿刺。以阻力消失法确定穿刺成功后,头向置入硬膜外导管,硬膜外腔留置导管长度均 3 cm。通过导管注入 1.5%利多卡因 3 ml,排除脊麻征象后分次追加 0.75%罗哌卡因 15~18 ml。控制痛觉消失平面上端在 T₇—T₈ 左右以满足手术需要。常规面罩吸氧 4 ml/min。当血压降低幅度大于基础值 30%时静脉注射麻黄碱 5~

10 mg,HR<60 次/分时静脉注射阿托品 0.5 mg。硬膜外麻醉操作和镇痛泵配置由同一麻醉科医师完成,所有的术后评估由不知情的另一位麻醉科医师进行,主要手术操作由同一产科医师完成。

镇痛方法 胎儿娩出后,OB 组静脉缓慢注射羟考酮 0.1 mg/kg,B 组静脉缓慢注射布托啡诺 0.02 mg/kg。关腹时连接 LY-E 型电子输注泵,均采用 PCIA。镇痛配方:OB 组为羟考酮注射液 0.25 mg/kg+布托啡诺 0.1 mg/kg+格拉司琼 9 mg;B 组为布托啡诺 0.15 mg/kg+格拉司琼 9 mg。两组以生理盐水稀释至 100 ml。设置背景剂量 2 ml/次,PCA 剂量每次 1 ml,锁定时间 15 min。

观察指标 记录产妇术后 2、4、8、12、24 h 切口痛以及宫缩痛的 VAS 评分(0 分,无痛;10 分,无法忍受的剧痛),并对产妇进行术后镇痛满意度调查(1 分,不满意;2 分,一般;3 分,满意;4 分,非常满意)。记录产妇初乳时间[胎儿娩出至产妇第 1 次感觉奶胀(手指挤压时乳汁能缓慢少量流出,1 min 内约有 0.5 ml 以上)]以及术后 0~4 h、4~12 h 和 12~24 h 时间段内哺乳次数。记录患者术后 24 h 内电子镇痛泵按压次数。记录患者恶心呕吐、皮肤瘙痒、头晕、嗜睡、呼吸抑制等不良反应发生情况。

统计分析 采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用两独立样本 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组产妇年龄、身高、体重、孕龄、手术时间差异均无统计学意义(表 1)。

切口痛和宫缩痛的 VAS 评分均于术后 2 h 开始逐渐升高,于术后 8 h 达最高峰,后呈逐渐降低趋势。与 B 组比较,OB 组术后 2、4、8、12、24 h 切口痛及宫缩痛的 VAS 评分明显降低($P<0.05$)(表 2)。

OB 组 PCIA 按压次数为(1.5±1.1)次,明显少于 B 组的(2.8±1.3)次($P<0.05$);OB 组镇痛满意

表 1 两组产妇一般情况的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	孕龄 (周)	手术时间 (min)
OB 组	30	32.6±3.2	161.1±4.1	74.9±7.7	38.1±0.7	71.9±10.9
B 组	30	33.7±3.8	160.5±4.4	74.1±6.6	37.9±0.7	66.6±14.8

表 2 两组产妇术后不同时点切口痛及宫缩痛的 VAS 评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
切口痛	OB 组	1.0±0.2 ^a	2.1±0.3 ^a	3.1±0.4 ^a	2.6±0.5 ^a	2.1±0.4 ^a
	B 组	1.6±0.6	2.6±0.7	3.4±0.8	2.9±0.6	2.6±0.5
宫缩痛	OB 组	1.1±0.4 ^a	3.2±0.8 ^a	5.4±1.1 ^a	4.0±1.0 ^a	2.6±0.5 ^a
	B 组	1.8±0.5	3.6±0.9	6.9±0.9	5.0±0.9	3.7±0.6

注:与 B 组比较, ^a $P < 0.05$

度 2 分的产妇比例明显少于 B 组, OB 组镇痛满意度 4 分的产妇比例明显多于 B 组 ($P < 0.05$) (表 3)。

OB 组初乳时间明显早于 B 组 ($P < 0.05$); 两组间各时段哺乳次数比较差异无统计学意义(表 4)。

两组产妇均未发生呼吸抑制、皮肤瘙痒, 两组恶心呕吐、头晕、嗜睡等不良反应发生情况差异无统计学意义(表 5)。

表 3 两组产妇镇痛满意度评分的比较[例(%)]

