

· 临床研究 ·

鞘内注射吗啡用于胸腔镜肺叶切除术患者术后镇痛的半数有效剂量

唐苏红 郭森 王溢鑫 刘凤霞 杨大威 王林 张建友

【摘要】 目的 探讨鞘内注射吗啡(ITM)用于胸腔镜肺叶切除术患者术后镇痛的半数有效剂量(ED_{50})。**方法** 选择拟行全麻下胸腔镜肺叶切除术患者 22 例,年龄 35~64 岁,BMI 18~30 kg/m², ASA I 或 II 级。所有患者于术前在 L₂₋₃ 间隙行蛛网膜下腔穿刺。患者鞘内吗啡的初始给药剂量为 5 μg/kg,相邻药物剂量比值为 1:1.1,剂量梯度依次为 5.00、4.55、4.14、3.76、3.42、3.11 μg/kg。根据上一例患者术后镇痛效果,下一例患者上升或下降一个剂量梯度。术后镇痛有效标准:若术后 6、12、24、48 h 活动时 VAS 疼痛评分均≤3 分,则认为术后镇痛有效;若任一时点活动时 VAS 疼痛评分>3 分,则认为镇痛无效。采用 Probit 法计算 ED_{50} 、 ED_{95} 及其 95% 可信区间(CI)。记录呼吸抑制、恶心呕吐、皮肤瘙痒、尿潴留等不良反应的发生情况。**结果** ITM 用于胸腔镜肺叶切除术的 ED_{50} 为 3.468 μg/kg(95%CI 2.926~3.782 μg/kg), ED_{95} 为 4.037 μg/kg(95%CI 3.746~7.127 μg/kg)。有 2 例(9%)出现皮肤轻微瘙痒,3 例(14%)出现恶心呕吐,未观察到其他不良反应发生。**结论** 鞘内注射吗啡用于胸腔镜肺叶切除术的 ED_{50} 为 3.468 μg/kg(95%CI 2.926~3.782 μg/kg)。

【关键词】 吗啡;镇痛;麻醉;半数有效剂量;鞘内注射;胸腔镜肺叶切除术

Median effective dose of intrathecal morphine for postoperative analgesia with thoracoscopic lobectomy TANG Suhong, GUO Miao, WANG Yixin, LIU Fengxia, YANG Dawei, WANG Lin, ZHANG Jianyou. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou 225000, China

Corresponding author: ZHANG Jianyou, Email: zhangjianyou@yzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the median effective dose (ED_{50}) of intrathecal morphine (ITM) for postoperative analgesia with thoracoscopic lobectomy. **Methods** Twenty-two patients scheduled for elective thoracoscopic lobectomy, aged 35–64 years, BMI 18–30 kg/m², ASA physical status I or II, were enrolled in this study. All patients underwent subarachnoid puncture at the L₂₋₃ space before surgery. The initial dose of ITM in patients was 5 μg/kg, and the ratio of adjacent drug doses was 1:1.1. The dose gradients of morphine were: 5.00, 4.55, 4.14, 3.76, 3.42, and 3.11 μg/kg. Depending on the postoperative analgesic effect of the previous patient, the next patient raise or dropped by a dose gradient. Effective criteria for postoperative analgesia: if the exercise VAS pain score 6, 12, 24 and 48 hours after operation was all ≤3 points, the postoperative analgesia was considered effective; if the exercise VAS score at any time was >3 points, the analgesia was considered ineffective. The ED_{50} , 95% effective dose (ED_{95}) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated using the Probit method. The occurrence of adverse reactions such as respiratory depression, nausea and vomiting, skin itching, and urine retention were recorded. **Results** The ED_{50} of ITM for postoperative analgesia with thoracoscopic lobectomy was 3.468 μg/kg (95% CI 2.926–3.782 μg/kg), and the ED_{95} was 4.037 μg/kg (95% CI 3.746–7.127 μg/kg). Two patients (9%) had mild skin itching, three patients (14%) had nausea and vomiting, and other adverse reactions were not observed. **Conclusion** The ED_{50} of ITM for postoperative analgesia with thoracoscopic lobectomy was 3.468 μg/kg (95% CI 2.926–3.782 μg/kg).

