

· 临床研究 ·

硫酸镁对子痫前期产妇硬膜外分娩镇痛产时发热的影响

陈伟业 李宗存 席四平 张立贤

【摘要】 目的 探讨硫酸镁对子痫前期产妇硬膜外分娩镇痛产时发热的疗效及安全性。**方法** 选择单胎、头位、子痫前期初产妇 125 例, 年龄 23~33 岁, BMI 23~29 kg/m², ASA II 或 III 级。随机分为两组, 硫酸镁组(M 组, $n=66$) 和对照组(C 组, $n=59$)。M 组分娩镇痛前经静脉输注硫酸镁 50 mg/kg, 持续 20 min; C 组同样方法静脉输注等容量 5% 葡萄糖。输注完毕后两组行硬膜外分娩镇痛。分别记录产妇镇痛前、镇痛后 1、2、3、4、5 h 和分娩时的鼓膜温度、产时发热率和 VAS 疼痛评分。测定两组镇痛前、镇痛后 2 h、分娩时血清 IL-6 浓度。记录两组产程、分娩方式、催产素用量、产后出血量、分娩镇痛药量、分娩镇痛时间及不良反应、新生儿 1、5 min Apgar 评分等。**结果** 与镇痛前比较, 镇痛后 4、5 h、分娩时 M 组鼓膜温度明显升高, 镇痛后 3、4、5 h、分娩时 C 组鼓膜温度明显升高 ($P<0.05$); 镇痛后 1、2、3、4、5 h 和分娩时两组 VAS 疼痛评分均明显降低 ($P<0.05$); 镇痛后 2 h、分娩时两组血清 IL-6 浓度均明显升高 ($P<0.05$)。与 C 组比较, M 组镇痛后 5 h、分娩时鼓膜温度明显降低 ($P<0.05$), 镇痛后 2 h 血清 IL-6 浓度明显降低 ($P<0.05$), 分娩镇痛药量明显减少 ($P<0.05$)。两组产时发热率、VAS 疼痛评分、产程、分娩方式、催产素用量、产后出血量、新生儿 Apgar 评分、分娩镇痛时间及不良反应差异无统计学意义。**结论** 预先静脉输注 50 mg/kg 硫酸镁有助于缓解子痫前期产妇硬膜外分娩镇痛产时发热。

【关键词】 硫酸镁; 子痫前期; 硬膜外分娩镇痛; 产时发热

Effect of magnesium sulfate on maternal intrapartum fever in parturients with preeclampsia undergoing epidural labor analgesia CHEN Weiye, LI Zongcun, XI Siping, ZHANG Lixian. Department of Anesthesiology, Guangzhou Tianhe District Maternal and Child Health Care Hospital, Guangzhou 510620, China

Corresponding author: ZHANG Lixian, Email: 1085518650@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of intravenous magnesium sulfate on maternal intrapartum fever in parturients with preeclampsia undergoing epidural labor analgesia. **Methods** A total of 125 parturients diagnosed preeclampsia, with a singleton fetus in vertex presentation, aged 23–33 years, BMI 23–29 kg/m², ASA physical status II or III, were randomly allocated into magnesium group (group M, $n=66$) and control group (group C, $n=59$). Group M received intravenous magnesium sulfate 50 mg/kg within 20 minutes prior to labor analgesia. Group C received the same volume of intravenous 5% glucose within 20 minutes prior to labor analgesia. After that epidural labor analgesia was administered in both groups. Maternal tympanic temperature, febrile rate and visual analogue score (VAS) were evaluated at the beginning of analgesia, 1, 2, 3, 4, and 5 hours post analgesia and parturition. Maternal serum interleukin-6 (IL-6) levels were also obtained at the beginning of analgesia, 2 hours post analgesia and parturition. Adverse effects such as labor duration, delivery mode, oxytocin dosage, postpartum hemorrhage, analgesic consumption, analgesic time, and 1 and 5 minutes-Apgar scores of neonatus were also recorded. **Results** Compared with the beginning of analgesia, tympanic temperature in group M rose significantly at 4 and 5 hours after analgesia and parturition, tympanic temperature in group C rose significantly at 3, 4, and 5 hours after analgesia and parturition ($P<0.05$), VAS scores at 1, 2, 3, 4, 5 hours post analgesia, and parturition decreased significantly in two groups after labor analgesia ($P<0.05$), and serum IL-6 levels showed a significant rise in two groups 2 hours after analgesia and parturition ($P<0.05$). Compared with group C, tympanic temperature in group M were lower than those in group C 5 hours after analgesia and par-

