

氢吗啡酮对剖宫产术后镇痛作用及对免疫的影响^{*}

李建宾¹, 惠建伟¹, 何婉雯¹, 郭 瑞¹, 陈友利², 黄 强^{1△}

(南方医科大学附属小榄医院: 1. 麻醉科; 2. 药剂科, 广东中山 528415)

摘 要:目的 探讨氢吗啡酮硬膜外镇痛对剖宫产术后镇痛作用及对免疫球蛋白和应激激素的影响。方法 收集 2013 年 2 月至 2016 年 1 月该院接受剖宫产术的产妇 118 例, 按照随机数表法分为观察组($n=59$)和对照组($n=59$)。观察组产妇接受氢吗啡酮硬膜外镇痛, 对照组产妇接受吗啡镇痛。剖宫产术后 6、12 h, 采用视觉模拟评分(VAS)评估 2 组产妇的主观疼痛程度, 记录术后镇痛泵按压次数、镇痛泵药物用量; 采用免疫比浊法检测外周血免疫球蛋白水平; 使用放射免疫法检测血清应激激素水平。结果 术后 6、12 h, 观察组产妇的 VAS 评分低于对照组, 镇痛泵按压次数、镇痛泵药物用量少于对照组($P<0.05$); 外周血免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 A(IgA) 高于对照组($P<0.05$); 观察组产妇血清应激激素皮质醇(Cor)、血管紧张素 II(Ang II)、去甲肾上腺素(NE) 低于对照组($P<0.05$)。结论 氢吗啡酮硬膜外镇痛可有效缓解剖宫产产妇的术后疼痛, 减少体液免疫抑制, 降低全身应激反应。

关键词:剖宫产; 硬膜外镇痛; 氢吗啡酮; 免疫球蛋白; 应激激素

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.006 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)14-2020-03

Influence of hydromorphone on postoperative analgesia and immunity^{*}

LI Jianbin¹, HUI Jianwei¹, HE Wanwen¹, GUO Rui¹, CHEN Youli², HUANG Qiang^{1△}

(1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Pharmacy, Xiaolan Hospital Affiliated of Southern Medical University, Zhongshan, Guangdong 528415, China)

Abstract:Objective To study the influence of hydromorphone epidural analgesia on postoperative analgesia effect and immunoglobulin, stress hormone contents in cesarean section women. **Methods** A total of 118 cases of cesarean section women in our hospital from February 2013 to January 2016, which were divided into observation group ($n=59$) and control group ($n=59$) according to random data form. Observation group received morphine epidural analgesia, control group received morphine analgesia. Six hours and twelve hours after cesarean section, subjective pain degree was assessed by visual analogue scale (VAS), postoperative analgesia pressing times, analgesia drug dosage were recorded; peripheral blood immunoglobulin contents were measured by immune turbidimetry; serum hormone contents were measured by radioimmunoassay. **Results** Six hours and twelve hours after cesarean section, VAS score was lower in observation group than that in control group, the analgesia pump presses and analgesia drug dosage were less than in observation group than those in control group($P<0.05$); peripheral blood immunoglobulin such as IgG, IgM and IgA were higher in observation group than those in control group($P<0.05$); serum stress hormones such as Cor, Ang II and NE were lower in observation group than that in control group($P<0.05$). **Conclusion** Hydromorphone epidural analgesia can effectively relieve postoperative pain, reduce humoral immune suppression and reduce systemic stress response in patients with cesarean section.

Key words: cesarean section; epidural analgesia; hydromorphone; immunoglobulin; stress hormone

剖宫产是产科最主要的分娩方式之一, 是解决某些产科合并症、挽救产妇及围产儿生命的可靠手段。但剖宫产造成巨大的腹壁及子宫切口, 产妇术后创伤及疼痛均较为严重, 使产后恢复困难^[1-2]。疼痛是产妇最忧虑及痛苦的主观感受, 有效缓解术后疼痛程度不仅可优化产妇心理状态, 更可以促进躯体功能恢复。硬膜外镇痛是公认的最有效的镇痛手段, 吗啡作为中等强度的阿片类镇痛药物, 通过硬脊膜可作用于脊髓后角的阿片受体并阻断疼痛刺激的上行传导, 已经被证实可有效缓解疼痛^[3]。但研究发现, 加大吗啡剂量可引起产妇恶心呕吐、呼吸抑制等不良反应, 小剂量吗啡又无法完全控制疼痛。氢吗啡酮是单纯的 μ 受体激动剂, 较多研究指出可安全、高效地用于分娩镇痛, 被认为是“最合理”的阿片类镇痛药^[4]。现将氢吗啡酮硬膜外镇痛应用于剖宫产产妇, 通过与吗啡硬膜外镇痛比较,

