

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.07.013
文章编号: 1005-8982 (2021) 07-0064-05

临床研究·论著

纳布啡在腹腔镜胆囊切除术预防性镇痛中的疗效分析

王刚, 王军

(徐州医科大学附属淮安医院, 江苏 淮安 223002)

摘要: 目的 观察纳布啡预防性镇痛对腹腔镜胆囊切除术后患者疼痛、苏醒时间及拔管时间的影响。
方法 选取2018年1月—2019年5月在徐州医科大学附属淮安医院全身麻醉下行腹腔镜胆囊切除手术的患者90例。按随机数字表法分为3组, 每组30例。于术前15 min 静脉注射, 分为纳布啡0.1 mg/kg(N1组)、纳布啡0.2 mg/kg(N2组)和生理盐水5 ml (NS组)。分析比较3组麻醉苏醒时间、拔管时间及拔管后 Ramsay 评分, 以及术后2 h(T₁)、4 h(T₂)、8 h(T₃)、24 h(T₄)、48 h(T₅)及72 h(T₆)静息状态下和活动时疼痛数字评分法(NRS)评分、补救镇痛用量及术后不良反应发生情况。**结果** N2组苏醒时间、拔管时间较NS组减少($P < 0.05$)。3组T₁、T₂、T₃、T₄、T₅、T₆静息状态下和活动时NRS在不同时间、不同组间及变化趋势上有差异($P < 0.05$)。与NS比较, N2组术后首次补救镇痛时间延长($P < 0.05$), 补救镇痛总量减少($P < 0.05$)。NS组恶心、呕吐等不良反应发生率高于N1组和N2组 ($P < 0.05$)。**结论** 纳布啡预防性镇痛能够有效缓解腹腔镜胆囊切除术后患者的疼痛, 不良反应少, 0.2 mg/kg较0.1 mg/kg纳布啡预防性镇痛效果更好。

关键词: 胆囊疾病; 外科手术; 纳布啡; 麻醉和镇痛

中图分类号: R614.2

文献标识码: A

Effects of nalbuphine preventive analgesia on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

Gang Wang, Jun Wang

(Department of Anesthesiology, Hospital of Huaian, Huaian, Jiangsu 223002, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of nalbuphine preventive analgesia on pain, recovery time, and extubation time after laparoscopic cholecystectomy. **Methods** Ninety patients underwent laparoscopic cholecystectomy under elective general anesthesia in our hospital were enrolled in our study. Patients were divided into three groups according to the random number table method, 30 cases in each group. Intravenous injection was administered 15 min before surgery: nalbuphine 0.1 mg/kg (N1 group), nalbuphine 0.2 mg/kg (N2 group) (each group dilute the drug with saline to 5 ml) or 5 ml of saline (NS group). We compared the recovery time, extubation time, Ramsay score after extubation and the NRS (Numerical Rating Score) on 2, 4, 8, 24, 48, and 72 h postoperatively between the three groups. The first rescue analgesia time, total rescue analgesia requirements and the adverse effects were also recorded. **Results** Compared with the controls, the patients of the N2 group showed significantly decreased in the recovery time and extubation time ($P < 0.05$). Compared with group NS, NRS (at rest and movement) of group N1, N2 were lower at 4, 8, 24, 48, 72 h postoperatively ($P < 0.05$). Group N2 showed lower NRS (at rest and movement) than group N1 at 4, 8, 24, 48, 72 h postoperatively. Compared with group NS, the first rescue analgesia time was significantly prolonged in the group N2 ($P < 0.05$), and the total amount of rescue

收稿日期: 2020-10-25

[通信作者] 王军, E-mail: wangjunen@aliyun.com

analgesia requirements was significantly reduced ($P < 0.05$). The incidence of nausea and vomiting in the control group was significantly higher than that in the group N1 and the group N2 ($P < 0.05$). **Conclusion** Nalbuphine 0.1 mg/kg and nalbuphine 0.2 mg/kg preventive analgesia can effectively relieve pain in laparoscopic cholecystectomy (LC) patients with less adverse effects, and nalbuphine 0.2 mg/kg is more effective than nalbuphine 0.2 mg/kg.

