

· 临床研究 ·

不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼分娩镇痛对产妇产间发热的影响

曹家刚 李胜华 冯迪 陈原丽 吕欣

【摘要】 目的 研究不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼硬膜外注射用于分娩镇痛对产妇产间发热及致热因子的影响。**方法** 适合阴道分娩、自愿要求分娩镇痛的初产妇 120 例,孕 37~41 周,年龄 20~35 岁,ASA I 或 II 级,随机分为三组:0.075% 罗哌卡因组(A 组)、0.1% 罗哌卡因组(B 组)和 0.125% 罗哌卡因组(C 组),每组 40 例。宫口扩张至 3 cm 时实施硬膜外分娩镇痛,A 组 0.075% 罗哌卡因+舒芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$;B 组 0.1% 罗哌卡因+舒芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$;C 组 0.125% 罗哌卡因+舒芬太尼 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。记录镇痛后 1、2、3、4 和 5 h、胎儿娩出即刻、分娩后 2 h 产妇鼓膜温度;分别在镇痛前、胎儿娩出即刻及分娩后 2 h 采集产妇静脉血,测定血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度;记录产程时间;采用改良 Bromage 法评定三组产妇在镇痛后 1 h 及胎儿娩出即刻的运动神经阻滞程度。**结果** 与镇痛前比较,镇痛后 5 h 及胎儿娩出即刻三组鼓膜温度明显升高,C 组发热率明显高于 A 组和 B 组($P < 0.05$)。与镇痛前比较,胎儿娩出即刻三组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度明显升高($P < 0.05$)。C 组第二产程和镇痛时间明显长于 A 组和 B 组,B 组第二产程和镇痛时间明显长于 A 组($P < 0.05$)。三组运动神经阻滞程度差异无统计学意义。**结论** 不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼硬膜外注射用于分娩镇痛均能产生良好的镇痛效果,低浓度罗哌卡因分娩镇痛产妇发热率低,产妇产间发热与致热因子水平升高相关。

【关键词】 分娩镇痛;产间发热;致热因子;罗哌卡因

Effects of different concentrations of ropivacaine for labor analgesia on maternal inpartum fever

CAO Jiagang, LI Shenghua, FENG Di, CHEN Yuanli, LYU Xin. Department of Anesthesiology, Shanghai Jiading District Maternal and Child Health Care Hospital, Shanghai 201800, China

Corresponding author: LYU Xin, Email: xinlv@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of different concentrations of ropivacaine combined with sufentanil for epidural analgesia on maternal inpartum fever and endogenous pyrogen. **Methods** A total of 120 primigravidae, ASA physical status I or II were randomly divided into three groups of 40 patients: group A 0.075% ropivacaine + sufentanil 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, group B 0.1% ropivacaine + sufentanil 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, group C 0.125% ropivacaine + sufentanil 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The epidural analgesia was performed by a fixed anesthesiologist when the uterine stenosis was dilated to about 3 cm. The measurements included the incidence of maternal fever, IL-1 β , IL-6, TNF- α in maternal, labor time and neonatal Apgar score. **Results** Group C had a higher significantly incidence of maternal fever than group B and group A ($P < 0.05$). The duration of 2nd stage of labor and epidural analgesia in group C were longer than those in group B and group A ($P < 0.05$). Endogenous pyrogen in maternal serum rose during labor in each group, but no statistical difference was detected among the three groups at respective time points. **Conclusion** Different concentrations of ropivacaine epidural analgesia could produce good analgesic effect, the lower concentrations of ropivacaine have the lower incidence of maternal fever. The maternal inpartum fever was related to the increase of endogenous pyrogen.

