

氢吗啡酮对硬膜外阻滞分娩镇痛时布比卡因最低有效浓度的影响

林雷¹, 陈春^{1△}, 柯齐斌¹, 汤和青², 方为², 侯俊²

(1. 三峡大学第一临床医学院麻醉科, 湖北宜昌 443003; 2. 湖北省宜昌市中心人民医院麻醉科 443003)

摘要:目的 通过建立临床模型研究氢吗啡酮对硬膜外分娩镇痛时布比卡因最低有效镇痛浓度(MLAC)的影响,以探讨第一产程硬膜外镇痛过程中与氢吗啡酮配伍的布比卡因的浓度和剂量。方法 选择单胎足月临产妇 64 例,ASA I~II 级,均进入第一产程活跃期,分为两组:布比卡因对照组和布比卡因-氢吗啡酮组,每组 30 例。所有患者于 L3~4 间隙行硬膜外穿刺置管,以 10 mL/min 的速度分别给予 15 mL 布比卡因注射液和含有 200 μ g 氢吗啡酮注射液的布比卡因注射液。根据双盲、序贯的方法,以 VAPS 作为镇痛标准进行布比卡因适宜浓度的研究。结果 4 例临产妇退出研究,余每组 30 例进入分析。两组布比卡因的 MLAC 值分别为布比卡因对照组 0.103% (95% CI: 0.094%~0.113%);布比卡因-氢吗啡酮组 0.044% (95% CI: 0.034%~0.053%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组间 Bromage 评分,患者心率(HR)、血压(BP)、胎心(FHR)、宫缩强度、不良反应的发生情况差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 该研究显示硬膜外腔复合使用氢吗啡酮能显著降低布比卡因的 MLAC,氢吗啡酮能安全地应用于硬膜外分娩镇痛。

关键词:氢吗啡酮;布比卡因;分娩;最低有效镇痛浓度

中图分类号:R614.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)06-0772-03

The minimum local analgesic concentration of epidural bupivacaine with hydromorphone for labour

Lin Lei¹, Chen Chun^{1△}, Ke Qibin¹, Tang Heqing², Fang Wei², Hou Jun²

(1. Department of Anesthesia, the First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University, Yichang, Hubei 443003, China; 2. Department of Anesthesia, Yichang Central People's Hospital, Yichang, Hubei 443003, China)

Abstract: Objective To investigate the minimum local analgesic concentration(MLAC) of epidural hydromorphone combined with bupivacaine for analgesia during the first stage of labor by establishing clinical model. Methods Sixty four labouring parturients at 3-7 cm cervical dilation who requested epidural analgesia were allocated to one of two groups. After a lumbar epidural catheter was placed, study participants received 15 mL bupivacaine($n=30$), bupivacaine with hydromorphone 200 μ g($n=30$). The concentration of bupivacaine was determined by the response of the previous patient using 0-100 mm visual analog pain scores, with ≤ 30 mm within 30 min defined as effective. Results Four women were excluded, leaving 30 patients in each of the two groups for analysis. The MLAC of bupivacaine alone was 0.103% (95% CI: 0.094% - 0.113%). The addition of hydromorphone at doses of 200 μ g resulted in significant reduction($P<0.05$) in the MLAC of bupivacaine to 0.044% (95% CI: 0.034% - 0.053%), the difference was significant ($P<0.05$). There was no significant difference in Bromage scores, HR, BP, FHR, UC and adverse reaction ($P>0.05$). Conclusion The study showed a significant reduction in the MLAC of bupivacaine by hydromorphone. Hydromorphone could be safely used in epidural analgesia for labor.

Key words: hydromorphone; bupivacaine; parturition; minimum local analgesic concentration

硬膜外阻滞分娩镇痛是目前临床应用广泛、效果确切的分娩镇痛方法^[1]。大量研究显示^[2-7],硬膜外阿片类药物的使用能显著降低硬膜外分娩镇痛时局部麻醉药的浓度,其麻醉效果优于单独应用局部麻醉药,且镇痛平面恒定,运动神经阻滞较轻。氢吗啡酮是单纯的 μ 受体激动剂,对 κ 受体亲和力低,其起效快,镇痛药效强,镇痛作用无“天花板效应”,不良反应少^[8]。有学者^[9]通过临床观察发现布比卡因复合氢吗啡酮连续硬膜外腔输注能安全有效地应用于分娩镇痛。而国内外尚缺乏对于分娩镇痛中布比卡因复合氢吗啡酮的浓度和剂量的研究资料。本研究拟通过建立临床模型研究氢吗啡酮对硬膜外分娩镇痛时布比卡因最低有效镇痛浓度(minimum local analgesic concentration, MLAC)的影响,以探讨第一产程硬膜外镇痛过程中与氢吗啡酮配伍的布比卡因的浓度。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理委员会同意,选择本院 2013 年

