

地佐辛用于小儿术后镇痛的研究进展

邓迎, 许峰*

重庆医科大学附属儿童医院重症医学科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地重庆, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2021年11月23日; 录用日期: 2021年12月13日; 发布日期: 2021年12月28日

摘要

地佐辛自2009年在国内上市后倍受青睐, 占据了超过40%的市场。地佐辛是一种新型混合阿片受体混合激动-拮抗剂, 其镇痛效果强且不良反应少, 在临床中已广泛应用于成人术后镇痛, 其用于小儿术后镇痛的报道较少。该文主要探讨地佐辛用于小儿术后镇痛的研究进展, 为临床用药提供参考。

关键词

地佐辛, 小儿, 术后镇痛

Advances in the Study of Dezocine for Postoperative Analgesia in Children

Ying Deng, Feng Xu*

Intensive Care Unit, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Nov. 23rd, 2021; accepted: Dec. 13th, 2021; published: Dec. 28th, 2021

Abstract

Dezocine has become the favored opioid analgesic since it went public in China in 2009, capturing over 40% of the market. Dezocine is a mixed agonist-antagonist of opioid receptor, it has strong analgesic action but less adverse reactions. It has been widely used in adult postoperative analgesia, but there are few reports on its use in pediatric postoperative analgesia. This paper mainly dis-

*通讯作者。

cusses the research progress of dezocine in pediatric postoperative analgesia in order to provide reference for clinical medication.

Keywords

Dezocine, Pediatric, Postoperative Analgesia

Copyright © 2021 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

术后疼痛是由手术创伤引起的令人不愉快的主观体验,是临床常见问题之一,它影响患者的康复、术后并发症的风险和生活质量[1]。有效的术后镇痛可促进术后康复,改善患者预后。儿童作为一个特殊群体,其大脑皮层发育欠完善,对疼痛的敏感度强,疼痛时间长,疼痛程度重,易形成痛苦记忆,对儿童以后的认知、情感、行为的发育产生长期的影响。因此安全有效的镇痛对手术后患儿十分必要。阿片类药物是儿童术后疼痛治疗的重要组成部分[2]。吗啡等传统的阿片类药物有皮肤瘙痒、恶心呕吐、呼吸抑制、戒断反应等常见的不良反应。新型阿片类受体激动拮抗剂地佐辛在国内被列为二类精神药品,其镇痛作用强且不良反应较少,是儿童术后镇痛药物的新选择。现就地佐辛应用于儿童术后镇痛的最新进展进行综述。

2. 地佐辛的药理学

传统阿片类镇痛药主要通过激动 κ 、 μ 、 δ 三种阿片受体发挥作用。激动 κ 受体产生脊髓镇静、镇痛和轻度的呼吸抑制作用。激动 μ 受体产生脊髓以上强效的镇痛作用,同时导致成瘾性、呼吸抑制、便秘、尿潴留、恶心呕吐和心动过缓等不良反应发生[3]。激动 δ 受体产生烦躁焦虑、心血管兴奋作用、平滑肌痉挛等。地佐辛部分激动 μ 受体和 κ 受体,产生强效的镇痛作用[4],当稳态血药浓度达 5~9 ng/ml 时,有明显的镇痛作用,地佐辛镇痛作用与吗啡相等或更强[5]。当地佐辛平均峰浓度达到 45 ng/ml 时则出现不良反应,与 μ 受体完全激动型阿片类镇痛药相比,地佐辛无身体依赖性,呼吸抑制作用有限[5]。此外,地佐辛有一定的镇静作用,有研究表明[4]地佐辛的剂量为 5 mg/kg 时,镇静作用显著($p < 0.05$),剂量增加(7.5 mg/kg 和 25 mg/kg)时,镇静作用减弱,其镇静作用具有封顶效应。地佐辛对 δ 受体几乎无活性,很少产生烦躁不安、焦虑不适等。近来有研究表明,地佐辛还有去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取的抑制作用[6]。肌注 10 mg 地佐辛其达峰时间为 10~90 min,产生与肌注 10 mg 吗啡类似的镇痛作用,其起效时间及作用时间与吗啡相当。5 min 内静脉注射 10 mg 地佐辛,其平均终末半衰期为 2.4 h,平均分布体积为 10.1 L/kg,平均全身清除率为 3.3 L/hr/kg。地佐辛进入人体后主要经肝脏代谢,代谢产物为葡萄糖苷酸共轭物,绝大部分经泌尿系统排泄,约 1%以原型药形式排出体外,亦可能存在胆道等其他排泄途径[7]。

