

不同剂量纳布啡复合舒芬太尼用于腹腔镜全子宫切除术后患者自控静脉镇痛的效果

杨青青 胡宪文 李云 陈齐 张慕春 黄丽

【摘要】 目的 观察不同剂量纳布啡复合舒芬太尼在腹腔镜全子宫切除术后 PCIA 中的效果。方法 选择本院择期行腹腔镜全子宫手术的患者 120 例,年龄 40~60 岁,体重 45~70 kg,ASA I 或 II 级,采用随机数字表法随机分为四组,每组 30 例。术后均采用 PCIA,S 组给予舒芬太尼 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 格拉司琼 2 mg + 生理盐水至 120 ml,SN1、SN2、SN3 组分别给予 0.2、0.4 和 0.8 mg/kg 纳布啡 + 舒芬太尼 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 格拉司琼 2 mg + 生理盐水至 120 ml。记录患者术后 1、4、8、12、24、48 h Ramsay 镇静评分、PCIA 有效按压次数及补救镇痛和术后 48 h 内不良反应的发生情况。**结果** 术后 8、12、24、48 h,与 S 组比较,SN2 组和 SN3 组镇痛泵有效按压次数明显减少,Ramsay 镇静评分明显升高 ($P < 0.05$);与 SN1 组比较,SN2 组和 SN3 组镇痛泵有效按压次数明显减少,Ramsay 镇静评分明显升高 ($P < 0.05$);与 SN2 组比较,SN3 组 Ramsay 镇静评分明显升高 ($P < 0.05$)。S 组和 SN1 组补救镇痛率明显高于 SN2 组和 SN3 组 ($P < 0.05$)。术后 48 h 内 SN2 组和 SN3 组恶心、呕吐发生率明显低于 S 组和 SN1 组,SN3 组嗜睡发生率明显高于 SN2 组 ($P < 0.05$)。**结论** 纳布啡 0.4 mg/kg 复合舒芬太尼 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用于腹腔镜全子宫镇痛效果满意,不良反应发生率低。

【关键词】 舒芬太尼;纳布啡;患者自控静脉镇痛;腹腔镜全子宫切除术

Effect of different dose of nalbuphine combined with sufentanil for patient-controlled intravenous analgesia after laparoscopic hysterectomy YANG Qingqing, HU Xianwen, LI Yun, CHEN Qi, ZHANG Muchun, HUANG Li. Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China
Corresponding author: HU Xianwen, Email: huxianwen001@126.com

【Abstract】 **Objective** To observe the effects of different doses of nalbuphine combined with sufentanil in patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) after laparoscopic hysterectomy, and to explore the best compatible dose of nalbuphine in PCIA. **Methods** A total of 120 patients selected for laparoscopic hysterectomy, aged 40–60 years, weighing 45–70 kg, falling into ASA physical status I or II, were randomly divided into four groups by using random number table: group S, group SN1, group SN2 and group SN3, with 30 cases in each group. PCIA was conducted in the four groups. Group S was given sufentanil 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + granisetron 2 mg + normal saline to 120 ml, groups SN1, SN2 and SN3 were given nalbuphine 0.2, 0.4 and 0.8 mg/kg + sufentanil 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + granisetron 2 mg + normal saline to 120 ml. Ramsay sedation score, effective pressing times of PCIA, additional analgesia and adverse reactions within 48 h after operation were recorded. **Results** Compared with group S, the effective pressing times of PCIA in groups SN2 and SN3 decreased significantly while the sedation scores were higher at 8, 12, 24 and 48 h after surgery ($P < 0.05$). Compared with group SN1, the effective pressing times of PCIA in groups SN2 and SN3 decreased significantly while the sedation scores were higher at 8, 12, 24 and 48 h after surgery ($P < 0.05$). Compared with group SN2, the sedation score in group SN3 were higher at 8, 12, 24 and 48 h after surgery ($P < 0.05$). The analgesic rates of groups S and SN1 were significantly higher than those in groups SN2 and SN3 ($P < 0.05$). The incidence of nausea and vomiting in groups SN2 and SN3 were higher compared with groups S and SN1 ($P < 0.05$). The incidence of somnolence in group SN3 was higher than that in group SN2 ($P < 0.05$). **Conclusion** Nalbuphine 0.4 mg/kg combined with sufentanil 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for laparoscopic whole uterus analgesia is satisfactory, and the incidence of adverse reactions is less.

