

· 临床研究 ·

布托啡诺对患者自控硬膜外镇痛罗哌卡因 EC₅₀ 的影响

宋丹丹 罗一 吴乐 高晓沛 汪芳俊

【摘要】 目的 观察布托啡诺对患者自控硬膜外镇痛罗哌卡因 EC₅₀ 的影响。**方法** 择期行胃癌根治术患者 64 例,男 38 例,女 26 例,年龄 43~58 岁,BMI 21~24 kg/m²,ASA I 或 II 级。随机分为两组:罗哌卡因组(R 组)和布托啡诺复合罗哌卡因组(BR 组),每组 32 例。所有患者选择 T₈₋₉ 间隙行硬膜外穿刺并置管。R 组硬膜外镇痛泵配方为罗哌卡因和生理盐水混合液共 100 ml,BR 组硬膜外镇痛泵配方为罗哌卡因、布托啡诺 5mg 和生理盐水的混合液共 100 ml,采用序贯法测定罗哌卡因浓度,初始浓度为 0.1%,相邻药物浓度比值为 1.2。采用 Dixon-Massey 法确定罗哌卡因 EC₅₀ 及其 95%CI。术后 2 h 患者 VAS 评分<3 分则镇痛有效,VAS 评分≥3 分则镇痛无效。记录患者术前 15 min(T₀),术后 1 h(T₁),术后 3h(T₂),术后 6 h(T₃),术后 12 h(T₄),术后 24 h(T₅),术后 48 h(T₆) HR、MAP 和 RR,并进行 VAS 评分,运动阻滞评分。观察两组患者术后恶心呕吐、嗜睡、皮肤瘙痒和尿潴留等不良反应的发生情况并记录。**结果** R 组 EC₅₀ 为 0.19% (95%CI 0.17%~0.20%);BR 组 EC₅₀ 为 0.11% (95%CI 0.10%~0.12%)。两组 T₀—T₆ 时 HR、MAP、RR 和 VAS 评分差异无统计学意义;R 组运动阻滞评分达到 1 分的发生率明显高于 BR 组(P<0.05),R 组恶心发生率明显高于 BR 组(P<0.05)。两组均无皮肤瘙痒、尿潴留和嗜睡等不良反应发生。**结论** 布托啡诺可增强罗哌卡因 PCEA 镇痛效果,降低罗哌卡因浓度,对患者呼吸循环无影响,不伴有皮肤瘙痒和恶心呕吐。

【关键词】 布托啡诺;患者自控硬膜外镇痛;罗哌卡因;半数效应浓度

Effect of butorphanol on the EC₅₀ of ropivacaine during patient-controlled epidural analgesia

SONG Dandan, LUO Yi, WU Le, GAO Xiaopei, WANG Fangjun. Department of Anesthesiology, Guang yuan People's Hospital, Guang yuan 628000, China

Corresponding author: WANG Fangjun, Email: wfjlx006@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of butorphanol on the EC₅₀ of ropivacaine during patient-controlled epidural analgesia (PCEA). **Methods** Sixty-four patients undergoing radical gastrectomy, 38 males and 26 females, aged 43–58 years, BMI 21–24 kg/m², ASA physical status I or II, were randomly divided into 2 groups: ropivacaine group (group R, n = 32) and butorphanol combined with ropivacaine group (group BR, n = 32). All patients underwent epidural puncture and catheterization at T₈₋₉. The epidural analgesia pump in group R was prepared with ropivacaine and normal saline, and in group BR was prepared with ropivacaine, butorphanol 5 mg and normal saline, the volumes in two groups were 100 ml. The concentrations of ropivacaine were measured by sequential method, the initial concentration was 0.1%, and the ratio of adjacent drug concentration was 1.2. EC₅₀ and 95% CI of Ropivacaine were determined by Dixon-Massey method. VAS score < 3 was defined as effective for analgesia, while VAS score ≥ 3 was defined as ineffective for analgesia. The HR, BP, RR and VAS score of patients were recorded 15 min before operation (T₀), 1 h (T₁), 3 h (T₂), 6 h (T₃), 12 h (T₄), 24 h (T₅) and 48 h (T₆) post-operatively. Motor block scores were also recorded during PCEA. Postoperative nausea, vomiting and drowsiness were observed and recorded in the two groups. **Results** The EC₅₀ of group R was 0.19% (95% CI 0.17%–0.20%). The EC₅₀ of group BR was 0.11% (95% CI 0.10%–0.12%). There was no significant difference in HR, BP, RR and VAS scores between the two groups at each time point. Compared to group BR, the incidences of motor block score of 1 and nausea were higher in group R (P < 0.05). **Conclusion** Butorphanol can enhance the analgesic effect of ropivacaine without respiratory depression, pruritus, nausea and vomiting during postoperative PCEA.

