

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.07.023

❖ 临床研究 ❖

罗哌卡因单用或与舒芬太尼联用对产妇硬膜外分娩镇痛效果及产后早期痛觉过敏的影响

吴健春¹, 宁贤友²

(合肥市第八人民医院, 1. 妇产科; 2. 麻醉科, 安徽 合肥 238000)

【摘要】目的: 探讨罗哌卡因单用或舒芬太尼联用对产妇硬膜外分娩镇痛效果及产后早期痛觉过敏的影响。**方法:** 将 100 例拟自然分娩并实施硬膜外分娩镇痛的产妇分为对照组 ($n = 50$) 与观察组 ($n = 50$), 两组硬膜外给药分别采用 0.125% 罗哌卡因 + 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 舒芬太尼、单用 0.15% 罗哌卡因。记录两组镇痛即刻、镇痛后 10 min、镇痛后 30 min、宫口全开及胎儿娩出即刻的视觉模拟评分 (VAS); 记录两组分娩镇痛用药情况、分娩结局及不良反应; 并于进入产房时及产后 1 d、2 d、3 d 对产妇脐下 3 cm 位置的机械痛阈值进行评估。**结果:** 镇痛后各时点, 两组 VAS 评分相比镇痛即刻均降低 ($P < 0.05$), 但两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组镇痛药物用量、病人自控镇痛 (PCA) 次数及补救镇痛率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组产程、新生儿 Apgar 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组相比, 观察组皮肤瘙痒发生率及总不良反应发生率均显著降低 ($P < 0.05$)。在产后 1 d、2 d、3 d, 观察组脐下机械痛阈均高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 0.15% 罗哌卡因硬膜外分娩镇痛与 0.125% 罗哌卡因联用 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 舒芬太尼具有相当的镇痛效果, 还可减少不良反应, 减轻产后早期痛觉过敏。

【关键词】 硬膜外分娩镇痛; 分娩疼痛; 罗哌卡因; 舒芬太尼; 不良反应; 痛觉过敏

【中图分类号】 R714.3 **【文献标志码】** A

Effect of different concentrations of ropivacaine alone or combined with sufentanil on analgesic effect of epidural labor and early postpartum hyperalgesia of puerperae

WU Jian-chun¹, NING Xian-you²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Department of Anesthesiology, Hefei Eighth People's Hospital, Hefei 238000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of different concentrations of ropivacaine alone or combined with sufentanil on analgesic effect of epidural labor and early postpartum hyperalgesia of puerperae. **Methods:** A total of 100 puerperae who planned to give birth naturally and carried out epidural labor analgesia were selected as the research subjects, and they were divided into the control group ($n = 50$) and the observation group ($n = 50$). The two groups were administered epidurally with 0.125% ropivacaine + 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sufentanil and 0.15% ropivacaine alone respectively. Visual Analogue Score (VAS) of the two groups was recorded immediately after analgesia, at 10 min after analgesia, at 30 min after analgesia, at full opening of uterus orifice and immediately after fetal delivery. The labor analgesics, delivery outcomes and adverse reactions were recorded in the two groups. The mechanical pain threshold at 3cm below the umbilicus was evaluated at the entry into the delivery room and at 1d, 2d and 3d after delivery. **Results:** At each time point after analgesia, the VAS score of the two groups was lower than that immediately after analgesia ($P < 0.05$), but the difference between the two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). There were no significant differences in the amount of analgesic drugs, PCA frequency and remedial analgesia rate between the two groups ($P > 0.05$). There were no statistically significant differences between the two groups in terms of stages of labor, neonatal Apgar score ($P > 0.05$). The incidence rate of skin pruritus and total incidence rate of adverse reactions in the observation group were significantly reduced compared with those in the control group ($P < 0.05$). At 1, 2, and 3 d after delivery, the subumbilical mechanical pain threshold of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** 0.15% ropivacaine epidural labor analgesia and 0.125% ropivacaine combined with 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sufentanil have comparable analgesic effect, and can also reduce adverse reactions and relieve early postpartum hyperalgesia.