【Key words】 Sufentanil; Nalbuphine; Patient-controlled intravenous analgesia; Laparoscopic hysterectomy

以阿片类药物为主的 PCIA 是目前临床上常用的术后镇痛方法,但阿片类药物不良反应较明显,如恶心呕吐发生率高达 19%^[1]。舒芬太尼作为强效镇痛药应用广泛,可有效缓解术后切口痛,但应用在腹部和妇科手术后静脉镇痛中,仍有 12%~20% 的患者存在内脏痛^[2]。腹腔镜全子宫手术具有诸多优势,但术中 CO₂ 刺激腹膜,患者术后内脏痛、颈肩部痛等发生率高^[3]。内脏痛会引起不愉快的情绪活动,并伴有恶心、呕吐和心血管及呼吸活动改变^[4]。单纯使用阿片类药物可以缓解切口痛,但即使加大剂量,对内脏痛效果不够理想,同时不良反应较明显^[5]。纳布啡是阿片受体激动和拮抗药,激动 κ 受体缓解内脏痛的同时拮抗 μ 受体,减少阿片类药物相关不良反应的发生^[6-7]。纳布啡与舒芬太尼的等效镇痛效能之比为 1 000:1,纳布啡推荐术后镇痛剂量为 1~2 mg/kg^[8-10]。本研究观察不同剂量纳布啡复合舒芬太尼对腹腔镜全子宫切除术后 PCIA 镇痛效果。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会通过 (ChiCTR1800014379),患者签署知情同意书。选择 2018 年 3 月至 2019 年 1 月全身麻醉下行择期腹腔镜全子宫切除术患者,年龄 40~60 岁,体重 45~70 kg,ASA I 或 II 级。排除标准:合并严重的呼吸循环系统疾病,合并神经系统疾病,合并精神心理疾病,慢性疼痛病史,合并明显的肝肾功能异常,妊娠及哺乳期妇女。

麻醉方法 入室后开放上肢静脉,监测 ECG、BP、HR、SpO₂、BIS。麻醉诱导依次缓慢静注舒芬太尼 0.3 μg/kg、咪达唑仑 0.03 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg。BIS ≤ 60 并维持 5 s 行气管插管,连接麻醉机行机械通气, V_T 8~10 ml/kg, RR 10~12 次/分,维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg。手术前静脉给予帕瑞昔布钠 40 mg。麻醉维持静脉泵注丙泊酚 4~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹、舒芬太尼 0.2~0.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹、顺式阿曲库铵 1~2 μg·kg⁻¹·min⁻¹。术中维持 BP 波动幅度不超过基

础值 20%, BIS 40~50。手术结束前 30 min 停止输注顺式阿曲库铵和舒芬太尼,术毕静注新斯的明 0.04 mg/kg 和阿托品 0.02 mg/kg 拮抗肌松,待自然清醒后拔除气管导管。

术后镇痛 术毕行 PCIA,采用随机数字表法将患者分为四组: S 组、SN1 组、SN2 组、SN3 组。S 组:舒芬太尼 2.0 μg/kg+格拉司琼 2 mg+生理盐水至 120 ml。SN1 组:纳布啡 0.2 mg/kg+舒芬太尼 2.0 μg/kg+格拉司琼 2 mg+生理盐水至 120 ml。SN2 组:纳布啡 0.4 mg/kg+舒芬太尼 2.0 μg/kg+格拉司琼 2 mg+生理盐水至 120 ml。SN3 组:纳布啡 0.8 mg/kg+舒芬太尼 2.0 μg/kg+格拉司琼 2 mg+生理盐水至 120 ml。镇痛泵背景输注速度为 2 ml/h,自控输注量每次 1 ml,锁定时间 15 min。术后静息 VAS 疼痛评分 >4 分或活动(咳嗽时)VAS 疼痛评分 >6 分时,静脉注射曲马多 50 mg 补救镇痛。

观察指标 记录术后 1、4、8、12、24、48 h 镇痛泵总按压次数和有效按压次数。记录术后曲马多补救镇痛的例数。记录术后 1、4、8、12、24、48 h Ramsay 镇静评分(1 分,烦躁不安;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,睡眠状态,对强烈刺激有反应,反应迟钝;6 分,深睡状态,呼唤不醒;2~4 分,镇静满意;5~6 分,镇静过度)。记录术后 48 h 内恶心、呕吐、呼吸抑制、皮肤瘙痒等不良反应的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 16.0 进行统计分析。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数据方差分析;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

