

# 低吗啡综合镇痛方式在术后镇痛领域的临床应用

李敬<sup>1</sup>, 朱新炜<sup>1</sup>, 黄波<sup>1</sup>, 张华<sup>2</sup>, 臧睿<sup>2\*</sup>

1. 济南市第四人民医院外科, 济南 250031

2. 济南市中心医院外科, 济南 250013

**摘要** 为评价综合镇痛方式的疗效、安全性, 观察了氢吗啡酮联合布托啡诺静脉自控镇痛对术后疼痛递质、炎症因子及氧化应激水平的影响。以骨科术后患者为研究对象, 随机分为联合麻醉组(氢吗啡酮联合布托啡诺)和对照组(布托啡诺), 利用血清P物质(SP)、前列腺素E2(PGE2)、 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)作为疼痛递质指标, 利用白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )作为炎症因子指标, 利用皮质醇(Cor)、去甲肾上腺素(NE)作为氧化应激指标, 利用疼痛的视觉模拟评分(VAS)来衡量临床镇痛疗效。结果显示, 联合组术后的疼痛VAS更低, 进一步降低了血清SP、PGE2、NE、Cor水平, 提高了 $\beta$ -内啡肽水平, 降低了不良反应发生率。说明布托啡诺联合低剂量氢吗啡酮能进一步降低疼痛递质的水平、减轻氧化应激反应, 提高疼痛阈值、降低患者的疼痛程度, 提高麻醉安全性。

**关键词** 术后镇痛; 综合镇痛方式; 低剂量; 疼痛递质; 炎症因子; 氧化应激反应; 麻醉安全性

术后疼痛指机体对疾病本身及手术造成的组织损伤的一种复杂的生理反应<sup>[1]</sup>。术后疼痛是围术期疼痛的主体部分, 剧烈的疼痛不仅给患者造成精神、躯体的双重创伤, 还可引起循环、呼吸功能紊乱及代谢、内分泌失调, 甚至直接影响术后康复效果与疾病转归和预后<sup>[2]</sup>。随着现代麻醉学的发展, 术后镇痛的现代观念与对术后镇痛的高度重视是近10年来麻醉学和外科学领域中一个重要的观念更

新。完善的术后镇痛可有效提高围术期患者的生活质量, 减少手术的并发症和死亡率。因此, 术后镇痛的学科发展及科学研究具有重要的临床意义。

疼痛递质、炎症因子、氧化应激反应与术后疼痛密切相关, 因此选择合适的镇痛药物对减轻术后疼痛具有重要意义<sup>[3]</sup>。目前, 骨科术后镇痛的方法主要包括局部麻醉、口服镇痛药、静脉自控镇痛等。其中, 静脉自控镇痛是一种常用的术后镇痛方法,

收稿日期: 2024-04-11; 修回日期: 2024-07-16

作者简介: 李敬, 副主任医师, 研究方向为麻醉疼痛管理, 电子信箱: 1097532653@qq.com; 臧睿(通信作者), 副主任护师, 研究方向为术后疼痛和感染, 电子信箱: syzhxinwei@163.com

引用格式: 李敬, 朱新炜, 黄波, 等. 低吗啡综合镇痛方式在术后镇痛领域的临床应用[J]. 科技导报, 2024, 42(19): 113-118;

doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2024.06.00626

具有镇痛效果确切、用药方便等优点<sup>[4]</sup>。静脉自控镇痛通过患者自控的方式,给予适当的药物剂量,从而达到减轻疼痛的目的。氢吗啡酮是一种强效的阿片类镇痛药,为吗啡的半合成衍生物,是一种纯 $\mu$ 阿片类受体激动剂,具有镇痛效果好、作用时间长等优点,已被广泛应用于临床<sup>[5]</sup>。布托啡诺是一种半合成的阿片类镇痛药,具有镇痛效果好、不良反应少等优点,已被广泛应用于临床<sup>[6]</sup>。虽然氢吗啡酮等阿片类药物的镇痛效果最强,但大量使用存在呼吸抑制、成瘾、过度镇静等不良反应,布托啡诺镇痛效果虽然弱于氢吗啡酮,但成瘾性小、毒性低,二者联合可兼具各自优点、弥补劣势。本研究拟观察低剂量氢吗啡酮联合布托啡诺静脉自控镇痛对术后疼痛递质、炎症因子及氧化应激水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2022年1月至2023年12月于济南市第四人民医院行骨科手术的患者80例作为研究对象。纳入标准:(1)年龄18~65岁,四肢骨折或关节置换手术患者;(2)符合手术适应证,无麻醉禁忌症;(3)术前疼痛评分(NRS)在4~7分;(4)术中的麻醉方式为全身麻醉。排除标准:(1)严重心、肝、肾功能不全等不能耐受手术和麻醉的情况;(2)对术后镇痛药物过敏者;(3)存在意识障碍或精神疾病者;(4)手术部位多于1处,包括多发骨折、多处骨折,双侧关节置换者。

