

氢吗啡酮联合罗哌卡因椎旁神经阻滞在胸腔镜手术中的应用观察

任柏林¹ 李喜龙¹ 徐刚¹ 缪长虹² 卢锡华¹

¹郑州大学附属肿瘤医院麻醉与围术期医学科, 郑州 450003; ²复旦大学附属中山医院麻醉科, 上海 200032

通信作者: 卢锡华, Email: hnlxh66@163.com

【摘要】 目的 观察罗哌卡因复合氢吗啡酮椎旁神经阻滞用于胸腔镜手术的安全性和有效性。 **方法** 76例择期肺癌手术患者, ASA 分级 I、II 级, 年龄 30~65 岁, 采用随机数字表法分为罗哌卡因组(C 组)和罗哌卡因复合氢吗啡酮组(H 组), 每组 38 例。记录患者神经阻滞起效时间及镇痛持续时间、术中舒芬太尼用量, 记录患者离开 PACU 返回病房时(T_0)及返回病房后 6 h(T_1)、12 h(T_2)、24 h(T_3)、48 h(T_4)的 VAS 疼痛评分和舒适度(Bruggermann Comfort Scale, BCS)评分, 记录患者镇痛泵有效按压次数、补救镇痛例数, 记录术后皮肤瘙痒、恶心呕吐、眩晕、尿潴留和便秘的例数, 进行两组数据比较。 **结果** H 组神经阻滞起效时间短于 C 组($P<0.05$), 镇痛持续时间长于 C 组($P<0.05$), 术中舒芬太尼用量、镇痛泵有效按压次数和补救镇痛例数少于 C 组($P<0.05$), T_1 、 T_2 时点的 VAS 疼痛评分低于 C 组($P<0.05$)、BCS 评分高于 C 组($P<0.05$)。两组患者术后皮肤瘙痒、恶心呕吐、眩晕、尿潴留和便秘例数比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。 **结论** 罗哌卡因复合氢吗啡酮可安全用于椎旁神经阻滞, 有加速起效及延长神经阻滞时间的作用。

【关键词】 氢吗啡酮; 罗哌卡因; 胸椎旁神经阻滞; 加速康复

基金项目: 河南省医学科技攻关计划(LHGJ20200184)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321761-20230102-00875

Application of hydromorphone combined with ropivacaine on paravertebral nerve block during thoracoscopic surgery

Ren Bolin¹, Li Xilong¹, Xu Gang¹, Miao Changhong², Lu Xihua¹

¹Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, the Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China; ²Department of Anesthesiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Lu Xihua, Email: hnlxh66@163.com

【Abstract】 Objective To observe the safety and effectiveness of ropivacaine combined with hydromorphone on paravertebral nerve block in thoracoscopic surgery. **Methods** A total of 76 patients, American Society of Anesthesiologists (ASA) I or II, aged 30–65 years, who underwent elective lung cancer surgery were enrolled. According to the random number table method, they were divided into two groups ($n=38$): a ropivacaine group (group C) and a ropivacaine combined with hydromorphone group (group H). Their onset time of nerve block, duration of analgesic effect, and the amount of perioperative sufentanil were recorded. Their Visual Analogue Scale (VAS) and Bruggermann Comfort Scale (BCS) scores at the time when they returned to the ward from the post-anesthesia care unit (PACU) (T_0), and 6 h (T_1), 12 h (T_2), 24 h (T_3), and 48 h (T_4) after they returned to the ward were recorded. The effective pressing times of analgesic pump, the number of rescue analgesia, the number of postoperative skin itching, nausea and vomiting, dizziness, urinary retention and constipation were also recorded and compared. **Results** Group H presented shorter onset time of nerve block than group C ($P<0.05$), and longer duration of analgesic effect than group C ($P<0.05$). The amount of perioperative sufentanil, the effective pressing times of analgesia pump and the number of rescue analgesia in group H were less than those in group C ($P<0.05$). Group H showed lower VAS scores at T_1 and T_2 than group C ($P<0.05$), and higher BCS score than group C ($P<0.05$). There was no statistical difference in the number of postoperative skin itching, nausea and vomiting, dizziness, urinary retention and constipation ($P>0.05$). **Conclusions** The combined use of ropivacaine and hydromorphone is safely for paravertebral nerve block, which can accelerate onset time and prolonging analgesic effect.

