

· 临床研究 ·

去甲肾上腺素和麻黄碱治疗子痫前期产妇腰麻后低血压效果的比较

钱锐锋 王朝辉 毛毛 徐世琴 沈晓凤 王娴

【摘要】 目的 比较等效去甲肾上腺素和麻黄碱用于治疗子痫前期产妇剖宫产腰麻后低血压的效果。方法 选择腰麻后出现低血压的子痫前期产妇 111 例, 年龄 22~36 岁, BMI ≤ 35 kg/m², ASA II 级, 随机分为去甲肾上腺素组(N 组, $n=56$) 和麻黄碱组(E 组, $n=55$), 分别在出现低血压(SBP<基础值 80%) 后静脉注射去甲肾上腺素 4 μ g 或麻黄碱 4 mg。观察产妇入室时、腰麻后 1、3、5、10 min、胎儿娩出时 HR 和 SBP。记录腰麻完成至胎儿娩出期间产妇心动过速(HR>120 次/分)、心动过缓(HR<60 次/分) 和高血压(SBP>基础值 120%) 的发生情况; 以及使用血管活性药的次数和不良反应, 包括恶心、呕吐、眩晕和寒战。记录新生儿 Apgar 评分和脐动脉血气分析。结果 与 E 组比较, N 组腰麻后 3、5、10 min 及胎儿娩出时产妇 HR 明显减慢($P<0.05$), 心动过速发生率明显降低($P<0.05$), 新生儿脐动脉血 pH、HCO₃⁻ 和 BE 明显升高($P<0.05$), 乳酸(Lac) 明显降低($P<0.05$)。两组产妇心动过缓和高血压的发生率、使用血管活性药的次数、眩晕和寒战的发生率差异无统计学意义。两组新生儿 Apgar 评分、脐动脉血 PaO₂、PaCO₂、Glu 差异无统计学意义。结论 等效去甲肾上腺素与麻黄碱治疗子痫前期产妇腰麻后低血压的效果相似, 但去甲肾上腺素的安全性更高。

【关键词】 去甲肾上腺素; 麻黄碱; 子痫前期; 腰麻后低血压

Comparison of efficacy of norepinephrine and ephedrine for the treatment of spinal hypotension in preeclamptic parturients QIAN Ruifeng, WANG Zhaohui, MAO Mao, XU Shiqin, SHEN Xiaofeng, WANG Xian. Department of Anesthesiology, Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210004, China
Corresponding author: WANG Xian, Email: wangxian2002@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the efficacy of equivalent norepinephrine and ephedrine for the treatment of spinal hypotension in preeclamptic parturients during cesarean delivery. **Methods** In this randomized double-blind controlled study, 111 preeclamptic spinal hypotension parturients, aged 22-36 years, BMI ≤ 35 kg/m², ASA physical status II, were randomly assigned to receive intravenous infusion norepinephrine 4 μ g (group N, $n=56$) or ephedrine 4 mg (group E, $n=55$) when hypotension occurred (SBP < 80% baseline). Maternal HR and SBP at the time-point of entering the operating room, 1, 3, 5, 10 minutes after spinal anesthesia and fetal delivery were observed. Incidences of tachycardia (HR > 120 beats/min), bradycardia (HR < 60 beats/min), hypertension (SBP > 120% baseline), number of vasopressor boluses, maternal side effects such as nausea, vomiting, dizziness and shivering at the period from the completion of spinal anesthesia to the delivery of the fetus were observed. Neonatal outcomes including Apgar score and umbilical arterial blood gas were observed. **Results** Maternal HR at the time-point of 3, 5, 10 min after spinal anesthesia and fetal delivery in group N was lower than those in group E ($P < 0.05$), and the incidence of tachycardia, nausea and vomiting in group N were also lower than those of group E ($P < 0.05$); pH, HCO₃⁻ and BE of umbilical artery for neonates in group N were higher than those of group E ($P < 0.05$), while Lac of umbilical artery for infants in group N was lower than those of group E ($P < 0.05$). There were no significant differences in maternal SBP, the incidence of bradycardia and hypertension, the number of vasopressor boluses, the incidence of dizziness, and shivering between the two groups. There were no significant differences in neonatal Apgar score, pH, PaO₂, PaCO₂, and Glu between the two groups. **Conclusion** An equipotent bolus of norepinephrine and ephedrine for the treatment of spinal hypotension shows a similar efficacy in preeclamptic parturients, while presents a better maternal and neonatal safety compared to ephedrine in preeclamptic parturients.