【Key words】 Epidural labor analgesia; Labor pain; Ropivacaine; Sufentanil; Adverse reactions; Hyperalgesia

硬膜外分娩镇痛是国内外广泛认可的分娩镇痛方式,其镇痛有效率能够达到95%以上^[1]。美国妇产科医师协会相关指南推荐采取单用局麻药物或者复合阿片类药物作为硬膜外阻滞用药,但是否有必要联合使用阿片类药物以及局麻药物适宜浓度的选择仍存在着不少争议。罗哌卡因联合舒芬太尼硬膜外分娩镇痛相比单用罗哌卡因的镇痛效果更好,减少了局麻药物的用量^[2]。然而,阿片类药物的负面影响也日益受到重视,如引起产程延长,增加皮肤瘙痒、尿潴留、导致新生儿 Apgar 评分降低等^[3]。单用局麻药或者局麻药复合阿片类药物在硬膜外分娩镇痛中的应用效果及安全性的优劣仍缺乏可循证的医学证据。此外,产后早期痛觉过敏作为自然分娩过程中的常见诱发病状,不仅会降低影响产后自主活动意愿,还会增加患者的负面情绪,不利于产后恢复^[4],而关于不同分娩镇痛方面对产后痛觉过敏的影响仍有待探讨。本研究拟探讨0.15%罗哌卡因单用或与0.125%罗哌卡因复合舒芬太尼对初产妇硬膜外分娩的镇痛效果、不良反应及产后早期痛觉过敏的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2020年12月在合肥市第八人民医院拟自然分娩并实施分娩镇痛的100例产妇为研究对象。纳入标准:(1)初产妇,单胎头位妊娠;(2)孕37~42周;(3)美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为I~II级;(4)年龄20~35岁;(5)自愿要求行分娩镇痛。排除标准:(1)有硬膜外麻醉禁忌症者;(2)严重心肝肾肾功能异常者;(3)伴凝血功能障碍者;(4)有阿片类药物或局麻药物过敏史;(5)体质指数 $>35\text{ kg/m}^2$ 。本研究经医院伦理委员会批准。按照接受麻醉方式不同分为罗哌卡因组(观察组, $n=50$)与罗哌卡因复合舒芬太尼组(对照组, $n=50$)。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	体质指数(kg/m^2)	孕周(周)	ASA分级(I/II级,例)	宫颈开口(cm)
对照组($n=50$)	28.4±3.7	25.5±2.3	39.6±1.4	28/22	2.3±0.3
观察组($n=50$)	29.1±3.3	25.2±2.4	39.4±1.3	24/26	2.2±0.2
t/χ^2 值	0.998	0.638	0.740	0.641	1.961
P 值	0.321	0.525	0.461	0.423	0.053

1.2 镇痛方法

产妇入产房后,常规监测胎心,开放外周静脉通路,予以复方氯化钠输注。待宫口打开 $\geq 2\text{ cm}$,于 $L_2\text{-}_3$ 椎间隙进行硬膜外穿刺,穿刺成功后向头端置入硬膜外导管3~4 cm,注入1%利多卡因(上海朝晖药业有限公司)4 mL,观察约5 min,产妇未出现局麻药中毒表现,随后注入硬膜外镇痛药物10 mL。镇痛约15 min后,采用酒精棉球进行麻醉平面的测定,当麻醉平面超过T10以后,接以自控镇痛泵,参数设置:背景剂量设置为6~8 mL/h,病人自控镇痛(patient controlled analgesia, PCA)剂量设置为6~8 mL,锁定时间设置为15 min。如分娩过程中产妇出现明显疼痛[视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS) >4 分,则给予0.2%罗哌卡因(宜昌人福药业有限责任公司)5 mL进行补救镇痛。

对照组、观察组分别采用0.125%罗哌卡因+0.25 $\mu\text{g/mL}$ 舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司)、0.15%罗哌卡因单独应用的用药方案进行硬膜外分娩镇痛,分娩过程中维持VAS评分 <3 分。

1.3 观察指标

记录两组镇痛即刻、镇痛后10 min、镇痛后30 min、宫口全开及胎儿娩出即刻的VAS评分;记录两组分娩镇痛用药情况,包括镇痛药物用量、PCA次数、罗哌卡因用量及补救镇痛率;记录两组分娩结局,包括产程、新生儿 Apgar 评分;记录两组不良反应;并于进入产房时及产后1 d、2 d、3 d,对产妇脐下3 cm位置的机械痛阈值进行评估。具体方法:采用美国 IITC 公司的电子测痛仪,嘱咐产妇闭上双眼,将探针按垂直方向接触皮肤,并匀速施压在测试点位置,让产妇感觉有颤动感时,告知检测人员,并随着刺激强度不断增强得到刺痛感受时,要求停止。在颤动感变为刺痛感的即刻,将探头移开,读取其中数值(痛阈值)并记录,测量3次,取平均值。

