

# 舒芬太尼、纳布啡及氢吗啡酮在腹腔镜术后 PCIA 的临床研究现状

李玲<sup>1</sup>, 武丽芳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古医科大学附属医院麻醉科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年9月17日; 录用日期: 2023年10月11日; 发布日期: 2023年10月17日

## 摘要

内窥镜技术飞速发展, 在我国外科手术量中占据着相当大的比例。术后疼痛几乎存在于所有手术患者, 阿片类药物一直是临床疼痛治疗的主导用药, 但其固有的副作用经常限制着止痛质量。本文旨在综述腹腔镜术后 PCIA 常用镇痛药物研究现状, 并且对临床术后镇痛用药新思路、新观点进行了总结, 以期在有效镇痛的基础上降低腹腔镜术后不良反应的发生率, 完善腹部腹腔镜术后镇痛, 为临床术后镇痛合理化用药及进一步研究提供参考。

## 关键词

舒芬太尼, 纳布啡, 氢吗啡酮, 患者自控静脉镇痛, 腹腔镜手术

# Clinical Research Status of Sufentanil, Nalbuphine and Hydromorphone in PCIA after Laparoscopic Surgery

Ling Li<sup>1</sup>, Lifang Wu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Anesthesiology Department, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Sep. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 11<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 17<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 李玲, 武丽芳. 舒芬太尼、纳布啡及氢吗啡酮在腹腔镜术后 PCIA 的临床研究现状[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16130-16134. DOI: 10.12677/acm.2023.13102254

## Abstract

The rapid development of endoscopic technology accounts for a considerable proportion of surgical operations in China. Postoperative pain exists in almost all surgical patients. Opioids have always been the dominant drug in clinical pain treatment, but their inherent side effects often limit the quality of pain relief. The purpose of this paper is to summarize the research status of commonly used analgesic drugs for PCIA after laparoscopic surgery, and summarize the new ideas and new viewpoints of clinical postoperative analgesic drugs, in order to reduce the incidence of adverse reactions after laparoscopic surgery on the basis of effective analgesia, improve postoperative analgesia after abdominal laparoscopy, and provide reference for rational drug use and further research of clinical postoperative analgesia.

## Keywords

Sufentanil, Nalbuphine, Hydromorphone, Patient Controlled Intravenous Analgesia, Laparoscopy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

近年来随着加速康复外科(ERAS)理念的推广,腹腔镜微创手术得到了广泛的关注与青睐,相较于传统的开腹手术,小切口的腹腔镜手术具有更好的美容效果,更低的术后疼痛和估计出血。2000年,达芬奇手术系统荣获美国FDA批准,成为第一个可用于普通腹腔镜手术中的机器人手术系统,其应用于临床使手术操作视野更为清晰,术中操作更加准确和精准,有效地提高了外科医生的技能,机器人和人工智能的结合把外科手术带到一个新的水平[1],腹腔镜手术得到了进一步的推广。但其引起的创伤、应激反应导致的术后急性疼痛是目前面临的一大问题与挑战,对患者的呼吸、循环及消化等均有着不同程度的影响,甚至会影响到患者的精神方面,使其出现焦虑、恐惧等,不利于患者术后康复。我们对于腹部腹腔镜手术的术后镇痛采用了各种各样的方法,阿片类药物主导着疼痛药物治疗领域。阿片类药物在提供有效镇痛的同时也伴随着一些不良反应的出现。病人自控镇痛(PCA)已被证明是镇痛的可靠方法,主要是在术后环境中,使患者能够立即和按需获得有效的阿片类药物。由于泵是通过给药剂量和锁定间隔来编程的,因此使用PCA时很少会出现过量而导致呼吸抑制的情况,这使得这种应用方法安全而有吸引力。本文就舒芬太尼、纳布啡及氢吗啡酮在腹腔镜术后PCIA的临床研究现状进行综述。

## 2. 舒芬太尼

舒芬太尼是一种高度亲脂的合成哌啶类阿片类药物,镇痛效果强,治疗指数高,是一种有吸引力的术后止痛药。尽管与开腹相比,腹腔镜有着术后疼痛和出血风险低的优势,但由于手术中需使用二氧化碳建立气腹,它被归类为PONV(Postoperative Nausea and Vomiting)的高危手术。有学者发现在腹腔镜供肾切除术中近60%的患者会发生PONV[2]。有研究对比舒芬太尼和芬太尼这两种药物在腹腔镜肾切除术患者中PONV的发生率,结果显示两种药物镇痛效果相似,术后恶心呕吐发生率未见明显差异。可能与本研究中使用的舒芬太尼和芬太尼的剂量比(1:7)似乎在临床上等效的有关[3]。舒芬太尼强大的镇痛作

