

自控硬膜外镇痛联合对乙酰氨基酚应用在剖宫产术后的镇痛效果

程羽静¹, 石海霞^{2*}, 于建设²

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059;

2. 内蒙古医科大学附属第一医院 麻醉科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】目的 比较对乙酰氨基酚联合自控硬膜外镇痛的多模式术后镇痛与单纯自控硬膜外镇痛用于剖宫产产妇术后镇痛的效果。方法 将200例行剖宫产的产妇按随机数表法分为实验组(S组)和对照组(C组)。S组产妇在术前15 min 静脉注射对乙酰氨基酚1 g, C组产妇在术前15 min 静脉注射安慰剂(生理盐水)。两组产妇均采用腰硬联合麻醉方案, 缝合切口时启动自控硬膜外镇痛泵。术前、术后即刻、术后1 d、术后2 d观察疼痛强度和血清IL-6、IL-10水平; 记录新生儿出生Apgar评分、术后镇痛泵药物使用量及术后不良反应、产妇满意度和对母乳喂养的影响程度。结果 术后1 d疼痛评分S组显著低于C组。术后即刻、术后1天S组IL-6表达水平低于C组, 而该时点S组IL-10表达水平高于C组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间镇痛泵药物使用量和镇痛泵按压次数比较, S组明显少于C组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应、新生儿出生Apgar评分、产妇满意度和母乳喂养情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 相较于单独应用自控硬膜外镇痛, 剖宫产术前静脉注射对乙酰氨基酚联合自控硬膜外镇痛能够为产妇提供更好的术后疼痛管理。

【关键词】剖宫产; 对乙酰氨基酚; 自控硬膜外镇痛; 多模式镇痛

中图分类号: R453

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)02-0149-04

剖宫产是常见的外科手术之一, 美国的剖宫产率为30%~32%, 占有分娩例数的1/3^[1]。剖宫产术后的急性疼痛可能增加术后阿片类药物用量、延迟功能恢复、降低产妇满意度和母婴结合度, 且可能会增加慢性疼痛和产后抑郁的风险^[2, 3]。作为剖宫产的重要环节, 有效的围术期疼痛管理需要在充分缓解疼痛和镇痛药物相关不良反应的风险之间取得平衡。最新的循证实践致力于改善产妇结局, 即促进剖宫产术后快速康复(enhanced recovery after surgery, ERAS), 其关键组成部分之一是通过多模式方法优化剖宫产术后镇痛^[4]。

静脉注射对乙酰氨基酚具有阿片类药物保护作用, 指南和越来越多的证据支持对乙酰氨基酚用于术后疼痛管理的多模式治疗方式^[5, 6]。但是对乙酰氨基酚联合自控硬膜外镇痛(postoperative continuous epidural analgesia, PCEA)用于剖宫产术后镇痛是否有进一步缓解疼痛的优势尚待探究。因此, 采

用该项随机、前瞻性、平行组优势研究, 旨在评估术前静脉注射对乙酰氨基酚与PCEA联合治疗剖宫产术后疼痛的效果。

1 材料与方法

1.1 实验目的

本实验通过比较静脉注射对乙酰氨基酚联合PCEA多模式术后镇痛模式与单纯PCEA术后镇痛对于剖宫产产妇的术后镇痛效果, 研究对乙酰氨基酚联合PCEA的术后镇痛模式是否具有优越性。

1.2 一般资料

在获得内蒙古医科大学附属第一医院伦理委员会批准后, 选取2021年1月至2022年12月在内蒙古医科大学附属第一医院住院, 于椎管内麻醉下行剖宫产的产妇200例。纳入标准: (1)择期椎管内麻醉行剖宫产; (2)年龄>18岁, ASA I或II级, 妊娠≥36周, 头

收稿日期: 2022-11-27; 修回日期: 2023-03-04

基金项目: 内蒙古医科大学科技百万工程项目[YKD2020KJBW(LH)005]

