维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)02-0183-04

新斯的明术后镇痛的临床观察

李晓霞[1]，李秀英[2]

（1.重庆医科大学99级硕士研究生 重庆 400016；2.重庆医科大学临床学院麻醉科 重庆 400016）

【摘 要】目的：研究新斯的明是否具有镇痛作用，同时对其用于硬膜外镇痛的安全性和有效性进行评价，为其可能应用于临床术后镇痛提供实验及理论依据。方法：采用完全随机设计。随机选择32例拟行腰段硬膜外麻醉的病人，按实验分组予以不同的镇痛配方，记录相应指标。结果：各组均未发生严重的副反应，对照组和各实验组的疼痛评分有显著差异。结论：新斯的明应用于硬膜外腔有镇痛作用，且0.5 mg、1 mg的剂量能提供相对较好的镇痛作用，副反应发生率极低。

【关键词】新斯的明；硬膜外；镇痛

【中国图书分类法分类号】R971.92；R969.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-09-24

Clinical study of postoperative pain relief using neostigmine

LI Xiaoxia, et al

(Department of Anesthesia, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To research neostigmine whether it has analgesic effect. At the same time, to value the clinical efficacy and safety of epidural analgesia using neostigmine. This can offer experimental and theoretical data for epidural analgesia using neostigmine on postoperative patients. *Methods*: Thirty-three patients were randomly and double-blind entered into four groups. Give each subject the analgesic liquid as required. Record vital signs, VAS grade, side effects. *Results*: No severe side effects are found in each patient. The VAS grade 24h after operation: Group D>Group C>Group A>Group B. Between Group A , Group B and Group C , Group D , there was significant difference. *Conclusion*: Epidural neostigmine can provide analgesia in some degree. Neostigmine 0.5mg and 1mg produce better analgesia effect than 1.5mg and normal saline, besides, the incidence of side effect was lower. All above indicate that neostigmine can be used with other analgesics for more comfortable analgesia with less side effect.

【Key words】Neostigmine; Epidural; Analgesia

新斯的明为抗胆碱酯酶药，临床主要应用于重症肌无力、腹气胀和尿潴留、阵发性室上性心动过速、肌松药过量中毒。近年来，Klam JG等研究证实鞘内应用新斯的明确有镇痛作用。但是，关于硬膜外腔应用新斯的明镇痛作用的研究目前还很少。本研究拟通过手术结束时硬膜外腔应用新斯的明，观察术后患者的疼痛程度以及副作用，麻醉性镇痛药的使用情况，探讨新斯的明硬膜外腔应用的镇痛效应与安全性，以期为临床术后镇痛提供合理用药的参考性依据。

1 资料与方法

选择32例ASA Ⅰ～Ⅱ级择期下腹部或下肢手术病人，完全随机化分组（共四组）。A组：新斯的明0.5mg；B组：新斯的明1 mg；C组：新斯的明1.5 mg；D组：对照组，生理盐水10 ml。各组都于手术结束前10min硬膜外腔注入相应剂量的新斯的明溶液，要求在室温下用生理盐水稀释至10ml。观察并记录给药后即刻、10min、20min、3h、6h、24h、48h的一般生命体征（血压、心率、呼吸、血氧饱和度），疼痛评分、VAS评分、以及副反应（恶心、呕吐）发生情况，镇痛药物的使用情况。

生命体征的监测应用无创的多参数监护仪（如COLIN-306）。镇痛效果采用分级法：0级，完全不痛；Ⅰ级，平静时不痛，深呼吸、咳嗽及体位改变时微痛，能忍受；2级，平静时微痛，深呼吸、咳嗽及体位改变时受限，需用镇静药；3级，平静时伤口疼痛，难以忍受，需用镇痛药。VAS评分指视觉模拟评分（visual analogue scale, VAS）：在长度为0至100毫米的尺子上，“0”代表无痛，“100”代表最剧烈的疼痛。患者根据自己所感受的疼痛程度，在直线上某一点作一记号，以表示疼痛的强度及心理上的冲击，从起点到记号处的距离长度也就是疼痛的量。

作者介绍：李晓霞（1974- ），女，硕士生，
主要研究方向：疼痛治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