采用随机数字表法将患者分为对照组( $n=40$ )和联合麻醉组( $n=40$ )。所有患者均签署知情同意书并获得济南市第四人民医院医学伦理委员会批准同意。

### 1.2 术后镇痛方式

患者术后清醒后可自行给予镇痛药。对照组使用布托啡诺注射液(10 mg/kg)+注射用盐酸托烷司琼1支(8 mg/支)。联合麻醉组使用布托啡诺注射液(10 mg/kg)+注射用盐酸托烷司琼1支(8 mg/支)+盐酸氢吗啡酮注射液1支(2 mg/支)。静脉自控镇痛的速率设置为2 mL/h、静脉自控镇痛的单次

自主给药剂量设置为0.5 mL/次、时间锁定为15 min。2组患者持续镇痛至术后48 h。

### 1.3 炎症因子及氧化应激反应指标检测

于术后48 h采集患者空腹静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清中疼痛递质、炎症因子及氧化应激水平。疼痛递质指标包括P物质(SP)、前列腺素E2(PGE2)、 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP);炎症因子指标包括白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ );氧化应激反应指标包括皮质醇(Cor)、去甲肾上腺素(NE)。

### 1.4 临床指标

观察并记录2组患者在术后48 h疼痛的视觉模拟评分(VAS)。

记录麻醉药物剩余量,观察并记录患者在治疗期间出现的不良反应,包括:恶心呕吐、呼吸抑制、皮肤瘙痒、头晕嗜睡。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料采用例数(率)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's确切概率法。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果与分析

### 2.1 一般情况

2组患者的性别、年龄、体质指数( $I_{BM}$ )、手术类型、手术时间等一般资料的比较无统计学差异,具有可比性。在研究持续期间,所有患者均服从分组安排,无脱落事件发生(表1)。

### 2.2 疼痛递质水平比较

组间比较显示,术后48 h联合麻醉组的血清SP、PGE2水平及疼痛程度的VAS分值均显著低于对照组,而 $\beta$ -EP水平显著高于对照组(表2)。

### 2.3 炎症因子、氧化应激水平比较

组间比较显示,术后48 h,2组的IL-6、TNF- $\alpha$ 水平未见组间差异;联合组术后48 h的NE、Cor水平均显著低于对照组(表3)。

表1 2组受试者的一般情况比较

分组	年龄/岁	性别/(男/女)	$I_{BM}/(kg \cdot m^{-2})$	躯体疾病/例
对照组( $n=40$ )	46.3±3.1	13/27	24.12±2.30	四肢骨折 23 关节置换 17
联合组( $n=40$ )	47.5±3.4	19/21	24.56±2.15	四肢骨折 20 关节置换 20
统计值	$t=-1.649$	$\chi^2=1.875$	$t=-0.884$	$\chi^2=0.453$
P值	0.103	0.171	0.379	0.501

表2 2组患者术后48 h血清疼痛递质水平及疼痛程度比较

组别	SP/( $mg \cdot L^{-1}$ )	PGE2/( $ng \cdot L^{-1}$ )	$\beta$ -EP/( $\mu g \cdot L^{-1}$ )	VAS(分)
对照组( $n=40$ )	0.43±0.10	85.12±8.86	23.53±3.49	4.0±1.1
联合组( $n=40$ )	0.38±0.07	73.23±8.20	26.10±4.33	2.5±0.9
$t$ 值	2.591	6.220	-2.932	6.675
P值	0.012*	<0.001**	0.005*	<0.001**

注: \*为 $P<0.05$ , \*\*为 $P<0.01$ 。

表3 2组患者术后48 h血清炎症因子及氧化应激水平比较

组别	IL-6/( $\mu g \cdot L^{-1}$ )	TNF- $\alpha$ /( $\mu g \cdot L^{-1}$ )	NE/( $ng \cdot L^{-1}$ )	Cor/( $\mu mol \cdot L^{-1}$ )
对照组( $n=40$ )	33.13±3.10	47.44±5.80	290.55±19.31	340.08±23.10
联合组( $n=40$ )	34.57±4.62	46.56±4.88	265.13±20.50	320.12±20.67
$t$ 值	-1.637	0.734	5.709	4.072
P值	0.106	0.456	<0.001**	<0.001**

