doi:10.11659/jjssx.09E017017

·临床研究·

布托啡诺和地佐辛复合其他镇痛药物用于腹部手术后镇痛的观察

陈元敬[1],杨贵英[2],黄 河[1],廖 维[2] (1.重庆医科大学附属第二医院麻醉科,重庆 4000101;2.第三军医大学新桥医院麻醉科,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 通过比较布托啡诺和地佐辛联合其他镇痛药用于患者静脉自控镇痛(PCIA)的镇痛效果和不良反应,筛选相对较好的镇痛方案。**方法** 选择第三军医大学新桥医院肝胆科择期全麻下行开放手术的患者110例和普外科行腹腔镜手术的患者160例,两科室患者均采用随机数字表法分为2组,即布托啡诺组和地佐辛组。肝胆科患者布托啡诺组采用布托啡诺0.04 mg/kg+舒芬太尼2.8 μg/kg+氟比洛芬酯3 mg/kg+格拉司琼6 mg的镇痛配方,地佐辛组采用与布托啡诺等效剂量用量,即地佐辛0.2 mg/kg+舒芬太尼2.8 μg/kg+氟比洛芬酯3 mg/kg+格拉司琼6 mg的配方,普外科患者布托啡诺组采用布托啡诺0.04 mg/kg+舒芬太尼2.5 μg/kg+氟比洛芬酯3 mg/kg+格拉司琼6 mg的镇痛配方,地佐辛组采用与布托啡诺等效剂量用量,即地佐辛0.2 mg/kg+舒芬太尼2.5 μg/kg+氟比洛芬酯3 mg/kg+格拉司琼6 mg的配方。分别于术后0 h、6 h、24 h、48 h观察并统计患者的平均动脉压、心率、疼痛NRS评分、面部表情评分、镇静状态评分、恶心NRS评分、呕吐NRS评分、瘙痒NRS评分、呼吸抑制等指标。**结果** 两个科室地佐辛组疼痛NRS评分和面部表情评分大于3分的患者均多于布托啡诺组,差异有统计学意义($P<0.05$);疼痛NRS评分和面部表情评分为1~3分的患者,差异无统计学意义($P>0.05$),镇静评分为1~3分患者个数两个科室布托啡诺组均多于地佐辛组,差异具有统计学意义($P<0.05$);恶心、呕吐、瘙痒小于等于3分和大于3分患者数,差别均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 腹部手术患者使用等效剂量的布托啡诺镇痛和地佐辛术后镇痛,布托啡诺镇痛效果好于地佐辛,镇静强度布托啡诺强于地佐辛。

[关键词] 布托啡诺;地佐辛;恶心呕吐;镇痛;不良反应

[中图分类号] R451 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-09-13

Analgesic effect of butorphanol and dezocine combined other analgesic drugs after abdominal operation

CHEN Yuan-jing[1], YANG Gui-ying[2], HANG He[1], LIAO Wei[2] (1. Department of Anesthesia, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Anesthesia, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To compare the analgesic effect and adverse event of butorphanol and dezocine which are combined with sufentanil and flurbiprofen axetil in PCIA, to screen out a relatively good analgesic. **Methods** 110 laparotomy cases from hepato-pancreato-biliary (HPB) department and 160 laparoscopy cases from general surgery (GS) department of xinqiao hospital of third medical university were included in our study. All patients were randomly divided into two groups according to the random number table method, namely the butorphanol group and dezocine group. Butorphanol 0.04 mg/kg, sufentanil 2.8 μg/kg, flurbiprofen axetil 3 mg/kg and granisetron 6 mg were used in HPB butorphanol group. Dezocine 0.2 mg/kg, sufentanil 2.8 μg/kg, flurbiprofen axetil 3 mg/kg and granisetron 6 mg were used in HPB dezocine group. Butorphanol 0.04 mg/kg sufentanil 2.5 μg/kg, flurbiprofen axetil 3 mg/kg and granisetron 6 mg was used in GS butorphanol group. Dezocine 0.2 mg/kg, sufentanil 2.5 μg/kg, flurbiprofen axetil 3 mg/kg and granisetron 6 mg was used in GS dezocine group. The mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), facial expressions of pain score, sedation score, PONV score, NRS score and respiratory depression were observed in postoperative 0 hour, 6 hours, 24 hours, 48 hours. **Results** For both two departments, the numbers of patients with NRS score and facial expressions of pain scores greater than 3 in dezocine group were more than those in butorphanol group, the differences were significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in numbers of patients with NRS score and facial expressions scale of 1 to 3 ($P>0.05$). while the number of cases with sedation score ranged from 1 to 3 in dezocine group was less than that in both HPB and GS butorphanol group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in PONV score and itching score which was or less than 3 or more than 3 ($P>0.05$). **Conclusion** For postoperative analgesia in PCIA, butorphanol has better analgesic effect than the same dose of dezocine, and stronger sedation effect than dezocine.