第一作者: 程羽静(1997—), 女, 2020级在读硕士研究生。E-mail: chengyujing2022@163.com

*通信作者: 石海霞, 女, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师。研究方向: 危重病患者麻醉监测管理及术后阵痛治疗。

E-mail: haixia0403@163.com

位,宫颈扩张 ≤ 5 cm;(3)基线疼痛评分 >30 分(基于0~100视觉模拟评分VAS);(4)SBP <180 mm Hg或DBP <110 mm Hg;(5)术前肝肾功正常;(6)签署知情同意书。排除标准:(1)存在椎管内麻醉禁忌证或椎管内麻醉失败;(2)阿片类药物滥用史;(3)非甾体抗炎药禁忌证;(4)患有严重威胁生命的心、脑、血管、肝、肾等原发疾病或有心血管高风险;(5)严重哮喘;(6)严重的出血和/或有持续出血的风险;(7)先兆子痫或有重大胎儿畸形的妊娠;(8)胃溃疡病史。

1.3 实验方案

1.3.1 分组设计 通过纳入标准及排除标准后,共纳入符合条件的产妇200例,采用随机数表法将产妇分为实验组(S组, $n=100$)和对照组(C组, $n=100$)。

1.3.2 干预方法 由医院药剂科按照随机双盲方案提供药物,研究所用的药物为1 g对乙酰氨基酚,安慰剂由等容量的生理盐水组成,不含任何药物。S组术前15 min开始静注1 g对乙酰氨基酚,C组在相同时点予以相同容量的安慰剂(生理盐水)。产科及麻醉科医护人员均不知晓试验药品的随机化分配方案。

1.3.3 麻醉过程 术前常规禁食禁饮,入手术室后连接无创心电监护监测生命体征并面罩吸氧。两组产妇均接受腰硬联合麻醉,取左侧卧位,麻醉穿刺间隙为 $L_2\sim L_3$ 或 $L_3\sim L_4$,硬膜外穿刺成功后,以硬膜外穿刺针为引导,于其针内插入25G腰穿针,穿过硬膜外穿刺针口,刺破蛛网膜,退出针芯,见脑脊液自针内流出后注入等比重0.67%罗哌卡因2~2.5 mL,退出腰穿针,经硬膜外穿刺针置入硬膜外导管(硬膜外导管在体内留置4 cm),退出硬膜外穿刺针后穿刺点覆盖消毒纱布,妥善固定导管。患者翻身仰卧后,以温度法测试蛛网膜下腔阻滞平面,确认麻醉有效且无全脊麻征象,即可开始手术。术中使用血管活性药物维持血流动力学平稳。手术缝合切口时经硬膜外导管连接并启动PCEA镇痛泵(药物配方:0.15%罗哌卡因+0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 舒芬太尼,泵总量250 mL,负荷剂量3 mL,背景量5 mL/h,锁定时间10 min)。产妇术后转入普通病房。

1.3.4 标本取样及检测 分别于术前(T0)、术后即刻(T1)、术后1 d(T2)及术后2 d(T3)使用一次性EDTA抗凝管采集5 mL肘静脉血,并以3 000 r/min速度离心10 min后,使用移液枪取血浆。将血浆注入冻存管内并放置在 -80 $^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱冷冻保存。所有样本使用酶联免疫吸附法(enzyme linked im-

munosorbent assay, ELISA)进行检测,严格按照试剂盒及检测仪说明书进行操作。

1.3.5 观察指标 主要观察指标是产妇的疼痛程度和炎症介质水平,即在术前、术后即刻、术后1 d、术后2 d采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)评估疼痛强度;同时采用ELISA法检测IL-6、IL-10炎症介质水平。次要观察指标包括术后镇痛泵药物使用量、不良反应(恶心呕吐、头晕、低血压、呼吸抑制、便秘)、新生儿出生1 min时Apgar评分、产妇满意度和母乳喂养质量。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件。计量资料经统计分析符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,组内前后比较采用配对 t 检验,重复测量资料采用重复测量资料方差分析;如不符合正态分布,则以中位数和四分位间距表示,组间比较采用秩和检验。计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

