

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.02.013

静脉注射利多卡因对妇科手术病人氢吗啡酮镇痛效果影响的研究

张咪¹ 王聪² 朱昌茂³ 张咸伟^{1△}

(¹华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科, 武汉 430030; ²郑州大学第一附属医院麻醉科, 郑州 450000; ³江苏省人民医院麻醉科, 南京 210029)

目前阿片类药物仍处于围术期疼痛治疗的主导地位, 然而由于其引发的过度镇静、恶心呕吐等不良反应, 可不同程度地影响病人的康复。近年来, 在加速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 概念的指导下, 越来越多的临床证据表明围术期持续静脉输注利多卡因有利于改善术后疼痛和减少阿片类药物的用量^[1], 因此, 两类药物的合用已经广泛应用于多模式镇痛中。目前在临床上广泛使用的阿片类药物中, 氢吗啡酮 (hydromorphone) 作为吗啡的一种衍生物, 与其他阿片类药相比, 该药能较好地缓解疼痛, 且不良反应的发生率较低, 尤其是呼吸抑制的发生率较低^[2]。几十年时间里, 氢吗啡酮在国内外被广泛普及, 在国内上市后, 尤其在多模式镇痛的表現突出^[3-7]。尽管临床上阿片类药物和钠离子通道阻滞剂配伍应用较多, 但缺乏对其协同作用的直观探讨, 本研究使用氢吗啡酮与利多卡因, 借助于压痛阈测量法^[8]在术前实时评估两类药物协同作用后镇痛效果的变化。

方 法

1. 一般资料

本研究通过华中科技大学同济医学院附属同济医院一些伦理委员会批准, 参与研究的病人均知情并签署知情同意书。选择全麻下行妇科择期手术病人 90 例, 通过随机抽签法进行分组。最终符合纳入和排除标准的共 77 例, 其中试验组 (L 组) 38 例, 对照组 (C 组) 39 例。

纳入标准: ①年龄 18 ~ 60 岁; ② ASA I-II 级; ③术前各项检测指标正常, 无药物过敏史及慢性疼痛。

排除标准: 因不可控因素致使试验中途停止, 造成试验数据不全者。

2. 方法

本研究人员在双盲的情况下采用压力机械痛测试法测量病人的疼痛敏感性, 使用的测试仪 (YISIDA-DS2, 中国) 由有显示器的主体、探头及探棒组成^[8,9], 探头包含 0.1 cm² 探头 (M probe) 和 0.01 cm² 探头 (S probe) 两种型号, 测痛仪、测痛点、不同型号探头的选择及测痛点见图 1。压力性刺激时, 受试者感到疼痛时的最小压力称为压力性痛阈 (pressure pain threshold, PPT), 而在进一步刺激的过程中, 受试者可忍受的最大压力称为压力性耐痛阈 (pressure pain tolerance, PTO)。M probe 探头在测痛点 1 (右前臂肘关节处与手腕处两者中点部位) 测量 PPT 及 PTO, S probe 探头在测痛点 2 (右腕关节处尺骨与桡骨中点) 测量 PPT。最后的数据按 kg/cm² 为单位记录分析。实验流程图 (见图 2)。

整个研究过程均在手术室内麻醉诱导前进行。测量记录抑郁自评 (SDS)、焦虑自评 (SAS)、心率 (HR)、血压 (BP)、脉搏血氧饱和度 (SpO₂)、呼吸频率 (RR)、Narcotrend 指数 (NTI)^[8]。NTI 指数: A 级为清醒状态, 95~100; B 级为轻度镇静状态, 80~94; C 级为常规镇静状态, 65~79; D 级为常规麻醉状态, 37~64; E 级为深麻醉状态, 13~36; F 级为过度麻醉状态, 0~12。T₁ 为给药前、T₂ 为给药观察 5 min 后、T₃ 为给药观察 10 min 后, 给药方式均为静脉缓慢输注, 通过 NTI 的变化情况侧面观察药物是否起效。本研究采用随机抽签方式将病人进行分组。在整个观察过程中, 研究人员不主动给病人面罩吸氧, 但会在准备好呼吸机、气管插管设备的情况下对病人呼吸状况进行严密监测, 保证出现呼吸抑制状况时能及时抢救。另外, 在试验过程中, 病人若表示有不适, 将给予及时适当的处理并且记录。