6~11 月单胎足月临产妇 64 例,ASA I~II 级,均进入第一产程活跃期,操作前宫颈扩张 3~7 cm,无自然分娩禁忌证,无椎管内阻滞禁忌证,无严重心肺肝肾等重要脏器疾病,近期未曾使用镇静药、阿片类药物及其他镇痛药物。所有患者签署知情同意书。采用电脑生成随机数字表,将患者分为两组,即布比卡因对照组和布比卡因-氢吗啡酮组,每组 30 例。

1.2 方法

1.2.1 试验方法 所有临产妇进入产房后连接迈瑞 T5 心电图监护仪进行常规监测,鼻导管给氧,氧流量 2 L/min,适时进行胎心监护,选取手背静脉使用 20 G 套管针开放静脉通路,输注复方氯化钠 10 mL/kg 后,患者取左侧卧位,常规消毒铺巾,1%利多卡因于 L3~4 间隙穿刺点局部浸润麻醉,用硬膜外穿刺针连接低阻力注射器行硬膜外穿刺,使用盐水阻力消失法确认穿刺针进入硬膜外腔,生理盐水容量小于 2 mL 以减少药物的稀释,向头侧置入硬膜外导管,置入深度 3 cm。回抽无出血

及脑脊液后,妥善固定导管,患者改仰卧位,未使用含肾上腺素的利多卡因试验量。布比卡因对照组以 10 mL/min 的速度给予 15 mL 布比卡因注射液(上海朝晖药业有限公司,批号:1305B08),布比卡因-氢吗啡酮组以同样速度给予含有 200 μg 氢吗啡酮注射液(宜昌人福药业有限责任公司,批号:1130401)的布比卡因注射液 15 mL。所有操作及评定由一位不知布比卡因浓度及分组的麻醉医师进行。试验结束后使用 0.062 5% 布比卡因加 2 μg/mL 芬太尼进行连续硬膜外分娩镇痛。

1.2.2 MLAC 的测定 采用序贯法进行试验^[10],根据文献报道结果^[2-3],两组初始布比卡因浓度均设定为 0.07%,浓度梯度定为 0.01%,下一位患者所用布比卡因浓度根据前一位患者的反应决定升高或降低一个浓度梯度。以 0~100 mm 的视觉模拟疼痛评分量表(visual analog pain scales, VAPS)作为镇痛评分标准,0 代表“无痛”,100 代表“剧痛”。给药后 0、15、30 min 评定镇痛效果,有以下 3 种结果,(1)有效:给药 30 min 后 VAPS≤30,下一患者降低一个浓度梯度;(2)无效:给药 30 min 后 VAPS>30,但对追加 10 mL 的 0.25% 布比卡因有反应,下一患者则升高一个浓度梯度;(3)剔除:给药 30 min 后 VAPS>30 且对补救药物无反应,则下一患者接受相同浓度继续试验。

1.2.3 其他监测指标 给药后 30 min 内用乙醇测试法确定麻醉平面,使用改良 Bromage 评分^[11]判断下肢运动神经阻滞程度;同时记录患者 HR、BP、胎心(FHR)以及宫缩强度的变化,由助产士测量宫口大小;所有评估及测量均 5 min 进行 1 次。并监测给药后不良反应的发生情况,包括呼吸抑制、低血压、皮肤瘙痒、恶心呕吐、尿潴留、镇静等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示。组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,部分资料采用 Fisher 确切概率法; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。使用概率单位回归分析计算布比卡因的 MLAC。

2 结 果

本研究有 4 例退出研究,其中 2 例因对补救药物无反应而剔除,1 例因试验中 VAPS>30 拒绝继续试验,1 例在试验结束前已进入第二产程。两组进入研究患者的年龄、身高、体质量、孕周、宫口大小、是否初产妇、有无使用催产素及麻醉前 VAPS 评分等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 患者的一般资料

项目	氢吗啡酮组(n=30)	对照组(n=30)
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	28.4±5.4	28.7±5.2
身高($\bar{x} \pm s$,cm)	160.9±6.6	162.0±6.7
体质量($\bar{x} \pm s$,kg)	69.5±7.4	68.5±7.0
孕周($\bar{x} \pm s$,周)	38.6±1.0	38.8±1.0
宫口大小($\bar{x} \pm s$,cm)	4.4±0.9	4.2±0.8
初产妇(n)	23	21
使用催产素(n)	11	14
麻醉前 VAPS($\bar{x} \pm s$,分)	80.0±10.7	81.5±11.1

