

右美托咪定复合舒芬太尼对剖宫产术后疼痛及炎症反应的影响

王二凯¹ 姚卫东² 高尚龙¹ 王欣¹ 杨百武¹

(1. 宿州市立医院 麻醉科,安徽 宿州 234000; 2. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 麻醉科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨盐酸右美托咪定复合舒芬太尼在剖宫产术后自控镇痛中的效果以及对血清炎症细胞因子表达的影响。方法: 选取 2017 年 7 月 ~ 2018 年 6 月在宿州市立医院行剖宫产的孕妇 100 例, 随机分为对照组和观察组各 50 例, 对照组采用输注舒芬太尼进行自控镇痛(PCIA), 观察组采用右美托咪定复合舒芬太尼进行自控镇痛(PCIA)。比较两组患者术后不同时间点的视觉模拟疼痛(VAS) 评分、舒芬太尼用量、术后不良反应发生率、血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10) 含量。结果: 术后 12、24、48 h, 观察组产妇的 VAS 评分均低于对照组($P < 0.05$); 术后 12 h, 观察组产妇的舒芬太尼用量、自控镇痛泵的按压次数低于对照组($P < 0.05$); 两组产妇的恶心呕吐、低氧血症、术后延迟恢复差异均无统计学意义($P > 0.05$), 但观察组术后躁动低于对照组($P < 0.05$); 两组产妇术后 12 h 的血浆 CRP、TNF- α 、IL-10 含量较术前均提高($P < 0.05$), 且观察组产妇的 CRP、TNF- α 、IL-10 提高幅度低于对照组($P < 0.05$)。结论: 剖宫产术后右美托咪定复合舒芬太尼可减少炎症介质的释放, 提高镇痛效果, 促进产后恢复。

【关键词】右美托咪定; 剖宫产术后; 镇痛; 炎症细胞因子

【中图分类号】R 614; R 719.8 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.03.020

Effects of dexmedetomidine plus sufentanil on analgesic efficacy and inflammatory cytokine level in women following cesarean section

WANG Erkai, YAO Weidong, GAO Shanglong, WANG Xin, YANG Baiwu

Department of Anesthesiology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 234000, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical efficacy of dexmedetomidine hydrochloride combined with sufentanil in analgesic and the effect on the expression of plasma inflammatory cytokine level in women following cesarean section. **Methods:** One hundred women undergone cesarean section in Suzhou Municipal Hospital were included from July 2017 to June 2018, and equally randomized into control group and the observational group. Women in the control group were treated with sufentanil via patient-controlled intravenous analgesia (PICA), and those in observational group were managed with dexmedetomidine plus sufentanil for PICA. The two groups were compared concerning visual analogue scores(VAS), sufentanil dosage, postoperative adverse reactions, plasma c-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) at different time points following operation. **Results:** Women in the observational group had lower VAS scoring at 12 h, 24 h and 48 h after surgery($P < 0.05$) as well as lower sufentanil dose and frequencies of PICA than those in the control group at postoperative 12 h ($P < 0.05$). The difference was insignificant in nausea, vomiting, hypoxemia and delayed postoperative recovery between groups($P > 0.05$). Women in the observational group had significantly lower postoperative restlessness than those in the control group ($P < 0.05$). Markedly elevated CRP, TNF- α and IL-10 levels at 12 h after surgery were seen in both groups, yet the increase of CRP, TNF- α and IL-10 was more obvious in the observational group($P < 0.05$). **Conclusion:** Combined dexmedetomidine with sufentanil can reduce the release of inflammatory mediators and significantly improve the analgesic effect and promote postpartum recovery for women following cesarean section.

【Key words】dexmedetomidine; cesarean section; postoperation; analgesia; inflammatory cytokines

剖宫产术通常针对高危孕妇或分娩异常的产妇^[1]。剖宫产手术麻醉方式以腰硬联合为主, 且对自主呼吸和认知不产生影响^[2]。术中及术后均需

给予辅助镇痛, 以缓解疼痛, 减少术后并发症, 包括短暂性神经综合征、躁动、谵妄、焦虑和意识障碍等^[3]。安全而又舒适的术后镇痛对产妇的功能恢

基金项目: 安徽高校自然科学研究重点项目(KJ2015A149)

收稿日期: 2018-12-28

作者简介: 王二凯(1982-), 男, 主治医师, (电话) 13855770740 (电子信箱) 16740836@qq.com;

