

地佐辛与纳布啡用于剖宫产术后静脉自控镇痛的临床观察[△]

孙晶*, 胡薇, 郑钊, 邹丽维, 宋少良, 刘丹勇, 刘晓雷, 李元涛[#](深圳市妇幼保健院麻醉科, 广东深圳 518028)

中图分类号 R719.8;R614.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1678-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.21

摘要 目的:比较地佐辛与纳布啡用于剖宫产术后静脉自控镇痛(PCIA)的效果和安全性。方法:选择2015年6月—2017年3月在我院行择期剖宫产术的患者97例,采用抽签表法分为地佐辛组(52例)和纳布啡组(45例)。两组患者均在腰-硬联合麻醉下行剖宫产术,术后立即连接PCIA泵,其中地佐辛组PCIA泵配方为地佐辛注射液0.5 mg/kg+盐酸托烷司琼注射液10 mg,纳布啡组PCIA泵配方为纳布啡2 mg/kg+盐酸托烷司琼注射液10 mg,两组镇痛药物均用0.9%氯化钠注射液稀释至100 mL,药液恒定泵入速度为2 mL/h,单次追加剂量为0.5 mL,持续泵入48 h。两组患者均于术后4、8、12、24、48 h时评估其静息痛、动态痛及子宫收缩痛视觉模拟(VAS)评分和Ramsay镇静评分,于术前30 min及术后24、48 h时检测血清泌乳素(PRL)水平,记录两组患者泌乳始动时间及不良反应发生情况等。结果:地佐辛组患者术后4、8、12 h时的静息痛和子宫收缩痛VAS评分及术后4、8、12、24 h时的动态痛VAS评分均显著低于纳布啡组,差异均有统计学意义($P<0.05$),其他时间点的组间VAS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);且随着时间的推移两组患者各时间点的VAS评分均显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后24、48 h时的血清PRL水平均显著高于术前30 min,差异均有统计学意义($P<0.05$);而两组患者手术前后各时间点血清PRL水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者术后各时间点的Ramsay镇静评分、泌乳始动时间及不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:地佐辛和纳布啡均为剖宫产术后PCIA的有效镇痛药物,地佐辛在剖宫产术后早期的镇痛效果优于纳布啡,而两组远期镇痛效果和术后镇静效果相当,对患者术后血清PRL水平、泌乳始动时间的影响及安全性方面均类似。

关键词 地佐辛;纳布啡;剖宫产;静脉自控镇痛;效果;安全性

Clinical Observation of Dezocine and Nalbuphine on Patient-controlled Intravenous Analgesia in Patients Undergoing Cesarean Section

SUN Jing, HU Wei, ZHENG Zhao, ZOU Liwei, SONG Shaoliang, LIU Danyong, LIU Xiaolei, LI Yuantao (Dept. of Anesthesiology, Shenzhen Maternal and Child Health Care Hospital, Guangdong Shenzhen 518028, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the effects of dezocine and nalbuphine on patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) in patients undergoing cesarean section. METHODS: A total of 97 patients undergoing selective cesarean section were selected from our hospital during Jun. 2015 to Mar. 2017. They were divided into dezocine group (52 cases) and nalbuphine group (45 cases) according to lottery. Both groups received cesarean section under combined spinal-epidural anesthesia, and then given PCIA pump immediately after surgery. The pump of dezocine group was Dezocine injection 0.5 mg/kg+Tropisetron hydrochloride injection 10 mg; that of nalbuphine group was Nalbuphine hydrochloride injection 2 mg/kg+Tropisetron hydrochloride injection 10 mg. Both groups of analgesic drugs were diluted 100 mL with 0.9% sodium chloride injection, constant infusion of liquid medicine at rate of 2 mL/h, adding 0.5 mL additionally each time, for consecutive 48 h. VAS score and Ramsay sedation score of resting pain, dynamic pain and uterine contraction pain were performed in 2 groups 4, 8, 12, 24, 48 h after surgery. The serum levels of PRL were determined 30 min before surgery and 24, 48 h after surgery. The initial time of lactation and ADR were recorded in 2 groups. RESULTS: VAS score of resting pain and uterine contraction pain at 4, 8, 12 h after operation and that of dynamic pain at 4, 8, 12, 24 h after operation were significantly lower in dezocine group than nalbuphine group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in VAS score between 2 groups at other time points ($P>0.05$). As time went on, the VAS scores of the two groups decreased significantly at each time point, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of PRL in 2 groups 24 and 48 h after operation were significantly higher than 30 min before operation, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in serum level of PRL between 2 groups at same time point ($P>0.05$). There was no statistical significance in Ramsay score, initial time of lactation or the incidence of ADR between dezocine group and nalbuphine group ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Both dezocine and nalbuphine are effective