【Key words】 Butorphanol; Patient-controlled epidural analgesia; Ropivacaine; Median effect concentration

DOI:10.12089/jca.2020.07.010

作者单位:628000 四川省广元市中心医院麻醉科(宋丹丹、罗一);川北医学院附属医院麻醉科(吴乐、高晓沛、汪芳俊)

通信作者:汪芳俊,Email: wfjlx006@126.com

术后采用患者自控硬膜外镇痛(patient controlled epidural analgesia, PCEA)不仅减少腹部手术后的疼痛,加速胃肠道蠕动功能的恢复,还可减少患者住院时间^[1]。局部麻醉药复合阿片类药物用于硬膜外镇痛是一种安全有效的选择,临床上已被广泛应用^[2]。布托啡诺是一种新型合成阿片类药物,具有良好的疗效和安全性。临床研究证实布托啡诺复合布比卡因硬膜外途径能提供良好的术后镇痛^[3]。但布托啡诺用于 PCEA 术后镇痛对罗哌卡因剂量的影响尚不清楚。因此,本研究拟观察布托啡诺对患者自控硬膜外镇痛罗哌卡因 EC₅₀ 的影响,为临床 PCEA 复合用药选择合适浓度提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准[批件号:2017ER(R)063-3],患者及家属均签署知情同意书。选择 2017 年 10 月至 2018 年 8 月择期行胃癌根治术患者 64 例,男 38 例,女 26 例,年龄 43~58 岁,ASA I 或 II 级。排除标准:患者有药物成瘾史,局麻药过敏,严重的心肺系统疾病,肝肾功能不全,脊柱畸形,凝血功能障碍者,硬膜外穿刺部位有感染病灶,认知功能障碍和感觉异常。剔除标准:术中发生大失血,硬膜外穿刺困难或失败。采用随机数字表法将所有患者随机分为两组:罗哌卡因组(R 组)和布托啡诺复合罗哌卡因组(BR 组)。

麻醉方法 所有患者均无术前用药。患者入室后常规监测 HR、BP、ECG 和 SpO₂,建立上肢静脉通道,静脉输注复方氯化钠 10 ml·kg⁻¹·h⁻¹。患者取右侧卧位,选择 T₈₋₉ 间隙行硬膜外穿刺并置管,试验剂量为 1%利多卡因 5 ml,确定硬膜外阻滞有效且排除脊麻和硬膜外导管进入血管的可能性后,所有患者均行气管内插管全麻。手术结束前停止给予全麻药后,经硬膜外导管 R 组预注入 8 ml 罗哌卡因,BR 组预注入 8 ml 罗哌卡因复合布托啡诺混合液,然后连接硬膜外镇痛泵,镇痛泵用药与预注药物配伍一致。R 组硬膜外镇痛泵配方为罗哌卡因和生理盐水混合液共 100 ml,BR 组硬膜外镇痛泵配方为罗哌卡因、布托啡诺 5 mg 和生理盐水的混合液共 100 ml,两组 PCEA 输注速度为 2 ml/h。两组均采用序贯法测定罗哌卡因浓度,初始浓度为 0.1%,如果镇痛有效则下一例患者降低一级药物浓度,反之则升高一级药物浓度。相邻药物浓度比值为 1.2。采用 Dixon-Massey 法^[4] 确定两组罗哌卡因 EC₅₀ 及其 95%CI。术后 2 h 患者 VAS 评分<3 分则镇痛有

效,VAS 评分≥3 分则镇痛无效。对于镇痛无效的患者每次给予肌肉注射曲马多 50 mg 镇痛。

观察指标 记录患者入室(T₀)、术后 1 h(T₁)、3 h(T₂)、6 h(T₃)、12 h(T₄)、24 h(T₅) 和 48 h(T₆) 患者 HR、MAP 和 RR,并进行 VAS 评分,术后 PCEA 运动阻滞评分。运动阻滞评分采用 Bromage 改良法^[5]:0 分,无运动神经阻滞;1 分,不能抬腿;2 分,不能弯曲膝部;3 分,不能弯曲踝关节。记录两组患者术后恶心呕吐、嗜睡、皮肤瘙痒和尿潴留等不良反应发生情况。

