

纳布啡超前镇痛模式在腹腔镜肝部分切除手术中的 临床应用效果探究

翁方泽, 吴 维, 朱 岭*, 李 凯

(武汉市中心医院 肝胆胰外科, 湖北 武汉 430014)

摘要: **目的** 探究纳布啡超前镇痛在腹腔镜肝部分切除手术中的临床应用效果及安全性, 为其在腹腔镜肝切除手术中的合理使用提供依据。**方法** 选择武汉市中心医院肝胆胰外科2020年3月至2021年3月之间符合纳入标准的择期行腹腔镜下肝部分切除术的患者60例, 以随机数字法分为实验组及对照组各30例。两组常规全身麻醉, 在手术开始前, 实验组予0.2 mg/kg的剂量静脉滴注纳布啡(湖北宜昌人福药业, 2 mL: 20 mg), 对照组滴注等量的生理盐水。记录比较两组患者术后2、4、8、12、24、48 h时的NRS(numeric rating scales)数字量表疼痛评分, Ramsay镇静评分, 术后48 h追加的镇痛次数和药物剂量, 术后恶心呕吐、头晕、腹胀、呼吸抑制等不良反应的发生情况。**结果** 实验组术后2、4、8、12、24 h时的NRS疼痛评分明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 术后24 h Ramsay镇静评分明显高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 术后48 h两组患者疼痛评分及镇静评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后48 h时追加镇痛次数及药物剂量实验组低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者术后不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 预防性应用纳布啡可明显缓解腹腔镜下肝部分切除患者术后的疼痛, 临床应用具有有效性及安全性。

关键词: 纳布啡; 超前镇痛; 腹腔镜下肝部分切除术; Ramsay镇静评分; NRS疼痛评分

中图分类号: R614; R971

文献标志码: A

文章编号: 1673-0143(2022)05-0069-06

DOI: 10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2022.05.009

Clinical Application of Nalbuphine Pre-analgesia Mode in Laparoscopic Partial Hepatectomy

WENG Fangze, WU Wei, ZHU Lin*, LI Kai

(Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, Hubei, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect and safety of nalbuphine pre-analgesia in laparoscopic partial hepatectomy and provide the basis for its rational use in laparoscopic hepatectomy. **Methods** 60 cases accepted laparoscopic partial hepatectomy in Hepatobiliary and Pancreatic Surgery of The Central Hospital of Wuhan from March 2020 to

收稿日期: 2021-09-29

作者简介: 翁方泽(1993—), 男, 住院医师, 硕士, 研究方向: 肝胆外科良性疾病微创。

*通信作者: 朱 岭(1969—), 男, 主任医师, 硕士, 研究方向: 肝胆胰脾良恶性肿瘤、胆管结石及狭窄、胆管损伤、胆管囊性扩张症。E-mail: 13971661611@139.com

March 2021, who conforming to the standard were randomly divided into a control and an experimental group with 30 cases. The experimental group was given 0.2 mg/kg nalbuphine (Yichang Humanwell Pharmaceutical Co., Ltd., 2 mL:20 mg) intravenous infusion before surgery, while the control group was given the same amount of normal saline infusion simultaneously. NRS pain scores and Ramsay sedation scores at 2, 4, 8, 12, 24, and 48 h after surgery were recorded and evaluated, and additional analgesia times and doses at 48 h after surgery were calculated. The incidence of nausea, vomiting, dizziness, abdominal distension, respiratory depression, and other adverse reactions was recorded. **Results** The NRS pain scores of the experimental group at 2, 4, 8, 12, and 24 h after operation were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). The Ramsay sedation score at 24 h after operation was significantly higher in the experimental group compared with that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in NRS pain score and Ramsay sedation score between the two groups 48 h after surgery ($P > 0.05$). The number and dose of additional analgesia at 48 h after operation in the experimental were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of postoperative adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The prophylactic application of nalbuphine can significantly relieve postoperative pain in patients undergoing laparoscopic partial hepatectomy, which is effective and safe in clinical application.

Key words: nalbuphine; pre-emptive analgesia; laparoscopic partial hepatectomy; Ramsay sedation score; NRS pain score

肝部分切除术是指将病变的肝组织切除,尽可能多地保留正常肝脏^[1],是临床治疗肝脏良恶性疾病的常用手术方式。随着微创手术不断发展,腹腔镜肝部分切除术广泛用于临床,具有手术创伤小,术后患者恢复快等优点,但它仍会带来一定的并发症,其中疼痛较为常见^[2]。术后疼痛不仅会加重患者痛苦的主观感受,还会影响患者的术后机体恢复,因此手术镇痛显得尤为重要,目前镇痛方式多种多样,其中超前镇痛模式越来越被外科医生所重视,它是指在伤害性刺激发生前给予镇痛治疗,阻断伤害性传入刺激到达中枢神经系统,减轻伤害后疼痛^[3]。现有研究结果表明其临床术后镇痛效果较好^[4],也与现在的加速外科康复理念不谋而合。