通过医院就诊系统查询患者基本信息、既往史。通过术前访视评估患者病情后,共纳入2021年1月至2022年12月来我院就诊行剖宫产手术产妇200例。两组产妇年龄、产次、分娩时胎龄、身体质量指数、术前高血压、糖尿病、麻醉前24 hVAS最高评分、麻醉时间、手术时间及术后补救镇痛药物使用人数差异无统计学意义($P>0.05$)。镇痛泵药物使用量和镇痛泵按压次数比较,S组明显少于C组,差异有统计学意义($P<0.05$)(见表1)。

2.2 两组产妇VAS评分和炎症因子IL-6、IL-10水平的比较

术前、术后即刻、术后2 d两组间VAS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后1 d VAS评分S组显著低于C组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组产妇术前炎症因子IL-6、IL-10组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后即刻、术后1 d S组IL-6表达水平低于C组,而该时点S组IL-10表达水平高于C组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组产妇术后2 d炎症因子IL-6、IL-10的表达水平向基础水平回落,且组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)(见表2)。

表1 两组一般情况和镇痛药物使用情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	S组($n=100$)	C组($n=100$)
年龄(岁)	29.7 ± 5.3	29.5 ± 5.2
产次(次)	2(1-3)	2(1-2.89)
既往剖宫产次数(次)	1(1-2)	1(1-2)
分娩时胎龄(周)	39.2(38.80-39.46)	39.0(39.0-39.51)
分娩时体质量指数(kg/m ²)	31(29.53-34)	32(29.12-35)
高血压[n(%)]	4(4)	5(5)
糖尿病[n(%)]	8(8)	7(7)
麻醉前24 hVAS最高评分(分)	3(0-6)	2(0-6)
麻醉时间(分)	89.6 ± 12.4	87.9 ± 13.9
手术时间(分)	69.8 ± 10.9	72.1 ± 11.3
镇痛泵药物使用量(mL/h)	7.76 ± 2.31*	9.02 ± 2.74
镇痛泵按压次数[次(%)]	2.5(2.5)*	4(4)
补救镇痛药物使用人数[n(%)]	3(3)	3(3)

注:与C组比较,* $P < 0.05$ 。

表2 两组产妇VAS评分、IL-6、IL-10表达情况 ($n=100$)

指标	时点	S组	C组
VAS评分	术前(分)	3.70 ± 0.81	3.65 ± 0.77
	术后即刻(分)	2(1-3)	2(1-2.89)
	术后1 d(分)	3.46 ± 0.78*	4.41 ± 0.81
	术后2 d(分)	2.97 ± 0.33	2.86 ± 0.45
IL-6(pg/mL)	术前	8.70 ± 2.81	8.49 ± 3.12
	术后即刻	15.43 ± 4.21*	18.31 ± 3.89
	术后1 d	19.15 ± 5.12*	24.15 ± 3.78
IL-10(pg/mL)	术前	12.74 ± 3.64	11.94 ± 3.72
	术后即刻	20.44 ± 4.56*	17.12 ± 3.47
	术后1 d	29.15 ± 5.12*	25.03 ± 4.25
	术后2 d	16.55 ± 4.82	15.93 ± 5.02

注:计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布,以中位数(P25-P75)表示。与C组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组产妇不良反应、新生儿出生Apgar评分、产妇满意度和母乳喂养情况调查的比较

两组产妇术后恶心、呕吐、头晕的发生率没有差别;所有产妇术后均未出现呼吸抑制,S组低血压和便秘发生率低于C组,但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。新生儿出生1分Apgar评分均 ≥ 7 分,产妇镇痛效果满意度高于8分,S组术后母乳喂养率为80%(80/100),C组为78%(78/100),两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表3)。

3 讨论

自控硬膜外镇痛仍然是分娩镇痛中提供有效

表3 产妇不良反应、新生儿出生Apgar评分、产妇满意度和母乳喂养质量 ($n=100$)[$n(\%)$]