探讨临床应用效果, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 2 月至 2016 年 1 月该院接受剖宫产术的产妇 118 例, 本研究经医院伦理委员会批准。纳入标准: (1) 年龄小于或等于 40 周岁。(2) 足月、单胎、活产。(3) 不伴有妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等妊娠期并发症。(4) 妊娠期内无手术史。(5) 妊娠期间凝血功能正常。(6) 产妇签署知情同意书。(7) 认知功能正常, 能正确理解评分者。排除标准: (1) 伴氢吗啡酮过敏。(2) 伴脊柱骨折和(或)手术史。(3) 阿片类药物滥用史。按照随机数表法, 将产妇分为观察组($n=59$)和对照组($n=59$)。对照组产妇年龄 25~34 岁, 平均年龄(28.39 ± 3.41) 岁, 分娩孕周 38~41 周, 平均孕周(39.25 ± 0.54) 周, 产次 1~3 次, 平均产次(1.32 ± 0.35) 次, 体质量 54~

^{*} 基金项目: 广东省中山市卫计委科研项目(2015030223)。

作者简介: 李建宾, 男, 副主任医师, 主要从事临床麻醉研究。△通信作者, E-mail: ljb5678@hotmail.com。

85 kg,平均体质量(67.93±8.21)kg;观察组产妇产龄 24~32 岁,平均年龄(28.76±3.63)岁,分娩孕周 37~41 周,平均孕周(39.17±0.58)周,产次 1~3 次,平均产次(1.34±0.38)次,体质量 53~87 kg,平均体质量(66.54±8.09)kg。2 组产妇的年龄、孕周等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 镇痛方法 2 组患者均接受腰硬联合麻醉:产妇术前禁食禁饮 6 h,入室后持续监测心电图、无创血压、血氧饱和度,开放外周静脉并持续输入羟乙基淀粉(山东齐都药业有限公司,国药准字 H20123027)。产妇左侧卧位,取 L3~L4 椎间隙注入局麻药物:布比卡因(山东华鲁制药有限公司,国药准字 H20043644,规格 75 mg/10 mL)10 mg 蛛网膜下腔组织,控制麻醉平面在 T6 以下,头向置入硬膜外导管 3~5 cm 备用。术毕 2 组产妇均接受硬膜外镇痛,对照组产妇采用负荷量吗啡(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字 H21022436)4 mg+生理盐水至 100 mL;观察组产妇使用氢吗啡酮(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字 H20120113)4 μg/mL+生理盐水至 100 mL。2 组产妇均设置负荷剂量 5 mL,硬膜外患者自控镇痛(PCEA)剂量 0.5 mL,背景速度 5 mL/h,锁定时间 15 min。

1.3 观察指标

1.3.1 镇痛效果 术后 6、12 h,采用视觉模拟评分(VAS)评估 2 组产妇的主观疼痛感受;记录术后镇痛泵按压次数、镇痛泵药物用量。

1.3.2 免疫球蛋白 术后 6、12 h 均抽取 2 组产妇的外周静脉血 2 mL,采用免疫比浊法检测免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、免疫球蛋白 A(IgA)。试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,货号分别为 E-CL-M0427c、E-CL-M0430c、E-CL-M0425c。

