

## 羟考酮对罗哌卡因硬膜外分娩镇痛的影响

张莹<sup>1,2</sup> 葛圣金<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup> 复旦大学附属中山医院麻醉科 上海 200032; <sup>2</sup> 中国福利会国际和平妇幼保健院麻醉科 上海 200030)

**【摘要】 目的** 探讨羟考酮复合罗哌卡因用于硬膜外分娩镇痛的安全性和有效性。**方法** 选择2017年2月至2018年1月国际和平妇幼保健院的112例初产妇,年龄21~35岁。随机分为2组:观察组(A组,  $n=57$ )采用0.1%罗哌卡因复合羟考酮硬膜外分娩镇痛;对照组(B组,  $n=55$ )采用0.1%罗哌卡因硬膜外分娩镇痛。观察两组起效时间、作用持续时间、镇痛效果、产程时间、分娩结局及血流动力学指标,记录母婴不良反应,评估新生儿Apgar评分,进行脐动脉血气分析。**结果** A组镇痛起效时间快于B组,镇痛作用维持时间长于B组。两组产妇在镇痛后疼痛视觉模拟评分(visual analogue score, VAS)低于镇痛前( $P<0.05$ );A组镇痛后2 h至宫口开全的镇痛效果明显优于B组,两组VAS评分差异有统计学意义( $P<0.05$ )。比较两组产妇产程时间、分娩结局、Bromage评分、新生儿Apgar评分及脐动脉血气分析,差异均无统计学意义。两组产妇均无严重不良反应。**结论** 羟考酮能加快硬膜外镇痛起效时间,显著延长镇痛时间,增强硬膜外镇痛效果,且不影响产程,也不增加母婴并发症。

**【关键词】** 羟考酮; 罗哌卡因; 硬膜外; 分娩镇痛

**【中图分类号】** R614.4 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.02.016

## Effects of oxycodone on ropivacaine for epidural labor analgesia

ZHANG Ying<sup>1,2</sup>, GE Sheng-jin<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup> Department of Anesthesiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; <sup>2</sup> Department of Anesthesiology, International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai 200030, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of oxycodone on epidural ropivacaine analgesia during labor. **Methods** From Feb., 2017 to Jan., 2018 in International Peace Maternity and Child Health Hospital, 112 pregnancy nulliparous parturients were assigned randomly to two groups. The experiment group (group A,  $n=57$ ) received 0.1% ropivacaine with 2 mg oxycodone, and the control group (group B,  $n=55$ ) received 0.1% ropivacaine alone for labor analgesia. We observed the onset time of analgesia, duration of analgesia, labor duration, analgesia efficacy and hemodynamics index, and recorded Apgar scores and adverse reactions. The neonatal umbilical artery blood gas was analyzed. **Results** The onset time of analgesia was shorter in group A than that in group B. The duration of analgesia was longer in group A than that in group B. Visual analogue score (VAS) was lower in group A than that in group B from 2 h after analgesia to the full dilation of cervix, and the difference of VAS between the two groups had statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no significant differences in labor duration, Bromage scores, labor mode, blood pressure, blood gas analysis of neonatal umbilical artery and Apgar score between the two groups. No parturients had serious adverse effects in both groups. **Conclusions** Oxycodone with ropivacaine could accelerate the onset time of analgesia, prolong duration of analgesia and increase analgesic effect, but did not affect labor duration or increase adverse reaction during labor.