指标	S组	C组
恶心[n(%)]	6(6)	6(6)
呕吐[n(%)]	4(4)	4(4)
头晕[n(%)]	2(2)	2(2)
低血压[n(%)]	2(2)	3(3)
呼吸抑制[n(%)]	0(0)	0(0)
便秘[n(%)]	2(2)	3(3)
新生儿出生1分Apgar评分(分)	8(7-10)	8(7-10)
产妇满意度(分)	9(8.64-10)	9(8.57-10)
母乳喂养[n(%)]	80(80)	78(78)

和满意疼痛缓解的金标准^[7,8]。近年来对椎管内麻醉术后镇痛进行了改进,医患广泛接受,产妇满意度较高。现已有研究证明,0.15%罗哌卡因可以安全地应用于硬膜外术后镇痛^[9]。阿片类药物、糖皮质激素和可乐定等辅助药物作为局麻药的辅助剂,可以增加局麻药物作用的持续时间,并可节约局麻药剂量,但由于阿片类药物和糖皮质激素对母体和胎儿都有不利影响,因此需要谨慎使用^[10]。

与其他镇痛药如非甾体抗炎镇痛药相比,对乙酰氨基酚具有良好的安全性,没有胃肠道应激性出血、肾毒性等不良反应。关于静脉途径使用对乙酰氨基酚的镇痛效果的相关研究在其他类型手术中有很多。然而,仅有一项已发表的关于静脉注射对乙酰氨基酚作为分娩镇痛的辅助药物研究,显示了积极的结果^[11]。

对乙酰氨基酚的确切镇痛机制尚不明确。然而,其被认为对降低疼痛信号传导的5-羟色胺能通路以及抑制致痛物质前列腺素的合成具有重要作用^[3]。理论上,如果疼痛受体中心位点在手术前被有效阻断或抑制,术后疼痛可能会减轻。在研究开始时,关于剖宫产开始前单独使用对乙酰氨基酚的数据非常有限。一些非产科报道指出,术前4~6 h静脉注射1 g对乙酰氨基酚可获得更好的术后疼痛评分,阿片类药物使用更少^[12-14]。且在减少剖宫产术后阿片类药物的使用方面,术前开始静脉滴注对乙酰氨基酚具有同等的效果,这对产妇和哺乳期新生儿都是有利的。本研究结果证实在剖宫产手术中应用该方法术后24 h内镇痛效果更好,研究结果显示术后即刻和术后1 d两组间IL-6、IL-10表达水平差异有统计学意义,也证实了术前静脉注射对乙酰氨基酚联合PCEA可以改善炎症反应进而缓解疼痛,且不影响新生儿出生时Apgar评分和母乳喂养,不增加术后不良反应。静脉注射对乙酰氨基酚的主要优点是静脉注射在血浆和器官中的浓度是

口服或直肠给药后的两倍,导致中枢神经系统渗透更大^[15]。基于研究经费有限,本研究未检测体内药物浓度,也未随访中枢神经系统相关的并发症。

综上所述,在剖宫产手术中,术前静脉注射对乙酰氨基酚联合PCEA比单独应用PCEA能够为产妇提供更好的术后疼痛管理,不增加产妇不良反应,不影响新生儿Apgar评分和母亲哺乳。