【Key words】 Morphine; Analgesia; Anesthesia; Median effective dose; Intrathecal injection; Thoracoscopic lobectomy

胸腔镜手术患者术后的早期疼痛主要源于切

口痛、胸腔引流管的刺激及肋间神经的损伤,限制患者深呼吸和早期咳嗽排痰,不利于术后早期康复,且增加术后慢性疼痛的发生风险^[1-3]。患者自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)往往不能为此类患者提供满意的镇痛效

DOI:10.12089/jca.2023.02.008

基金项目:扬州市社会发展项目(YZ2022109)

作者单位:225000 扬州大学附属医院麻醉科(唐苏红、杨大威、王林、张建友);大连医科大学研究生院(郭森、王溢鑫、刘凤霞)

通信作者:张建友,Email: zhangjianyou@yzu.edu.cn

果^[4],且大剂量阿片类药物的使用易引起呼吸抑制、恶心呕吐和瘙痒等并发症^[5]。超声引导下神经阻滞技术日趋成熟,但仍存在反跳痛问题,其技术开展亦受制于医院设备及人员的支持^[6]。鞘内注射吗啡(intrathecal morphine, ITM)具有操作简单、药物剂量小和镇痛效果确切的优势,为实现术后镇痛提供了另一种选择。由于吗啡的亲水性,脊髓毛细血管的吸收少,小剂量吗啡鞘内使用即可获得满意的镇痛效果^[7]。吗啡在脑脊液中停留和作用时间长,单次注射镇痛可达 24~48 h^[8-9],因此具有更宽的镇痛范围。目前,鞘内应用吗啡的剂量-效应关系仍存在争议^[10],单独使用的最佳剂量尚未达成共识。改良序贯法是确定药物半数有效剂量(median effective dose, ED₅₀)的常用方法,简单易行且可高效实施^[11]。因此,本研究采用改良序贯法确定 ITM 用于胸腔镜肺叶切除术的 ED₅₀,为临床实现胸腔镜手术后良好的镇痛提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(2022-YKL3-08-002),在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2200058544),患者签署知情同意书。选择 2022 年 6—7 月择期全麻下行胸腔镜肺叶切除术的患者,性别不限,年龄 35~64 岁, BMI 18~30 kg/m², ASA I 或 II 级。排除标准:近期服用镇痛药物或对其过敏,支气管哮喘病史,有凝血功能障碍,穿刺部位感染,存在心肝肾功能不全,神经精神系统疾病史,无法配合术后随访。剔除标准:术后无法评估 VAS 疼痛评分。所有患者的手术由同一组胸外科医师完成操作,蛛网膜下腔阻滞由同一麻醉科医师实施。

麻醉方法 患者术前禁食 8 h,禁饮 2 h。入手术室开放外周静脉,监测 HR、ECG、SpO₂、BIS 和有创动脉血压。在全麻诱导前,采用 II 型腰椎穿刺针(5#)于 L₂₋₃ 间隙行蛛网膜下腔穿刺,确认脑脊液顺畅后,抽吸脑脊液稀释配置好的吗啡(批号:210513)至 3 ml,5 s 内注射完成。平卧位稳定 10 min 后,静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μg/kg、丙泊酚 1.5~2.0 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg 行麻醉诱导,插管后纤维支气管镜行双腔支气管导管定位。麻醉维持:术中静脉输注丙泊酚、瑞芬太尼、顺式阿曲库铵和吸入 1.5%~2%七氟醚,维持 BIS 40~60,血压和心率波动幅度不超过基础值的 20%。呼吸参数的设置:容量控制通气模

式,双肺通气时 V_T 7~9 ml/kg,单肺通气(one-lung ventilation, OLV)时 V_T 5~6 ml/kg, FiO₂ 100%, I:E 1:2,调节 RR 维持 P_{ET}CO₂ 35~45 mmHg,气道压 13~30 cmH₂O。OLV 过程中维持 SpO₂>92%。术毕静滴阿扎司琼 10 mg。术后静息或活动时 VAS 评分>3 分,肌注酮咯酸氨丁三醇 30 mg。记录术后呼吸抑制、恶心呕吐、尿潴留、皮肤瘙痒等不良反应发生情况。