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: shengjinge@163.com

【Key words】 oxycodone; ropivacaine; epidural; labor analgesia

分娩疼痛剧烈,持续时间长,临床上产妇因不堪忍受分娩疼痛而中转开腹的案例时有发生。疼痛使产妇的交感神经兴奋,随着儿茶酚胺、皮质醇、内啡肽大量释放,产妇心率和血压发生变化。子宫收缩抑制、子宫血管收缩、过度换气、体内酸碱平衡改变等均会对产程和胎儿产生影响。

羟考酮是半合成阿片类生物碱蒂巴因的衍生物,结构与吗啡类似,比吗啡起效快且并发症少<sup>[1]</sup>。动物研究和人体疼痛模型显示,羟考酮治疗内脏性疼痛比吗啡效果好,且不会导致组胺释放,不会抑制副交感神经,无心动过缓,无呼吸抑制及胃肠道蠕动抑制<sup>[2-3]</sup>。这是因为羟考酮同时激动 $\mu$ 和 $\kappa$ 受体的双受体激发作用而发挥镇痛作用,特别是 $\kappa$ 受体对内脏痛有很好的抑制作用<sup>[4]</sup>。第一产程分娩痛主要由于子宫收缩引起内脏疼痛,羟考酮对于内脏疼痛的镇痛效果优于其他阿片类药物,更适合分娩镇痛。

羟考酮用于硬膜外镇痛<sup>[1,5]</sup>、选择性剖宫产手术后镇痛<sup>[7]</sup>和分娩镇痛<sup>[8]</sup>已有报道。阿片类药物作用的主要部位在中枢神经系统<sup>[6]</sup>,硬膜外注射羟考酮后,在蛛网膜下腔脑脊液内可测出羟考酮<sup>[7]</sup>。本研究拟探讨罗哌卡因复合羟考酮用于分娩镇痛对产妇及新生儿的影响,以及罗哌卡因复合羟考酮与单纯罗哌卡因用于分娩镇痛起效时间和效果的差异。

## 资料和方法

**病例资料** 本研究经中国福利会国际和平妇幼保健院伦理委员会批准,批件号:国科伦委(GKLW)2017-131,所有入组产妇均签署知情同意书。选择2017年2月至2018年1月我院112例年龄21~35岁的初产妇。纳入标准:孕周 $\geq 37$ 周,单胎,初步评估可以阴道分娩;排除标准:严重呼吸循环系统疾病,宫口 $> 5$  cm及硬膜外镇痛禁忌征。按照随机数字表法分为2组:A组(57例)采用羟考酮复合罗哌卡因硬膜外分娩镇痛,B组(55例)采用罗哌卡因行硬膜外分娩镇痛。

**镇痛方法** 产妇进入分娩室后常规监测生命体

征,用胎心监护仪(英国 Oxford 公司)连续监测胎心,开放静脉通道。出现规律性宫缩,宫口达到约1.5 cm时,于左侧位经L2~L3间隙行硬膜外穿刺置管,回抽无脑脊液和血液后,观察组(A组)给予2 mg羟考酮(英国 Hamol 公司,批号:AY923,规格:10 mg/mL)+0.1%罗哌卡因(北京阿斯利康公司,批号:20160516,规格:75 mg/10 mL)共15 mL作为首剂量行硬膜外分娩镇痛,对照组(B组)给予0.1%罗哌卡因15 mL作为首剂量行硬膜外分娩镇痛,连接电子镇痛泵(江苏爱朋医疗器械公司)。A组参数设置如下:维持量8 mL/h,患者自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)8 mL/次,锁定30 min,镇痛泵药物为0.2 mg/mL羟考酮+0.1%罗哌卡因;B组参数设置如下:维持量8 mL/h,PCA 8 mL/次,锁定30 min,镇痛泵药物为0.1%罗哌卡因100 mL。第1次疼痛视觉模拟评分(visual analogue score, VAS)<sup>[1]</sup>(0为无痛,10为剧烈疼痛)大于3时,开启镇痛泵,宫口开全时停止给药,缝合会阴时继续给药直至出产房。两组产程管理按照产科常规处理。