DOI: 10.12089/jca.2021.01.006

基金项目: 广东省医学科研基金项目 (B2019075)

作者单位: 510620 广州市天河区妇幼保健计划生育服务中心麻醉科 (陈伟业、李宗存、席四平); 暨南大学附属第四医院广州市红十字会医院麻醉科 (张立贤)

通信作者: 张立贤, Email: 1085518650@qq.com

tution ($P < 0.05$), serum IL-6 levels in group M were significantly lower 2 hours after analgesia ($P < 0.05$), and group M got less usage of analgesic consumption ($P < 0.05$). There were no significant differences between two groups in febrile rate, VAS scores, labor duration, delivery mode, oxytocin dosage, postpartum hemorrhage, Apgar scores of neonatus, analgesic time, and adverse effects. **Conclusion** Prophylactic intravenous magnesium sulphate 50 mg/kg may safely attenuate maternal tympanic temperature rises in parturients with preeclampsia undergoing epidural labor analgesia.

【Key words】 Magnesium sulfate; Preeclampsia; Epidural labor analgesia; Intrapartum fever

实施硬膜外分娩镇痛的子痫前期产妇日益增多,而硬膜外分娩镇痛与产时发热具有显著的相关性,子痫前期合并产时发热将增加围产期处理的挑战性^[1]。硫酸镁是治疗子痫前期的常用药物,具有强化镇痛、调控血压、抑制炎症等作用^[2]。Lange 等^[3]研究表明,分娩期使用硫酸镁可降低产时发热率,但硫酸镁与产时发热率的量效关系尚未明确。本研究旨在观察 50 mg/kg 硫酸镁防治子痫前期产妇硬膜外分娩镇痛下产时发热的疗效及安全性。

资料与方法

一般资料 本研究经广州市天河区妇幼保健计划生育服务中心伦理委员会批准(伦审 2018 年第 016 号),所有产妇均签署知情同意书。选择 2018 年 10 月至 2019 年 12 月于本院分娩的头位、单胎、子痫前期初产妇 130 例,年龄 23~33 岁, BMI 23~29 kg/m², ASA II 或 III 级, SBP 140~160 mmHg, 24 h 尿蛋白低于 2 g,无头痛、头晕、呼吸困难。子痫前期的诊断及分类标准参照谢辛主编的第 9 版《妇产科学》。排除标准:原发性高血压、心瓣膜疾病、糖尿病、肝肾功能异常、甲状腺功能亢进病史;急产产妇;基础体温 ≥ 37.5 °C; 24 h 内使用过硫酸镁、抗生素或非甾体类镇痛药。采用随机数字表将产妇随机分为两组:硫酸镁组(M 组)和对照组(C 组)。

镇痛方法 入选产妇宫缩规律且宫口开至 2 cm 后入产房待产,建立静脉通道后,持续监测产妇血压、心率、血氧饱和度、宫缩和胎心。产程中采用室温复方乳酸钠输注,速度为 $1 \sim 2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。M 组产妇静脉输注 30 ml 的硫酸镁 50 mg/kg(5%葡萄糖稀释),持续 20 min;C 组产妇静脉输注 30 ml 的 5%葡萄糖,持续 20 min。输注完毕后两组产妇实施硬膜外分娩镇痛,在常规消毒铺巾下选择 L₂₋₃ 椎间隙以阻力消失法行硬膜外穿刺,穿刺成功后硬膜外腔向头端置管 4 cm 并固定导管,给予试验剂量 1%利多卡因 3 ml(含肾上腺素 1:20 万)确认硬膜外导管位置后,经硬膜外导管给予 0.1%罗哌卡因复合 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 舒芬太尼 10 ml,15 min 后如产妇 VAS 疼痛评分 ≤ 3 分,双侧痛觉减退平面对称且不