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31671119);广东省医学科学技术研究基金项目(No.A2016187)

* 副主任医师,博士研究生。研究方向:分娩镇痛与脑保护。电话:0755-82889999-2507。E-mail:187244758@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,博士研究生。研究方向:脑保护。电话:0755-82889999-2507。E-mail:Sylyt6788@sina.com

analgesia drugs of PCIA in patients undergoing cesarean section. Early postoperative analgesic effect of dezocine is superior to nalbuphine. They have similar effects on long-term analgesia and postoperative sedative, serum level of PRL, initial time of lactation, as well as safety.

KEYWORDS Dezocine; Nalbuphine; Cesarean section; Patient-controlled intravenous analgesia; Efficacy; Safety

随着我国经济水平的快速发展,产妇的年龄结构、分娩意愿亦发生了显著改变。2008—2014年期间,我国剖宫产率逐年增加,至2014年,已达34.9%^[1]。剖宫产术后疼痛是妇产科和麻醉科医师关注的焦点之一,其不仅可抑制产后泌乳,影响产妇对新生儿的哺乳和照顾,亦显著延缓手术切口愈合^[2]。静脉自控镇痛(PCIA)是目前剖宫产术后最常用的镇痛方式,其通过持续静脉泵入麻醉药液可为产妇提供较为满意的镇痛效果^[3]。地佐辛作为一种新型强效阿片类镇痛药物,近年来已被广泛应用于剖宫产术后镇痛、腹腔镜和关节镜术后镇痛等,其有效性和安全性亦得到较多研究证实^[4-5]。纳布啡是美国20世纪70年代研发的镇痛药物,较多研究发现,其可有效控制剖宫产术后疼痛,不良反应较少,同时乳汁中药物含量低,不影响哺乳^[6]。目前,临床上比较地佐辛与纳布啡的镇痛效果的研究较少,两者的临床价值尚存在一定的争议。本研究通过比较地佐辛与纳布啡用于剖宫产术后PCIA的镇痛效果和不良反应,旨在为临床PCIA的药物选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)初产妇,足月单胎妊娠;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)采用腰-硬联合麻醉;(4)术前肝肾功能无异常;(5)血常规、凝血功能检查正常。排除标准:(1)精神功能障碍者;(2)酒精依赖者、长期吸食毒品者、阿片类药物依赖者;(3)对地佐辛或纳布啡过敏者。脱落标准:失访者、中途退出本研究者。

1.2 研究对象

选择2015年6月—2017年3月在我院行择期剖宫产术的患者97例,采用抽签法分为地佐辛组(52例)和纳布啡组(45例)。两组患者年龄、身高、体质量、孕周、手术时间、术中出血量、补液量等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者及其家属均知情并签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄,岁	身高,cm	体质量,kg	孕周,周	手术时间, min	术中出血量,mL	补液量,mL
地佐辛组	52	28.4 \pm 5.2	158.9 \pm 22.3	65.2 \pm 11.5	39.3 \pm 1.3	46.8 \pm 9.7	155.3 \pm 52.4	533.6 \pm 59.2
纳布啡组	45	27.9 \pm 4.7	157.4 \pm 25.6	64.7 \pm 10.6	39.7 \pm 1.1	47.5 \pm 8.5	152.7 \pm 47.8	545.2 \pm 66.5

