

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00065

小剂量纳洛酮复合舒芬太尼、罗哌卡因用于老年全髋置换患者术后硬膜外自控镇痛

宁慧杰,徐海涛,袁红斌*,李盈科,石学银

第二军医大学长征医院麻醉科,上海 200003

[摘要] **目的:**评价硬膜外小剂量纳洛酮复合舒芬太尼、罗哌卡因用于老年全髋置换患者术后硬膜外自控镇痛(PCEA)的效果及安全性。**方法:**60例ASA I~II级老年全髋置换患者,随机分为2组($n=30$),分别采用0.15%罗哌卡因+0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 舒芬太尼(C组)和0.15%罗哌卡因+0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 舒芬太尼+0.09 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{ml})$ 纳洛酮(N组)进行PCEA。双盲随访两组患者,记录镇痛开始后2、6、12、24 h视觉模拟评分(VAS),评价镇痛效果,并记录手术后恶心呕吐、皮肤瘙痒、过度镇静、呼吸抑制和低血压等不良反应的发生情况。**结果:**镇痛后6、12、24 h,N组VAS评分明显低于C组($P<0.01$);N组患者恶心呕吐的发生率明显低于C组($P<0.05$);两组患者其他不良反应无统计学差异;两组患者镇痛期间生命体征平稳,未发生呼吸抑制和低血压。**结论:**硬膜外小剂量纳洛酮可增强舒芬太尼的镇痛作用,在完善术后监测的同时小剂量纳洛酮复合舒芬太尼、罗哌卡因可安全有效地用于老年人全髋置换术后PCEA。

[关键词] 老年人;舒芬太尼;阿片受体拮抗剂;纳洛酮;硬膜外镇痛;患者控制镇痛

[中图分类号] R 971.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)01-0065-04

Low-dose naloxone combined with sufentanil and ropivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia in elderly patients undergoing total hip replacement

NING Hui-jie, XU Hai-tao, YUAN Hong-bin*, LI Ying-ke, SHI Xue-yin

Department of Anesthesiology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the effect and safety of low-dose naloxone combined with sufentanil and ropivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia (PCEA) in elderly patients undergoing total hip replacement. **Methods:** A total of 60 elderly patients (ASA I - II) undergoing total hip replacement were randomly assigned to two equal groups: Group C was given 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sufentanil in 0.15% ropivacaine; Group N was given the same solution with 0.09 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{ml})$ naloxone. The 2 groups were followed up in a double-blinded manner; the visual analogue scale (VAS) for pain score was recorded at 2, 6, 12, and 24 h to evaluate the analgesia effect. Meanwhile, the incidences of postoperative nausea and vomiting (PONV), pruritus, sedation, respiratory depression, and hypotension were also recorded. **Results:** The VAS pain score in Group N was significantly lower than that in Group C at 6, 12 and 24 h ($P<0.01$). The incidence of PONV in Group N was significantly lower than that in Group C ($P<0.05$); the incidences of other opioid-induced side-effects were not significantly different between the 2 groups. During the course of analgesia, the vital signs of 2 groups were stable; no patients had respiratory depression or hypotension. **Conclusion:** Low-dose epidural naloxone can enhance the analgesic effect of sufentanil. With timely postoperative monitoring, low-dose naloxone combined with sufentanil and ropivacaine is safe and effective for postoperative patient-controlled epidural analgesia in elderly patients undergoing total hip replacement.