△ 通讯作者 张咸伟 ourpain@163.com

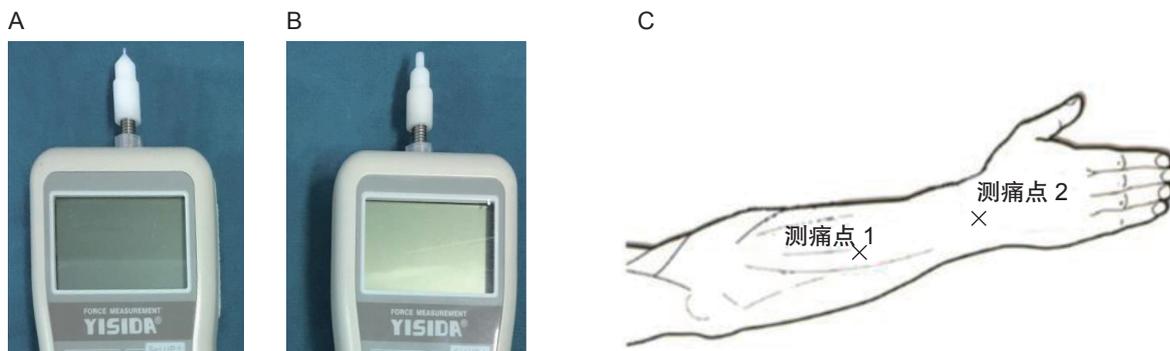


图1 (A) 测痛仪主体和 0.01 cm² 探头 (S probe 探头); (B) 测痛仪主体和 0.1 cm² 探头 (M probe); (C) M probe 探头在测痛点 1 测试, S probe 探头在测痛点 2 测试

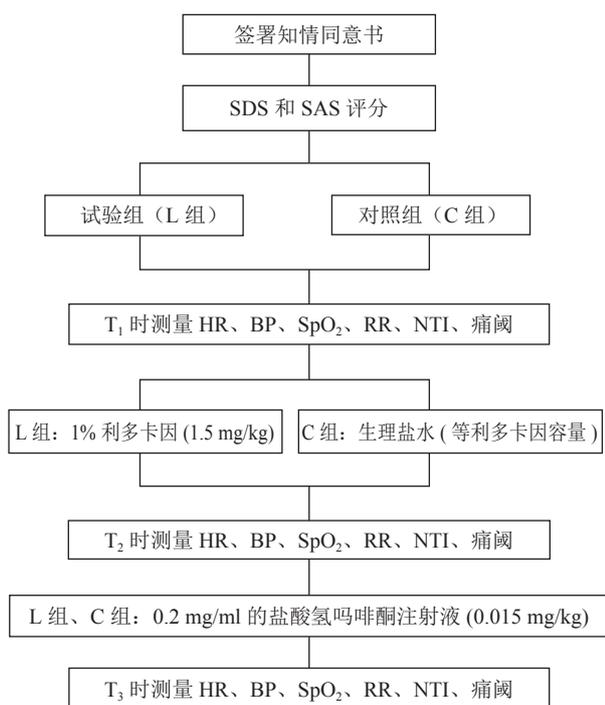


图2 实验流程图

3. 观察指标

病人在 T₁、T₂、T₃ 时间点使用不同探头的 PPT 及 PTO 测量值; 记录病人 T₁ 时的 NTI, 同时记录两次给药后的观察期内、结束给药后 NTI 开始变化值及下降至开始变化值的时间; 记录 T₁、T₂、T₃ 时病人的呼吸状况, 包括 RR 和 SpO₂; 记录给药后两组病人的不良反应发生率。

4. 统计学分析

本研究数据分析采用 SPSS 22.0 软件进行。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 组间对比采用成组 *t* 检验, 组内对比采用配对 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学差异。

