

纳布啡对腹腔镜宫颈癌根治术后的镇痛效果

陈佳伟 张 乐 黄绍强 焦 静[△]

(复旦大学附属妇产科医院麻醉科 上海 200011)

【摘要】 目的 观察围术期使用纳布啡对腹腔镜宫颈癌根治术患者术后镇痛的效果。**方法** 选择2017年9月至2018年2月于复旦大学附属妇产科医院全身麻醉下拟行腹腔镜宫颈癌根治手术的ASA I~II级患者60例,采用随机数字表法随机分成纳布啡组(N组, $n=29$)和舒芬太尼组(S组, $n=27$),围术期分别使用纳布啡、舒芬太尼进行疼痛管理。观察术后2、6、12、24、48 h运动及静止状态视觉模糊评分(visual analogue score, VAS);术后48 h内使用静脉自控镇痛(patient-controlled analgesia, PCA)的次数,恶心、呕吐次数和不良反应。**结果** 与S组相比,N组患者术后2、6、12 h静止及运动状态下VAS评分和24 h运动状态下VAS评分更低($P<0.05$)。其他各时间点VAS评分差异均无统计学意义。两组PCA次数、恶心、呕吐次数和其他不良反应差异均无统计学意义。**结论** 在行腹腔镜宫颈癌根治手术的患者中,与舒芬太尼相比,围术期使用纳布啡的术后疼痛评分更低,而不良反应无明显差异。

【关键词】 术后镇痛; 腹腔镜; 宫颈癌; 纳布啡; 舒芬太尼

【中图分类号】 R614.4+4 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.04.018

Effect of nalbuphine on postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic radical cervical cancer surgery

CHEN Jia-wei, ZHANG Le, HUANG Shao-qiang, JIAO Jing[△]

(Department of Anesthesiology, Obstetrics & Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China)

【Abstract】 Objective To observe the effect of nalbuphine on postoperative analgesia after laparoscopic radical cervical cancer surgery. **Methods** Sixty patients with ASA I – II underwent laparoscopic radical cervical cancer surgery in Obstetrics & Gynecology Hospital, Fudan University from Sep 2017 to Feb 2018 were randomly divided into group nalbuphine (N, $n=29$) and group sufentanil (S, $n=27$) by random number table. Nalbuphine and sufentanil were used for pain management during the perioperative period respectively. We measured visual analogue score (VAS) in motion and static state at postoperative 2, 6, 12, 24 and 48 h, the number of patient-controlled analgesia (PCA), the number of nausea, vomiting and adverse reactions. **Results** VAS scores in both static and motion state at postoperative 2, 6, 12 h as well as VAS scores in motion state at postoperative 24 h in group N were significantly lower than those in group S ($P<0.05$). The number of PCA, nausea, vomiting and other adverse reactions in the two groups were not significantly different. **Conclusion** Compared with sufentanil, nalbuphine was associated with lower postoperative pain score after laparoscopic radical surgery for cervical cancer without increasing adverse reactions.

【Key words】 postoperative analgesia; laparoscopy; cervical cancer; nalbuphine; sufentanil

[△]Corresponding author E-mail: jjjiaojing@126.com

网络首发时间: 2021-07-06 15:53:29 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210706.1351.030.html>

腹腔镜宫颈癌根治术为妇科特大手术,手术范围广,需要切除广泛全子宫、彻底清扫盆腔淋巴结、切除盆底大量组织^[1]。因手术创伤大,手术时间长,术后疼痛剧烈,患者术后镇痛是一大挑战。纳布啡是一种人工合成的阿片受体激动拮抗剂,主要作用在第一级感觉神经元的突触传递激动至 κ 阿片受体而产生镇痛作用,也有报道纳布啡可作用在外周神经系统的腹主神经丛里的 κ -阿片受体而产生镇痛作用^[2]。纳布啡激动 κ 阿片受体同时可部分拮抗 μ 阿片受体。纳布啡单独或与 μ 受体激动剂联合使用可为患者提供有效术后镇痛,达到满意的疗效^[3-7]。目前尚缺乏有关围术期使用纳布啡进行全程镇痛管理的研究。本研究拟评价腹腔镜宫颈癌根治手术围术期全程使用纳布啡对患者术后镇痛的效果,为腹腔镜手术患者围术期疼痛治疗提供新的策略。