注: \*\*为 $P<0.01$ 。

## 2.4 其他临床指标

术后48 h时,联合麻醉组镇痛泵内的剩余麻醉药物量为(14.6±2.3) mL,对照组剩余麻醉量为

(2.1±1.6) mL,联合组残余麻醉药量显著高于对照组( $P<0.001$ )。研究结束时(术后48 h),对照组的不良反应总发生率高于联合组(表4)。

表4 2组患者术后48 h内麻醉药物相关不良反应的比较

组别	恶心呕吐/例	呼吸抑制/例	皮肤瘙痒/例	头晕嗜睡/例	总发生/例	统计值
对照组( $n=40$ )	有3 无37	有2 无38	有1 无39	有2 无38	有8 无32	$\chi^2=4.114$
联合组( $n=40$ )	有1 无39	有1 无39	有0 无40	有0 无40	有2 无38	$P=0.043^*$

注: \*为 $P<0.05$ 。

## 3 讨论

本研究发现,与术后镇痛过程中使用布托啡诺作为单一的止痛药物相比,布托啡诺联合低剂量的氢吗啡酮在骨科术后疼痛管理中的疗效更好,术后48 h的VAS评分更低,说明联合镇痛方案能进一步降低术后患者的疼痛水平。在目前的临床实践中,

阿片类药物在术后镇痛方面应用广泛,布托啡诺和氢吗啡酮是其中的两种代表性药物<sup>[7]</sup>。布托啡诺为阿片类镇痛药,为混合型阿片受体激动-拮抗剂,是 $\kappa$ 受体完全激动剂, $\mu$ 受体部分激动剂,同时对 $\delta$ 受体具有优势拮抗力,能产生长时间、高效的镇痛效果,且呼吸抑制作用较弱,广泛用于临床镇痛。氢吗啡酮是半合成阿片类物质,其对于人体 $\kappa$ 受体

及 $\mu$ 受体的亲和力较吗啡更高<sup>[8-9]</sup>。虽然布托啡诺的镇痛功能较为强大,能对多个疼痛信号相关受体发挥药理作用,但其镇痛效果相对较弱,通常用于轻度疼痛的治疗,而氢吗啡酮的镇痛效果更为强大,其镇痛效果约为吗啡的5~10倍<sup>[9]</sup>。因此,使用布托啡诺联合氢吗啡酮的术后镇痛方案可能具有优秀的镇痛效果,这可能是本研究中布托啡诺联合低剂量的氢吗啡酮相比于单纯布托啡诺能进一步降低术后患者疼痛水平的潜在原因。

此外,本研究还发现,与术后镇痛过程中使用布托啡诺作为单一的止痛药物相比,布托啡诺联合低剂量的氢吗啡酮,能够进一步降低疼痛递质的水平,减轻氧化应激反应。疼痛是一种复杂的生理反应,是通过炎症因子、神经递质、氧化应激反应一系列因素共同作用的结果<sup>[10]</sup>。炎症因子是一种在炎症反应过程中产生的化学物质,如TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1、IL-6等,它们能够影响疼痛的严重程度和持续时间<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$ 是急性创伤及感染后最早出现高表达的炎症因子,能诱发细胞因子的级联反应,同时还可刺激多种炎症因子释放,引起炎症连锁反应<sup>[12]</sup>。IL-6是手术创伤后血液中重要的炎症因子,其表达水平可在一定程度上反映机体的创伤程度及疼痛程度<sup>[13]</sup>。术后炎症因子水平的增高主要与手术创伤及疼痛有关,本研究中2组的手术方式不存在组间差异,说明2组的手术创伤程度一致,这可能是导致2组患者术后炎症因子水平不存在组间差异的重要原因。

疼痛递质是一种在神经元疼痛信号传递过程中起关键介导作用的物质,能够直接影响疼痛感知和传递的过程<sup>[14]</sup>。SP主要在人体神经纤维中表达,当神经纤维受到刺激时,外周端及中枢端可分泌SP进而传递疼痛信号,SP水平可评估患者疼痛程度<sup>[15]</sup>。PGE2在疼痛发生发展中具有重要作用,可降低机体疼痛阈值<sup>[16]</sup>。 $\beta$ -EP是人体的抗痛因子,通过升高人体疼痛阈值发挥镇痛作用,其表达水平越高表示人体抗痛能力越强<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,术后48 h,联合麻醉组的血清SP、PGE2水平显著低于对照组,而 $\beta$ -EP水平显著高于对照组,联合麻醉组的VAS显著低于对照组,说明相比于单纯

