

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)06-0086-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.06.018



不同用药时机低剂量阿片类药物用于妇科腔镜手术围术期效果评价*

王伟, 李雁军[△], 王俊星, 周晓奇, 任昕, 姚豆

(山西省运城市中心医院, 山西 运城 044000)

摘要:目的 探讨妇科腔镜手术围术期不同时机给予低剂量阿片类药物的临床价值。方法 选取医院 2021 年 7 月至 2023 年 7 月收治拟行妇科腔镜手术患者 120 例, 按阿片类药物不同给药时机采用分层区组随机化分组方法分为 4 组, 各 30 例。Z1 组、Z2 组分别于术前 15 min 及手术结束前 30 min 静脉注射枸橼酸舒芬太尼注射液 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 盐酸纳布啡注射液 40 mg, Z3 组联用前两组方案, Z0 组不使用上述两药。结果 与其他 3 组比较, Z1 组患者意识恢复时间、吞咽反射恢复时间和术后拔管时间均显著缩短($P < 0.05$), Z2 组患者 3 个时间均显著延长($P < 0.05$); 与 Z0 组比较, Z1 组、Z2 组、Z3 组患者视觉模拟评分均显著降低($P < 0.05$); 治疗后各组患者 5-羟色胺和脑内神经肽水平均显著升高, 且 Z2 组显著高于其他 3 组($P < 0.05$)。各组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 对妇科腹腔镜围术期患者, 应用多模式镇痛下的低剂量阿片类药物, 能减轻患者的疼痛程度; 术前行低剂量阿片类药物干预, 可有效缩短患者恢复时间, 术中使用时会延长麻醉复苏时间, 但能减轻患者术后疼痛。

关键词: 给药时机; 低剂量; 阿片类药物; 妇科腔镜术; 围术期; 安全性

Evaluation of the Perioperative Effects of Low - Dose Opioids Administrated at Different Time Points in Gynecologic Laparoscopic Surgery

WANG Wei, LI Yanjun, WANG Junxing, ZHOU Xiaoqi, REN Xin, YAO Dou

(Yuncheng Central Hospital, Yuncheng, Shanxi, China 044000)

Abstract: Objective To explore the clinical value of administering low - dose opioids at different perioperative time points in gynecologic laparoscopic surgery. **Methods** A total of 120 patients scheduled for gynecologic laparoscopic surgery at the hospital from July 2021 to July 2023 were selected and randomly divided into four groups (30 cases each) based on the administration timing of opioids using a stratified block randomization method. Group Z1 and group Z2 received intravenous injections of sufentanil citrate (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) and nalbuphine hydrochloride (40 mg) 15 minutes before surgery and at the end of surgery, respectively. Group Z3 received a combination of both regimens, while group Z0 did not receive either drug. **Results** Compared with the other three groups, consciousness recovery time, swallowing reflex recovery time, and postoperative extubation time in group Z1 significantly shortened ($P < 0.05$). Compared to the other groups, consciousness recovery time in group Z2 significantly prolonged ($P < 0.05$). Compared with group Z0, the VAS scores in group Z1, group Z2, and group Z3 were significantly reduced ($P < 0.05$). After treatment, serotonin and central neuropeptide levels significantly increased in all groups, with group Z2 showing the highest levels ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The application of low - dose opioids under multimodal analgesia in perioperative gynecologic laparoscopic patients can alleviate pain. Preoperative administration of low - dose opioids effectively shortens recovery time, while intraoperative administration, although prolonging anesthesia recovery time, helps alleviate postoperative pain.

Key words: administration timing; low dose; opioids; gynecologic laparoscopic surgery; perioperative period; safety

子宫肌瘤、子宫内膜癌及卵巢癌等均为临床常见妇科肿瘤, 传统治疗方案主要为开腹手术^[1]。随着医学技术进步和发展, 腹腔镜手术因具有准确切除和视角灵活优势, 临床应用逐渐广泛, 且术后患者恢复较快, 安全性可得以保障^[2-4]。但围术期患者可能遭受程度不

一的疼痛, 临床将手术后疼痛归为急性疼痛范围, 也是临床最常见且需紧急处理的急性疼痛, 临床若不及时采用疼痛处理措施, 可能会相继发展为慢性疼痛, 对患者机体各系统功能带来影响并引发系列并发症, 影响预后^[5]。因此正确、积极地处理术后疼痛可有效减轻伤