超过 T₈ 平面者纳入研究。30 min 后硬膜外导管连接患者自控镇痛泵,镇痛泵配方为 0.08%罗哌卡因复合 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 舒芬太尼共 100 ml。镇痛泵设置为:持续背景输注 6 ml/h,单次按压给药每次 5 ml,锁定时间 20 min。于宫口接近全开时停止泵入,硬膜外导管于产后 2 h 拔除。产程中产妇血压控制于 150/100 mmHg 以内为宜,如血压持续升高经产科医师评估后予拉贝洛尔 50 mg 静脉滴注,根据血压调整滴速;如出现低血压予去氧肾上腺素 50 μg 静注,必要时可重复给药。

观察指标 分别评测产妇镇痛前、镇痛后 1、2、3、4、5 h、分娩时的鼓膜温度、产时发热率和 VAS 疼痛评分。采用红外耳蜗体温计测量产妇鼓膜温度,鼓膜温度 ≥ 38.0 °C 视为产时发热。

产妇镇痛前、镇痛后 2 h、分娩时分次于肘静脉采外周静脉血 5 ml,尽快注入硅化玻璃试管内,室温下 3 000 r/min 离心 15 min,吸取上清液, -70 °C 超低温冰箱保存,采用酶联免疫吸附测定法测定血清 IL-6 浓度。

记录产妇产程、分娩方式、催产素用量、产后出血量、分娩镇痛药量、分娩镇痛时间、新生儿 1、5 min Apgar 评分。记录分娩镇痛期间低血压(SBP ≤ 90 mmHg 或 $\leq$ 基础值的 75%)、心动过缓(HR ≤ 50 次/分)、胎心过缓(HR ≤ 100 次/分)、下肢活动受限(以改良 Bromage 评分评估)、尿潴留等不良反应。

统计分析 样本量计算以产时发热率为主要指标,检验水准 $\alpha = 0.05$,检验效能 0.80,参照既往研究数据,预计产时发热率从 22.0% 降至 5.0% 每组需样本数 60 例,按 5%~10% 脱落率每组需样本数约 65 例。采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;组内比较采用重复测量数据方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究初始纳入 130 例产妇,剔除意外穿破硬

脊膜 1 例,2 h 内急产 3 例,硬膜外导管意外脱出 1 例,最终纳入 125 例符合标准的产妇。两组年龄、孕周、BMI、宫口扩张度和 SBP 差异均无统计学意义(表 1)。

与镇痛前比较,镇痛后 4、5 h、分娩时 M 组鼓膜温度明显升高,镇痛后 3、4、5 h、分娩时 C 组鼓膜温度明显升高($P<0.05$);镇痛后 1、2、3、4、5 h 和分娩时两组 VAS 疼痛评分均明显降低($P<0.05$)。镇痛后 5 h、分娩时 M 组鼓膜温度明显低于 C 组($P<0.05$)(表 2)。M 组镇痛后 1、2、3、4、5 h、分娩时的产时发热例数分别为 0、0、1、3、5、4 例,C 组镇痛后 1、2、3、4、5 h、分娩时的产时发热例数分别为 0、0、1、3、6、5 例,两组产时发热率差异无统计学意义。

与镇痛前比较,镇痛后 2 h、分娩时两组血清 IL-6 浓度均明显升高($P<0.05$);镇痛后 2 h M 组血清 IL-6 浓度明显低于 C 组($P<0.05$)(表 3)。

M 组分娩镇痛药量明显少于 C 组($P<0.05$)。M 组有 3 例器械助产,5 例中转剖宫产,9 例产妇尿潴留;C 组有 3 例器械助产,4 例中转剖宫产,7 例产妇尿潴留。两组产程、分娩方式、催产素用量、产后出血量、分娩镇痛时间、尿潴留发生率、新生儿 1、5 min Apgar 评分差异无统计学意义(表 4)。分娩镇痛期间产妇改良 Bromage 评分均为 0 分,未发生低血压、心动过缓。M 组有 1 例胎心过缓,予吸氧、改变体位后好转。