**观察指标** 观察最高感觉阻滞水平、起效时间、作用维持时间、镇痛效果、第一产程时间、第二产程时间、分娩结局及新生儿 Apgar 评分。最高感觉阻滞平面采用酒精棉球每隔2 min测量1次,冷感觉消失定义为感觉阻滞平面;起效时间定义为硬膜外给药至VAS $< 3$ 时的间隔时间;维持时间定义为从硬膜外给药至第一次感觉VAS $> 3$ 时的间隔时间。采用VAS评估两组产妇镇痛前后的疼痛程度,硬膜外给药后VAS $> 3$ 视为分娩镇痛无效,予以排除。采用Bromage评分评价运动神经阻滞情况:0分为正常无阻滞;1分为不能抬高下肢,但能运动膝关节和踝关节;2分为不能运动膝关节,但能活动踝关节;3分为不能活动踝关节。记录镇痛前(T0)、镇痛后30 min(T1)、镇痛后2 h(T2)、镇痛后4 h(T3)及宫口开全(T4)时的VAS和血流动力学参数(收缩压、舒张压和心率)。采用丹麦ABL8000血气分析仪测量脐动脉血气,记录母婴并发症,低血压定义为收缩压低于90 mmHg或下降大于20%基础值(1 mmHg=0.133 kPa,下同),尿

潴留定义为超声下膀胱残留尿量>50 mL。

**统计学处理** 采用 SPSS 19.0 软件,符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验或方差分析;不符合正态分布的计量资料用四分距表示,采用  $U$  检验。分类变量及计数资料采用  $\chi^2$  检验比较,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**两组产妇一般情况比较** 两组产妇均完成研究,无脱落病例。两组产妇一般情况及最高感觉阻滞平面具有可比性(表 1)。

表 1 两组产妇一般资料比较  
Tab 1 Comparison of the general characteristics between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	Age (y)	Weight (kg)	Height (cm)	Gestational week	Highest level of block (T10/T8/T6)
A (n=57)	27.3±2.6	73.2±5.6	160.6±3.5	39.8±1.8	0/32/28
B (n=55)	28.1±3.1	71.4±4.5	159.5±2.8	39.2±1.7	0/37/23
$t/\chi^2$	1.532	1.940	1.901	1.877	0.852
P	0.131	0.057	0.062	0.065	0.356

**镇痛效果比较** 两组产妇硬膜外镇痛后 VAS 与镇痛前相比,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组间镇痛后 30 min 至镇痛后 2 h 的 VAS 比较,差异无统计学意义,镇痛后 2 h 两组间 VAS 差异有

统计学意义( $P<0.05$ )。观察组镇痛起效时间快于对照组,且镇痛维持时间明显长于对照组(表 2)。

**产程及 Apgar 评分比较** 两组产妇第一产程时间及 Apgar 评分比较,差异无统计学意义(表 3)。

表 2 两组产妇不同时间 VAS 评分比较  
Tab 2 Comparison of VAS score at different time points between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	T0	T1	T2	T3	T4	Onset time of analgesia (min)	Duration of analgesia (h)
A (n=57)	7.1±1.86	2.3±0.71 <sup>(1)</sup>	3.4±1.05 <sup>(1)(2)</sup>	4.7±1.13 <sup>(1)(2)</sup>	5.2±1.33 <sup>(1)(2)</sup>	12.6±2.8 <sup>(1)</sup>	5.9±1.2*
B (n=55)	6.9±1.65	2.5±0.74 <sup>(1)</sup>	3.9±1.21 <sup>(1)</sup>	5.2±1.32 <sup>(1)</sup>	6.1±1.46 <sup>(1)</sup>	14.9±3.6	1.2±0.3
$t$	1.605	1.511	2.417	2.229	3.530	3.906	27.59
P	0.113	0.136	0.018	0.029	0.001	<0.001	<0.001

vs. T0, <sup>(1)</sup> $P<0.05$ ; vs. group B, <sup>(2)</sup> $P<0.05$ . T0: Before analgesia; T1: 30 min after analgesia; T2: 2 h after analgesia; T3: 4 h after analgesia; T4: 10 cm of cervical dilation.