统计分析 采用 SPSS 19.0 统计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,组间比较采用两重复测量方差分析,组内比较采用单因素重复测量资料方差分析。采用 Fisher 精确检验比较两组间运动阻滞发生情况,不良反应发生情况, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 64 例患者。两组患者性别、年龄、体重、ASA 分级、手术时间差异无统计学意义(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 I/ II 级(例)	手术时间 (min)
R 组	32	18/14	51.6±5.6	57.8±6.2	15/17	247.5±20.3
BR 组	32	20/12	52.2±6.1	56.5±5.8	13/19	251.2±18.7

R 组 EC₅₀ 为 0.19% (95%CI 0.17%~0.20%) (图 1)。

BR 组 EC₅₀ 为 0.11% (95%CI 0.12%~0.10%) (图 2)。

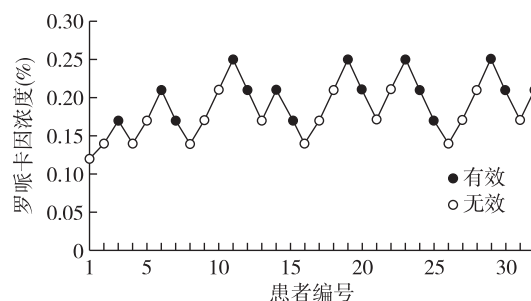


图 1 R 组患者术后 2 h 镇痛序贯图

两组不同时点 HR、MAP、RR 和 VAS 评分差异无统计学意义(表 2)。

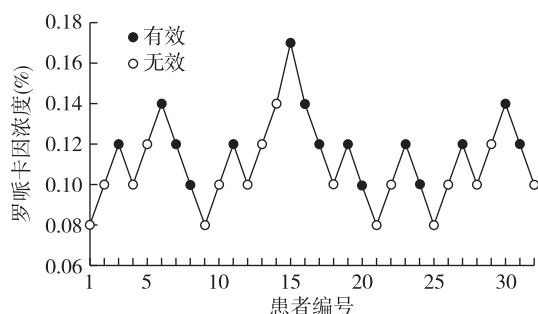


图 2 BR 组患者术后 2 h 镇痛序贯图

R 组运动阻滞评分 1 分的发生率明显高于 BR 组 ($P < 0.05$) (表 3)。

R 组恶心发生率明显高于 BR 组 ($P < 0.05$) (表 4)。两组患者无一例皮肤瘙痒、尿潴留和嗜睡等不良反应发生。

讨 论

腹部手术后患者因为疼痛出现呼吸变浅导致肺不张,咳嗽减弱导致呼吸道分泌物潴留,增加术后肺部并发症的发生率,延迟术后康复^[6]。自控硬膜外镇痛术用于腹部外科手术患者,能有效缓解术后疼痛,阻碍中枢敏化和疼痛引起的器官功能障碍,从而改善预后^[7]。

罗哌卡因对感觉神经产生明显阻滞,而对运动神经阻滞相对较弱,出现感觉与运动阻滞分离现象,常被用于术后 PCEA 中^[8]。本研究中,两组患者术后分别采用 0.19% 和 0.11% 罗哌卡因行 PCEA, 50% 患者术后 2 h VAS 评分低于 3 分,显示 PCEA 低浓度罗哌卡因可有效抑制胃癌患者术后疼痛。开胸肺切除术患者术后 PCEA 采用 0.2% 罗哌卡因复合 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 舒芬太尼,能有效抑制术后患者咳

嗽和活动产生的疼痛^[9],本研究结果与其一致。研究中罗哌卡因浓度达到或超过 0.2% 时,部分患者出现轻度运动阻滞。国内学者临床研究发现 0.1% 罗哌卡因复合 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 舒芬太尼导致部分产妇下肢肌张力降低^[10],本研究结果与其不一致。这主要因为该研究中选择 L_{2-3} 或 L_{3-4} 建立 PCEA,局麻药直接作用于支配下肢运动的脊神经;而本研究选择 T_{8-9} 为硬膜外穿刺点建立 PCEA,局麻药绝大部分作用于胸段脊神经,对支配下肢的腰段脊神经影响相对较小。