[KEY WORDS] aged; sufentanil; antagonists opioid; naloxone; epidural analgesia; patient-controlled analgesia

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(1): 65-68]

舒芬太尼是一种亲脂性、高选择性的 μ 阿片受体激动剂,其镇痛效价是吗啡的1 000倍,在组织中无明显蓄积现象,在脑组织中仅有微量的非特异性

结合,所以易于消除,没有持续的镇静作用^[1-5]。舒芬太尼通过硬膜外镇痛起效快,镇痛效果确切;通过椎管内给药可以与罗哌卡因配伍并降低用量(浓度)

[收稿日期] 2008-05-16 **[接受日期]** 2008-07-17

[作者简介] 宁慧杰,助教. E-mail: ningninghj@yahoo.com.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-63610109-73614, E-mail: yuan_bongb@sina.com

和不良反应(如延迟性呼吸抑制)的发生率^[4-7],但不能降低其他不良反应的发生率。纳洛酮是阿片受体拮抗剂,主要用于治疗阿片类药物引起的呼吸抑制、恶心呕吐、瘙痒、耐受成瘾等不良反应^[8-9]。Choi等^[10]研究发现小剂量纳洛酮不仅能减轻吗啡的不良反应,而且能增强吗啡的镇痛效能,其作用机制可能与内源性镇痛物质的合成与释放有关。行全髋置换术的患者多为老年人,药物代谢较慢且多合并有呼吸功能减退,因此选择术后自控镇痛(PCA)尤为慎重,镇痛药物的选择也必须谨慎。为进一步降低术后舒芬太尼硬膜外自控镇痛(PCEA)的不良反应、提高镇痛效果,本研究尝试应用小剂量纳洛酮复合舒芬太尼、罗哌卡因进行PCEA,观察其对老年患者术后的镇痛效果及不良反应的发生率,为后续临床应用奠定基础。

1 资料和方法

1.1 病例选择及麻醉方法

择期硬膜外麻醉下行全髋置换术患者60例,ASA分级I~II级,年龄65~85岁,平均(73.2±12.8)岁,体质量48~70 kg,均知情同意并签署知情同意书。排除标准:椎管内麻醉禁忌者,对局麻药及阿片类药物过敏者,慢性阿片类药物使用者,有慢性阻塞性肺疾病患者,有哮喘史,有认知功能障碍、精神病或老年痴呆病史者。在手术前,患者被告知如何使用PCEA及如何用视觉模拟评分(VAS)方法评价疼痛程度。患者入室后监测心电图、血压、心率、氧饱和度。取侧卧位,在L₂₋₃间隙行硬膜外穿刺,向头端置管3~4 cm。给予2%利多卡因3 ml试验剂量确定硬膜外阻滞效果后,维持麻醉平面不低于T₁₀,维持生命体征平稳至手术结束。患者手术结束后进入麻醉恢复室(PACU),继续监测麻醉平面的消退情况,当感觉平面降至T₁₀时接硬膜外镇痛泵。

1.2 患者分组

患者被随机分为2组($n=30$)接受PCEA:0.15%罗哌卡因+0.5 μg/ml舒芬太尼组(C组),0.15%罗哌卡因+0.5 μg/ml舒芬太尼+0.09 μg/(kg·ml)纳洛酮组(N组)。PCEA的背景输注速率为2 ml/h,PCA剂量0.4 ml,锁定时间为12 min,最大输注速率4 ml/h。纳洛酮的输注速率为0.18~0.36 μg/(kg·h)。镇痛期间经鼻导管吸氧(3 L/min),监测生命体征。如果患者VAS评分超过4分则给予曲马多50 mg静注作为镇痛不足的补

救。

1.3 镇痛效果及不良反应的观察

1.3.1 镇痛效果

在给予PCA后2、6、12、24 h记录如下指标:(1)VAS评分,0分:翻身咳嗽时不痛;1分:安静平卧时不痛,翻身咳嗽时疼痛;2分:咳嗽时痛,深呼吸时不痛;3分:安静平卧时不痛,咳嗽深呼吸时疼痛;4分:安静平卧时断续疼痛;5分:安静平卧时持续疼痛;6分:安静平卧时疼痛较重;7分:疼痛严重;8分:持续疼痛难忍,全身大汗;9~10分:剧烈无法忍受的疼痛。<3分定为效果良好;3~4分定为效果基本满意;>5分定为效果差。(2)D₁/D₂比值及用药量:D₁为PCA按键次数,由护理人员详细记录每次按键时间;D₂为实际进药次数,由按键时间间隔计算得来,D₁/D₂比值可反映患者要求进一步镇痛的愿望大小。(3)总体满意度评分(GSS):镇痛结束后由患者及家属对镇痛效果、不良反应性价比进行综合评定(1为很满意,2为满意,3为一般,4为不满意)。