1.4 统计学分析

统计分析软件采用SPSS 22.0 计量资料均服从正态分布,以($\bar{x}\pm s$)进行描述,组间比较行 t 检验,对重复测量数据(VAS评分)采用重复测量设计的方差分析,进一步两两比较采用SNK法;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时点VAS评分

镇痛即刻,两组VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);镇痛后各时点,两组VAS评分相比镇痛即刻均降低($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表 2 两组不同时间点 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	镇痛即刻	镇痛后 10 min	镇痛后 30 min	宫口开全时	胎儿娩出即刻
对照组 (n=50)	8.6±0.9	1.6±0.5*	1.5±0.6*	2.5±0.8*	3.7±1.2*
观察组 (n=50)	8.7±0.8	1.7±0.6*	1.5±0.5*	2.6±0.9*	3.8±1.3*
t 值	0.587	0.905	0.000	0.587	0.400
P 值	0.558	0.368	1.000	0.558	0.690

* P < 0.05, 与镇痛即刻相比。

2.2 分娩镇痛用药情况

两组均无镇痛失败病例。两组镇痛药物用量、PCA 次数及补救镇痛率对比, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 观察组罗哌卡因用量大于对照组 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 两组分娩镇痛用药情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	PCA 次数(次)	镇痛药物用量(mL)	罗哌卡因用量(mg)	补救镇痛率
对照组 (n=50)	3.2±0.9	76.1±15.8	76.8±14.5	3(6.0)
观察组 (n=50)	3.4±0.8	80.7±16.3	116.6±19.5	4(8.0)
χ^2 值	1.174	1.433	11.581	-
P 值	0.243	0.155	<0.001	1.000

注: - 为 Fisher 确切概率法。

2.3 分娩结局

两组产程及新生儿 Apgar 评分比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 4。

表 4 两组分娩结局比较 ($\bar{x} \pm s, \text{min}$)

组别	第一产程	第二产程	第三产程	Apgar 评分(分)	
				1 min	10 min
对照组 (n=50)	542.2±97.8	59.6±13.8	15.5±3.6	8.9±0.8	9.8±0.3
观察组 (n=50)	551.6±99.3	56.2±14.1	14.1±4.2	8.8±0.7	9.7±0.4
χ^2 值	0.477	1.219	0.077	0.665	1.414
P 值	0.635	0.226	0.445	0.508	0.161

2.4 不良反应

与对照组相比, 观察组孕妇的皮肤瘙痒发生率及总不良反应发生率均显著降低 (P < 0.05)。见表 5。

表 5 两组不良反应比较 [n(%)]

组别	恶心呕吐	皮肤瘙痒	头昏	尿潴留	发热	合计
对照组 (n=50)	4(8.0)	6(12.0)	3(6.0)	3(6.0)	3(6.0)	19(58.0)
观察组 (n=50)	2(4.0)	0(0.0)	2(4.0)	2(4.0)	1(2.0)	7(30.0)
χ^2 值	-	-	-	-	-	7.484
P 值	0.678	0.027	1.000	1.000	0.617	0.006

注: - 为 Fisher 确切概率法。

2.5 不同时间点脐下机械痛阈

两组入产房时脐下机械痛阈不存在统计学差

异 (P > 0.05); 在产后 1 d、2 d、3 d, 观察组脐下机械痛阈均高于对照组 (P < 0.05); 相比入产房时, 对照组脐下机械痛阈在产后明显降低 (P < 0.05), 而镇痛组在产后未见明显变化 (P > 0.05)。见表 6。

表 6 两组不同时间点脐下机械痛阈比较 [$\bar{x} \pm s, \text{g}$]

组别	入产房时	产后 1 d	产后 2 d	产后 3 d
对照组 (n=50)	106.1±21.4	96.2±19.4	94.1±18.6	93.6±17.9
观察组 (n=50)	107.3±17.8	104.3±20.6	102.3±20.7	104.6±20.8
t 值	0.305	2.024	2.084	2.834
P 值	0.761	0.046	0.040	0.006

