罗哌卡因联合右美托咪定在剖宫产术后去阿片化镇痛中的应用Δ

刘坤山[1*]，李孟迪[1]，赵建军[1]，程新琦[2#]（1.临泉县人民医院麻醉科，安徽 临泉 236400；2.安徽医科大学第一附属医院麻醉科，合肥 230022）

中图分类号 R971+.2　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2023）01-0082-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.01.16

摘　要　目的 考察罗哌卡因联合右美托咪定对剖宫产产妇的术后镇痛效果，探讨腰硬联合麻醉下剖宫产术后去阿片化镇痛模式的可行性。**方法** 80例剖宫产产妇随机分为观察组（采用罗哌卡因联合右美托咪定镇痛）和对照组（采用罗哌卡因联合阿片类药物舒芬太尼镇痛）各40例。比较两组产妇术后48 h内视觉模拟评分（VAS）中的运动评分和静息评分、镇痛泵使用情况（首次镇痛泵按压时间、术后24 h内和48 h内镇痛泵按压次数）、阻滞时效（腰麻感觉阻滞起效时间、腰麻感觉阻滞达最高平面的时间、感觉恢复时间和运动恢复时间）、预后时间（胃肠通气恢复时间、开始下床时间和住院时间）以及不良反应发生情况。**结果** 最终有64例产妇（观察组32例、对照组32例）进入比较研究。与对照组相比，观察组产妇感觉恢复时间和运动恢复时间显著延长，胃肠通气恢复时间显著缩短，恶心呕吐和腹胀的发生率显著降低（$P<0.05$）；两组其余指标比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 腰硬联合麻醉下罗哌卡因联合右美托咪定可提供与联合阿片类药物舒芬太尼相当的镇痛效果，并可缩短产妇胃肠通气恢复时间，降低恶心呕吐和腹胀的发生率，同时不增加低血压和尿潴留风险。

关键词　腰硬联合麻醉；罗哌卡因；右美托咪定；去阿片化镇痛；剖宫产术

Application of ropivacaine combination with dexmedetomidine in opioid-free analgesia after cesarean section

LIU Kunshan[1], LI Mengdi[1], ZHAO Jianjun[1], CHENG Xinqi[2] (1. Dept. of Anesthesiology, Linquan County People's Hospital, Anhui Linquan 236400, China; 2. Dept. of Anesthesia, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the effect of ropivacaine combined with dexmedetomidine on postoperative analgesia in women undergoing cesarean section, and to explore the feasibility of the opioid-free analgesia mode after cesarean section under spinal-epidural anesthesia. **METHODS** Totally 80 women undergoing cesarean section were randomly divided into observation group (ropivacaine combined with dexmedetomidine for analgesia) and control group (ropivacaine combined with opioid drug sufentanil for analgesia), with 40 cases in each group. The exercise and rest score in visual analogue scale (VAS) within 48 hours after operation, the use of analgesia pump (the time of first analgesia pump pressing, the times of analgesia pump pressing within 24 hours and 48 hours after operation), the time of block (the onset time of spinal anesthesia sensory block, the time to the highest level of spinal anesthesia sensory block, the time of sensory recovery and the time of movement recovery), the time of prognosis (the time of gastrointestinal ventilation recovery, the time of getting out of bed and the hospitalization time), and the incidence of adverse events were compared in 2 groups. **RESULTS** Finally, 64 parturients (32 in the observation group and 32 in the control group) were involved in the analysis. Compared with the control group, the recovery time of sensation and movement were significantly prolonged, the ventilation time was significantly shortened, and the incidence of nausea, vomiting and abdominal distension was significantly decreased in the observation group ($P<0.05$). There was no significant difference in the other indexes between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Ropivacaine combined with dexmedetomidine under spinal-epidural anesthesia could provide similar analgesic effect as combined with opioids drug sufentanil, shorten the time of gastrointestinal ventilation recovery, and reduce the incidence of nausea, vomiting and abdominal distension, with no increased risk of low blood pressure or urinary retention.