【Key words】 Labor analgesia; Intrapartum fever; Cytokines; Ropivacaine

DOI:10.12089/jca.2019.04.004

基金项目:嘉定区卫生计生系统新一轮医学重点学科项目(2017ZD08);上海市科委产学研医合作项目(16DZ1930307)

作者单位:201800 同济大学医学院[曹家刚(现在上海市嘉定区妇幼保健院麻醉科)];上海市嘉定区妇幼保健院麻醉科(李胜华);同济大学附属上海市肺科医院麻醉科(冯迪、陈原丽、吕欣)

通信作者:吕欣,Email: xinlv@126.com

剧烈的分娩痛引起产妇一系列生理变化,严重的可导致母儿酸碱失衡和胎儿宫内窘迫^[1]。椎管内分娩镇痛可有效缓解分娩时的剧烈疼痛,但有研究报道椎管内分娩镇痛产妇较未实施分娩镇痛者产时发热的发生率高,给孕妇及胎儿造成不良结局^[2],发热机制尚不明确。罗哌卡因是新型长效酰胺

胺类局麻药,具有感觉-运动神经阻滞分离作用,它复合舒芬太尼广泛用于椎管内分娩镇痛^[3]。有研究发现罗哌卡因硬膜外分娩镇痛不同给药浓度^[4]及不同给药方式^[5](间断给药与连续给药),均不能降低产间发热率。目前研究证实,与发热相关的细胞致热因子主要有 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等^[6-7]。故本研究旨在研究不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼硬膜外注射用于分娩镇痛对产妇产间发热及致热因子的影响。

资料与方法

一般资料 本研究经上海市嘉定区妇幼保健院伦理委员会批准,所有产妇均签署知情同意书。选择 2016 年 12 月至 2017 年 3 月在我院适合阴道分娩、自愿要求分娩镇痛的初产妇,孕 37~41 周,年龄 20~35 岁,身高 150~175 cm,体重 50~90 kg,ASA I 或 II 级。排除标准:经产妇,多胎妊娠,镇痛前体温高于 37.5℃,妊娠合并症,硬膜外麻醉禁忌证。剔除标准:硬膜外麻醉穿刺失败,中转剖宫产。采用随机数字表法将符合标准的产妇分为三组:A 组、B 组和 C 组。

镇痛方法 常规监测产妇生命体征及胎心,开通静脉通路输注复方乳酸钠 5 ml $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ h⁻¹,均采取左侧卧位,于 L₃-L₄ 间隙,由同一位负责分娩镇痛的麻醉科医师行硬膜外麻醉,穿刺成功后向头端置入进口硬膜外钢丝管 5 cm 左右,回抽无血无脑脊液,注射 1%利多卡因 5 ml 作为试验剂量,连接镇痛泵开始硬膜外镇痛。A 组采用 0.075%罗哌卡因复合舒芬太尼 0.5 μ g/ml、B 组采用 0.1%罗哌卡因复合舒芬太尼 0.5 μ g/ml、C 组采用 0.125%罗哌卡因复合舒芬太尼 0.5 μ g/ml。镇痛采用患者自控硬膜外镇痛(patient controlled epidural analgesia, PCEA)模式,背景剂量 8 ml/h,单次给药剂量为 5 ml,间隔 30 min。镇痛持续至分娩结束。控制产房温度在 25~28℃。

观察指标 采用接触式红外体温计采集镇痛前、镇痛后 1、2、3、4、5 h、胎儿娩出即刻和分娩后 2 h 产妇鼓膜温度(鼓膜温度 $\geq$ 37.5℃视为发热)。分

别在镇痛前、胎儿娩出即刻及分娩后 2 h 采集产妇静脉血 3 ml,测定血清致热因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度。产妇镇痛后 1 h 及胎儿娩出即刻采用运动阻滞评分(改良 Bromage 法)评定运动神经阻滞程度[0 分,无运动阻滞(髌、膝、踝关节可充分屈曲);1 分,不能做直腿抬起(只能曲膝、踝关节);2 分,不能曲膝(仅能曲踝);3 分,不能曲踝关节(三个关节都不能曲)]。记录产妇第一产程、第二产程、第三产程时间和镇痛时间。记录新生儿出生后 1 min 和 5 min Apgar 评分。