用主要体现在缓解切口疼痛, 其对于内脏痛效果有限, 有研究表明术后使用舒芬太尼镇痛的患者中仍有 12%~20% 的患者存在着内脏痛[4]。

### 3. 纳布啡

纳布啡为阿片类受体激动-拮抗剂, 完全激动  $\kappa$  受体和部分拮抗  $\mu$  受体, 其通过对  $\mu$  受体的拮抗可预防或者减少  $\mu$  受体所介导的不良反应。另外, 特异性  $\kappa$  受体激动剂和基因敲除实验表明, 对化学刺激引起的内脏疼痛  $\kappa$  受体激动剂比纯阿片受体激动剂的阻断效果更好[5]。然而内脏痛是腹腔镜术后疼痛的主要来源[6], 多项研究表明纳布啡应用于腹腔镜术后镇痛存在着显著优势。纳布啡与吗啡发挥的镇痛作用是相似, 而舒芬太尼和吗啡的镇痛效力之比为 1:1000, 通过间接比较, 舒芬太尼对纳布啡的镇痛效力可被认为是 1:1000。因此, 舒芬太尼 1 微克被认为等同于纳布啡 1 毫克。一项研究纳入 60 例腹腔镜全子宫切除术患者, 采用序贯法测定纳布啡 PCIA 的 ED<sub>95</sub> 剂量, 并将纳布啡与等效的舒芬太尼进行了比较, 得出纳布啡应用于 PCIA 其 ED<sub>95</sub> 剂量为 1.78 mg/kg, 且相较于舒芬太尼 PCIA, 纳布啡 PCIA 应用次数明显减少, 镇静程度更高。对于行腹腔镜全子宫切除术患者, 本研究推荐纳布啡 PCIA 的使用剂量为 1.78 mg/kg, 在此剂量下患者可以获得镇静、镇痛及不良反应之间的相对平衡, 同样本研究认为在术后镇痛中纳布啡替代舒芬太尼是合理的。同时由于镇静作用, 使用纳布啡的患者不愿在床上进行一些锻炼。一些外科医生认为这可能对术后恢复产生不利影响[7]。此外, 在正颌外科患者和接受结肠镜检查的患者的研究也得出了与上述实验相同的结论, 即纳布啡可替代舒芬太尼[8] [9]。纳布啡对于一些处于特殊时期的患者术后镇痛有着独特的优势。哺乳期的患者术后镇痛受到多方面的限制, 研究发现, 当母亲服用纳布啡治疗产后疼痛时, 允许母乳喂养, 这可能与纳布啡低脂溶性有关[10]。Chen.等纳入 100 例妇科恶性肿瘤行腹腔镜手术患者, 研究发现纳布啡组术后 24 h 内各时间点的疼痛视觉模拟评分(VAS)均低于舒芬太尼组, 两组术后首次排气、排便时间、饮食耐受时间、血清胃泌素水平、术后恶心呕吐发生率未见明显差异。此研究发现纳布啡并不能够改善妇科恶性肿瘤患者术后胃肠功能障碍, 但与术后疼痛减轻存在着一定的相关性[11]。一项系统回顾纳入了 100 例随机对照试验, 通过对腹腔镜结肠癌根治术后患者纳布啡和吗啡的 PCIA 分析, 结果表明术后 8、12、24 h 纳布啡组 VAS 评分、术后 3 天负面情绪评分(焦虑自评量表、抑郁自评量表)、不良反应的发生率明显低于吗啡组。结肠癌根治性切除术后纳布啡 PCIA 镇痛效果确切, 不良反应发生率低, 纳布啡可作为腹腔镜结肠癌根治术术后镇痛的较好选择[12]。对于手术治疗的, 术后疼痛常见, 根据手术部位的不同, 术后最初几天的疼痛强度可能是中度到重度。术后疼痛时间多为 3~7 天, 通常不超过 7 天[13], 因此, 需要一种至少能维持 7 天止痛效果的缓释制剂。纳布啡前体药物-塞纳布啡(Naldebain)已经被开发出来, 它溶于一种简单的油基注射制剂中, 可以输送并维持有效的血药浓度, 大约需要 6 天的时间才能完全释放到血液中, 这表明, 单次注射 150 毫克塞纳布啡可以提供长期的止痛, 但其用于临床提前给药进行术后长效镇痛还需进一步研究[14]。

