

· 临床研究 ·

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

杨淑萍 钱夏丽 朱伟 蒋秀红

【摘要】 目的 评价右美托咪定复合罗哌卡因用于产妇自控硬膜外分娩镇痛的效果以及对产后泌乳和新生儿的影响。**方法** 选择自愿要求分娩镇痛单胎足月妊娠产妇 79 例, 年龄 22~36 岁, ASA I 或 II 级, 随机分为 3 组: 0.1% 罗哌卡因组(R 组, $n=26$)、0.1% 罗哌卡复合 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 芬太尼组(RF 组, $n=27$)和 0.1% 罗哌卡复合 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 右美托咪定组(RD 组, $n=26$)。记录分娩镇痛前(T_0)、注射负荷量后 10 min(T_1)、30 min(T_2)及宫口开全时(T_3)的 VAS 疼痛评分, 并记录注射负荷量后 30 min 的 Bromage 分级和 Ramsay 镇静评分。记录新生儿 Apgar 评分以及恶心、呕吐、皮肤瘙痒等不良反应情况。分别于分娩镇痛前、胎儿娩出时、娩出后 2 h 抽取产妇静脉血离心分离并测定催乳素(PRL)浓度, 记录泌乳始动时间。**结果** 与 R 组比较, T_1 — T_3 时 RF 和 RD 组产妇 VAS 疼痛评分明显降低($P<0.05$)。与 RF 组比较, R 组和 RD 组的嗜睡、瘙痒发生率明显降低($P<0.05$)。与 R 组比较, RF 和 RD 组胎儿娩出后 2 h 时血清 PRL 浓度明显升高, 产后泌乳始动时间明显提前($P<0.05$)。三组产妇 Bromage 分级和 Ramsay 镇静评分差异无统计学意义。新生儿 1 min、5 min Apgar 评分差异无统计学意义。**结论** 右美托咪定 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 复合 0.1% 罗哌卡因用于硬膜外分娩镇痛时镇痛效果好, 产妇满意度高, 不良反应发生率低, 对新生儿无明显不良影响, 可促进催乳素分泌, 产后泌乳始动时间提前。

【关键词】 硬膜外分娩镇痛; 罗哌卡因; 右美托咪定; 催乳素

Analgesia effect of dexmedetomidine mixed with ropivacaine for patient-controlled epidural analgesia during delivery YANG Shuping, QIAN Xiali, ZHU Wei, JIANG Xiuhong. Department of Anesthesiology, the Frist Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China
Corresponding author: ZHU Wei, Email: zhuweijsp@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the application of dexmedetomidine mixed with ropivacaine and its effect on lactation and neonatal for patient-controlled epidural analgesia (PCEA) during delivery. **Methods** Seventy-nine nulliparous puerperas with a single baby at full term in vertex presentation required for labor analgesia, aged 22-36 years, ASA physical status I or II, were randomly divided into 3 groups according to the random digital table. The VAS scores before analgesia (T_0), 10 min (T_1) after the load dose of epidural administration, 30 min (T_2) after the load dose of epidural administration, and full cervical dilatation (T_3), as well as the modified Bromage degrees and Ramsay sedation scores at T_2 were recorded. The neonatal Apgar scores and side effects were recorded. The prolactin was centrifuged and determined by drawing maternal venous before analgesia, after fetal delivery, and 2 h later. The beginning time of lactation was recorded. **Results** The VAS scores were higher in group R than those in group RF and RD at T_1 , T_2 and T_3 ($P<0.05$). Compared with group RF, the incidence of drowsiness and pruritus were lower in groups R and RD ($P<0.05$). Compared with group R, the concentration of prolactin was higher after fetal delivery 2 h, the beginning time of lactation was advanced in groups RD and RF ($P<0.05$). There were no statistics differences about the modified Bromage degrees, Ramsay sedation scores and the Apgar scores at 1 and 5 min after delivery among the groups. **Conclusion** Epidural dexmedetomidine 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ significantly optimize the efficacy of 0.1% ropivacaine and with higher satisfaction, less side effects, without adverse neonatal effects, can promote the secretion of prolactin and the beginning time of lactation was advanced when used for patient-controlled epidural analgesia during delivery.

