

· 论 著 ·

盐酸羟考酮注射液复合酮咯酸氨丁三醇用于剖宫产术后镇痛的临床观察

朱牡丹¹, 刘 杨², 陈金保¹, 赵仕浩¹

[摘要] 目的 观察盐酸羟考酮注射液复合酮咯酸氨丁三醇用于剖宫产术后镇痛的效果及安全性。方法 选择腰-硬联合麻醉下剖宫产手术患者 75 例, ASA I 或 II 级, 随机均分为盐酸羟考酮组(O 组), 盐酸羟考酮复合酮咯酸氨丁三醇组(OT 组), 酮咯酸氨丁三醇组(T 组)。术后镇痛泵配方为 O 组羟考酮 1 mg/kg + 托烷司琼 5 mg; OT 组羟考酮 0.5 mg/kg + 酮咯酸氨丁三醇 1.5 mg/kg + 托烷司琼 5 mg; T 组酮咯酸氨丁三醇 3 mg/kg + 托烷司琼 5 mg, 三组均以生理盐水稀释至 100 mL。观察术后 6、12、24、48 h 的切口痛 VAS 评分、宫缩痛评分及 BCS 评分; 记录麻醉前、术后 12、24、36 h 血清 P 物质(SP) 浓度; 记录术后 48 h 内的不良反应, 术后 12、36 h 的缩宫素使用量和子宫底高度。结果 与 T 组比较, 术后 6、12、24 h O 组和 OT 组的切口痛 VAS 评分和宫缩痛评分明显降低、BCS 评分明显升高($P < 0.05$), 术后 12、24、36 h O 组和 OT 组 SP 浓度明显降低($P < 0.05$), O 组和 OT 组胃绞痛发生率明显降低($P < 0.05$)。与术前比较, 三组患者术后 12、24、36 h 的 SP 浓度均明显升高($P < 0.05$)。结论 盐酸羟考酮复合酮咯酸氨丁三醇用于剖宫产术后镇痛, 镇痛效果好, 不影响子宫复旧, 不良反应少。

[关键词] 盐酸羟考酮; 酮咯酸氨丁三醇; 剖宫产; 术后镇痛

[中图分类号] R719.8 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.02.009

The clinical observation of oxycodone hydrochloride injection combined with ketorolac tromethamine for post-cesarean analgesia

ZHU Mu-dan¹, LIU Yang², CHEN Jin-bao¹, ZHAO Shi-hao¹. 1. Department of Anesthesiology, Tongling People's Hospital of Anhui Province, Tongling, Anhui 244002, China; 2. Department of Anesthesiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] **Objective** To observe the analgesic effect and the safety assessment of oxycodone hydrochloride injection combined with ketorolac tromethamine for post-cesarean analgesia. **Methods** Seventy-five ASA I or II patients scheduled for elective cesarean delivery under spinal-epidural anesthesia were equally randomized into three groups: oxycodone hydrochloride group (group O), oxycodone hydrochloride combined with ketorolac tromethamine group (group OT) and ketorolac tromethamine group (group T). The drug contents in analgesia pump of the three groups were as follows. Group O: oxycodone (1 mg/kg) + tropisetron (5 mg); group OT: oxycodone (0.5 mg/kg) + Ketorolac tromethamine (1.5 mg/kg) + tropisetron (5 mg); group T: Ketorolac tromethamine (3 mg/kg) + tropisetron (5 mg). All drugs were diluted to 100 mL with saline water. The following variables were recorded: the VAS scores of incision pain, uterine contraction pain scores and BCS scores at 6, 12, 24, 48 h after surgery, SP concentration in serum were measured immediately before anesthesia and 12, 24, 36 h after surgery. The adverse effects within 48 h after surgery, the total consumption of the oxytocin and the height of fundus uterus at 12 h and 36 h were recorded. **Results** The incision VAS scores and uterine contraction pain scores in groups O and OT were lower than those in group T at each time point ($P < 0.05$). The BCS scores in groups O and OT were higher than that in group T ($P < 0.05$). The level of SP concentration at 12, 24, and 36 h after surgery and the incidence of stomach ache in Groups O and OT were lower than group T ($P < 0.05$). The PS concentration of all the groups at 12, 24, and 36 h after surgery increased compared with before anesthesia ($P < 0.05$). **Conclusion** Oxycodone hydrochloride injection combined with ketorolac tromethamine for post-cesarean analgesia could provide better analgesic effect without inhibiting uterus recovery and reduce the incidence of adverse effects.