Keywords: butorphanol; dezocine; nausea and vomitting; sedation

[基金项目] 国家自然科学基金(81370210)

[通信作者] 杨贵英,E-mail:472151685@qq.com

临床最为理想的术后镇痛方式是各个阶段、各种途径以及多种药物联合治疗的多模式镇痛,随着医疗

技术的不断发展,镇痛药种类也越来越多,但目前的镇痛方案依然存在很多不足。因此如何更好地进行围手术期多模式镇痛一直是广大麻醉工作者努力的方向。患者静脉自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia,PCIA)的方法种类较多,无统一配方。常用的强阿片药物易导致恶心呕吐、瘙痒、尿储留及呼吸抑制等不良反应,而布托啡诺等 μ-受体激动-拮抗剂可逆转单纯 μ-受体激动的阿片药物其他不良反应[1-2]。因此目前临床上对于上腹部和下腹部手术这种切口较大、疼痛较剧烈手术的术后镇痛常采用舒芬太尼与其他药物联合应用的镇痛方法以提高镇痛效应,减少不良反应的发生。我科常用舒芬太尼、布托啡诺、氟比洛芬酯和舒芬太尼、地佐辛、氟比洛芬酯联合应用于 PCIA 的配方,但这两种配方效果和不良反应如何,未见确切报道。有报道地佐辛与吗啡镇痛效果相当,布托啡诺的镇痛效应约为地佐辛的5倍[3]。本研究采用两药的等效剂量,通过比较这两种配方应用于 PCIA 的镇痛效果和不良反应,筛选相对较好的镇痛方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2016 年 5 月 10 日至 2016 年 10 月 20 日在第三军医大学新桥医院肝胆科择期行开放手术患者 110 例和普外科腹腔镜手术的患者 160 例。纳入标准:开放行胰十二指肠切除术、肝叶切除、胆道探查手术,腹腔镜下胃癌、结肠癌和直肠根治等手术类型;ASA 分级Ⅰ~Ⅲ级。排除标准:排除合并有临床症状的心脑血管疾病者,COPD 患者,嗜酒者,肝、肾功能不全者,长期使用镇痛药物或有精神障碍疾病患者。

1.2 麻醉方法

患者术前用药:麻醉前静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg。麻醉诱导:咪达唑仑 0.08 mg/kg、丙泊酚 1.5 mg/kg、舒芬太尼 0.04 μg/kg 和顺苯磺酸阿曲库铵 0.15 mg/kg。麻醉维持:使用丙泊酚 4~6 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$、七氟烷 1%~2%、顺苯磺酸阿曲库铵 0.04 $mg \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$和瑞芬太尼 0.15~0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$,切皮前静脉注射舒芬太尼 20 μg。监测 BIS 维持在(45±10)min。其中顺苯磺酸阿曲库铵和丙泊酚于手术结束前 30 min 停用,七氟烷于手术结束前 5 min 停用,手术结束前 30 min追加舒芬太尼 5 μg。