### 4. 氢吗啡酮

氢吗啡酮为吗啡的衍生物, 是一种半合成的阿片类镇痛剂, 其镇痛效能约为吗啡的 5~10 倍, 因其亲水性而具有长效止痛作用, 且因其亲脂性而产生较少的不良反应。一项荟萃分析纳入多个数据库中所有比较氢吗啡酮与舒芬太尼用于 PCIA 的疗效和安全性的研究发现, 在术后 12 h 镇痛效果、术后不良反应发生率方面, 氢吗啡酮明显优于舒芬太尼; 然而在术后 24~48 h 镇痛效果、镇静程度、自控镇痛按压次数两组药物差异无统计学意义[13]。邓等人研究腹腔镜术后患者自控静脉镇痛泵中加入单一药物氢吗啡酮, 术后 6、12 和 24 h 镇痛评分和不良反应发生率均较舒芬太尼组低, 腹腔镜手术后 PCIA 应用盐酸氢吗啡酮效果更为显著, 患者满意度更高[15]。与单一用药相比, 尽管联合用药增加了用药复杂性, 但其用

于术后镇痛效果是值得肯定的。一项回顾性研究发现, 氢吗啡酮联合舒芬太尼用于腹腔镜肝切除术患者静脉自控镇痛(PCIA), 术后 12, 24 h 视觉模拟评分(VAS)、数字镇静评分(NSS)均优于单纯舒芬太尼 PCIA, 且术后 12、24 h 免疫因子 CD3+、CD4+、CD8+和 NK 复合组水平明显升高, 既对术后疼痛起到了有效的缓解, 同时还改善了患者的免疫功能, 促进机体的恢复[16]。有系统回顾和荟萃分析显示, 成人术后 PCIA 应用氯胺酮配伍氢吗啡酮, 可以在减少阿片类药物需求的同时略微改善术后的镇痛效果。在镇痛泵中添加氯胺酮可减少术后恶心、呕吐, 而未检测到其他不良反应的增加[17]。联合用药无疑会增加给药的复杂性, 因此我们还需权衡潜在的益处和剩余未探索的风险。全身阿片类药物患者自控止痛(PCA)是目前管理术后疼痛标准的治疗方法, 为了进一步克服阿片类药物浓度波动的问题, 已有研究靶控输注患者自控镇痛(TCI-PCA)作为替代方案[18], 以维持术后镇痛血药浓度稳态, 但目前研究数量相对较少, 其临床应用的可行性还需进一步验证。

## 5. 总结

腹腔镜手术有着诸多的优势, 以往对于腹腔镜术后疼痛聚焦于切口痛, 近年来我们逐渐意识到 CO<sub>2</sub> 气腹的建立刺激腹膜, 拉伸腹膜, 缺血缺氧对于内脏的刺激, 使得患者术后内脏痛、颈肩部痛等发生率高。只单一应用阿片类受体激动剂对切口痛可进行有效的镇痛, 但即使进一步加大用量, 其对内脏痛效果仍然不够理想, 还会增加不良反应的发生率[19]。联合用药时每种药物剂量减少, 可避免单药过量引起的严重后果, 不良反应相应减低, 提供更为完全的镇痛, 多模式镇痛的提出进一步优化了疼痛管理, 以达到最佳镇痛效果和和不良反应比。尽管有人提出复合用药将增加患者的经济负担的疑虑, 但就长期效益来看, 不同作用机制药物的联合应用进一步减轻了术后疼痛, 患者术后活动时间提前, 减少了血栓形成等并发症, 同时住院时间缩短, 同期对于医疗机构来说, 病房周转率增快, 更多的医疗资源得以节约, 有着巨大的优势。目前临床术后镇痛方式多样, 可供选择的镇痛药物繁多, 坚持术后镇痛多模式和个体化原则, 从而实现精准医学, 精准麻醉。

## 基金项目

内蒙古医科大学联合项目(YKD2021LH015); 2022 年度自治区卫生健康科技计划项目(202202194); 内蒙古自然科学基金(2018LH08039)。