3 讨论

规模化分娩镇痛逐渐在国内医院得以推进, 其中硬膜外镇痛最为有效、便捷。硬膜外镇痛作为最常用的分娩镇痛方式, 相比其他镇痛方式, 可有效减轻分娩疼痛, 提高产妇舒适度^[5]。在硬膜外镇痛中, 常采用局麻药物或者复合阿片类药物进行镇痛。阿片类药物的使用, 可与局麻药物发挥协同作用, 减少局麻药物用量, 提高镇痛效果^[6]。然而, 阿片类药物的不良反应却不少, 对产妇及婴儿的不良影响逐渐受到重视^[3,7]。

罗哌卡因复合舒芬太尼是分娩镇痛常用药物搭配, 镇痛有效性得到广泛认可。0.125% 罗哌卡因 + 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 舒芬太尼可获得确切镇痛效果且不良反应轻微^[8], 也是合肥市第八人民医院产科分娩镇痛的常用配方, 因此本研究选取该配方作为对照。在分娩镇痛中, 罗哌卡因单独应用的最低有效浓度为 0.154%^[9], 本研究采用 0.15% 的罗哌卡因作为观察组。本研究显示, 两组镇痛后不同时间点 VAS 评分及 PCA 次数、补救镇痛率比较, 差异无统计学意义, 表明 0.15% 罗哌卡因的镇痛效果与 0.125% 罗哌卡因 + 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 舒芬太尼相当。Sng 等^[10]报道, 0.2% 罗哌卡因能够获得较理想的镇痛效果, 这与本研究类似。

Wang 等^[3]研究发现, 在硬膜外分娩镇痛中, 0.125% 罗哌卡因 + 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 舒芬太尼组新生儿 Apgar 评分比单一 0.125% 罗哌卡因组显著较低。而本研究显示, 两组新生儿 1 min、10 min Apgar 评分比较, 差异均无统计学意义, 与上述报道不同, 可能是医院产科处理流程存在差异引起的。本研究还显示, 观察组皮肤瘙痒发生率低于对照组, 与既往报道类似^[11], 舒芬太尼的使用会导致皮肤瘙痒发生率增高。关于舒芬太尼致瘙痒的机制可能在于: (1) 阿片类药物在激活脊髓 μ 受体、发挥镇痛作用的同时还可引起中枢 μ 受体激活而导致中枢性瘙痒^[12];

(2)阿片类药物激活胃泌素释放肽受体(gastrin releasing peptide receptor, GRPR),特异性介导痒觉传递,从而引起瘙痒症状^[13]。本研究中,观察组总不良反应发生率低于对照组,提示0.15%罗哌卡因硬膜外镇痛安全性优于0.125%罗哌卡因+0.25 μg/mL舒芬太尼。

自然分娩是一种持续性疼痛刺激过程,可能引起痛觉过敏,这不但会降低产妇产后活动的积极意愿,还会诱发或加重产妇负性心理情绪,从而不利于产后恢复^[14]。自然分娩疼痛主要源于子宫收缩引起的宫缩痛和宫颈扩张所致的会阴疼痛。其中宫缩痛贯穿于整个分娩过程,主要通过内脏神经传导进入T10~L1脊神经。而会阴痛主要通过阴部神经等传导进入S2~S4脊神经^[15]。本研究选择T10脊神经所支配的脐下皮肤作为痛阈测定点。此外,电子测痛仪是机械疼痛评估的常用工具,主要用于中枢神经性疼痛及药物性痛觉过敏的测试^[16]。硬膜外分娩镇痛可减轻产妇早期痛觉敏感^[17]。本研究显示,相比入产房时,对照组脐下机械痛阈在产后明显降低,而观察组在产后未见明显变化;产后1 d、2 d、3 d,观察组脐下机械痛阈均明显高于对照组,这提示分娩痛能够诱发产后痛觉过敏,而单独应用罗哌卡因相比罗哌卡因复合舒芬太尼的麻醉方式则能更有效地减轻该痛觉过敏。阿片类药物对痛觉过敏影响的机制可能与中枢谷氨酸能系统活性增强、阿片受体功能改变及内源性神经肽产生增多有关^[18]。