表 3 两组产妇产程及新生儿 Apgar 评分比较  
Tab 3 Comparison of duration of labor and neonatal Apgar score between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	The first stage of labor (min)	The second stage of labor (min)	The third stage of labor (min)	Apgar score	
				1 min	5 min
A (n=57)	386.6±54.6	39.2±5.6	12.5±3.7	9.0±0.6	9.7±0.6
B (n=55)	372.8±51.5	37.3±4.7	11.6±2.5	9.1±0.5	9.8±0.7
$t$	1.424	1.86	1.451	0.995	0.840
P	0.159	0.067	0.152	0.323	0.404

**血流动力学指标比较** 两组组内镇痛后 30 min 与镇痛前的收缩压和舒张压比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组组间收缩压、舒张压及心率比较差异无统计学意义(表 4)。

**新生儿脐动脉血气分析比较** 两组新生儿脐动脉血气比较,差异无统计学意义(表 5)。

**分娩结局比较** A 组经阴道自然分娩 57 例(95%),中途转剖宫产 3 例(5%,胎儿窘迫 2 例,产

程延长 1 例);B 组经阴道分娩 55 例(91.7%),中途转剖宫产 5 例(8.3%,胎儿窘迫 3 例,产程延长 2 例),两组分娩方式差异无统计学意义( $\chi^2=0.143$ )。

**不良反应比较** A 组中 3 例皮肤瘙痒,1 例恶心呕吐,5 例尿潴留;B 组中 1 例恶心呕吐,2 例尿潴留;两组均无低血压,亦无运动神经阻。虽然 A 组皮肤瘙痒和尿潴留发生率高于 B 组,但两组比较差异无统计学意义。

表 4 两组产妇血流动力学比较

Tab 4 Comparison of hemodynamics between the two groups

Index	T0	T1	T2	T3	T4
SBP (mmHg)					
Group A	122.1 ± 7.6	107.5 ± 6.7 <sup>(1)</sup>	108.8 ± 7.1 <sup>(1)</sup>	118.0 ± 8.7	121.0 ± 7.8
Group B	123.3 ± 7.5	109.1 ± 8.3 <sup>(1)</sup>	112.4 ± 8.3 <sup>(1)</sup>	122.5 ± 9.6	124.5 ± 9.2
<i>t</i>	0.870	1.179	1.853	1.808	1.547
<i>P</i>	0.387	0.243	0.069	0.076	0.127
DBP (mmHg)					
Group A	81.2 ± 8.1	76.4 ± 6.6 <sup>(1)</sup>	78.2 ± 5.2	82.1 ± 6.4	83.4 ± 5.8
Group B	79.6 ± 7.8	75.1 ± 7.2 <sup>(1)</sup>	83.3 ± 6.9	84.7 ± 7.2	85.2 ± 7.4
<i>t</i>	1.102	1.031	1.857	1.812	1.482
<i>P</i>	0.274	0.306	0.068	0.075	0.143
HR (beat/min)					
Group A	93.4 ± 7.6	89.5 ± 6.5	92.4 ± 7.5	93.9 ± 8.2	94.7 ± 6.8
Group B	92.6 ± 8.9	88.4 ± 7.2	95.2 ± 8.1	96.3 ± 9.4	95.5 ± 7.6
<i>t</i>	0.350	0.878	1.864	1.552	1.607
<i>P</i>	0.724	0.383	0.067	0.126	0.113

<sup>(1)</sup> vs. hemodynamics before analgesia, *P* < 0.05. T0: Before analgesia; T1: 30 min after analgesia; T2: 2 h after analgesia; T3: 4 h after analgesia; T4: 10 cm of cervical dilation. SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; HR: Heart rate.