【Key words】 Norepinephrine; Ephedrine; Preeclampsia; Spinal hypotension

DOI: 10.12089/jca.2020.12.011

作者单位: 210004 南京医科大学附属妇产医院 南京市妇幼保健院麻醉科
通信作者: 王娴, Email: wangxian2002@126.com

子痫前期是妊娠期的严重并发症,在产妇中的发病率约 3%~6%,严重增加了孕产妇和围生儿的病死率,其主要病理特征是母体胎盘血管的异常生成,并伴有血管收缩性增强和胎盘灌注降低^[1-2]。子痫前期产妇剖宫产时,腰麻仍是常用的麻醉方式^[3],但腰麻后较易出现低血压。目前临床上治疗腰麻后低血压最常用的药物是麻黄碱和去氧肾上腺素^[4],而使用去甲肾上腺素治疗的研究较少。本研究比较等效去甲肾上腺素和麻黄碱治疗子痫前期产妇剖宫产时腰麻后低血压的效果,为临床合理用药提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经南京市妇幼保健院伦理委员会批准(2018-79),并与患者签署书面知情同意书。子痫前期的诊断和分类标准参考《妇产科学》(第 8 版)。重度子痫前期产妇,产科医师已经常规使用硫酸镁治疗。拟行剖宫产的单胎产妇,年龄 22~36 岁, BMI ≤ 35 kg/m², ASA II 级。排除标准:有椎管内麻醉禁忌,合并严重心血管疾病或糖尿病,椎管内麻醉穿刺失败或麻醉效果不佳。

麻醉方法 入室后常规 18G 留置针穿刺肘前静脉建立静脉通道,监测 HR、SBP、DBP、SpO₂ 和 ECG,若 SpO₂ < 95% 则给予面罩吸氧。输注复方乳酸钠 10 ml/kg,随即输注羟乙基淀粉(200/0.5) 500 ml。产妇取左侧卧位,后正中入路采用 25G 腰麻针在 L₃₋₄ 椎间隙进行穿刺,进入蛛网膜下腔见脑脊液后以 0.2 ml/s 的速度推入重比重 0.5% 布比卡因 2 ml,随后产妇平卧并在右髋部下垫楔形枕以使子宫左倾。若出现严重心动过缓(HR < 50 次/分),静脉注射阿托品 0.5 mg。针刺法检测痛觉阻滞平面,待平面达到 T₆ 后开始手术。胎儿娩出后,常规子宫体肌注射缩宫素 10 U,静脉滴注缩宫素 10 U,并根据子宫收缩情况决定是否追加促进子宫收缩的药物。

分组与处理 随机将产妇分为两组:去甲肾上腺素组(N 组)和麻黄碱组(E 组)。若产妇腰麻后出现低血压(SBP < 基础值的 80%),静脉推注去甲肾上腺素 4 μ g(N 组)或麻黄碱 4 mg(E 组)。去甲肾上腺素或麻黄碱均由专人配置并采用生理盐水分别稀释至 4 μ g/ml 和 4 mg/ml。

观察指标 产妇入室后平静状态下测得的 HR、SBP、DBP 作为基础值,记录入室时、腰麻后 1、3、5、10 min、胎儿娩出时的 HR 和 SBP。记录腰麻完成至胎儿娩出期间产妇心动过速(HR > 120 次/分)、