3. 地佐辛在小儿术后的镇痛作用

3.1. 与常用术后镇痛药物比较

3.1.1. 与芬太尼

芬太尼的脂溶性极强,起效迅速,是一种人工合成的强效阿片类镇痛药,镇痛效价是吗啡的 100 倍,

常用于小儿术后镇痛[8]。曹静等[9]研究发现, 将美国麻醉医师协会(The American Society of Anesthesiologist, ASA)分级为 I-II 级的择期行咽成型术的 59 患儿例患者随机分成 2 组, 地佐辛组予以地佐辛 0.8 mg/kg + 托烷司琼 6 mg, 芬太尼组予以芬太尼 15 μ g/kg + 托烷司琼 6 mg, 观察 2 组患儿的 Ramsay 评分、VAS 评分、生命体征及恶心、呕吐、呼吸抑制等不良反应的发生情况, 结果显示两组患儿在术后各时间点镇痛效果均良好, 镇痛评分无统计学差异, 但芬太尼组患儿在术后 1 h 时有镇静过度表现。徐倩[10]选用行全身麻醉的整形外科患儿完成了对比试验, 地佐辛组和芬太尼组在术后予以 0.1 mg/ml 地佐辛和 5 μ g/ml 芬太尼进行自控静脉镇痛, 背景剂量分别为 0.04 ml/kg/h 和 0.05 ml/kg/h, PCA 剂量相同, 用各时间点 Face Assessment 镇痛评分评估镇痛效果, 两组患儿镇痛效果无统计学差异。有研究得出与 10 μ g/kg 芬太尼相比, 0.6 mg/kg 地佐辛在儿童术后镇痛中提供的镇痛效果更好, 安全性和有效性更高[11]。

3.1.2. 与舒芬太尼

舒芬太尼对 μ 受体的亲和力极高, 其镇痛效应是芬太尼的 5~10 倍, 其产生作用速度快, 持续时间长, 经肝脏代谢, 毒性低。肖卓辉[12]将 60 例行小儿扁桃体切除术的患儿为研究对象分为地佐辛及舒芬太尼两组进行研究, 麻醉方法及手术方式均相同, 分别在手术结束时静脉注射地佐辛 0.1~0.3 mg/kg 和舒芬太尼 0.2 μ g/kg, 比较两组患儿术后各时间点的 VAS 疼痛评分、SAS 焦虑评分, SDS 抑郁评分以及不良反应等, 结果提示在术后 24 h 及 48 h 地佐辛组疼痛评分低于舒芬太尼组, 余时间点无统计学差异, SAS 及 SDS 评分地佐辛组均明显低于舒芬太尼组, 这表明地佐辛应用于扁桃体摘除术患儿术后镇痛效果明显且不良反应少。林文敏等[13]选择尿道下裂成形术患儿进行了比较, 地佐辛 0.6 mg/kg 组患儿 VAS 评分显著高于舒芬太尼 2.5 μ g/kg 组, 地佐辛组镇痛效果差于舒芬太尼组。

3.1.3. 与纳布啡

纳布啡也是一种阿片受体激动-拮抗剂, 对 μ 、 κ 和 δ 受体均有活性, 完全激动 κ 受体, 部分拮抗 μ 受体, 对 δ 受体活性极弱, 在脊髓层面发挥较强的镇痛和镇静作用, 不良反应发生率[14]。严恺舒等[15]将所在医院 2019~2020 年行腹腔镜疝气手术的患儿作为研究对象, 术前 15 分钟 A 组予以纳布啡, B 组予以地佐辛, C 组予以生理盐水, 比较三组患儿镇静、镇痛效果、不良反应、躁动情况等, 结果术后各时间点 A、B 组疼痛评分均明显低于 C 组($P < 0.05$), 镇痛评分均明显高于 C 组($P < 0.05$), A、B 组间镇静、镇痛评分无统计学差异, 可见地佐辛和纳布啡在术后可产生相同的镇痛效果。夏颖等[16]在小儿肱骨髁上骨折术后镇痛中得出了不同结论, 该研究用随机数字表法将 87 例患儿分为纳布啡组和地佐辛组, 比较术后躁动、苏醒期恢复情况、以及术后 VAS 评分情况, 结果在术后 0.5 h、3 h、6 h 纳布啡组 VAS 评分均低于地佐辛组。