本研究存在不足,首先属于单中心小样本量研究,所得结论仍有待大样本量的随机对照研究加以验证;其次,未采集产妇血清学指标,未能分析不同分娩镇痛方案的应激反应变化;最后,由于分娩产妇住院时间较短,对机械痛阈的测定仅局限于产后3 d,关于不同分娩镇痛方案对于产后痛觉敏感的远期影响仍有待进一步探讨。

综上,0.15%罗哌卡因单独应用于初产妇分娩镇痛中,可获得与0.125%罗哌卡因复合0.25 μg/mL舒芬太尼相当的镇痛效果,并可减少不良反应,减轻产后早期痛觉过敏。

参考文献

[1] 李媚娟,徐琼.分娩疼痛机制与常用分娩镇痛方法[J].国际妇

产科学杂志,2018,45(2):125-129.

- [2] Bulletins-Obstetrics C. Practice Bulletin No. 177: Obstetric analgesia and anesthesia[J]. Obstetrics and Gynecology,2017,129(4): e73-e89.
- [3] Wang X, Xu S, Qin X, et al. Comparison between the use of ropivacaine alone and ropivacaine with sufentanil in epidural labor analgesia[J]. Medicine,2015,94(43):e1882.
- [4] 李雪峰,崔立民,侯桥曾. 静脉麻醉下不同麻醉深度用于腹部剖腹产患者术后痛觉的影响[J]. 中国保健营养,2019,29(25):274.
- [5] 李莉,王娟,陈蕾伊,等. 潜伏期硬膜外分娩镇痛用于瘢痕子宫再次妊娠产妇的效果[J]. 中华麻醉学杂志,2020,40(7):851-854.
- [6] 韩斌,徐铭军,白云波. 罗哌卡因复合舒芬太尼连续蛛网膜下腔阻滞用于全产程分娩镇痛的临床效果[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(2):115-119.
- [7] 陈红梅. 罗哌卡因与舒芬太尼联合用药对于无痛分娩的麻醉效果探析[J]. 中国急救医学,2018,38(z1):222.
- [8] 卢园园,毛卫亮,夏瑞强,等. 不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼硬膜外分娩镇痛对发热的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2018,38(9):1042-1044.
- [9] 邢玉红,张利萍,贺淑君. 罗哌卡因用于国人第一产程镇痛的最低有效浓度[J]. 中华麻醉学杂志,2004,24(4):316-317.
- [10] Sng BL, Woo D, Wang H, et al. Comparison of computer-integrated patient-controlled epidural analgesia with no initial basal infusion versus moderate basal infusion for labor and delivery: A randomized controlled trial[J]. Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology,2014,30(4):496-501.
- [11] 芮龙洁,许君. 羟考酮术后镇痛对老年患者腹腔镜胆囊切除术后早期认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2018,34(5):17-20.
- [12] 汤洋,李楠琦,彭哲,等. 脊髓小胶质细胞激活参与吗啡诱导瘙痒的机制[J]. 中国疼痛医学杂志,2020,26(6):13-19.
- [13] Fujita W, Gomes I, Devi LA. Revolution in GPCR signalling: Opioid receptor heteromers as novel therapeutic targets: IUPHAR Review 10 [J]. British Journal of Pharmacology,2014,171(18):4155-4176.
- [14] 程边媛,陈红波,方向东,等. 硬膜外分娩镇痛对初产妇产程曲线的影响[J]. 现代妇产科进展,2019,28(4):290-292,295.
- [15] Young P, Emery NC, Reisin R. Epidural analgesia for labor and delivery[J]. New England Journal of Medicine,2010,362(4):1503-1510.
- [16] Martin E, Narjoz C, Declèves X, et al. Dextromethorphan analgesia in a human experimental model of hyperalgesia[J]. Anesthesiology,2019,131(2):1.
- [17] 叶馨,陈宇,陈彦青. 硬膜外分娩镇痛对产妇产后早期痛觉过敏的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2020,40(3):323-325.
- [18] 刘孝国,孙建良. 阿片类药物诱发痛觉过敏与术后慢性疼痛的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(11):1086-1090.

(收稿时间:2021-01-05

修回日期:2021-01-30)