两组产妇给药后 30 min 内的最高麻醉平面、母体最低收缩压(SBP)、HR、胎儿最低 FHR 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),氢吗啡酮组有 5 例胎儿最低 FHR 低于 120 bpm,对照组有 4 例,但均为一过性,且未低于 115 bpm,见表 2。两组患者的改良 Bromage 评分比较差异亦无统计学意义($P >$

0.05),且不低于 1 分,见表 3。

表 2 两组患者给药后血流动力学数据

项目	氢吗啡酮组(n=30)	对照组(n=30)
最高麻醉平面	T9(T8, T11)	T10(T8, T11)
母体最低 SBP(mm Hg)	113.5±11.2	115.1±10.9
母体最低 HR(bpm)	76.2±8.7	77.1±11.1
最低 FHR(bpm)	125.9±6.4	127.3±7.0

表 3 两组患者改良 Bromage 评分情况(n)

组别	n	0 分	1 分	2 分	3 分
氢吗啡酮组	30	30	0	0	0
对照组	30	29	1	0	0

试验中氢吗啡酮组有 2 例出现轻度皮肤瘙痒,1 例有恶心反应,但与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),均无呼吸抑制、低血压、镇静及尿潴留等不良反应的发生,见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况(n)

组别	n	呼吸抑制	低血压	皮肤瘙痒	恶心呕吐	尿潴留	镇静
氢吗啡酮组	30	0	0	2	1	0	0
对照组	30	0	0	0	0	0	0

采用概率单位回归分析计算得出,对照组的布比卡因 MLAC 即 EC50 是 0.103% (95% CI: 0.094%~0.113%),氢吗啡酮组的布比卡因 EC50 是 0.044% (95% CI: 0.034%~0.053%),两组间的相对中位数潜力为 0.412,95% IC 为 0.033~0.799,不包含 1,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1、2。

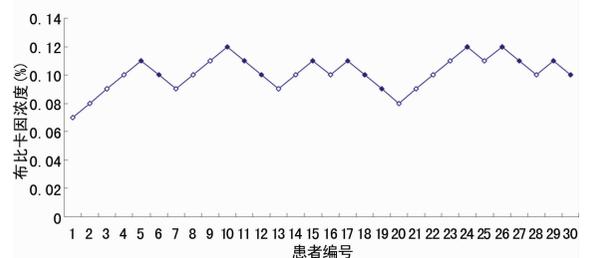


图 1 对照组布比卡因浓度的序贯反应曲线图

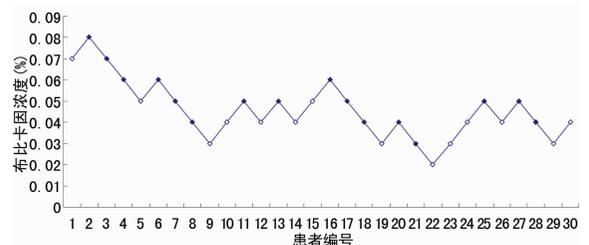


图 2 氢吗啡酮组布比卡因浓度的序贯反应曲线图

3 讨 论

氢吗啡酮是单纯的 μ 受体激动剂,对 κ 受体亲和力低,其镇痛药效强,镇痛作用是吗啡的 8~10 倍。Reisine 等^[8]最早研究了硬膜外输注稀释氢吗啡酮注射液对产妇的分娩镇痛作用,有报道显示氢吗啡酮能提供快速有效的轴索镇痛,硬膜外起效时间少于 10 min,且不良反应更少^[12-14]。

国产氢吗啡酮注射液 2013 年进入临床使用,其应用于分娩镇痛的资料尚少。本研究通过建立硬膜外分娩镇痛模型,发

现加入 200 μg 的氢吗啡酮注射液可使布比卡因的最低有效镇痛浓度降低 57.3%,能显著减少硬膜外分娩镇痛时布比卡因的用量。考虑到东西方人体质量和椎管长度的差异及文化背景的影响,本研究采用 15 mL 的单次硬膜外给药容量,使用的镇痛有效评分标准为 VAPS \leq 30,研究结果显示麻醉平面及镇痛效果满足要求,单纯使用布比卡因时的 EC₅₀ 是 0.103% (95%CI:0.094%~0.113%),与 Polley 等^[3]的报道一致。

分娩镇痛过程中母体的最低血压、心率两组间差异无统计学意义($P>0.05$),胎儿心率虽均有少数出现低于 120 bpm,但均为一过性,且不低于 115 bpm,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组间改良 Bromage 评分差异亦无统计学意义($P>0.05$),提示国产氢吗啡酮注射液可安全地应用于分娩镇痛。

复合使用氢吗啡酮组的不良反应主要是皮肤瘙痒和恶心,但发生率低,与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),此结果显著低于国外报道^[9,15],可能与观察时间相对偏短有关,其不良反应及长时间持续输注的不良反应均有待进一步研究。