资料和方法

一般资料 本研究获得复旦大学附属妇产科医院伦理委员会批准(批件号:2017-22),并与所有患者签署临床研究知情同意书。选择2017年9月至2018年2月于我院全身麻醉下行腹腔镜宫颈癌根治手术患者60例,纳入标准:美国麻醉医师协会(American society of Anesthesiologist, ASA)分级I~II级,年龄18~70岁。排除标准:阿片类药物过敏者,术前肝功能异常,术前肾功能异常,既往有异常手术麻醉史者,食道返流症患者,术前24 h使用镇静药、镇吐药者,休克患者,慢性阻塞性肺疾病患者,慢性疼痛患者,不能理解视觉模糊评分(visual analogue scale, VAS)者,不会使用静脉自控镇痛(patient-controlled analgesia, PCA)者,拒绝参与者。剔除标准:术中中转开腹手术患者、术后出现非正常疼痛(如出血、感染)、术后镇痛泵故障者。采用随机数字表法将入组患者分为纳布啡组(N组)和舒芬太尼组(S组)。

样本量估算 根据预实验, S组术后6 h静息VAS评分为 3.30 ± 1.26 , 预计N组相较于S组, 术后6 h静息VAS评分减少30%。假设 $\alpha=0.05, \beta=0.2$, 根据公式 $n_B = \left(1 + \frac{1}{\kappa}\right) \left(\sigma \frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$, 每组需要26名患者, 为预防退出和数据丢失, 每组计划多纳入

15%患者, 即每组纳入30名患者, 共60名患者。

盲法 由知晓分组的医师进行术中麻醉镇痛药及术后镇痛泵的配制, 并不参与麻醉的实施和术后随访。N组为8.4 mmol/L纳布啡10 mL, S组为7.8 μ mol/L舒芬太尼10 mL, 配置好的药物注射器标记为“镇痛药物”。术后镇痛泵: N组使用纳布啡2 mg/kg+雷莫司琼0.3 mg+生理盐水共100 mL, 持续输注速度2 mL/h, 冲击剂量2 mL, 锁定时间10 min; S组使用舒芬太尼2 μ g/kg+雷莫司琼0.3 mg+生理盐水共100 mL, 持续输注速度2 mL/h, 冲击剂量2 mL, 锁定时间10 min。由对分组不知情的麻醉医师实施麻醉和术后随访。

麻醉方法 患者入室后常规监测血压、血氧饱和度和心电图。麻醉诱导使用“镇痛药物”0.1 mL/kg、丙泊酚静脉血浆浓度靶控(target controlled infusion, TCI)6 μ g/mL及罗库溴铵(浙江仙琚制药股份有限公司)0.8 mg/kg。术中用丙泊酚TCI 3 μ g/mL与瑞芬太尼0.15~0.25 μ g \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹维持, 按时追加罗库溴铵维持肌松。手术结束前1 h停止追加肌松药, 手术结束前10 min停用丙泊酚, 完成皮肤缝合后停用瑞芬太尼, 同时接术后镇痛泵。拔除气管导管后, 送入复苏室观察1 h, 返回病房。

观察指标 由对分组不知情的医师在术后2、6、12、24、48 h随访并记录运动及静息状态VAS评分; 术后48 h内自控PCA的次数、恶心、呕吐次数。

术后恶心呕吐的处理办法 鉴于术后24 h后疼痛显著下降, 在术后24 h将镇痛泵背景持续输注剂量调低至1 mL/h, 冲击剂量不变, 锁定时间不变。如术后出现严重恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV), 给予昂丹司琼4 mg静注, 并记录。如PONV仍无改善, 则停止使用镇痛泵, 退出研究, 并记录。

评分方法 采用VAS评价镇痛效果: 完全无痛为0分, 疼痛为4~7分, 重度疼痛为8~10分。

统计学分析 使用SPSS 19.0统计软件。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 组内比较采用独立 t 检验; 非正态分布的计量资料以中位数(M)和第25、75百分位数(P_{25}, P_{75})表示, 组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般情况 符合纳入标准的患者共64例,其中2例患者拒绝参加,2例患者被排除(1例因既往有食道返流症,1例因语言问题不能理解VAS评分)。共纳入60例患者,随机分组。研究期间,S组中1例患者因术后感染出现急腹症而退出研究,1例患者

因PONV要求停用镇痛泵而退出研究,1例患者在术后随访中要求退出研究;N组中,1例患者因术后镇痛泵故障而退出研究。共56例患者完成研究,其中S组27例,N组29例(图1)。比较两组患者的年龄、身高、体重、手术时间、宫颈癌的国际妇产科协会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期等一般情况,差异无统计学意义(表1)。