本研究共纳入 120 例患者,每组 30 例,四组患者年龄、体重、ASA 分级、手术时间和术中舒芬太尼用量差异无统计学意义(表 1)。

术后 8、12、24、48 h SN2 组和 SN3 组镇痛泵总按压次数和有效按压次数明显少于 S 组和 SN1 组

表 1 四组患者一般情况的比较

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	ASA I/II 级(例)	手术时间(min)	术中舒芬太尼用量(μg)
S 组	30	46.9±4.7	60.8±4.6	27/3	101.1±11.5	46.2±4.3
SN1 组	30	49.3±5.2	59.8±5.0	28/2	102.3±10.5	45.2±4.9
SN2 组	30	48.0±5.1	58.1±5.7	27/3	105.4±11.5	43.6±3.4
SN3 组	30	47.7±4.9	58.9±5.1	28/2	103.5±12.1	44.3±5.5

($P < 0.05$)。术后不同时点 S 组和 SN1 组镇痛泵总按压次数和有效按压次数差异无统计学意义, SN2 组和 SN3 组镇痛泵总按压次数和有效按压次数差异无统计学意义(表 2)。

术后不同时点 S 组和 SN1 组 Ramsay 镇静评分差异无统计学意义。术后 8、12、24、48 h SN2 组和 SN3 组 Ramsay 镇静评分明显高于 S 组($P < 0.05$), SN2 组和 SN3 组明显高于 SN1 组($P < 0.05$), SN3 组明显高于 SN2 组($P < 0.05$)(表 3)。

术后 8、12、24、48 h SN2 组和 SN3 组舒芬太尼用量明显少于 SN1 组($P < 0.05$)。术后不同时点 S 组和 SN1 组舒芬太尼用量差异无统计学意义, SN2 组和 SN3 组舒芬太尼用量差异无统计学意义(表 4)。S 组有 14 例(47%)曲马多补救镇痛, SN1 组有 12 例

(40%), SN2 组有 2 例(7%), SN3 组有 1 例(3%), S 组和 SN1 组补救镇痛率明显高于 SN2 组和 SN3 组($P < 0.05$)。

术后 48 h 内 SN2 和 SN3 组恶心、呕吐发生率明显低于 S 组和 SN1 组($P < 0.05$), SN3 组嗜睡发生率明显高于 SN1 组和 SN2 组($P < 0.05$)。术后 48 h 内 S 组和 SN1 组恶心、呕吐发生率差异无统计学意义, SN2 组和 SN3 组恶心、呕吐发生率差异无统计学意义(表 5)。

讨 论

本研究予纳布啡 0.4 mg/kg 复合舒芬太尼 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 在术后 8、12、24、48 h 可以达到满意的镇静镇痛效果。术后 1、4 h 各组之间补救镇痛差异无统计

表 2 四组患者不同时点镇痛泵总按压次数和有效按压次数的比较(次, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	术后 1 h	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
总按压次数	S 组	30	1.3 \pm 0.4	3.2 \pm 0.7	11.9 \pm 0.7	18.7 \pm 1.1	24.7 \pm 1.8	30.1 \pm 1.2
	SN1 组	30	1.1 \pm 0.3	3.0 \pm 0.7	11.1 \pm 0.9	18.0 \pm 0.9	23.8 \pm 1.5	29.1 \pm 1.2
	SN2 组	30	0.9 \pm 0.3	2.9 \pm 0.7	6.5 \pm 0.6 ^{ab}	9.2 \pm 1.1 ^{ab}	11.6 \pm 1.5 ^{ab}	13.0 \pm 1.5 ^{ab}
	SN3 组	30	0.8 \pm 0.3	2.8 \pm 0.6	6.2 \pm 0.8 ^{ab}	8.9 \pm 0.7 ^{ab}	11.0 \pm 1.4 ^{ab}	12.7 \pm 1.4 ^{ab}
有效按压次数	S 组	30	0.9 \pm 0.2	1.9 \pm 0.5	7.9 \pm 0.9	10.7 \pm 0.8	12.7 \pm 0.9	14.9 \pm 0.9
	SN1 组	30	0.8 \pm 0.3	1.6 \pm 0.5	7.7 \pm 0.8	10.5 \pm 1.2	11.9 \pm 1.1	13.2 \pm 1.1
	SN2 组	30	0.7 \pm 0.4	1.5 \pm 0.6	3.6 \pm 0.5 ^{ab}	5.6 \pm 0.7 ^{ab}	6.3 \pm 0.9 ^{ab}	8.8 \pm 0.8 ^{ab}
	SN3 组	30	0.7 \pm 0.4	1.4 \pm 0.5	3.5 \pm 0.4 ^{ab}	4.8 \pm 0.8 ^{ab}	6.1 \pm 0.8 ^{ab}	8.4 \pm 1.0 ^{ab}