表 5 两组新生儿脐动脉血气分析比较

Tab 5 Comparison of umbilical arterial blood gas between the two neonatal groups

Group	pH	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	SaO <sub>2</sub> (%)
A ( <i>n</i> = 57)	7.22 ± 0.06	28.9 ± 5.1	43.6 ± 3.8	21.52 ± 2.76	54.8 ± 3.4
B ( <i>n</i> = 55)	7.23 ± 0.07	30.6 ± 4.2	42.8 ± 3.4	20.46 ± 1.98	53.9 ± 2.8
<i>t</i>	0.841	1.893	1.215	1.971	1.582
<i>P</i>	0.403	0.063	0.229	0.054	0.119

讨 论

羟考酮可用于治疗中重度急性疼痛,如癌性疼痛、神经性疼痛、慢性重度非癌性疼痛等,疗效确切,临床应用广泛<sup>[9]</sup>。硬膜外镇痛因效果好且不良反应少而被普遍应用于分娩镇痛<sup>[10-12]</sup>。硬膜外分娩镇痛通常使用低浓度局麻药联合芬太尼或舒芬太尼,鲜有单独使用罗哌卡因。考虑到芬太尼对本研究的影响,所以对照组采用单纯罗哌卡因行硬膜外分娩镇痛。本研究中采用羟考酮复合罗哌卡因用于硬膜外分娩镇痛,发现羟考酮能加快硬膜外镇痛起效时间,显著延长镇痛时间,增强硬膜外分娩镇痛效果,且不影响产程,不增加母婴并发症。

羟考酮主要通过同时激动  $\mu$  和  $\kappa$  受体而发挥镇痛作用<sup>[5]</sup>,其有良好镇痛效果,不良反应较吗啡轻微,多为恶心呕吐、瘙痒等。本研究中,羟考酮用于硬膜外分娩镇痛时,两组新生儿 Apgar 评分差异无

统计学意义,羟考酮不会造成新生儿呼吸抑制等不良反应。

罗哌卡因是长效酰胺类局麻药,心脏毒性低于布比卡因<sup>[13]</sup>,临床上广泛用于硬膜外麻醉和镇痛。0.1%低浓度罗哌卡因硬膜外镇痛对血液动力学影响较小,两组无低血压发生(低于 90 mmHg 或基础血压 20%)。罗哌卡因硬膜外镇痛可以减少阻滞交感神经的传入,使产妇的疼痛减轻<sup>[14-16]</sup>。另一方面,良好的镇痛镇静可以使盆底和阴道肌肉松弛,有利于胎头下降,加快产程<sup>[17-18]</sup>。本研究中两组第一产程时间差异无统计学意义,因此认为羟考酮不影响产妇第一产程。

本研究中,A 组硬膜外镇痛后 4 h 至宫口开全时产妇 VAS 评分均低于对照组,两组比较差异有统计学意义,这一结果证明羟考酮能增强硬膜外镇痛的效果。本研究中羟考酮硬膜外镇痛 4 h 后产妇 VAS 为 4~5 分,此时产妇宫口一般为 5 cm 以上。产妇 VAS 评分普遍较高一方面可能与产妇主观评

价有关,另一方面说明产妇镇痛不足。后续实验中可以尝试增加药物浓度,以降低产妇分娩镇痛后期的VAS评分,给予产妇更舒适的生产条件。

羟考酮复合罗哌卡因硬膜外镇痛效果明显优于单用罗哌卡因镇痛,不仅加快罗哌卡因镇痛起效时间并延长镇痛作用时间,而且对产程、分娩结局及对新生儿Apgar评分均无影响。羟考酮不增加剖宫产率,对分娩结局无影响,不增加产妇恶心呕吐、皮肤瘙痒及尿潴留等并发症的发生率。本研究中新儿Apgar评分和血气分析说明羟考酮复合罗哌卡因用于分娩镇痛对胎儿是安全的,因此羟考酮复合罗哌卡因硬膜外镇痛是安全可行的。