心动过缓(HR < 60 次/分)和高血压(SBP > 基础值的 120%)的发生情况,以及使用血管活性药的次数和不良反应,包括恶心、呕吐、眩晕和寒战等。记录新生儿 Apgar 评分及脐动脉血气分析,包括 pH、PaO₂、PaCO₂、HCO₃⁻、BE、血糖(Glu)、乳酸(Lac)等。

统计分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行处理。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,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。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或者 Fisher 确切概率法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

本研究共纳入产妇 111 例,两组产妇的年龄、身高、体重、孕期、二次剖宫产比例、重度子痫前期比例、腰麻后 5、15 min 的阻滞平面、禁食时间、液体摄入量、估计失血量、腰麻结束至分娩的时间、切皮至分娩的时间、子宫切开至分娩的时间差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组产妇一般情况和手术情况的比较

指标	N 组(<i>n</i> = 56)	E 组(<i>n</i> = 55)
年龄(岁)	32.0 \pm 4.1	32.0 \pm 4.0
身高(cm)	162.2 \pm 5.5	163.1 \pm 4.8
体重(kg)	76.5 \pm 8.2	76.7 \pm 8.0
孕期(周)	39.2 \pm 1.3	39.1 \pm 0.5
二次剖宫产[例(%)]	32(57)	37(67)
重度子痫前期[例(%)]	10(18)	8(15)
腰麻后 5 min 阻滞平面	T ₅ (T ₅ —T ₆)	T ₅ (T ₅ —T ₆)
腰麻后 15 min 阻滞平面	T ₄ (T ₃ —T ₅)	T ₄ (T ₄ —T ₄)
禁食时间(h)	11.0 \pm 4.1	11.0 \pm 3.7
输入液体量(ml)	759.2 \pm 92.2	740.8 \pm 79.4
估计失血量(ml)	485.3 \pm 161.2	479.5 \pm 149.8

与入室时比较,腰麻后 3、5、10 min 和胎儿娩出时 E 组产妇 HR 明显增快(*P* < 0.05);腰麻后 3 min 和 5 min 两组产妇 SBP 明显降低(*P* < 0.05)。与 N 组比较,腰麻后 3、5、10 min 和胎儿娩出时 E 组产妇 HR 明显增快(*P* < 0.05)(表 2)。

N 组心动过速比例明显低于 E 组(*P* < 0.05)。两组心动过缓、血管活性药单次推注次数差异均无

表 2 两组产妇不同时点 HR 和 SBP 的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	入室时	腰麻后 1 min	腰麻后 3 min	腰麻后 5 min	腰麻后 10 min	胎儿娩出时
HR (次/分)	N 组	56	86.6±9.5	89.3±8.8	87.2±9.6	85.3±9.8	85.9±10.2	87.0±9.2
	E 组	55	87.2±9.1	90.2±9.3	101.2±9.9 ^{ab}	96.2±11.2 ^{ab}	95.1±9.5 ^{ab}	93.2±10.3 ^{ab}
SBP (mm Hg)	N 组	56	150.3±6.5	152.2±5.8	138.4±6.6 ^b	137.3±6.2 ^b	149.2±5.6	145.8±6.4
	E 组	55	148.8±7.2	150.5±6.3	136.6±7.5 ^b	135.5±5.8 ^b	148.8±5.3	148.2±6.0

注:与 N 组比较,^a $P<0.05$;与入室时比较,^b $P<0.05$

统计学意义(表 3)。两组均未出现高血压。

表 3 两组产妇心动过速、心动过缓和血管活性药使用情况的比较

组别	例数	心动过速 [例(%)]	心动过缓 [例(%)]	血管活性药 单次推注次数
N 组	56	9(16)	2(4)	3(2~3)
E 组	55	20(36) ^a	1(2)	3(2~3)

注:与 N 组比较,^a $P<0.05$

两组产妇恶心、呕吐、眩晕、寒战的发生率差异无统计学意义(表 4)。

表 4 两组产妇不良反应的比较[例(%)]

组别	例数	恶心	呕吐	眩晕	寒战
N 组	56	2(4)	1(2)	0(0)	4(7)
E 组	55	5(9)	6(11)	2(4)	3(6)