目前临床上常用镇痛药物主要为阿片类,如吗啡、芬太尼和丁丙诺啡,镇痛效果良好,但也会带来成瘾性、呼吸抑制、缩瞳、成瘾性、尿潴留等诸多不良反应,而纳布啡是一种新型的阿片受体激动-拮抗剂类药物,可用于减轻各种中重度疼痛,由于其属单一 κ 受体激动剂,在镇痛的基础上亦有镇静作用,其镇痛效价与吗啡相似,但精神依赖性和相关不良反应较少且程度较轻,故临床上越来越多地应用于外科手术镇痛^[5],有文献报道,纳布啡尤其对于内脏痛有较强的缓解作用^[6]。本研究旨在观察讨论超前镇痛模式下预防性使用纳布啡对腹腔镜肝部分切除术后患者的镇痛效果及不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 拟选择武汉市中心医院肝胆胰外科(后湖院区)2020年3月至2021年3月之间

择期行腹腔镜下肝部分切除术的患者。本实验符合伦理学原则,已经过本院伦理委员会审批通过,患者均自愿参加,签署知情同意书。

纳入标准:①患者ASA(麻醉医师协会)分级I~II之间;②年龄18~75岁,性别不限;③腹腔镜肝部分切除术患者(肝脏切除范围 \leq 4个肝段,解剖性/非解剖性,不论有无胆囊切除/胆管探查均可入组);④术后患者生命体征稳定,研究者认为不影响用药者;⑤术前无明显心肺等脏器病变者。

排除标准:①对吗啡或纳布啡过敏患者;②有药物、酒精滥用史;③在进入研究前已经接受过阿片类药物治疗的患者;④具有神经及心理障碍的患者;⑤有严重的肝肾功能障碍对药物代谢延迟者;⑥心肺等重要脏器功能不全患者;⑦妊娠或哺乳期患者;⑧有慢性疼痛病史者。

退出标准:①患者出现无法耐受的不良反应或严重不良事件;②患者本人要求退出研究;③术后生命体征不稳定者;④研究者认为应该从本研究中退出者。

1.1.2 研究分组 采用随机数字法进行分组,分为实验组:纳布啡超前镇痛组;对照组:生理盐水组。实验组用药方法:麻醉完全后,手术开始前,以0.2 mg/kg纳布啡注射液+生理盐水配制100 mL,40~50滴/min,静脉给药。对照组用药方法:麻醉完全后,手术开始前,以等量的生理盐水100 mL,40~50滴/min,静脉给药。

1.2 方法

两组患者常规行气管插管静吸复合全身麻醉,实验组于手术开始前给予纳布啡(湖北宜昌人福药业,2 mL:20 mg)0.2 mg/kg溶于100 mL生理盐水中静脉滴注;对照组同时采用等量生理盐水静脉滴注。两组术后均不行静脉自控镇痛治疗,若术后48 h内再次诉疼痛难以耐受时,两组均采用如下用药方案:0.2 mg/kg纳布啡注射液溶于100 mL生理盐水中静脉滴注。

1.3 观察指标

1.3.1 NRS评分 采用数字量表化(numeric rating scale, NRS)评分法记录患者术后2、4、8、12、24及48 h末疼痛情况,0~10分,分数越高,表明疼痛越剧烈。0分为无痛,10分为疼痛难忍。0~3分表示轻度疼痛,4~6分表示中度疼痛,大于7分表示重度疼痛。NRS评分 \geq 7分可追加临时镇痛,镇痛方法为0.2 mg/kg纳布啡注射液溶于100 mL生理盐水中静脉滴注。

1.3.2 Ramsay镇静评分 术后依据Ramsay镇静评分标准记录两组患者术后2、4、8、12、24、48 h的Ramsay评分。

1分为烦躁不安;2分为安静合作;3分为嗜睡,对指令敏捷;4分为浅睡眠状态,可迅速唤醒;5分为睡眠状态,对呼叫反应迟钝;6分为深睡眠状态,对呼叫无反应。

1.3.3 追加镇痛药物次数及剂量 记录术后48 h内两组患者追加镇痛药物的次数及剂量。

1.3.4 不良反应 记录术后两组患者不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用SPSS22.0软件对数据进行分析。计数资料用率(%)表示,组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量方差分析和独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者的年龄、体质量指数、ASA分级、平均手术时间等资料进行比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者一般情况资料的比较