改良序贯法操作流程 吗啡剂量按 Dixon 序贯法确定:初始给药剂量设定为 5 μg/kg,相邻药物剂量比值为 1:1.1。本研究吗啡的剂量梯度依次为 5.00、4.55、4.14、3.76、3.42、3.11 μg/kg。VAS 疼痛评分 1~3 分为轻度疼痛^[12]。若术后活动时 VAS 疼痛评分均≤3 分,则认为镇痛有效,下一例患者接受的吗啡剂量降低一个剂量梯度;若术后活动时 VAS 疼痛评分>3 分,则认为镇痛无效,下一例患者升高一个剂量梯度。从无效到有效为第 1 个反应折点,重复此过程直至出现第 7 个从无效到有效的反应折点为终点。本研究前期预试验中吗啡 5 μg/kg 均镇痛有效,故以吗啡 4.55 μg/kg 为试验开始的第 1 例患者。

统计方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以例(%)表示。根据 Probit 回归分析法拟合的概率单位回归方程和 Pearson 拟合优度检测进一步得出吗啡的 ED₅₀、ED₉₅ 及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。采用 Graphpad Prism 9 软件绘制序贯法试验图和剂量-效应关系曲线图。

结 果

最终纳入研究患者 22 例,男 12 例,女 10 例,年龄(56.7±7.4)岁,体重(63.1±8.3)kg, BMI(22.5±2.4)kg/m², ASA I 级 10 例, II 级 12 例。有 13 例(59%)患者镇痛有效。根据 Probit 回归分析法拟合的概率单位回归方程为: Probit(*P*) = -10.030 + 2.892×吗啡剂量,依照方程得出 ITM 用于胸腔镜肺叶切除术患者术后镇痛的 ED₅₀ 为 3.468 μg/kg (95%CI 2.926~3.782 μg/kg), ED₉₅ 为 4.037 μg/kg (95%CI 3.746~7.127 μg/kg) (图 1—2)。镇痛过程中 2 例(9%)出现皮肤轻度瘙痒,3 例(14%)出现轻度恶心,无呼吸抑制和尿潴留发生。

讨 论

Dixon 序贯法是测定药物 ED₅₀ 最常用的方法之

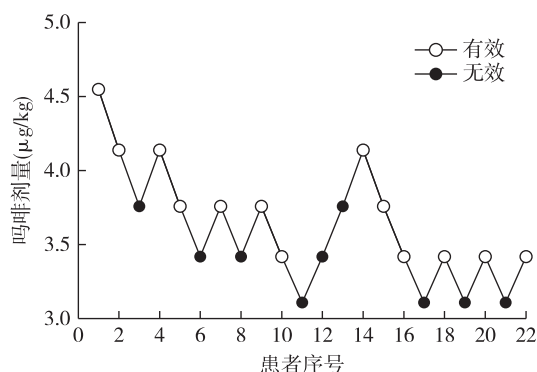


图1 ITM 用于胸腔镜肺叶切除术后镇痛的序贯图

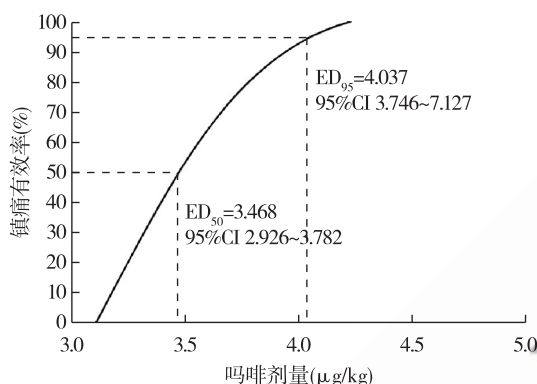


图2 ITM 用于胸腔镜肺叶切除术后镇痛的剂量-效应曲线图

一,该方法简单有效,所需样本量小,能准确地反映药物的剂量-效应关系。本研究采用序贯法确定 ITM 用于胸腔镜肺叶切除术患者术后镇痛的剂量-效应关系。根据文献[13]和预试验结果,本研究选取 $5 \mu\text{g/kg}$ 作为序贯法初始剂量,设计等比剂量为 $1:1.1$,直至出现 7 次转折停止试验。本研究结果显示,ITM 用于胸腔镜肺叶切除术患者术后镇痛的 ED_{50} 及其 95% CI 为 $3.468 (2.926 \sim 3.782) \mu\text{g/kg}$, ED_{95} 及其 95% CI 为 $4.037 (3.746 \sim 7.127) \mu\text{g/kg}$ 。

