

·论著·

氢吗啡酮静脉自控镇痛降低剖宫产术后疼痛 及相关焦虑抑郁的发生

刘琼^a,熊娟^a,江辉^a,吴莹莹^b

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院 a. 麻醉科,
b. 肿瘤科

武汉 430030

收稿日期

2020-12-12

通讯作者

吴莹莹

704887324@qq.
com

摘要 目的:观察氢吗啡酮静脉自控镇痛对剖宫产后患者急性、慢性疼痛及焦虑、抑郁的影响。**方法:**剖宫产初产妇339例纳入研究,随机分为舒芬太尼组和氢吗啡酮组,分别于术后给予舒芬太尼或氢吗啡酮行静脉内自控镇痛(PCIA)。采用数字评分法(NRS)评估产妇术后疼痛;手术后3个月电话访问患者是否存在慢性疼痛及疼痛评分。术前及术后1周使用医院焦虑和抑郁量表(HADS)评估焦虑和抑郁情况。采用Ramsay量表评估术后24 h镇静情况。记录2组不良反应;记录术后6 h和12 h的血流动力学及血氧饱和度。**结果:**与舒芬太尼组相比,氢吗啡酮组产妇术后6 h和12 h活动痛评分显著降低($P=0.001$ 和 $P=0.033$),术后48 h内各时间点宫缩痛评分显著低于舒芬太尼组($P<0.05$);术后HADS焦虑和抑郁评分均显著低于舒芬太尼组($P<0.05$);慢性疼痛发生率较低($P=0.047$);而2组血流动力学、Ramsay镇静评分差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**氢吗啡酮静脉自控镇痛可显著缓解剖宫产后产妇急性和慢性疼痛,尤其可缓解内脏痛,此外也可改善产妇焦虑、抑郁状况,效果优于舒芬太尼。在稳定血流动力学及不良反应方面,与舒芬太尼相当。

关键词 氢吗啡酮;剖宫产;静脉自控镇痛;焦虑;抑郁

中图分类号 R741;R741.05;R749;R614 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgnjcj.20201250

本文引用格式:刘琼,熊娟,江辉,吴莹莹.氢吗啡酮静脉自控镇痛降低剖宫产术后疼痛及相关焦虑抑郁的发生[J].神经损伤与功能重建,2021,16(8): 462-465.

Analysis of Postoperative Analgesic and Antidepressant Effects of Patient-Controlled Intravenous Analgesia with Hydromorphone in Patients after Cesarean Section LIU Qiong^a, XIONG Juan^a, JIANG Hui^a, WU Ying-ying^b. a. Department of Anesthesiology, b. Department of Oncology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To compare the postoperative analgesic effects of patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) with hydromorphone or sufentanil on acute and chronic pain, anxiety, and depression in patients after cesarean section. **Methods:** A cohort of 339 eligible parturients scheduled for cesarean section were randomly divided into two groups. Following cesarean section surgery, one group of parturients was administered PCIA comprising sufentanil (sufentanil group), while the other was administered PCIA comprising hydromorphone (hydromorphone group). The post-operative pain score was measured by the numeric rating scale (NRS); patients were followed up by phone 3 months after surgery for assessment of chronic pain. Anxiety and depression were evaluated before surgery and 1 week after surgery by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The Ramsay sedation scale was used to assess sedation 24 hours after surgery. Adverse reactions were documented. The 6-hour and 12-hour post-operative hemodynamics data and blood oxygen saturation of the two groups were recorded. **Results:** Compared to the sufentanil group, the hydromorphone group showed significantly lower pain scores during physical activity at 6 h and 12 h after surgery ($P=0.001$ and $P=0.033$, respectively) and a significantly lower pain score of uterine contraction within 48 h after surgery ($P<0.05$). The hydromorphone group showed a significantly lower HADS score ($P<0.05$) and incidence of chronic pain ($P=0.047$) after surgery compared to the sufentanil group. There was no significant difference in hemodynamics and Ramsay sedation score between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Hydromorphone PCIA can reduce acute and chronic pain, particularly internal organ pain, after cesarean section; it also can improve symptoms of anxiety and depression. These effects are greater than that of sufentanil. Hydromorphone can stabilize hemodynamics and yields few adverse reactions similarly to sufentanil.