KEYWORDS　spinal-epidural anesthesia; ropivacaine; dexmedetomidine; opioid-free analgesia; cesarean section

Δ**基金项目** 安徽省高校自然科学研究项目（No.KJ2019A0284）

＊**第一作者** 主治医师。研究方向：围术期镇痛。E-mail：1207741357@qq.com

#**通信作者** 主任医师，硕士生导师，博士。研究方向：围术期危重症处理。电话：0551-62922344。E-mail：ch_xq1983@163.com

腰硬联合麻醉因对胎儿影响小且具有良好的可控性而被广泛用于产妇自然分娩镇痛或剖宫产手术。常用的腰硬联合麻醉即局麻药复合阿片类药物方案虽可增强麻醉效果、加快患者神经阻滞速度[1]，但阿片类药物作用于患者脊髓中枢可导致其产后呼吸抑制、皮肤瘙痒、恶心呕吐等不良反应[2-3]。因此，寻找一种更加安全可行的去阿片化术后镇痛模式非常必要。罗哌卡因是一种酰胺类局麻药，具有运动、感觉阻滞分离和稳定血流动力学等优势[4]。右美托咪定作为一种局麻药佐剂，可增强患者椎管内麻醉效果[5]。有研究表明，低剂量（12.5 mg）罗哌卡因联合3～5 μg右美托咪定鞘内注射用于剖宫产的镇痛效果确切、副作用小，但术后持续镇痛时间有限（术后6 h以内）[6]，而腰硬联合麻醉镇痛可大大延长镇痛持续时间。基于此，本研究考察了腰硬联合麻醉下罗哌卡因联合右美托咪定对择期行剖宫产手术产妇的术后镇痛效果，以罗哌卡因联合阿片类药物舒芬太尼作为对照，意在探讨一种可行的术后去阿片化镇痛模式。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为单中心、前瞻性、随机、双盲、对照研究。经安徽省临泉县人民医院（以下简称“我院”）医学伦理委员会批准（批准号为SL-YX2021-02）并完成中国临床试验中心注册（注册号为ChiCTR2100050473）后，按“1.2”项下标准招募2021年10月至2022年1月我院择期行剖宫产手术的产妇共计80例，在其签署知情同意书后纳入研究。依据电脑系统产生的随机表按照1∶1比例将80例产妇随机分为观察组和对照组，各40例。两组产妇一般资料比较见表1。

表1 两组产妇一般资料比较（$\bar{x}\pm s$，$n=40$）

组别	年龄/岁	体质量/kg	身高/cm	孕周/周
观察组	30.1±5.1	75.1±9.5	161.6±4.7	39±1
对照组	29.0±5.7	76.2±10.8	159.6±5.0	39±1
t	0.91	−0.51	1.81	−1.72
P	0.36	0.61	0.08	0.09

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）年龄18～40岁；（2）美国麻醉医师协会（American Society of Anesthesiologists，ASA）分级为Ⅰ或Ⅱ级；（3）单胎妊娠。

本研究的排除标准为：（1）患有妊娠期高血压需要治疗者；（2）合并有肝肾或其他终末期器官疾病者；（3）前置胎盘或胎盘早剥者；（4）术前心率（heart rate，HR）小于50次/min伴心脏传导或节律异常者；（5）对α_2肾上腺素能激动剂或局麻药有过敏反应者；（6）椎管内麻醉禁忌者；（7）病态肥胖（体质量指数＞38 kg/m^2）者；（8）身高过高或过矮（＜140 cm或＞180 cm）者。

1.3 给药方案

观察组产妇给予盐酸罗哌卡因注射液（Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd，注册证号H20140763，规格10 mL∶100 mg）12 mg联合盐酸右美托咪定注射液（扬子江药业集团有限公司，国药准字H20183219，规格2 mL∶0.2 mg）4 μg鞘内注射（用脑脊液稀释药物至3 mL），术毕接硬膜外患者自控镇痛（patient controlled analgesia，PCA）泵（镇痛泵配方为：总体积100 mL，0.2%罗哌卡因联合右美托咪定0.5 μg/kg，持续输注速度2 mL/h，单次追加剂量2 mL，锁定时间15 min）。对照组产妇给予盐酸罗哌卡因注射液12 mg联合枸橼酸舒芬太尼注射液（宜昌人福药业有限责任公司，国药准字H20054171，规格1 mL∶50 μg）2.5 μg鞘内注射（用脑脊液稀释药物至3 mL），术毕接硬膜外PCA泵（镇痛泵配方为：总体积100 mL，0.2%罗哌卡因联合舒芬太尼2 μg/kg，持续输注速度2 mL/h，单次追加剂量2 mL，锁定时间15 min）。