Tab. 1 Comparison of general information between two groups

分组	年龄/岁	性别男/女/((n)%)	体质指数/(kg·m ⁻²)	平均手术时间/min	ASA/((n)%)
实验组	51.5 ± 11.6	17(56.7)/13(43.3)	21.4 ± 1.5	183.5 ± 10.7	13(43.3)/17(56.7)
对照组	53.4 ± 11.2	19(63.7)/11(36.3)	21.2 ± 1.5	185.8 ± 9.5	14(23.3)/16(76.7)

2.2 不同时间NRS疼痛评分的比较

实验组术后2、4、8、12、24 h NRS评分明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),两组患者48 h NRS评分差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组患者不同时间NRS评分的比较

Tab. 2 Comparison of NRS scores between two groups at different time

时间/h	实验组	对照组	P值
2	2.43 ± 0.76	2.97 ± 0.80	< 0.05
4	3.43 ± 0.88	5.50 ± 1.28	< 0.001
8	3.63 ± 1.65	5.83 ± 1.61	< 0.001
12	4.03 ± 1.80	5.90 ± 1.56	< 0.001
24	4.47 ± 2.11	6.43 ± 1.17	< 0.001
48	3.77 ± 1.75	4.03 ± 1.68	> 0.05

2.3 不同时间Ramsay镇静评分的比较

与对照组相比,实验组术后2、4、8、12、24 h Ramsay评分明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而术后48 h Ramsay评分差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组患者不同时间Ramsay镇静评分的比较

Tab. 3 Comparison of Ramsay scores between two groups at different time

时间/h	实验组	对照组	P值
2	3.13 ± 1.61	1.87 ± 0.81	< 0.01
4	2.23 ± 0.62	1.63 ± 0.71	< 0.001
8	2.27 ± 0.77	1.57 ± 0.62	< 0.001
12	2.22 ± 0.87	1.47 ± 0.62	< 0.001
24	2.07 ± 0.77	1.43 ± 0.67	< 0.01
48	2.03 ± 0.55	1.93 ± 0.85	> 0.05

2.4 两组追加镇痛次数及剂量的比较

术后患者诉疼痛难以耐受时予以追加纳布啡止疼,实验组术后追加镇痛的次数及剂量均明显低于对照组($P < 0.01$),见表4。

表4 两组追加镇痛次数、剂量的比较

Tab. 4 Comparison of additional times and dose of administration between two groups

组别	追加镇痛次数/次	追加镇痛药剂量/mg	P值
实验组	1.63 ± 1.43	19.60 ± 17.10	< 0.01
对照组	2.83 ± 1.51	34.11 ± 18.30	< 0.01

2.5 两组患者术后不良反应发生情况的比较

实验组与对照组术后不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表5。

表5 两组患者不良反应发生率的比较

不良反应	实验组(n=30)	对照组(n=30)	P值
恶心呕吐	2(6.7)	2(6.7)	> 0.05
腹胀	0(0)	1(3.3)	> 0.05
呼吸抑制	1(3.3)	0(0)	> 0.05
尿潴留	0(0)	0(0)	0
头晕	1(3.3)	1(3.3)	> 0.05

3 讨论

腹腔镜下肝部分切除术的患者由于术中切割皮肤、肌肉、神经以及伤口牵拉、组织缺血等引起的伤害性刺激;以及炎性反应和术中神经损伤后的异位神经活动等多种原因导致疼痛,若不有效处理将会影响患者的术后恢复^[7]。如使用传统的镇痛模式,将近一半的患者会在术后经历中重度疼痛^[8],因此合理运用有效的镇痛方法对于患者的康复极其重要。随着加速外科康复的发展,超前镇痛在临床的应用越来越普及,其是指在伤害性刺激之前一段时间内给予有效的镇痛措施,因其能够降低手术对中枢神经系统的打击,减少痛神经信号的传入,提高中枢神经的阈值,从而达到抑制或消除手术创伤后疼痛和减少镇痛药用量的效果^[9],使手术患者术后得到相对完善、长效的镇痛。