1.3 分组镇痛方法

经医院伦理委员会同意,患者及其家属均签署书面同意书。两科室患者均采用随机数字表法随机分为 2 组,即布托啡诺组和地佐辛组。同科室各组患者性别比例、体质量、年龄、身高等基本情况差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。肝胆科患者布托啡诺组采用布托啡诺 0.04 mg/kg + 舒芬太尼 2.8 μg/kg + 氟比洛芬酯 3 mg/kg + 格拉司琼 6 mg 的镇痛配方;地佐辛组采用与布托啡诺等效剂量用量,即地佐辛 0.2 mg/kg + 舒芬太尼 2.8 μg/kg + 氟比洛芬酯 3 mg/kg + 格拉司琼 6 mg 的配方。普外科患者布托啡诺组采用布托啡诺 0.04 mg/kg + 舒芬太尼 2.5 μg/kg + 氟比洛芬酯 3 mg/kg + 格拉司琼 6 mg 的镇痛配方;地佐辛组采用等效剂量的阿片类药物的用量,即地佐辛 0.2 mg/kg + 舒芬太尼 2.5 μg/kg + 氟比洛芬酯 3 mg/kg + 格拉司琼 6 mg 的配方。手术结束前 30 min 所有患者给予格拉司琼 6 mg 预防术后恶心呕吐,麻醉结束后立即为患者连接 PCIA 泵。

表 1 2 组患者一般情况比较

科室	药物	n	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)
普外	布托啡诺	80	58.77±13.39	161.59±10.28	58.06±11.34
	地佐辛	80	56.63±13.1	161.49±8.17	59.30±9.55
肝胆	布托啡诺	55	56.07±10.87	159.53±8.79	59.49±11.44
	地佐辛	55	52.91±11.92	158.91±8.49	57.08±11.92

1.4 观察指标

分别于术后 0 h、6 h、24 h、48 h 观察患者平均动脉压(mean artery pressure,MAP)、心率(heart rate,HR)、疼痛数字评分法(numerical rating scale,NRS)评分、面部表情评分、镇静状态评分、恶心(NRS)评分、呕吐(NRS)评分、瘙痒(NRS)评分、腹胀评分,呼吸抑制(呼吸频率不大于 8 次/分或 SpO_2 <90%)等指标。

1.5 评分标准

镇静水平评分:清醒为 0 分,呼之睁眼为 1 分,摇能睁眼为 2 分,不能唤醒为 3 分。疼痛、恶心、呕吐及瘙痒评分采用 NRS 评分法。腹胀评分[4-7]:无腹胀感觉为 0 分;不影响休息和睡眠,见轻度腹部隆起,腹壁张力略大为 1 分;中度腹胀,伴恶心,切口有胀痛但尚能忍耐,影响休息及睡眠,见腹部中度隆起,腹壁张力较大为 2 分;重度腹胀,伴呕吐,切口胀痛且不能忍受,烦躁不安,呼吟,甚至出现呼吸困难,严重影响休息和睡眠,见腹部显著鼓起,腹壁张力大,腹部叩诊呈鼓音为 3 分。

1.6 统计学方法

采用 SAS 22.0 软件包进行统计分析。MAP、HR 等计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用随机设计 t 检验,计数资料用频数表示,采用 χ^2 检验,数值为 0 的采用 Fisher 精确检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 镇痛效果比较