[Key words] oxycodone hydrochloride; ketorolac tromethamine; cesarean delivery; postoperative analgesia

作者单位: 1. 244002 安徽铜陵, 铜陵市人民医院麻醉科;
2. 210002 江苏南京, 南京军区南京总医院麻醉科

通讯作者: 刘 杨, E-mail: 86294826@qq.com

引用格式: 朱牡丹, 刘 杨, 陈金保, 等. 盐酸羟考酮注射液复合酮咯酸氨丁三醇用于剖宫产术后镇痛的临床观察[J]. 东南国防医药, 2016, 18(2): 138-141.

手术后疼痛是急性伤害性疼痛, 良好的术后镇痛应达到安全镇痛、清醒镇痛、运动镇痛、低副作用镇痛、患者高满意度镇痛等要素^[1], 目前多模式镇痛已广泛用于术后疼痛治疗。盐酸羟考酮属于阿片受体激动药, 酮咯酸氨丁三醇是一种非选择性环

氧化酶(COX)抑制剂,两者复合应用于术后自控镇痛国内报道较少。因此本研究观察盐酸羟考酮复合酮咯酸氨丁三醇用于剖宫产术后镇痛的效果及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象 本研究经本院伦理委员会批准并征得患者知情同意。选择腰-硬联合麻醉下剖宫产的产妇 75 例,ASAⅠ或Ⅱ级,年龄 18~35 岁,体重 60~80 kg,单胎,无产科并发症。排除非甾体类药物过敏、凝血功能异常、药物或酒精依赖史、消化道溃疡史。随机均分为盐酸羟考酮组(O 组),盐酸羟考酮复合酮咯酸氨丁三醇组(OT 组),酮咯酸氨丁三醇组(T 组),每组 25 例。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 产妇入室后开放静脉,常规监测心电图(ECG)、心率(HR)、血压(BP)、脉搏血氧饱和度(SpO_2)。三组患者均取右侧卧位,于 L_{2-3} 椎间隙穿刺,采用腰硬联合麻醉,并行硬膜外腔置管,向头端留置导管 3~4 cm,蛛网膜下腔给予 0.5% 重比重布比卡因 2 mL,调节麻醉的阻滞平面到达 T_6 水平面。

1.2.2 镇痛方法 术毕,各组均开启静脉自控镇痛(PCIA)泵,PCIA 药物配方:O 组羟考酮 1 mg/kg;OT 组羟考酮 0.5 mg/kg 复合酮咯酸氨丁三醇 1.5 mg/kg;T 组酮咯酸氨丁三醇 3 mg/kg,均稀释至 100 mL。负荷剂量均予 4 mL,持续输注量 2 mL/h,PCIA 量 1 mL,锁定时间 10 min。当静息 VAS>3 分时静注曲马多 50 mg 缓解疼痛,若术后出现不良反应给予相应处理。

1.2.3 观察指标 ①观察记录患者术后 6、12、24、48 h 的切口痛 VAS 评分(0 分,无痛;10 分,无法忍

受的剧痛)、宫缩痛评分(0 分,无痛;1 分,轻微痛;2 分,宫缩痛明显但能忍受;3 分,宫缩痛难以忍受)、舒适度(BCS)评分(0 分,持续痛疼;1 分,安静时无痛,深呼吸或咳嗽时痛疼加重;2 分,平卧安静时无痛,深呼吸或咳嗽时轻微痛疼;3 分,深呼吸时无痛;4 分,咳嗽时也无痛)。能明确定位来源于腹壁切口的刀割样疼痛为切口痛;下腹部定位不明确的隐痛或绞痛为宫缩痛。②于麻醉前、术后 12、24、36 h 采集外周静脉血,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定血清中 P 物质(SP)浓度。③记录术后 12、36 h 缩宫素用量和子宫底高度(子宫底到脐孔下缘的距离)。④记录术后恶心呕吐、腹胀、瘙痒、呼吸抑制等不良反应的发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用例(率)[$n(\%)$]表示,计量资料比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 post hoc 检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

三组产妇一般情况、手术时间、术后 48 h 内各时点 HR、BP、 SpO_2 数值、自主排尿和下床活动时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

与 T 组比较,术后 6、12、24 h O 组和 OT 组 VAS 评分和宫缩痛评分明显降低、BCS 评分明显升高($P<0.05$)。与 OT 组比较,O 组的宫缩痛评分明显低于 OT 组($P<0.05$),术后 48 h 三组 VAS、宫缩痛评分和 BCS 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

