

文章编号 1006-8147(2019)03-0264-04

论 著

改良序贯法测定蛛网膜下腔注射舒芬太尼用于分娩镇痛中的半数有效剂量

杨 蕾¹, 于泳浩²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津医科大学总医院麻醉科, 天津 300052)

摘要 目的:采用改良序贯法测定蛛网膜下腔单纯注射舒芬太尼用于分娩镇痛中的半数有效剂量(ED_{50})。方法:选择足月妊娠、单胎、头位且自愿接受分娩镇痛的初产妇30例,美国麻醉医师协会(ASA)分级I~II级,于腰-硬联合神经阻滞下接受分娩镇痛。根据改良序贯法增减给药,第1例产妇蛛网膜下腔单纯注射舒芬太尼5.0 μg ,相邻剂量梯度为0.5 μg ,若上1例产妇镇痛效果满意,则下1例产妇剂量减少0.5 μg ;若上1例产妇镇痛效果不满意,则下1例产妇剂量增加0.5 μg 。序贯给药后采用视觉模拟评分法(VAS)评估镇痛效果, $VAS \leq 3$ 分为镇痛有效。采用Dixon and Massey序贯分配试验法公式计算舒芬太尼蛛网膜下腔注射用于分娩镇痛中的 ED_{50} 和95%可信区间。结果:蛛网膜下腔单纯注射舒芬太尼用于分娩镇痛中的 ED_{50} 为2.85 μg ,95%可信区间为2.31~3.43 μg 。结论:采用改良序贯法测得的蛛网膜下腔单纯注射舒芬太尼用于分娩镇痛中的 ED_{50} 为2.85 μg ,且此法简便、高效、准确性高。

关键词 舒芬太尼;蛛网膜下腔注射;分娩镇痛;序贯法;半数有效剂量

中图分类号 R614

文献标志码 A

Modified sequential method for the determination of 50% effective dose of sufentanil for intrathecal injection in labor analgesia

YANG Lei¹, YU Yong-hao²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Anesthesiology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To determine the half effective dose (ED_{50}) of intrathecal sufentanil for labor analgesia by modified sequential method. **Methods:** Thirty primiparas with term pregnancy, singleton, head position and voluntary labor analgesia were selected according to The American Society of Anesthesiologists(ASA) graded I to II, and subjects received labor analgesia under combined spinal epidural anesthesia. According to the modified sequential method, the first dose of sufentanil was 5.0 μg , and the adjacent dose gradient was 0.5 μg . If the previous analgesia was effective, the next dose would be reduced by 0.5 μg . If the previous analgesia is not effective, the next dose of maternal dose would be increased by 0.5 μg . After sequential administration, visual analgesia (VAS) was used to evaluate the analgesic effect. $VAS \leq 3$ was effective in analgesia. The ED_{50} and 95% confidence intervals for intrathecal sufentanil for labor analgesia were calculated using the Dixon and Massey sequential distribution test formula. **Results:** The intrathecal injection of sufentanil for labor analgesia showed an ED_{50} of 2.85 μg and a 95% confidence interval of 2.31 to 3.43 μg . **Conclusion:** The ED_{50} of intrathecal sufentanil for labor analgesia measured by modified sequential method is 2.85 μg , and the method is simple, efficient and accurate.

Key words sufentanil; intrathecal injection; labor analgesia; sequential method; half effective dose

随着国家二胎政策的放开,国民生育高峰逐渐到来。与此同时,产妇对无痛分娩的要求亦越来越迫切。因此,如何提供更加安全且舒适的分娩镇痛已成为临床麻醉医师的又一重任。舒芬太尼作为一种强效的阿片类镇痛药,目前已广泛应用于临床麻醉实践中。舒芬太尼蛛网膜下腔注射后可与脊髓的 μ 受体结合,产生快速且强效的镇痛作用,同时对产程几乎无影响,较少影响下肢运动,且无呼吸抑制

等不良反应^[1],故用于分娩镇痛时具有明显的优势。因此,国内外早已将舒芬太尼蛛网膜下腔注射用于分娩镇痛^[2-4],但各研究所提供的有效剂量却多不相同,甚至有些相关研究报道的有效剂量相对较大,这使得临床麻醉用药缺乏同一性。本研究旨在通过采用改良序贯法测定蛛网膜下腔单纯注射舒芬太尼用于分娩镇痛中的半数有效剂量(ED_{50}),为临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018年5月-9月于本院产科住院