【Key words】 Epidural labor analgesia; Ropivacaine; Dexmedetomidine; Prolactin

DOI:10.12089/jca.2018.06.007

基金项目:江苏省卫生计生委面上项目(H201604)

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

剧烈的分娩疼痛不仅对产妇的身心产生极大影响,且由此导致的各种机能和代谢的改变,对母婴极为不利。因此,如何降低分娩疼痛,寻求安全

有效的分娩镇痛方式是临床备受关注的问题^[1]。目前局麻药复合阿片类药物硬膜外镇痛是公认的安全有效的方法,但阿片类药物有恶心呕吐、嗜睡、皮肤瘙痒以及新生儿 Apgar 评分降低等不良反应^[2-4]。右美托咪定具有镇静、镇痛、抗交感等多种药理作用^[5]。有研究表明,椎管内应用右美托咪定,可增强椎管内麻醉的镇痛镇静效果,这给右美托咪定用于硬膜外分娩镇痛带来了新的契机^[6]。本研究拟在硬膜外分娩镇痛中应用右美托咪定,评价其复合罗哌卡因在分娩镇痛中的有效性及安全性。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(2016-SRFA-106),并与产妇签署分娩镇痛知情同意书。选择自愿要求分娩镇痛足月妊娠产妇,年龄 22~36 岁,ASA I 或 II 级,单胎头位,产妇均例行常规产前检查,无阴道分娩禁忌和椎管内麻醉禁忌,排除病理产科、近期使用镇痛药、神经精神类疾病史。采用随机数字表法将产妇分为三组:0.1%罗哌卡因组(R 组)、0.1%罗哌卡复合 2 μg/ml 芬太尼组(RF 组)和 0.1%罗哌卡因复合 2 μg/ml 右美托咪定组(RD 组)。所有产妇均采用 PCEA。

镇痛方法 产妇开放上肢静脉通路,输注复方氯化钠 10~12 ml/kg,宫口开至 2~3 cm 时行硬膜外穿刺,同时进行生命体征和胎心监测。选择 L₂₋₃ 间隙,硬膜外穿刺成功后,头向置管,硬膜外腔留置导管长度均为 4 cm,给予 1.0%利多卡因 3 ml,观察 5 min,排除蛛网膜下腔阻滞连接并开启 LY-E 型电子输注泵。镇痛药液总量 150 ml,设置负荷剂量 10 ml,背景剂量 8 ml/h,单次给药剂量 4 ml,锁定时间 15 min。宫口开全后停止输注,胎盘娩出、会阴缝合完毕后拔除硬膜外导管。

观察指标 记录分娩镇痛前(T₀)、注射负荷量后 10 min(T₁)、30 min(T₂)及宫口开全时(T₃)的 VAS 疼痛评分(0 分,无痛;10 分,无法忍受的剧痛)和镇痛泵按压次数。采用改良 Bromage 分级(0 级,无运动神经阻滞;1 级,不能屈髋;2 级,不能屈髋、屈膝;3 级,不能屈髋、屈膝、踝关节)评定注射负荷量后 30 min 的运动阻滞程度,并评定此时产妇的 Ramsay 镇静评分(1 分,不安静、烦躁;2 分,安静合作;3 分,嗜睡,能听从指令;4 分,睡眠状态,但可唤醒;5 分,对呼唤反应迟钝;6 分,深睡,对呼唤无反应),并进行镇痛满意度评分(0 分,非常不满意;10 分,非常满意)。记录产程时长、产后 2 h 出血量、缩宫素使用情况、分娩

方式(自然分娩、剖宫产)。记录新生儿出生后 1 min、5 min Apgar 评分,以及嗜睡、恶心、呕吐、皮肤瘙痒等不良反应的发生情况。分别于分娩镇痛前、胎儿娩出时、娩出后 2 h 抽取母体静脉血,离心分离血清(3 000 r/min),置于-20℃冰箱中保存,采用 ELISA 法测定催乳素(PRL)浓度。记录泌乳始动时间,即胎儿娩出至产妇第 1 次感觉奶胀(手指挤压时乳汁能缓慢少量流出)。