【Key words】 Hydromorphone; Ropivacaine; Paravertebral nerve block; Rapid recovery

Fund program: Medical Science and Technology Research Project of Henan Province (LHGJ20200184)



DOI:10.3760/cma.j.cn321761-20230102-00875

胸部手术后切口及引流管放置引起剧烈疼痛,可引发苏醒期躁动、肺不张、心脑血管意外等^[1],对患者的康复产生不利影响。完善的镇痛是患者开展术后功能锻炼的保证,并减少相关并发症、促进康复。超声引导下胸椎旁神经阻滞(thoracic paravertebral nerve block, TPVB)在胸科手术得到广泛应用,镇痛效果良好但持续时间有限。有研究证实,神经阻滞时采取局麻药复合阿片类药物,可缩短麻醉阻滞起效时间,延长感觉阻滞时间^[2]。本研究旨在探讨罗哌卡因复合氢吗啡酮延长 TPVB 镇痛作用的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究已获郑州大学附属肿瘤医院伦理委员会批准(2020224),患者或家属签署知情同意书。选取于郑州大学附属肿瘤医院 2021 年 7 月—2022 年 9 月接受择期胸腔镜肺癌手术患者 76 例,ASA 分级 I、II 级,年龄 30~65 岁,BMI 18~25 kg/m²。排除标准:严重凝血功能障碍,穿刺部位感染,相关药物过敏史,听视觉障碍,脑卒中病史,长期服用阿片类药物,严重肝肾功能损害,严重心肺疾病,哮喘病史。剔除标准:TPVB 失败,术后出血二次手术。

1.2 分组及 TPVB

采用随机数字表法将入选对象分为罗哌卡因组(C组)和罗哌卡因复合氢吗啡酮组(H组),每组 38 例。两组患者均于入室麻醉前行超声引导下术侧 TPVB:针尖抵达椎旁间隙,回抽无血后,C组注入 0.375% 罗哌卡因(生产批号:NBMA, AstraZeneca AB,瑞典)20 ml,H组注入 0.375% 罗哌卡因+4 μg/kg 氢吗啡酮(生产批号:13A09021;宜昌人福药业有限责任公司)混合液 20 ml。注药后每 2 min 采用冰块测试患者手术切口范围皮肤冷感觉是否减退以认定阻滞起效时间。所有 TPVB 操作均由同一位有经验的麻醉科医师完成。

1.3 麻醉方法

患者术前常规禁食 6 h、禁饮 2 h,均不使用术前药。入室后连接监护仪(型号:BeneViewT8,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司),局麻下分别行右颈内静脉穿刺,以 6 ml/min 速度静脉输注乳酸钠林格液(生产批号:2104301402,石家庄四药有限公

司)。两组患者全麻诱导方案均为:丙泊酚(生产批号:21042831;扬子江药业集团)2 mg/kg、苯磺酸顺阿曲库铵(生产批号:210723BL,江苏恒瑞医药股份有限公司)0.3 mg/kg、舒芬太尼(生产批号:SF210902,江苏恩华药业股份有限公司)0.5 μg/kg。术中采用吸入 1.5%~2.5% 七氟醚(生产批号:21042931,上海恒瑞医药有限公司)维持麻醉,根据手术和患者反应间断追加苯磺酸顺阿曲库铵和舒芬太尼,维持 P_{ET}CO₂ 于 40~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。两组患者均在手术结束前 30 min 给予帕洛诺司琼(生产批号:HB2G1007,齐鲁制药有限公司)0.25 mg 预防术后恶心呕吐。连接静脉自控镇痛泵,术后镇痛方案:氢吗啡酮 1.2 mg/kg+地佐辛(生产批号:21031547,扬子江药业集团)25 mg+帕洛诺司琼加入生理盐水稀释至 100 ml,背景输注剂量 2 ml/h,自控追加量 1.5 ml/次,锁定时间 12 min,每小时最大量 10 ml。