统计分析 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量方差分析。非正态分布计量资料以中位数(M)和四分位数间距(IQR)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入 130 例产妇,硬膜外麻醉穿刺失败剔除 1 例,中转剖宫产剔除 9 例,最终纳入 120 例符合标准的产妇,每组 40 例。三组产妇年龄、身高、体重、孕龄、基础体温差异无统计学意义(表 1)。

与镇痛前比较,分娩镇痛后 4、5 h 三组产妇鼓膜温度明显升高($P<0.05$)(表 2)。A 组产妇发热 4 例(10.0%),B 组产妇发热 10 例(25.0%),C 组产妇发热 15 例(37.5%),C 组发热率明显高于 A 组和 B 组($P<0.05$)。

与镇痛前比较,胎儿娩出即刻三组产妇血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度明显升高($P<0.05$)。镇痛前、胎儿娩出即刻及分娩后 2 h 三组产妇血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度差异无统计学意义(表 3)。

三组产妇第一产程时间与第三产程时间差异无统计学意义。A 组第二产程时间与镇痛时间明显短于 B 组,B 组第二产程时间与镇痛时间明显短于 C 组($P<0.05$),但三组产妇第二产程时间均在正常范围内(表 4)。

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)	孕龄(d)	基础体温(℃)
A 组	40	29.2 $\pm$ 2.7	161.9 $\pm$ 7.5	71.5 $\pm$ 9.3	275.2 $\pm$ 7.3	36.7 $\pm$ 0.3
B 组	40	29.3 $\pm$ 2.8	162.9 $\pm$ 7.8	71.8 $\pm$ 9.4	279.1 $\pm$ 7.5	36.6 $\pm$ 0.3
C 组	40	29.2 $\pm$ 2.9	162.6 $\pm$ 6.7	72.1 $\pm$ 8.4	280.8 $\pm$ 7.4	36.5 $\pm$ 0.2

表 2 三组产妇不同时点鼓膜温度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	镇痛前	镇痛开始后					胎儿娩出即刻	分娩后 2 h
			1 h	2 h	3 h	4 h	5 h		
A 组	40	36.6±0.3	36.6±0.3	36.6±0.5	36.7±0.4	36.8±0.4 ^a	37.0±0.5 ^a	36.6±0.3	36.6±0.3
B 组	40	36.6±0.3	36.7±0.3	36.7±0.4	36.7±0.5	37.5±0.5 ^a	37.3±0.5 ^a	37.1±0.6	37.0±0.6
C 组	40	36.6±0.3	36.6±0.4	36.7±0.3	36.7±0.3	37.9±0.5 ^a	37.8±0.4 ^a	36.8±0.6	36.9±0.6

注:与镇痛前比较,^a $P<0.05$ 表 3 三组产妇不同时点血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	镇痛前	胎儿娩出即刻	分娩后 2 h
IL-1 β (ng/ml)	A 组	40	0.04±0.05	0.24±0.05 ^a	0.10±0.05
	B 组	40	0.04±0.05	0.26±0.07 ^a	0.12±0.04
	C 组	40	0.05±0.05	0.25±0.06 ^a	0.11±0.05
IL-6 (ng/L)	A 组	40	0.04±0.15	1.54±0.05 ^a	0.54±0.15
	B 组	40	0.04±0.16	1.50±0.45 ^a	0.55±0.25
	C 组	40	0.05±0.15	1.52±0.49 ^a	0.75±0.28
TNF- α (ng/L)	A 组	40	88.4±14.4	175.5±13.6 ^a	100.1±19.5
	B 组	40	89.5±20.5	181.3±19.5 ^a	101.3±17.5
	C 组	40	87.3±15.8	177.1±18.2 ^a	99.4±15.7

注:与镇痛前比较,^a $P<0.01$ 表 4 三组产妇产程时间和镇痛时间的比较 (min, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第一产程	第二产程	第三产程	镇痛时间
A 组	40	660.3±252.1	49.4±24.8 ^a	9.3±4.4	173.4±93.3 ^a
B 组	40	661.2±250.4	58.3±27.1 ^b	9.1±3.4	195.2±63.1 ^b
C 组	40	654.2±261.3	74.4±30.4	8.4±2.7	220.3±100.4