1.3 麻醉及术后镇痛方法

入室后建立静脉通道,常规监测无创血压、心电图、血氧饱和度、体温等,患者取左侧屈膝位,于L2~L3间隙行腰-硬联合穿刺,见脑脊液流出后,立即将0.5%盐酸罗哌卡因2 mL于10 s内注入蛛网膜下腔,然后向患者头端置入硬膜外导管3~4 cm,麻醉平面控制于T4~S5,术中静脉滴注0.1 mg/mL去氧肾上腺素,依据血压调整滴速,以维持血流动力学稳定。手术结束后立即连接PCIA泵,其中地佐辛组镇痛配方^[7]为地佐辛注射液(扬子江药业集团有限公司,国药准字:H20080329,规格:5 mg/支)0.5 mg/kg+盐酸托烷司琼注射液(康普药业股份有限公司,国药准字:H20080779,规格:5 mg/支)10 mg;纳布啡组镇痛配方^[8]为盐酸纳布啡注射液(湖北宜昌人福药业有限责任公司,国药准字:H20130127,规格:20 mg/支)2 mg/kg+盐酸托烷司琼注射液10 mg。两组镇痛药物均用0.9%氯化钠注射液稀释至100 mL,药液恒定泵入速度为2 mL/h,单次追加剂量为0.5 mL,持续泵入48 h。

1.4 观察指标

(1)分别于术后4、8、12、24、48 h时采用静息痛、动态痛和子宫收缩痛视觉模拟(VAS)评分法评估患者的疼痛情况,VAS评分范围为0~10分,0分为无痛,10分为剧痛;(2)分别于术后4、8、12、24、48 h时采用Ramsay镇静评分评估患者的镇静程度,1分为烦躁、不安静,2分为安静合作,3分为能听从指令、嗜睡,4分为可唤醒的睡眠状态,5分为呼吸反应迟钝,6分为不可唤醒的睡眠状态;(3)观察患者术前30 min及术后24、48 h时的血清泌乳素(PRL)水平及泌乳始动时间,其中PRL检测采用化学发光法,试剂盒由郑州安图绿科生物工程有限公司提供;(4)观察患者术后不良反应发生情况,如恶心、呕吐、嗜睡等。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内重复测量数据采用重复测量方差分析,组间两两比较采用LSD检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后疼痛情况比较

本研究没有脱落病例。地佐辛组患者术后4、8、12 h时的静息痛和子宫收缩痛VAS评分均显著低于纳布啡

组,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组患者在术后24、48 h时的静息痛和子宫收缩痛VAS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);且随着时间的推移,两组患者术后的静息痛和子宫收缩痛VAS评分均显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。地佐辛组患者术后4、8、12、24 h时的动态痛VAS评分显著低于纳布啡组,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组患者在术后48 h时的动态痛VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);且随着时间的推移两组术后的动态痛VAS评分均显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后静息痛、动态痛和子宫收缩痛VAS评分比较见表2~表4。

表2 两组患者术后静息痛VAS评分比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of VAS score of postoperative resting pain between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术后4h	术后8h	术后12h	术后24h	术后48h	F	P
地佐辛组	52	3.3±1.3	3.0±1.1	2.5±1.0	1.8±0.9	1.1±0.7	10.733	<0.001
纳布啡组	45	4.4±1.2	4.1±1.3	3.4±1.2	2.3±1.1	1.4±0.8	11.681	<0.001
t		3.964	3.389	2.377	1.763	1.205		
P		0.025	0.030	0.039	0.452	0.264		

表3 两组患者术后动态痛VAS评分比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of VAS score of postoperative dynamic pain between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术后4h	术后8h	术后12h	术后24h	术后48h	F	P
地佐辛组	52	5.3±1.1	4.9±1.2	4.3±1.1	2.7±1.0	1.7±0.9	12.143	<0.001
纳布啡组	45	6.5±1.3	6.2±1.4	5.5±1.2	3.6±1.1	2.3±1.1	12.031	<0.001
t		7.367	4.294	6.971	3.212	1.123		
P		0.011	0.020	0.012	0.031	0.279		

表4 两组患者术后子宫收缩痛VAS评分比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of VAS score of postoperative uterine contractile pain between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术后4h	术后8h	术后12h	术后24h	术后48h	F	P
地佐辛组	52	4.2±1.1	3.9±1.2	3.2±1.0	2.5±0.9	1.6±0.8	12.625	<0.001
纳布啡组	45	5.4±1.3	5.0±1.2	4.3±1.1	3.0±1.2	2.1±0.9	12.415	<0.001
t		3.964	3.399	2.415	1.673	1.305		
P		0.025	0.027	0.033	0.653	0.365		