统计分析 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量设计方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入 90 例产妇,但因产科因素转剖宫产的, R 组有 4 例, RF 组有 3 例, RD 组有 4 例,其余均自然分娩,最终纳入 79 例产妇。三组产妇年龄、身高、体重、孕周差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 三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)	孕周(周)
R 组	26	28.6±2.6	161.1±4.1	71.2±10.6	39.9±0.9
RF 组	27	29.1±3.3	161.0±3.9	70.4±8.0	40.0±0.9
RD 组	26	29.2±4.0	161.9±4.7	73.0±10.1	40.1±0.9

分娩镇痛前产妇 VAS 评分均大于 7 分。与 T₀ 时比较, T₁—T₃ 时产妇 VAS 评分均明显降低($P < 0.05$),且 RF 和 RD 组明显低于 R 组($P < 0.05$)(表 2)。

表 2 三组产妇不同时点 VAS 评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
R 组	26	8.9±0.6	4.0±0.6 ^a	2.8±0.6 ^a	3.8±0.6 ^a
RF 组	27	8.7±0.4	2.9±0.7 ^{ab}	1.5±0.5 ^{ab}	2.7±0.6 ^{ab}
RD 组	26	8.6±0.5	2.8±0.6 ^{ab}	1.3±0.5 ^{ab}	2.6±0.7 ^{ab}

注:与 T₀ 比较,^a $P < 0.05$;与 R 组比较,^b $P < 0.05$

三组产妇注射负荷量后 30 min 的 Bromage 分级均为 0 级, Ramsay 镇静评分差异无统计学意义。与 R 组比较, RF 和 RD 组的镇痛泵按压次数明显减少,满意度评分明显升高($P < 0.05$)(表 3)。

三组产妇第一产程、第二产程、产后 2 h 出血量、缩宫素使用率、分娩方式差异无统计学意义;新

生儿 1 min、5 min 的 Apgar 评分差异无统计学意义(表 4)。

三组产妇血清 PRL 浓度随着产程的延长呈逐渐升高的趋势。与 R 组比较, RF 组和 RD 组在胎儿娩出后血清 PRL 浓度明显升高(表 5)。RF 组和 RD 组泌乳始动时间分别为(43±8)h 和(45±9)h, 明显早于 R 组的(55±9)h($P<0.05$)。

RF 组嗜睡 6 例(22%)、恶心 2 例(7%)、瘙痒 5 例(19%), R 组和 RD 组无一例类似不良反应。

讨 论

由于明显的感觉运动阻滞分离, 低浓度罗哌卡因是分娩镇痛中常用的局麻药物, 硬膜外腔单纯应用罗哌卡因常有镇痛效果欠佳的情况, 而复合阿片类药物虽然具有增强镇痛效果的作用, 但阿片类药物的不良反应如呼吸抑制、头晕、皮肤瘙痒和恶心呕吐等也会随之出现。Chatrath 等^[3]对 60 例产妇进行腰-硬联合镇痛, 发现腰麻组仅应用 25 μg 芬太尼, 便可出现明显的母体瘙痒、恶心呕吐和胎心率下降等不良反应。近年来, 甚至有关于复合舒芬太尼用于分娩镇痛导致新生儿 1 min Apgar 评分降低的报道, Wang 等^[4]对 346 名产妇行硬膜外分娩镇痛, 发现新生儿 1 min Apgar 评分 ≤ 7 分的比例在罗哌卡因组和罗哌卡因复合舒芬太尼组分别为 1.2% 和 5.5%。

本研究中 RD 与 RF 组的 VAS 评分低、镇痛泵按

压次数少、镇痛满意度高, 说明右美托咪定有增强罗哌卡因硬膜外镇痛的效果。这可能与右美托咪定激动突触前膜 α_2 -AR, 抑制突出前膜去甲肾上腺素的释放, 同时激动突触后膜 α_2 -AR, 使细胞膜发生超极化, 产生抑制疼痛信号传导的作用有关, 再者右美托咪定脂溶性高, 易被硬膜外腔脂肪组织吸收入血, 产生镇静作用, 可降低机体对疼痛刺激的兴奋性^[7-8]。Ravipati 等^[9]对腰麻行下肢手术的产妇分别给予 0.75% 等比重罗哌卡因复合 5 μg 右美托咪定或 20 μg 芬太尼, 发现复合右美托咪定组感觉神经阻滞起效时间更快, 感觉运动神经阻滞持续时间更长。Zhao 等^[6]对 80 例行硬膜外分娩镇痛的产妇研究发现, 0.125% 罗哌卡因复合 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定较单独罗哌卡因组镇痛效果好, 且不影响血流动力学和产程, 无运动神经阻滞和恶心呕吐等不良反应。

