

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170810.002

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170810.1015.004.html> .

氢吗啡酮联合罗哌卡因用于骨科手术后硬膜外自控镇痛对疼痛、炎症介质及氧自由基的影响

罗良英¹, 赵泽宇²

(1.四川省广元市中心医院麻醉科,四川 广元 628000;2.四川省八一康复中心麻醉科,四川 成都 611135)

[摘要] **目的:**探讨盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因用于骨科术后硬膜外自控镇痛(PCEA)对疼痛介质、炎症介质、氧自由基合成的影响。**方法:**收集在本院接受手术治疗的骨折患者120例,随机分为对照组、观察组各60例。对照组患者接受盐酸吗啡联合罗哌卡因镇痛,观察组患者接受盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因镇痛,术后持续镇痛48h。对比两组镇痛前后血清中疼痛介质、炎性介质、氧化应激指标含量的差异。**结果:**术后即刻,两组患者血清中疼痛介质、炎性介质、氧化应激指标含量的差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后48h,两组患者血清中PGE₂、SP、 β -EP、IL-6、MCP-1、HMGB-1、MDA的含量均较术后即刻显著降低,Cu-Zn SOD、GSH-Px的含量均较术后即刻显著升高($P < 0.05$),且观察组患者血清中PGE₂、SP、 β -EP、IL-6、MCP-1、HMGB-1、MDA的含量均较对照组显著降低,Cu-Zn SOD、GSH-Px的含量均较对照组显著升高($P < 0.05$)。**结论:**骨科术后PCEA采用盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因,可有效缓解患者疼痛,抑制全身炎症应激反应。

[关键词] 氢吗啡酮;吗啡;酰胺类;镇痛,硬膜外

[中图分类号] R687.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)15-2086-04

Effect of hydromorphone hydrochloride combined with ropivacaine for PCEA after orthopedic surgery on the synthesis of pain mediators, inflammatory mediator and oxygen free radicals

LUO Liang-ying¹, ZHAO Ze-yu²

(1. Department of Anesthesiology, Guangyuan Central Hospital in Sichuan Province, Guangyuan City, Sichuan Province, 628000, China; 2. Department of Anesthesiology, Sichuan 81 Rehabilitation Center, Chengdu City, Sichuan Province, 611135, China)

[Foundation Project]: It is supported by Foundation Project of Health and Family Planning Commission of Sichuan Province (No. 130250).

[Author]: LUO Liang-ying (1985-), Female, M.B., Attending Physician, Tel: 13541831370, E-mail: 13541831370@163.com.

Received: 2017-07-24 Revised: 2017-08-01

JHMC, 2017; 23(15): 2086-2089

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To explore the effect of hydromorphone hydrochloride combined with ropivacaine for PCEA after orthopedic surgery on the synthesis of pain mediators, inflammatory mediator and oxygen free radicals. **Methods:** A total of 120 patients with fracture who underwent operation in the hospital were collected and divided into control group and observation group according to the random number table method, 60 cases in each group. Control group received morphine hydrochloride combined with ropivacaine for analgesia, observation group received hydromorphone hydrochloride combined with ropivacaine for analgesia, and the postoperative analgesia lasted for 48 h. The differences in serum levels of pain mediators, inflammatory mediators and oxidative stress indexes were compared between the two groups. **Results:** Immediately after operation, the differences in serum levels of pain mediators, inflammatory mediators and oxidative stress indexes were not statistically significant between the two groups ($P > 0.05$). At 48 h after operation, serum PGE₂, SP, β -EP, IL-6, MCP-1, HMGB-1 and MDA levels of both groups of patients were significantly lower than those immediately after operation while Cu-Zn SOD and GSH-Px

[基金项目] 四川省卫生计生委基金项目(130250)

[作者简介] 罗良英(1985-),女,四川内江人,本科,主治医师,电话:13541831370,E-mail: 13541831370@163.com.

[收稿日期] 2017-07-24 **[修回日期]** 2017-08-01 **网络出版时间:** 2017-08-10 10:15:28

levels were significantly higher than those immediately after operation ($P < 0.05$), and serum PGE2, SP, β -EP, IL-6, MCP-1, HMGB-1 and MDA levels of observation group were significantly lower than those of control group while Cu-Zn SOD and GSH-Px levels were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusions:** Hydromorphone hydrochloride combined with ropivacaine for PCEA after orthopedic surgery is effective in alleviating pain and inhibiting systemic inflammatory response.