本研究仅使用单一剂量的氢吗啡酮,不能准确反映出其硬膜外分娩镇痛的量效关系,作者将在后续研究中进一步探讨第一产程硬膜外镇痛过程中氢吗啡酮的合适浓度,及与之配伍的布比卡因的浓度和剂量。

综上所述,硬膜外复合使用氢吗啡酮能显著降低布比卡因分娩镇痛的最低有效浓度,能安全有效地应用于硬膜外分娩镇痛。

参考文献:

[1] 肖茂馨,王桂香,王瑞. 椎管内阻滞用于分娩镇痛的研究进展[J]. 中国医药导报,2014,11(1):29-31.

[2] Lyons G, Columb M, Hawthorne L, et al. Extradural pain relief in labour Bupivacaine sparing by extradural fentanyl is dose dependent[J]. Br J Anaesth,1997,78:493-497.

[3] Polley LS, Columb MO, Wagner DS, et al. Dose-dependent reduction of the minimum local analgesic concentration of bupivacaine by sufentanil for epidural analgesia in labor [J]. Anesthesiology,1998,89(3):626-632.

[4] Fettes PD, Moore CS, Whiteside JB, et al. Intermittent VS continuous administration of epidural ropivacaine with fentanyl for analgesia during labor [J]. Br J Anaesth, 2006,97(3):359-364.

[5] 陈治军,田玉科,张威伟,等. 罗哌卡因复合芬太尼用于可行走硬膜外分娩镇痛的可行性[J]. 中华麻醉学杂志,2001,21(12):727-729.

[6] 瞿健,赵丽萍,沈晓凤. 不同剂量布托啡诺联合罗哌卡因用于硬膜外分娩镇痛[J]. 临床麻醉学杂志,2010,26(1):46-48.

[7] 赵娜,刘朝文,雷丽,等. 罗哌卡因复合芬太尼经硬膜外自控镇痛用于分娩镇痛的临床观察[J]. 重庆医学,2009,38(17):2222-2223.

[8] Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman LS, Gilman A, eds. The pharmacological basis of therapeutics[M]. 9th ed. New York: Macmillan,1997:95-98.

[9] Sinatra RS, Eige S, Chung JH, et al. Continuous epidural infusion of 0.05% bupivacaine plus hydromorphone for labor analgesia: an observational assessment in 1830 parturients[J]. Anesth Analg,2002,94(5):1310-1311.

[10] Dixon JW. Staircase bioassay: the up-and-down method [J]. Neurosci Biobehavioral Rev,1991,15:47-50.

[11] Bromage P. A comparison of the hydrochloride salts of lidocaine and prilocaine in epidural analgesia[J]. Acta Anaesthesiologica Scandinava,1965,16:55-69.

[12] Sinatra RS, Levin S, Ocampo CA. Neuroaxial hydromorphone for control of postsurgical, obstetric, and chronic pain[J]. Semin Anesth Periop Med Pain,2000,19:108-131.

[13] Boswell MV. Lipid solubility and epidural opioid efficacy [J]. Anesthesiology,1995,83:427-428.

[14] Liu S, Carpenter RL, Mulroy MF, et al. Intravenous versus epidural administration of hydromorphone. Effects on analgesia and recovery after radical retropubic prostatectomy[J]. Anesthesiology,1995,82:682-688.

[15] Mhyre JM, Hong RW, Greenfield ML, et al. The median local analgesic dose of intrathecal bupivacaine with hydromorphone for labour: a double-blind randomized controlled trial[J]. Can J Anaesth,2013,60(11):1061-1069.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2014-12-10)

(上接第 771 页)

perfusion during delayed hypotensive or aggressive fluid resuscitation from uncontrolled hemorrhage[J]. Shock, 2003,20(5):476-480.

[8] 黄广建,张延龄. 损伤控制在腹部外科中的运用[J]. 腹部外科,2006,19(4):198-200.

[9] Scheppach W. Abdominal compartment syndrome [J]. Best Practice Res Clin Gastroenterol,2009,23(1):25-33.

[10] Cheatham ML, Safcsak K. Is the evolving management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment

syndrome improving survival[J]. Crit Care Med,2010,38(2):402-407.

[11] 姚元章,张连阳. 以腹部损伤为主的严重多发伤早期诊治中的几个问题[J]. 创伤外科杂志,2008,10(4):381-384.

[12] Zeckey C, Dannecker S, Hildebrand F, et al. Alcohol and multiple trauma-is there an influence on the outcome[J]. Alcohol,2011,45(3):245-251.

(收稿日期:2014-11-08 修回日期:2014-12-10)