Key words hydromorphone; cesarean section; patient-controlled intravenous analgesia; anxiety; depression

剖宫产是妇产科最常见的手术^[1]。剖宫产术后疼痛影响产妇的身体和精神状况^[2],部分患者会从急性疼痛转为持续性慢性疼痛,剖宫产术后慢性疼痛发生率高达18%^[3]。剖

宫产术后镇痛有多种方案,理想方案在满足产妇镇痛和术后快速康复需求的前提下,应尽量减少药物用量,保证安全哺乳^[4]。

舒芬太尼是高选择性μ受体阿片激动

剂,镇痛效果确切,血流动力学稳定且副作用较少,目前被广泛用于术后镇痛,但其对 δ 阿片受体亲和力较低。氢吗啡酮是一种半合成的对 μ 受体具有高度亲和力的新型阿片类受体激动剂,与吗啡相比具有起效快、镇痛效果强、代谢产物无活性、副作用少等优点^[5]。与舒芬太尼相比,氢吗啡酮可显著改善下腹部手术患者的术后情绪^[6]。本研究拟以舒芬太尼为阳性对照,观察氢吗啡酮对剖宫产初产妇术后疼痛、焦虑抑郁情绪的作用,为剖宫产的术后镇痛方案选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年9月至2019年9月在我院行择期剖宫产术的产妇339例。纳入标准:①美国麻醉医师协会(ASA)分级I或II级;②孕37~40周,单胎初产;③自愿接受静脉内自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia,PCIA)。排除标准:①哮喘病史;②存在精神和神经疾病;③合并高血压、糖尿病、心功能不全、肝肾疾病;④妊娠期内服用过阿片类镇痛药和镇静药。

本研究经本院伦理委员会批准。所有患者自愿参加并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 镇痛方法 本研究采取前瞻性、随机单盲设计。使用随机数表法将患者随机分为舒芬太尼组和氢吗啡酮组,2组分别于术后给予舒芬太尼或氢吗啡酮行PCIA(设备购自中国珠海福尼亚医疗设备有限公司)。氢吗啡酮组给予氢吗啡酮0.1 mg/mL+曲马多4 mg/mL+生理盐水,舒芬太尼组给予舒芬太尼1.3 μg/mL+曲马多4 mg/mL+生理盐水;总量均为100 mL,以2 mL/h连续输注,锁时10 min,静脉泵使用总时长为48 h。

1.2.2 观察指标 ①术后疼痛评估:采用数字评分法(numerical rating scale,NRS)评估产妇术后6 h、12 h、24 h、48 h及96 h静息痛、活动痛和宫缩痛(0分为无痛,10分为剧痛)。记录48 h内PCIA按压次数,消耗情况及额外使用镇痛药的情况。手术后3个月电话访问患者是否存在慢性疼痛及疼痛评分。②术后焦虑和抑郁评估:术前及术后1周使用医院焦虑和抑郁量表

(hospital anxiety and depression scale,HADS)进行评估,其量表中焦虑(HADS-A)和抑郁(HADS-D)症状分别为7项,共14项,每项0~3分,得分≥8分表示可能存在焦虑或抑郁。③术后镇静评估:采用Ramsay量表评估产妇术后24 h镇静评分(1分=患者烦躁不安,2分=患者清醒合作,3分=患者嗜睡且能听从指令,4分=浅睡眠,患者对刺激反应灵敏;5分=患者对刺激反应迟钝;6分=患者对呼唤无反应)。④记录2组出现的阿片类药物相关不良反应;记录术后6 h和12 h的血流动力学及血氧饱和度。

1.3 统计学处理

采用SPSS 16.0软件处理数据。Kolmogorov-Smirnov进行正态分布检验,符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数t检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料采用非参数秩和检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 产妇基线数据和新生儿资料比较

本研究共纳入产妇339例,其中4例(氢吗啡酮组1例,舒芬太尼组3例)因无法联系,未完成随访,数据剔除。最终舒芬太尼组和氢吗啡酮组分别为167例和168例,2组产妇术前基线资料评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。2组新生儿Apgar评分分别为(9.4±1.1)分和(9.2±1.4)分,差异无统计学意义($t=1.453,P>0.05$)。

