

酒石酸布托啡诺复合地佐辛用于全髋置换术后自控镇痛的效果观察

刘海英^{1a}, 顾欣^{2*}, 刘海燕³, 陈富超^{1b} (1.湖北医药学院附属东风医院, a.麻醉科, b.药学部, 湖北 十堰 442000; 2.十堰市人民医院 湖北医药学院附属人民医院 心胸大血管外科, 湖北 十堰, 442000; 3.国药东风茅箭医院麻醉科, 湖北 十堰 442000)

摘要: 目的 观察酒石酸布托啡诺复合地佐辛应用于全髋置换术后自控镇痛的效果。方法 采用回顾性研究, 选择 2015 年 8 月到 2018 年 1 月在湖北医药学院附属东风医院择期行全髋置换术的患者 58 例作为研究对象, 根据术后镇痛药物的不同分为观察组 30 例与对照组 28 例, 2 组在手术中都采用腰-硬联合麻醉, 对照组给予术后地佐辛硬膜外自控镇痛, 观察组给予术后酒石酸布托啡诺复合地佐辛硬膜外自控镇痛, 记录 2 组镇痛效果与预后情况。结果 观察组术后 2, 6, 12, 24 h 的疼痛 VAS 评分都显著低于对照组($P<0.05$)。术后不同时间点, 2 组在 Ramsay 镇静评分方面没有明显差异。在术后的尿潴留、瘙痒、呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应发生率上, 观察组为 6.7%, 对照组为 53.6%, 观察组显著低于对照组($P<0.05$)。2 组术前 1 d 肾上腺素与去甲肾上腺素对比无显著差异, 术后 24 h 都显著增加, 术后 72 h 逐渐恢复到术前 1 d 水平, 观察组的波动幅度显著小于对照组($P<0.05$)。结论 地佐辛联合酒石酸布托啡诺应用于全髋置换术后自控镇痛能在保持镇静效果的基础上提高镇痛效果, 缓解机体应激反应, 减少术后不良反应的发生率。

关键词: 酒石酸布托啡诺; 地佐辛; 全髋置换术; 自控镇痛; 镇静

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)11-1386-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.11.015

引用本文: 刘海英, 顾欣, 刘海燕, 等. 酒石酸布托啡诺复合地佐辛用于全髋置换术后自控镇痛的效果观察[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1386-1390.

Analgesia Effects of Bhutto Butorphanol Tartrate Combined Dezocine in Patients after Total Hip Replacement

LIU Haiying^{1a}, GU Xin^{2*}, LIU Haiyan³, CHEN Fuchao^{1b} (1.Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, a.Department of Anesthesiology, b.Department of Pharmacy, Shiyan 442000, China; 2.Department of Cardiovascular Surgery, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; 3.Department of Anesthesiology, Sinopharm Dongfeng Maojian Hospital, Shiyan 442000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the analgesia effects of bhutto butorphanol tartrate combined dezocine in the patients after total hip replacement. **METHODS** From August 2015 to January 2018, used the retrospective research methods, 58 patients underwent total hip replacement were selected in Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine as the research object, all the patients were divided into the observation group of 30 patients and the control group of 28 patients according to the different postoperative analgesic drugs, two groups were given the combined spinal epidural anesthesia, the control group were given postoperative dezocine epidural analgesia, the observation group were given postoperative bhutto butorphanol tartrate combined dezocine epidural analgesia, recorded two groups of analgesic effect and prognosis. **RESULTS** The postoperative 2, 6, 12 and 24 h pain VAS scores in the observation group were significantly less than those in the control group($P<0.05$). There were no significant difference in the contrast of Ramsay scores at different time points between the two groups. The incidence of adverse reactions of postoperative such as urinary retention, itching, respiratory depression, nausea and vomiting was 6.7% in the observation group, while it was 53.6% in the control group. The incidence in the observation group were significantly lower than that in the control group($P<0.05$). There were no significant difference between the two groups in preoperative 1 d adrenaline and norepinephrine, and at postoperative 24 h they were increased significantly, and at postoperative 72 h they were gradually returned to the level of preoperative 1 d. The fluctuation amplitude of the observation group were significantly less than that of the control group($P<0.05$). **CONCLUSION** The bhutto butorphanol tartrate combined dezocine for postoperative analgesia in patients undergoing total hip replacement can enhance the analgesic effect in maintaining sedative effect, relieve stress response, reduce the incidence of adverse reactions after operation.