布托啡诺,联合组患者的疼痛程度降低、疼痛阈值升高,说明联合镇痛方式可进一步降低患者的疼痛敏感性、降低患者的术后疼痛程度。

术后疼痛可导致机体发生氧化应激反应,而氧化应激反应又可以增加疼痛的敏感性和严重程度<sup>[18]</sup>,形成恶性循环。NE是目前发现的机体最重要的应激反应指标之一<sup>[19]</sup>,在疼痛状态时机体的NE水平明显上升,具有降低机体疼痛阈值的作用<sup>[20]</sup>。Cor是常用的评估机体应激反应水平的指标之一,在机体遭受创伤(如手术)时,其表达水平上升,Cor与疼痛程度呈正相关<sup>[21]</sup>。本研究中,联合组可能通过降低患者术后的疼痛程度来改善患者的氧化应激水平,这可能是术后48 h联合组NE、Cor水平均显著低于对照组的潜在原因。

本研究发现,相比于单纯使用布托啡诺作为止痛药物,布托啡诺联合低剂量的氢吗啡酮的安全性更好。有研究表明,传统阿片类药物不良反应发生率较高,常见不良反应如呕吐、头晕等易增加患者恐惧感,进而影响疗效<sup>[22]</sup>。本研究发现,患者使用静脉自控镇痛泵时,联合组的药物残余量显著高于对照组,说明布托啡诺联合低剂量的氢吗啡酮用于术后镇痛时,达到患者主观镇痛效果良好所需的药量更低,这可能是联合组的不良反应发生率较低的重要原因。

本研究尚存在若干不足之处。第一,本研究并未采用盲法,受试者及研究对象均知晓分组情况,可能会对结果产生一定程度的主观影响。第二,本研究的样本量有限,只能初步认为布托啡诺联合低剂量的氢吗啡酮用于术后镇痛具有一定的优势。未来仍需要更多的多中心随机对照临床研究或前瞻性临床研究来最终明确布托啡诺联合低剂量的氢吗啡酮用于术后镇痛的临床优势及最佳剂量配伍。

## 4 结论

随着科学水平的提高,采用积极而先进的方法进行有效的术后镇痛已成为可能。术后镇痛不仅旨在减轻患者手术后的痛苦,而且在于提高患者自身防止围手术期并发症的能力。本研究发现,布托

啡诺联合低剂量氢吗啡酮在骨科术后疼痛中的应用效果更好,能显著降低疼痛递质的水平、减轻氧化应激反应,提高疼痛阈值、降低患者的疼痛程度,且安全性良好。

多模式、低吗啡的综合镇痛方式有望成为术后镇痛领域的未来工作方向。布托啡诺联合低剂量氢吗啡酮通过联合应用不同作用靶点及机制的药物来获得相加或协同的镇痛效果,可减少单一镇痛药物的使用剂量,从而减少相关不良事件的发生率,达到最大效应/风险比。布托啡诺联合低剂量氢吗啡酮的术后镇痛方式具有良好的临床价值,值得推广应用。