Keywords: gallbladder diseases; surgery; nalbuphine; analgesia

腹腔镜胆囊切除术是治疗良性胆道疾病的主要方法,其优点是创伤小、术后恢复快、住院时间短及失血量少。然而腹腔镜胆囊切除术后疼痛仍是一个很重要的问题^[1-2]。研究显示,腹腔镜胆囊切除术后疼痛发生率约为63%^[3],可能与呼吸、心血管、胃肠道和心理并发症有关^[4]。纳布啡是新型的阿片受体激动-拮抗剂,能够缓解中至重度疼痛。本研究观察纳布啡预防性镇痛对腹腔镜胆囊切除术患者术后镇痛、苏醒时间及拔管时间的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年1月—2019年5月在徐州医科大学附属淮安医院全身麻醉下行腹腔镜胆囊切除术的患者90例。其中,年龄30~65岁;体重指数(BMI) ≤ 30 kg/m²;美国麻醉医师协会(ASA)分级I级、II级。采用随机数字表法分为纳布啡0.1 mg/kg(N1组)、纳布啡0.2 mg/kg(N2组)和生理盐水(NS组),每组30例。纳入标准:①患者知情同意;②无慢性疼痛病史及长期服用镇痛药史;③无药物成瘾史及阿片类药物过敏史。排除标准:①严重高血压(收缩压 ≥ 180 mmHg,舒张压 ≥ 110 mmHg);②严重肝、肾疾病及凝血功能障碍;③严重精神疾病。本研究通过医院伦理委员会批准(HEYLL201928号)。

1.2 方法

所有患者术前常规禁食8 h、禁饮4 h。患者入室后开放上肢静脉,补充林格液8~10 ml/kg,监测心电图、血压、血氧饱和度(SpO₂)、呼气末二氧化碳分压(PetCO₂)及熵指数。N1组静脉注射纳布啡0.1 mg/kg(使用生理盐水配成5 ml溶液);N2组静脉注射纳布啡0.2 mg/kg(使用生理盐水配成5 ml溶液);NS组静脉注射等量的0.9%氯化钠溶液。充分给氧后,开始麻醉诱导:咪达唑仑0.05 mg/kg,依托咪酯0.3 mg/kg,舒芬太尼0.5 μ g/kg,顺式阿曲

库铵0.15 mg/kg,待患者意识消失、肌肉松弛满意后行气管插管机械通气,潮气量6~8 ml/kg,呼吸频率12~14次/min,维持PetCO₂ 35~45 mmHg。麻醉维持:持续静脉泵注射瑞芬太尼0.1~0.5 μ g/(kg·min),丙泊酚2~4 mg/(kg·min),复合吸入七氟醚1%,维持血压和心率波动幅度在基础值的10%。结合熵指数对丙泊酚和瑞芬太尼泵注速度进行合理的调节,患者每隔30 min追加1次苯磺酸顺式阿曲库铵0.1 mg/kg。术毕前30 min停止追加肌松剂,手术结束前10 min停七氟烷、丙泊酚及瑞芬太尼。手术结束时静脉注射阿托品0.01 mg/kg,新斯的明0.05 mg/kg拮抗肌松残余作用。待患者意识清楚,自主呼吸恢复,咳嗽吞咽反射存在,脱氧观察5 min,若SpO₂可维持在术前水平,拔除气管导管,送至麻醉恢复室继续观察。

1.3 观察指标

观察患者麻醉苏醒时间、拔管时间及拔管后的Ramsay评分,同时观察患者术后2 h(T₁)、4 h(T₂)、8 h(T₃)、24 h(T₄)、48 h(T₅)及72 h(T₆)的疼痛数字评分法(NRS)。NRS评分标准:0分,完全无痛;10分,无法忍受的剧痛。本研究中,0~4分镇痛效果良好, ≥ 5 分镇痛效果差。当患者NRS评分 ≥ 5 时,予以补救镇痛,给予酮铬酸氨丁三醇30 mg静脉注射,记录各组患者补救镇痛的总量;记录不良反应发生情况,如呼吸抑制(呼吸频率 < 10 次/min或SpO₂ $< 90\%$)、苏醒延迟、恶心呕吐、头晕及嗜睡等。患者苏醒期间平均动脉压、心率波动幅度超过基础值20%为心血管事件,需要及时对症处理。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 24.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或单因素方差分析或重复测量设计的方差分析;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床资料比较

3组患者性别及ASA分级、年龄、体重、身高、手术时间、比较,经*t*检验或Fisher确切概率法,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 3组NRS评分变化

NS组、N1组和N2组T₁、T₂、T₃、T₄、T₅、T₆静息状态下NRS评分比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点NRS评分有差异($F=80.239, P=0.000$)。②3组NRS评分有差异($F=$

$28.977, P=0.000$);N1组、N2组较NS组低($P<0.05$),N2组较N1组低($P<0.05$),相对镇痛效果较好。③3组NRS评分变化趋势有差异($F=20.910, P=0.000$)。见表2。

