

## · 临床研究 ·

## 预先注射纳布啡对内镜下食管静脉曲张套扎术后疼痛的影响

邢娜 渠明翠 张建文 李平乐 周文娟 张卫

**【摘要】** 目的 观察静脉预先注射纳布啡对内镜下食管静脉曲张套扎治疗术后镇痛的临床效果。方法 选择拟行内镜下食管静脉曲张套扎治疗的患者 60 例,男 35 例,女 25 例,年龄 30~65 岁,ASA II 或 III 级,采用随机数字表法分为两组:纳布啡组(N 组)和曲马多组(Q 组),每组 30 例。手术开始前,N 组静脉注射纳布啡 0.1 mg/kg,Q 组静脉注射曲马多 1 mg/kg,记录两组离开 PACU、胃镜检查结束后 24、48 h 的 VAS 疼痛评分;记录两组拔管时间和离开 PACU 时间;记录两组术后恶心呕吐、头晕、腹痛腹胀等不良反应的发生情况。**结果** 离开 PACU 时 N 组 VAS 疼痛评分明显低于 Q 组( $P < 0.05$ ),胃镜检查后 24、48 h 两组 VAS 疼痛评分差异无统计学意义。两组拔管时间、离开 PACU 时间差异无统计学意义。N 组恶心呕吐发生率明显低于 Q 组[1 例(3%) vs 6 例(20%), $P < 0.05$ ]。Q 组有 1 例发生头晕、腹痛腹胀,N 组有 1 例发生头晕。**结论** 静脉预先注射纳布啡可有效缓解内镜下食管静脉曲张套扎治疗患者术后疼痛,且不良反应发生率较低。

**【关键词】** 纳布啡;曲马多;食管静脉曲张套扎;术后镇痛

**Analgesic effect of pretreatment of nalbuphine in endoscopic analgesia esophageal varices ligation**

XING Na, QU Mingcui, ZHANG Jianwen, LI Pingle, ZHOU Wenjuan, ZHANG Wei. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: ZHANG Wei, Email: zhangw571012@126.com

**【Abstract】** **Objective** To observe the postoperative analgesic effect of pretreatment with nalbuphine in endoscopic esophageal varix ligation. **Methods** Sixty patients who underwent esophageal varices ligation, 35 males and 25 females, aged 30-65 years, falling into ASA physical status II or III, were randomly divided in 2 groups: group N and group Q, 30 cases in each group. Patients in group N were injected with nalbuphine 0.1 mg/kg, and patients in group Q were injected with tramadol 1 mg/kg. The pain of patients was assessed by VAS scores at the time for leaving post anesthesia care unit, 24 and 48 h after gastroscopy finished. Time of extubation and time for leaving post anesthesia care unit were recorded. The incidence of postoperative nausea and vomiting, dizziness, abdominal pain and distension were recorded. **Results** The VAS scores in group N were lower than those in group Q at the time for leaving post anesthesia care unit ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in VAS scores 24 and 48 h after gastroscopy finished. There was no statistical difference in extubation time and time for leaving post anesthesia care unit between the two groups. The occurrence of postoperative nausea and vomiting in group N was significantly lower than that in group Q [1 cases (3%) vs 6 cases (20%),  $P < 0.05$ ]. There was no statistical difference of the other adverse reactions between the two groups. **Conclusion** Pretreatment with nalbuphine in esophageal varix ligation can alleviate the postoperative pain, it also can reduce the occurrence of postoperative nausea and vomiting.

**【Key words】** Nalbuphine; Tramadol; Esophageal varix ligation; Postoperative analgesia

纳布啡为阿片受体的激动-拮抗混合型镇痛药,可与  $\mu$ 、 $\kappa$  和  $\delta$  受体结合,主要对  $\kappa$  受体呈激动作用,对  $\mu$  受体呈拮抗作用。由于其特殊的作用机制,纳布啡具有镇痛、轻度的镇静和呼吸抑制的作用,且具有封顶效应,与吗啡比较,镇痛效能相当而

不良反应少<sup>[1]</sup>。本研究观察纳布啡术前给药在内镜下食管静脉曲张套扎治疗的临床效果,观察镇痛效果和和不良反应情况,为纳布啡在无痛内镜诊疗中的临床应用提供参考。

**资料与方法**

**一般资料** 本研究获医院伦理委员会批准(009),患者签署知情同意书。选择拟行内镜下食管静脉曲张套扎治疗的患者,性别不限,年龄 30~65

DOI: 10.12089/jca.2019.10.015

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院麻醉科

通信作者:张卫,Email: zhangw571012@126.com

岁, ASA II 或 III 级, 肝储备功能 Child-Pugh B 或 C 级, 经本院内镜检查, 按照食管静脉曲张分级形态及出血危险程度分级标准<sup>[2]</sup>证实有中重度食管静脉曲张, 有红色征。排除标准: 合并胃底静脉曲张, 既往行内镜下治疗, 由肝性脑病或其他原因引起的精神障碍, 门脉海绵样变性, 布-加综合征, 肝脏肿瘤, 生命体征不稳定, 仍有活动性出血, 有严重心肺疾病及肾功能不全, 有精神心理疾病, 有阿片类药物和镇静药依赖。