* 基金项目: 山西省运城市科技计划项目[YCKJ-2021056-1]。

第一作者: 王伟, 男, 大学本科, 主治医师, 研究方向为临床麻醉, (电子信箱)lrlove1998@163.com。

[△]通信作者: 李雁军, 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向为临床麻醉, (电子信箱)79554428@qq.com。

害性刺激,降低患者出现躯体、心理和认知及内分泌等方面不良反应的发生率,围术期间,阿片类药物为常用的镇痛药物,其镇痛效果较好,但易导致患者出现呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应,导致其在麻醉镇痛中的效用受到质疑^[6]。阿片类药物的低剂量策略,联合多模式镇痛技术或药物,降低阿片类药物用量的同时提升镇痛效果^[7]。有研究指出,阿片类药物的使用时机对镇痛效果和安全性也有一定影响,但目前临床相关研究较少^[8],为此,本研究中拟分析不同用药时机的低剂量阿片药物对妇科腹腔镜术患者镇痛、镇静效果及临床安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄18~60岁;均符合手术指征且择期行手术治疗;美国麻醉医师协会(ASA)麻醉分级为Ⅰ~Ⅱ级;患者能自控镇痛。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(批件号:NO. YXLL2024009),患者均签署知情同意书。

排除标准:凝血功能异常;既往合并高血压、心脏病、糖尿病、脑梗死及哮喘等疾病;有阿片类药物过敏史;腹腔手术中止;主动退出研究。

病例选择与分组:选取医院2021年7月至2023年7月收治拟行妇科腔镜手术的患者120例,年龄20~60岁,体质指数(BMI)18~25 kg/m²,ASA分级,Ⅰ级99例、Ⅱ级21例。按阿片类药物不同给药时机采用分层区组随机化分组方法分为Z0组、Z1组、Z2组、Z3组,各30例。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。详见表1。

表1 3组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s, n = 30$)

Tab. 1 Comparison of general data among the three groups
($\bar{X} \pm s, n = 30$)

组别	年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	手术时间(min)
Z0组	38.63 ± 3.18	21.24 ± 1.52	73.89 ± 23.41
Z1组	39.45 ± 3.56	21.37 ± 1.38	74.21 ± 28.46
Z2组	39.96 ± 3.74	21.55 ± 1.41	73.69 ± 17.39
Z3组	39.31 ± 4.16	21.28 ± 1.39	73.19 ± 20.54
F值	1.013	0.911	0.173
P值	0.406	0.472	0.956

1.2 方法

所有患者均于术前禁食6 h,禁饮4 h,且术前均未用药治疗。患者进入手术室后,予面罩吸氧,同时监测生命体征,包括血压、心率、血氧饱和度、心电图和体温等,开放上肢静脉通道并行麻醉诱导。均采用多模式镇痛,依次静脉注射咪达唑仑注射液(江苏恩华药业集团有限公司,国药准字H19990027,规格为每支10 mL:

50 mg)0.03 mg/kg,枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20054256,规格为每支5 mL:250 μg)0.5 μg/kg,丙泊酚乳状注射液(四川国瑞药业有限责任公司,国药准字H20040079,规格为每支20 mL:200 mg)2 mg/kg,注射用苯磺顺阿曲库铵(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20060869,规格为每支10 mg)0.2 mg/kg,麻醉维持使用丙泊酚乳状注射液4~10 mg/(kg·h),注射用盐酸瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20030197,规格为每支按C₂₀H₂₈N₂O₅计1 mg)0.05~2 μg/(kg·min),持续泵注。当脑电双频指数(BIS)值为45~55时行气管插管并连接呼吸机机械通气;呼吸参数潮气量6~8 mL/kg,频率12~18次/min,呼气末二氧化碳分压维持在35~45 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。Z1组、Z2组分别于手术开始前15 min、手术结束前30 min静脉注射枸橼酸舒芬太尼注射液0.1 μg/kg + 盐酸纳布啡注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H20130127,规格为2 mL:20 mg)40 mg,Z3组联用前两组方案,Z0组不使用前述两药。手术结束后待患者平稳苏醒并将气管导管拔除,返回病房。

1.3 观察指标

术后情况:记录各组麻醉时间、意识恢复时间、吞咽反射恢复时间、术后拔管时间。

Ramsay镇静评分^[9]:在拔管后15 min时进行评价。1分,存在焦虑、不安或烦躁;2分,可与医师之间正常合作,定向力良好且安静;3分,嗜睡但可听从指令;4分,处于睡眠状态,但可唤醒;5分,轻叩眉间或强声刺激出现迟钝反应;6分,轻叩眉间或强声刺激,未出现任何反应。