NS组、N1组和N2组T₁、T₂、T₃、T₄、T₅、T₆活动时NRS评分比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点NRS评分有差异($F=83.000, P=0.000$)。②3组NRS评分有差异($F=28.067, P=0.000$);N1组、N2组较NS组低($P<0.05$),N2组较N1组低($P<0.05$),相对镇痛效果较好。③3组NRS评分变化趋势有差异($F=14.651, P=0.000$)。见表3。

表1 3组临床资料比较 ($n=30$)

组别	男/女/例	ASA分级(I/II)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体重/(kg, $\bar{x} \pm s$)	身高/(cm, $\bar{x} \pm s$)	手术时间/(min, $\bar{x} \pm s$)
NS组	13/17	17/13	51.23 ± 12.48	69.47 ± 6.35	164.57 ± 5.39	48.30 ± 21.33
N1组	15/15	16/14	50.76 ± 12.40	69.41 ± 6.46	164.45 ± 5.44	49.45 ± 21.56
N2组	14/16	14/16	46.77 ± 11.72	66.57 ± 9.51	164.10 ± 6.25	46.72 ± 29.0
F值	-	-	0.908	0.859	0.093	0.546
P值	0.193	0.411	0.407	0.427	0.911	0.581

表2 3组患者术后各时间点静息状态下NRS评分比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
NS组	3.73 ± 1.76	4.07 ± 1.51	4.30 ± 1.44	3.60 ± 1.16	2.77 ± 1.04	2.27 ± 0.69
N1组	2.97 ± 1.12	3.24 ± 1.18 ^①	3.31 ± 1.14 ^①	2.72 ± 1.00 ^①	2.03 ± 0.87 ^①	1.52 ± 0.63 ^①
N2组	2.93 ± 1.70 ^①	2.73 ± 1.05 ^①	2.63 ± 0.93 ^{①②}	2.17 ± 0.95 ^{①②}	2.01 ± 0.54 ^{①②}	1.30 ± 0.47 ^①

注:①与NS组比较, $P<0.05$;②与N2组比较, $P<0.05$ 。

表3 3组患者术后各时间点活动时NRS评分比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
NS组	4.73 ± 1.91	5.37 ± 1.73	6.17 ± 3.64	4.83 ± 1.42	4.00 ± 1.27	3.17 ± 1.15
N1组	4.21 ± 1.47	4.62 ± 1.63 ^①	4.69 ± 1.23 ^①	4.17 ± 1.49 ^①	3.45 ± 1.15 ^①	2.62 ± 1.05 ^①
N2组	3.87 ± 1.76 ^①	3.67 ± 1.06 ^①	3.50 ± 1.07 ^{①②}	3.13 ± 0.86 ^{①②}	2.43 ± 0.94 ^{①②}	1.87 ± 0.94 ^①

注:①与NS组比较, $P<0.05$;②与N2组比较, $P<0.05$ 。

2.3 3组首次补救镇痛时间及补救镇痛总量比较

N1组、N2组和NS组首次补救镇痛时间分别为(6.58 ± 8.34)h、(12.67 ± 8.91)h和(4.52 ± 5.23)h,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F=7.597, P=0.022$),N1组、N2组长于NS组($P<0.05$)。

N1组、N2组和NS组补救镇痛总量分别为(50.00 ± 23.35)mg、(35.00 ± 12.25)mg和(67.89 ± 29.74)mg,经单因素方差分析,差异有统计学意义($F=7.390, P=0.025$),N1组、N2组少于NS组($P<0.05$)。

2.4 3组患者苏醒时间、拔管时间及拔管后Ramsay评分比较

NS组、N1组和N2组苏醒时间、拔管时间比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义($P<0.05$)。N1组与NS组患者苏醒时间、拔管时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而N2组比NS组患者苏醒时间、拔管时间短($P<0.05$)。3组拔管后Ramsay评分比较,差异无统计学($P>0.05$)。见表4。

表4 3组患者苏醒时间、拔管时间及拔管后 Ramsay 评分比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	苏醒时间/min	拔管时间/min	Ramsay 评分
NS组	19.60 ± 4.18	24.23 ± 4.53	2.11 ± 0.65
N1组	18.79 ± 7.04	23.31 ± 7.56	2.25 ± 0.57
N2组	13.67 ± 4.66 [†]	17.53 ± 5.19 [†]	2.54 ± 0.73
F值	10.616	11.921	2.071
P值	0.000	0.000	0.132

注:†与NS组比较, $P < 0.05$ 。

2.5 3组患者不良反应发生率比较

NS组、N1组和N2组不良反应发生率分别为40.00% (12/30)、10.00% (3/30)和6.67% (2/30),经Fisher确切概率法,差异有统计学意义($P=0.001$)。3组患者瘙痒、呼吸抑制及便秘等不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而恶心、呕吐比较,差异有统计学意义($P<0.05$),N1组、N2组低于NS组。见表5。