**分组与处理** 采用随机数字表法分为两组: 纳布啡组(N 组)和曲马多组(Q 组)。患者均未用术前药。入室后开放静脉通路, 输注复方乳酸钠 8~10 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, 监测 ECG、BP、HR、SpO<sub>2</sub>, N 组于术前 15 min 时静脉给予纳布啡 0.1 mg/kg, Q 组于术前 15 min 时给予曲马多 1 mg/kg。

**麻醉方法** 麻醉诱导: 两组均采用静脉注射丙泊酚 1.5~2.0 mg/kg、瑞芬太尼 1.5 μg/kg, 待睫毛反射消失后静脉注射顺式阿曲库铵 0.1 mg/kg, 3 min 后行气管插管机械通气。麻醉维持: 气管插管后即刻打开七氟醚挥发罐, 氧流量 2 L/min, 维持 BIS 为 40~60, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 35~45 mmHg, 根据生命体征调节七氟醚浓度 1%~3%。术中维持 HR 和 BP 波动幅度不超过基础值的 20%。当 HR<50 次/分, 给予阿托品 0.25 mg; 当 SBP<90 mmHg 或 MAP 降低幅度超过基础值 20%, 给予麻黄碱 6 mg。由同一名经验丰富的内镜医师进行操作。手术结束时停止吸入七氟醚, 并给予托烷司琼 2 mg, 待患者自主呼吸恢复后拔出气管导管送入 PACU, 患者改良 Aldrete 评分 ≥9 分可出 PACU。

**观察指标** 记录离开 PACU、胃镜检查结束后 24、48 h 的 VAS 疼痛评分; 记录手术时间、拔管时间和离开 PACU 时间(从拔管开始计时); 记录术后恶心呕吐、头晕、腹痛腹胀等不良反应的发生情况。

**统计分析** 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理。正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用成组 *t* 检验, 组内比较采用重复测量数据方差分析; 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 Fisher 确切概率法。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

两组患者性别、年龄、体重和 ASA 分级差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	ASA II/ III 级(例)
N 组	30	18/12	47.2±6.3	62.6±5.1	20/10
Q 组	30	17/13	49.2±5.5	59.9±7.3	22/8

离开 PACU 时 N 组 VAS 疼痛评分明显低于 Q 组(*P*<0.05), 胃镜检查后 24、48 h 两组 VAS 疼痛评分差异无统计学意义(表 2)。

表 2 两组患者术后不同时间点 VAS 疼痛评分的比较 [分, M(IQR)]

组别	例数	离开 PACU	检查后 24 h	检查后 48 h
N 组	30	1.0(0~1.0) <sup>a</sup>	0(0~1.0)	0(0~0)
Q 组	30	1.0(1.0~1.0)	0(0~1.0)	0(0~0)

注: 与 Q 组比较, <sup>a</sup>*P*<0.05

两组手术时间、拔管时间、离开 PACU 时间差异无统计学意义(表 3)。

表 3 两组患者拔管时间与离开 PACU 时间的比较 (min,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	手术时间 (min)	拔管时间	离开 PACU 时间
N 组	30	20.9±5.4	15.5±2.1	25.5±3.7
Q 组	30	21.6±3.7	14.9±2.6	24.7±2.8

N 组发生恶心呕吐 1 例(3%), Q 组发生恶心呕吐 6 例(20%), N 组恶心呕吐发生率明显低于 Q 组(*P*<0.05)。Q 组有 1 例发生头晕、腹痛腹胀, N 组有 1 例发生头晕。

### 讨 论

早期内镜下食管静脉曲张套扎治疗可显著提高肝硬化患者静脉曲张消失率及安全性<sup>[5]</sup>, 而经治疗后的患者普遍存在需要镇痛处理的胸骨后疼痛<sup>[6-8]</sup>, 降低患者术后满意度, 临床上重视不足<sup>[9]</sup>。

曲马多是临床常用治疗中度至次重度疼痛的镇痛药物, 但术后恶心、呕吐发生率高<sup>[10-11]</sup>, 易引发术后再出血。纳布啡是一种阿片类受体激动-拮抗药, 其主要激动 κ 受体, 产生良好的内脏镇痛作用和镇静及呼吸抑制作用<sup>[12]</sup>。纳布啡对 μ 受体有拮抗作用, 可减少或治疗因 μ 受体激动而产生的相关