1.4 观察指标

记录患者神经阻滞起效时间及持续时间(TPVB 完成至患者首次感觉疼痛)、术中舒芬太尼用量。由一名不知情分组情况的麻醉医师评估并记录患者离开 PACU 返回病房时(T₀)及返回病房后 6 h(T₁)、12 h(T₂)、24 h(T₃)、48 h(T₄)的 VAS 疼痛评分和舒适度(Bruggrmann Comfort Scale, BCS)评分;如果患者 VAS 疼痛评分≥4 分,给予曲马多(生产批号:20210401,湖北兴华制药有限公司)100 mg 静脉注射镇痛补救,记录补救镇痛例数。记录患者镇痛泵有效按压次数,记录患者术后皮肤瘙痒、恶心呕吐、眩晕、尿潴留和便秘例数。

VAS 疼痛评分:采用 10 cm 尺子,尺子两端标为“0”和“10”,“0”代表不痛,“10”代表难以忍受最剧烈疼痛。BCS 评分:0 分,明显且持续疼痛;1 分,咳嗽或深呼吸时疼痛明显但安静时不痛;2 分,咳嗽或深呼吸时疼痛轻微但平卧安静时不痛;3 分,深呼吸时不痛;4 分,咳嗽时不痛。

1.5 统计学分析

以镇痛持续时间为主要指标,预试验术后镇痛持续时间 C 组及 H 组分别为(592±92) min 和(658±97) min。设定 α=0.05,1-β=0.8,采用 PASS15 软件计算样本量为 31 例,考虑 20%脱落率,需纳入样本量为 76 例,每组 38 例。

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据分析。符

合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

C 组中 1 例行 TPVB 注药时回抽有血改行其他阻滞方式、1 例术后出血行止血手术,最终纳入 36 例患者。H 组中 1 例行 TPVB 阻滞失败改行其他阻滞方式,最终纳入 37 例患者。

2.1 两组患者一般情况比较

两组患者性别比、年龄、ASA 分级、BMI、手术时间和术中出血量差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者麻醉指标比较

H 组术中舒芬太尼用量少于 C 组($P<0.05$),阻滞起效时间短于 C 组($P<0.05$),镇痛持续时间长于 C 组($P<0.05$),镇痛泵有效按压次数及补救镇痛例数少于 C 组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者疼痛指标比较

在 T_1 、 T_2 时间点, H 组 VAS 疼痛评分低于 C 组

($P<0.05$), BCS 评分高于 C 组($P<0.05$)。其余时间点两组患者 VAS 疼痛评分和 BCS 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者术后不良反应比较

两组患者术后皮肤瘙痒、恶心呕吐、眩晕、尿潴留、便秘例数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

3 讨论

区域神经阻滞技术是加速康复外科术后疼痛管理的一个重要组成部分。TPVB 是将局麻药物注入胸椎两侧间隙的脊神经根附近,通过阻滞椎旁脊神经信号传导,从而达到镇痛的目的。TPVB 在胸科手术麻醉镇痛中得到广泛应用^[3]。局麻药应用于神经末梢或神经干周围,通过可逆阻断神经细胞膜 Na^+ 通道,发挥阻断神经冲动产生和传导的作用。但局麻药的药理学特性使镇痛的持续时间多为 12~16 h。置入导管的连续神经阻滞,作用时间可灵活掌握,但导管易脱位或迁移,镇痛效果不确切^[4]。因此临床多考虑使用适当的佐剂以延长神经阻滞作

表 1 两组患者性别比、年龄、ASA 分级、体重指数、手术时间和术中出血量比较

组别	例数(例)	性别比 (例,男/女)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	ASA 分级 (例, I / II)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x}\pm s$)	手术时间 (min, $\bar{x}\pm s$)	术中出血量 (ml, $\bar{x}\pm s$)
C 组	36	16/20	50 $\pm$ 9	22/14	22.0 $\pm$ 1.5	108 $\pm$ 17	128 $\pm$ 33
H 组	37	20/17	48 $\pm$ 8	21/16	22.1 $\pm$ 1.5	109 $\pm$ 18	120 $\pm$ 30
t/χ^2 值		0.67	0.90	0.14	0.28	0.28	1.01
P 值		0.411	0.373	0.705	0.779	0.780	0.315

