

• 盐酸丁丙诺啡注射液专栏 •

加速康复外科下硬膜外吗啡复合丁丙诺啡用于胸腔镜术后多模式镇痛作用

王华¹, 沈会丽², 董丽蕴¹, 甄书青¹, 赵广平¹, 陈永学¹, 王新波¹, 李建华¹

1. 邯郸市中心医院 麻醉科, 河北 邯郸 056000

2. 河北生殖妇产医院 麻醉科, 河北 石家庄 050090

摘要: **目的** 探讨加速康复外科(ERAS)下硬膜外盐酸吗啡注射液复合盐酸丁丙诺啡注射液用于胸腔镜术后多模式镇痛。**方法** 选取2019年10月—2022年10月邯郸市中心医院行胸腔镜手术100例患者,将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各50例。所有患者进行ERAS干预。对照组患者硬膜外盐酸吗啡注射液复合注射用帕瑞昔布钠,治疗组患者硬膜外盐酸吗啡注射液复合盐酸丁丙诺啡注射液。镇痛至术后72 h。比较两组镇痛效果、炎症反应、镇痛泵使用和不良反应情况。**结果** 术后4、24、48、72 h两组静息和活动VAS评分均明显降低($P < 0.05$);治疗组术后4、24、48、72 h静息和活动VAS评分明显低于对照组($P < 0.05$)。术后72 h,两组血清白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均明显下降($P < 0.05$),且治疗组血清IL-6、CRP、TNF- α 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗组镇痛泵按压次数、吗啡累积使用量明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗组的不良反应发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** ERAS下硬膜外盐酸吗啡注射液复合盐酸丁丙诺啡注射液对胸腔镜手术后具有良好的镇痛作用,能够改善炎症反应,降低镇痛泵按压次数和吗啡累积使用量,且具有良好的安全性。

关键词: 盐酸丁丙诺啡注射液; 盐酸吗啡注射液; 注射用帕瑞昔布钠; 加速康复外科; VAS评分; 白细胞介素-6; C反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α ; 镇痛泵按压次数

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)08-1817-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.001

Multi-mode analgesia of epidural morphine combined with buprenorphine post-thoracoscopy surgery under enhanced recovery after surgery

WANG Hua¹, SHEN Hui-li², DONG Li-yun¹, ZHEN Shu-qing¹, ZHAO Guang-ping¹, CHEN Yong-xue¹, WANG Xin-bo¹, LI Jian-hua¹

1. Department of Anesthesiology, Handan Central Hospital, Handan 056000, China

2. Department of Anesthesiology, Hebei Reproductive and Obstetrics Hospital, Shijiazhuang 050090, China

Abstract: Objective To discuss multimodal analgesia after thoracoscopic surgery of epidural Morphine Hydrochloride Injection combined with Buprenorphine Hydrochloride Injection in enhanced recovery after surgery (ERAS). **Methods** Patients (100 cases) underwent thoracoscopic surgery at Handan Central Hospital from October 2019 to October 2022 were selected, and were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 50 cases. All patients underwent ERAS intervention. The control group patients received epidural injection of Morphine Hydrochloride Injection combined with Parecoxib Sodium for injection, while the treatment group patients received epidural injection of Morphine Hydrochloride Injection combined with Buprenorphine Hydrochloride Injection. Analgesia continued until 72 h after surgery. Analgesic efficacy, inflammatory reactions, use of analgesic pumps, and adverse reactions were compared between two groups. **Results** The VAS scores at rest and activity in both groups at 4, 24, 48, and 72 h after surgery were significantly decreased ($P < 0.05$), and these in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Serum levels of IL-6, CRP, and TNF- α in both groups were significantly decreased at 72 h after surgery ($P < 0.05$), and these in the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The

收稿日期: 2023-04-14

基金项目: 河北省2020年度医学科学研究课题计划(20202479)

作者简介: 王华(1983—),男,河北张家口人,主治医师,硕士,从事临床麻醉研究。E-mail: wanghuamz@126.com

number of compressions of the analgesic pump and the cumulative use of morphine in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Under ERAS, epidural Morphine Hydrochloride Injection combined with Buprenorphine Hydrochloride Injection has a good analgesic efficacy after thoracoscopic surgery, which can alleviate the inflammatory response, reduce the number of analgesic pump presses and the cumulative use of morphine with higher safety.