组别	例数	1 分	2 分	3 分	4 分
OB 组	30	0(0)	6(20) ^a	12(40)	12(40) ^a
B 组	30	0(0)	24(80)	6(20)	0(0)

注:与 B 组比较, ^a $P < 0.05$

表 4 两组产妇母乳喂养情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	初乳时间 (h)	不同时段哺乳次数(次)		
			0~4 h	4~12 h	12~24 h
OB 组	30	47.7±3.8 ^a	1.9±0.4	5.8±1.2	9.1±0.7
B 组	30	53.6±8.1	2.0±0.5	5.9±1.0	8.6±1.2

注:与 B 组比较, ^a $P < 0.05$

表 5 两组不良反应的比较[例(%)]

组别	例数	恶心呕吐	头晕	嗜睡
OB 组	30	1(3)	1(3)	2(7)
B 组	30	3(10)	1(3)	6(20)

讨 论

剖宫产术后疼痛不仅包括皮肤切口造成的躯体痛, 还包括子宫切口和子宫收缩造成的内脏痛。相比于首次剖宫产, 二次剖宫产患者术后经历的疼痛更加剧烈, 可能的原因有:(1)第一次手术疤痕造成的疤痕痛觉过敏;(2)二次剖宫产产妇术后子宫收缩程度比首次剖宫产产妇更加剧烈^[2]。布托啡

诺用于剖宫产术后镇痛已有多年历史, 获得良好的镇痛效果, 但抑制子宫收缩疼痛的效力不足, 临床上产妇常常需要其它镇痛药辅助治疗。本研究采用羟考酮复合布托啡诺进行术后镇痛, 并与单纯应用布托啡诺比较。有文献报道, 布托啡诺与羟考酮的镇痛效能比为 1:5^[3-5], 因此, 本研究布托啡诺组采用布托啡诺 0.15 mg/kg 配置镇痛泵, 而羟考酮复合布托啡诺组采用羟考酮 0.25 mg/kg 复合布托啡诺 0.1 mg/kg 配置镇痛泵。

本研究中, 羟考酮复合布托啡诺组术后各时点的切口痛及宫缩痛镇痛效果均优于单纯酒石酸布托啡诺组, 尤其在宫缩痛方面优势更加明显, 而且 PCIA 按压次数少, 产妇的镇痛满意度高, 这可能于羟考酮独特的药理学作用相关。

羟考酮是目前临床上一种新型的 μ 、 κ 阿片受体双激动药, 具有镇痛起效快、效果显著、无封顶效应、对血流动力学影响小等优点, 非常适合用于患者术后静脉自控镇痛, 尤其对内脏痛及神经病理性疼痛更加有效^[6]。羟考酮主要通过 κ 阿片受体发挥镇痛作用, 尤其是 κ_{2b} 受体亚型^[7]。多项研究表明, κ 阿片受体与内脏痛密切相关^[8-9]。除此之外, 羟考酮可以通过影响 G 蛋白功能, 激活钾离子通道, 抑制电压依赖性钙离子通道, 导致神经细胞兴奋性的下降, 从而产生较好的内脏痛镇痛作用。Nie 等^[10]研究也表明, 盐酸羟考酮注射液应用于剖宫产术后静脉自控镇痛相比与舒芬太尼, 术后各时间点切口痛及宫缩痛的镇痛评分均明显降低, 产妇满意度更高, 支持了本研究的结果。

泌乳是一项多种因素参与的复杂的生理过程, 它受内分泌激素、情绪、环境、刺激等诸多因素的影响^[11], 术后疼痛导致产妇交感神经兴奋、儿茶酚胺类物质释放、下丘脑泌乳素抑制因子水平增加、焦虑紧张、纳差、运动量减少等, 这些因素均明显抑制乳汁的分泌, 良好的疼痛控制可以使产妇的初乳时间提前。有文献报道, 乳汁的分泌受新生儿吮吸影