1.3.2 不良反应及其他

观察术后恶心呕吐、皮肤瘙痒、镇静、呼吸抑制、低血压等不良反应的发生率。观察生命体征相关指标(呼吸、心跳、血压、氧饱和度)及患者精神状态。

1.4 统计学处理

采用SPSS 12.0软件进行统计学分析,计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 χ^2 检验,组间比较用成组 t 检验。组间VAS评分采用重复测量资料的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者一般资料见表1,两组患者年龄、身高、体质量、性别比、最高感觉阻滞平面、ASA分级之间差异无统计学意义。

2.2 镇痛效果的比较

VAS评分:两组患者术后2 h的VAS评分无统计学差异,但N组6、12、24 h VAS评分明显低于C组($P < 0.01$,表2)。两组镇痛药总的输注剂量、D₁/D₂比值无统计学差异(表2)。GSS评分1~2分患者N组为28例(93.3%),C组为24例(73.3%),有统计学差异($P < 0.05$)。

2.3 并发症的比较

与C组相比,加有纳洛酮的N组恶心呕吐发生率明显降低,差异有统计学意义(8/30 vs 3/30, $P < 0.05$);两组患者皮肤瘙痒的发生率无统计学差异(2/30 vs 1/30);两组患者镇痛期间生命体征平稳,未发生过度镇静、呼吸抑制和低血压。

表 1 两组患者一般资料的比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups

(n=30)

| Group | Age(year) | Height l/cm | Weight m _B /kg | Male/female | Maximal levels of sensory block | ASA(I / II) |
|-------|-----------|----------------|------------------------------|-------------|------------------------------------|---------------|
| C | 72.4±12.2 | 158.7±5.7 | 57.3±9.8 | 17/13 | T ₈ | 17/13 |
| N | 73.9±13.4 | 159.6±6.8 | 55.7±10.4 | 16/14 | T ₈ | 15/15 |

C: 0.5 μg · ml⁻¹ sufentanil in 0.15% ropivacaine; N: Same solution as group C with 0.09 μg · kg⁻¹ · ml⁻¹ naloxone

表 2 两组患者 VAS 评分及镇痛泵使用情况的比较

Tab 2 Comparison of VAS scores and analgesic pump usage between two groups

(n=30, $\bar{x} \pm s$)

| Index | Group | Time after operation t/h | | | |
|--------------------------------|-------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | 2 | 6 | 12 | 24 |
| VAS score | C | 1.8±0.6 | 2.3±0.5 | 2.8±0.9 | 3.3±1.1 |
| | N | 1.6±0.7 | 1.8±0.7** | 2.0±0.6** | 2.4±0.7** |
| Drug consumption V/ml | C | 5.5±0.4 | 15.0±0.5 | 33.5±3.0 | 68.1±4.2 |
| | N | 5.3±0.6 | 14.8±0.4 | 32.0±3.1 | 65.8±5.2 |
| D ₁ /D ₂ | C | 0.0 | 1.6±0.3 | 1.7±0.5 | 2.0±0.7 |
| | N | 0.0 | 1.4±0.5 | 1.6±0.4 | 1.7±0.5 |