硬膜外镇痛时局麻药添加适量阿片类药物可延长其镇痛时间,降低局麻用量^[11]。本研究中硬膜外镇痛泵中加入布托啡诺 5 mg 后,罗哌卡因 EC_{50} 降低了约 40%。局麻药对脊神经具有浓度依赖性毒性^[12-13],降低其浓度可以减少对脊神经的毒性,从而降低短暂性神经综合征的发生^[14]。吗啡和舒芬太尼是术后 PCEA 的常用阿片类药物,但术后 PCEA 中局麻药复合吗啡或舒芬太尼,可致患者术后发生皮肤瘙痒和恶心呕吐^[9,15]。布托啡诺是一种混合型阿片受体激动-拮抗剂,主要作用于 κ 受体,对 δ 受体作用不明显,对 μ 受体具有激动拮抗双重作用,由于其药理作用的独特性,布托啡诺具有良好的镇痛作用,很少产生临床意义的呼吸抑制^[16]。布托啡诺 2 mg 加入到 10 ml 的 0.125% 布比卡因中行硬膜外镇痛,可以明显缩短布比卡因的镇痛起效时间和延长其镇痛时间,并减少布比卡因总需求量一半^[7]。本研究中布托啡诺使罗哌卡因 EC_{50} 降低了约 40%,与上述研究基本一致。由于 PCEA 首剂是在停止全麻药后立即给予,此时患者处于麻醉苏醒期,不能判断硬膜外镇痛的起效情况,同时本研究采用 PCEA 是持续硬膜外腔输注药物,所以布托

表 2 两组患者不同时点 HR、MAP、RR 和 VAS 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
HR (次/分)	R 组	32	76.8 $\pm$ 7.2	74.4 $\pm$ 8.2	76.3 $\pm$ 7.7	78.6 $\pm$ 7.4	76.1 $\pm$ 6.9	77.5 $\pm$ 7.1	76.5 $\pm$ 6.7
	BR 组	32	79.3 $\pm$ 8.6	76.4 $\pm$ 7.2	78.7 $\pm$ 8.5	76.4 $\pm$ 7.2	76.4 $\pm$ 7.2	76.4 $\pm$ 7.2	76.4 $\pm$ 7.2
MAP (mmHg)	R 组	32	82.4 $\pm$ 9.1	79.9 $\pm$ 8.5	81.6 $\pm$ 8.9	80.4 $\pm$ 7.7	83.6 $\pm$ 9.3	80.7 $\pm$ 8.3	81.7 $\pm$ 7.8
	BR 组	32	80.8 $\pm$ 8.7	78.2 $\pm$ 7.2	79.8 $\pm$ 8.1	81.4 $\pm$ 8.3	82.1 $\pm$ 8.8	79.5 $\pm$ 7.9	81.1 $\pm$ 8.2
RR (次/分)	R 组	32	18.1 $\pm$ 2.1	17.9 $\pm$ 3.4	18.6 $\pm$ 3.2	17.8 $\pm$ 2.3	18.1 $\pm$ 2.6	17.5 $\pm$ 2.1	17.8 $\pm$ 2.2
	BR 组	32	17.9 $\pm$ 2.3	17.6 $\pm$ 2.7	18.2 $\pm$ 2.9	17.7 $\pm$ 2.4	17.4 $\pm$ 2.2	18.1 $\pm$ 2.6	17.6 $\pm$ 2.4
VAS 评分 (分)	R 组	32	0.4 $\pm$ 0.1	2.2 $\pm$ 0.6	2.4 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 0.8	2.3 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.7	1.9 $\pm$ 0.5
	BR 组	32	0.5 $\pm$ 0.1	2.1 $\pm$ 0.8	2.3 $\pm$ 0.7	2.4 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 0.6	1.8 $\pm$ 0.4

表 3 两组患者不同时点运动阻滞评分的比较[例(%)]

组别	例数	0 分	1 分	2 分
R 组	32	17(53)	12(38) ^a	3(9)
BR 组	32	30(94)	2(6)	0

注:与 BR 组比较,^a $P<0.05$

表 4 两组患者恶心呕吐发生情况的比较[例(%)]

组别	例数	恶心	呕吐
R 组	32	8(25) ^a	3(9)
BR 组	32	2(6)	1(3)