注:与 B 组比较,^a $P<0.05$;与 C 组比较,^b $P<0.05$

三组新生儿出生后身高、体重、1 min 和 5 min Apgar 评分差异无统计学意义(表 5)。

表 5 三组新生儿出生后 1 min 和 5 min Apgar 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	1 min	5 min
A 组	40	9.8±0.3	9.8±0.6
B 组	40	9.8±0.2	9.9±0.5
C 组	40	9.9±0.5	9.9±0.1

讨 论

罗哌卡因属于新型长效酰胺类局部麻醉药,心血管不良反应少,具有感觉-运动神经阻滞分离作用;舒芬太尼具有较高血浆蛋白结合率,极强的阿片受体亲和力,不仅镇痛强度大而且镇痛持续时间

长,故罗哌卡因复合舒芬太尼为硬膜外分娩镇痛首选药物^[3]。分娩镇痛专家共识^[8]推荐罗哌卡因浓度范围 0.0625%~0.15%。本研究三组产妇均无运动神经阻滞发生,与李瑞等^[9]研究不同,可能因为研究者设置背景剂量、单次给药剂量和锁定时间不同及产妇痛阈差异造成研究结果不一。

椎管内分娩镇痛可引起产妇体温升高甚至发热^[2,10],其机制仍不明确。目前证实与发热有关的细胞因子主要有 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等,本研究主要从机体发热的分子机制,通过致热因子的变化研究不同浓度罗哌卡因对产妇发热的影响。IL-1 β 是一种内生致热原,由巨噬细胞、单核细胞等分泌,可通过上调体温调定点诱导发热;TNF- α 主要由巨噬细胞、肥大细胞等分泌,与 IL-1 β 协同作用,一起介导发热进程;IL-6 由单核细胞、成纤维细胞、以

及在中枢神经系统中的胶质细胞、神经元等细胞分泌;IL-6 是多种细胞因子诱导发热的共同介质,同时具有多重作用的细胞因子,对机体应激和发热起着关键作用^[6]。对于产间发热,Mantha 等^[11]研究认为产妇接受硬膜外分娩镇痛导致体温调节失衡引起发热,分娩期间产妇宫缩的骨骼肌、平滑肌收缩产热增多,同时产妇大量出汗增加散热,维持体温平衡。分娩镇痛后缓解了产妇的宫缩痛,减少了过度通气,散热减少体温反而升高。Sultan 等^[12]研究发现,硬膜外分娩镇痛可能引起非感染性炎症反应而发热。本研究结果显示,低浓度罗哌卡因分娩镇痛期间产妇发热率低。随着产程的进展,三组产妇静脉血中致热因子水平及其体温较镇痛前明显增高,但三组产妇在镇痛前、胎儿娩出即刻、及分娩后 2 h IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度差异无统计学意义。因此本研究认为,罗哌卡因浓度高低对产间发热的影响与致热因子无明显相关性,产妇静脉血细胞因子在分娩期间升高是否是生理性的,也尚待进一步研究。

本研究观察到三组产妇发热率随罗哌卡因浓度升高而升高,这与芮海涛等^[13]研究结果一致。可能因素分析:(1)不同浓度局麻药物对机体体温调节中枢影响程度不同,一方面,硬膜外分娩镇痛后麻醉平面内的血管舒张,平面外的血管代偿性收缩,从而热量丢失减少^[11];另一方面,硬膜外麻醉对冷、温神经纤维阻滞顺序不同,体温调节中枢紊乱,机体产热多于散热,出现发热^[8]。低浓度局麻药对产妇体温调节中枢的影响轻,这与 Yue 等^[14]研究相符;(2)不同浓度局麻药对机体免疫调节和细胞损伤影响程度不同^[12],低浓度局麻药对其影响小故发热率低。本研究还显示,三组产妇发热的高峰主要集中在分娩镇痛中第 5 小时左右,产程延长伴随着镇痛时间的延长从而局麻药物使用量增多,对产妇体温调节中枢影响越加显著。局麻药是否会直接作用于体温调节中枢而引起体温升高甚至发热,有待进一步探索和研究。