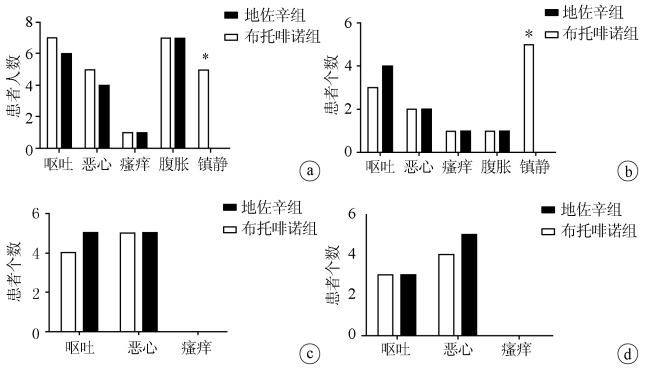
组间比较,地佐辛组疼痛 NRS 评分和面部表情评分大于 3 分的患者多于布托啡诺组,差异有统计学意义($P<0.05$);2 组疼痛 NRS 评分和面部表情评分为 1~3 分的患者,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者疼痛评分比较

科室	组数	疼痛 NRS >3	疼痛 NRS ≤3	面部表情评分 >3	面部表情评分≤3
普外	布托啡诺	13	77	10	80
	地佐辛	36	54	31	59
肝胆	布托啡诺	8	47	4	51
	地佐辛	18	37	19	36

2.2 副作用比较

组间比较,恶心、呕吐、瘙痒、腹胀为 1~3 分的例数,2 组差别无统计学意义($P>0.05$);恶心、呕吐、瘙痒、腹胀评分大于 3 分的例数,2 组差别无统计学意义($P>0.05$);两个科室布托啡诺组镇静评分为 1~3 患者例数均多于地佐辛组($P<0.05$),2 组患者均未发现明显呼吸抑制患者,见图 1。



a:普外科患者术后镇痛副作用比较(1~3 分);b:肝胆科患者术后镇痛副作用比较(1~3 分);c:普外科患者术后镇痛副作用比较(大于 3 分);d:肝胆科患者术后镇痛副作用比较(大于 3 分)

图 1

2.3 血压、心率比较

组间比较,各组患者术后 0、6、24、48 h 观察患者平均动脉压(MAP)、心率(HR)变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。组内与 0 h 比较,两科室患者 6、24 h 患者 HR 增快,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3、4。

表 3 普外科患者 MAP 和 HR 比较($n=80,\bar{x}\pm s$)

组别	MAP(mmHg)				HR(次/min)			
	0 h	6 h	24 h	48 h	0 h	6 h	24 h	48 h
布托啡诺组	85.70±7.19	80.10±7.74	84.04±7.28	86.01±8.62	77.94±7.64	95.77±9.45*	95.48±7.06*	84.35±9.87
地佐辛组	82.81±8.42	77.55±7.71	86.16±8.35	85.45±8.18	78.69±11.79	92.58±10.22*	93.85±9.51*	88.52±9.65

*:与 0 h 比较,$P<0.05$

表 4 肝胆外科患者 MAP 和 HR 比较($n=55,\bar{x}\pm s$)

组别	MAP(mmHg)				HR(次/min)			
	0 h	6 h	24 h	48 h	0 h	6 h	24 h	48 h
布托啡诺组	75.70±7.41	79.25±8.74	79.04±7.28	76.54±7.65	77.94±7.64	90.77±8.16*	94.33±9.55*	84.56±8.10
地佐辛组	76.81±8.56	80.54±8.61	76.28±8.65	75.49±7.56	79.53±10.75	92.55±14.13*	96.00±12.52*	85.72±10.64