作者简介 杨蕾(1987-),女,主治医师,硕士在读,研究方向:妇产科麻醉;通信作者:于泳浩, E-mail: yuyonghao@126.com。

待产并要求分娩镇痛的初产妇30例,年龄20~35岁,体质量65~85 kg,美国麻醉医师协会(ASA)分级I~II级。纳入标准:单胎,头位,足月妊娠,产程进入活跃期,宫口开至2~3 cm。排除标准:有产科病理性因素如宫缩乏力及妊娠合并症、胎儿宫内窘迫及有剖宫产手术指征等,有椎管内麻醉禁忌症如凝血功能异常等,产前服用过镇痛镇静药,有阿片类药物依赖史或过敏史。术前产妇及家属均签署分娩镇痛知情同意书。

1.2 镇痛方法 当产妇宫口开至2~3 cm且视觉模拟评分法(VAS)≥8分时,开放静脉通路,在产房实施分娩镇痛,常规监测血压、心率、指端血氧饱和度及胎心监护。取左侧卧位,于L₂₋₃或L₃₋₄椎间隙进行腰一硬联合穿刺,用25 G笔尖式腰穿针穿刺蛛网膜下腔,见脑脊液流出后,缓慢注入预先配制好的相应剂量舒芬太尼(以生理盐水稀释至2 mL,批号:051101,湖北宜昌人福药业有限公司),注射时间超过15 s。给药后向头端置入硬膜外导管3~4 cm,待产妇平卧后连接硬膜电子镇痛泵(江苏爱朋医疗科技股份有限公司),镇痛泵配方:舒芬太尼50 μg、罗哌卡因(批号:HA1091,瑞典AstraSodertalje公司)100 mg加生理盐水至100 mL,背景输注速率为8 mL/h,患者自控镇痛为每次6 mL,锁定时间15 min,于注药后1 h启动电子镇痛泵。产程全程中密切监测产妇的生命体征及胎心、宫缩等指标。本研究采用双盲法,即麻醉操作和镇痛效果的评定均由其他不知研究方案的麻醉医师完成。

1.3 观察指标 (1)动态监测舒芬太尼给药前后的胎心率及宫缩强度,连续监测产妇的血压、心率、血氧饱和度,记录产程、新生儿Apgar评分和产时出血量及液体入量。(2)镇痛起效时间:镇痛后,由另一位独立观察者在给药后10 min内每1 min进行产妇VAS评分,并记录从注药到VAS评分≤3分的时间,即镇痛起效时间。VAS评分(0~10分):无痛为0分、剧痛为10分,评分≤3为镇痛有效,评分>3为镇痛无效。(3)VAS评分:镇痛后10~60 min,每10 min记录一次产妇VAS评分。(4)记录分娩过程中产妇不良反应发生情况:呼吸抑制(呼吸频率<10次/min)、运动阻滞、低血压(血压较基础值下降20%及以上)、窦性心动过缓(心率较基础值下降20%及以上)、恶心、呕吐、皮肤瘙痒及胎心异常。(5)下肢运动神经阻滞改良Bromage评分:镇痛后10~60 min,每10 min记录一次产妇下肢运动神经阻滞改良Bromage评分。改良Bromage评分:无阻滞运动为0分;不能抬起伸直的下肢,只能屈膝为1分,不能屈膝,只

能活动踝关节为2分;不能活动踝关节为3分。

1.4 舒芬太尼给药剂量及ED₅₀的测定 第1例产妇舒芬太尼的剂量为5.0 μg,随后利用Dixon序贯法,根据镇痛效果是否满意,确定下1例产妇的舒芬太尼给药剂量,相邻剂量梯度为0.5 μg,如此反复,直到出现7个转折点,即从满意到不满意,或从不满意到满意。若判定结果可疑,则接受与上1例产妇相同的给药剂量。采用Dixon and Massey序贯分配试验法公式^[9]计算舒芬太尼的ED₅₀及95%可信区间(95%CI)。具体如下:记录舒芬太尼各个梯度给药剂量镇痛有效的例数(s)和镇痛无效的例数(r),计算各剂量的对数(lgX)及该剂量下镇痛有效和无效的例数之和(n)、镇痛有效率(P)和两相邻梯度剂量对数的差值(i),按下列公式计算舒芬太尼的ED₅₀和95%CI:

ED₅₀的对数值:lgED₅₀=ΣnlgX/Σn,取反对数即得ED₅₀。

ED₅₀的标准误:slgED₅₀=iΣP(1-P)/(n-1)。

ED₅₀的95%CI:lg⁻¹(lgED₅₀-1.96S_{lgED₅₀},lgED₅₀+1.96S_{lgED₅₀})。

1.5 镇痛效果判定及补救措施 镇痛效果满意的标准为:(1)镇痛起效时间≤10 min;(2)镇痛后60 min内任一时间的产妇VAS评分≤3分。若以上任意一项不符合,则视为效果不满意,立即启动硬膜外电子镇痛泵,并给予一次患者自控镇痛,直至镇痛效果满意。

1.6 统计学分析 采用SPSS 19.0统计学软件进行分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 产妇给药后镇痛情况 所有产妇均顺利完成自然分娩,其中16例镇痛效果满意,14例镇痛效果不满意。据此将所有产妇分为镇痛效果满意组和镇痛效果不满意组。其中,镇痛效果不满意组中,7例产妇给药10 min内VAS评分未降低到≤3分,7例产妇在给药镇痛后1 h内某一时间点VAS评分>3分。新生儿1 min时Apgar评分(9.9±0.3)分,新生儿5 min时Apgar评分(10.0±0)分。

2.2 改良序贯法测定舒芬太尼蛛网膜下腔注射的ED₅₀及95%CI 采用Dixon and Massey序贯分配试验法公式算得舒芬太尼的ED₅₀为2.85 μg,95%CI为2.31~3.43 μg。见表1、图1。

2.3 产妇给药后不良反应发生情况 两组产妇均无低血压、窦性心动过缓及运动神经阻滞发生,两

表 1 改良序贯法测定舒芬太尼蛛网膜下腔注射的 ED_{50} 及 95% CITab 1 Sequential method for determination of ED_{50} and 95% CI in intrathecal sufentanil injection

剂量 (X)	lgX	有效例数(s)	无效例数(r)	合计(n)	有效率(P)	nlogX	P(1-P)/n-1
5.0	0.699	1	0	1	1	0.699	0
4.5	0.653	1	0	1	1	0.653	0
4.0	0.602	2	0	2	1	1.204	0
3.5	0.544	3	2	5	0.600	2.720	0.060
3.0	0.477	5	4	9	0.556	4.293	0.031
2.5	0.398	4	5	9	0.444	3.582	0.031
2.0	0.301	0	3	3	0	0.903	0
合计	3.674	16	14	30	4.610	110.220	-0.574

表 2 两组产妇不良反应发生情况的比较(n, %)

Tab 2 Comparison of maternal adverse reactions (n, percentage)

组别	例数	恶心	呕吐	皮肤瘙痒	胎心异常	低血压	窦性心动过缓	运动神经阻滞
镇痛效果满意组	16	2(12.50)	1(6.25)	4(25.00)	1(6.25)	0	0	0
镇痛效果不满意组	14	1(7.14)	1(7.14)	3(21.43)	1(7.14)	0	0	0

3 讨论

分娩疼痛在医学疼痛指数的评级中仅次于烧灼伤痛,给产妇在生理、心理上造成较大的负面影响。因此,寻找合适的分娩镇痛方法及合理药物势在必行。腰—硬联合神经阻滞是目前最常用的分娩镇痛方法,传统方法常在蛛网膜下腔注射局麻药,虽然可减轻宫缩疼痛,降低应激反应,但对宫缩、产力等有一定的不良影响,并且有造成产妇运动神经阻滞的风险^[6]。

舒芬太尼是芬太尼的衍生物,脂溶性高,主要作用于 μ 受体,主要在脊髓水平增强传入神经的感觉阻滞,而对传出神经的运动阻滞效果不明显,故而蛛网膜下腔单纯注射舒芬太尼可在发挥镇痛作用的同时又不影响下肢活动,再联合局麻药复合舒芬太尼实施患者自控硬膜外镇痛,便能实现真正意义上的“可行走的分娩镇痛”^[7]。