疼痛评分:在拔管后15 min时进行,采用视觉模拟评分(VAS)^[10]评价,0分,无痛;1~4分,轻度疼痛;5~6分,中度疼痛;7~9分,重度疼痛;10分,剧痛。

疼痛介质水平:抽取患者清晨空腹状态下肘静脉血5 mL,3 500 r/min(离心半径为10 cm)离心10 min,取上清液。采用酶联免疫吸附试验法检测血清5-羟色胺(5-HT)和脑内神经肽(NPY)水平。

安全性:观察各组患者恶心、呕吐、寒战和烦躁等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间数据行独立样本 t 检验,组内数据行配对 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;多组间两两比较时,若方差齐采用LSD- t 检验,若方差不齐采用Tamhane's T2检验。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。

表 2 4 组患者术后情况比较($\bar{X} \pm s, \min, n = 30$)

Tab. 2 Comparison of postoperative conditions among the four groups ($\bar{X} \pm s, \min, n = 30$)

组别	意识恢复时间	吞咽反射恢复时间	术后拔管时间
Z0 组	11.37 ± 5.62	10.67 ± 6.36	15.34 ± 6.31
Z1 组	7.37 ± 3.58 ^{acd}	6.28 ± 3.53 ^{acd}	11.77 ± 5.37 ^{acd}
Z2 组	19.45 ± 8.41 ^{abd}	18.47 ± 8.53 ^{abd}	23.49 ± 6.74 ^{abd}
Z3 组	13.35 ± 5.02 ^a	13.98 ± 5.05 ^a	17.78 ± 6.65 ^a

注:与 Z0 组比较,^a $P < 0.05$;与 Z1 组比较,^b $P < 0.05$;与 Z2 组比较,^c $P < 0.05$;与 Z3 组比较,^d $P < 0.05$ 。表 3、表 4 同。

Note: Compared with those in group Z0, ^a $P < 0.05$; compared with those in group Z1, ^b $P < 0.05$; compared with those in group Z2, ^c $P < 0.05$; compared with those in group Z3, ^d $P < 0.05$ (for Tab. 2 - 4).

表 3 4 组患者 Ramsay 镇静评分和 VAS 评分比较($\bar{X} \pm s, \text{分}, n = 30$)

Tab. 3 Comparison of RS and VAS scores among the four groups ($\bar{X} \pm s, \text{point}, n = 30$)

组别	Ramsay	VAS
Z0 组	1.99 ± 0.58	5.15 ± 1.32
Z1 组	2.09 ± 0.71	2.11 ± 1.37 ^a
Z2 组	1.95 ± 0.41	1.47 ± 1.33 ^{abd}
Z3 组	2.35 ± 0.42	1.98 ± 1.05 ^{ac}

表 4 4 组患者疼痛介质水平比较($\bar{X} \pm s, n = 30$)

Tab. 4 Comparison of pain mediator levels before and after surgery among the four groups ($\bar{X} \pm s, n = 30$)

组别	5-HT(ng/L)		NPY($\mu\text{g/L}$)	
	术前	术后 12 h	术前	术后 12 h
Z0 组	229.58 ± 20.61	90.51 ± 12.82 ^c	232.27 ± 20.66	128.83 ± 13.61 ^c
Z1 组	230.06 ± 19.59	139.94 ± 19.57 ^{acde}	230.82 ± 20.71	160.38 ± 18.89 ^{acde}
Z2 组	229.37 ± 20.14	167.38 ± 13.24 ^{abc}	231.69 ± 19.37	196.36 ± 20.45 ^{abc}
Z3 组	230.17 ± 19.86	165.46 ± 12.98 ^{abc}	233.12 ± 18.54	195.94 ± 16.87 ^{abc}

注:与本组术前比较,^c $P < 0.05$ 。

Note: Compared with preoperative levels within the same group, ^c $P < 0.05$.

表 5 4 组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 30$]

Tab. 5 Comparison of adverse reactions among the four groups [case (%), $n = 30$]

组别	恶心	呕吐	寒战	烦躁	合计
Z0 组	4(13.33)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	7(30.00)
Z1 组	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	0(0)	5(16.67)
Z2 组	1(3.33)	1(3.33)	0(0)	0(0)	2(6.67)
Z3 组	1(3.33)	0(0)	0(0)	1(3.33)	2(6.67)
χ^2 值					5.192
P 值					0.158