表5 3组患者不良反应发生率比较 [$n=30$, 例(%)]

组别	恶心呕吐	瘙痒	呼吸抑制	便秘	眩晕
NS组	8(26.7)	1(3.33)	2(6.67)	1(3.33)	0(0.00)
N1组	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	2(6.67)	0(0.00)
N2组	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)	0(0.00)
P值	0.005	0.330	0.106	0.781	-

3 讨论

腹腔镜手术属于微创手术,与开腹手术比较,具有创伤小、疼痛轻的优势,但患者术后仍存在一定程度的疼痛,如套管针伤口疼痛、腹腔伤口疼痛及腹膜刺激疼痛等^[5]。术后疼痛是一种急性疼痛,是机体对手术所致组织损伤产生的一种复杂的生理心理反应。手术后创伤引起外周和内脏伤害性感受器被激活,形成中枢和外周敏化,导致这些感受器的阈值降低,对疼痛刺激的反应增强^[6]。预防性镇痛是指患者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,从而减轻或者消除伤害后的疼痛^[7]。预防性镇痛的实质就是在伤害性刺激作用于机体前,采取一定的措施,防止中枢或者外周神经敏化,以此抑制或消除创伤后的疼痛和减少镇痛药物的用量^[8-9]。预防性镇痛主要用于预防或减轻手术的疼痛。

纳布啡是阿片受体的激动-拮抗混合型镇痛药,广泛在临床上使用^[10]。纳布啡与 μ 、 κ 和 δ 受体结合,主要对 μ 受体有拮抗作用,对 κ 受体有激动作用,因此具有镇痛、镇静作用,其镇痛强度与吗啡相当^[11]。静脉给药2~3 min起效,肌肉或皮下注射<15 min起效,半衰期3~5 h,作用持续时间长,可用于治疗中至重度疼痛^[12-13]。有研究表明,全身麻醉诱导前,静脉推注纳布啡20 mg能够有效控制老年开胸手术患者术后早期急性疼痛,明显降低术后炎症反应,减少术后并发症的发生^[14]。

本研究表明,3组患者手术时间、术中舒芬太尼用量无差异。3组患者NRS评分在术后逐渐升高,约8 h达最高,随后逐渐降低。N1组和N2组术后4~72 h静息状态下和活动时NRS评分明显低于NS组,患者镇痛效果满意,提示术前给予纳布啡具有术后镇痛作用。N2组术后4~72 h静息及活动时NRS评分明显低于N1组,提示纳布啡的镇痛效果具剂量依赖性。与NS组相比,N2组术后首次补救镇痛时间明显延长,补救镇痛总量明显减少,提示N2组能够延长镇痛时间,减少术后镇痛药物的用量。NS组术后虽然追加镇痛药,但效果仍然不够理想,可能与疼痛过敏、中枢敏化有关。而N1组首次补救镇痛时间和补救镇痛总量与NS组无差异,提示N1组预防中枢敏化作用较弱。有研究表明, κ 受体激动剂在调节及治疗内脏痛方面具有重要的作用^[15]。MAO等^[16]研究显示, κ 受体激动剂在缓解内脏疼痛方面优于 μ 受体激动剂。纳布啡激动 κ 受体,产生良好的镇痛作用,能有效缓解腹腔镜胆囊切除术后患者的疼痛。3组患者中,N2组苏醒时间、拔管时间明显减少,这可能与纳布啡拮抗 μ 受体,减少脊髓以上水平的镇静、呼吸抑制作用有关。N1组和N2组拔管后Ramsay评分显示,纳布啡具有合适的镇静作用,但与NS组比较无差异,可能与纳布啡剂量较小有关。研究表明,纳布啡在0.3~0.4 mg/kg时镇痛、镇静作用最强,且具有封顶效应^[17]。

本研究中,NS组不良反应较多,其中恶心、呕吐发生率较高,可能与舒芬太尼激动 μ 受体作用于中枢神经系统和胃肠道,引起恶心、呕吐有关;而N1组和N2组恶心、呕吐的发生率较低,可能与纳布啡拮抗 μ 受体,减少 μ 受体激动引起的不良反应(如恶心、呕吐及呼吸抑制等)有关,这与其他研究

结果一致^[18-20]。纳布啡通过激动κ受体,具有一定的呼吸抑制作用,且具有封顶效应。纳布啡在0.3~0.5 mg/kg时,呼吸抑制作用最强。本研究中,N1组和N2组未观察到呼吸抑制的发生,可能与纳布啡剂量较小及其对μ受体的拮抗有关。