KEYWORDS: bhutto butorphanol tartrate; dezocine; total hip replacement; analgesia; sedation

基金项目: 湖北省卫生计生西医类一般项目(WJ2015MB290)

作者简介: 刘海英, 女, 主治医师 Tel: (0719)8272335
(0719)8637331 E-mail: Mszhou985@163.com

E-mail: liuhaiy56@163.com

*通信作者: 顾欣, 女, 主管护师

Tel:

全髋置换术是当前骨科常见的手术类型，许多患者合并有各种基础疾病，当面临手术、麻醉等外界强刺激时，可使得围手术期风险增加，进而影响患者的转归^[1-2]。术后镇痛有利于全髋置换术患者术后康复，减少并发症的发生，选择合理、安全的术后镇痛措施对全髋置换术后自控镇痛的安全性至关重要^[3-4]。阿片类镇痛药是当前常见的术后镇痛药物，其中地佐辛是一种新型的混合型阿片受体激动剂，镇痛效果强，分布容积大，半衰期长，消除慢，主要通过激动 κ 受体产生镇痛作用^[5-6]。地佐辛也对 μ 受体具有激动拮抗双重作用，从而使成瘾性、呼吸抑制性发生率降低^[7-9]。酒石酸布托啡诺为混合型阿片受体激动-拮抗药，有些拮抗 μ 受体，主要是激动 κ 受体，具有较长的镇痛时间，镇痛效果是吗啡的 4~8 倍，使中度以及重度疼痛得到缓解，且呼吸抑制以及药物依赖的发生率相对较低，术后也很少有患者发生瘙痒、恶心、呕吐等不良反应，但是地佐辛联合酒石酸布托啡诺镇痛的应用还无相关报道^[10-11]。本研究通过探讨酒石酸布托啡诺复合地佐辛应用于全髋置换术后自控镇痛的效果，以期提升镇痛效果，为患者探寻一种安全、有效的术后镇痛方式。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究时间为 2015 年 8 月到 2018 年 1 月，采用回顾性分析方法，研究通过医院伦理委员会的批准(批准号：DFLS-2019-007)。选择在湖北医药学院附属东风医院择期行全髋置换术的患者 58 例作为研究对象，纳入标准：择期行全髋置换手术的患者；签署知情同意书；ASA 分级为 II~III 级；年龄 20~80 岁。排除标准：合并有造血系统、肝脏、肾脏等原发性疾病的患者；近 1 个月内有脑血管意外的患者；近期接受过麻醉性镇痛药以及其他镇痛方式治疗的患者；病情危重、手术风险大的患者；妊娠与哺乳期妇女。根据术后镇痛药

物的不同分为观察组 30 例与对照组 28 例，2 组患者体质量指数等数据资料之间的对比无统计学意义($P>0.05$)，见表 1。

1.2 麻醉与镇痛方法

2 组患者在手术中都采用腰-硬联合麻醉，术前 30 min 肌内注射阿托品 0.5 mg(江苏恩华药业股份有限公司，国药准字：H10980025)、苯巴比妥钠 0.1 g(宜昌人福药业有限公司，国药准字：H20054171)，1.5%利多卡因(国药集团荣生制药有限公司，国药准字：H20043676)局部浸润以后，在腰 L2~3 或 L3~4 椎间隙进行麻醉，在鞘内注射重比重布比卡因 2.0 mL，浓度为 0.5%，然后把硬膜外导管置入，将麻醉平面维持于 T8 以下后进行手术，术后进行硬膜外负荷量镇痛。

对照组：地佐辛 1 mg(扬子江药业集团江苏海慈生物药业有限公司)+0.125%罗哌卡因 5 mL(江苏恩华药业股份有限公司，国药准字：H20052621)。

观察组：地佐辛 1 mg+酒石酸布托啡诺 1 mg(江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字：H20020454)+0.125%罗哌卡因 5 mL。

2 组都采用一次性的输液泵(规格型号：ZT-P-60/2-A，扬州亚光医疗器械有限公司)，输液流量均为 $2 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

1.3 观察指标

①疼痛评分：在术后 2，6，12，24 h 采用视觉模拟评分(visual analogue score, VAS)进行评分，0 分为无痛，10 分为剧痛，分数越高，疼痛越严重。②Ramsay 镇静评分：在上述同一时间点进行评分，2~4 分为镇静满意，5~6 分为过度镇静。③记录 2 组在术后 24 h 的不良反应情况。④在术前 1 d 和术后 24，72 h 采集早晨空腹肘正中静脉血 2 mL，抗凝后低温 $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min，取上层血清，测定肾上腺素、去甲肾上腺素含量。所有调查数据与检测数据收集均由同一试验人员进行，并且该试验人员不参与术中手术和麻醉等操作。