Key words: Buprenorphine Hydrochloride Injection; Morphine Hydrochloride Injection; Parecoxib Sodium for injection; enhanced recovery after surgery; VAS score; IL-6; CRP; TNF- α ; number of compressions of the analgesic pump

胸腔镜手术是临床外科手术之一, 该手术操作复杂、难度高、术中切口大, 往往易加重创面, 导致患者术后疼痛剧烈, 会引起患者生命体征剧烈变化, 如内环境失衡或炎症反应等现象, 严重影响患者的术后恢复, 故术后常需镇痛处理^[1]。目前临床上主要通过常规麻醉管理和硬膜外吗啡镇痛, 可有效起到镇定作用, 缓解患者疼痛, 但麻醉管理不佳, 术后镇痛效果一般。吗啡作为一种阿片类药物产生脑啡肽作用, 从而激活神经中相应受体起到镇痛效果。硬膜外吗啡镇痛是一种局部镇痛, 其机制主要是集中于手术区域进行镇痛, 有利于减少手术创伤镇痛, 吗啡主要以 μ 受体激动剂阻断伤口带来的急性疼痛, 对内脏痛抑制较差。丁丙诺啡是一种复杂的亲脂分子, 从罂粟碱衍生而来, 由多个手性中心、1 个吗啡骨架和 1 个独特的环丙基甲基基团组成, 具有一定的高选择性, 其通过静脉注射, 可随血液循环而送达全身, 是部分 μ 受体激动剂, 受体活性足以达到镇痛阈值, 产生与全激动剂等同或更高的镇痛效果, 有效镇痛对呼吸抑制、欣快感具有天花板效应, 对胃肠道影响轻微, 减少免疫抑制和对 HPA 轴的影响, 发挥持续有效镇痛作用。研究显示, 加速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 是一种采用循证医学证据的围手术期处理优化措施, 其术后采取多模式镇痛, 能够有效阻断患者应激反应, 加速患者术后康复, 同时也是普通外科、心胸外科等众多领域常用镇痛方法^[2-3]。对此, 本研究通过对胸腔镜手术术后患者行 ERAS 下硬膜外吗啡复合丁丙诺啡模式镇痛, 用以探究其对于外科胸腔手术的镇痛效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 月—2022 年 10 月邯郸市中心医院行胸腔镜手术 100 例患者。其中男性 56 例, 女性 44 例, 年龄为 53~69 岁, 平均年龄 (56.98 ± 3.24) 岁。本研究参与者均知情同意。

纳入标准: 所有患者均接受胸腔镜手术^[4]; 无

开胸手术史; 生命体征正常; 签订知情同意书。

排除标准: 急诊手术; 存在引起疼痛的基础疾病; 有心、肝、肾等严重病; 术前 1 个月有抗炎、免疫、放化疗、激素等治疗史。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组中男 27 例, 女 23 例; 年龄 54~68 岁, 平均 (56.66 ± 3.58) 岁; 体质指数 (BMI) $19 \sim 28 \text{ kg/m}^2$, 平均 (22.62 ± 2.79) kg/m^2 ; ASA 分级: II 级 25 例, III 级 25 例; 手术时间 (143.65 ± 15.66) min; 术中出血量 (103.65 ± 15.65) mL。治疗组中男 29 例, 女 21 例; 年龄 53~68 岁, 平均 (56.82 ± 3.61) 岁; BMI $18 \sim 27 \text{ kg/m}^2$, 平均 BMI (22.57 ± 2.74) kg/m^2 ; ASA 分级: II 级 29 例, III 级 21 例; 手术时间 (147.88 ± 15.47) min; 术中出血量 (105.32 ± 14.53) mL。两组患者性别、年龄、ASA 分级、手术时间、术中出血量等资料组间比较差异均无统计学意义, 可以进行比较。