*:与 0 h 比较,$P<0.05$

2 讨论

地佐辛通过激动 κ-受体而产生镇痛效应,半衰期约为 2.2~2.8 h,其起效时间、作用持续时间和镇痛强度均与吗啡相当。对 μ-受体有部分激动作用,同时可对抗激动药的部分作用[8],因此阿片类药物的相关不良反应减少。布托啡诺也是具有激动和拮抗双重作用的麻醉性镇痛药,主要激动 κ-受体而产生相应的镇痛作用,作用于 μ-受体表现为激动和拮抗双重作用,在镇痛的同时具有良好的镇静作用[9]。其半衰期约为 2.5~4 h,单剂量的作用时间约 4 h,其镇痛作用强度约为吗啡的 5 倍。布托啡诺及地佐辛作用受体的特异性减少了其呼吸抑制的发生率和胃肠道不良反应,目前这两种药物在临床上应用广泛。舒芬太尼等强阿片类药物,主要激动 μ-受体,在产生镇痛效应的同时可能引起较为严重的呼吸抑制、皮肤瘙痒及尿潴留等副作用,且反复使用容易产生药物依赖性[10-11]。而布托啡诺主要通激动 κ 受体起镇痛作用,对 μ-受体则有不同程度的拮抗作用,其一方面可以降低舒芬太尼的呼吸抑制和成瘾的发生率,另一方面与其他镇痛药联合使用能起到很好的镇痛作用[12-13]。本研究显示 2 组患者中 NRS 大于 3 分的患者布托啡诺更少,这说明布托啡诺的镇痛效果较地佐辛更好,同时其镇静效果强于地佐辛,恶心、呕吐及瘙痒等副作用,两组相比没有

差异。

本研究显示镇静评分布托啡诺组高于地佐辛组,说明布托啡诺镇静效果强于地佐辛,与文献报道一致[14]。虽然布托啡诺镇静强度大于地佐辛,但未出现明显呼吸抑制患者,说明本研究的布托啡诺剂量与舒芬太尼合用是安全的。有研究报道联合应用0.2 μg/kg 右旋美托咪定和 0.15 mg/kg 的布托啡诺用于术后镇痛也无明显的呼吸抑制[15],说明只要把握好安全剂量,布托啡诺是无明显呼吸抑制的。本研究中,2 组患者术后 6 h 和 24 h 血压无明显变化,但心率增快明显,据文献报道阿片类药物在麻醉过程中有减慢患者心率、血压的作用[16],但本研究的结果与文献报道并不一致,可能由于患者术后存在焦虑、紧张、疼痛,以及血容量不足引起的代偿性心律增加所导致,其中血容量不足与术中输液量的控制、腹部手术术前需要灌肠以及长时间的禁食有关。

根据文献[17]报道和我们的临床经验,肝胆科患者的手术创伤更大,疼痛强度更大,所以本研究肝胆科患者的舒芬太尼用量(2.8 μg/kg)要大于普外科患者(2.5 μg/kg),而布托啡诺和地佐辛的用量两科室患者一样,结果显示两科室患者使用布托啡诺的患者术后疼痛 NRS 评分和面部表情评分大于 3 分的患者少于地佐辛组,这表明对于腹部大手术的患者等效剂量的布托啡诺镇痛效果强于地佐辛,其原因是否与布托啡诺镇静强度大,患者睡眠质量增加,对疼痛感受减少有关,目前尚待进一步研究。因此我们认为对于患者术前存在睡眠剥夺和疼痛敏感的患者在有很好的监护条件下,可优先选用含有布托啡诺的配方。

综上所述,腹部手术患者术后镇痛使用等效剂量的药物,布托啡诺镇痛效果好于地佐辛,镇静强度布托啡诺虽然强于地佐辛,但是没有明显呼吸抑制作用,因此布托啡诺和地佐辛均可用于腹部手术患者的术后镇痛,对于疼痛敏感和睡眠剥夺的患者,可选择布托啡诺。

[参考文献]

[1] Hu C,Flecknell PA,Liles JH. Fentanyl and medetomidine anaesthesia in the rat and its reversal using atipamazole and either nalbuphine or butorphanol [J]. Lab Anim,1992,26(1):15 -22. doi10.1258/002367792780809075.

[2] Du BX,Song ZM,Wang K,et al. Butorphanol prevents morphine-induced pruritus without increasing pain and other side effects:a systematic review of randomized controlled trials[J]. Can J Anaesth,2013,60(9):907 -917. doi10.1007/s12630 -013 -9989 -4.

[3] Zhou X,Zhang C,Wang M,et al. Dezocine for Preventing postoperative pain:a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Plos One,2015,10(8):e0136091. doi10.1371/journal.pone.0136091.