2.2 2组产妇术后急性疼痛比较

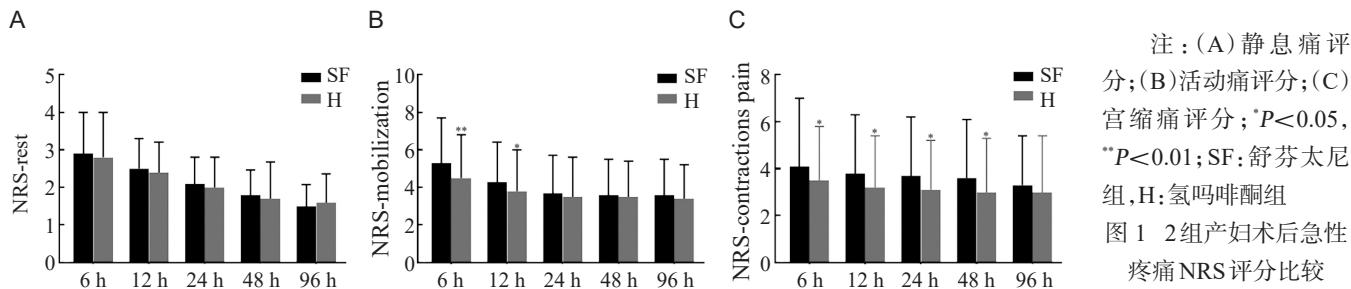
2组产妇术后96 h内各时间点静息痛差异无统计学意义($P>0.05$)。与舒芬太尼组相比,氢吗啡酮组产妇术后6 h和12 h活动痛评分显著降低($P=0.001$ 和 $P=0.033$),氢吗啡酮组产妇术后48 h内各时间点宫缩痛评分显著低于舒芬太尼组($P<0.05$),其余时间点无统计学差异,见图1。

2组产妇术后PCIA按压次数、消耗量和额外使用镇痛药需求差异无统计学差异($P>0.05$),见表2。

2.3 2组产妇术后焦虑和抑郁评分比较

表1 2组产妇基线数据比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄/岁	体重/kg	身高/cm	孕周/周	手术时间/min	术前HADS-A	术前HADS-D
舒芬太尼组	167	32.5±4.8	70.8±9.6	159.5±4.6	38.7±4.2	69.2±8.9	3.2±1.1	3.1±1.2
氢吗啡酮组	168	33.0±5.1	70.5±9.2	160.2±4.9	38.2±4.1	70.3±9.8	3.3±1.2	3.0±1.1
t值		0.924	0.292	1.348	1.103	1.075	0.795	0.795
P值		0.356	0.770	0.179	0.271	0.283	0.427	0.427



术后HADS评分显示,氢吗啡酮组产妇的焦虑和抑郁评分均显著低于舒芬太尼组患者(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 2组产妇慢性疼痛发生率的比较

术后3个月随访结果显示,氢吗啡酮组慢性疼痛发生率5.36%(9/168),显著低于舒芬太尼组的11.38%(19/167),差异有统计学意义($\chi^2=3.963, P=0.047$)。

2.5 阿片类药物相关不良反应

氢吗啡酮组中出现心率缓慢(HR<60次/min)3例,恶心1例,呕吐1例;舒芬太尼组中出现心率缓慢

5例,呕吐1例;差异无统计学意义($P>0.05$)。2组产妇术后6h、12h的血流动力学及术后24h的Ramsay评分差异无统计学意义($P>0.05$),见表4-6。

3 讨论

作为剖宫产术后疼痛发生率约50%^[7],安全有效的术后疼痛管理不仅有利于产妇身体功能的恢复,而且有助于缓解焦虑、抑郁等心理问题^[8]。硬膜外自控镇痛虽然镇痛效果较好,但是存在硬膜外感染,血肿及导管移位和拔除困难等风险^[9]。因此本研究选用PCIA对剖宫产术后产妇进行镇痛管理。

含阿片类镇痛药的PCIA是我国剖宫产后最常用的镇痛方法之一^[10]。氢吗啡酮是吗啡衍生物,通过刺激中枢神经系统μ受体缓解急性疼痛,镇痛效果是吗啡的5~7倍^[11,12]。本研究结果显示,氢吗啡酮组术后6h和12h活动痛和宫缩痛显著低于舒芬太尼组。提示氢吗啡酮在术后12h内镇痛效果可能强于舒芬太尼,这与Yan等^[12]研究结果相似,氢吗啡酮组患者胸外科术后6h疼痛评分显著低于舒芬太尼组。既往研究显示氢吗啡酮治疗内脏痛效果显著^[11-13]。本研究也发现氢吗啡酮组产妇48h内宫缩痛显著低于舒芬太尼组。与舒芬太尼相比,氢吗啡酮在稳定产妇血流动力学的同