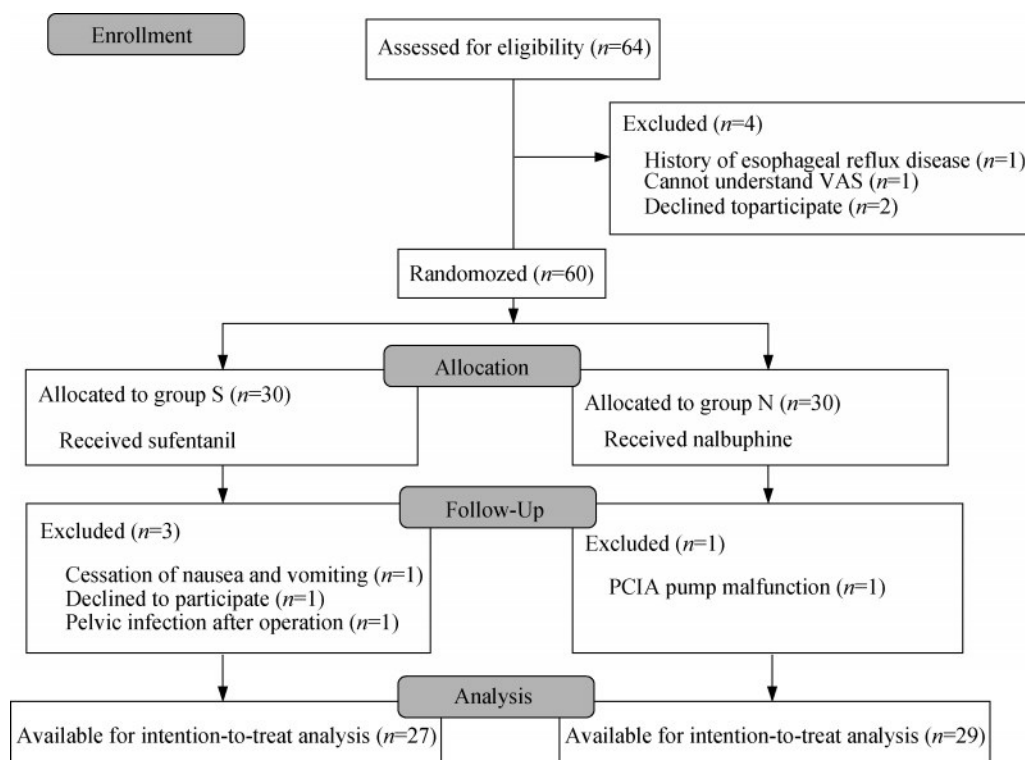


图1 研究流程图

Fig 1 Flow diagram of the study

表1 两组一般临床资料

Tab 1 Baseline characteristics of the two groups

$[\bar{x} \pm s \text{ or } n(\%)]$

Items	Group N (n=29)	Group S (n=27)
Age (y)	44.7 ± 10.1	45.0 ± 8.9
Weight (kg)	58.5 ± 9.1	60.5 ± 11.3
Height (cm)	159.6 ± 4.4	159.9 ± 4.3
Operation time (min)	163.2 ± 41.2	176.6 ± 50.4
FIGO stage of tumor		
I a	11 (37.9)	8 (29.6)
I b	9 (31.0)	12 (44.4)
II a	9 (31.0)	7 (25.9)

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; N: Nalbuphine; S: Sufentanil.

两组术后VAS评分比较 术后2、6、12 h静息状态下及术后2、6、12、24 h运动状态下,N组VAS评分显著低于S组($P < 0.05$)。术后12、48 h静止状态下及术后48 h运动状态下,两组间VAS评分差异无统计学意义(表2、3)。

两组PCA次数、术后恶心、呕吐情况比较 S组术后PCA按压次数较N组多,但差异无统计学意义。两组患者术后恶心、呕吐次数差异均无统计学意义。S组中3例因PONV使用昂丹司琼,其中1例使用后症状无明显改善,术后6 h停用镇痛泵并退出研究;N组中3例患者因PONV使用昂丹司琼,但均未退出研究。两组不良反应主要为头晕,N组发生次数更多,但差异无统计学意义(表4)。

表2 两组术后各时间点静息VAS评分的比较

Tab 2 Comparison of postoperative VAS scores at the static state in the two groups

[$M(P_{25}, P_{75})$]