本研究 RD 组嗜睡、瘙痒等不良反应发生率低, 这与右美托咪定的“清醒镇静”作用有关。研究表明, 右美托咪定通过激动脑内蓝斑核的突触前膜 α_2 -AR, 抑制电压门控钙通道, 减少神经末梢去甲肾上腺素的释放, 降低突触后膜的兴奋性, 从而抑制由蓝斑核发出的去甲肾上腺素背束纤维控制大脑皮质的觉醒反应, 但机体的唤醒系统功能仍然存在, 很容易被语言刺激所唤醒^[10]。Kaur 等^[11]对 100 例硬膜外麻醉行下肢手术的产妇研究发现, 硬膜外给药 30 min 后右美托咪定复合罗哌卡因组的镇静评分明显优于单独罗哌卡因组。Zhang 等^[12]系统回顾

表 3 三组产妇 T₂ 时 Ramsay 镇静评分、PCA 次数及满意度评分的比较

组别	例数	Ramsay 镇静评分[例(%)]						PCA 次数 (次)	满意度评分 (分)
		1 分	2 分	3 分	4 分	5 分	6 分		
R 组	26	6(23.1)	20(76.9)	0	0	0	0	5.3±2.0	6.5±0.6
RF 组	27	2(7.4)	22(81.5)	3(11.1)	0	0	0	1.8±0.9 ^a	7.4±0.7 ^a
RD 组	26	2(7.7)	24(92.3)	0	0	0	0	1.6±0.8 ^a	7.7±0.7 ^a

注: 与 R 组比较, ^a $P<0.05$

表 4 三组产妇分娩情况和新生儿 Apgar 评分的比较

指标	R 组($n=26$)	RF 组($n=27$)	RD 组($n=26$)
产程时间(min)			
第一产程	558.2±169.1	563.4±143.2	549.3±171.0
第二产程	75.3±18.3	72.4±16.3	74.0±19.2
产后 2 h 出血量(ml)	230.2±12.0	248.2±18.4	225.3±16.2
缩宫素使用[例(%)]	18(69.2)	20(74.1)	19(73.1)
新生儿 Apgar 评分(分)			
1 min	9(8~10)	9(8~10)	9(8~10)
5 min	10(9~10)	10(9~10)	10(9~10)

表 5 三组产妇血清 PRL 浓度的比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	分娩镇痛前	胎儿娩出时	娩出后 2 h
R 组	26	100.1 ± 15.2	214.3 ± 44.0	391.2 ± 49.3
RF 组	27	95.0 ± 10.2	218.6 ± 41.0	481.0 ± 58.1 ^a
RD 组	26	92.5 ± 12.4	222.5 ± 36.2	488.3 ± 77.1 ^a

注:与 R 组比较,^a $P < 0.05$

12 个硬膜外应用局麻药复合右美托咪定的随机对照研究发现,复合右美托咪定组镇静评分更优,既可缩短感觉阻滞起效时间、延长镇痛时间,又可减少补救镇痛次数。注射负荷量后 30 min Ramsay 镇静评分组间差异无统计学意义,可能与样本量小有关。

乳汁的产生与分泌受内分泌、生理、环境及遗传等诸多因素的影响,其中血清 PRL 浓度对乳汁分泌起决定作用。影响 PRL 分泌的因素较多,如睡眠、吮吸及运动可增加其分泌,而疼痛、焦虑、营养欠佳及交感神经兴奋则抑制其分泌。妊娠 3 个月时,PRL 开始分泌增多,哺乳期达高峰,分娩后 2 h, PRL 出现分泌高峰,成为初乳分泌的生理基础,产后 24 h 产妇血清 PRL 浓度与乳汁分泌成正相关^[13]。姚益冰等^[14]对 100 例患者研究发现,镇痛组血清催乳素在宫口开全、产后 24 h 时均高于对照组,且泌乳始动时间早,泌乳量多,认为硬膜外分娩镇痛可促进患者催乳素分泌,使患者早泌乳与多泌乳,有助于喂养成功。本研究发现胎儿娩出后 2 h, RF 和 RD 组血清 PRL 浓度高于 R 组,可能不仅与右美托咪定复合罗哌卡因镇痛效果好,而且还与右美托咪定的“清醒镇静”、抑制交感兴奋,使患者更容易充分休息有关,有利于减轻疼痛、焦虑等交感兴奋因素对血清 PRL 分泌的抑制作用。潘东军等^[15]对 90 例产妇进行研究,罗哌卡因复合舒芬太尼行腰硬联合分娩镇痛,发现产后 2 h、24 h 全产程镇痛组患者血清 PRL 浓度明显高于活跃期镇痛组和无镇痛对照组,全产程镇痛因为镇痛时机介入更早,从产程的早期就消除产妇的疼痛和焦虑,且镇痛贯穿了整个产程,从而更有效地减轻疼痛和焦虑对 PRL 的抑制作用。