表2 2组产妇术后急性疼痛比较($\bar{x}\pm s$ 或例)

组别	例数	PCIA	PCIA消耗/	使用镇痛药物	
		按压/次	mL	是	否
舒芬太尼组	167	6.9±5.8	58.4±18.4	18	149
氢吗啡酮组	168	7.7±3.8	55.0±13.8	12	156
χ^2/t 值		1.494	1.914		1.358
P值		0.136	0.057		0.244

表3 2组产妇术后HADS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HADS-A	HADS-D
舒芬太尼组	167	7.8±3.4	6.4±2.0
氢吗啡酮组	168	6.6±3.3	5.8±2.3
t值		3.278	2.547
P值		0.001	0.011

表4 2组产妇术后6h血流动力学比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HR/(次/min)	SBP/(mmHg)	DBP/(mmHg)	SpO ₂ /%
舒芬太尼组	167	77.5±12.1	119.8±16.5	70.5±9.54	97.2±9.8
氢吗啡酮组	168	78.4±13.7	116.9±15.7	69.1±11.3	97.8±10.4
t值		0.623	1.648	1.225	0.544
P值		0.534	0.100	0.222	0.587

注:HR-心率;SBP-收缩压;DBP-舒张压;SpO₂-血氧饱和度

表5 2组产妇术后12h血流动力学比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HR/(次/min)	SBP/(mmHg)	DBP/(mmHg)	SpO ₂ /%
舒芬太尼组	167	80.2±3.1	118.1±12.4	70.1±7.5	97.1±9.8
氢吗啡酮组	168	79.6±4.7	120.3±9.2	69.3±2.5	99.0±9.4
t值		1.378	1.845	1.311	1.811
P值		0.169	0.066	0.191	0.071

注:HR-心率;SBP-收缩压;DBP-舒张压;SpO₂-血氧饱和度

注:(A)静息痛评分;(B)活动痛评分;(C)宫缩痛评分; $*P<0.05$,
 $**P<0.01$;SF:舒芬太尼组,H:氢吗啡酮组
图1 2组产妇术后急性疼痛NRS评分比较

表6 2组产妇术后24 h的Ramsay评分比较(例)

组别	例数	2分	3分	4分
舒芬太尼组	167	86	49	32
氢吗啡酮组	168	90	46	32
U值		0.300		
P值		0.763		

时,还可缓解炎症反应、降低炎性因子水平,有利于减轻机体的紧张状态,降低对疼痛的敏感度。

产后抑郁和焦虑在世界范围内发生率普遍较高,可影响10%~20%产妇^[14],剖宫产术后产妇更容易出现焦虑和抑郁等心理问题^[15]。心理状态影响患者临床结果^[16,17]。理想的阿片类药物不仅能缓解患者疼痛,而且对患者心理产生最小副作用。研究显示与吗啡相比,氢吗啡酮PCIA可显著改善患者情绪^[18];与舒芬太尼相比,使用氢吗啡酮PCIA的结直肠术后患者愤怒得分显著降低^[18]。本研究证实剖宫产术后使用氢吗啡酮PCIA产妇的焦虑和抑郁得分显著低于使用舒芬太尼组产妇。研究证实 μ 、 δ 和kappa类阿片受体对患者焦虑和抑郁具有不同的调控作用, δ 受体激动剂的抗抑郁、焦虑的效果较好,舒芬太尼对 δ 阿片受体亲和力较低可能是舒芬太尼组患者焦虑,抑郁评分较高的原因^[19]。

一项Meta分析显示,氢吗啡酮治疗慢性疼痛有效,且效果优于芬太尼^[20]。本研究同样显示氢吗啡酮可能降低剖宫产术后产妇慢性疼痛发生率,但目前氢吗啡酮预防慢性疼痛证据有限且机制尚不清楚。本研究还证实氢吗啡酮和舒芬太尼PCIA组的血流动力学无显著差异,不良反应较少。

综上所述,氢吗啡酮可显著缓解剖宫产术后产妇急性和慢性疼痛,尤其可缓解内脏痛,此外也可改善产妇焦虑、抑郁状况,效果优于舒芬太尼。在稳定血流动力学及不良反应方面,与舒芬太尼相当,故其可以在剖宫产术后作为静脉自控镇痛推荐方案之一。但本研究仍存在不足之处,未矫正经济状况、家庭及社会支持等混杂因素对孕妇情绪的影响,因此还有待广大学者进一步深入探讨,完善研究结论。

参考文献

[1] Liang J, Mu Y, Li X, et al. Relaxation of the one child policy and trends in caesarean section rates and birth outcomes in China between

2012 and 2016: Observational study of nearly seven million health facility births[J]. BMJ, 2018, 360: k817.