杨百武, 男, 主任医师, (电子信箱) 740328266@qq.com 通信作者。

复有积极意义。右美托咪定是美托咪定的右旋异构体,具有中枢 α_2 -肾上腺素受体激动作用,对镇静、抗焦虑和神经保护具有良好的疗效。本研究探讨右美托咪定作为一种麻醉辅助药物,其在剖宫产术后的镇痛效果以及对产妇血清炎症细胞因子的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

表1 两组患者基本资料比较

组别	观察组(n=50)	对照组(n=50)	t/χ^2	P
年龄/岁	27.62 ± 4.06	27.89 ± 4.56	0.313	0.755
体质量指数 BMI/(kg/m ²)	22.12 ± 2.02	22.54 ± 1.89	1.074	0.286
平均妊娠时间/周	38.77 ± 1.01	38.65 ± 1.21	0.538	0.592
学历[n(%)]				
初中及以下	10(20.0)	9(18.0)	0.171	0.918
高中	21(42.0)	23(46.0)		
大学及以上	19(38.0)	18(36.0)		

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 ①剖宫产产妇;②单胎足月孕妇;③签署书面知情同意书的患者。

1.2.2 排除标准 ①严重药物过敏患者;②有产科并发症和外科并发症的患者;③有严重精神疾病的患者。

1.3 方法 两组均采用腰硬联合麻醉。产妇禁食禁饮6h,入室后开放静脉通路,吸氧,心电监护。患者左侧卧位,常规消毒铺单后L₃₋₄椎间隙行麻醉穿刺。穿刺成功后蛛网膜下腔注入0.5%盐酸布比卡因(上海禾丰,国药准字H31022839)9mg,硬膜外留置导管备用。针刺法确定麻醉平面,维持麻醉平面T₆₋₇后开始手术。手术顺利结束后启用自控镇痛。对照组的PCIA泵配制:舒芬太尼(宜昌人福,国药准字H20054256)2μg/kg稀释到100mL,设定维持剂量2mL/h,单次按压剂量0.5mL,锁定时间间隔为10min。观察组的PCIA泵配制:舒芬太尼2μg/kg+右美托咪定(四川国瑞,国药准字H20110097)2μg/kg稀释到100mL,设定背景剂量2mL/h,单次按压剂量0.5mL,锁定时间间隔为10min。观察术后48h内按压镇痛泵的次数以及舒芬太尼用量。

1.4 观察指标与检测方法

1.4.1 镇痛效果评价 视觉模拟疼痛评分(VAS)。评分范围0~10分,分值越高疼痛程度越剧烈。0分:无痛;1~3分:轻度疼痛,能忍受,不影响睡眠;

1.1 一般资料 选取2017年7月~2018年6月在宿州市立医院择期腰硬联合麻醉下行剖宫产的孕妇100例,随机分为观察组和对照组各50例。对照组采用输注舒芬太尼进行自控镇痛(PCIA),观察组采用右美托咪定复合舒芬太尼进行自控镇痛(PCIA)。本研究经宿州市立医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。两组患者基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

4~6分:中度疼痛,轻度影响睡眠;7~10分:重度疼痛,严重影响睡眠,需药物治疗。

1.4.2 血清炎症细胞因子检测 产妇在术前及术后12h,取外周静脉血4mL,室温静置15min,4000r/min离心10min,取上清置于-20℃冰箱保存待测。

待检标本在室温解冻,采用酶联免疫吸附法(ELISA法)定量检测血清C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)水平。

所有血清标本由皖南医学院蛇毒研究所协助检测,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。所有试剂盒均购自美国Rapidbio Lab。

1.5 统计学处理 采用SPSS 18.0软件(IBM,Armonk,NY,USA)进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本t检验和配对t检验;计数资料采用例数或百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组产妇的VAS评分比较 观察组和对照组产妇术后6h的VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。而观察组产妇术后12、24、48h的VAS评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组产妇术后各时间点的VAS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	术后6 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
观察组	50	2.56 ± 1.06	1.13 ± 0.21	1.69 ± 0.32	2.55 ± 1.11
对照组	50	2.67 ± 1.23	1.76 ± 0.15	2.12 ± 0.27	3.05 ± 1.07
t		0.479	17.262	7.262	2.293
P		0.633	0.000	0.000	0.012

2.2 两组产妇舒芬太尼用量、自控镇痛泵的按压次数比较 观察组产妇术后12 h的舒芬太尼用量、PCIA的按压次数低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组产妇舒芬太尼用量和PCIA的按压次数比较

组别	n	舒芬太尼用量/ μg	按压次数
观察组	50	36.8 ± 2.6	5.1 ± 2.4
对照组	50	46.7 ± 3.1	6.9 ± 2.1
t		17.302	3.991
P		0.000	0.000