对于术中最后一次使用的局麻药因其种类不同，所以依据《现代麻醉学》中相对麻醉效能的概念，视普鲁卡因的麻醉效能为1，则利多卡因的相对麻醉效能为4，的卡因为16，将其换算成相对麻醉效能进行比较，可比性强[II]。同理，对于术后使用镇痛药物的比较，因有哌替啶，曲马多等多种药物，也依据《现代麻醉学》将其换算成吗啡的镇痛效能进行比较。《现代麻醉学》认为：哌替啶的镇痛效价约为吗啡的十分之一[II]，曲马多的镇痛效价也约为吗啡的十分之一[II]。

数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示。关于患者的一般情况、基本生命体征、24h及48h的VAS评分、术中最后一次使用局麻药至术后首次感觉到疼痛的时间间隔，术后镇痛药物的应用情况的统计分析均使用完全随机设计的方差分析。对于分类变量采用 χ^2 检验。如果P值 < 0.05则认为在统计学上具有显著性差异。

2 结 果

共33例病人进入本试验。一例患者因术中最后一次使用局麻药到术毕首次感觉疼痛的时间间隔明显地长于本组及其他各组的各例患者、其结果可疑，故其未参与统计分析。各组病例在年龄、身高、体重、手术时间、术中出血量、最后所用局麻药的相对麻醉效能、术毕疼痛评分方面均无统计学显著性差异（见表1）。

2.1 镇痛

术中最后一次使用局麻药至术毕患者首次感觉到疼痛的时间间隔（见图1），A组（新斯的明0.5 mg）为149.29 ± 43.63 min，B组（新斯的明1mg）为313.64 ± 166.36 min，C组（新斯的明1.5 mg）为192.50 ± 49.07 min，均比D组（生理盐水组）147.50 ± 61.95 min长。其中，应用Dunnett's检验结果为只有B组与D组的时间间隔具有统计学显著性意义，而A组、C组与D组之间没有统计学显著性差异；应用Student-Newman-Keuls检验进行各组间的两两比较发现B组和C组与A组、D组之间都具有统计学显著性差异，而B组和C组之间没有统计学显著性差异(P>0.05)。

患者从使用新斯的明至术毕患者首次感觉到疼痛的时间间隔（见图1）。用 General Linear Models Procedure 的 Least Squares Means 分析发现B组与A组、C组之间比较有统计学显著性差异（P< 0.05）。

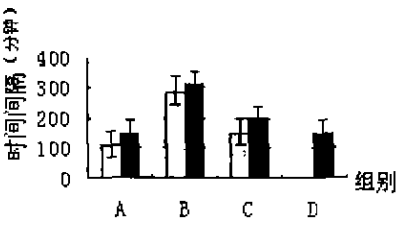


图1 各组首次感觉疼痛的时间间隔

□ 应用新斯的明后至首次感觉疼痛的时间间隔
■ 术中最后一次使用局麻药后至首次感觉疼痛的时间间隔

A组：新斯的明0.5mg；B组：新斯的明1.0mg
C组：新斯的明1.5mg；D组：对照组

术后患者镇痛药物使用（见图2），Dunnett's检验和Student-Newman-Keuls检验未发现各组与D组之间、各组两两之间有统计学显著性差异、应用

表1 患者一般资料（$\bar{x}\pm s$）

	A组	B组	C组	D组
	n=7	n=11	n=7	n=7
年龄（岁）	41.47 ± 15.68	45.93 ± 11.49	48.33 ± 7.97	49.50 ± 9.97
身高(cm)	165.00 ± 10.03	158.09 ± 5.22	160.50 ± 8.89	162.17 ± 6.24
体重（kg）	62.07 ± 14.72	55.23 ± 5.51	58.67 ± 5.32	61.50 ± 3.51
手术时间（min）	100.71 ± 49.37	118.18 ± 88.92	80.00 ± 40.74	121.67 ± 36.70
术中出血量（ml）	71.43 ± 56.69	145.45 ± 160.40	125.00 ± 103.68	91.67 ± 58.45
最后所用局麻药的相对麻醉效能	41.14 ± 27.20	41.14 ± 27.20	38.00 ± 36.38	46.00 ± 40.30
术毕疼痛评分	0	0	0	0