注: C 组:罗哌卡因组; H 组:罗哌卡因复合氢吗啡酮组

表 2 两组患者阻滞起效时间、镇痛持续时间、术中舒芬太尼用量、镇痛泵有效按压次数和补救镇痛例数比较

组别	例数(例)	阻滞起效时间 (min, $\bar{x}\pm s$)	镇痛持续时间 (min, $\bar{x}\pm s$)	术中舒芬太尼用量 (μg , $\bar{x}\pm s$)	镇痛泵有效按压 次数(次, $\bar{x}\pm s$)	补救镇痛例数 (例)
C 组	36	11.3 $\pm$ 1.3	626 $\pm$ 111	46 $\pm$ 6	9.7 $\pm$ 2.5	9
H 组	37	10.3 $\pm$ 1.1 ^a	684 $\pm$ 98 ^a	42 $\pm$ 5 ^a	8.0 $\pm$ 2.3 ^a	2 ^a
t/χ^2 值		3.30	2.36	3.38	3.04	5.47
P 值		0.001	0.021	0.001	0.003	0.019

注:与 C 组比较, ^a $P<0.05$; C 组:罗哌卡因组; H 组:罗哌卡因复合氢吗啡酮组

表 3 两组患者各时间点 VAS 疼痛评分和 BCS 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	VAS 疼痛评分					BCS 评分				
		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
C 组	36	2.0 $\pm$ 0.6	2.6 $\pm$ 1.0	3.0 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 0.7	2.1 $\pm$ 0.6	2.5 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.7	2.0 $\pm$ 0.7	2.6 $\pm$ 0.7	3.1 $\pm$ 0.7
H 组	37	2.0 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.7 ^a	2.6 $\pm$ 0.7 ^a	2.3 $\pm$ 0.7	1.9 $\pm$ 0.7	2.6 $\pm$ 0.6	2.5 $\pm$ 0.6 ^a	2.4 $\pm$ 0.6 ^a	2.8 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.6
t 值		0.58	2.10	2.23	1.50	0.91	0.28	2.02	2.11	1.28	0.67
P 值		0.564	0.039	0.029	0.138	0.365	0.778	0.047	0.038	0.203	0.504

注:与 C 组比较, ^a $P<0.05$; C 组:罗哌卡因组; H 组:罗哌卡因复合氢吗啡酮组; T_0 :离开 PACU 返回病房时; T_1 :返回病房后 6 h; T_2 :返回病房后 12 h; T_3 :返回病房后 24 h; T_4 :返回病房后 48 h; BCS 评分:舒适度评分

表4 两组患者术后不良反应的比较(例)

组别	例数	皮肤 瘙痒	恶心 呕吐	眩晕	尿潴留*	便秘*
C组	36	1	4	2	0	0
H组	37	2	6	3	1	1
χ^2 值		0.00	0.40	0.00	—	—
P值		0.981	0.526	0.975	1.000	1.000

注: *采用 Fisher 确切概率法; —: 无数据; C 组: 罗哌卡因组; H 组: 罗哌卡因复合氢吗啡酮组

用时间, 目前报道有确切作用的佐剂药物有地塞米松和右美托咪定, 但地塞米松会引起血糖升高^[5], 右美托咪定可引起心动过缓、低血压及过度镇静^[6], 限制了两者在临床中的使用。