1.3.3 应激激素 术后 6、12 h 均抽取 2 组产妇的外周静脉血 2 mL,室温静置,离心取血清后,采用放射免疫法检测应激激素皮质醇(Cor)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、去甲肾上腺素(NE)。试剂盒购自美国 Sigma 公司,货号分别为 CA201、CG201、FLAGIPT1。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组产妇镇痛效果比较 术后 6、12 h,观察组产妇 VAS 评分均低于对照组,镇痛泵按压次数、镇痛泵药物用量也少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 组产妇免疫球蛋白结果比较 术后 6、12 h,观察组产妇的外周血免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组产妇应激激素结果比较 术后 6、12 h,观察组产妇血清应激激素 Cor、AngⅡ、NE 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组产妇术后镇痛效果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	VAS 评分		镇痛泵按压次数(次)	镇痛泵药物用量(mL)
		术后 6 h	术后 12 h		
观察组	59	4.27±0.51	2.64±0.33	11.37±1.95	61.27±7.09
对照组	59	6.09±0.71	4.79±0.53	24.09±2.76	82.55±9.12
<i>t</i>		6.283	7.912	10.273	6.394
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2 组产妇术后外周血免疫球蛋白结果比较($\bar{x}\pm s$,g/L)

组别	例数(<i>n</i>)	IgG		IgM		IgA	
		术后 6 h	术后 12 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 6 h	术后 12 h
观察组	59	10.27±0.91	13.72±1.82	1.94±0.23	2.63±0.31	1.88±0.21	2.07±0.23
对照组	59	6.12±0.75	8.53±0.91	1.56±0.17	1.91±0.23	1.62±0.23	1.89±0.21
<i>t</i>		7.212	6.938	5.172	5.783	5.231	6.092
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 2 组产妇术后血清应激激素结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	Cor(ng/mL)		AngⅡ(ng/L)		NE(ng/L)	
		术后 6 h	术后 12 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 6 h	术后 12 h
观察组	59	402.18±45.76	321.64±38.95	51.26±5.88	40.37±4.85	409.26±45.37	317.38±37.66
对照组	59	572.18±60.55	463.88±50.19	63.92±5.67	52.12±6.93	489.12±53.76	412.55±45.94
<i>t</i>		8.394	7.384	6.283	7.129	6.263	8.293
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

剖宫产产妇术后疼痛来源于手术切口及腹腔子宫收缩,由于妊娠后期子宫下段拉伸、产后子宫下段肌纤维断裂等原因,术后需静脉滴注催产素以增强子宫持续性收缩、避免产后大出血发生,因此增加产妇的疼痛感受^[5-6]。产后硬膜外阿片类药物应用是最常见的镇痛方法,吗啡在抑制腹部切口疼痛方面具有良好的效果,但对子宫收缩引起的内脏性疼痛的抑制作用有限,且大量吗啡应用后可引起产妇胃肠道反应、皮肤瘙痒、呼吸抑制等^[7]。寻找更合理的硬膜外镇痛药是麻醉学研究的重点,氢吗啡酮作为强效阿片类镇痛药物备受关注。氢吗啡酮的镇痛作用约为吗啡的 8~10 倍,且对 κ 受体亲和力极低,不会引起吗啡类似的不良反应^[8-9]。周斌等^[10]研究表明,氢吗啡酮用于妇科手术后 PCEA 可以取得满意镇痛效果,且不良反应小。

疼痛是一种主观感受,镇痛效果的核心就是患者主观感受到的疼痛缓解程度。本研究结果显示,与对照组产妇比较,观察组产后 6、12 h VAS 评分均低($P<0.05$),证实氢吗啡酮硬膜外镇痛的良好效果。镇痛药物用量可客观反映患者疼痛,对 2 组产妇的阿片类药物用量进行比较,与对照组比较,观察组产妇的术后镇痛药物总用量较少($P<0.05$),进一步明确了氢吗啡酮硬膜外镇痛的高效性。手术及疼痛均可导致机体免疫抑制,免疫球蛋白在免疫系统中起免疫监视、免疫自稳等角色,是体液免疫的核心因子^[11-12]。熊章荣等^[13]研究报道,术后镇痛可有效提升食管癌术后患者的免疫球蛋白水平。良好的术后镇痛有利于机体免疫功能的保护,检测外周血免疫球蛋白可间接反映镇痛效果。本研究观察组产妇术后 6、12 h 外周血 IgG、IgM、IGA 均较高,说明氢吗啡酮硬膜外镇痛相较于吗啡硬膜外镇痛可更有效地抑制疼痛,增强机体体液免疫功能并促进产后康复。