韩玲等^[8]认为,在分娩镇痛中,小剂量舒芬太尼蛛网膜下腔注射是安全可行的,但舒芬太尼的用量一直存在争议,其用量过大易造成阻滞范围过大、低血压、皮肤瘙痒等并发症发生率升高,而用量过小则阻滞不完全,起效时间较长,持续时间较短。Herman 等^[9]发现,在分娩镇痛中,单纯蛛网膜下腔注射 5~15 μ g 舒芬太尼能迅速产生强大的镇痛作用,同时几乎无运动阻滞现象,且 5~15 μ g 舒芬太尼在起效时间和作用强度上无明显差异。魏威等^[10]认为,5.0 μ g 舒芬太尼蛛网膜下腔注射的安全性较高,产妇发生运动阻滞及不良反应的概率较低,故此为最佳剂量。因此,本研究将舒芬太尼的起始剂量选定为 5.0 μ g。

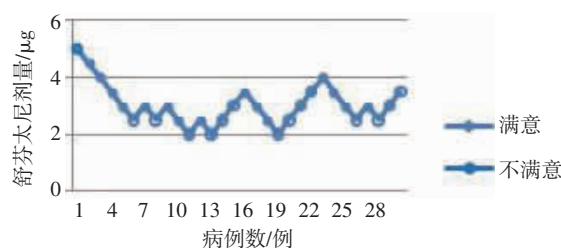


图 1 产妇蛛网膜下腔注射舒芬太尼的剂量效应

Fig 1 Dose effect of intrathecal sufentanil in puerpera

组产妇恶心、呕吐、皮肤瘙痒及胎心率异常发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

本研究结果表明,蛛网膜下腔注射小剂量舒芬太尼不会引起呼吸抑制、运动阻滞,引起胎心率异常的发生率也极低,且可通过吸氧、产妇体位改变等纠正,并未影响分娩结局,其它不良反应包括:恶心、呕吐、皮肤瘙痒。其中,最常发生不良反应为皮肤瘙痒,且发生率随剂量增加而增加,但相比大剂量而言,低剂量舒芬太尼引起皮肤瘙痒的概率亦是明显降低^[11]。本研究结果表明,无论镇痛效果满意与否,应用舒芬太尼后均有皮肤瘙痒发生,但在发生率上两组之间差异并无统计学意义,瘙痒的程度均较轻,产妇可以耐受,并不影响产妇对分娩镇痛的满意度。

Dixon and massey 序贯法是一种目前公认的测定药物 ED_{50} 或半数有效浓度的简便且高效的方法之一,具有样本量小、结果精准、简便易行等诸多优点。本研究采用 Dixon and Massey 序贯分配试验法公式算得舒芬太尼的 ED_{50} 为 2.85 μ g, 95% CI 为 2.31~3.43 μ g。这与其他部分研究^[12]的结果有一定的差异,其主要原因可能为不同的研究选取的研究对象具有个体差异及采用的镇痛评估方法不一致。因此,不同的研究结果应区别解读。

综上所述,蛛网膜下腔单纯注射低剂量的舒芬太尼可满足分娩潜伏期镇痛的需求,联合自控硬膜外镇痛应用于分娩镇痛,镇痛效果满意,并发症发生率低, ED_{50} 为 2.85 μ g, 95% CI 为 2.31~3.43 μ g。本研究结果为临床麻醉实践提供了合理用药的参考依据。

参考文献:

- [1] Li B, Wang H, Gao C. Bupivacaine in combination with fentanyl or sufentanil in epidural/intrathecal analgesia for labor: a meta-analysis [J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(5): 584

(下转第 270 页)

要临床意义。

本研究的不足之处在于:(1)本研究为单中心横断面研究,研究病例数少且未进行随访,无法对 ASC 患者出院后情绪障碍情况及 NLR 水平进行评估,有一定局限性。(2)本研究所观察指标诊断价值不明确,无论是敏感度还是特异度,本研究结果在临床实践中仅起到提示作用。因此,这些研究结果需要经过多中心、大样本、前瞻性研究进行论证,使其能够满足临床需要。

参考文献:

- [1] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会.急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2016(2): 73
- [2] Pardaens S, De Smedt D, De Bacquer D, et al. Comorbidities and psychosocial characteristics as determinants of dropout in outpatient cardiac rehabilitation[J]. J Cardiovasc Nurs, 2017, 32(1):14
- [3] Eagle K A, Lim M J, Dabbous O H, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry [J]. JAMA, 2004, 291(22): 2727
- [4] Tahto E, Jadric R, Pojskic L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relation with markers of inflammation and myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome[J]. Med Arch, 2017, 71(5): 312
- [5] Lotrakul M S. Validity of the Thai Version of the PHQ-9[Z].BMC Psychiatry, 2008: 46
- [6] Sousa T V, Viveiros V, Chai M V, et al. Reliability and validity of the portuguese version of the generalized anxiety disorder (GAD-7) scale[Z]. Health Qual Life Outcomes, 2015: 50
- [7] 中国康复学会心血管病专业委员会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 在心血管科就诊患者的心理处方中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(1): 6
- [8] Huffman J C, Celano C M, Januzzi J L. The relationship between depression, anxiety, and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2010, 6:123
- [9] Pragle A S, Salahshor S. Identifying and managing depression in patients with coronary artery disease[J]. JAAPA, 2018, 31(5): 12
- [10] Farquhar J M, Stonerock G L, Blumenthal J A. Treatment of anxiety in patients with coronary heart disease: a systematic review [J]. Psychosomatics, 2018, 59(4): 318
- [11] Rutledge T, Linke S E, Krantz D S, et al. Comorbid depression and anxiety symptoms as predictors of cardiovascular events: results from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study[J]. Psychosom Med, 2009, 71(9): 958
- [12] Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease[J]. Arch Gen Psychiatry, 2008, 65(1): 62
- [13] Sabatine M S, Morrow D A, Cannon C P, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (treat angina with aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy-thrombolysis in myocardial infarction 18 trial) substudy[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(10): 1761
- [14] Turak O, Ozcan F, Isleyen A, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio to predict in-hospital outcomes in infective endocarditis[J]. Eur Heart J, 2013, 34(1): 691
- [15] Dentali F, Nigro O, Squizzato A, et al. Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Int J Cardiol, 2018, 266: 31
- [16] Gundogdu Meydaneri G, Meydaneri S. Can neutrophil lymphocyte ratio predict the likelihood of suicide in patients with major depression[J]. Cureus, 2018, 10(4): e2510

(2018-09-20 收稿)

(上接第 266 页)

- [2] Tian F, Wang K, Hu J, et al. Continuous spinal anesthesia with sufentanil in labor analgesia can induce maternal febrile responses in puerperas [J]. Int J Clin Exp Med, 2013, 6(5): 334
- [3] 蒋焕伟,徐世元,方曼菁,等.硬膜外罗哌卡因复合舒芬太尼或芬太尼用于潜伏期分娩镇痛[J].临床麻醉学杂志, 2015, 31(3): 221
- [4] Roelants F, Lavand'homme P. Clonidine versus sufentanil as an adjuvant to ropivacaine in patient-controlled epidural labour analgesia: A randomised double-blind trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2015, 32(11):805
- [5] Zhang Y F, Xiao F, Xu W P, et al. Prophylactic infusion of phenylephrine increases the median effective dose of intrathecal hyperbaric bupivacaine in cesarean section: A prospective randomized study [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(32): e11833
- [6] 全伟斌.腰硬联合阻滞分娩镇痛的临床应用进展[J].医学综述, 2013, 19(8): 1475
- [7] 徐文平,刘林,肖飞,等.罗哌卡因联合舒芬太尼硬膜外麻醉对可行走无痛分娩镇痛的效果研究[J].中国生化药物杂志, 2017,(4): 320
- [8] 韩玲,张东升,包金莲.蛛网膜下腔注射不同剂量舒芬太尼在分娩镇痛中的应用价值 [J]. 医学临床研究, 2016,12: 2407
- [9] Herman N L, Calicot R, Van Decar T K, et al. Determination of a dose response relationship for intrathecal sufentanil in laboring patients[J]. Anesth Analg, 1997, 84(6): 1256
- [10] 魏威. 蛛网膜下腔给予不同剂量舒芬太尼进行分娩镇痛的效果比较[J].临床和实验医学杂志, 2017, 16(6): 613
- [11] 熊振辉,马建军.分娩镇痛蛛网膜下腔注射舒芬太尼最佳剂量的临床观察[J].浙江临床医学, 2013(7): 1069
- [12] 李煜,张永福,赖国忠,等.序贯法测定舒芬太尼蛛网膜下腔注射用于分娩镇痛的最小有效剂量[J].中国妇幼保健, 2012, 27(5):768

(2018-08-27 收稿)