2.2 两组患者术后Ramsay镇静评分比较

两组患者术后各时间点的Ramsay镇静评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),且术后各时间点两组间比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 两组患者术后Ramsay镇静评分比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Comparison of postoperative Ramsay sedation score between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术后4h	术后8h	术后12h	术后24h	术后48h	F	P
地佐辛组	52	2.2±1.1	2.3±1.1	2.4±1.2	2.3±1.1	2.2±1.0	1.657	0.155
纳布啡组	45	2.4±1.2	2.5±1.3	2.6±1.3	2.4±1.0	2.3±1.2	1.518	0.201
t		0.998	1.731	1.807	1.812	0.965		
P		0.463	0.148	0.065	0.070	0.492		

2.3 两组患者手术前后血清PRL水平及泌乳始动时间比较

两组患者术后24 h($t=3.998, P=0.020$)及48 h($t=3.745, P=0.015$)时的血清PRL水平均显著高于术前30 min,差异均有统计学意义;而两组患者手术前后各时间点血清PRL水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表6。地佐辛组和纳布啡组患者泌乳始动时间分别为(27.5±4.4)、(26.6±5.3)h,两组比较差异亦无统计学意义($t=0.999, P>0.05$)。

表6 两组患者手术前后血清PRL水平比较($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab 6 Comparison of serum levels of PRL between 2 groups before and after operation($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	术前30 min	术后24h	术后48h
地佐辛组	52	193.4±52.2	375.7±124.5	428.4±142.8
纳布啡组	45	187.4±61.4	384.6±107.9	455.4±137.6
t		2.088	1.903	2.674
P		0.093	0.106	0.345

2.4 不良反应

地佐辛组和纳布啡组患者的不良反应发生率分别为17.3%和20.0%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表7。

表7 两组患者不良反应发生情况比较(例)

Tab 7 Comparison of postoperative ADR between 2 groups(case)

组别	n	恶心呕吐	头晕头痛	嗜睡	皮肤瘙痒	不良反应,例(%)
地佐辛组	52	5	1	2	1	9(17.3)
纳布啡组	45	6	2	1	0	9(20.0)
χ^2						0.116
P						0.734

3 讨论

PCIA是剖宫产术后主要的镇痛方式,其中阿片类药物是镇痛配方的核心,但是其在提供镇痛作用的同时,亦可引起恶心呕吐、口干、嗜睡等不良反应^[9]。目前已知的阿片类受体包括 μ 、 δ 、 κ 、 ϵ 、 σ 等各型,每种受体均有不同的亚型^[10]。其中, μ 受体多分布于大脑皮层第IV层等部位,脊髓分布数量较少, μ 受体可产生镇痛、呼吸抑制、欣快感、身体依赖等作用;而 κ 受体具有与 μ 受体不交叉的成瘾性和耐受性,其在脊髓分布数量较多, κ 受体激动后可发挥镇痛作用,同时可有效缓解内脏痛及紧张焦虑等情绪反应,且其呼吸抑制作用较弱,常见的 κ 受体激动药有地佐辛、喷他佐辛、纳布啡、烯丙吗啡等^[11]。地佐辛和纳布啡均属于 κ 受体激动/ μ 受体拮抗型镇痛药,其中地佐辛可有效缓解术后疼痛、癌性疼痛、内脏痛等,肌肉注射30 min后起效,静脉注射15 min后起效,血药浓度为5~9 ng/mL时的镇痛效果最佳,超过45 ng/mL时即可产生较多不良反应。虽然国外有较多研究证实纳布啡用于子宫切除术、卵巢切除术、剖宫产术等术后镇痛效果显著,但由于其在2014年才被引入我国,故国内对其镇痛效果和安全性研究不多^[12-13]。邓玫等^[14]发现,

纳布啡可明显降低剖宫产术后产妇血清致痛因子白细胞介素17(IL-17)的水平,且乳汁中药物含量低,对于改善新生儿喂养以及产妇剖宫产术后疼痛具有重要的临床意义。谢言虎等^[8]认为,纳布啡用于剖宫产术后PCIA适宜的配制剂量为2.0 mg/kg。