2.3 两组产妇的不良反应比较 两组产妇的恶心呕吐、低氧血症、术后延迟恢复发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$),观察组术后躁动发生率低于对照组($P < 0.05$) ,见表4。

表4 两组产妇的不良反应比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	低氧血症	延迟恢复	术后躁动
观察组	50	1(2.00)	3(6.00)	2(4.00)	0(0.00)
对照组	50	3(6.00)	5(10.00)	4(8.00)	6(12.00)
χ^2		0.260	0.136	0.177	4.433
P		0.610	0.712	0.674	0.035

2.4 两组产妇的血清炎症性细胞因子比较 结果显示,两组术前血清CRP、TNF- α 、IL-10含量差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组产妇术后12 h血浆CRP、TNF- α 、IL-10含量均较本组术前均提高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且观察组产妇的CRP、TNF- α 、IL-10含量提高幅度低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组产妇的血清炎症性细胞因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	CRP/(mg/L)	TNF- α /(ng/L)	IL-10/(ng/L)
观察组	术前	50	11.53 ± 1.41	19.51 ± 2.67	13.36 ± 2.98
	术后	50	35.80 ± 6.53	33.61 ± 4.51	20.57 ± 0.94
	$\bar{d} \pm s_d$		24.27 ± 6.72	14.19 ± 4.15	7.21 ± 3.16
配对t			25.540	23.994	16.124
P			0.000	0.000	0.000
对照组	术前	50	11.54 ± 1.44	19.83 ± 2.81	12.18 ± 3.46
	术后	50	67.57 ± 5.32	54.71 ± 4.75	29.82 ± 1.53
	$\bar{d} \pm s_d$		56.04 ± 5.58	34.88 ± 5.30	17.64 ± 3.64
配对t			71.020	46.504	34.278
P			0.000	0.000	0.000
t*			25.723	21.816	15.302
P			0.000	0.000	0.000

* 表示两组差值的t检验。

3 讨论

随着社会不断发展,人民群众对舒适化医疗的要求越来越高,产妇分娩方式也发生了重大的变化^[4]。相对于经产妇,初产妇通常更易受到不良情绪的影响,导致分娩时间延长,子宫过度收缩和剧烈的身体疼痛^[5]。由于具有良好的肌肉松弛和精确的术中镇痛效果,对于目前在临床中使用较多的剖宫产术,其目的主要是降低高危妊娠难产率,以及孕妇及围产儿病死率^[6-7]。

剖宫产术后最常见的并发症是切口疼痛,其在一定程度上影响了机体功能的恢复^[8]。剖宫产术后的产妇由于围手术期延长和器官储备功能降低,在经受手术创伤、麻醉打击时容易发生更为显著的炎症及应激反应^[9]。期间伴随着多种炎症因子分泌增加,可对疼痛感受产生放大作用;而术后持续存在的切口疼痛又会加重和放大炎症反应,进而产生术后疼痛和炎症反应相互促进、不断放大的循环^[10]。

CRP、TNF- α 和 IL-10 是评价炎症的重要因素^[11]。体内的应激反应可以刺激 CRP(一种急性期蛋白)的分泌,外伤或术后感染肯定会导致 TNF- α 和 IL-10 的急剧增加,而 TNF- α 和 IL-10 的高分泌也会引发炎症反应^[12]。本次研究中,观察组和对照组产妇产后 12 h 血浆 CRP、TNF- α 、IL-10 含量较组内术前均提高($P < 0.05$),提示剖宫产术后血清炎症细胞因子高分泌;而观察组产妇的 CRP、TNF- α 、IL-10 含量提高幅度低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)提示右美托咪定有一定的抗炎作用,可以抑制炎症细胞因子的产生,从而减轻组织损伤。

通常在剖宫产术后 48 h 疼痛严重,这种疼痛可以降低子宫收缩性,导致产后出血和催产素分泌减少。如果没有适当的干预措施,剖宫产术后的严重疼痛还会导致慢性疼痛^[13]。因此,正确的术后镇痛是至关重要的^[14]。本研究结果显示,观察组产妇产后 12、24、48 h 的 VAS 评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示右美托咪定通过抑制中枢神经和交感神经,同时增强迷走神经活动,减少儿茶酚胺和去甲肾上腺素的释放,进而达到长期镇痛和镇静效果。