与 E 组比较,N 组新生儿 pH、HCO₃⁻、BE 明显升高($P<0.05$),Lac 明显降低($P<0.05$)。两组新生儿体重、1 min 和 5 min 的 Apgar 评分、脐动脉血气 PaO₂、PaCO₂、Glu 差异无统计学意义(表 5)。

讨 论

目前,临床上剖宫产时仍以腰麻最为常用,但腰麻后交感神经节前纤维被阻滞,外周血管阻力降低,回心血量减少,再加上妊娠后期产妇平卧时增大的子宫压迫下腔静脉使得回心血量进一步减少,产妇更易发生腰麻后低血压。尽管已有研究发现子痫前期的产妇比血压正常的产妇腰麻后低血压的发生率低^[5],但当合并有胎盘灌注不足时,低血压会导致胎儿宫内缺氧和酸中毒的发生,因此剖宫产腰麻后低血压必须积极治疗。为了预防产妇腰

表 5 两组新生儿出生体重、Apgar 评分和脐动脉血气分析的比较

指标	N 组(n=56)	E 组(n=55)
出生体重(g)	3 402.3±428.2	3 492.4±453.6
Apgar 评分(分)		
1 min	9(7~9)	9(7~9)
5 min	10(9~10)	10(9~10)
1 min 的 Apgar 评分<7 分 [例(%)]	4(7)	5(9)
脐动脉血气分析		
pH	7.32±0.02	7.31±0.03 ^a
PaO ₂ (mmHg)	14.5±5.8	15.2±5.2
PaCO ₂ (mmHg)	50.9±4.1	50.4±6.7
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	24.1±5.8	22.2±1.5 ^a
BE	0.5(-0.2~2.5)	-1.5(-3.3~0.0) ^a
Glu(mmol/L)	3.5±0.7	3.4±0.8
Lac(mmol/L)	1.3±0.3	1.8±0.5 ^a

注:与 N 组比较,^a $P<0.05$

麻后低血压的发生,麻醉科医师尝试了多种方法,包括液体负荷、产妇左倾体位以缓解子宫对下腔静脉和腹主动脉的压迫、以及使用血管活性药物等^[6-9]。

理想的产科血管活性药必须具备起效快、作用时间短且对产妇和胎儿的影响小的优点。近年来,对麻黄碱和去氧肾上腺素的研究颇多。有研究显示,使用麻黄碱的产妇新生儿脐动脉血的乳酸水平较使用去氧肾上腺素的高,其 pH 值也较去氧肾上腺素的低,因此使用麻黄碱的剂量越大,新生儿发生酸中毒的可能性就越高,可能与麻黄碱通过胎盘后增加了胎儿的代谢活性有关^[10]。作为预防和治疗剖宫产腰麻后低血压的产科麻醉一线用药,去氧

肾上腺素是强效的 α_1 肾上腺素能受体激动药, 静脉推注后, 迅速起效, 强烈收缩动静脉血管, 增加外周血管阻力和回心血量, 升高血压。然而, 在临床使用去氧肾上腺素的过程中也发现其缺点, 即升高血压的同时可反射性引起产妇的心率减慢, 从而导致产妇的心输出量降低。

近年来, 已经有越来越多的研究关注去甲肾上腺素在预防或治疗剖宫产产妇腰麻后低血压。无论是持续输注还是单次静注都可提供良好的血压管理, 而不会对产妇和新生儿产生不良结果。有研究表明, 预防性用药比反应性用药对产妇的血流动力学和不良反应影响更小^[11], 但发生反应性高血压的可能性增大。然而, 在伴有胎盘灌注不足的子痫前期产妇中使用去甲肾上腺素的安全性尚未得到证实。