响较大,吸吮动作可以反射性促进泌乳素释放,加强乳腺腺泡周围细胞收缩,使乳汁排出^[12]。本研究还发现,OB 组产妇产后初乳时间早于 B 组,这可能与良好的镇痛减轻了机体的应激反应,消除了疼痛及其伴随的焦虑、紧张等不适,从而促进乳汁分泌的作用有关^[13]。李松等^[14]通过研究剖宫产术后不同镇痛方式对产妇泌乳的影响,发现疼痛评分低的研究组产妇相比于对照组,初乳时间明显提前,纯母乳喂养率更高,也验证了良好的疼痛控制可以使产妇的初乳时间提前。本研究同时发现,羟考酮复合布托啡诺并不增加不良反应的发生,这不仅与羟考酮药物本身比其他阿片类药物不良反应少,还与本研究使用的剂量相对偏小相关^[15]。

本研究也存在不足之处,羟考酮复合布托啡诺组只有单一剂量研究组,没有通过设计不同的剂量梯度以确定量效关系和最佳的剂量;母乳喂养情况评价标准单一,未进行血清学指标催乳素的测定及乳汁充足率的调查。

综上所述,羟考酮复合布托啡诺用于二次剖宫产术后 PCIA 效果好,产妇满意度高,不良反应发生少,并可促进产后早期泌乳。

参 考 文 献

- [1] Zhu J, Xu C, Wang X, et al. Comparison of the analgesic effects of dezocine, tramadol and butorphanol after cesarean section. *Pak J Pharm Sci*, 2018,31(5 Special): 2191-2195.
- [2] Ortner CM, Granot M, Richebé P, et al. Preoperative scar hyperalgesia is associated with post-operative pain in women undergoing a repeat caesarean delivery. *Eur J Pain*, 2013, 17(1): 111-123.
- [3] Sng BL, Kwok SC, Mathur D, et al. Comparison of epidural oxycodone and epidural morphine for post-caesarean section analgesia: a randomized controlled trial. *Indian J Anaesth*, 2016, 60(3): 187-193.
- [4] 徐建国.盐酸羟考酮的药理学和临床应用. *临床麻醉学杂志*, 2014, 30(5): 511-513.
- [5] Parikh GP, Veena SR, Vora K, et al. Comparison of epidural butorphanol versus epidural morphine in postoperative pain relief. *Middle East J Anaesthesiol*, 2014, 22(4): 371-376.
- [6] Ruan X, Mancuso KF, Kaye AD. Revisiting Oxycodone Analgesia: A Review and Hypothesis. *Anesthesiol Clin*, 2017, 35(2): e163-e174.
- [7] Nielsen C, Ross FB, Lotfipour S, et al. Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain*, 2007, 132(3):289-300.
- [8] Tan HP, Conroy T. The effectiveness of intravenous oxycodone in the treatment of acute postoperative pain: A Systematic Review. *J Perianesth Nurs*, 2018,33(6): 865-879.
- [9] Reiss D, Ceredig RA, Secher T, et al. Mu and delta opioid receptor knockout mice show increased colonic sensitivity. *Eur J Pain*, 2017,21(4): 623-634.
- [10] Nie JJ, Sun S, Huang SQ. Effect of oxycodone patient-controlled intravenous analgesia after cesarean section: a randomized controlled study. *J Pain Res*, 2017,10: 2649-2655.
- [11] 李美芝. *妇科内分泌学*. 北京:人民军医出版社, 2001: 120-121.
- [12] French CA, Cong X, Chung KS. Labor epidural analgesia and breastfeeding: a systematic review. *J Hum Lact*, 2016, 32(3): 507-520.
- [13] 杨淑萍,钱夏丽,朱伟,等.右美托咪定复合罗哌卡因在产妇硬膜外分娩镇痛中的效果. *临床麻醉学杂志*,2018,34(6): 550-553.
- [14] 李松,王运贤.剖宫产术后不同镇痛方式对产妇泌乳的影响. *中国妇产科临床杂志*,2016(5):456-457.
- [15] Cheung CW, Ching Wong SS, Qiu Q, et al. Oral oxycodone for acute postoperative pain: a review of clinical trials. *Pain Physician*, 2017,20(2S):SE33-SE52.

(收稿日期:2018-08-30)