表 1 2 组一般资料对比

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄/岁	BMI/kg·m ⁻²	ASA 分级(Ⅱ级/Ⅲ级)	手术时间/min	术中出血量/mL
观察组	30	17/13	56.33±4.92	22.48±2.11	24/6	115.64±20.48	231.58±67.48
对照组	28	16/12	56.13±5.38	22.19±4.29	23/5	116.39±31.84	233.92±71.44
<i>t</i> / χ^2 值		0.001	0.298	0.334	0.043	0.401	0.294
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.4 统计方法

运用程序 SPSS 19.00 来分析所有研究数据,以 $\bar{x} \pm s$ 描述计量资料,计数数据采用百分比、构成比、率等对比,对比方法主要为成组 t 检验、 χ^2 分析等,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疼痛评分对比

观察组术后 2, 6, 12, 24 h 的 VAS 镇痛评分显著低于对照组($P<0.05$)。结果见表 2。

表 2 2 组术后不同时间点疼痛 VAS 评分对比($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of pain VAS scores at different time points after surgery between the two groups($\bar{x} \pm s$) 分

组别	<i>n</i>	术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h
观察组	30	3.89±0.98 ¹⁾	2.79±0.71 ¹⁾	1.93±0.66 ¹⁾	1.32±0.48 ¹⁾
对照组	28	5.28±1.15	4.09±0.92	3.09±0.88	2.14±0.85

注:与对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$ 。

2.2 Ramsay 镇静评分对比

2 组术后不同时间点的 Ramsay 镇静评分对比差异无统计学意义。结果见表 3。

表 3 2 组术后不同时间点的 Ramsay 镇静评分对比($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of Ramsay sedation scores at different time points after surgery between the two groups($\bar{x} \pm s$) 分

组别	<i>n</i>	术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h
观察组	30	2.09±0.27	2.06±0.25	2.00±0.14	2.00±0.22
对照组	28	2.10±0.48	2.13±0.56	2.00±0.37	1.98±0.24

2.3 不良反应情况对比

观察组术后尿潴留、瘙痒、呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应发生率为 6.7%,对照组为 53.6%,观察组显著低于对照组($\chi^2=15.378$, $P<0.05$)。结果见表 4。

2.4 肾上腺素与去甲肾上腺素变化对比

2 组术前 1 d 肾上腺素与去甲肾上腺素对比无显著差异,术后 24 h 都显著增加,术后 72 h 逐渐恢复到术前 1 d 水平,观察组的波动幅度显著小于

对照组($P<0.05$)。结果见表 5。

表 4 2 组术后不良反应发生情况对比

Tab. 4 Comparison of postoperative adverse reactions between the two groups

组别	<i>n</i>	尿潴留/例	瘙痒/例	呼吸抑制/例	恶心呕吐/例	合计/例(%)
观察组	30	1	0	0	1	2(6.7)
对照组	28	3	3	4	5	15(53.6)
χ^2 值						15.378
<i>P</i> 值						<0.05

3 讨论

疼痛是一种主观且不愉快的体验。全髋关节置换手术后,患者需要承受长时间的剧烈疼痛,会造成应激反应过度,引起免疫、代谢等生理功能严重紊乱。特别是本研究所收治的患者很多存在基础疾病,器官、脏器的储备功能降低,术后剧烈疼痛可导致围术期的并发症及死亡率显著增加^[12-13]。

术后自控镇痛当前在临床上应用比较多,可以减少患者术后谵妄发生率,并有利于改善患者术后呼吸功能,常规的镇痛药物曲马多虽然镇痛作用明确,但是由于嗜睡、呼吸抑制等不良反应发生率高,其使用剂量较大,镇痛安全性有待提高^[14-15]。地佐辛对 κ 受体与 μ 受体具有激动拮抗双重作用,在体内吸收及消除较慢,半衰期较长,分布容积较大,镇痛起效极快,具有较长的镇痛时间,临床应用不易产生烦躁、焦虑感。酒石酸布托啡诺具有激动 κ 受体和拮抗 μ 受体作用,具有良好的镇静作用^[16]。本研究结果显示,观察组术后 2, 6, 12, 24 h 的疼痛 VAS 评分都显著低于对照组($P<0.05$);2 组术后不同时间点的 Ramsay 镇静评分对比差异都无统计学意义,表明两者的联合治疗可协同发挥镇痛作用。主要在于酒石酸布托啡诺可以阻断伤害性刺激上传到中枢系统,可通过阻断切口处末梢神经的传入通道来发挥镇痛作用^[17]。