#### 参考文献(References)

- [1] 韩友领, 刘功俭. 右美托咪定在舒芬太尼联合氟比洛芬酯术后自控静脉镇痛中的应用效果评价[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(17): 160-162.
- [2] 颜齐齐, 徐世琴. 布托啡诺混合不同剂量氢吗啡酮用于二次剖宫产术后 PCIA 的改良效果[J]. 中华麻醉学杂志, 2022, 42(7): 836-840.
- [3] 吴碧玲, 文佳, 丁明. 艾司氯胺酮、右美托咪定联合布托啡诺用于腰椎手术术后镇痛的效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(18): 96-99.
- [4] 徐尚军, 万磊, 王新蕊, 等. 氢吗啡酮在胸腔镜手术患者中的镇痛效果及对术后应激反应的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(4): 414-417.
- [5] 李志伟, 张秀壮, 孙贱根, 等. 酒石酸布托啡诺用于上肢骨科手术术前术中疼痛管理临床效果观察[J]. 医药前沿, 2021, 11(1): 95-96.
- [6] 曲春雨, 卢灵芝, 常平, 等. 纳布啡与布托啡诺在 ICU 骨科术后疼痛患者的镇痛效果及不良反应分析[J]. 医药论坛杂志, 2021, 42(21): 68-71.
- [7] 徐名开, 刘勇军, 林毓政, 等. 酒石酸布托啡诺超前镇痛对老年骨科手术患者术后镇痛、炎症反应和认知功能的影响[J]. 大众科技, 2023, 25(3): 127-130, 117.
- [8] 张利亮, 刘唐春, 谢玉海. 芬太尼联合布托啡诺对大鼠疼痛模型镇痛效应的药理学机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(23): 2497-2500.
- [9] 燕琳, 张传汉. 氢吗啡酮的药理作用及临床研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(9): 701-703.
- [10] 周文贵. 观察酒石酸布托啡诺用于骨科术后静脉自控镇痛的临床效果[J]. 江西医药, 2022, 57(3): 267-269.
- [11] 殷俊茹, 喻倩, 陶蕾, 等. 氢吗啡酮预处理在冠心病患者骨科手术中的超前镇痛效果及对患者心功能的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(8): 997-1001.
- [12] 王锴, 郭曲练, 胡硕, 等. 静脉麻醉药对脂多糖诱导的神经胶质细胞产生 TNF- $\alpha$  的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2007, 32(3): 413-416.
- [13] 甘育涛, 陈佳青, 彭攀. 氢吗啡酮与布托啡诺静脉自控镇痛对骨科术后患者疼痛递质、炎症因子及氧化应激反应的影响比较[J]. 临床合理用药, 2023, 16(21): 114-117.
- [14] 房颖新. 布托啡诺复合地佐辛对胫腓骨骨折患者术后镇静及恢复的影响分析[J]. 中国伤残医学, 2022, 30(1): 91-92.
- [15] 刘延辉, 王晖, 李云峰, 等. 正常人颈段脊柱结构内 CGRP 和 SP 阳性神经纤维的分布[J]. 颈腰痛杂志, 2006, 27(5): 353-355.
- [16] 梁志白, 赵枫. 脂联素抑制人髓核细胞分泌疼痛介质 PGE2 的初步机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(21): 37-42.
- [17] 栾远航, 柴小青, 余琪, 等. 非甾体抗炎药用于术后镇痛对血浆  $\beta$  内啡肽影响的 Meta 分析[J]. 江苏医药, 2017, 43(4): 265-268.
- [18] 黄甜甜, 李国振, 李勇. 盐酸氢吗啡酮用于骨科术后硬膜外自控镇痛的有效性研究[J]. 中国实用医药, 2023, 18(9): 113-115.
- [19] 金英杰. 多模式超前镇痛对腹式全子宫切除术患者炎症因子、疼痛介质、应激激素及免疫功能影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(1): 97-101.
- [20] 张亭亭, 薛瑞, 范琼尹, 等. 新型强效 5-HE/NE 双重重摄取抑制剂阿莫西汀镇痛作用研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(B11): 1.
- [21] 郝中平, 顾怀宇, 李雯, 等. 鼻内镜下低温等离子切除术对扁桃体及腺样体肥大患儿创伤应激、CC 类趋化因子的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(5): 127-130, 143.
- [22] 中国抗癌协会肿瘤传统医学专业委员会. 阿片类药物不良反应中医诊疗专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(7): 321-323.

## Clinical application of low morphine comprehensive analgesia in postoperative analgesia

LI Jing<sup>1</sup>, ZHU Xinwei<sup>1</sup>, HUANG Bo<sup>1</sup>, ZHANG Hua<sup>2</sup>, ZANG Rui<sup>2\*</sup>

1. Department of Surgery of the Fourth People's Hospital of Jinan, Jinan 250031, China

2. Surgery Department of Jinan Central Hospital, Jinan 250013, China

**Abstract** This study observed the effects of intravenous patient-controlled analgesia with hydromorphone combined with butorphanol on postoperative pain neurotransmitters, inflammatory factors, and oxidative stress levels, aiming to evaluate the efficacy, safety, and application value of comprehensive analgesic methods. Postoperative orthopedic patients were randomly divided into a study group (with a combination of hydromorphone and butorphanol) and a control group (with butorphanol alone for pain relief). Serum substance P (SP), prostaglandin E2 (PGE2) and beta endorphin ( $\beta$ -EP) were used as pain neurotransmitter markers, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) were used as inflammatory cytokine markers, cortisol (Cor) and norepinephrine (NE) were used as oxidative stress markers, and Visual Analog Scale (VAS) was used to measure clinical analgesic efficacy. The results showed that the combined group had a lower post-operative VAS, which further reduced the serum SP, PGE2, NE, Cor levels, increased the  $\beta$ -endorphin levels, and reduced the incidence of adverse reactions. The combination of butorphanol and low-dose hydromorphone can further reduce the levels of pain transmitters, alleviate oxidative stress reactions, increase pain thresholds, reduce patient pain levels, and improve anesthesia safety.

**Keywords** postoperative analgesia; comprehensive analgesic methods; low dose; pain neurotransmitters; inflammatory factors; oxidative stress response; anesthesia safety ●



(责任编辑 傅雪)