

· 临床经验 ·

纳布啡用于剖宫产术后静脉自控镇痛的效果及对血清泌乳素的影响

刘晓峰 刘猛 徐丰瀛 李泰峰 周伟 王额尔敦

剖宫产术后早期泌乳是促进产妇康复和确保母乳喂养的关键^[1]。血清泌乳素(prolactin, PRL)水平是决定泌乳时间和量的关键因素^[2]。剖宫产术后疼痛可抑制泌乳素的分泌^[3-4]。纳布啡是一种阿片受体激动-拮抗剂(κ 受体激动、 μ 受体拮抗),其起效迅速,能够有效抑制内脏痛,可安全用于剖宫产术后镇痛^[5]。既往研究报道,纳布啡能够增加健康受试者的血清泌乳素水平^[6],但其对剖宫产术后 PRL 的影响尚不清楚。本研究旨在探讨纳布啡用于剖宫产术后患者自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)的效果及对 PRL 水平的影响,为纳布啡用于剖宫产术后镇痛提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准,所有产妇术前均详细告知并签署知情同意书。选择 2018 年 11 月至 2019 年 8 月在我院行择期剖宫产的足月妊娠产妇,年龄 20~36 岁,孕周 37~42 周,ASA I 或 II 级。排除标准:妊娠期高血压、前置胎盘、胎盘早剥,肝肾功能异常,腰-硬联合麻醉禁忌,因其他原因变更麻醉方案,阿片类药物过敏史及滥用史,拒绝参与研究。

麻醉方法 产妇入室后常规吸氧,监测 ECG、BP 和 SpO₂,开放静脉通路,左侧卧位行腰-硬联合麻醉,穿刺间隙为 L₂₋₃或 L₃₋₄,给予 0.75%罗哌卡因 1.5~2.0 ml,调整麻醉平面至 T₆,适量补液,必要时给予血管活性药物维持循环稳定。术后所有产妇均母婴同室,并早接触、早吸吮。

分组与处理 按简单随机法将产妇分为两组:纳布啡镇痛组(N组)和舒芬太尼镇痛组(S组)。手术结束后告知产妇 PCIA 的使用方法,N组配方为纳布啡 2 mg/kg+托烷司琼 12 mg,S组配方为舒芬太尼 2 μ g/kg+托烷司琼 12 mg,均用生理盐水配至 100 ml,背景剂量 2 ml/h,自控锁定时间 15 min,单次剂量 1 ml。

观察指标 记录产妇术后 12、24、48 h 的 VAS 疼痛评分。于术前 1 h、术后 24、48 h 采用化学发光法检测血清 PRL 浓度,并记录产妇术后泌乳始动时间(医护人员挤奶有乳汁分泌溢出)。记录产妇术后 48 h 内出现恶心呕吐、头晕、嗜睡及呼吸抑制(RR<10 次/分或 SpO₂<90%超过 1 min)等不良反应发生情况。

统计分析 设定检验水准 $\alpha=0.05$,检验效能 $(1-\beta)=0.8$,根据预试验结果假定试验组术后 48 h 血清 PRL 均值为 350 μ g/L,组间差异为 30 μ g/L,两组方差齐性,标准差为 70 μ g/L,按 1:1 平行设计,计算所需样本量为 180 例。采用 SPSS 22.0 进行统计分析,正态分布计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,不同时点比较采用重复测量的方差分析(非球形数据采用 Greenhouse-Geisser 校正)。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

本研究共纳入 180 例产妇,其中 N 组 97 例,S 组 83 例。因中途退出、未能完成试验等原因共脱落 21 例,其中 N 组 11 例,S 组 10 例,实际纳入分析的产妇 159 例。两组产妇年龄、BMI、ASA 分级、手术时间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组产妇一般情况的比较

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	ASA I/II 级(例)	手术时间(min)
N 组	86	26.4 \pm 3.6	25.9 \pm 2.8	61/25	81.4 \pm 17.0
S 组	73	27.5 \pm 3.9	26.2 \pm 2.7	47/26	76.6 \pm 19.7

两组术后不同时点 VAS 疼痛评分差异无统计学意义,且 VAS 疼痛评分均 \leq 5 分(表 2)。

表 2 两组产妇术后不同时点 VAS 疼痛评分的比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
N 组	86	3.0 \pm 0.9	3.5 \pm 1.5	2.3 \pm 1.0
S 组	73	3.3 \pm 0.9	3.4 \pm 0.9	2.2 \pm 0.9

术后 24 h 和 48 h N 组产妇血清 PRL 浓度明显高于 S 组($P<0.05$)(表 3)。

两组产妇术后泌乳始动时间差异无统计学意义(表 4)。

N 组产妇术后 48 h 内恶心呕吐的发生率明显低于 S 组($P<0.05$)。两组产妇头晕、嗜睡、呼吸抑制的发生率差异无统计学意义(表 5)。S 组采用床旁吸氧、降低 PCA 基础输注速率后纠正了呼吸抑制。

表 3 两组产妇不同时点血清 PRL 浓度的比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术前 1 h	术后 24 h	术后 48 h
N 组	86	184.9 \pm 46.4	294.0 \pm 78.6 ^a	365.0 \pm 87.7 ^a
S 组	73	187.3 \pm 57.6	274.0 \pm 91.1	337.7 \pm 108.1