不良反应,如恶心呕吐、瘙痒等<sup>[13-16]</sup>。研究结果显示,与 Q 组比较,N 组于离开 PACU 时 VAS 评分明显降低,胃镜检查后 24、48 h 差异无统计学意义,提示纳布啡可取得比曲马多更好的镇痛效果,临床应用镇痛效果明确。本研究结果显示,纳布啡组术后恶心呕吐发生率明显低于曲马多组,也未发现其他严重不良反应,提示在该注射剂量下,纳布啡发生不良反应几率较小。同时本研究显示,纳布啡组、曲马多组恶心呕吐发生率也低于临床报道的 6%<sup>[17]</sup>和 25%<sup>[18]</sup>,考虑与本中心使用托烷司琼预防术后恶心呕吐有关,也提示可以联合用药来降低术后不良反应的发生。

本研究全麻患者拔管时间和恢复时间与曲马多组无明显差异,说明其并未产生不必要的镇静作用,不影响恢复室床位的周转,也对提高患者、内镜医师满意度有积极意义。有报道称纳布啡最常见的不良反应为显著而长期的镇静<sup>[15]</sup>,高达 36%,可能与其使用高剂量有关。

另外,纳布啡不在兴奋麻醉药品和精神类药物的清单中,可作为非兴奋麻醉药品储存,并基于常规基础进行处方应用<sup>[19]</sup>。这也有望解决我国手术室镇痛芬太尼家族的使用受到限制的问题。

综上所述,纳布啡 0.1 mg/kg 静脉预先注射用于内镜下食管静脉曲张套扎术患者,可产生良好的镇痛效果,且恶心、呕吐发生率低,可安全用于此类手术的术后镇痛。

### 参 考 文 献

- [1] Zeng Z, Lu J, Shu C, et al. A comparison of nalbuphine for analgesic effects and safety: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*, 2015, 5: 10927.
- [2] 中华外科学分会门静脉高压症学组. 肝硬化门静脉高压症食管胃底静脉曲张破裂出血的诊治共识(2015 版). *中华普通外科杂志*, 2016, 31(2): 167-170.
- [3] Raghav R, Jain R, Dhawan A, et al. Chronic co-administration of nalbuphine attenuates the development of opioid dependence. *Pharmacol Biochem Behav*, 2018, 175: 130-138.
- [4] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*, 2014, 383(9930): 1749-1761.
- [5] Dai C, Liu WX, Jiang M, et al. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(8): 2534-2541.
- [6] Jannuzzi RG. Nalbuphine for treatment of opioid-induced pruritus: a systematic review of literature. *Clin J Pain*, 2016, 32(1): 87-93.
- [7] Shah HA, Azam Z, Rauf J, et al. Carvediol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a multicentre randomized controlled trial. *J Hepato*, 2014, 60(4): 757-764.
- [8] Ibrahim AS, Aly MG, Thabet ME, et al. Effect of adding nalbuphine to intrathecal bupivacaine with morphine on postoperative nausea and vomiting and pruritus after elective cesarean delivery: a randomized double blinded study. *Minerva Anesthesiol*, 2019, 85(3): 255-262.
- [9] Kang SH, Yim HJ, Kim SY, et al. Proton pump inhibitor therapy is associated with reduction of early bleeding risk after prophylactic variceal band ligation. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(8): e2903.
- [10] Nossaman VE, Ramadhani U, Kadowitz PJ, et al. Advances in perioperative pain management: use of medications with dual analgesic mechanisms, tramadol & tapentadol. *Anesthesiol Clin*, 2010, 28(4): 647-666.
- [11] Raghav R, Jain R, Dhawan A, et al. Chronic co-administration of nalbuphine attenuates the development of opioid dependence. *Pharmacol Biochem Behav*, 2018, 175: 130-138.
- [12] Reiter PD, Clevenger AC. Nalbuphine reduces opioid-associated urinary retention in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(5): e240-e244.
- [13] Chen MK, Chau SW, Shen YC, et al. Dose-dependent attenuation of intravenous nalbuphine on epidural morphine-induced pruritus and analgesia after cesarean delivery. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014, 30(5): 248-253.
- [14] Chen L, Zhou Y, Cai Y, et al. The ED<sub>95</sub> of nalbuphine in outpatient-induced abortion compared to equivalent sufentanil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(2): 202-206.
- [15] 刘越, 梁燕冰, 宋兴荣, 等. 纳布啡混合氟比洛芬酯用于妇科腹腔镜术后 PCIA 的适宜配伍: 多中心、随机、对比研究. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(2): 185-188.
- [16] Dinges HC, Otto S, Stay DK, et al. Side effect rates of opioids in equianalgesic doses via intravenous patient-controlled analgesia: a systematic review and network meta-analysis. *Anesth Analg*, 2019, 129(4): 1153-1162.
- [17] 初阳, 孙刚. 纳布啡复合丙泊酚用于老年患者无痛胃镜联合结肠镜术的麻醉效果. *中国医药*, 2017, 12(6): 892-896.
- [18] 班玉洪, 梁起维, 张波. 盐酸曲马多缓释片联合鹿瓜多肽注射液用于胫骨骨折患者术后的临床研究. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(3): 38-40.
- [19] Kubica-Cielińska A, Zielńska M. The use of nalbuphine in paediatric anaesthesia. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(3): 252-256.

(收稿日期: 2018-12-09)