[2] 周银玲,郭惠玲.临床干预对剖宫产产妇疼痛及术后康复的影响[J].中国妇幼保健,2015,30: 532-533.

[3] Jin J, Peng L, Chen Q, et al. Prevalence and risk factors for chronic pain following cesarean section: A prospective study[J]. BMC ANESTHESIOL, 2016, 16: 99.

[4] 林蓉,徐振东,刘志强.剖宫产术后镇痛的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2018,39: 1091-1096.

[5] Mazer-Amirshahi M, Motov S, Nelson LS. Hydromorphone use for acute pain: Misconceptions, controversies, and risks[J]. J Opioid Manag, 2018, 14: 61-71.

[6] Rapp SE, Egan KJ, Ross BK, et al. A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia[J]. ANESTH ANALG, 1996, 82: 1043-1048.

[7] Ortner CM, Granot M, Richebe P, et al. Preoperative scar hyperalgesia is associated with post-operative pain in women undergoing a repeat Caesarean delivery[J]. Eur J Pain, 2013, 17: 111-123.

[8] Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the american pain society, the american society of regional anesthesia and pain medicine, and the American society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council[J]. J PAIN, 2016, 17: 131-157.

[9] Wang Y, Xu H, Li H, et al. Association of hemodynamics during caesarean section, outcomes after caesarean section and hormone changes with different anesthesia in pregnant women with severe pulmonary arterial hypertension[J]. EXP THER MED, 2018, 15: 4731-4736.

[10] Chi X, Li M, Mei W, et al. Comparison of patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil versus tramadol in post-caesarean section pain management and lactation after general anesthesia - a prospective, randomized, double-blind, controlled study[J]. J PAIN RES, 2017, 10: 1521-1527.

[11] 刘汝,胡啸玲,易汉,等.盐酸氢吗啡酮的临床研究进展[J].中国处方药,2014,12: 119-121.

[12] Yan G, Chen J, Yang G, et al. Effects of patient-controlled analgesia with hydromorphone or sufentanil on postoperative pulmonary complications in patients undergoing thoracic surgery: A quasi-experimental study[J]. BMC ANESTHESIOL, 2018, 18: 192.

[13] 罗冠贤.盐酸氢吗啡酮的临床研究进展.医学理论与实践 2016,29: 1289-1291.

[14] Falana SD, Carrington JM. Postpartum depression: Are you listening? Nurs Clin North Am 2019,54:561-567.

[15] Xie RH, Lei J, Wang S, et al. Cesarean section and postpartum depression in a cohort of Chinese women with a high cesarean delivery rate. J Womens Health (Larchmt) 2011,20:1881-1886.

[16] Stephan BC, Parsa FD. Avoiding Opioids and Their Harmful Side Effects in the Postoperative Patient: Exogenous Opioids, Endogenous Endorphins, Wellness, Mood, and Their Relation to Postoperative Pain. Hawaii J Med Public Health. 2016,75:63-67.

[17] 肖佳维,相丹,刘忠纯.抑郁症与阿片受体及其表达遗传调控.神经损伤与功能重建,2019,14(6):307-309.

[18] Rapp SE, Egan KJ, Ross BK, et al. A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. ANESTH ANALG 1996,82:1043-1048.

[19] Yang Y, Wu J, Li H, et al. Prospective investigation of intravenous patient-controlled analgesia with hydromorphone or sufentanil: Impact on mood, opioid adverse effects, and recovery. BMC ANESTHESIOL 2018, 18:37.

[20] 曾铮,武庆平,姚尚龙,等.盐酸氢吗啡酮注射液治疗慢性疼痛的有效性:meta分析.中华麻醉学杂志 2015,35:966-968.

(本文编辑:唐颖馨)