Group	Postoperative 2 h	Postoperative 6 h	Postoperative 12 h	Postoperative 24 h	Postoperative 48 h
Nalbuphine	2 (1, 3) ⁽¹⁾	1 (0.25, 3) ⁽¹⁾	1 (1, 2) ⁽¹⁾	1 (0.5, 2)	0 (0, 1)
Sufentanil	3 (2, 4)	3 (1.25, 3)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	2 (1, 3)
P value	0.041	0.031	0.014	0.051	0.139
Statistics value	Z=-1.97	Z=-2.14	Z=-2.52	Z=-1.94	Z=-1.45

表3 两组术后各时间点运动VAS评分的比较

Tab 3 Comparison of postoperative VAS scores at the motion state in the two groups

[$M(P_{25}, P_{75})$]

Group	Postoperative 2 h	Postoperative 6 h	Postoperative 12 h	Postoperative 24 h	Postoperative 48 h
Nalbuphine	4 (2, 5) ^a	3 (1, 5) ^a	3 (2, 4) ^a	3 (1.5, 4) ^a	1 (0, 2.5)
Sufentanil	5 (3.25, 7)	4.5 (3, 6.75)	4 (3, 5)	4 (3, 5)	2 (1, 3)
P value	0.047	0.014	0.018	0.012	0.178
Statistics value	Z=-1.96	Z=-2.52	Z=-2.49	Z=-2.54	Z=-1.34

表4 两组PCA次数和不良反应的比较

Tab 4 Comparison of the number of PCA and adverse reactions in the two groups

[$M(P_{25}, P_{75})$ or $n(\%)$]

Group	Number of PCA	Number of nausea	Number of vomiting	Dizziness
Nalbuphine	1 (0.5, 2)	1 (0, 4)	0 (0, 2)	10 (34.5)
Sufentanil	2 (1, 3)	1 (0, 4)	0 (0, 4)	5 (18.5)
P value	0.233	0.587	0.823	0.178
Statistics value	Z=-1.12	Z=-0.69	Z=-0.02	$\chi^2=1.82$

讨 论

腹腔镜手术的术后疼痛主要包括传统的切口痛、内脏痛和肩部牵涉痛^[8]。由于其为微创手术,切口痛并不明显,内脏痛和肩部牵涉痛为主要术后疼痛。由于宫颈癌根治术手术范围广,手术时间长,这两类疼痛更为明显。良好的术后镇痛不仅能减轻患者痛苦和不适,促进患者术后尽快下床,还能降低术后肺炎、血栓的风险,减少术后并发症^[4]。

纳布啡是一种 κ 受体激动型/ μ 受体部分拮抗型阿片受体镇痛药,主要激动 κ 受体产生脊髓强效镇痛作用,其镇痛效价与吗啡相当^[2]。对于腹腔镜手术所造成的内脏痛,传统的 μ 受体激动剂镇痛效果较差^[9],而纳布啡对 κ 受体的激动作用能更好地抑制内脏痛,这也和本研究的结果相符。本研究中N组患者术后2、6、12 h静息及运动状态下和24 h运动状态下VAS评分显著低于S组患者,这与周建敏等^[10]和曹爽等^[11]研究结果不同,但与Xi等^[12]和Gong等^[3]研究结果相同。可能是由于研究所纳入的手术方式及手术范围不同,后两者研究的手术创伤更大,疼痛更剧烈,术后VAS评分更高。也有研究显示,

纳布啡相较于舒芬太尼可降低术后肿瘤坏死因子 α 、IL-6等炎症因子,减轻患者炎症反应和氧化应激,从而更好地发挥镇痛作用^[3,12]。

阿片类药物与非甾体抗炎药联合使用是多模式镇痛中常见且较理想的配伍。纳布啡与氟比洛芬酯联合使用可产生协同作用,术后镇痛效果良好。刘越等^[5]研究结果提示,等效吗啡剂量下纳布啡联合氟比洛芬酯,相较于舒芬太尼联合氟比洛芬酯,术后所需的镇痛药物更少,不良反应发生率更低。尽管两者配伍效果良好,但联合使用不能排除氟比洛芬酯对术后镇痛的影响,故不能充分说明纳布啡在术后镇痛的确切作用。本研究为避免这种情况,术前诱导和术后镇痛分别仅使用纳布啡或舒芬太尼,术中使用瑞芬太尼维持镇痛,术中、术毕均未添加其他种类镇痛药物,故排除了其他镇痛药物对术后镇痛的影响,较为全面地反映了纳布啡在腹腔镜宫颈癌根治手术围手术期的镇痛效果。