参考文献

- [1]Clapp MA, Barth WH. The future of cesarean delivery rates in the united states[J]. Clin Obstet Gynecol, 2017, **60**(4): 829-839
- [2]简超君,陈培伟,许学兵,等.剖宫产术后慢性疼痛的危险因素及对策[J].国际麻醉学与复苏杂志,2020,**41**(9):909-914
- [3]夏苗静,洪燕,余幼芬,等.剖宫产术后慢性疼痛的危险因素分析[J].中国妇幼保健,2021,**36**(10):2354-2357
- [4]Fay EE, Hitti JE, Delgado CM, et al. An enhanced recovery after surgery pathway for cesarean delivery decreases hospital stay and cost[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, **221**(4):349
- [5]崔逢文,周升柱,张春城,等.对乙酰氨基酚不同给药途径下双侧全膝关节置换术后镇痛效果的临床观察[J].长春中医药大学学报,2022,**38**(10):1152-1154
- [6]莫小倩,苏仙,王东信.术后镇痛药物应用的临床研究现状[J].国际麻醉学与复苏杂志,2022,**43**(6):647-653
- [7]Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, et al. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations[J]. Anaesthesia, 2021, **76**(5):665-680
- [8]Veef E, Velde M. Post-cesarean section analgesia[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2022, **36**(1):83-88
- [9]魏文博,石海霞.甲哌卡因和罗哌卡因用于剖宫产术后硬膜外自控镇痛的比较[J].内蒙古医科大学学报,2020,**42**(1):76-78
- [10]颜齐齐,徐世琴.剖宫产术后多模式镇痛的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2022,**38**(10):1101-1106
- [11]费寿军,王德明,唐顺山,等.联合口服对乙酰氨基酚、塞来昔布、曲马多实施剖宫产术后镇痛的临床研究[J].国际医药卫生导报,2017,**23**(5):622-625+659
- [12]Tiippana E, Nelskylä K, Nilsson E, et al. Managing post-thoracotomy pain: Epidural or systemic analgesia and extended care – a randomized study with an "as usual" control group[J]. Scand J Pain, 2014, **5**(4):240-247
- [13]Pelzer D, Burgess E, Cox J, et al. Preoperative intravenous versus oral acetaminophen in outpatient surgery: a double-blinded, randomized control trial[J]. J Perianesth Nurs, 2021, **36**(2):162-166
- [14]Cain KE, Iniesta MD, Fellman BM, et al. Effect of preoperative intravenous vs oral acetaminophen on postoperative opioid consumption in an enhanced recovery after surgery (ERAS) program in patients undergoing open gynecologic oncology surgery[J]. Gynecol Oncol, 2021, **160**(2):464-468
- [15]Towers CV, Shelton S, Nes J, et al. Preoperative cesarean delivery intravenous acetaminophen treatment for postoperative pain control: a randomized double-blinded placebo control trial [J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, **218**(3):353
- laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: gynecologic oncology group LAP2 study[J]. J Clin Oncol, 2012, **30**(7):695-700
- [3]Creutzberg CL, Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial[J]. Lancet, 2000, **355**(9213):1404-1411
- [4]Liu P, Lin L, Kong Y, et al. Comparison of survival outcomes between radio-chemotherapy and radical hysterectomy with postoperative standard therapy in patients with stage IB1 to IIA2 cervical cancer: long-term oncological outcome analysis in 37 Chinese hospitals[J]. BMC Cancer, 2020, **20**(1):189-190
- [5]曲虹达,施丹,张宁,等.宫颈癌术后近距离治疗的研究进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2019,**28**(9):717-720
- [6]龚文,晏军,刘军,等.宫颈癌术后阴道三维腔内近距离放射治疗两种施源器剂量学研究[J].肿瘤预防与治疗,2020, **33**(1):51-55
- [7]于浪,连欣,晏俊芳,等.3D打印技术在CT引导宫颈癌术后阴道残端肿瘤近距离治疗中应用[J].中华放射肿瘤学杂志,2016,**25**(9):965-967
- [8]Nadeem R. Uterine neoplasms, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [EB/OL]. (2021-05-07) [2021-05-25]
- [9]Nadeem R. Cervical cancer, version 1.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [EB/OL]. (2020-10-02) [2021-05-25]
- [10]龚文,谭榜宪.早期宫颈癌术后腔内近距离治疗的研究进展[J].肿瘤预防与治疗,2019,**32**(3):278-283
- [11]张继红,张薇,孙晓革.宫颈癌患者顺铂单药同步放疗中升白治疗的疗效观察[J].内蒙古医科大学学报,2020, **42**(5):488-491

(上接第148页)