综上所述,腹腔镜手术较开放性手术创伤小,需更多的研究来探索纳布啡预防性镇痛在开放性手术中的应用。本研究不足之处在于纳布啡剂量分组较少,需要进一步的实验来探究纳布啡预防性镇痛的最佳剂量。

参 考 文 献 :

- [1] BARAZANCHI A W H, MACFATER W S, RAHIRI J L, et al. Evidence-based management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a PROSPECT review update[J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(4): 787-803.
- [2] EKSTEIN P, SZOLD A, SAGIE B, et al. Laparoscopic surgery may be associated with severe pain and high analgesia requirements in the immediate postoperative period[J]. *Ann Surg*, 2006, 243(1): 41-46.
- [3] HUANG J M, LV Z T, ZHANG Y N, et al. Efficacy and safety of postoperative pain relief by parecoxib injection after laparoscopic surgeries: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Pain Pract*, 2018, 18(5): 597-610.
- [4] SINGLA N, MCCALLUM S W, MACK R J, et al. Safety and efficacy of an intravenous nanocrystal formulation of meloxicam in the management of moderate to severe pain following laparoscopic abdominal surgery[J]. *J Pain Res*, 2018, 11: 1901-1903.
- [5] SUGIHARA M, MIYAKE T, MIYAGI Y, et al. Does local infiltration anesthesia on laparoscopic surgical wounds reduce postoperative pain? Randomized control study[J]. *Reprod Med Biol*, 2018, 17(4): 474-480.
- [6] 徐建国. 成人术后疼痛治疗进展[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(3): 299-301.
- [7] PENPRASE B, BRUNETTO E, DAHMANI E, et al. The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: a systematic review of the literature[J]. *AORN Journal*, 2015, 101(1): 94-105.
- [8] NOSOTTI M, ROSSO L, TOSI D, et al. Preventive analgesia in thoracic surgery: controlled, randomized, double-blinded study[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(3): 428-433.
- [9] VADIVELU N, MITRA S, SCHERMER E, et al. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept[J]. *Local Reg Anesth*, 2014, 7(1): 17-22.
- [10] FATING D R, DANDEKAR A K, TIRPUDE N G. Role of IV nalbuphine in attenuation of haemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation[J]. *Indian J Clin Anaesth*, 2016, 3(1): 165-169.
- [11] NALLAM S R, CHIRUVELLA S. Monitored anaesthesia care-comparison of nalbuphine/dexmedetomidine versus nalbuphine/propofol for middle ear surgeries: a double-blind randomised trial[J]. *Indian J Anaesth*, 2017, 61(1): 61-67.
- [12] ZENG Z, LU J H, SHU C, et al. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sci Rep*, 2015, 3: 1-8.
- [13] KLEPPER I D, ROSEN M, VICKERS M D, et al. Respiratory Function following nalbuphine and morphine in anaesthetized man[J]. *Br J Anaesth*, 1986, 58(6): 625-629.
- [14] ZHANG Y, JIANG Q. Nalbuphine analgesic and anti-inflammatory effects on patients undergoing thoracoscopic lobectomy during the perioperative period[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3117-3121.
- [15] DAVIS M P. Drug management of visceral pain: concepts from basic research[J]. *Pain Res Treat*, 2012, 2012: 1-18.
- [16] MAO Y, CAO Y Y, MEI B, et al. Efficacy of nalbuphine with flurbiprofen on multimodal analgesia with transverse abdominis plane block in elderly patients undergoing open gastrointestinal surgery: a randomized, controlled, double-blinded trial[J]. *Pain Res Manag*, 2018, 28: 3637013.
- [17] KUBICA-CIELIŃSKA A. The use of nalbuphine in paediatric anaesthesia[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(3): 252-256.
- [18] 杨雪, 韩灵龙, 刘华. 纳布啡超前镇痛对老年腹腔镜胆囊切除术患者术后应激反应及免疫功能的影响[J]. *中国合理用药探索*, 2019, 16(3): 114-118.
- [19] GONG Y, ZHANG Y, TAO S J. Nalbuphine for analgesia after fracture surgery and its effect on circulating inflammatory factors[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 859-863.
- [20] YANG L, WU J. The application of nalbuphine in patient-controlled intravenous an-algesia for patients undergoing subtotal gastrectomy[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1910-1913.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 王刚, 王军. 纳布啡在腹腔镜胆囊切除术预防性镇痛中的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(7): 64-68.

Cite this article as: WANG G, WANG J. Effects of nalbuphine preventive analgesia on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(7): 64-68.