本研究结果显示,地佐辛组患者术后4、8、12 h时的静息痛和子宫收缩痛VAS评分均显著低于纳布啡组,差异均有统计学意义;两组患者在术后24、48 h时的静息痛和子宫收缩痛VAS评分比较,差异均无统计学意义。地佐辛组患者术后4、8、12、24 h时的动态痛VAS评分均显著低于纳布啡组;两组患者术后48 h时的动态痛VAS评分比较,差异无统计学意义。这说明地佐辛可有效缓解剖宫产术后早期的静息痛、动态痛及子宫收缩痛,效果显著优于纳布啡。两组患者术后各时间点的Ramsay镇静评分比较,差异均无统计学意义。这说明地佐辛和纳布啡在剖宫产术后镇静方面效果相当。剖宫产术后疼痛可引起交感神经兴奋,提高血清儿茶酚胺水平,从而降低PRL水平,同时疼痛引发的焦虑、紧张、睡眠不足等亦可影响血清PRL的分泌,进而影响母乳喂养的效果。本研究结果还显示,两组患者术后24、48 h时的血清PRL水平均显著高于术前30 min,差异均有统计学意义;而两组患者手术前后各时间点血清PRL水平及泌乳始动时间比较,差异均无统计学意义。这说明地佐辛和纳布啡对产妇术后哺乳影响均较小。安全性方面,地佐辛组和纳布啡组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。这说明地佐辛和纳布啡的安全性相当。

综上所述,地佐辛和纳布啡均为剖宫产术后PCIA的有效镇痛药物,地佐辛在剖宫产术后早期的镇痛效果优于纳布啡,两者的远期镇痛效果及术后镇静效果相当,对患者术后血清PRL水平、泌乳始动时间的影响及安全性方面均类似。然而本研究样本量较小,同时并未对所有产妇进行长期跟踪随访,亦未评估新生儿的健康状况,故本研究结论仍需大样本、高质量、多中心的随机对照研究加以证实。

参考文献

[1] LI HT, LUO S, TRASANDE L, et al. Geographic variations and temporal trends in cesarean delivery rates in China:2008-2014[J]. *JAMA*, 2017, 317(1):69-76.
[2] 刘芹, 赵锦宁, 陈惠香, 等. 口服镇痛缓解剖宫产术后子宫收缩痛的临床观察[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(30):

2132-2134.

[3] DEMIREL I, OZER AB, ATILGAN R, et al. Comparison of patient-controlled analgesia versus continuous infusion of tramadol in post-cesarean section pain management[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(2):392-398.
[4] WANG C, LI L, SHEN B, et al. A multicenter randomized double-blind prospective study of the postoperative patient controlled intravenous analgesia effects of dezocine in elderly patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(3):530-539.
[5] 师小伟, 孙海峰, 董波, 等. 地佐辛超前镇痛对全髋关节置换术病人术后芬太尼的节俭效果[J]. *中华麻醉学杂志*, 2013, 33(1):122-123.
[6] Anderson D. A review of systemic opioids commonly used for labor pain relief[J]. *J Midwifery Womens Health*, 2011, 56(3):222-239.
[7] 熊志刚, 郑永顺, 刘晓峰, 等. 地佐辛静脉自控镇痛对剖宫产产妇血清泌乳素浓度的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(12):1462-1465.
[8] 谢言虎, 章敏, 高玮, 等. 纳布啡用于剖宫产术后PCIA适宜的配制剂量[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(4):478-480.
[9] HOSOKAWA Y, MORISAKI H, NAKATSUKA I, et al. Retrospective evaluation of intravenous fentanyl patient-controlled analgesia during labor[J]. *J Anesth*, 2012, 26(2):219-224.
[10] LIU R, HUANG XP, YELISEEV A, et al. Novel molecular targets of dezocine and their clinical implications[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(3):714-723.
[11] 马赛, 马骏雄, 仝黎, 等. 阿片成瘾机制研究进展[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2007, 6(6):563-564.
[12] 周据津, 董铁立. 纳布啡用于剖宫产术后镇痛的临床效果[J]. *江苏医药*, 2017, 43(3):184-186.
[13] 张珣, 李志文, 赵壮, 等. 纳布啡用于剖宫产术后硬膜外自控镇痛的临床观察[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(3):625-626.
[14] 邓玫, 张顺吉, 龚航, 等. 盐酸纳布啡注射液用于剖宫产术后镇痛临床效果观察[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(24):5519-5521.

(收稿日期:2017-08-11 修回日期:2018-05-10)

(编辑:孙冰)