讨 论

有报道称分娩镇痛可有效改善子痫前期产妇

产程中的血流动力学状态,降低阴道试产的危险性^[4]。但硬膜外分娩镇痛相关产时发热率可高达 26%,这势必对子痫前期这类高危产妇的母婴安全造成潜在的、不可忽视的影响^[1]。因此,有效防治子痫前期产妇硬膜外分娩镇痛期间的产时发热非常重要。

本研究结果显示,预先静脉输注 50 mg/kg 硫酸镁有助于缓解子痫前期产妇硬膜外分娩镇痛期间的体温升幅,这可能与以下几点有关:(1)硬膜外分娩镇痛产时发热的产妇体内存在着非感染性炎症应答增强现象,IL-6 作为炎症因子与产妇体温升高关系密切^[1]。硫酸镁可抑制炎症反应降低血清 IL-6 水平,从而抑制 IL-6 介导的体温升高,缓解体温升高幅度^[5]。(2)分娩镇痛中所使用的罗哌卡因可剂量依赖性诱发硬膜外分娩镇痛相关产时发热^[6]。而静脉输注硫酸镁可增强子痫前期产妇罗哌卡因硬膜外分娩镇痛的效应,减少罗哌卡因的用量,从而在一定程度上缓解产妇的体温升高趋势^[7]。(3)硬膜外分娩镇痛阻滞交感神经可能影响产妇温度调节机能,而硫酸镁可扩张外周血管,从而加速中心温度的降低^[3]。(4)硫酸镁可通过对骨骼肌收缩的调节降低椎管内麻醉后的寒战发生率,这一效应有助于抑制硬膜外分娩镇痛后出现寒战增加产热的状况^[8]。

本研究结果未观察到 50 mg/kg 硫酸镁降低子痫前期产妇硬膜外分娩镇痛期间的产时发热率,这与 Lange 等^[3]研究表明的分娩期使用硫酸镁可降低产时发热率的结果不一致,这可能是研究人群的

表 1 两组产妇一般情况的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	BMI(kg/m ²)	宫口扩张度(cm)	SBP(mmHg)
M 组	66	28.2±5.2	38.1±2.0	25.7±3.4	2.1±0.7	144.8±9.6
C 组	59	27.9±4.4	38.5±1.6	25.8±3.2	2.2±0.6	147.0±10.2

表 2 两组产妇不同时点鼓膜温度、VAS 疼痛评分的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	镇痛前	镇痛后 1 h	镇痛后 2 h	镇痛后 3 h	镇痛后 4 h	镇痛后 5 h	分娩时
鼓膜温度 (℃)	M 组	66	36.7±0.3	36.7±0.5	36.8±0.4	36.9±0.8	37.0±0.4 ^a	37.1±0.4 ^{ab}	37.0±0.3 ^{ab}
	C 组	59	36.7±0.4	36.7±0.4	36.8±0.3	36.9±0.4 ^a	37.1±0.2 ^a	37.3±0.6 ^a	37.2±0.5 ^a
VAS 疼痛评分 (分)	M 组	66	6.3±1.1	1.6±0.8 ^a	1.8±0.6 ^a	1.9±1.1 ^a	2.3±1.2 ^a	2.5±0.9 ^a	3.0±0.6 ^a
	C 组	59	6.1±0.8	1.5±0.8 ^a	1.9±0.2 ^a	2.1±0.8 ^a	2.1±0.9 ^a	2.3±0.6 ^a	2.9±1.2 ^a

注:与镇痛前比较,^a $P<0.05$;与 C 组比较,^b $P<0.05$

表 3 两组产妇不同时点血清 IL-6 浓度的比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	镇痛前	镇痛后 2 h	分娩时
M 组	66	41.3 $\pm$ 4.1	42.9 $\pm$ 5.0 ^{ab}	47.5 $\pm$ 3.7 ^a
C 组	59	39.9 $\pm$ 4.6	44.8 $\pm$ 3.9 ^a	46.9 $\pm$ 5.3 ^a