1.4 麻醉方法

所有产妇术前均禁食6 h以上。入室后常规监测无创血压（non-invasive blood pressure，NIBP）、经皮动脉血氧饱和度（percutaneous arterial oxygen saturation，SpO_2）、HR和呼吸频率（respiratory rate，RR）。开放前臂浅静脉通路，输注乳酸钠林格注射液8～10 mL/kg。取左侧卧位，腰椎L_2～L_3间隙穿刺。硬膜外间隙用18 mm口径的管针定位，用27 mm口径的尖针穿刺硬膜。经确定抽吸到脑脊液后，鞘内注射罗哌卡因12 mg联合右美托咪定4 μg或舒芬太尼2.5 μg，以阻力消失法确定穿刺成功后，头端向上置入硬膜外导管，留置导管长度均4 cm。常规面罩吸氧4 mL/min。产妇收缩压降低幅度大于基础值的30%时静脉注射麻黄碱5～10 mg；HR低于60次/min时静脉注射阿托品0.5 mg。本试验中所有产妇的硬膜外麻醉操作均由同一位麻醉医生完成。

1.5 观察指标

本研究采用术后24 h视觉模拟评分（visual analogue scale，VAS）中的运动评分作为主要指标。次要指标包括：（1）术后48 h内静息和运动VAS评分；（2）镇痛泵使用情况，包括首次镇痛泵按压时间、术后24 h内和48 h内镇痛泵按压次数；（3）阻滞时效，包括腰麻感觉阻滞起效时间（即鞘内注药毕至感觉阻滞平面达胸椎T_{10}的时间）、腰麻感觉阻滞达最高平面的时间（即鞘内注药毕至感觉阻滞平面达胸椎T_6以上的时间）、感觉恢复时间（即下肢痛触觉恢复至术前的时间）和运动恢复时间（改良Bromage分级为0级[5]即判定为运动功能恢复）；（4）预后时间，包括胃肠通气恢复时间、开始下床时间（从术毕到首次下床的时间）和住院时间；（5）不良反应发生情

况，包括术后恶心呕吐、头晕、低血压、腹胀、寒战和尿潴留等。

1.6 样本量估算与统计学方法

根据预试验结果，观察组产妇术后24 h的运动VAS评分为4.5(4.0，5.0)分，对照组产妇为5.0(4.0，5.4)分。当设定检验效能$1-\beta$为0.8、检验水准α为0.05时，每组需要30例产妇。考虑到10%的失访率，预计每组需要40例产妇，共计80例产妇。

采用SPPS 24.0软件对结果进行统计分析。计量资料采用Shapiro-Wilk检验判断正态分布情况，符合正态分布的以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用独立样本t检验；非正态分布的计量资料用$M(P_{25}，P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料以例数(率)表示，组间比较采用χ^2检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 产妇退出情况

80例产妇中，中途自行退出者5例(观察组3例、对照组2例)，镇痛泵自行关闭者4例(观察组2例、对照组2例)，持续镇痛未达48 h者7例(观察组3例、对照组4例)等，最终有64例(观察组32例、对照组32例)进入后续统计分析。

2.2 两组产妇术后VAS评分比较

观察组产妇术后24 h运动VAS评分为5.0(4.0，5.0)分，对照组为4.0(4.0，5.0)分，两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组产妇在术后3、6、12、48 h的静息和运动VAS评分比较，差异也均无统计学意义($P>0.05$)，详见表2、表3。

表2 两组产妇术后静息VAS评分比较[$M(P_{25}，P_{75})$，$n=32$，分]

组别	术后3 h	术后6 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
观察组	2.0(1.3，2.8)	4.0(4.0，5.0)	5.0(4.0，5.0)	4.0(4.0，5.0)	4.0(3.3，4.0)
对照组	3.0(3.0，4.0)	5.0(5.0，5.0)	6.0(5.0，6.0)	5.0(4.3，5.8)	4.0(4.0，4.8)
Z	−0.21	−0.47	−0.50	−0.58	−1.59
P	0.72	0.22	0.41	0.12	0.09

表3 两组产妇术后运动VAS评分比较[$M(P_{25}，P_{75})$，$n=32$，分]

组别	术后3 h	术后6 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
观察组	3.0(3.0，4.0)	5.0(5.0，5.0)	6.0(5.0，6.0)	5.0(4.0，5.0)	3.0(3.0，4.0)
对照组	2.0(2.0，2.0)	4.0(4.0，5.0)	5.0(4.0，5.0)	4.0(4.0，5.0)	4.0(3.0，4.0)
Z	−0.36	−1.24	−0.83	−1.54	−1.72
P	0.84	0.64	0.62	0.56	0.11