临床上发现去氧肾上腺素与麻黄碱的相对临床效能比约为 80 : 1^[12], 去甲肾上腺素与去氧肾上腺素的相对临床效能比约为 13 : 1^[13], 因此估算出去甲肾上腺素与麻黄碱的相对临床效能比约为 1 000 : 1。由于子痫前期产妇母血中去甲肾上腺素水平较正常产妇的高, 因此其需要血管加压药的量可能比正常产妇更小, 所以本研究选择了较小剂量。由于去甲肾上腺素的使用具有特殊性, 因此选择了产妇较粗的肘前静脉作为用药途径, 并观察了注射局部的皮肤情况。

本研究结果显示, 在治疗子痫前期产妇腰麻后低血压时, 去甲肾上腺素与麻黄碱具有相似的疗效, 但产妇的 HR 有显著差异。去甲肾上腺素具有强 α 受体激动效应和弱 β_1 受体激动效应, 其在强烈收缩血管升高血压时, 可反射性引起心率减慢, 同时与弱 β_1 受体激动效应相互抵消, 这可能解释了去甲肾上腺素对产妇的心率影响不如麻黄碱大的原因。这也提示了使用麻黄碱过大时有引起心动过速的可能, 对合并心脏疾病的产妇具有不利影响。

新生儿 Apgar 评分和脐动脉血气对评估分娩前即刻胎儿状况具有重要意义。本研究结果显示, 腰麻后静脉给予去甲肾上腺素或麻黄碱, 新生儿 1 min 和 5 min Apgar 评分没有差异, 但使用去甲肾上腺素的产妇脐动脉血 HCO_3^- 、BE 和 pH 更高, Lac 更低。因此, 腰麻后静脉给予去甲肾上腺素对胎儿同样是安全的, 甚至更优。

综上所述, 与麻黄碱比较, 子痫前期的产妇使

用等效负荷剂量的去甲肾上腺素治疗腰麻后低血压具有相同的疗效, 且母婴的安全性更高。

参 考 文 献

- [1] Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, et al. Preeclampsia: novel mechanisms and potential therapeutic approaches. *Front Physiol*, 2018, 9: 973.
- [2] Filipek A, Jurewicz E. Preeclampsia-a disease of pregnant women. *Postepy Biochem*, 2018, 64(4): 232-229.
- [3] 杜唯佳, 徐振东, 刘志强. 剖宫产腰麻后低血压预测方法的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(2): 192-194.
- [4] Jain K, Makkar JK, Subramani Vp S, et al. A randomized trial comparing prophylactic phenylephrine and ephedrine infusion during spinal anesthesia for emergency cesarean delivery in cases of acute fetal compromise. *J Clin Anesth*, 2016, 34: 208-215.
- [5] Sivevski A, Ivanov E, Karadjova D, et al. Spinal-induced hypotension in preeclamptic and healthy parturients undergoing cesarean section. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(6): 996-1000.
- [6] 苏鸿莉, 晋雅凌. 胶体液预负荷和晶体液共负荷在预防腰麻剖宫产术中低血压效应的临床疗效对比. *安徽医药*, 2015, 19(11): 2210-2212.
- [7] 汤琼瑶, 李建, 钟影, 等. 4 种剖宫产术中体位对母儿血流动力学的影响. *重庆医学*, 2018, 47(29): 3822-3825.
- [8] Dyer RA, Emmanuel A, Adams SC, et al. A randomised comparison of bolus phenylephrine and ephedrine for the management of spinal hypotension in patients with severe preeclampsia and fetal compromise. *Int J Obstet Anesth*, 2018, 33: 23-31.
- [9] Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*, 2018, 73(1): 71-92.
- [10] 董延林, 夏国生, 葛莲芳. 预注去氧肾上腺素或麻黄碱对腰麻下剖宫产产妇及新生儿的影响. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(8): 777-779.
- [11] Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*, 2018, 73(1): 71-92.
- [12] Saravanan S, Kocarev M, Wilson RC, et al. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in caesarean section. *Br J Anaesth*, 2006, 96(1): 95-99.
- [13] Ngan Kee WD. A random-allocation graded dose-response study of norepinephrine and phenylephrine for treating hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*, 2017, 127(6): 934-941.

(收稿日期: 2019-10-25)