注:与 BR 组比较,^a $P<0.05$

啡诺对单次硬膜外给予对局麻药药物镇痛时间影响也不清楚。因此,布托啡诺对罗哌卡因硬膜外镇痛起效时间和持续时间的影响,有待下一步研究。

术后 PCEA 采用布托啡诺复合布比卡因,无一例患者发生恶心呕吐、皮肤瘙痒、呼吸抑制和低血压情况^[7]。本研究中两组患者术后血压、呼吸与术前基本一致,患者均未发生低血压和呼吸抑制,与上述研究结果一致。本研究显示单纯罗哌卡因患者恶心呕吐发生率明显较布托啡诺复合罗哌卡因患者高,显示布托啡诺硬膜外镇痛具有一定的抗呕吐作用。因为 μ 受体兴奋可致恶心呕吐,而布托啡诺对 μ 受体具有拮抗作用,可抑制因 μ 受体兴奋导致的恶心呕吐作用,这可能是其抗呕吐原因。本研究中两组患者均没有发生皮肤瘙痒,显示 PCEA 采用布托啡诺不会引起患者皮肤瘙痒。

综上所述,腹部手术患者术后硬膜外镇痛泵中加入布托啡诺,可明显增强罗哌卡因 PCEA 镇痛效果,降低罗哌卡因浓度,对患者呼吸循环无影响,不伴有皮肤瘙痒和恶心呕吐。

参 考 文 献

- [1] Kikuchi S, Kuroda S, Nishizaki M, et al. Randomized controlled trial of epidural versus patient-controlled intravenous analgesia for postoperative pain control after laparoscopic gastrectomy. *Acta Med Okayama*, 2018, 72(1): 95-98.
- [2] Cramer J. Comparison of morphine- and hydromorphone-containing patient-controlled epidural analgesia solutions in pediatric postoperative patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2019, 24(1): 22-26.
- [3] Chaurasia M, Saxena AK, Chilkoti GT. Comparison of epidural butorphanol with neostigmine and epidural sufentanyl with neostigmine for first stage of labor analgesia: a randomized controlled Trial. *Anaesth Essays Res*, 2017, 11(2): 365-371.
- [4] 汪芳俊,何燕,杨霜,等. 右美托咪定对患者膝关节腔注射罗哌卡因镇痛 ED₅₀ 的影响. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(9): 873-876.
- [5] Craig D, Carli F. Bromage motor blockade score-a score that has lasted more than a lifetime. *Can J Anesth*, 2018, 65(7): 837-838.
- [6] Spadaro S, Caramori G, Rizzuto C, et al. Expiratory flow limitation as a risk factor for pulmonary complications after major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2017, 124(2): 524-530.
- [7] Swathi N, Ashwini N, Shukla MI, et al. Comparative study of epidural bupivacaine with butorphanol and bupivacaine with tramadol for postoperative pain relief in abdominal surgeries. *Anesth Essays Res*, 2016, 10(3): 462-467.
- [8] Girsberger SA, Schneider MP, Löffel LM, et al. Effect of thoracic epidural ropivacaine versus bupivacaine on lower urinary tract function: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*, 2018, 128(3): 511-519.
- [9] Jin J, Min S, Chen Q, et al. Patient-controlled intravenous analgesia with tramadol and lornoxicam after thoracotomy: a comparison with patient-controlled epidural analgesia. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(7): e14538.
- [10] 方向东,谢雷,陈先侠. 程控硬膜外间歇脉冲注入与持续背景输注用于分娩镇痛的比较. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(8): 757-760.
- [11] Matsota PK, Drachtidi KH, Batistaki CZ, et al. Patient-controlled epidural analgesia with and without basal infusion using ropivacaine 0.15% and fentanyl 2 μ g/ml for labor analgesia: a prospective comparative randomized trial. *Minerva Anesthesiol*, 2018, 84(6): 667-674.
- [12] 汪芳俊,刘洋,涂发平,等. 鞘内注射不同浓度甲磺酸罗哌卡因对大鼠脊髓的神经毒性. *中华麻醉学杂志*, 2010, 30(5): 533-535.
- [13] Liu ZJ, Zhao W, Lei HY, et al. High glucose enhances bupivacaine-induced neurotoxicity via MCU-mediated oxidative stress in SH-SY5Y cells. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7192798.
- [14] Abbatemarco JR, Rae-Grant AD2. Transient neurologic syndromes: a diagnostic approach. *Clev Clin J Med*, 2018, 85(2): 155-163.
- [15] Wiesmann T, Hoff L, Prien L, et al. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for postoperative analgesia after major abdominal and gynecological cancer surgery: a randomized, triple-blinded clinical trial. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 154.
- [16] Bharathi B, Praveena BL, Krishnaveni KN. Supraclavicular brachial plexus block: comparison of varying doses of butorphanol combined with levobupivacaine-a double-blind prospective randomized Trial. *Anesth Essays Res*, 2019, 13(1): 174-178.

(收稿日期:2019-09-19)