2.3 两组产妇镇痛泵使用情况比较

观察组产妇首次镇痛泵按压时间为6.5(5.0，9.0)h，相比对照组的5.5(3.5，8.3)h虽有延长，但差异无统计学意义($P>0.05$)；两组产妇术后24 h和48 h内的镇痛泵按压次数相当，差异均无统计学意义($P>0.05$)，详见表4。

表4 两组产妇术后镇痛泵使用情况比较[$M(P_{25}，P_{75})$，$n=32$]

组别	首次镇痛泵按压时间/h	术后24 h内镇痛泵按压次数/次	术后48 h内镇痛泵按压次数/次
观察组	6.5(5.0，9.0)	3.0(1.0，5.0)	3.0(1.0，5.0)
对照组	5.5(3.5，8.3)	3.0(1.5，6.0)	3.0(2.0，6.0)
Z	−1.46	−0.63	−0.78
P	0.14	0.53	0.44

2.4 两组产妇阻滞时效比较

两组产妇腰麻感觉阻滞起效时间和腰麻感觉阻滞达最高平面的时间相近，差异均无统计学意义($P>0.05$)；但观察组产妇感觉恢复时间和运动恢复时间分别为4.0(3.0，4.0)h和5.0(4.0，6.0)h，显著长于对照组的3.0(2.0，3.8)h和3.0(2.5，4.0)h($P<0.05$)，详见表5。

表5 两组产妇阻滞时效比较[$M(P_{25}，P_{75})$，$n=32$]

组别	腰麻感觉阻滞起效时间/min	腰麻感觉阻滞达最高平面的时间/min	感觉恢复时间/h	运动恢复时间/h
观察组	4.0(3.8，5.0)	9.0(8.0，10.0)	4.0(3.0，4.0)	5.0(4.0，6.0)
对照组	4.0(3.1，5.0)	8.5(8.0，10.0)	3.0(2.0，3.8)	3.0(2.5，4.0)
Z	−0.85	−0.09	−2.65	−3.50
P	0.40	0.93	0.008	0.002

2.5 两组产妇预后时间比较

相较于对照组，观察组产妇的胃肠通气恢复时间[20.0(8.3，26.0) h vs. 32.0(17.0，39.8)h]显著缩短($P<0.05$)；但两组产妇开始下床时间和住院时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)，详见表6。

表6 两组产妇预后时间比较[$M(P_{25}，P_{75})$，$n=32$]

组别	胃肠通气恢复时间/h	开始下床时间/h	住院时间/d
观察组	20.0(8.3，26.0)	10.0(7.6，15.0)	5.0(4.0，5.0)
对照组	32.0(17.0，39.8)	15.0(8.0，20.0)	5.0(4.0，5.0)
Z	−3.10	−1.42	−1.65
P	0.002	0.16	0.10

2.6 两组产妇不良反应发生情况比较

相较于对照组，观察组产妇术后恶心呕吐(0 vs. 18.8%)和腹胀(3.1% vs. 25.0%)的发生率显著降低($P<0.05$)，但两组产妇头晕、低血压、寒战和尿潴留的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)，详见表7。

表7 两组产妇不良反应发生情况比较[$n=32$，例(%)]

组别	恶心呕吐	头晕	低血压	腹胀	寒战	尿潴留
观察组	0(0)	2(6.3)	0(0)	1(3.1)	1(3.1)	2(6.3)
对照组	6(18.8)	2(6.3)	0(0)	8(25.0)	1(3.1)	4(12.5)
χ^2	4.60	0	0	4.66	0.00	0.18
P	0.03	1.00	1.00	0.03	1.00	0.67

3 讨论

本研究结果表明，与联合阿片类药物舒芬太尼相比，局麻药罗哌卡因联合右美托咪定可提供与之相当的术后镇痛效果，虽然首次镇痛泵按压时间并未明显延长，但显著缩短了产妇胃肠通气恢复时间，降低了产妇恶心呕吐和腹胀的发生率。

右美托咪定复合局麻药不仅可增强椎管内麻醉效果，而且还有加强术中镇静、增加产妇舒适度的作用[5]。其可能存在的主要神经药理机制有[6]：（1）与脊髓后角α_2肾上腺素能受体结合，一方面使K^+通道开放和细胞膜超级化，起到强化抑制局麻药Na^+通道的作用；另一方面与局麻药协同作用实现脊髓水平的阻滞；（2）抑制脊髓水平去甲肾上腺素的分泌，兴奋胆碱能神经，协同局麻药抗伤害作用；（3）作用于脑干蓝斑核的α_2肾上腺素能受体，产生镇静作用，同时降低机体对疼痛刺激的兴奋性。