结 果

1. 因试验数据收集与手术开始时间冲突, 造成 13 例病人试验数据收集不完整, 最终符合纳入和排除标准的共 77 例, 其中试验组 38 例, 对照组 39 例。两组病人一般情况比较无统计学差异, 尤其是 SAS 评分和 SDS 评分无差异, 可排除在本研究中心理因素对疼痛程度的影响 (见表 1)。

2. 两组病人在分别给予两次药物后, 计算 T₁ 至 T₃ 的疼痛测量变化值, 试验组与对照组的疼痛测量变化值比较有显著的统计学差异 (见图 3)。

3. 两组病人在给药后均无发生过度镇静, 记录两组在给予氢吗啡酮后的镇静开始变化深度和速度, 两组间比较无明显统计学差异 (见表 2)。

4. 两组病人在 T₁、T₂、T₃ 三个时间点呼吸频率和 SpO₂ 的比较无统计学差异, 且 SpO₂ 均无明显下降 (见图 4、5)。

5. 第 1 次实验组给予利多卡因后, 无病人反映不适感, 两组病人给予氢吗啡酮后, 主要发生的不良反应包括头昏、恶心、双下肢无力及腹部不适感, 两组病人不良反应发生率无统计学差异 (*P* > 0.05, 见表 3)。

讨 论

利多卡因作为一种钠通道阻滞剂, 近年来, 越来越多地以静脉注射的方式被用于围手术期镇痛, 有文献报道^[10]表明, 单次注射利多卡因的有效镇痛剂量是 1~2 mg/kg, 这个安全给药范围能快速达到有效的血液浓度。在本研究中, 选取利多卡因 1.5 mg/kg (常用负荷剂量^[11,12]) 单次静脉输注, 在研究期间, 未出现利多卡因的不良反应发生, 表明该剂量安全可靠。本研究的结果显示两组病人在 T₂ 时刻的疼痛

表 1 两组病人一般情况比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数 (n)	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	SAS 评分	SDS 评分
L 组	38	42.8±9.4	159.8±4.6	58.1±8.8	22.7±3.0	32.4±6.2	30.7±5.7
C 组	39	44.2±12.6	159.5±3.7	55.6±8.5	21.9±3.1	32.4±5.0	31.0±4.4