与术前比较,三组患者术后 12、24、36 h 血清 SP 浓度明显升高($P<0.05$)。与 T 组比较,术后 12、24、

表 1 三组产妇术后不同时间 VAS、宫缩痛评分及 BCS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 组别 | n | 6 h | 12 h | 24 h | 48 h |
|-----------|------|----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| VAS 评分(分) | O 组 | 25 | 2.6±0.7 ^a | 2.5±0.7 ^a | 2.1±0.6 ^a | 1.8±0.6 |
| | OT 组 | 25 | 2.4±0.6 ^a | 2.2±0.6 ^a | 2.0±0.6 ^a | 1.7±0.6 |
| | T 组 | 25 | 4.1±0.7 | 3.9±1.0 | 3.8±0.8 | 1.9±0.6 |
| 宫缩痛评分(分) | O 组 | 25 | 1.3±0.5 ^{ab} | 1.1±0.3 ^{ab} | 0.8±0.6 ^{ab} | 0.4±0.5 |
| | OT 组 | 25 | 1.7±0.5 ^a | 1.5±0.6 ^a | 1.2±0.5 ^a | 0.5±0.5 |
| | T 组 | 25 | 2.6±0.5 | 2.4±0.5 | 1.9±0.5 | 0.5±0.5 |
| BCS 评分(分) | O 组 | 25 | 2.3±0.8 ^a | 2.4±0.7 ^a | 2.5±0.5 ^a | 2.6±0.5 |
| | OT 组 | 25 | 2.2±0.8 ^a | 2.3±0.7 ^a | 2.4±0.5 ^a | 2.5±0.5 |
| | T 组 | 25 | 1.6±0.8 | 1.7±0.8 | 1.8±0.7 | 2.4±0.5 |

注:与 T 组比较,^a $P<0.05$,与 OT 组比较,^b $P<0.05$

表 2 三组产妇不同时点血清 SP 浓度比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 术前 | 术后 12 h | 术后 24 h | 术后 36 h |
|------|----|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| O 组 | 25 | 36.1±12.8 | 52.4±15.2 ^{ab} | 56.3±16.6 ^{ab} | 51.2±11.8 ^{ab} |
| OT 组 | 25 | 37.9±12.7 | 54.0±16.4 ^{ab} | 58.4±14.6 ^{ab} | 52.5±14.1 ^{ab} |
| T 组 | 25 | 38.9±14.1 | 78.9±15.9 ^a | 79.4±15.5 ^a | 68.6±13.0 ^a |

注:与各组术前比较,^a $P<0.05$,与 T 组同期比较,^b $P<0.05$

36 h O 组和 OT 组 SP 浓度明显降低 ($P<0.05$)。见表 2。

与 T 组比较,O 组和 OT 组胃绞痛发生率明显降低 ($P<0.05$),但 O 组和 OT 组的胃绞痛发生率无明显区别。三组术后恶心呕吐、腹胀、瘙痒发生率差异均无统计学意义 ($P>0.05$),且均未发生呼吸抑制及其他不良反应。见表 3。

术后 12、36 h 时的子宫底高度和缩宫素使用量三组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 三组产妇不良反应比较 [$n(\%)$]

| 组别 | n | 恶心呕吐 | 腹胀 | 瘙痒 | 呼吸抑制 | 胃绞痛 |
|------|----|------|------|------|------|-------------------|
| O 组 | 25 | 1(4) | 1(4) | 1(4) | 0(0) | 0(0) ^a |
| OT 组 | 25 | 1(4) | 1(4) | 0(0) | 0(0) | 1(4) ^a |
| T 组 | 25 | 0(0) | 1(4) | 0(0) | 0(0) | 3(12) |

注:与 T 组比较,^a $P<0.05$

3 讨 论

目前用于术后镇痛的药物中,阿片类镇痛药仍是传统的首选药物,镇痛效果确切,但不良反应如恶心、呕吐等发生率较高,少数患者出现呼吸抑制、镇静过度,不同程度成瘾性,因此限制了强效阿片类药物在术后镇痛中的应用^[2]。疼痛敏化的研究表明,术后镇痛机制复杂,环节多,没有一种药物可以作用在所有位点,因而采用多模式镇痛如阿片类药物和非甾体类镇痛药联合应用是现阶段发展的必然^[3]。盐酸羟考酮是以阿片生物碱蒂巴因植物衍生物制成的半合成阿片类药物,其作用部位主要是中枢神经系统和平滑肌,镇痛效能与吗啡相当^[4],是纯阿片 μ 和 κ 受体激动药, κ 受体兴奋产生镇痛作用和减轻内脏痛作用,但不引起精神欣快、胃肠道蠕动抑制和呼吸抑制作用,不导致成瘾性^[5],其与阿片 μ 受体亲和力不高,但脑内羟考酮浓度与药效的相关性远好于血浆浓度与药效相关性^[6],是目前临床上唯一可使用的阿片双受体激动剂,因其对内脏痛的治疗效果较好、免疫抑制作用较轻、不导致组胺释放、不导致心动过缓并且可用轻到中度肝肾功能损害者^[7],所以选其用于产后