3 讨论

天然阿片类或人工合成阿片类药物用于治疗疼痛

在临床应用较广泛,可有效改善患者预后。临床阿片类药物的不合理、不恰当应用在一定程度上将导致阿片类危机的发生,尤其是在欧美国家,该情况的发生率更高^[11]。但对于手术患者,其术后常伴有不同程度的疼痛感,尤其对于术后急性疼痛患者,若未有效控制其疼痛,不仅会影响患者术后恢复,且术后极易伴有慢性疼痛,影响其正常生活。对于术后急性疼痛的预防措施之一为增加阿片类药物用量,但用药后不良反应发生率也随之升高,导致患者术后康复过程中受不良影响,因此临床提出了多模式镇痛干预措施,可在一定程度上避免患者对阿片类药物的依赖性^[12-13]。

妇科腹腔镜手术过程中,但由于腹腔镜下穿孔及术中牵拉等因素,会在很大程度增加患者的术后疼痛感,导致患者术后发生明显应激反应,机体内炎性因子和疼痛介质大量释放,影响术后恢复^[14]。虽然临床常使用舒芬太尼、吗啡等阿片类药物缓解术后疼痛,但会引发恶心呕吐等副作用^[15],因此近年来临床多采用多模式镇痛的低剂量阿片类药物。本研究中发现不同时间点应用低剂量阿片类药物后,Z1 组患者意识恢复时间、吞咽反射恢复时间和术后拔管时间均显著短于 Z0 组;因手术早期应用镇痛药物干预,可有效抑制手术过程中 P 物质的释放,降低皮质醇水平和机体应激反应程度,且与舒芬太尼结合可延长其半衰期,更好地发挥镇痛作用并延长术后恢复时间^[16]。

经妇科腹腔镜术后患者机体相关组织会激活周围伤害性传感器,从而激发部分内源性致痛因子大量释放损害患者外周神经末梢,促进 P 物质、降钙素原等的释放^[17]。手术后与炎性因子相关的疼痛介质将大量释放,导致患者出现剧烈疼痛感;此外,炎性因子、疼痛介质在一定程度上加重了血管扩张和组织水肿的发生风险,增加组织效应感受器灵敏度,进而增加神经系统对过敏化疼痛的感受,降低机体疼痛阈值,导致机体出现疼痛过敏感受,增加疼痛感^[18]。

5-HT 为机体疼痛介质,与血小板的生成密切相关,可导致机体组织出现水肿,进而对嗅觉、感觉等感受器官加重刺激,使组织感受到疼痛;此外,5-HT 与炎性因子的释放也有一定关系,在炎性因子的刺激下,5-HT 在脊髓中传递极为迅速,导致机体疼痛加重。NPY 主要作用是参与机体组织内细胞的去极化,促进毛细血管的兴奋性,引起疼痛^[19]。适量镇痛有助于减少妇科腔镜手术麻醉药物的用量和不良反应的发生,还能避免镇痛药物过量引起的呼吸抑制等。纳布啡为阿片受体部分激动药,可激动 κ 受体,竞争性拮抗 μ 受体(但拮抗作用较弱),起效迅速,皮下注射或者肌肉注射后 15 min 内起效,血浆半衰期为 5 h,作用持续 36 h。

舒芬太尼是作用于 μ 受体的镇痛药。本研究显示,无论在术前术中应用舒芬太尼、纳布啡辅助镇痛均有助于稳定患者拔管时的血流动力学,减轻患者术后疼痛躁动等不适。研究还显示,其镇静效果虽弱,但若在接近拔管时间给药,会延迟苏醒。本研究中各组患者疼痛介质水平均降低,Z1组、Z2组、Z3组均高于Z0组,Z2、Z3组高于Z1组;提示经低剂量阿片类药物干预后,患者的疼痛情况均减弱,术后结束前30 min内使用低剂量阿片类药物镇痛效果更佳。分析原因,阿片类药物可降低因手术创伤而引发的炎性反应,进而减轻外周的痛觉感,且该类药物的半衰期相对较长且病理活性显著,当患者麻醉后仍有显著效果,且不会大幅度升高术后镇痛评分^[20],本研究中与Z0组比较,其他3组患者VAS评分均降低。且术后不良反应发生率对比无显著差异,提示临床对妇科腹腔镜患者应用不同剂量的低剂量阿片类药物镇痛,安全性相对较高,与文献^[21]的研究结果一致。

综上,对妇科腹腔镜围术期患者应用多模式镇痛下的低剂量阿片类药物,能减轻患者的疼痛程度和降低不良反应发生率;术前行低剂量阿片类药物干预,可有效缩短患者的恢复时间,术中使用虽会延长麻醉复苏时间,但能减轻患者术后疼痛。