** P<0.01 vs group C. VAS: Visual analogue scale; D₁: Demand; D₂: Delivery

3 讨论

Brodner 等^[11]研究认为,为 0.2% 罗哌卡因联合 0.75 μg/ml 舒芬太尼 PCEA 为最佳选择,此浓度配比能够在镇痛效应和不良反应之间取得最良好的平衡。老年人 PCEA 可单独使用局麻药也可联合阿片类药,但老年人局部镇痛的较大,因此本研究选择 PCEA 的药物浓度为 0.15% 罗哌卡因联合 0.5 μg/ml 舒芬太尼。本研究结果表明,两组 VAS 评分均较低,且术后 6、12、24 h N 组明显低于 C 组 (P<0.01)。N 组 GSS 评分 1~2 分为 28 例 (93.3%), C 组为 24 例 (73.3%), N 组明显高于 C 组 (P<0.05)。这些结果均提示小剂量纳洛酮能增强舒芬太尼的 PCEA 镇痛效能。姚鹏等^[12]研究发现,小剂量纳洛酮可增强吗啡术后静脉镇痛的效果,其机制可能与其增加内源性阿片肽的合成和释放有关。小剂量纳洛酮产生这些作用的可能机制包括:(1)小剂量纳洛酮可能通过阻止突触前脑啡肽的释放而提高内源性阿片肽的释放,或将阿片肽从与镇痛无关的位点置换出来而加强镇痛作用^[13]。(2)阿片受体具有双向作用(兴奋性和抑制性作用),其既可以与 G_s 蛋白偶联介导痛觉超敏,又可以与 Gi/Go 蛋白偶联介导镇痛作用。小剂量纳洛酮可能通过特异性阻断 G_s 蛋白偶联的受体而不阻断 Gi/Go 蛋白的偶联受体而发挥作用。(3)小剂量纳洛酮促使阿片受体密

度上调,亲和力增加,使其不拮抗甚至增强激动药镇痛效能^[14]。

舒芬太尼不引起组胺释放,对心血管系统功能影响小,对 μ₁受体(镇痛)较 μ₂受体(呼吸抑制)有更高的选择性,因此延迟性呼吸抑制也较少发生。这决定了舒芬太尼在老年人术后镇痛中较吗啡有着更广阔的应用前景。Kampe 等^[15]研究认为,硬膜外应用舒芬太尼后恶心呕吐的发生率较高。本研究结果表明,应用小剂量纳洛酮复合舒芬太尼、罗哌卡因硬膜外给药后,患者恶心呕吐的发生率明显降低,提示小剂量纳洛酮可降低舒芬太尼术后恶心呕吐的发生率。两组患者皮肤瘙痒、呼吸抑制、镇静及低血压发生率无统计学差异,可能与舒芬太尼本身这些不良反应的发生率较低有关。

本研究入选患者的心肺功能较好,因此研究结果可能并不适用于心肺功能较差、术前或术后有认知功能障碍和不愿意或不能进行自己给药的老年人。Kim 等^[16]研究认为,0.167~0.412 μg/(kg · h)的纳洛酮可以减少吗啡的不良反应,但不降低吗啡的镇痛效果,因此本研究选择的纳洛酮浓度为 0.09 μg/(kg · ml),输注速率为 0.18~0.36 μg/(kg · h)。但纳洛酮复合舒芬太尼 PCEA 的最佳剂量仍有待进一步研究探讨。

综上所述,小剂量纳洛酮复合舒芬太尼、罗哌卡因用于老年人全髋置换术后 PCEA 镇痛效果好,恶

心呕吐发生率低,低血压、过度镇静和呼吸抑制等不良反应发生率低,有利于患者在术后早期功能锻炼,减少疼痛所致的应激反应,加速术后恢复,在完善术后监测的同时可安全有效地用于老年人术后硬膜外自控镇痛,值得进一步研究以推广使用。

[参考文献]

[1] Waara-Wolleat K L, Hildebrand K R, Stewart G R. A review of intrathecal fentanyl and sufentanil for the treatment of chronic pain[J]. Pain Med, 2006, 7: 251-259.

[2] Honarmand A, Safavi M. Prevention of propofol-induced injection pain by sufentanil: a placebo-controlled comparison with remifentanil[J]. Clin Drug Investig, 2008, 28: 27-35.

[3] Erol A, Tuncer S, Tavlan A, Reisli R, Aysolmaz G, Otelcioglu S. Addition of sufentanil to bupivacaine in caudal block effect on stress responses in children[J]. Pediatr Int, 2007, 49: 928-932.