表2 各组24h及48hVAS评分比较（$\bar{x}\pm s$）

	A组	B组	C组	D组
	n=7	n=11	n=7	n=7
24h	31.43 ± 24.95*	27.55 ± 20.62*	55.00 ± 17.69	61.67 ± 6.06
48h	15.14 ± 20.26	12.64 ± 9.05	15.17 ± 11.32	15.00 ± 17.61

维普资讯 http://www.cqvip.com

表3 术后24h、48h疼痛等级评分

组别	24h					48h				
	0级	1级	2级	3级	合计	0级	1级	2级	3级	合计
A组	2	5	0	0	7	7	0	0	0	7
B组	5	5	1	0	11	9	2	0	0	11
C组	1	5	1	0	7	4	3	0	0	7
D组	3	3	1	0	7	4	3	0	0	7

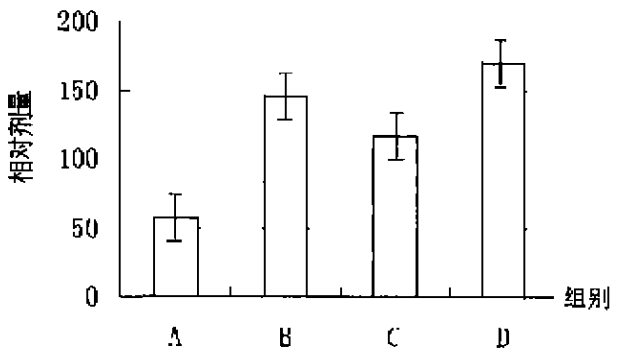


图2 各组术后镇痛药物使用情况

A组：新斯的明0.5mg；B组：新斯的明1.0mg
C组：新斯的明1.5mg；D组：对照组

General Linear Models Procedure 的 Least Squares Means分析发现A组与D组之间有统计学显著性差异。

A组、B组、C组、D组24h，48h的VAS评分见表2。Student-Newman-Keuls检验结果为A组分别与C组、D组之间，B组分别与C组、D组之间相比较都具有统计学显著性差异（P值分别为0.0377、0.0093、0.0096、0.0018）、而A组、B组之间以及C组、D组之间都没有统计学显著性差异；Dunnett's检验发现A组、B组分别与D组之间相比较都具有统计学显著性差异，C组与D组之间无统计学显著性差异；Least Squares Means分析得到相同的结论（见表2）。对于各组48h的VAS评分B组最低，为12.64 ± 9.05。Dunnett's 检验、Student-Newman-Keuls检验、Least Squares Means检验都未发现统计学显著性差异（见表2）。各组24h、48h疼痛评分情况(见表3)。

2.2 副作用

各组病人在硬膜外腔应用新斯的明后0.5h以内，心率都呈现出不同程度的下降趋势，尤其当基础心率较慢时（60～70次/min），有时需应用阿托品拮抗。在新斯的明剂量增至1.5 mg时较明显。在所有受试对象中，仅有一例在给药后30 min以内感觉恶心并发生轻度呕吐，并且正好发生在将病人由手术室送回病房后几分钟以内。还有一例发生在给药后75 min时，伴轻微呕吐。其余几例均在术毕160 min以上且应用哌替啶之后感觉恶心。所有受试对象均未观察到用新斯的明后发生严重的恶心、呕吐、窦性心动过缓。各组间副作用的发生情况(见表4)。

表4 各组副作用发生情况

	n	恶心	呕吐	窦性心动过缓
A组	7	0	0	0
B组	11	3	1	0
C组	7	2	1	1
D组	7	0	0	0

3 讨 论

本试验采用双盲法设计，即病人自己不知道术毕已经应用了新斯的明镇痛，同时病房的医护人员在也不知道的情况下进行监护，观察、记录、处理患者的生命体征以及包括疼痛在内的病情变化。排除了来自病人及医护人员双方心理因素可能造成的偏倚，较能反映真实的结果。