有效的术后镇痛对患者术后早期康复具有重要意义。目前,胸腔镜术后镇痛多采用静脉自控镇痛、超声引导下神经阻滞等技术,各有优势的同时伴随着不良反应,需探索更加可靠且低不良反应的镇痛方式。腰段 ITM 可通过脑脊液循环直接作用中枢的 μ 受体,减少神经递质释放和背角神经元膜超极化,从而产生高位长时间的镇痛效果^[14],改善微创心脏手术患者的疼痛评分^[13]。在胸腔镜手术中同样有许多潜在的优势,但未得到充分重视。

鞘内吗啡的最佳剂量取决于手术类型,既往其应用于开胸手术的剂量在 $8 \sim 12 \mu\text{g/kg}$ ^[15-16],但因

不良反应发生率高而应用受限。近年来,药物剂量随着外科创伤的减小而大幅减少,不良反应发生率亦明显降低。胸部手术患者术后的严重疼痛主要在 48 h 内^[1-3]。水溶性的吗啡可产生充分而持久的镇痛效果,单次注射镇痛作用可持续 $20 \sim 48 \text{ h}$ ^[8-9],因此,本研究的术后疼痛评估时间窗设置在术后 48 h,结果显示鞘内注射小剂量吗啡可对胸腔镜肺叶切除术患者产生良好的术后镇痛效果。常见的 PCIA 单独应用可较好地抑制胸科术后静息疼痛,但对缓解深呼吸和咳嗽时的疼痛控制往往不理想,从而影响患者早期肺功能恢复,而鞘内吗啡注射对运动痛可产生良好的效果^[17],故本研究采用活动时 VAS 疼痛评分进行评估。根据 VAS 疼痛评分分级,0~3 分为轻度疼痛,故本研究将活动时 VAS 疼痛评分 ≤ 3 分作为镇痛有效评分标准,若疼痛高于该水平则认为镇痛无效。另外,本研究中蛛网膜下腔穿刺采用 II 型腰椎穿刺针(5#),创伤极小且患者接受度高,相较于高位硬膜外镇痛,因其操作难度低、成功率高且无硬膜外血肿发生等风险^[18]可作为 TEA 较好的替代方法。

吗啡可引起呼吸抑制、恶心呕吐、皮肤瘙痒、尿潴留等不良反应。本研究患者在镇痛过程中无呼吸抑制和尿潴留发生。在 22 例患者中,仅 2 例患者出现轻微皮肤瘙痒,3 例患者出现轻度恶心呕吐,其发生率与 PCIA 镇痛和神经阻滞镇痛相当^[19-20]。可能是由于吗啡剂量随着微创手术的开展较开胸手术大幅降低,其不良反应发生率亦明显降低,因此可作为多模式镇痛的一种重要方法而更突显其有益作用,更可降低术后镇痛的经济支出^[21-22]。

既往研究^[19-20]分别将吗啡 0.2 mg 和 0.6 mg 用于鞘内进行胸腔镜患者的术后镇痛,然而本研究以 $5 \mu\text{g/kg}$ 的剂量递减,精确地计算 ED_{50} ,探讨适合国人的最小有效剂量与最小不良反应的最佳组合。虽然概率分析可以用来计算 ED_{90} 或 ED_{95} ,但基于 ED_{50} 算出的 ED_{95} 可靠性有待提升,需要扩大样本量来确定^[23]。在今后的研究中,可探讨吗啡复合局麻药等药物的最佳组合,加快起效速度,更加优化术后镇痛方式。

综上所述,小剂量吗啡腰段鞘内注射用于胸腔镜患者术后镇痛的 ED_{50} 为 $3.468 \mu\text{g/kg}$ (95% CI $2.926 \sim 3.782 \mu\text{g/kg}$), ED_{95} 为 $4.037 \mu\text{g/kg}$ (95% CI $3.746 \sim 7.127 \mu\text{g/kg}$),不良反应较少。