综上所述,羟考酮能加快硬膜外镇痛起效时间,显著延长镇痛时间,增强硬膜外镇痛效果,不影响产程,不增加母婴并发症,羟考酮复合罗哌卡因是一种安全可行的分娩镇痛方式。

## 参 考 文 献

- [1] HONG RA, GIBBONS KM, LI GY, *et al.* A retrospective comparison of intrathecal morphine and epidural hydromorphone for analgesia following posterior spinal fusion in adolescents with idiopathic scoliosis [J]. *Paediatr Anaesth*, 2017, 27(1): 91-97.
- [2] STAAHL C, CHRISTRUP LL, ANDERSEN SD, *et al.* A comparative study of oxycodone and morphine in a multimodal, tissue-differentiated experimental pain model [J]. *Pain*, 2006, 123(1): 28-36.
- [3] SULTAN P, HALPERN SH, PUSHANATHAN E, *et al.* The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: a meta-analysis [J]. *Anesth Analg*, 2016, 123(1): 154-164.
- [4] DING Z, WANG K, WANG B, *et al.* Efficacy and tolerability of oxycodone versus fentanyl for intravenous patient-controlled analgesia after gastrointestinal laparotomy: a prospective, randomized, double-blind study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(39): e4943.
- [5] YANAGIDATE F, DOHI S. Epidural oxycodone or morphine following gynaecological surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2004, 93(3): 362-368.
- [6] OLKKOLA KT, KONTINEN VK, SAARI TI, *et al.* Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(4): 206-214.
- [7] PIIRAINEN P, KOKKI H, HAUTAJÄRVI H, *et al.* The analgesic efficacy and pharmacokinetics of epidural oxycodone after gynaecological laparotomy: a randomized, double-blind, double-dummy comparison with intravenous administration [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(9): 2088-2096.
- [8] 李勇晓, 孟凡民. 瑞芬太尼和盐酸羟考酮用于静脉分娩镇痛的临床研究[J]. *中国实用医刊*, 2016, 43(24): 65-68.
- [9] OLCZAK B, KOWALSKI G, LEPPERT W, *et al.* Analgesic efficacy and safety of epidural oxycodone in patients undergoing total hip arthroplasty: a pilot study [J]. *J Pain Res*, 2017, 10(10): 2303-2309.
- [10] 李铁建. 不同浓度罗哌卡因复合芬太尼用于分娩镇痛的临床效果研究[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(16): 3818-3820.
- [11] 周淑珍, 林增茂, 孙丙亮, 等. 个体化镇痛时机对硬膜外分娩镇痛效果的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(4): 317-321.
- [12] 王永琴, 魏兴武, 逯金祥, 等. 连续硬膜外阻滞分娩镇痛联合产程管理对母婴的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(5): 373-377.
- [13] 卢园园, 黄璜, 毛卫亮, 等. 氢吗啡酮复合罗哌卡因用于分娩镇痛的量效研究[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(42): 3297-3300.
- [14] 白云波, 徐铭军, 车向明, 等. 闭环反馈自动给药分娩镇痛泵用于分娩镇痛的临床研究[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 39(4): 333-337.
- [15] 杨絮, 杨泳, 吕国义. 硬膜外分娩镇痛对经阴道分娩母婴影响的临床研究[J]. *临床医学*, 2015, 35(4): 9-12.
- [16] 郑明芳. 低浓度罗哌卡因联合舒芬太尼椎管内阻滞用于分娩镇痛的效果分析[J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(13): 109-111.
- [17] 杨世辉, 孙艺娟, 陈祥楠, 等. 不同产程硬膜外分娩镇痛对分娩镇痛的影响[J]. *广东医学*, 2014, 35(4): 1022-1024.
- [18] 鲁恒, 黄绍强, 胡建英, 等. 低浓度与超低浓度罗哌卡因间断硬膜外给药用于分娩镇痛的效果及对产科结局的影响[J]. *复旦学报(医学版)*, 2017, 44(4): 498-502.

(收稿日期: 2018-07-23; 编辑: 段佳)