3.2. 与常用镇静镇痛药物联用

3.2.1. 与右美托咪定

右美托咪定选择性激动 α_2 肾上腺素受体, 镇静作用类似睡眠, 有抗焦虑和抗交感兴奋的作用[8], 近年来关于地佐辛联合右美托咪定用于儿童手术镇痛的报道越累越多。杨水平[17]选择了 120 例全麻手术患儿进行研究, 实验组在手术中联合应用地佐辛与右美托咪定, 对照组予以等量生理盐水与地佐辛, 分析比较 2 组患儿麻醉苏醒时间、恢复自主呼吸时间、全麻药物用量、手术后不同时间点镇痛、镇静评分等数据后得出地佐辛联合右美托咪定小儿手术镇痛效果明显, 安全性高, 可推广应用。另一项研究[18]选取了 88 例行扁桃体和腺样体摘除术的患儿, 证实术中联合使用地佐辛和右美托咪定可显著减轻患儿的术后疼痛感和术后躁动。芮海涛等[19]回顾性分析了 80 例全麻手术患儿的临床资料, 得出结论, 地佐辛联合右美托咪定可减少镇痛药物的用量, 此方案镇静镇痛及抗交感作用显著, 可使儿童术后躁动发生有效减

少, 其有效镇痛可提高儿童手术后身体恢复质量。

3.2.2. 与芬太尼家族

芬太尼家族是临床上常用的镇痛药, 主要包括芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼等。游海平[20]将 86 例行开放疝气手术的患儿分为 2 组, 试验组予以地佐辛 0.1 mg/kg 联合芬太尼 2 μg/kg 静脉注射, 对照组静脉注射芬太尼 2 μg/kg, 分析数据得出试验组 VAS 评分及 PAED 评分均地缘对照组, 说明地佐辛联合芬太尼与单用芬太尼相比能够降低不良反应发生率, 减少苏醒期躁动, 增强镇痛疗效。另一小儿尿道下裂成形术后静脉镇痛效果比较研究证实地佐辛 0.3 mg/kg 联合舒芬太尼 1.25 μg/kg 组的镇痛效果优于单用地佐辛 0.6 mg/kg 组及单用舒芬太尼 2.5 μg/kg 组, 且能减少不良反应的发生, 安全有效, 值得推广应用[13]。金伟等[21]对地佐辛联合瑞芬太尼在小儿快通道心脏麻醉术后的镇痛效果进行研究联合用药组患儿的 VAS 评分、FRS-R 评分、CHW 评分均低于单用瑞芬太尼组, 说明地佐辛联合瑞芬太尼在小儿快通道心脏麻醉术后镇静镇痛效果显著, 临床应用价值较高。

3.3. 超前镇痛

超前镇痛指的是在在伤害刺激作用于机体前使用镇痛药物, 减少外周和中枢神经系统对疼痛的敏感性以及伤害刺激的传入, 从而减少镇痛药物用量, 减轻术后疼痛, 促进术后机体康复。修明宇等[22]收集了 90 例行小儿疝气手术的患儿, 用射帕瑞昔布钠 1 mg/kg, 地佐辛 0.1 mg/kg, 生理盐水 2 mL 行超前镇痛, 对比患儿苏醒期躁动的发生情况及术后 1、2、4、8、24 h 的儿童行为量表疼痛程度(FLACC)评分及不良反应发生情况, 结果提示用帕瑞昔布钠与地佐辛超前镇痛均有明显的镇痛效果, 能有效抑制患儿术后的疼痛应激反应。另一实验[23]研究了地佐辛用于超前镇痛对小儿斜视手术术后躁动的影响, 实验选择了 100 例行小儿斜视手术的患儿, 随机分为 2 组, 实验组在麻醉诱导前予以地佐辛 0.1 mg/kg 静脉注射, 对照组予以等量生理盐水, 比较 2 组患儿术后 Riker 镇静躁动评分、FLACC 评分、PACU 滞留时间、不良反应等指标, 经统计除 PACU 滞留时间无明显差异外, 地佐辛组其余指标均明显优于对照组, 可见地佐辛超前镇痛可有效抑制小儿斜视手术术后躁动, 减轻术后疼痛。一项随机双盲实验在腹腔镜疝修补术患儿中得出了同样的结论, 地佐辛 0.1 mg/kg 和 0.2 mg/kg 超前镇痛组与对照组相比不影响苏醒时间, 躁动发生率低, 镇痛效果好[24]。以上研究均说明地佐辛超前镇痛可预防和减轻小儿术后疼痛, 且可减少术后不良反应的发生。