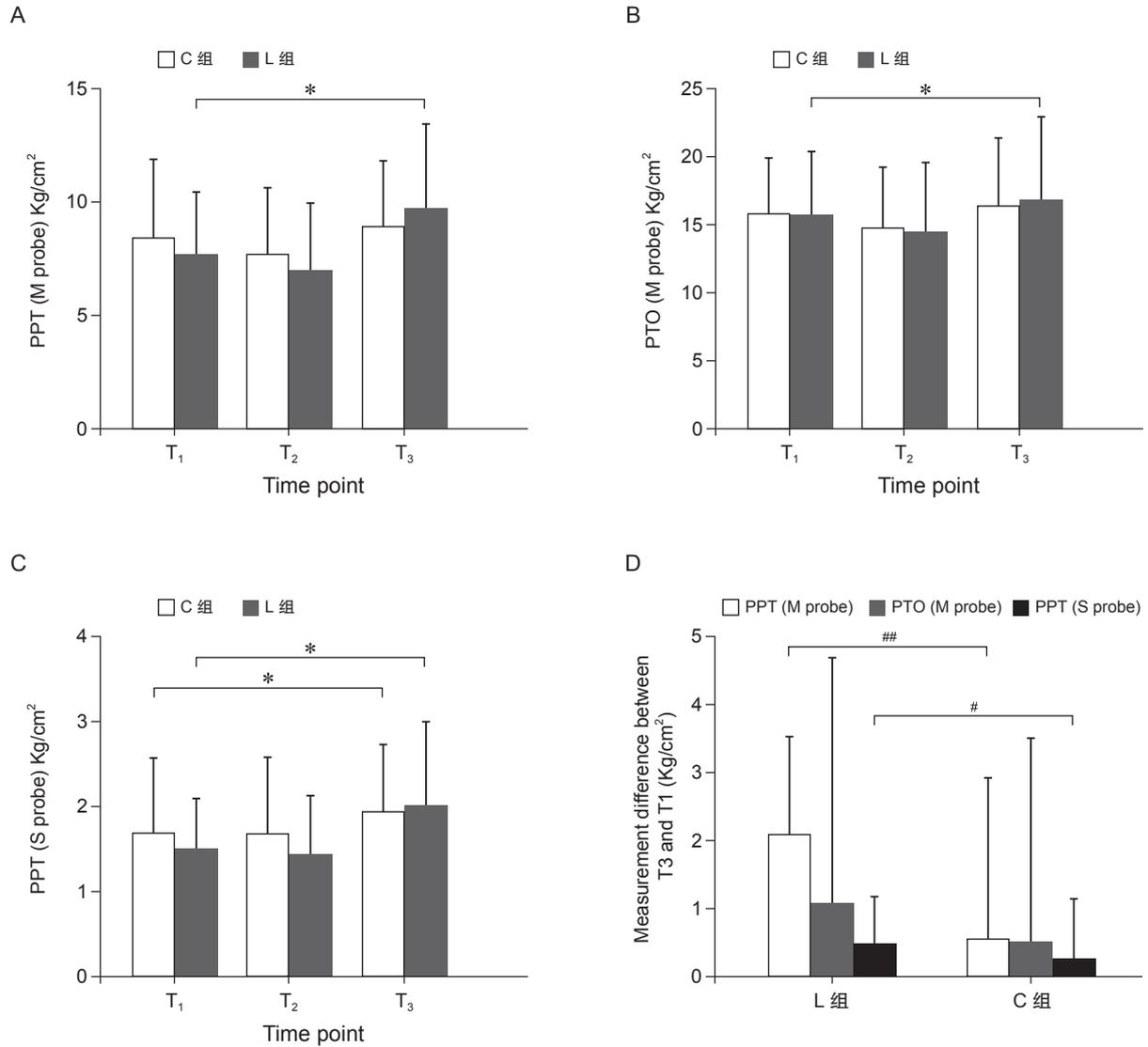


图 3 (A) M probe 在不同时间点对两组病人测量的压力性痛阈 (PPT) * $P < 0.05$, 与 T₁ 时相比; (B) M probe 在不同时间点对两组病人测量的压力性耐痛阈 (PTO); (C) S probe 在不同时间点对两组病人测量的压力性痛阈 (PPT), * $P < 0.05$, 与 T₁ 时相比; (D) 两组病人 T₁ 至 T₃ 的疼痛测量变化值, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, 与 C 组相比

表 2 两组病人给予氢吗啡酮后的 NTI 变化深度及速度比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	给药结束到 NTI 开始变化值	给药结束到 NTI 开始变化时间 (min)
L 组	38	86.1±22.7	9.4±1.8
C 组	39	92.2±18.2	10.3±1.9

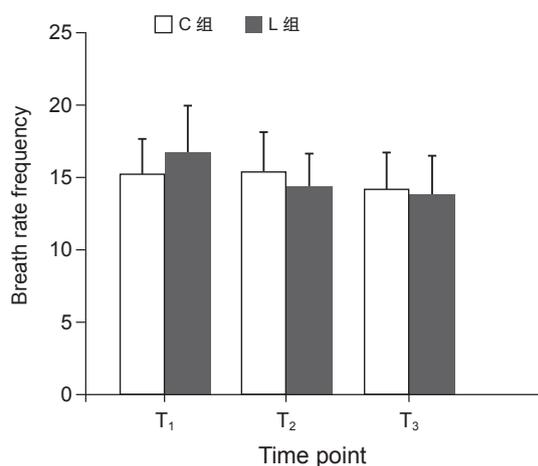
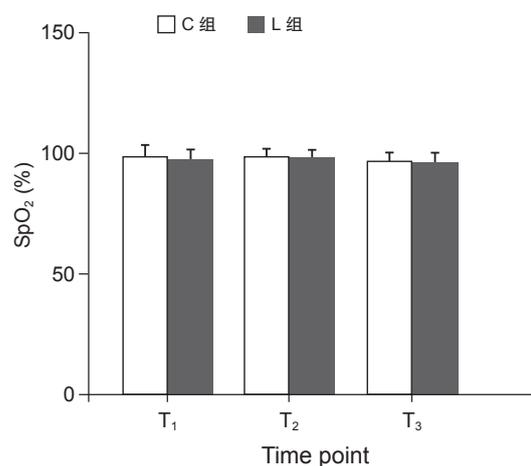
图4 两组病人在不同时间点的呼吸频率比较 ($\bar{x} \pm SD$)图5 两组病人在不同时间点的 SpO₂ 比较 ($\bar{x} \pm SD$)