综上所述,虽然国外有大量右美托咪定用于硬膜外术后镇痛的报道,但在我国右美托咪定用于硬膜外仍是“处方外给药”,应用应采取谨慎态度,本研究 2 $\mu\text{g/ml}$ 右美托咪定复合 0.1% 罗哌卡因用于硬膜外分娩镇痛时镇痛效果好,产妇满意度高,不良反应发生率低,对新生儿无明显不良影响,可促

进催乳素分泌,产后泌乳始动时间提前。

参 考 文 献

- [1] Sia AT, Sng BL. Intravenous dexmedetomidine for obstetric anaesthesia and analgesia: converting a challenge into an opportunity? Int J Obstet Anesth. 2009, 18(3): 204-206.
- [2] 王娟,夏凡,冯善武,等.单纯罗哌卡因与罗哌卡因复合舒芬太尼在硬膜外分娩镇痛中的比较.临床麻醉学杂志,2016, 32(8): 761-764.
- [3] Chatrath V, Khetarpal R, Sharma S, et al. Fentanyl versus tramadol with levobupivacaine for combined spinal-epidural analgesia in labor. Saudi J Anaesth, 2015, 9(3): 263-267.
- [4] Wang X, Xu S, Qin X, et al. Comparison between the use of ropivacaine alone and ropivacaine with sufentanil in epidural labor analgesia. Medicine(Baltimore), 2015, 94(43): e1822.
- [5] Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(8): 893-913.
- [6] Zhao Y, Xin Y, Liu Y, et al. Effect of epidural dexmedetomidine combined with ropivacaine in labor analgesia: a randomized double-blinded controlled study. Clin J Pain, 2017, 33(4): 319-324.
- [7] Gabriel JS, Gordin V. Alpha 2 agonists in regional anesthesia and analgesia. Curr Opin Anaesthesiol, 2001, 14(6): 751-753.
- [8] Nguyen V, Tiemann D, Park E, et al. Alpha-2 Agonists. Anesthesiol Clin, 2017, 35(2): 233-245.
- [9] Ravipati P, Isaac GA, Reddy PN, et al. A comparative study between intrathecal isobaric ropivacaine 0.75% plus dexmedetomidine and isobaric ropivacaine 0.75% plus fentanyl for lower limb surgeries. Anesth Essays Res, 2017, 11(3): 621-626.
- [10] Kim WH, Cho D, Lee B, et al. Changes in brain activation during sedation induced by dexmedetomidine. J Int Med Res, 2017, 45(3): 1158-1167.
- [11] Kaur S, Attri JP, Kaur G, et al. Comparative evaluation of ropivacaine versus dexmedetomidine and ropivacaine in epidural anesthesia in lower limb orthopedic surgeries. Saudi J Anesth, 2014, 8(4): 463-469.
- [12] Zhang X, Wang D, Shi M, et al. Efficacy and safety of dexmedetomidine as an adjuvant in epidural analgesia and anesthesia. Clin Drug Investig, 2017, 37(4): 343-354.
- [13] 田开德,主编.产科内分泌.北京:人民卫生出版社, 1981: 383.
- [14] 姚益冰,黄东升,李跃红,等.硬膜外阻滞分娩镇痛对血清泌乳素影响的临床观察.中国医师杂志,2013, 15(7): 991-992.
- [15] 潘东军,李春晖,王宏宇,等.全产程分娩镇痛对患者泌乳素的影响.临床麻醉学杂志,2015, 31(3): 264-266.

(收稿日期:2018-02-24)