注:与 S 组比较, ^a $P < 0.05$

表 4 两组产妇术后泌乳始动时间的比较 [例 (%)]

组别	例数	<24 h	24~48 h	48~72 h
N 组	86	26(30.2)	46(53.5)	14(16.3)
S 组	73	22(30.1)	38(52.1)	13(17.8)

表 5 两组产妇不良反应发生情况的比较 [例 (%)]

组别	例数	恶心呕吐	头晕	嗜睡	呼吸抑制
N 组	86	7(8.1) ^a	6(7.0)	11(12.8)	0(0)
S 组	73	16(21.1)	13(17.8)	7(9.6)	3(4.1)

注:与 S 组比较, ^a $P < 0.05$

讨 论

剖宫产术后疼痛影响产妇休息、活动和情绪,还会影响血清 PRL 浓度及泌乳始动时间。有研究表明,剖宫产产妇的初始泌乳时间晚于自然分娩产妇^[4]。但有研究表明,剖宫产术后使用硬膜外镇痛的产妇血清 PRL 浓度高于未行镇痛的产妇,且泌乳时间更早^[7]。但 PCIA 对剖宫产术后 PRL 分泌的影响研究较少^[8]。

本研究探讨纳布啡对产妇术后血清 PRL 浓度及初始泌乳时间的影响。有研究表明,纳布啡可直接对下丘脑-垂体-肾上腺轴产生影响,受试者血清 PRL 浓度在给予纳布啡后较短的时间内即升高^[6],这是纳布啡和阿片类药物导致 PRL 浓度升高的可能机制之一。本研究结果显示,纳布啡组术后血清 PRL 浓度虽高于舒芬太尼组,但浓度差异较小,无显著临床意义,因此术后泌乳始动时间也无明显差异。

纳布啡是一种亲脂性阿片类激动-拮抗药,能与 κ 、 μ 、 δ 受体结合,对 κ 受体呈激动作用,激活脊髓和脊髓上水平的 κ 受体产生镇痛、镇静作用。同时,纳布啡对 μ 受体呈拮抗作用,能够避免激动 μ 受体的一系列不良反应^[9]。既往研究表明,纳布啡安全系数高,具有显著的内脏痛镇痛效果,适用于剖宫产术后镇痛^[10]。本研究结果表明,使用纳布啡行 PCIA 取得了较好的效果,且镇痛效果与舒芬太尼相似,但恶心呕吐的发生率明显低于舒芬太尼^[11-12]。

本研究有几点不足之处。首先,PCIA 并非剖宫产术后镇痛的首选,硬膜外给药往往具有更佳的镇痛效果和更快的

肠道恢复,但 PCIA 有操作简便、患者可控性强等优点,还适用于椎管内麻醉存在禁忌证或行全身麻醉的产妇。其次,使用纳布啡镇痛的产妇血清 PRL 浓度高于舒芬太尼,但两组产妇泌乳初始时间无明显差异,可能与本研究样本量较小有关,因此纳布啡是否影响泌乳时间还需进一步的研究。

综上所述,纳布啡用于剖宫产术后 PCIA 的镇痛效果与舒芬太尼相当,但不良反应更少,可安全用于产科术后镇痛。

参 考 文 献

- [1] Zhao J, Zhao Y, Du M, et al. Does caesarean section affect breastfeeding practices in China? A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Health J*, 2017, 21(11): 2008-2024.
- [2] Grattan DR. The actions of prolactin in the brain during pregnancy and lactation. *Prog Brain Res*, 2001, 133: 153-171.
- [3] Ísik Y, Dag ZO, Tulmac OB, et al. Early postpartum lactation effects of cesarean and vaginal birth. *Ginekol Pol*, 2016, 87(6): 426-430.
- [4] Hobbs AJ, Mannion CA, McDonald SW, et al. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16: 90.
- [5] Jannuzzi RG. Nalbuphine for treatment of opioid-induced pruritus: a systematic review of literature. *Clin J Pain*, 2016, 32(1): 87-93.
- [6] Goletiani NV, Mendelson JH, Sholar MB, et al. Effects of nalbuphine on anterior pituitary and adrenal hormones and subjective responses in male cocaine abusers. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, 86(4): 667-677.
- [7] 李有才, 薛荣亮, 李伟, 等. 剖宫产术后硬膜外自控镇痛对产妇泌乳素的影响. *临床麻醉学杂志*, 2004, 20(3): 185-186.
- [8] Wang Y, Fang X, Liu C, et al. Impact of intraoperative infusion and postoperative PCIA of dexmedetomidine on early breastfeeding after elective cesarean section: a randomized double-blind controlled trial. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1083-1093.
- [9] Narver HL. Nalbuphine, a non-controlled opioid analgesic, and its potential use in research mice. *Lab Anim (NY)*, 2015, 44(3): 106-110.
- [10] Bindra TK, Kumar P, Jindal G. Postoperative analgesia with intrathecal nalbuphine versus intrathecal fentanyl in cesarean section: a double-blind randomized comparative study. *Anesth Essays Res*, 2018, 12(2): 561-565.
- [11] 谢言虎, 章敏, 高玮, 等. 纳布啡用于剖宫产术后 PCIA 适宜的配制剂量. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(4): 478-480.
- [12] 王楠, 董铁立, 付红光. 舒芬太尼复合纳布啡用于剖宫产术后自控静脉镇痛的效果. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(5): 449-451.

(收稿日期:2020-03-16)