表3 两组病人的不良反应发生率 (%)

组别	例数	头昏	下肢无力	恶心	腹部不适
L组	38	57.9%	7.8%	5.3%	3.6%
C组	39	51.3%	7.7%	5.1%	4.1%

阈值比较无明显差异，可能是因为，以往研究利多卡因的围术期镇痛，多是术中连续泵注，且给药时间长。而在本研究中，给药方式为单次静脉给药，给药后仅观察 5 min，观察时间较短，尚未达到利多卡因发挥有效镇痛效果的时间窗。

氢吗啡酮作为一种吗啡的衍生物， μ 阿片受体是其主要靶点，同时 δ 阿片受体被其少量激动，为强效阿片类药物，主要应用于治疗癌性疼痛、局部躯体痛及急性疼痛。静脉注射盐酸氢吗啡酮后的起效时间约 5 min，药效约 20 min 后达峰值，作用持续时间是 2~3 h。氢吗啡酮的镇痛剂量为吗啡的 1/8~1/5，镇痛强度是吗啡的 8~10 倍^[13]。另外，氢吗啡酮的血脑屏障清除半衰期为 28 min，约为吗啡的 1/6，大大减少了由于血脑屏障清除时间过长而带来的引发呼吸抑制的风险^[2]。然而由于氢吗啡酮注射液在国内上市时间晚，现有的资料多局限于将该药应用在术后镇痛中的效果评估，这类评估多会受术后其他用药、病人意识状态等影响。因此，本研究选在麻醉诱导前进行，排除其他因素干扰，借助于 Narcotrend 连续监测病人的镇静状况，更能直观地评估氢吗啡酮的起效情况、镇静效果及不良反应。在本研究中，两组病人给予氢吗啡酮后脉搏血氧饱和度和呼吸频率均无明显变化，且在整个研

究期间，仅 1 名病人在接受氢吗啡酮后表示呼吸困难（该病人 SpO₂ 最低为 92%），随后在给予纯氧吸入后缓解，这种较低的呼吸抑制发生率与之前的研究结果符合。

有研究表明^[14,15]，静脉注射利多卡因能有效减轻术后疼痛和阿片类药物用量，对二者合用的潜在价值，目前的研究多局限在围手术期静脉输注利多卡因后对术后阿片类镇痛的影响，但是，对这种结果的评估同样会受术中多种用药、术后病人恢复程度等影响。选在麻醉诱导前实施本研究，以此排除其他因素的干扰，实时观察两种药物合用后的效果，结合机械痛阈测定法测量病人的痛阈改变情况，更直观探讨二者的协同镇痛作用。

Fenalti 等^[16] 研究发现人体阿片受体结构中存在“Na⁺ 变构调节结合位点”，且研究提示 Na⁺ 可以抑制内源性阿片肽和阿片受体的作用。本课题组在前期试验也发现电压门控钠通道亚型 Na_v 1.7 可能参与了机体内源性阿片系统的调控^[17]。在本研究中，两组病人在 T₃ 时刻的疼痛敏感度降低（PPT 升高）、疼痛耐受度升高（PTO 升高），并且试验组 M 探头和 S 探头的 PPT 在 T₃ 时刻较 T₁ 时刻的增加幅度均明显大于对照组，一定程度上可表明两种药物合用后，镇痛效果有所增强。针对镇痛增强效应