手术后机体应激反应增强,是造成患者疼痛感受剧烈的核心原因之一,应激反应导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活,大量应激激素释放入血并导致应激反应进一步加剧、疼痛加重,形成恶性循环^[14-15]。Cor、Ang II、NE 均是目前临床研究最多的应激激素,其水平与机体疼痛程度密切相关,疼痛可促使上述激素的分泌,大量应激激素也可加重疼痛程度,两者互为因果,相互促进^[16]。本研究对剖宫产产妇的术后应激激素进行检测,作为衡量疼痛剧烈程度及硬膜外镇痛效果的间接手段,结果显示,与对照组产妇比较,观察组术后 6、12 h 血清 Cor、Ang II、NE 均较低,提示氢吗啡酮硬膜外镇痛可更有效地缓解产妇术后应激反应,也是其镇痛作用发挥的内在机制之一。

综上所述,氢吗啡酮硬膜外镇痛可有效缓解剖宫产产妇的术后疼痛,减少体液免疫抑制、降低全身应激反应,值得临床推广和应用。

参考文献

- [1] Xu GH, Gao M, Sheng QY, et al. Opioid receptor A118G polymorphism does not affect the consumption of sufentanil and ropivacaine by patient-controlled epidural analgesia after cesarean section[J]. Ther Drug Monit, 2015, 37(1):53-57.
- [2] 杜卫东, 许汉标, 邹翠芸, 等. 硬膜外右美托咪定自控镇痛对剖宫产产妇术后疼痛及焦虑状况的影响[J]. 广东医学, 2015, 36(4):2248-2251.

- [3] 刘纳新, 黄杏琼, 江金环, 等. 不同方式腰硬联合麻醉剖宫产患者术后自控镇痛效应的比较[J]. 广东医学, 2015, 36(5):712-715.
- [4] Liu SS, Bae JJ, Bieltz M, et al. A prospective survey of patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and clonidine after total hip replacement: a pre- and postchange comparison with bupivacaine and hydromorphone in 1,000 patients[J]. Anesth Analg, 2011, 113(5):1213-1217.
- [5] Zhong TD, Liu Q, Zhao JN, et al. A randomized trial to compare pain control using oral analgesia with epidural analgesia after cesarean section following combined spinal-epidural anesthesia[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(3):7086-7093.
- [6] Luo L, Zhou L, Ni J, et al. Epidural analgesia confusing the diagnosis of spontaneous acute thoracic epidural hematoma after cesarean section[J]. J Anesth, 2014, 28(2):306-307.
- [7] 沈勇桃, 缪兰芬, 金英杰, 等. 吗啡硬膜外镇痛辅用帕瑞昔布对剖宫产产妇宫缩痛的影响[J]. 江苏医药, 2014, 40(24):3005-3008.
- [8] 蔡哲, 曾祥灵, 顾祥阳, 等. 氢吗啡酮替代吗啡改善术后镇痛的效能[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2016, 37(4):579-582.
- [9] Nguyen MN, Zimmerman LH, Meloche K, et al. Hydro-morphone vs. fentanyl for epidural analgesia and anesthesia[J]. Am J Surg, 2016, 211(3):565-570.
- [10] 周斌, 夏中元. 氢吗啡酮联合罗哌卡因用于妇科术后自控硬膜外镇痛[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(8):606-609.
- [11] 黄仁寅, 杨勇, 沈艳, 等. 硬膜外与静脉术后镇痛对上腹部手术患者血浆免疫球蛋白的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2011, 32(3):422-425.
- [12] Pan CQ, Zou HB, Chen Y, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(10):1349-1355.
- [13] 熊章荣, 张在空, 刘预, 等. 皮下自控镇痛对食管癌术后患者血清免疫球蛋白的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(2):206-209.
- [14] 王红薇, 童雷, 于成涛, 等. 术后硬膜外镇痛和静脉镇痛对老年高血压患者全髋置换术后应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(6):540-545.
- [15] Ling XM, Fang F, Zhang XG, et al. Effect of parecoxib combined with thoracic epidural analgesia on pain after thoracotomy[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(5):880-887.
- [16] 甘正凯, 蒋其俊, 邓昭健, 等. 高血压脑出血患者围手术期血清神经递质、应激激素水平变化及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(34):63-66.