参考文献

- [1] 朱莹,高巨,陈小萍,等.全麻诱导期不同FiO₂对妇科腹腔镜手术患者围术期肺功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2021,41(7):789-792.
- [2] 卢钊楷,刘卫锋,陈醒,等.结直肠癌腹腔镜手术患者超声引导下不同浓度罗哌卡因腰方肌阻滞的围术期镇痛效果及T淋巴细胞亚群变化[J].山东医药,2021,61(33):34-39.
- [3] 付利英,赵月红,时卫刚,等.右美托咪定复合全身麻醉用于伴退行性心脏瓣膜病妇科腹腔镜手术临床评价[J].中国药业,2023,32(20):123-126.
- [4] 庞刚,周俨,李军,等.腹横肌平面阻滞术联合右美托咪定对妇科腹腔镜手术患者苏醒质量和应激指标的影响[J].中国药业,2020,29(18):85-88.
- [5] GABRIEL RA, SWISHER MW, SZTAIN JF, et al. State of the art opioid-sparing strategies for post-operative pain in adult surgical patients[J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(8): 949-961.
- [6] 郭敏娜,侯炯.慢性术后疼痛机制的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2023,44(5):539-543.
- [7] JIPA M, ISAC S, KLIMKO A, et al. Opioid-Sparing Analgesia Impacts the Perioperative Anesthetic Management in Major Abdominal Surgery[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(4):487.
- [8] MARTÍNEZ V, ABALO R. Peripherally acting opioid analgesics and peripherally-induced analgesia[J]. Behav Pharmacol, 2020, 31(2&3):136-158.
- [9] 刘玉静,邢飞,王绪林,等.艾司氯胺酮复合丙泊酚用于患儿MRI检查的镇静效果[J].中华麻醉学杂志,2021,41(9):1120-1123.
- [10] BIELEWICZ J, DANILUK B, KAMIENIAK P. VAS and NRS, Same or Different? Are Visual Analog Scale Values and Numerical Rating Scale Equally Viable Tools for Assessing Patients after Microdiscectomy[J]. Pain Res Manag, 2022, 22: 5337483.
- [11] ZHANG P, YANG M, CHEN C, et al. Toll-Like Receptor 4 (TLR4) / Opioid Receptor Pathway Crosstalk and Impact on Opioid Analgesia, Immune Function, and Gastrointestinal Motility[J]. Front Immunol, 2020, 11:1455.
- [12] FIORE JF JR, EL-KEFRAOUI C, CHAY MA, et al. Opioid versus opioid-free analgesia after surgical discharge: a systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet, 2022, 399(10343):2280-2293.
- [13] COLVIN LA, BULL F, HALES TG. Perioperative opioid analgesia - when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia [J]. Lancet, 2019, 393(10180):1558-1568.
- [14] 刘艳艳,易跃雄,张蔚,等.第四代达芬奇机器人Xi系统辅助单孔和多孔腹腔镜治疗妇科良性疾病围手术期效果分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(6):679-682.
- [15] 李仕国,角述兰.氢吗啡酮与舒芬太尼用于结肠癌根治术后静脉自控镇痛对患者术后早期认知功能影响的比较[J].昆明医科大学学报,2022,43(3):98-102.
- [16] FIORE JF JR, OLLEIK G, EL-KEFRAOUI C, et al. Preventing opioid prescription after major surgery: a scoping review of opioid-free analgesia[J]. Br J Anaesth, 2019, 123(5):627-636.
- [17] JONES CMP, DAY RO, KOES BW, et al. OPAL Investigators Coordinators. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2023, 402(10398):304-312.
- [18] 郭静,尚海,马丽炎,等.芦荟大黄素衍生物AE-YJ通过PI3K-Akt/NF- κ B和MAPK/NF- κ B途径抑制LPS诱导RAW264.7细胞炎症介质的释放[J].中国药理学通报,2021,37(12):1700-1708.
- [19] STANDIFER KM, INTURRISI CE, FOLEY KM, et al. Understanding Opioid Actions, Pain and Analgesia: A Tribute to Dr. Gavril Pasternak[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(5):827-834.
- [20] HUNG KC, CHIU CC, HSU CW, et al. Impact of Opioid-Free Anesthesia on Analgesia and Recovery Following Bariatric Surgery: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies[J]. Obes Surg, 2022, 32(9):3113-3124.
- [21] PAUL AK, SMITH CM, RAHMATULLAH M, et al. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(11):1091.

(收稿日期:2024-01-09;修回日期:2024-12-17)