3.4. 用于小儿术后镇痛合适剂量的探索

目前地佐辛用于成人镇痛的剂量说明书有明确规定, 但儿童用药的安全性及有效性尚不明确, 用于小儿手术后镇痛的合适剂量纯在争议, 近年来有许多研究对之进行探索。刘国华等[25]将 100 例手术后患儿分为两组, 术后拔出气管导管后予以静脉自控镇痛泵镇痛, A 组患儿采用 0.6 mg/kg 地佐辛镇痛, B 组患儿采用 1.0 mg/kg 地佐辛镇痛, 结果显示两组患儿各时间点疼痛评分无统计学差异, 且小剂量组不良反应发生率低, 追加镇痛次数少, 安全性更高。王彦[26]设置了 A、B、C 三组分别予以地佐辛 0.6 mg/kg、0.8 mg/kg、1.0 mg/kg, 得出了结论地佐辛 0.6 mg/kg 组是小儿腹部手术术后静脉自控镇痛时得最优选择。地佐辛用于小儿术后镇痛合适剂量的选择有待进一步探索。

4. 安全性

地佐辛与吗啡一样产生呼吸抑制作用, 但其描述为耐受性良好, 其呼吸抑制有天花板效应, 当以高于其最大有效剂量给药时, 呼吸抑制作用不会增加[27]。地佐辛不是世界卫生组织分类的预定药物, 目前未见与其使用相关的成瘾报道[28]。地佐辛急性给药对心脏指数、肺血管阻力、每搏输出量等心脏参数无

显著影响[29]。研究表明地佐辛对肠平滑肌的影响明显低于吗啡及舒芬太尼[30], 不易导致便秘。诸多临床研究探索了地佐辛用于小儿术后镇痛的安全性。曹静等[9]研究结果显示, 地佐辛的呼吸抑制作用明显低于芬太尼, 在产生良好镇痛作用的同时可减轻颌面外科手术患儿严重术后并发症的发生率, 其安全性优于芬太尼。另一临床研究结果显示地佐辛组发生恶心呕吐 1 例/40 例, 芬太尼组发生恶心呕吐 7 例/40 例, 可见地佐辛用于儿童术后镇痛恶心呕吐发生率低, 安全性更高[10]。

5. 结语

地佐辛作为一种混合型阿片受体激动-拮抗剂, 应用于各种小儿术后镇痛疗效显著, 与临床常用镇痛药比较或联合应用, 均镇痛效果显著, 不良反应发生率低, 用于小儿超前镇痛也有较好的效果。但地佐辛临床应用于儿童术后镇痛缺乏多中心大样本临床随机对照研究的支持, 其应用于儿童的最佳方案的制订也未明确, 还需继续探索才能推广于临床。