[4] 于海龙,于志国,白雪峰. 大承气汤治疗结肠癌术后患者腹胀 125 例临床观察[J]. 中医药信息,2012,29(6):75 -77. doi:10.3969/j.issn.1002 -2406.2012.06.033.

[5] 王 雷. 多潘立酮联合不同抗抑郁药治疗功能性消化不良 80 例[J]. 中国药业,2013,22(3):29 -30. doi:10.3969/j.issn.1006 -4931.2013.03.019.

[6] 刘宝清,杨成城,余 文,等. 糖尿病对腹部术后胃肠功能的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,2008,14(4):360 -362. doi:10.3969/j.issn.1007 -6948.2008.04.021

[7] 罗成江,赵颖贤,亢 斌. γ-羟基丁酸钠预处理促进腹部手术后胃肠功能恢复的观察[J]. 宁夏医学院学报,2008,30(2):229 -230. doi10.3969/j.issn.1674 -6309.2008.04.044.

[8] Liu XS,Xu GH,Shen QY,et al. Dezocine prevents sufentanil-induced cough during general anesthesia induction:a randomized controlled trial[J]. Pharmacol Rep,2015,67(1):52 -55. doi10.1016/j.pharep.2014.08.004.

[9] Chen Q,Shang Y,Xu Y,et al. Analgesic effect and pharmacological mechanism of fentanyl and butorphanol in a rat model of incisional pain[J]. J Clin Anesth,2016,28:67 -73. doi10.1016/j.jclinane.2015.08.010.

[10] Nonaka T,Hara M,Miyamoto C,et al. Comparison of the analgesic effect of intravenous acetaminophen with that of flurbiprofen axetil on post-breast surgery pain: a randomized controlled trial[J]. J Anesth,2016,30(3):405 -409. doi10.1007/s00540 -016 -2150 -0.

[11] 林文前,操隆辉,钟忠键,等. 氟比洛芬酯对妇科肿瘤手术后芬太尼静脉镇痛的影响[J]. 南方医科大学学报,2009,29(2):313 -315. doi10.3321/j.issn.1673 -4254.2009.02.038

[12] Geng W,Hong W,Wang J,et al. Flurbiprofen axetil enhances analgesic effects of sufentanil and attenuates postoperative emergence agitation and systemic proinflammation in patients undergoing tangential excision surgery[J]. Mediators Inflamm,2015,2015:601083. doi:10.1155/2015/601083.

[13] Rowbotham DJ. Recent advances in the non-pharmacological management of postoperative nausea and vomiting[J]. Br J Anaesth,2005,95(1):77 -81. doi:10.1093/bja/aei125.

[14] 张兆平,孙国华,顾晓峰. 布托啡诺在术后镇痛的应用[J]. 临床麻醉学杂志,2007,5(23):367 -368. doi10.3969/j.issn.1004 -5805.2007.05.004.

[15] Zhang XK,Chen QH,Wang WX,et al. Evaluation of dexmedetomidine in combination with sufentanil or butorphanol for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic resection of gastrointestinal tumors:a quasi-experimental trial[J]. Medicine(Baltimore),2016,95(50):e5604. doi:10.1097/MD.0000000000005604.

[16] Dwivedi M,Nagrale M,Dwivedi S,et al. What happens to the hemodynamic responses for laryngeal mask airway insertion when we supplement propofol with butorphanol or fentanyl for induction of anesthesia: a comparative assessment and critical review[J]. Int J Crit Illn Inj Sci,2016,6(1):40 -44. doi:10.4103/2229 -5151.177369.

[17] Gerbershagen HJ,Aduckathil S,van Wijck AJ,et al. Pain intensity on the first day after surgery:a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures[J]. Anesthesiology,2013,118(4):934 -944. doi:10.1097/ALN.0b013e31828866b3.

(编辑:左艳芳)