注:与镇痛前比较,^a $P < 0.05$;与 C 组比较,^b $P < 0.05$

表 4 两组产妇分娩镇痛情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	分娩镇痛药量 (ml)	分娩镇痛时间 (min)
M 组	66	67.3 $\pm$ 10.9 ^a	267.3 $\pm$ 23.5
C 组	59	73.1 $\pm$ 9.2	275.9 $\pm$ 25.5

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$

不同与硫酸镁使用方案的差异所致,Lange 等研究纳入了不同的胎次、BMI、孕周、种族作为研究对象,而本研究对象限定为初产妇、子痫前期、接受硬膜外分娩镇痛、24 h 内未使用硫酸镁。硫酸镁在子痫前期产妇体内的代谢符合二室药代动力学模型,血清半衰期较短,临床上使用硫酸镁多以负荷量加维持量^[9]。本研究为减轻硫酸镁对宫缩的影响仅采用单次负荷量,虽然硫酸镁拮抗体温升高效应可能存在一定的滞后性,但产时发热的高发时点为镇痛后 5 h,此时镇痛前所使用的硫酸镁药物效能已显著减弱。

Du 等^[9]报道 50 mg/kg 剂量的硫酸镁对母婴是较为安全的。本研究中未发现低血压、心动过缓等血流动力学相关的不良反应,这可能与研究中硫酸镁负荷量偏低,输注硫酸镁与完成硬膜外分娩镇痛存在时间间隔有关。研究结果显示 50 mg/kg 硫酸镁不延长产程,不增加缩宫素用量,这提示单次静脉输注 50 mg/kg 硫酸镁可能对硬膜外分娩镇痛期间宫缩的影响不显著。本研究亦未观察到 50 mg/kg 硫酸镁对新生儿 Apgar 评分及下肢活动有负面影响。

综上所述,预先静脉输注 50 mg/kg 硫酸镁有助于缓解子痫前期产妇硬膜外分娩镇痛产时发热。本研究仅选择了 50 mg/kg 硫酸镁单次用药,是否有更理想的硫酸镁用药方案有待进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Del Arroyo AG, Sanchez J, Patel S, et al. Role of leucocyte caspase-1 activity in epidural-related maternal fever: a single-centre, observational, mechanistic cohort study. *Br J Anaesth*, 2019, 122(1): 92-102.
- [2] 王瑞玉, 刘尧, 赵伟, 等. 硫酸镁对全麻下止血带相关高血压和术后疼痛的影响. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(7): 676-679.
- [3] Lange E, Segal S, Pancaro C, et al. Association between intrapartum magnesium administration and the incidence of maternal fever: a retrospective cross-sectional study. *Anesthesiology*, 2017, 127(6): 942-952.
- [4] 韩斌, 徐铭军, 白云波. 分娩镇痛对子痫前期产妇血流动力学及母婴安全的影响. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(8): 747-750.
- [5] Segal S, Pancaro C, Bonney I, et al. Noninfectious fever in the near-term pregnant rat induces fetal brain inflammation: a model for the consequences of epidural-associated maternal fever. *Anesth Analg*, 2017, 125(6): 2134-2140.
- [6] Wohlrab P, Boehme S, Kaun C, et al. Ropivacaine activates multiple proapoptotic and inflammatory signaling pathways that might subsume to trigger epidural-related maternal fever. *Anesth Analg*, 2020, 130(2): 321-331.
- [7] 黄东升, 徐峰, 周大春. 硫酸镁对子痫前期患者罗哌卡因硬膜外分娩镇痛效应的影响. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(11): 1313-1315.
- [8] Sachidananda R, Basavaraj K, Shaikh SI, et al. Comparison of prophylactic intravenous magnesium sulfate with tramadol for postspinal shivering in elective cesarean section: a placebo controlled randomized double-blind pilot study. *Anesth Essays Res*, 2018, 12(1): 130-134.
- [9] Du L, Wenning L, Migoya E, et al. Population pharmacokinetic modeling to evaluate standard magnesium sulfate treatments and alternative dosing regimens for women with preeclampsia. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(3): 374-385.

(收稿日期:2020-02-26)