注:与 S 组比较, ^a $P < 0.05$;与 SN1 组比较, ^b $P < 0.05$

表 3 四组患者不同时点 Ramsay 镇静评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术后 1 h	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
S 组	30	3.2 \pm 0.4	2.4 \pm 0.4	1.3 \pm 0.4	1.4 \pm 0.5	1.5 \pm 0.5	1.6 \pm 0.6
SN1 组	30	3.3 \pm 0.5	2.4 \pm 0.6	1.4 \pm 0.5	1.5 \pm 0.5	1.6 \pm 0.5	1.6 \pm 0.4
SN2 组	30	3.4 \pm 0.6	2.5 \pm 0.7	2.5 \pm 0.6 ^{ab}	2.6 \pm 0.6 ^{ab}	2.7 \pm 0.5 ^{ab}	2.6 \pm 0.4 ^{ab}
SN3 组	30	3.5 \pm 0.4	2.6 \pm 0.4	3.5 \pm 0.5 ^{abc}	3.6 \pm 0.4 ^{abc}	3.7 \pm 0.4 ^{abc}	3.5 \pm 0.6 ^{abc}

注:与 S 组比较, ^a $P < 0.05$;与 SN1 组比较, ^b $P < 0.05$;与 SN2 组比较, ^c $P < 0.05$

表 4 四组患者不同时点舒芬太尼用量的比较(μg , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术后 1 h	术后 4 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
S 组	30	3.0 \pm 0.3	10.1 \pm 0.9	24.2 \pm 2.1	35.2 \pm 2.8	61.4 \pm 4.7	112.3 \pm 8.3
SN1 组	30	2.9 \pm 0.3	9.6 \pm 0.8	23.7 \pm 1.9	34.4 \pm 2.9	60.2 \pm 4.6	110.5 \pm 9.2
SN2 组	30	2.8 \pm 0.4	9.8 \pm 1.0	19.9 \pm 1.0 ^{ab}	29.2 \pm 2.8 ^{ab}	55.4 \pm 5.0 ^{ab}	103.9 \pm 7.9 ^{ab}
SN3 组	30	2.7 \pm 0.5	9.7 \pm 0.8	19.0 \pm 1.3 ^{ab}	28.7 \pm 2.3 ^{ab}	55.3 \pm 4.2 ^{ab}	102.3 \pm 8.2 ^{ab}

注:与 S 组比较, ^a $P < 0.05$;与 SN1 组比较, ^b $P < 0.05$

表 5 四组患者术后 48 h 内不良反应的比较[例(%)]

组别	例数	恶心	呕吐	头晕	嗜睡	呼吸抑制
S 组	30	9(30)	8(27)	4(13)	1(3)	1(3)
SN1 组	30	8(27)	8(27)	3(10)	1(3)	1(3)
SN2 组	30	1(3) ^{ab}	1(3) ^{ab}	3(10)	3(10)	0(0)
SN3 组	30	1(3) ^{ab}	0(0) ^{ab}	4(13)	10(33) ^{abc}	0(0)