镇痛。

酮咯酸氨丁三醇属镇痛作用较强的非甾体类抗炎药,其通过抑制中枢和外周环氧化酶,阻断花生四烯酸转化为前列腺素和白三烯,抑制前列腺素介导的化学或机械感受器的增敏,达到减少外周敏感化目的。有研究显示酮咯酸氨丁三醇与其他阿片类药物复合使用可减少阿片类药物用量及不良反应^[8-9]。酮咯酸氨丁三醇具有抗炎和高度镇痛作用,无耐受性、停药反应和呼吸抑制^[10],但单一应用对缓解术后早期的剧烈疼痛不佳^[11]。因此本研究选择盐酸羟考酮复合酮咯酸氨丁三醇来观察术后镇痛的效果及安全性。

与 T 组相比,术后 O 组和 OT 组 VAS 评分和宫缩痛评分明显降低、BCS 评分明显升高,表明羟考酮有较强的镇痛作用,可很好地用于术后镇痛,提高患者的舒适度,而单一的酮咯酸氨丁三醇用于术后镇痛效果不佳,不建议 PCIA 中选其单一用药。

与 OT 组比较,O 组的宫缩痛评分明显低于 OT 组 ($P<0.05$),这与盐酸羟考酮与 κ 受体的高效亲和力密切相关^[12],也从临床角度上充分体现了术后应用羟考酮对减轻内脏痛有很好的镇痛效果。

与 T 组比较,O 组和 OT 组胃绞痛发生率明显降低,表明术后单纯用酮咯酸氨丁三醇止痛可增加消化道反应的风险,最好是与阿片类药物联合使用。

三组术后恶心呕吐、腹胀、瘙痒发生率无明显差异,主要原因可能是被临床限制长期使用的阿片类药物的不良反应主要是与 μ 受体有关,而作为新型阿片类药物的羟考酮主要与 κ 受体结合发挥镇痛作用,再加上样本量较小所以没有统计出明显差异。

疼痛与神经递质及细胞因子有着密切联系,SP 是最早发现的神经肽,直接由损害的 A δ 纤维和 C 纤维释放,在疼痛传递过程中,SP 将疼痛信号由初级神经元传递到次级神经元,在急性疼痛的发生发展中起着十分关键的作用^[13-14]。另外,SP 还可以刺激肥大细胞释放组胺和 5-羟色胺,而组胺和 5-羟色胺又可以激活第 1 级传入神经纤维末梢释放更多 SP,这些反应的最终结果是强烈而持久的疼痛和

组织损害。本结果显示术后三组 SP 浓度明显升高,再次说明 SP 的水平确实和疼痛正相关。已有研究证明,阿片类药物能够抑制 SP、5-羟色胺等许多致痛递质的释放^[15]。与 T 组比较,术后 O 组和 OT 组 SP 浓度明显降低,表明羟考酮联合酮咯酸氨丁三醇应用于自控静脉镇痛可以有效缓解或消除患者手术后疼痛,明显抑制患者术后血清 SP 浓度的升高,有利于患者术后康复。