表 5 2 组手术前后不同时间点肾上腺素与去甲肾上腺素变化对比($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of changes in adrenaline and norepinephrine at different time points before and after surgery between the two groups($\bar{x} \pm s$) ng·L⁻¹

组别	<i>n</i>	肾上腺素			去甲肾上腺素		
		术前 1 d	术后 24 h	术后 72 h	术前 1 d	术后 24 h	术后 72 h
观察组	30	90.02±18.48	121.49±18.48 ¹⁾	91.48±16.39	390.59±65.33	498.92±48.88 ¹⁾	398.92±62.58
对照组	28	88.98±16.44	134.92±19.00	92.84±16.33	389.29±71.48	552.29±87.29	391.88±62.75

注:与对照组相比, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$ 。

术后疼痛属于急性疼痛，是术后损伤组织引起的复杂反应，损伤组织向细胞外释放一些物质，比如肾上腺素与去甲肾上腺素等^[18]。特别是中枢神经系统接受信号整合后，可激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质激素系统与交感-肾上腺髓质系统，引起系统神经内分泌反应。在交感系统兴奋时主要表现为血浆肾上腺素、去甲肾上腺素升高，使患者的氧需增加导致围术期心脏事件，术后进行积极的镇痛治疗能有效地减轻患者术后的应激反应^[19-20]。本研究结果显示，2组患者术前1d肾上腺素与去甲肾上腺素对比无显著差异，术后24h都显著增加，术后72h逐渐恢复到术前1d水平，观察组的波动幅度显著小于对照组($P<0.05$)。从机制上分析，两者的联合使用可通过多重途径来发挥镇痛效应，以减轻术后疼痛对中枢神经系统的刺激，来缓解应激反应。特别是两者联合使用抑制了交感系统的兴奋，降低了术后心肌的氧耗，使术后患者血流动力学更加平稳，维持正常的血糖，减小肾上腺素与去甲肾上腺素的波动幅度^[21]。

术后疼痛主要是由外周局部组织损伤和炎症介质直接刺激神经末梢，炎症刺激外周感受器、手术切口处组织损伤等引起。全髋置换术后疼痛可给患者带来很多不良的影响，比如兴奋心血管系统，导致交感兴奋，增加全身的耗氧量，并且可抑制患者免疫功能，增加术后感染的风险^[22]。良好镇痛不但可以缓解患者应激反应，同时还可以降低不良反应发生率，提高患者的满意度。地佐辛的镇痛作用是哌替啶的5~9倍，可使胃肠道平滑肌松弛，降低不良反应发生率^[23]。酒石酸布托啡诺作为新型阿片受体激动拮抗剂，在临床上，该药物能够降低发生呼吸抑制的概率，以及降低胃肠道的不良反应发生率^[24]。本研究结果显示，观察组术后尿潴留、瘙痒、呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应发生率为6.7%，对照组为53.6%，观察组显著低于对照组($P<0.05$)，表明两者联合使用可有效减少术后不良反应的发生率。本研究也有一定的局限性，研究的样本数量过少，研究的周期比较短，且对于酒石酸布托啡诺复合地佐辛的具体作用机制也没有明确阐述，将在下一步进行深入分析。