[KEY WORDS] Hydromorphone; Morphine; Amides; Analgesia; Epidural

硬膜外病人自控镇痛(PCEA)是临床术后镇痛的常规方法,将镇痛药物通过硬膜外途径输入硬膜外腔中,实现减轻患者术后主观疼痛、促进机体康复的作用^[1,2]。骨科手术创伤较大、麻醉药效消退后患者多疼痛剧烈,PCEA是优化患者术后康复质量的可靠方式,但是具体镇痛药物选择不同、最终镇痛效果也存在差异。盐酸吗啡临床应用最多的阿片类镇痛药,镇痛效果肯定但是起效时间较长,部分患者应用后仍存在不同程度疼痛感受^[3]。氢吗啡酮是吗啡的半合成衍生物,镇痛作用强且起效迅速,其代谢产物无活性、不会引起呼吸抑制作用^[4,5]。本次研究将吗啡、氢吗啡酮分别配伍罗哌卡因用于骨科术后的PCEA,具体探讨其对患者疼痛、炎症反应、氧化应激反应的影响,现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究获得医院伦理委员会批准并与患者家属签署知情同意书。选取2014年7月~2016年12月间在本院接受手术治疗的骨折患者120例作为研究对象,按照随机数表法将入组患者分为对照组、观察组各60例,对照组中男性34例,女性26例,年龄34~78岁;观察组中男性33例,女性27例,年龄32~75岁。排除标准:入院前1年内有外科手术史;病理性骨折及肿瘤性骨病;对腰硬联合麻醉禁忌;对盐酸氢吗啡酮、罗哌卡因等药物过敏;伴严重心肝肾功能不全者。两组患者的性别、年龄以及ASA分级差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 镇痛方案

所有患者均在腰硬联合麻醉下完成手术。术毕对照组

接受吗啡联合罗哌卡因镇痛,配方:吗啡(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,批号:130112-2)10 mg、甲磺酸罗哌卡因(海南斯达制药有限公司,批号:1611040)300 mg加生理盐水至200 mL。观察组患者接受盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因镇痛,配方:盐酸氢吗啡酮(宜昌人福药业有限责任公司,批号:1170101)20 mg、甲磺酸罗哌卡因300 mg加生理盐水至200 mL。背景输注速度3 mL/h,自控2 mL/次、锁定时间30 min。两组患者均持续镇痛48 h。

1.3 观察指标

术后即刻(镇痛开始前)、术后48 h,各抽取两组患者的肘静脉血2.0 mL,加入肝素钠抗凝,室温静置分层后低速离心留取上层血清,冻存于-80℃环境中备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中疼痛介质的含量,包括前列腺素E2(PGE2)、P物质(SP)、 β -内啡肽(β -EP)。采用ELISA检测血清中炎症介质的含量,包括白介素-6(IL-6)、单核细胞趋化因子蛋白(MCP-1)、高迁移率族蛋白(HMGB-1)。采用放射免疫法检测血清中氧化应激指标的含量,包括铜-锌超氧化物歧化酶(Cu-Zn SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)。

1.4 统计学处理

采用SPSS24.0统计学软件处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用成组 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组镇痛前后血清中疼痛介质含量的比较

术后即刻,两组患者血清中PGE2、SP、 β -EP含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后48 h,两组患者血清中PGE2、SP、 β -EP的含量均低于术后即刻,且观察组患者血清中PGE2、SP、 β -EP的含量低于对照组患者($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组镇痛前后血清中疼痛介质含量的比较($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	PGE2(pg/mL)		SP(ng/mL)		β -EP(ng/mL)	
	术后即刻	术后48 h	术后即刻	术后48 h	术后即刻	术后48 h
对照组	394±45	275±33*	184±20	120±17*	129±14	105±13*
观察组	391±43	164±19*	185.26±21	71.52±8*	129±13	71±8*
t	0.219	15.284	0.174	10.974	0.264	9.726
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与组内术后即刻比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者镇痛前后血清中炎症介质含量的比较

术后即刻,两组血清中IL-6、MCP-1、HMGB-1含量的差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后48 h,

两组血清中IL-6、MCP-1、HMGB-1的含量均低于术后即刻,且观察组血清中IL-6、MCP-1、HMGB-1的含量低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表 2 两组镇痛前后血清中炎症介质含量的比较($n=60, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-6(pg/mL)		MCP-1(ng/mL)		HMGB-1(ng/mL)	
	术后即刻	术后 48 h	术后即刻	术后 48 h	术后即刻	术后 48 h
对照组	103±15	72±9*	25.8±3.4	17.6±2.1*	18.1±2.2	10.4±1.6*
观察组	1 045±14	41±5*	25.7±3.4	9.9±1.4*	18.3±2.1	4.3±0.6*
<i>t</i>	0.183	14.281	0.216	13.094	0.177	9.287
<i>P</i>	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与组内术后即刻比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组患者镇痛前后血清中氧化应激指标含量的比较

术后即刻,两组血清中 Cu-Zn SOD、GSH-Px、MDA 含量的差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 48 h,两组血清中 Cu-Zn SOD、GSH-Px 的含量均高