本研究显示,分娩镇痛后产妇体温升高比较缓和,很少出现高热,并对产妇和新生儿没有产生不良影响,轻中度升高的体温是否增加子宫胎盘血流灌注而对新生儿有利,尚待进一步研究。但也有研究报道,硬膜外分娩镇痛引起的产间发热对产妇及新生儿产生不良影响^[2],产妇体温升高导致心动过速、耗氧量增加,导致胎儿宫内窘迫发生率增加,造成新生儿肺张力降低和低 Apgar 评分^[15]。所以分娩镇痛时仍需做好体温监测并及时处理防止出现高热。

综上所述,不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼硬膜外注射用于分娩镇痛,低浓度罗哌卡因分娩镇痛产妇发热率低;产妇分娩期间发热与致热因子浓度升高相关,但罗哌卡因浓度高低对产间发热的影响与致热因子浓度未显示相关性。分娩镇痛期间产妇发热机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Najafi TF, Bahri N, Ebrahimipour H, et al. Risk assessment of using entonox for the relief of labor pain: a healthcare failure modes and effects analysis approach. *Electron Physician*, 2016, 8(3): 2150-2159.
- [2] Sharpe EE, Arendt KW. Epidural labor analgesia and maternal fever. *Clin Obstet Gynecol*, 2017, 60(2): 365-374.
- [3] 郭瑶. 罗哌卡因复合舒芬太尼在硬膜外分娩镇痛中的有效性和安全性. *浙江创伤外科*, 2018, 23(6): 1193-1194.
- [4] 李辉, 刘昱升, 冯善武, 等. 不同浓度罗哌卡因规律间断硬膜外给药分娩镇痛对产间发热的影响. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(8): 753-756.
- [5] 冯善武, 徐世琴, 王娴, 等. 规律间断给药用于硬膜外分娩镇痛对产妇产间发热的影响. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(9): 858-861.
- [6] 宋洋洋, 任戈, 季晖, 等. 发热的分子机制研究进展. *药学研究*, 2017, 36(2): 99-103.
- [7] Johnson Rowsey P. Thermoregulation: cytokines involved in fever and exercise. *Annu Rev Nurs Res*, 2013, 31: 19-46.
- [8] 沈晓凤, 姚尚龙. 分娩镇痛专家共识(2016 版). *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(8): 816-818.
- [9] 李瑞, 罗志锴, 杨丽珍. 不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼在硬膜外镇痛分娩中的效果评价. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(23): 82-84, 87.
- [10] 邱凤. 连续硬膜外分娩镇痛对产妇产间发热的影响. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2018, 5(33): 81-82.
- [11] Mantha VR, Vallejo MC, Ramesh V, et al. The incidence of maternal fever during labor is less with intermittent than with continuous epidural analgesia: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth*, 2008, 17(2): 123-129.
- [12] Sultan P, David AL, Fernando R, et al. Inflammation and epidural-related maternal fever: proposed mechanisms. *Anesth Analg*, 2016, 122(5): 1546-1553.
- [13] 芮海涛, 胡喜红, 王辉, 等. 不同浓度罗哌卡因连续硬膜外给药镇痛分娩对产妇体温的影响. *吉林医学*, 2019, 40(1): 115-117.
- [14] Yue HL, Shao LJ, Li J, et al. Effect of epidural analgesia with 0.075% ropivacaine versus 0.1% ropivacaine on the maternal temperature during labor: a randomized controlled study. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(22): 4301-4305.
- [15] Greenwell EA, Wyshak G, Ringer SA, et al. Intrapartum temperature elevation, epidural use, and adverse outcome in term infants. *Pediatrics*, 2012, 129(2): e447-454.

(收稿日期:2018-09-30)