参 考 文 献

- [1] Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, et al. Postoperative

- pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 836-844.
- [2] Sun K, Liu D, Chen J, et al. Moderate-severe postoperative pain in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: a retrospective study. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 795.
 - [3] Wang H, Li S, Liang N, et al. Postoperative pain experiences in Chinese adult patients after thoracotomy and video-assisted thoracic surgery. *J Clin Nurs*, 2017, 26(17-18): 2744-2754.
 - [4] Pitre L, Garbee D, Tipton J, et al. Effects of preoperative intrathecal morphine on postoperative intravenous morphine dosage: a systematic review protocol. *JBIC Database System Rev Implement Rep*, 2018, 16(4): 867-870.
 - [5] Karamese M, Akdağ O, Kara İ, et al. The comparison of intrathecal morphine and iv morphine pca on pain control, patient satisfaction, morphine consumption, and adverse effects in patients undergoing reduction mammoplasty. *Eplasty*, 2015, 15: e15.
 - [6] Lavand'homme P. Rebound pain after regional anesthesia in the ambulatory patient. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(6): 679-684.
 - [7] Raphael JH, Duarte RV, Southall JL, et al. Randomised, double-blind controlled trial by dose reduction of implanted intrathecal morphine delivery in chronic non-cancer pain. *BMJ Open*, 2013, 3(7): e003061.
 - [8] Koning MV, de Vlieger R, Teunissen A, et al. The effect of intrathecal bupivacaine/morphine on quality of recovery in robot-assisted radical prostatectomy: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 2020, 75(5): 599-608.
 - [9] Bae J, Kim HC, Hong DM. Intrathecal morphine for postoperative pain control following robot-assisted prostatectomy: a prospective randomized trial. *J Anesth*, 2017, 31(4): 565-571.
 - [10] Alhashemi JA, Sharpe MD, Harris CL, et al. Effect of subarachnoid morphine administration on extubation time after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000, 14(6): 639-644.
 - [11] 张鹏, 吕国义. 麻醉药物半数有效剂量测量方法的研究进展. *继续医学教育*, 2015, 29(9): 123-124.
 - [12] 刘超, 赵伟, 王宇, 等. 超声引导下腰方肌阻滞对全膝关节置换患者术后疼痛和恢复质量的影响. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(11): 839-844.
 - [13] Dhawan R, Daubenspeck D, Wroblewski KE, et al. Intrathecal morphine for analgesia in minimally invasive cardiac surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *Anesthesiology*, 2021, 135(5): 864-876.
 - [14] Gogia V, Chaudhary P, Ahmed A, et al. Intrathecal morphine pump for neuropathic cancer pain: a case report. *Am J Hosp Palliat Care*, 2012, 29(5): 409-411.
 - [15] dos Santos LM, Santos VC, Santos SR, et al. Intrathecal morphine plus general anesthesia in cardiac surgery: effects on pulmonary function, postoperative analgesia, and plasma morphine concentration. *Clinics (Sao Paulo)*, 2009, 64(4): 279-285.
 - [16] Elgendy H, Helmy H. Intrathecal morphine improves hemodynamic parameters and analgesia in patients undergoing aortic valve replacement surgery: a prospective, double-blind, randomized trial. *Pain Physician*, 2017, 20(5): 405-412.
 - [17] Gray JR, Fromme GA, Nauss LA, et al. Intrathecal morphine for post-thoracotomy pain. *Anesth Analg*, 1986, 65(8): 873-876.
 - [18] Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA, et al. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth*, 2009, 102(2): 179-190.
 - [19] Azizoglu M, Yaptıcı D, Bayülgen A, et al. The effect of ultrasound-guided serratus anterior plane block in addition to intrathecal morphine on early postoperative period after video-assisted thoracoscopic surgery. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*, 2021, 29(4): 471-479.
 - [20] Vijitpavan A, Kittikunakorn N, Komonhirun R. Comparison between intrathecal morphine and intravenous patient control analgesia for pain control after video-assisted thoracoscopic surgery: a pilot randomized controlled study. *PLoS One*, 2022, 17(4): e0266324.
 - [21] Pirie K, Doane MA, Riedel B, et al. Analgesia for major laparoscopic abdominal surgery: a randomised feasibility trial using intrathecal morphine. *Anaesthesia*, 2022, 77(4): 428-437.
 - [22] Pirie K, Myles PS, Riedel B. A survey of neuraxial analgesic preferences in open and laparoscopic major abdominal surgery amongst anaesthetists in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care*, 2020, 48(4): 314-317.
 - [23] Pace NL, Stylianou MP. Advances in and limitations of up-and-down methodology: a précis of clinical use, study design, and dose estimation in anesthesia research. *Anesthesiology*, 2007, 107(1): 144-152.

(收稿日期:2022-08-10)