术前与所有患者和家属进行充分沟通, 讲述 ERAS 理念, 提高患者术后依从性, 并讲解麻醉相关知识, 提高患者和家属对于麻醉的认识, 还能够减少患者因为手术产生的不良情绪; 手术过程中利用各种系统保证患者处于温暖状态, 减少对手术的影响。在完成手术后采取多模式镇痛, 即患者术后开放静脉、心电监测、常规监测包括心率、收缩压、舒张压动脉压等项目, 保证患者生命体征的稳定、血容量的充足。对照组患者硬膜外吗啡复合帕瑞昔布钠。对照组患者沿 T6-T7 点穿刺向上 3.5 cm 置管, 输注 2% 盐酸利多卡因注射液 3 mL, 5 min 后无腰麻、中毒和出现麻醉平面后连接 YX-3 型镇痛泵, 泵入 5 mg 盐酸吗啡注射液 (规格 1 mL: 10 mg, 东北制药集团沈阳第一制药有限责任公司, 产品批号 180206-1), 并每 12 小时静脉注射 40 mg 注射用帕瑞昔布钠 (规格 40 mg/瓶, 英国 Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, 产品批号 CR7096), 镇痛至术后 72 h。治疗组患者硬膜外吗啡复合丁丙诺

啡。治疗组患者硬膜外泵入 5 mg 盐酸吗啡注射液, 并按照 15 $\mu\text{g/kg}$ 盐酸丁丙诺啡注射液(规格 1 mL : 0.15 mg, 天津药物研究院药业有限责任公司, 产品批号 01220601、01220602) 加生理盐水至 100 mL 术后静脉自控泵中, 负荷剂量为 5 mL, 背景剂量 2 mL/h, 单次按压剂量 0.5 mL, 锁定时间 15 min, 泵注 48 h; 泵入参数设置均为背景剂量速率 2 mL/h, 单药剂量 0.5 mL/次, 锁定时间 15 min, 镇痛至术后 72 h。

1.3 观察指标

1.3.1 镇痛效果 患者于术前、术后 4、24、48、72 h 静息和活动, 采用视觉模拟评分(VAS)法对患者进行评价。VAS 评分总分为 10 分, 0 分为无痛, 分数越高疼痛程度越严重^[5]。

1.3.2 炎症反应 对患者术前、术后 72 h 的炎症因子水平进行测定, 包括白细胞介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 检测方法为酶联免疫吸附法。

1.3.3 镇痛泵使用情况 记录所有患者镇痛泵按压次数、吗啡累积使用量。

1.4 不良反应观察

观察并记录患者腹部不适、呕吐、恶心、瘙痒等症状。

1.5 统计学方法

本研究应用 SPSS 22.0 软件, 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 在同组治疗前后应用配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组各时间点静息和活动 VAS 评分比较

治疗组术后 4、24、48、72 h 静息和活动 VAS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清炎症因子水平比较

术后 72 h, 两组血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平均明显下降 ($P < 0.05$), 且治疗组血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组镇痛泵使用情况比较

治疗组镇痛泵按压次数、吗啡累积使用量明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗组患者的不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

3 讨论

近年胸腔镜手术作为一种可处理各种重大疾病如肺癌、食管癌等重症已被临床逐渐认可^[6-7]。但该手术具有高风险、创伤大、切口大等特点, 会导致患者术后创伤严重而引起剧烈镇痛, 而术后采取