产妇术后疼痛主要是运动切口痛或内脏牵拉痛，一般开始于术后4～6 h，术后12～24 h最为明显。研究表明，鞘内单独注射罗哌卡因的半数有效量（median effective dose，ED_{50}）为11.4 mg，在联合右美托咪定5 μg使用后，罗哌卡因的ED_{50}可降为9.4 mg[7]。有研究表明，低剂量（12.5 mg）罗哌卡因联合3～5 μg右美托咪定的镇痛时效无法满足至术后6 h[6]。本研究选择右美托咪定鞘内注射剂量为4 μg，发现观察组产妇的首次镇痛泵按压中位时间为6.5 h，可见本研究仍存在镇痛时效局限的问题。未来拟通过延长埋管深度、更换上一椎间隙置管等方式进一步改善试验结果。

去阿片化的镇痛模式是当前改善患者胃肠通气，使其尽早进食的最优策略。相对硬膜外镇痛方式，腰硬联合麻醉可显著延长镇痛时效[8]，同时不会提高术后低血压、恶心呕吐和寒战等不良反应的发生率[9]。本研究结果表明，腰硬联合麻醉下罗哌卡因联合右美托咪定的去阿片化镇痛模式用于剖宫产术后镇痛是可行的，可缩短产妇胃肠通气恢复时间，降低恶心呕吐和腹胀的发生率；同时不增加低血压和尿潴留风险。另外，尽管观察组产妇的感觉恢复时间和运动恢复时间均显著长于对照组，但均在6 h内[10]，可见观察组镇痛方案对产妇开始下床时间和住院时间均未产生明显影响。

（利益相关声明：所有作者声明无可能影响研究结果的冲突关系，或可能影响本研究结果和讨论的竞争利益）

参考文献

[1] WEN X J, HUANG B W, LIANG X. Effect of ropivacaine and sufentanil in epidural labor analgesia[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 7001-7007.

[2] ZHI M J, DIAO Y F, LIU S Y, et al. Sufentanil versus fentanyl for pain relief in labor involving combined spinal-epidural analgesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(4): 501-506.

[3] MIAO F F, FENG K P, FENG X X, et al. The analgesic effect of different concentrations of epidural ropivacaine alone or combined with sufentanil in patients after cesarean section[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 631897.

[4] 黄伟伟，张加强，刘莉影，等. 不同剂量罗哌卡因腰-硬联合麻醉对剖宫产产妇术后VAS评分和血流动力学水平的影响[J]. 中国妇幼保健，2022，37(17)：3279-3282.

[5] YANG Y C, SONG C J, SONG C W, et al. Addition of dexmedetomidine to epidural morphine to improve anesthesia and analgesia for cesarean section[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1747-1754.

[6] BI Y H, WU J M, ZHANG Y Z, et al. Effect of different doses of intrathecal dexmedetomidine as an adjuvant combined with hyperbaric ropivacaine in patients undergoing cesarean section[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 342.

[7] TANG Y W, STANFORD S E R, LUCAS D N, et al. Comparison of the ED_{50} of intrathecal hyperbaric ropivacaine co-administered with or without intrathecal dexmedetomidine for cesarean section: a prospective, double-blinded, randomized dose-response trial using up-down sequential allocation method[J]. J Clin Anesth, 2020, 62: 109725.

[8] KLIMEK M, ROSSAINT R, VAN DE VELDE M, et al. Combined spinal-epidural vs. spinal anaesthesia for caesarean section: meta-analysis and trial-sequential analysis[J]. Anaesthesia, 2018, 73(7): 875-888.

[9] 王永林. 椎管内麻醉不同给药方法对剖宫产术中产妇优良率、不良反应分析[J]. 中外女性健康研究，2022(3)：63-64，108.

[10] 赵红彦，朱美玲，韦华，等. 剖宫产术后6小时内下床活动对术后恢复的意义[J/OL]. 实用临床护理学电子杂志，2019，4(29)：155-156[2022-04-05]. https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=124g0eq0y57f0gp0by0b0c80b2063846&site=xueshu_se.

（收稿日期：2022-06-06　修回日期：2022-12-17）

（编辑：胡晓霖）