于术后即刻,MDA 的含量均低于术后即刻,且观察组患者血清中 Cu-Zn SOD、GSH-Px 的含量高于对照组,MDA 的含量低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组镇痛前后血清中氧化应激指标含量的比较($n=60, \bar{x} \pm s$)

组别	Cu-Zn SOD($\mu\text{g/L}$)		GSH-Px(U/L)		MDA($\mu\text{mol/L}$)	
	术后即刻	术后 48 h	术后即刻	术后 48 h	术后即刻	术后 48 h
对照组	60±7	73±8*	73±9	83±9*	23±3	12.6±2.0*
观察组	61±7	86±9*	73±8	97±11*	24±3	7.1±0.9*
<i>t</i>	0.382	9.823	0.195	11.261	0.372	8.362
<i>P</i>	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与组内术后即刻比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

硬膜外麻醉或者腰硬联合麻醉是骨科手术应用最多的麻醉方案之一,术后 PCEA 则是此类患者镇痛的首选方案,可通过硬膜外导管持续输注镇痛药物,阻滞痛觉冲动传导、增加患者术后舒适度^[6,7]。罗哌卡因是最常用的酰胺类局麻药,通过阻断钠离子流入神经纤维细胞膜而产生神经冲动可逆性阻滞作用,目前已用于多种外科手术后的 PCEA。阿片类药物配伍局麻药物是 PCEA 的常用方案,两者可产生协同作用、减少相关不良反应发生风险。吗啡、氢吗啡酮均是在临床中获得应用的阿片类药物,吗啡属于中效镇痛药物、但是起效相对缓慢且可产生呼吸抑制作用;氢吗啡酮属于吗啡合成物,是纯 μ 阿片类受体激动剂,镇痛机制与吗啡相同但是镇痛强度约为吗啡的 8~10 倍,同时起效时间较短,可避免术后镇痛早期因镇痛作用不足导致的频繁追加药物以及由此引起的呼吸抑制^[8,9]。目前关于吗啡、氢吗啡酮的镇痛效益对比研究开展不多,本次研究将两者分别配伍罗哌卡因用于骨折患者的术后 PCEA,进而探讨对疼痛、炎症反应、氧化应激三方面的影响。

骨科手术创伤剧烈,麻醉药效消散后可导致患者严重疼痛感受,直接降低生活质量甚至影响手术效果的实现。PGE2、SP、 β -EP 均是典型的疼痛介

质,可作用于外周伤害性感受器,并引起末梢痛觉过敏^[10-12]。本次研究对比两组镇痛前后血清中上述疼痛介质含量的差异,发现:与术后即刻比较,两组术后 48 h 血清中 PGE2、SP、 β -EP 的含量均降低,说明两种 PCEA 方案均可有效减少疼痛介质产生、减轻患者疼痛感受;进一步与对照组比较,观察组术后 48 h 血清中 PGE2、SP、 β -EP 的含量较低,证实盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因 PCEA 可更为有效的抑制患者疼痛感觉的产生,明确盐酸氢吗啡酮镇痛的高效性。

手术创伤及术后疼痛均可直接造成患者全身炎症反应,炎症介质的过量释放也可进一步增加痛觉神经纤维的敏感性,两者形成恶性循环^[13,14]。IL-6 是最典型的促炎因子,由单核巨噬细胞合成并分泌,可诱导中性粒细胞聚集于创伤局部并扩大炎症反应^[15]。MCP-1、HMGB-1 均属新型炎症因子,在炎症反应后中晚期合成增加并释放入血,其含量与炎症反应剧烈程度一致^[16]。本次研究对比两组患者镇痛前后血清中上述炎症介质含量的差异,发现:与入院即刻比较,两组术后 48 h 血清中 IL-6、MCP-1、HMGB-1 的含量均降低;进一步与对照组比较,观察组术后 48 h 血清中 IL-6、MCP-1、HMGB-1 的含量较低,证实盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因 PCEA 可更为有效的减轻骨科术后患者的全身炎症反应,这

也是其镇痛作用实现的重要机制之一。

疼痛及炎症反应均可诱导机体产生氧化应激反应, 剧烈的氧化应激反应可阻碍机体康复过程, 并造成重要组织脏器损伤, 影响治疗预后。氧化应激反应出现的核心原因是氧自由基过度产生, 增强脂质过氧化反应, 同时抗氧化物质的产生不足或者功能抑制。本次研究对比两组患者镇痛前后氧化/抗氧化因子含量的差异, 发现: 与术后即刻比较, 两组患者术后 48 h 血清中 Cu-Zn SOD、GSH-Px 的含量上升, MDA 的含量降低; 进一步与对照组比较, 观察组术后 48 h 血清中 Cu-Zn SOD、GSH-Px 的含量较高, MDA 的含量较低, 证实盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因可更为有效的抑制患者术后全身氧化应激反应的出现。