综上所述,盐酸羟考酮复合酮咯酸氨丁三醇用于剖宫产术后镇痛效果确切,不影响子宫复旧,不良反应少,可安全有效用于剖宫产术后镇痛。

【参考文献】

- [1] 徐建国.成人术后疼痛治疗进展[J].临床麻醉学杂志,2011,27(3):293-301.
- [2] Rawlinson A, Kitchingham N, Hart C, et al. Mechanisms of reducing postoperative pain, nausea and vomiting: a systematic review of current techniques[J]. Evid Based Med, 2012, 17(3): 75-80.
- [3] 董丰琴,熊秀萍,陈丹,等.骨科患者术后疼痛管理的新进展[J].东南国防医药,2013,15(6): 615-617.
- [4] 许幸,吴新民,薛张纲,等.盐酸羟考酮注射液用于全麻患者术后镇痛的有效性和安全性:前瞻性、随机、盲法、多中心、阳性对照临床研究[J].中华麻醉学杂志,2013,33(3):269-274.
- [5] Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, et al. Different effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study[J]. Scand J Gastroenterol, 2007, 42(3): 383-390.
- [6] Andreassen TN, Klestad P, Davies A, et al. Is oxycodone efficacy reflected in serum concentrations? A multicenter, cross-sectional study in 456 adult cancer patients[J]. J Pain Symptom Manage, 2012, 43(4): 694-705.
- [7] 徐建国. 盐酸羟考酮的药理学和临床应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(5): 511-513.
- [8] 王海. 酮咯酸氨丁三醇用于妇科手术后患者自控镇痛 50 例的临床评价[J]. 中国药业, 2013, 22(11): 17-18.
- [9] 李红新,詹锦六,劳燕萍,等.酮咯酸氨丁三醇复合芬太尼用于胸科手术术后镇痛的观察[J].临床肺科杂志,2011,16(8): 1188-1189.
- [10] 杨帆,高林林,李洋,等.酮咯酸复合曲马多超前镇痛对术后舒芬太尼静脉镇痛效果的影响[J].实用药物与临床,2012,15(12):794-796.
- [11] Gan TJ, Daniels SE, Singla N, et al. A novel injectable formulation of diclofenac compared with intravenous ketorolac or placebo for acute moderate-to-severe pain after abdominal or pelvic surgery: a multicenter, double-blind, randomized, multiple-dose study[J]. Anesth Analg, 2012, 115(5): 1212-1220.
- [12] Nakamura A, Hasegawa M, Minami K, et al. Differential activation of the mu-opioid receptor by oxycodone and morphine in pain-related brain regions in a bone cancer pain model[J]. Br J Pharmacol, 2013, 168(2): 375-388.
- [13] Humes DJ, Simpson J, Smith J, et al. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation[J]. Neurogastroenterol Motil, 2012, 24(4): 318-e163.
- [14] 范国明,龚遂良,戴加平,等.股神经阻滞对骨关节炎模型兔血清 P 物质含量的影响[J].中国疼痛医学杂志,2012,18(4): 238-241.
- [15] 章壮云,胡建,刘耿,等.地佐辛复合酮咯酸氨丁三醇术后 PCIA 的效果及对血清 5-羟色胺和 P 物质的影响[J].临床麻醉学杂志,2013,29(9):863-866.

(收稿日期:2015-11-09;修回日期:2015-12-25)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)

(上接第 124 页)

- [8] Bliss SK, Alcaraz A, Appleton JA. IL-10 prevents liver necrosis during murine infection with *Trichinella spiralis*[J]. J Immunol, 2003, 171(6): 3142-3147.
- [9] Wan S, LeClerc JL, Schmartz D, et al. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients[J]. Am Heart J, 1997, 133(3): 335-339.
- [10] Hammerich L, Tacke F. Interleukins in chronic liver disease: lessons learned from experimental mouse models[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2014, 7: 297-306.
- [11] Poovorawan K, Tangkijvanich P, Chirathaworn C, et al. Circulating cytokines and histological liver damage in chronic hepatitis B infection[J]. Hepat Res Treat, 2013, 2013: 757246.
- [12] Lian JQ, Yang XF, Zhao RR, et al. Expression profiles of circulating cytokines, chemokines and immune cells in patients with hepatitis B virus infection[J]. Hepat Mon, 2014, 14(6): 18892.
- [13] Wang K, Wu ZB, Ye YN, et al. Plasma Interleukin-10: A likely predictive marker for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Hepat Mon, 2014, 14(7): e19370.
- [14] Takekoshi S, Kitatani K, Yamamoto Y. Roles of oxidized diacylglycerol for carbon tetrachloride-induced liver injury and fibrosis in mouse[J]. Acta Histochem Cytochem, 2014, 47(5): 185-194.
- [15] Thompson K, Maltby J, Fallowfield J, et al. Interleukin-10 expression and function in experimental murine liver inflammation and fibrosis[J]. Hepatology, 1998, 28(6): 1597-1606.
- [16] Louis H, Van Laethem JL, Wu W, et al. Interleukin-10 controls neutrophilic infiltration, hepatocyte proliferation, and liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice[J]. Hepatology, 1998, 28(6): 1607-1615.
- [17] Huang YH, Shi MN, Zheng WD, et al. Therapeutic effect of interleukin-10 on CCl4-induced hepatic fibrosis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(9): 1386-1391.
- [18] Zhang LJ, Zheng WD, Shi MN, et al. Effects of interleukin-10 on activation and apoptosis of hepatic stellate cells in fibrotic rat liver[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(12): 1918-1923.
- [19] 刘滨松,李强.脂肪及细胞因子与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展[J].医学研究生学报,2013,26(11):1211-1214.
- [20] 周岳进.妊娠期妇女慢性乙型肝炎患者核苷(酸)类似物抗病毒治疗[J].东南国防医药,2013,15(3):279-281.

(收稿日期:2015-07-10;修回日期:2015-10-19)

(本文编辑:齐名; 英文编辑:王建东)