表 1 两组各时间点静息和活动 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on VAS scores at rest and activity between two groups at different time points ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	状态	VAS 评分				
			术前	术后 4 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
对照	50	静息	6.66 $\pm$ 0.56	5.31 $\pm$ 0.55*	4.58 $\pm$ 0.31*	3.24 $\pm$ 0.41*	2.58 $\pm$ 0.31
		活动	7.21 $\pm$ 0.48	6.22 $\pm$ 0.34*	5.34 $\pm$ 0.36*	4.24 $\pm$ 0.54*	3.23 $\pm$ 0.23*
治疗	50	静息	6.57 $\pm$ 0.45	4.64 $\pm$ 0.41*▲	3.12 $\pm$ 0.34▲	2.55 $\pm$ 0.25▲	1.69 $\pm$ 0.58▲
		活动	7.18 $\pm$ 0.45	5.33 $\pm$ 0.34*▲	4.12 $\pm$ 0.41*▲	3.55 $\pm$ 0.26*▲	2.69 $\pm$ 0.45*▲

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before operation; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same period

表 2 两组血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum levels of IL-6, CRP, and TNF- α between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·L ⁻¹)
对照	50	术前	63.67 $\pm$ 7.67	22.11 $\pm$ 2.56	79.93 $\pm$ 7.71
		术后 72 h	35.13 $\pm$ 4.43*	15.65 $\pm$ 1.52*	58.66 $\pm$ 5.97*
治疗	50	术前	64.28 $\pm$ 7.87	22.23 $\pm$ 2.52	79.22 $\pm$ 7.24
		术后 72 h	29.57 $\pm$ 3.76*▲	11.65 $\pm$ 1.08*▲	50.55 $\pm$ 5.41*▲

与同组术前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before operation; ▲ $P < 0.05$ vs control group in the same period

表 3 两组镇痛泵按压次数、吗啡累积使用量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on number of compressions with analgesic pump and cumulative use of morphine between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	镇痛泵按压次数/次	吗啡累积使用量/mg
对照	50	6.71 ± 1.12	1.25 ± 0.78
治疗	50	5.35 ± 1.55*	0.11 ± 0.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	腹部不适/例	呕吐/例	恶心/例	瘙痒/例	发生率/%
对照	50	3	4	4	3	28.00
治疗	50	1	1	1	1	8.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

一定镇痛措施对提高患者术后恢复和生活质量具有重要的临床意义^[8-9]。

现阶段临床主要通过常规麻醉管理和术后硬膜外泵入吗啡和其他镇痛药物如地佐辛、帕瑞昔布钠等进行术后镇痛,可暂时减轻患者术后疼痛,促进患者术后快速恢复;但可能术后硬膜外吗啡镇痛和目前相关药物镇痛并不能满足患者的镇痛要求,还有一定比例的患者在手术之后疼痛控制情况较差^[10-11]。研究显示,ERAS 是一种综合干预措施,可加速患者术后系统功能的恢复;其中多模式镇痛以硬膜外吗啡复合丁丙诺啡镇痛为主,具有很高的临床应用价值^[12]。本研究通过对术后患者给予常规硬膜外吗啡联合帕瑞昔布钠镇痛、硬膜外吗啡联合丁丙诺啡镇痛,结果发现两组术后各时间节点静息和活动时 VAS 得分明显低于术前,治疗组术后各时间节点静息和活动时 VAS 得分低于对照组,表明两组镇痛方法均具有良好的镇痛效果,且治疗组的效果更佳,与 Ayushma 等^[15]研究结果基本一致。ERAS 是融合多学科知识的产物,能够在整个围手术期针对患者的情况制定相应措施以提高镇痛效果,故 ERAS 下硬膜外吗啡联合丁丙诺啡镇痛效果更好。

IL-6 介导参与机体炎症反应;CRP 是一种急性蛋白,能够有效反映炎症、创伤时某些血清蛋白浓度的变化;TNF- α 作为促炎细胞因子能够参与正常炎症反应和免疫反应,因此 IL-6、CRP、TNF- α 水平可反映机体炎症^[13-14]。本研究发现两组术后 72 h 的 IL-6、CRP、TNF- α 低于术前,治疗组术后 72 h 的 IL-6、CRP、TNF- α 低于对照组,表明两组镇痛