综上所述，酒石酸布托啡诺复合地佐辛用于

全髋置换术后自控镇痛能在保持镇静效果的基础上提高镇痛效果，缓解机体应激反应，减少术后不良反应的发生。

REFERENCES

- [1] SUZUKI T, NAKAMURA Y, KATO H. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density with anti-TNF inhibitors, tocilizumab, or abatacept in osteoporosis with rheumatoid arthritis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14(1): 453-459.
- [2] 小辉, 张霞婧, 冯燕, 等. 酒石酸布托啡诺与地佐辛用于腹腔镜子宫肌瘤切除术后镇痛效果比较[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(6): 801-802.
- [3] WANG C, MENG H Y, WANG Y, et al. Analysis of early stage osteonecrosis of the human femoral head and the mechanism of femoral head collapse [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(2): 156-164.
- [4] NAKAMURA Y, SUZUKI T, KATO H. Serum bone alkaline phosphatase is a useful marker to evaluate lumbar bone mineral density in Japanese postmenopausal osteoporotic women during denosumab treatment [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 1343-1348.
- [5] 屠苏, 曹赋韬, 范晓春, 等. 盐酸右美托咪定联合酒石酸布托啡诺对机械通气患者的镇痛镇静效果[J]. *安徽医学*, 2018, 39(1): 84-86.
- [6] JØRGENSEN H S, WINTHER S, BØTTCHER M, et al. Bone turnover markers are associated with bone density, but not with fracture in end stage kidney disease: a cross-sectional study [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 284.
- [7] LI Z H, WANG L P, HE Z J, et al. Dezocine combined with low-dose naloxone for postoperative analgesia in radical thyroidectomy [J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2016, 25(5): 558-561.
- [8] YANG G X, CHEN X Y, YAN Z, et al. CD11b promotes the differentiation of osteoclasts induced by RANKL through the spleen tyrosine kinase signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3445-3452.
- [9] MUKKA S S, ANDERSSON G N, HULTENBY K R, et al. Osteoclasts in periprosthetic osteolysis: the charnley arthroplasty revisited [J]. *J Arthroplasty*, 2017, 32(10): 3219-3227.
- [10] LIU J Y, SI L J. Effects of butorphanol pretreatment on myocardial ischemia-reperfusion injury and its mechanisms in mice [J]. *J Southeast Univ Med Sci Ed(东南大学学报: 医学版)*, 2017, 36(1): 74-77.
- [11] LAIRD E, MOLLOY A M, MCNULTY H, et al. Greater yogurt consumption is associated with increased bone mineral density and physical function in older adults [J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(8): 2409-2419.
- [12] NAKAMURA Y, SUZUKI T, KAMIMURA M, et al. Alfacalcidol increases the therapeutic efficacy of ibandronate on bone mineral density in Japanese women with primary osteoporosis [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 241(4): 319-326.
- [13] 王祝东. 酒石酸布托啡诺复合丙泊酚用于无痛结肠镜的麻醉效果观察[J]. *浙江实用医学*, 2017, 22(1): 52-53, 65.
- [14] DAVYDOV D A, AVDALYAN A M, AGADZHANYAN V V, et al. Morphometric and molecular biological features of

- femoral head tissue in different nosological entities of coxarthrosis [J]. *Arkh Patol*, 2016, 78(5): 20-26.
- [15] HOOSHMAND S, KERN M, METTI D, et al. The effect of two doses of dried plum on bone density and bone biomarkers in osteopenic postmenopausal women: a randomized, controlled trial [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(7): 2271-2279.
- [16] GAO T Q, ZHANG Q Y, MA Y B, et al. Comparison of the efficacy of propofol respectively combined with fentanyl, dezocine and butorphanol for painless gastroscopy [J]. *J Pharm Res(药学研究)*, 2017, 36(2): 115-117.
- [17] IBA K, SONODA T, TAKADA J, et al. Further significant effects of eldecacitol on bone resorption markers and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients having undergone long-term bisphosphonate treatment [J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(2): 171-176.
- [18] 许军, 张联义. 右美托咪定复合布托啡诺对股骨近端防旋髓内钉内固定术后静脉镇痛的临床观察[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(6): 819-821.
- [19] ORMSBY R T, CANTLEY M, KOGAWA M, et al. Evidence that osteocyte perilacunar remodelling contributes to polyethylene wear particle induced osteolysis [J]. *Acta Biomater*, 2016, 33: 242-251.
- [20] MUKAIYAMA K, UCHIYAMA S, NAKAMURA Y, et al. Eldecacitol, in combination with bisphosphonate, is effective for treatment of Japanese osteoporotic patients [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 237(4): 339-343.
- [21] WU F T, LASLETT L L, ZHANG Q. Threshold effects of vitamin D status on bone health in Chinese adolescents with low calcium intake [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(12): 4481-4489.
- [22] CHEN Y J, WANG Y S. Research progress in protective effect of butorphanol tartrate against myocardial oxidative stress injury [J]. *Med Recapitul(医学综述)*, 2017, 23(14): 2824-2827, 2832.
- [23] WANG Z H, LIU N C, ZHOU G, et al. Expression of XBP1s in fibroblasts is critical for TiAl_6V_4 particle-induced RANKL expression and osteolysis [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(4): 752-759.
- [24] WANG Z H, LIU N C, SHI T G, et al. ER stress mediates TiAl_6V_4 particle-induced peri-implant osteolysis by promoting RANKL expression in fibroblasts [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137774. DOI:10.1371/journal.pone.0137774.
- 收稿日期: 2018-08-02
(本文责编: 李艳芳)