参考文献

- [1] Blichfeldt-Eckhardt, M.R., Jensen, J.M. and Møller, J.F. (2017) Treating Post-Operative Pain. *Ugeskr Laeger*, **179**, 115-143.
- [2] Ferland, C.E., Vega, E. and Ingelmo, P.M. (2018) Acute Pain Management in Children: Challenges and Recent Improvements. *Current Opinion in Anesthesiology*, **31**, 327-332. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000579>
- [3] Owusu Obeng, A., Hamadeh, I. and Smith, M. (2017) Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*, **37**, 1105-1121. <https://doi.org/10.1002/phar.1986>
- [4] Wang, Y.H., Chai, J.R., Xu, X.J., et al. (2018) Pharmacological Characterization of Dezocine, a Potent Analgesic Acting as a κ Partial Agonist and μ Partial Agonist. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 14087. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32568-y>
- [5] Malis, J.L., Rosenthale, M.E. and Gluckman, M.I. (1975) Animal Pharmacology of Wy-16,225, a New Analgesic Agent. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **194**, 488-498.
- [6] Liu, R., Huang, X.P., Yeliseev, A., et al. (2014) Novel Molecular Targets of Dezocine and Their Clinical Implications. *Anesthesiology*, **120**, 714-723. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000076>
- [7] Pandit, U.A., Kothary, S.P. and Pandit, S.K. (1986) Intravenous Dezocine for Postoperative Pain: A Double-Blind, Placebo-Controlled Comparison with Morphine. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **26**, 275-280. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1986.tb03523.x>
- [8] 许峰, 钱素云. 中国儿童重症监护病房镇痛和镇静治疗专家共识(2018 版)解读[J]. 中华儿科杂志, 2019(5): 336-337.
- [9] 曹静, 张晓彤, 扈大为, 等. 地佐辛与芬太尼用于儿童咽成形术后镇痛比较[J]. 北京口腔医学, 2016, 24(4): 219-221.
- [10] 徐倩. 地佐辛用于小儿术后自控静脉镇痛的临床观察[J]. 中国伤残医学, 2015, 23(15): 122-123.
- [11] 杨劲, 王小江. 地佐辛与芬太尼在儿童术后静脉自控镇痛效果比较[J]. 淮海医药, 2013, 31(6): 554-555.
- [12] 肖卓辉. 地佐辛对扁桃体切除术患儿术后镇痛效果及 SAS 评分的影响分析[J]. 中国医药科学, 2018, 8(2): 30-32+48.
- [13] 林文敏. 地佐辛联合舒芬太尼用于小儿尿道下裂术后静脉镇痛效果观察[J]. 海峡药学, 2016, 28(7): 100-102.
- [14] 王明强, 杨圣洁, 刘志武. 纳布啡的国内外临床应用现状[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(9): 825-829, 835.
- [15] 严恺舒, 卢贵明, 赵崇汉, 等. 纳布啡与地佐辛超前镇痛在小儿腹腔镜疝气手术术后镇痛中的临床研究[J]. 中外医学研究, 2021, 19(13): 7-9.
- [16] 夏颖, 李世文, 朱海伦, 等. 纳布啡与地佐辛用于小儿肱骨髁上骨折术后镇痛的效果比较[J]. 中国基层医药, 2021, 28(5): 733-737.
- [17] 杨水平. 地佐辛和盐酸右美托咪定单用与联合应用在小儿手术中的效果对比[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(10): 1357-1359.
- [18] 朱炜, 杨明镜, 江培颜. 右美托咪定联合地佐辛在小儿扁桃体和腺样体摘除术中的应用价值[J]. 医学综述, 2019, 25(1): 202-207.

-
- [19] 芮海涛, 王辉, 李广田, 等. 地佐辛复合盐酸右美托咪定在小儿全身麻醉手术中的应用效果[J]. 临床医学, 2018, 38(10): 67-68.
- [20] 游海平. 地佐辛联合芬太尼超前镇痛对开放疝气手术患儿全身麻醉苏醒期躁动的影响[J]. 医疗装备, 2020, 33(5): 100-102.
- [21] 金伟, 李宜聪, 李少岩. 探讨地佐辛联合瑞芬太尼在小儿快速通道心脏麻醉术后镇痛的临床效果[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(27): 46-47.
- [22] 修明宇, 徐德明, 栾恒飞. 帕瑞昔布钠与地佐辛超前镇痛在小儿腹腔镜疝气手术术后的镇痛效果[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2019, 3(10): 54-56.
- [23] 闫鸿涛, 李凯, 迟林, 等. 地佐辛超前镇痛对小儿斜视手术术后躁动的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(26): 2955-2957.
- [24] 吴涛, 陈嘉萍. 地佐辛超前镇痛用于小儿腹腔镜疝修补术的研究[J]. 中外医学研究, 2017, 15(1): 8-10.
- [25] 刘国华, 刘丽文, 欧连春, 等. 不同剂量地佐辛用于小儿术后镇痛的效果分析[J]. 当代医学, 2020, 26(15): 10-12.
- [26] 王彦. 不同剂量地佐辛在小儿术后镇痛中的应用效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(11): 83-84.
- [27] Brien, J.J. and Benfield, P. (1989) Dezocine. A Preliminary Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy. *Drugs*, **38**, 226-248. <https://doi.org/10.2165/00003495-198938020-00005>
- [28] Jacobs, A.M. and Youngblood, F. (1992) Opioid Receptor Affinity for Agonist-Antagonist Analgesics. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, **82**, 520-524. <https://doi.org/10.7547/87507315-82-10-520>
- [29] Rothbard, R.L., Schreiner, B.F. and Yu, P.N. (1985) Hemodynamic and Respiratory Effects of Dezocine, Ciramadol, and Morphine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **38**, 84-88. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.139>
- [30] Bian, X., Zhou, R., Yang, Y., et al. (2015) Divergent Effect of Dezocine, Morphine and Sufentanil on Intestinal Motor Function in Rats. *International Journal of Medical Sciences*, **12**, 848-852. <https://doi.org/10.7150/ijms.12616>