方法均可有效改善患者术后的炎症反应,但治疗组的效果更佳。丁丙诺啡具有混合激动剂作用,具有高脂溶性,对类脂蛋白受体具有亲和力,并具有延长的持续时间作用,使其成为鞘内注射和外周神经部位给药等多途径首选药物,并能多途径抑制炎症,多重抑制下可起到更好抑炎效果^[15]。此外,治疗组镇痛泵按压次数、吗啡累积使用量低于对照组,这可能是治疗组的镇痛和抑制炎症效果更佳,可有效降低按压次数、吗啡累积使用量。

在不良反应发生率方面,治疗组明显低于对照组,提示 ERAS 下硬膜外吗啡联合丁丙诺啡镇痛具有良好的安全性。这可能是丁丙诺啡对胃肠道蠕动抑制和呼吸抑制均较轻,故其不良反应较低。

因此 ERAS 下硬膜外盐酸吗啡注射液复合盐酸丁丙诺啡注射液对胸腔镜手术后具有良好的镇痛作用,能够改善炎症反应,降低镇痛泵按压次数和吗啡累积使用量,且具有良好的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ghaly G, Kamel M, Nasar A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is a safe and effective alternative to thoracotomy for anatomical segmentectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer [J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(2): 465-472.
- [2] 李益萍, 邱江锋, 曹晖, 等. 加速康复外科在腹腔镜胃癌根治术围手术期中的应用 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(3): 528-530.
- [3] 申乐, 黄宇光. 规范化术后多模式镇痛治疗对加速腹

- 盆部手术后康复的意义 [J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38(4): 458-463.
- [4] 赵志海, 钱大东, 古森, 等. 全身麻醉复合胸椎旁阻滞在胸腔镜肺叶切除术中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(1): 94-97.
- [5] Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, *et al.* Itch assessment with visual analogue scale and numerical rating scale: Determination of minimal clinically important difference in chronic itch [J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(7): 978-980.
- [6] 李伟, 董彦海, 马伯元, 等. 右美托咪定复合喷他佐辛对老年患者胸腔镜术后镇痛的评估 [J]. 山西医药杂志, 2016, 45(24): 2880-2883.
- [7] Bendixen M, Jørgensen O D, Kronborg C, *et al.* Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: A randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 836-844.
- [8] 苗良生, 钟永慧. 全麻复合硬膜外阻滞对胸腔镜肺癌根治术后患者镇痛效果的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(10): 1679-1682.
- [9] Shrinivas T R, Ali L, Jamagond S. Comparative evaluation of intrathecal bupivacaine 0.5% with intrathecal bupivacaine 0.5% and 60- μ g buprenorphine for postoperative analgesia in elective cesarean section patients [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2022, 14(Suppl 1): S167-S168.
- [10] 张静静, 张宏业, 程锐铤, 等. 帕瑞昔布钠复合吗啡多模式镇痛对老年患者术后谵妄的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(1): 60-63.
- [11] 周嘉晖, 王刚, 刘江, 等. 加速康复外科指导下的多模式镇痛对开腹结肠癌患者术后恢复的影响 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2019, 57(9): 38-42.
- [12] 付晓玲, 刘俐. 帕瑞昔布钠用于结直肠癌根治术多模式镇痛对患者疼痛和免疫抑制的影响 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(1): 13-16.
- [13] 张帅帅, 王晓萌, 徐伟民, 等. ESP 阻滞复合全身麻醉对老年患者胸腔镜肺叶切除术后镇痛、睡眠质量及炎症反应的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(7): 1588-1591.
- [14] 鲁清, 程元骏, 周孟虎. 前锯肌平面阻滞和胸椎旁神经阻滞在胸腔镜手术中的麻醉效果及对疼痛因子的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(3): 87-92.
- [15] Jejani A S, Chaudhari A, Singam A. Study of intrathecal buprenorphine for postoperative analgesia after cesarean section [J]. *Res J Pharm Technol*, 2019, 12(12): 6062-6066.

[责任编辑 解学星]