高选择性 μ 受体激动剂氢吗啡酮是一种新型半合成阿片类药物, 镇痛作用是吗啡的 8~10 倍。静脉给药或硬膜外应用都有良好的术后镇痛效果且不良反应少^[7]。本研究参考既往研究, 氢吗啡酮应用剂量为 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^[8], 结果显示 H 组 TPVB 的起效时间短于 C 组、镇痛的持续时间长于 C 组、术中舒芬太尼用量低于 C 组, 在 T_1 、 T_2 时间点 H 组的 VAS 疼痛评分低于 C 组、BCS 评分高于 C 组, 患者术后镇痛有效按压次数和补救镇痛例数 H 组均低于 C 组, 差异均有统计学意义。研究结果显示, 氢吗啡酮联合罗哌卡因用于 TPVB, 减少术中舒芬太尼用量的同时提高了术后镇痛质量。分析原因是氢吗啡酮有较高的脂溶性, 直接作用于轴突阿片类受体, 这些受体被证实在未损伤的感觉神经细胞轴突中有功能性表达^[9], 且可能直接抑制神经细胞膜 Na^+ 通道^[10], 与局麻药产生了协同效应^[11]。陈琦等^[7]研究认为长效对映异构体酰胺类的罗哌卡因, 因低脂溶性使其到达粗大神经的时间滞后, 而氢吗啡酮能更快到达神经元阿片类药物结合位点, 两者联合使用可加速镇痛起效, 增强镇痛效果。在 T_3 、 T_4 时间点, 两组患者 VAS 疼痛评分和 BCS 评分相似, 可能与氢吗啡酮在体内代谢完成有关。由于氢吗啡酮代谢产物无活性, 治疗指数是吗啡的 3 倍^[7], 且氢吗啡酮应用剂量较低, 两组患者术后氢吗啡酮相关不良反应的发生率差异无统计学意义, 显示出良好的安全性。

本研究证实罗哌卡因复合氢吗啡酮可安全应用于神经阻滞, 有加快神经阻滞起效和延长镇痛持续时间的作用。本研究不足之处在于未探讨罗哌卡因复合氢吗啡酮的作用机制和最佳复合剂量, 有待进一步研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 任柏林: 研究设计及操作、数据采集和整理、统计分析、论文撰写; 李喜龙: 研究设计、经费支持、统计分析; 徐刚: 研究设计和指导、数据采集和整理; 缪长虹: 研究设计和指导; 卢锡华: 研究设计和指导、论文修改

参考文献

- [1] 张海燕, 李崎, 朱涛, 等. 胸椎旁阻滞的临床应用[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(12): 1117-1122, 1127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.12.012.
- [2] Paluvadi VR, Manne VS. Effect of addition of fentanyl to xylocaine hydrochloride in brachial plexus block by supraclavicular approach[J]. Anesth Essays Res, 2017, 11(1): 121-124. DOI: 10.4103/0259-1162.186609.
- [3] 朱雁铃, 彭捷, 胡勃, 等. 右美托咪定混合罗哌卡因胸椎旁阻滞用于开胸手术患者围手术期镇痛管理的效果[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018, 39(1): 18-22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2018.01.005.
- [4] Ilfeld BM. Continuous peripheral nerve blocks: a review of the published evidence[J]. Anesth Analg, 2011, 113(4): 904-925. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182285e01.
- [5] Albrecht E, Vorobeichik L, Jacot-Guillarmod A, et al. Dexamethasone is superior to dexmedetomidine as a perineural adjunct for supraclavicular brachial plexus block: systematic review and indirect meta-analysis[J]. Anesth Analg, 2019, 128(3): 543-554. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003860.
- [6] Abdallah FW, Dwyer T, Chan VW, et al. IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block: a randomized, three-arm, triple-masked, placebo-controlled trial[J]. Anesthesiology, 2016, 124(3): 683-695. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000983.
- [7] 陈琦, 陶岩, 康宇, 等. 盐酸氢吗啡酮联合甲磺酸罗哌卡因硬膜外腔给药用于剖宫产术后镇痛的临床观察[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2015, 36(8): 714-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2015.08.012.
- [8] Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, et al. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137312. DOI: 10.1371/journal.pone.0137312.
- [9] Mambretti EM, Kistner K, Mayer S, et al. Functional and structural characterization of axonal opioid receptors as targets for analgesia[J]. Mol Pain, 2016, 12: 1744806916628734. DOI: 10.1177/1744806916628734.
- [10] Leffler A, Frank G, Kistner K, et al. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na^+ channels by the partial μ -opioid receptor agonist buprenorphine[J]. Anesthesiology, 2012, 116(6): 1335-1346. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182557917.
- [11] Stoetzer C, Martell C, de la Roche J, et al. Inhibition of voltage-gated Na^+ channels by bupivacaine is enhanced by the adjuvants buprenorphine, ketamine, and clonidine[J]. Reg Anesth Pain Med, 2017, 42(4): 462-468. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000596.

(本文编辑: 孙立杰)