目前临床上使用的镇痛药阿片类最为常见,通过与脊髓内的5种阿片受体 μ 、 δ 、 κ 、 ϵ 和 δ 作用发挥药效,其中 μ 受体与止痛、呼吸抑制、缩瞳、成瘾性及耐受现象有关,传统阿片类药物如吗啡为脊髓内阿片 μ 受体的激动剂,因此使用中患者多伴有呼吸抑制、恶心呕吐和排尿困难等一些不良反应,而纳布啡是一种对阿片受体具有激动、拮抗两种作用的混合型镇痛药,它可调节疼痛 μ 受体和 κ 受体^[10-11],主要对 μ 受体呈拮抗作用,对 κ 受体呈激动作用,纳布啡选择性对 κ 受体的激动作用能有效缓解内脏痛,同时精神依赖性和呼吸抑制、肠麻痹、恶心呕吐等相关不良反应较传统阿片类药物较少^[12-13]。纳布啡于1971年在国外首次将其运用于临床,我国于2016年开始投入临床使用,国外META分析表明纳布啡的镇痛效果与吗啡基本相当,约为吗啡的0.7~0.8倍、喷他佐辛的3倍、可待因的6倍。联合其他镇痛药物,能够明显延长检查、麻醉以及术后镇痛时间,且无并发症或者相关不良反应发生^[14]。本研究中实验组预防性应用纳布啡镇痛,术后2、4、8、12、24 h NRS疼痛评分均小于对照组,笔者分析可能由于预先在伤害刺激发生前予以镇痛药使得神经疼痛刺激的传输降低,神经一体液应激反应的发生大幅度降低,同时降低神经超敏化的发生,从而使得镇痛效果较好,时间较长。术后48 h两组患者疼痛均明显减轻,NRS疼痛评分实验组与对照组差异无统计学意义;实验组术后追加镇痛次数及止疼药物剂量均少于对照组,说明超前镇痛模式下预先使用纳布啡,可有效减少患者术后疼痛。腹腔镜下肝部分切除术后的切口疼痛可导致患者焦虑等负面情绪,严重影响患者的术后睡眠及恢复,本实验中实验组术后2、4、8、12、24 h镇静评分均高于对照组。说明纳布啡具有较好的镇静作用,可以使患者更容易入睡,进而提高睡眠质量,减轻患者术后不适。两组术后48 h镇静评分相当,可能与术后刺激减弱,患者疼痛逐步自行缓解有关。相较于传统的阿片类止疼药物所导致的术后腹胀、呼吸抑制、尿潴留、恶心呕吐等不良反应,在此研究中发现,纳布啡实验组患者术后在上述不良反应的发生率上与对照组相比,结果无明显差异;使用纳布啡并不会增加患者术后不良反应的发生,临床应用具

有安全性,但因本实验样本较少,数据结果可能存在一定偏倚,但仍能为外科医生在临床预防性镇痛中提供部分数据及经验,相信随着样本量及实验的更加完善,研究会更具有可靠性。综上所述,纳布啡作为人工合成的阿片受体激动/拮抗剂,在腹腔镜下肝部分切除术中预防性应用可发挥良好的术后镇静、镇痛效果,同时具有较好的安全性。

参考文献(References)

- [1] 李颖,黄海清,薛富善,等. 瑞芬太尼复合丙泊酚靶控输注麻醉用于肝部分切除术患者临床效果研究[J]. 实用肝脏病杂志,2020,23(2):272-275.
- [2] 杨雪. 腹腔镜下肝部分切除术的围手术期护理对策探讨[J]. 中国医药指南,2020,18(6):259-260.
- [3] 胡艳君,魏安宁. 超前镇痛对手术后疼痛影响的研究进展[J]. 重庆医学,2007,36(4):362-364.
- [4] 雷超,廖海燕,张朝辉,等. 纳布啡用于术后镇痛有效性与安全性的Meta分析[J]. 中国药房,2019,30(4):528-532.
- [5] 李美胜,高鸿. 纳布啡联合舒芬太尼对颌面部骨折患者术后镇痛及炎症因子水平的影响[J]. 口腔医学研究,2021,37(1):67-70.
- [6] 曾华北,夏春华,刘苏. 纳布啡缓解剖宫产术患者宫缩痛的效果[J]. 江苏医药,2020,46(9):942-944.
- [7] 余守章,许学兵. 超前镇痛有效性争议及预防性镇痛的研究新进展[J]. 临床麻醉学杂志,2008(6):545-547.
- [8] 宗青,张晓娇,李静,等. 加速康复外科在腹腔镜肝部分切除术围术期护理中的应用[J]. 当代护士(下旬刊),2020,27(7):85-87.
- [9] KISSIN I. Preemptive analgesia [J]. Anesthesiology,2000,93:1138-1143.
- [10] 周凤琦,邹学军. 纳布啡的药理及其临床应用进展[J]. 海南医学,2018,29(3):395-397.
- [11] 张旭,王婷婷,邸文飞,等. 术前肌注纳布啡对老年患者关节置换术后疼痛的影响[J]. 甘肃医药,2020,39(10):890-892.
- [12] ZENG Z, LU J, SHU C, et al. A comparison of nalbuphine for analgesic effects and safety: meta analysis of randomized controlled trials [J]. Sci Rep,2015,5:10927.
- [13] 谷书涵,甘建辉,郑智文,等. 纳布啡与地佐辛用于腔镜下全子宫切除术预防性镇痛效果的比较[J]. 福建医科大学学报,2019,53(2):102-106.
- [14] HATRATH V, ATTRI J P, BALA A, et al. Epidural nalbuphine for postoperative analgesia in orthopedic surgery [J]. Anesth Essays Res, 2015,9(3):326-330.

(责任编辑:范建凤)