研究证实[2]脊髓背侧的非阿片受体——毒蕈碱受体（即M型受体）同阿片受体一样能够抑制疼痛信号的传播。毒蕈碱拮抗药可抑制乙酰胆碱和合成的胆碱能激动药物的镇痛作用，提示毒蕈碱受体参与了镇痛作用。新斯的明为抗胆碱酯酶药，它能可逆地抑制胆碱酯酶，表现乙酰胆碱的M和N样作用。硬膜外腔新斯的明能否镇痛是基于Yaksh TL[3]等人的大量动物实验以及有关临床试验研究证实鞘内应用新斯的明确有镇痛作用提出的。如Klamt JG[4]等进行了鞘内单用小剂量重比重新斯的明或与吗啡联用于腰麻病人的镇痛效应与副作用的观察；Mercadante S[5]还将新斯的明和可乐定作为辅助用药、与吗啡和布比卡因一起应用于癌症病人的疼痛管理，将药物注于硬膜外或鞘内，取得了较好的效

维普资讯 http://www.cqvip.com

果。但仍然存在一些问题尚未解决：感染、家庭应用的推广、适应症等。

国内有人研究认为硬膜外腔新斯的明1mg能产生与吗啡1mg相当的镇痛效应[6]；本研究表明硬膜外腔小剂量的新斯的明能提供一定的镇痛作用，但是作用似乎没有这样强。本研究中术中最后一次使用局麻药至术毕患者首次感觉到疼痛的时间间隔B组（新斯的明1mg）最长，为313.6 ± 166.3 min，在此之后必需应用镇静药或镇痛药，而且关于术后镇痛药物的使用B组（新斯的明1mg）与其他各组间不具有统计学显著性差异。也就是说，在术中最后一次使用局麻药的相对麻醉效能没有统计学显著性差异的情况下，硬膜外腔新斯的明1mg发挥了优于0.5 mg、1.5 mg和生理盐水的镇痛效应，时间约为2.5 ~ 8h。从24h及48hVAS评分也可以得出相似的结论：二者均以B组的值为最低，且24h VAS评分和A组一起与C组、D组之间有统计学显著性差异。也就是说硬膜外腔新斯的明1mg、0.5 mg都发挥了镇痛效应，且1mg优于0.5 mg；而新斯的明1.5 mg的镇痛效应并未随剂量的增加而增加，24h VAS评分和D组之间没有统计学显著性差异。

由肉眼观察、B组有3例发生恶心、1例发生呕吐，多于其他各组,但其中有两人发生在肌注哌替啶之后，一人发生在搬动之后，不能除外由阿片类镇痛药和体位性低血压所至的恶心、呕吐。Fisher's Exact Test (2-Tail)检验认为各组间不具有统计学显著性差异。对此，必须慎重对待。因为本试验样本例数仅为32例，不具有统计学显著性差异并不代表临床上一定是安全可靠的，有的副反应发生率极低，但是后果极为严重。在以后的研究中，准备增加样本含量进一步观察副反应的发生情况。

通过本研究证明了硬膜外腔应用新斯的明确有一定的镇痛作用，新斯的明1mg能提供相对满意且较安全的镇痛效果，但与既往认为新斯的明1mg能产生与吗啡1mg相当的镇痛效应的结论有所出入。单用新斯的明术后镇痛并不能产生十分完全的满意的镇痛效果，需伍用其他药物增强镇痛效应。关于新斯的明伍用何种药物以及剂量、浓度如何控制才能发挥最好的镇痛效果，同时安全可靠的问题正准备深入研究。

参 考 文 献

[1] 刘俊杰、赵 俊. 现代麻醉学[M]. 第二版. 北京：人民卫生出版社，1997;317-399.

[2] Gabriela R, Marlene P, Wiliam A, et al. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for postoperative analgessia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty[J]. Anesth Analg,1996;82:1182.

[3] Yaksh TL, Grafe MR, Malkmus S, et al. Studies on the safety of chronically administered intrathecal neostigmine methylsulfate in rats and dogs [J]. Anesthesiology, 1995;82(2): 412-427.

[4] Klamt JG, Garcia LV, Prado WA. Analgesic and adverse effects of a low dose of intrathecally administered hyperbaric neostigmine alone or combined with morphine in patients submitted to spinal anaesthesia: pilot studies[J].Anaesthesia, 1999;54(1):27-31.

[5] Mercadante S.Neuraxial techniques for cancer pain: an opinion about unresolved therapeutic dilemmas[J]. Reg Anesth Pain Med, 1999;24(1):74-83.

[6] 隋 波、马永德、李训美. 新斯的明硬膜外腔注入用于术后镇痛[J]. 中华麻醉学杂志，1998;1:53-55.