PONV是术后镇痛相关的常见不良反应。女性、非吸烟患者、PONV病史、围术期使用阿片类药物是PONV的四大高危因素^[13]。妇科腹腔镜手术患者是PONV的高危人群,本研究纳入的患者多拥有这4个高危因素中的3个。为了减轻PONV和其

他不良反应,在术后24 h下调镇痛泵的背景剂量,但仍有部分患者出现恶心、呕吐,每组各有3例患者需要术后采取止吐的补救治疗,其中S组中1例患者因补救效果不佳而退出研究。但两组之间恶心、呕吐次数差异无统计学意义。本研究结果与国内部分研究结果^[10-11]不同,可能是因为本研究纳入的患者手术及麻醉时间更长,恶心、呕吐发生率较高。本研究中患者其他主要不良反应为头晕,N组中34.5%的患者出现头晕,较S组更多,但差异无统计学意义。N组患者的头晕可能是纳布啡过度镇静的一种表现。有研究显示,术后镇痛使用纳布啡的患者Ramsay镇静评分高于使用舒芬太尼的患者^[10]。

本研究有一定的局限性:(1)未设置空白对照组。尽管腹腔镜手术疼痛程度相对较低,但宫颈癌根治术手术范围大、时间长,术后疼痛仍然是不可忽视的因素。(2)仅纳入一种手术方式,其他手术中纳布啡围术期镇痛的术后镇痛效果需要进一步研究确认。

本研究结果提示,在行腹腔镜宫颈癌根治术患者中,与舒芬太尼相比,围术期使用纳布啡术后疼痛评分更低,而不良反应无明显差异。

作者贡献声明 陈佳伟 研究设计,数据采集,统计分析,论文撰写和修订。张乐 数据采集,论文撰写。黄绍强 论文构思和修订。焦静 研究设计,论文构思和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] KIM JH, KIM K, PARK SJ, *et al.* Comparative effectiveness of abdominal versus laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer in the postdissemination Era[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(2): 788-796.
- [2] SCHMIDT WK, TAM SW, SHOTZBERGER GS, *et al.* Nalbuphine[J]. *Drug Alcohol Dependence*, 1985, 14(3-4): 339-362.
- [3] GONG Y, ZHANG Y, TAO SJ. Nalbuphine for analgesia after fracture surgery and its effect on circulating inflammatory factors [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 859-863.
- [4] KRENN H, OCZENSKI W, JELLINEK H, *et al.* Nalbuphine by PCA-pump for analgesia following hysterectomy: bolus application versus continuous infusion with bolus application[J]. *Eur J Pain*, 2001, 5(2): 219-226.
- [5] 刘越,梁燕冰,宋兴荣,等.纳布啡混合氟比洛芬酯用于妇科腹腔镜术后PCIA的适宜配伍:多中心、随机、对比研究[J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(2): 185-188.
- [6] 杨青青,胡宪文,李云,等.不同剂量纳布啡复合舒芬太尼用于腹腔镜全子宫切除术后患者自控静脉镇痛的效果[J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(2): 140-143.
- [7] 罗冲,杨柠,周爱国.纳布啡联合舒芬太尼在腹腔镜宫颈癌根治术后镇痛中的临床观察[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2018, 39(19): 2277-2279.
- [8] 刘延超,侯彦深,蒋晖.妇科腹腔镜术后罗哌卡因切口和盆腔浸润的镇痛作用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(7): 709-711.
- [9] AN Y, ZHAO L, WANG TL, *et al.* Preemptive oxycodone is superior to equal dose of sufentanil to reduce visceral pain and inflammatory markers after surgery: a randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 96.
- [10] 周建敏,胡中坤,陈赛丹,等.纳布啡与舒芬太尼在后腹腔镜术后镇痛效果的比较[J]. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(12): 1178-1180.
- [11] 曹爽,李志文,赵壮,等.腹腔镜术后纳布啡与舒芬太尼效果比较[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(3): 604-606.
- [12] XI MY, LI SS, ZHANG C, *et al.* Nalbuphine for analgesia after orthognathic surgery and its effect on postoperative inflammatory and oxidative stress: a randomized double-blind controlled trial[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 78(4): 528-537.
- [13] APFEL CC, LAARA E, KOIVURANTA E, *et al.* A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers[J]. *Anesthesiology*, 1999, 91(3): 693-700.

(收稿日期:2020-10-11; 编辑:段佳)