骨科术后 PCEA 采用盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因, 可有效发挥镇痛作用, 同时可抑制全身炎症反应、氧化应激反应, 较吗啡联合罗哌卡因的效果卓著, 更推荐用于临床同类患者的术后镇痛。

参考文献

- 1 彭远飞, 陈霏雨, 王征, 等. PCEA 单独或联合帕瑞昔布用于腹腔镜肝左外叶切除术后镇痛的对比研究[J]. 中国临床医学, 2017, 24 (2) : 233-237.
- 2 王武涛, 赵玲, 舒雅, 等. 盐酸羟考酮复合罗哌卡因用于剖宫产术后硬膜外自控镇痛的研究[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38 (1) : 40-44.
- 3 蓝国海. 盐酸氢吗啡酮与盐酸吗啡对前列腺电切术后硬膜外镇痛效果比较[J]. 牡丹江医学院学报, 2017, 38(2) : 43-45.
- 4 梁平, 史学莲, 候娟, 等. 氢吗啡酮微创给药泵临床应用及稳定性研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44 (3) : 240-244.
- 5 Hecq JD, Godet M, Gillet P, et al. Long-term stability of morphine hydrochloride in 0.9% NaCl infusion polyolefin bags after freeze-thaw treatment and in polypropylene syringes at 5 degrees C + 3 degrees C[J]. Int J Pharm Compd, 2014, 18(1):

- 78-82.
- 6 侯俊锋, 吴建厂, 刘伟. 硬膜外自控镇痛对老年髋关节置换术患者术后镇静、舒适度及炎症因子的影响[J]. 中国实用医刊, 2016, 43 (21) : 75-77.
- 7 Bicket MC, Lester LC, Kroll CE, et al. Inadvertent administration of hypertonic saline during postoperative thoracic epidural patient-controlled epidural analgesia: A case report [J]. Eur J Anaesthesiol, 2016, 33(8): 601-602.
- 8 段凤梅, 孙旭颖, 李玲. 肋间神经阻滞复合氢吗啡酮静脉镇痛对老年患者术后认知功能及镇痛的影响[J]. 重庆医学, 2017, 46 (1) : 54-56.
- 9 杨鹏, 简道林, 邹学军. 氢吗啡酮在产科术后静脉自控镇痛中的应用效果[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38 (2) : 337-339.
- 10 Kagimoto Y, Yamasaki K, Shimada-Ohmori R, et al. Positive correlation of vanilloid receptor subtype1 and prostaglandin E2 expression with pain in leiomyomas[J]. J Dermatol, 2017, 44 (6) : 690-694.
- 11 Song XX, Shi S, Guo Z, et al. Estrogen receptors involvement in intervertebral discogenic pain of the elderly women: colocalization and correlation with the expression of Substance P in nucleus pulposus [J]. Oncotarget, 2017, 8(24) : 38136-38144.
- 12 Misra UK, Kalita J, Tripathi G, et al. Role of β endorphin in pain relief following high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine[J]. Brain Stimul, 2017, 10(3) : 618-623.
- 13 李国仁. 普胸手术后全身炎症反应及其综合症的防治[J]. 中华胸部外科电子杂志, 2017, 4 (1) : 49-55.
- 14 王锐, 尹路路, 苏成洋, 等. 创伤后免疫抑制的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23 (6) : 1095-1099.
- 15 徐瑞艳, 赵青赞, 任秀花, 等. 糖皮质激素受体激动剂地塞米松对大鼠血清促炎因子 IL-6、TNF- α 表达及神经病理性疼痛的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2017, 33 (2) : 202-208.
- 16 Xu S, Wang X, Wang Y, et al. Transgenic Mice Expressing MCP-1 by the Urothelium Demonstrate Bladder Hypersensitivity, Pelvic Pain and Voiding Dysfunction: A Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain Research Network Animal Model Study[J]. PLoS One, 2016, 11(9) : e0163829.

(上接第 2085 页)

- 13 Piemontese M, Xiong J, Fujiwara Y, et al. Cortical bone loss caused by glucocorticoid excess requires RANKL production by osteocytes and is associated with reduced OPG expression in mice [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2016, 311(3) : 587-593.
- 14 Wei QS, Huang L, Tan X, et al. Serum osteopontin levels in

- relation to bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2016, 76 (1) : 33-39.
- 15 Chavassieux P, Portero-Muzy N, Roux JP, et al. Are Biochemical Markers of Bone Turnover Representative of Bone Histomorphometry in 370 Postmenopausal Women? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(12) : 4662-4668.