的产生,推测其可能机制有:①利多卡因阻滞细胞膜 Na^+ 离子通道,流入细胞膜内的 Na^+ 数量减少,阻碍细胞膜去极化,从而减弱神经兴奋性的传导。同时 Na^+ 内流减少又可能增强内源性阿片肽和阿片受体的作用,从而提高阿片类药物的镇痛效果;②尽管利多卡因输注后,两组病人在 T_2 时刻的痛阈测量无明显差异,但在给予氢吗啡酮后继续观察的 10 min 里,我们无法断定利多卡因仍然没起到镇痛的效果,因此可能存在二者合用后镇痛作用的叠加效应。但是无论哪一种机制起作用,观察到两种药物合用后镇痛作用的增强,说明两类药物的合用有临床价值。然而在本研究中,由于两组病人氢吗啡酮给药量相同,尚不能探讨两类药物的合用是否能通过减少阿片类药物的用量达到同样的镇痛效果,这也是本研究存在的缺陷。

综上所述,利多卡因和盐酸氢吗啡酮注射液协同输注后,镇痛作用增强。同时,本研究所选利多卡因及盐酸氢吗啡酮注射液的剂量均安全可靠。

参 考 文 献

- [1] Peter Brinkrolf, Klaus Hahnenkamp. Systemic lidocaine in surgical procedures: Effects beyond sodium channel blockade[J]. *Curr Opin*, 2014, 27:420-425.
- [2] 燕琳,张传汉. 氢吗啡酮的药理作用及临床研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(9):701-703.
- [3] 张咪,王茂,汤雪莲,等. 1139 例妇科手术病人使用盐酸氢吗啡酮术后 PCIA 的回顾性分析 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(2):143-145.
- [4] 张宇,唐轶珣,历欧. 氢吗啡酮鞘内药物输注系统用于难治性癌痛病人的研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(11):823-830.
- [5] 王聪,朱昌茂,王茂,等. 盐酸氢吗啡酮静脉自控镇痛用于儿童术后镇痛效果的回顾性分析 [J]. *临床外科杂志*, 2017, 25(11):867-870.
- [6] 陆辉,刘桂林,刘玲玲,等. 不同剂量氢吗啡酮复合利多卡因硬膜外麻醉的效果 [J]. *中国继续医学教育*, 2018, 10(35):75-78.
- [7] 杨薇,张洁. 盐酸氢吗啡酮联合甲磺酸罗哌卡因硬膜外麻醉在剖宫产手术中应用 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26(10):901-903, 908.
- [8] Duan G, Xiang G, Zhang X, *et al*. An improvement of mechanical pain sensitivity measurement method: the smaller sized probes may detect heterogeneous sensory thresh01d in healthy male subjects[J]. *Pain Med*, 2014, 15(2):272-280.
- [9] 段光友,张咸伟. 健康在校大学生压痛阈正常参考值调查 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(7):448-451.
- [10] Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP Jr, *et al*. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy[J]. *Anesth Analg*, 1998, 86:235-239.
- [11] Hashemian AM, Zamani Moghadam Doloo H, Saadafar M, *et al*. Effects of intravenous administration of fentanyl and lidocaine on hemodynamic responses following endotracheal intubation[J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(2):197-201.
- [12] Samimi S, Taheri A, Davari TF. Comparison between intraperitoneal and intravenous lidocaine for postoperative analgesia after elective abdominal hysterectomy, a double-blind placebo controlled study[J]. *J Family Reprod Health*, 2015, 9(4):193-198.
- [13] 郭朵,彭艳华,杨洪敏,等. 盐酸氢吗啡酮和吗啡用于大鼠肝癌术后镇痛对外周血 Tregs 及 NK 细胞的影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(5):344-349.
- [14] McKay A, Gottschalk A, Ploppa A, *et al*. Systemic lidocaine decreased the perioperative opioid analgesic requirements but failed to reduce discharge time after ambulatory surgery[J]. *Anesth Analg*, 2009, 109:1805-1808.
- [15] Lee EH, Lee HM, Chung CH, *et al*. Impact of intravenous lidocaine on myocardial injury after off-pump coronary artery surgery[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(4):487-493.
- [16] Fenalti G, Giguere PM, Katritch V, *et al*. Molecular control of delta-opioid receptor signalling[J]. *Nature*, 2014, 506:191-196.
- [17] Duan GY, Xiang GF, Zhang XW, *et al*. A single-nucleotide polymorphism in SCN9A may decrease postoperative pain sensitivity in the general population[J]. *Anesthesiology*, 2013, 118:436-442.