研究表明,合并使用右美托咪定可以减少阿片类药物的用量。舒芬太尼是一种强效的阿片类镇痛药,张运琼等^[15]研究发现,肺癌根治手术后,右美托咪定复合舒芬太尼对疼痛介质的合成和释放能够起到抑制作用,进而缓解疼痛。本次研究中,观察组产妇产后舒芬太尼用量、PCIA 的按压次数低于对照组,提示剖宫产术后,右美托咪定复合舒芬太尼进行 PCIA 自控镇痛时,在达到理想的镇痛效果同时,还可减小术后阿片类镇痛药的用量,符合快速康复外科理念,有利于术后快速康复。

本研究还发现,观察组术后躁动的发生率明显低于对照组($P < 0.05$),这是因为右美托咪定可以抑制神经末梢上 Ca^{2+} 内流,降低突触后膜的兴奋性,抑制血管收缩,升高颤动发生的阈值,从而抑制术后躁动的发生^[16]。综上所述,剖宫产术后右美托咪定复合舒芬太尼可减少炎症介质的释放,提高镇痛效果,促进产后恢复。

【参考文献】

[1] BERRAU ANA PILAR, JIANFENG Y, ANNE-BETH M *et al.* The increasing trend in caesarean section rates: global regional and national estimates: 1990 - 2014 [J]. Plos One, 2016, 11 (2): e0148343.
 [2] MUELLER N T, WHYATT R, HOEPNER L *et al.* Prenatal expo-

sure to antibiotics ,cesarean section and risk of childhood obesity [J]. International Journal of Obesity 2015, 39(4): 665 - 670.
 [3] DEHUA K, JIANHUA B, SUQIAO M *et al.* Effects of dexmedetomidine hydrochloride on hemodynamics ,postoperative analgesia and cognition in cesarean section[J]. Experimental and Therapeutic Medicine 2018, 16(3): 1778 - 1783.
 [4] VOGEL J P, BETIAN ANA PILAR, VINDEVOGHEL N *et al.* Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys [J]. Lancet Global Health 2015, 3(5): e260 - e270.
 [5] 何冰君, 曹睿. 剖宫产疼痛及产后康复的影响因素分析及临床干预[J]. 西部医学 2016, 28(10): 1474 - 1477.
 [6] AFOLABI BB, LESI FE. Regional versus general anaesthesia for caesarean section[J]. Anaesthesia 1994, 49(1): CD004350.
 [7] HOFMEYR G, BARRETT J, CROWTHER C. Planned caesarean section for women with a twin pregnancy [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 12(12): CD006553.
 [8] WUJUN G, WANDONG H, JUNLU W *et al.* Flurbiprofen axetil enhances analgesic effects of sufentanil and attenuates postoperative emergence agitation and systemic proinflammation in patients undergoing tangential excision surgery [J]. Mediators of Inflammation 2015, 2015: 1 - 6.
 [9] MUZII L, DOMENICI L, LECCE F *et al.* Clinical outcomes after resectoscopic treatment of cesarean-induced isthmocele: a prospective case-control study [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017, 21 (15): 3341 - 3346.
 [10] CHEN XX, WANG T, LI J *et al.* Relationship between inflammatory response and estimated complication rate after total hip arthroplasty [J]. Chinese Medical Journal 2016, 129(21): 2546 - 2551.
 [11] ASL ME, ISAZADEFAR K, MOHAMMADIAN A *et al.* Ondansetron and meperidine prevent postoperative shivering after general anesthesia [J]. Middle East Journal of Anesthesiology, 2011, 21 (1): 67 - 70.
 [12] RYAN S, TAYLOR CT, MCNICHOLAS WT. Predictors of elevated nuclear factor- κ b-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome [J]. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 2006, 174(7): 824.
 [13] FENG XJ, HU XY, ZHANG S *et al.* Effects of the dexmedetomidine ,midazolam ,butorphanol and atropine combination on plasma oxidative status and cardiorespiratory parameters in raccoon dogs (Nyctereutes procyonoides) [J]. Veterinárni Medicína, 2015, 60 (8): 450 - 455.
 [14] KUMI M, YUKI O, AKIRA M *et al.* Intrathecal administration of morphine decreases persistent pain after cesarean section: a prospective observational study [J]. Plos One, 2016, 11 (5): e0155114.
 [15] 张运琼, 刘英, 刘志莲, 等. 舒芬太尼复合右美托咪定在肺癌手术患者术后镇痛中的效果及对疼痛介质表达的影响 [J]. 海南医学 2018(4): 462 - 465.
 [16] WEERINK MAS, STRUYS MMRF, HANNIVOORT LN *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine [J]. Clinical Pharmacokinetics 2017, 56(8): 893 - 913.