## 参考文献

- [1] 褚光迪, 牛海涛. 手术机器人发展史和展望[J]. 泌尿外科杂志(电子版), 2023, 15(1): 56-60. <https://doi.org/10.20020/j.CNKI.1674-7410.2023.01.11>
- [2] Yamanaga, S., Posselt, A.M., Freise, C.E., *et al.* (2017) A Single Perioperative Injection of Dexamethasone Decreases Nausea, Vomiting, and Pain after Laparoscopic Donor Nephrectomy. *Journal of Transplantation*, **2017**, Article ID: 3518103. <https://doi.org/10.1155/2017/3518103>
- [3] Lee, H.M., Kil, H.K., Koo, B.N., *et al.* (2020) Comparison of Sufentanil- and Fentanyl-Based Intravenous Patient-Controlled Analgesia on Postoperative Nausea and Vomiting after Laparoscopic Nephrectomy: A Prospective, Double-Blind, Randomized-Controlled Trial. *International Journal of Medical Sciences*, **17**, 207-213. <https://doi.org/10.7150/ijms.39374>
- [4] Jänig, W. and Häuser, W. (2014) Viszerale Schmerzen. *Schmerz*, **28**, 230-232. <https://doi.org/10.1007/s00482-014-1435-1>
- [5] Pasternak, G.W. (2005) Molecular Biology of Opioid Analgesia. *Journal of Pain and Symptom Management*, **29**, S2-S9. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.01.011>
- [6] 史琪清, 李成, 陈国忠. 急性术后内脏痛的防治进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(6): 657-661. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321761-20221119-00827>
- [7] Sun, Z.T., Zhu, Z.F., Yang, G.Y., *et al.* (2020) The 95% Effective Dose of Nalbuphine in Patient-Controlled Intraven-

- ous Analgesia for Patients Undergoing Laparoscopic Total Hysterectomy Compared to equivalent Sufentanil: Retraction. *Medicine*, **99**, e20424. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020424>
- [8] Xi, M.Y., Li, S.S., Zhang, C., *et al.* (2020) Nalbuphine for Analgesia After Orthognathic Surgery and Its Effect on Postoperative Inflammatory and Oxidative Stress: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **78**, 528-537. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.10.017>
- [9] Deng, C., Wang, X., Zhu, Q., *et al.* (2017) Comparison of Nalbuphine and Sufentanil for Colonoscopy: A Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE*, **12**, e0188901. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188901>
- [10] Huang, C.-Y., Yang, S.-X., Xu, M.-J., *et al.* (2020) A Comparative Study of Three Concentrations of Intravenous Nalbuphine Combined with Hydromorphone for Post-Cesarean Delivery Analgesia. *Chinese Medical Journal*, **133**, 523-529. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000678>
- [11] Chen, J.W., Tian, L., Zhang, L., Hu, J.Y., Huang, S.Q. and Jiao, J. (2021) Nalbuphine on Postoperative Gastrointestinal Tract Dysfunction after Laparoscopic Surgery for Gynaecological Malignancies: A Randomized Controlled Trial. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **48**, 170-176. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13421>
- [12] Jiang, Q., Zhang, R. and Liu, T. (2020) Effect of Nalbuphine on Patient Controlled Intravenous Analgesia after Radical Resection of Colon Cancer. *Oncology Letters*, **19**, 2533-2538. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11259>
- [13] Nie, Z.B., Li, Z.H., Lu, B., Guo, Y.Y. and Zhang, R. (2022) Hydromorphone vs Sufentanil in Patient-Controlled Analgesia for Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **101**, e28615. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028615>
- [14] Tsai, H.L., Chang, T.K., Su, W.C., *et al.* (2019) Comparing Efficacy and Safety between Naldebain® and Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Fentanyl for Pain Management Post-Laparotomy: Study Protocol for a Randomized Controlled, Non-Inferior trial. *Trials*, **20**, Article No. 173. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3260-4>
- [15] 邓玉辉. 氢吗啡酮用于腹腔镜手术后患者自控静脉镇痛的效果[J]. 中国医药科学, 2019, 9(3): 104-106.
- [16] Liu, J., Wang, Y., Tang, Y., *et al.* (2020) Clinical Effect and Safety Evaluation of Hydromorphone Combined with Sufentanil in Patient-Controlled Intravenous Analgesia for Patients with Hepatocellular Cancer and Its Effect on Serum Immune Factors. *Oncology Letters*, **20**, Article No. 296. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12159>
- [17] Wang, L., Johnston, B., Kaushal, A., *et al.* (2016) Ketamine Added to Morphine or Hydromorphone Patient-Controlled Analgesia for Acute Postoperative Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Canadian Journal of Anesthesia*, **63**, 311-325. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0551-4>
- [18] Wehrfritz, A., Ihmsen, H., Fuchte, T., *et al.* (2020) Postoperative Pain Therapy with Hydromorphone; Comparison of Patient-Controlled Analgesia with Target-Controlled Infusion and Standard Patient-Controlled Analgesia: A Randomised Controlled Trial. *European Journal of Anaesthesiology*, **37**, 1168-1175. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001360>
- [19] 蓝沁舟, 方芳, 仓静. 阿片类药物及其使用的新进展[J]. 中国临床医学, 2023, 30(4): 736-742.