[4] Sitsen E, van Poorten F, van Alphen W, Rose L, Dahan A, Stienstra R. Postoperative epidural analgesia after total knee arthroplasty with sufentanil 1 microg/ml combined with ropivacaine 0.2%, ropivacaine 0.125%, or levobupivacaine 0.125%: a randomized, double-blind comparison [J]. Reg Anesth Pain Med, 2007, 32: 475-480.

[5] Kazemi A P, Rezazadeh S, Gharacheh H R. Pain relief after arthroscopic knee surgery-intraarticular sufentanil vs morphine [J]. Middle East J Anesthesiol, 2004, 17: 1099-1112.

[6] Smet I, Vlaminck E, Vercauteren M. Randomized controlled trial of patient-controlled epidural analgesia after orthopaedic surgery with sufentanil and ropivacaine 0.165% or levobupivacaine 0.125% [J]. Br J Anaesth, 2008, 100: 99-103.

[7] Bauer C, Hentz J G, Ducrocq X, Meyer N, Oswald-Mammosser M, Steib A, et al. Lung function after lobectomy: a randomized, double-blinded trial comparing thoracic epidural ropivacaine/sufentanil and intravenous morphine for patient-controlled analgesia [J]. Anesth Analg, 2007, 105: 238-244.

[8] Yeh Y C, Lin T F, Wang C H, Wang Y P, Lin C J, Sun W Z. Effect of combining ultralow-dose naloxone with morphine in intravenous patient-controlled analgesia: the cut-off ratio of naloxone to morphine for antiemesis after gynecologic surgery [J]. J Formos Med Assoc, 2008, 107: 478-484.

[9] Gallo S, DuRand J, Pshon N. A study of naloxone effect on urinary retention in the patient receiving morphine patient-controlled analgesia [J]. Orthop Nurs, 2008, 27: 111-115.

[10] Choi J H, Lee J, Choi J H, Bishop M J. Epidural naloxone reduces pruritus and nausea without affecting analgesia by epidural morphine in bupivacaine [J]. Can J Anaesth, 2000, 47: 33-37.

[11] Brodner G, Mertes N, van Aken H, Möllhoff T, Zahl M, Wirtz S, et al. What concentration of sufentanil should be combined with ropivacaine 0.2% wt/vol for postoperative patient-controlled epidural analgesia [J]? Anesth Analg, 2000, 90: 649-657.

[12] 姚鹏, 孟凌新, 崔健君, 赵广翔. 小剂量纳洛酮对术后吗啡静脉镇痛效果及血浆阿片肽浓度的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2004, 24: 497-500.

[13] Ueda H, Fukushima N, Kitao T, Ge M, Takagi H. Low doses of naloxone produce analgesia in the mouse brain by blocking presynaptic autoinhibition of enkephalin release [J]. Neurosci Lett, 1986, 65: 247-252.

[14] Crain S M, Shen K F. Antagonists of excitatory opioid receptor functions enhance morphine's analgesic potency and attenuate opioid tolerance/dependence liability [J]. Pain, 2000, 84 (2-3): 121-131.

[15] Kampe S, Diefenbach C, Kanis B, Auweiler M, Kiencke P, Cranfield K. Epidural combination of ropivacaine with sufentanil for postoperative analgesia after total knee replacement: a pilot study [J]. Eur J Anaesthesiol, 2002, 19: 666-671.

[16] Kim E S, Lee J, Choi J H. Optimal dose range of epidural naloxone to reduce nausea in patients receiving epidural morphine [J]. Can J Anaesth, 2004, 51: 1048-1049.

[本文编辑] 贾泽军

欢迎订阅

《第二军医大学学报》 ISSN 0258-879X
CN 31-1001/R
上海市翔殷路 800 号 (邮编: 200433) 邮发代号: 4-373

JOURNAL OF MEDICAL COLLEGES OF PLA ISSN 1000-1948
CN 31-1002/R
上海市翔殷路 800 号 (邮编: 200433) 邮发代号: 4-725