注:与 S 组比较,^a $P < 0.05$;与 SN1 组比较,^b $P < 0.05$;与 SN2 组比较,^c $P < 0.05$

学意义,可能是与术中的镇痛药物残留有关,随着药物在体内的衰减,PCIA 起主要作用。术后 8、12、24、48 h SN1 组补救镇痛例数与 S 组无明显差异,可能 SN1 组纳布啡浓度未达到适宜浓度,镇痛效果欠佳。SN2 组和 SN3 组镇痛效果明显优于 S 组和 SN1 组,SN3 组与 SN2 组差异无统计学意义,提示高浓度纳布啡复合舒芬太尼并不能增加镇痛效果,可能是因为纳布啡的镇痛效果并不与其剂量成正相关性,达到适宜配伍剂量后增加纳布啡浓度,镇痛效果未见明显增加^[11]。术后 8、12、24、48 h SN2 组 Ramsay 镇静评分高于 S 组和 SN1 组,考虑是纳布啡对 k 受体产生激动作用,产生镇痛作用的同时协同产生了镇静作用,SN2 组镇静评分低于 4 分,术后未发现明显不良反应,且同时点镇痛评分较 S 组和 SN1 组低,考虑适度镇静对术后镇痛有优势。术后 8、12、24、48 h SN3 组镇静评分明显高于其余三组,考虑高浓度纳布啡配伍浓度会产生更久的术后镇静^[12]。

SN2 组和 SN3 组恶心呕吐发生率较 S 组和 SN1 组明显降低,考虑纳布啡是阿片类激动-拮抗药,其配伍阿片类药物会抑制催吐化学受体触发区的兴奋介质合成与释放^[13],同时 SN2 组和 SN3 组因纳布啡激动 κ 受体产生镇痛作用,减少舒芬太尼的消耗量,从而降低阿片类药物相关性恶心呕吐的发生率。SN3 组嗜睡发生率明显高于 SN1 组和 SN2 组,考虑随着纳布啡配伍浓度的增加,仅增加镇静作用,对呼吸抑制有“天花板效应”^[14]。

综上所述,舒芬太尼 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 复合纳布啡 0.4 mg/kg 在腹腔镜下全子宫切除术患者术后 PCIA 镇痛泵的使用可得到良好镇静镇痛效果,且可降低恶心、呕吐发生率。

参 考 文 献

- [1] Dang X, Hu W, Yang Z, et al. Dexmedetomidine plus sufentanil for pediatric flexible bronchoscopy: a retrospective clinical trial. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 41256-41264.
- [2] Jänig W, Häuser W. Visceral pain. Still a poor relation of pain medicine? *Schmerz*, 2014, 28(3): 230-232.
- [3] Blichfeldt-Eckhardt MR, Ording H, Andersen C, et al. Early visceral pain predicts chronic pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain*, 2014, 155(11): 2400-2407.
- [4] Polanco-García M, García-Lopez J, Fàbregas N, et al. Postoperative pain management in spanish hospitals: a cohort study using the PAIN-OUT registry. *J Pain*, 2017, 18(10): 1237-1252.
- [5] Chi X, Li M, Mei W, et al. Comparison of patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil versus tramadol in post-caesarean section pain management and lactation after general anesthesia--a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *J Pain Res*, 2017, 10: 1521-1527.
- [6] Ibrahim AM, Obaidi Z, Ruan G, et al. Nalbuphine for Opioid-Induced Urine Retention. *Ann Intern Med*, 2018, 169(12): 894-895.
- [7] Schnabel A, Reichl SU, Zahn PK, et al. Nalbuphine for postoperative pain treatment in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (7): CD009583.
- [8] Zeng Z, Lu J, Shu C, et al. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*, 2015, 5: 10927.
- [9] Yeh YC, Lin TF, Lin FS, et al. Combination of opioid agonist and agonist-antagonist: patient-controlled analgesia requirement and adverse events among different-ratio morphine and nalbuphine admixtures for postoperative pain. *Br J Anaesth*, 2008, 101(4): 542-548.
- [10] 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. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(4): 478-480.
- [11] 王楠, 董铁立, 付红光. 舒芬太尼复合纳布啡用于剖宫产术后自控静脉镇痛的效果. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(5): 449-451.
- [12] Zeng Z, Lu J, Shu C, et al. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*, 2015, 5: 10927.
- [13] Firouzi A, Gholipour Baradari A, Alipour A, et al. Ultra-low-dose naloxone as an adjuvant to patient controlled analgesia (PCA) with morphine for postoperative pain relief following lumbar discectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2018, 30(1): 26-31.
- [14] Deng C, Wang X, Zhu Q, et al. Comparison of nalbuphine and sufentanil for colonoscopy: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0188901.

(收稿日期:2019-04-13)