

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.006

## 纳布啡和吗啡用于前列腺汽化电切术后自控硬膜外镇痛的 效果比较及安全性分析\*

杨 燕, 刘志莲, 张运琼, 王中胜, 付上玉, 牟秋霖  
(四川省泸州市中医医院麻醉科 646000)

**摘要:**目的 对比分析盐酸纳布啡(纳布啡)和盐酸吗啡(吗啡)用于经尿道前列腺汽化电切术(TVP)后患者自控硬膜外镇痛(PCEA)的效果及安全性。方法 纳入在泸州市中医医院择期行 TVP 患者 60 例,分为纳布啡组和吗啡组,每组 30 例,TVP 后分别接受纳布啡 PCEA 和吗啡 PCEA。分别于术后 6、12、24、48、72 h 采用视觉模拟评分法(VAS)评价两组患者疼痛程度;观察记录两组患者的夜间睡眠状态及不良反应发生情况。结果 纳布啡组患者术后 6、12 h 的 VAS 分别为(1.5±0.3)分和(2.1±0.6)分,均明显低于吗啡组的(1.8±0.5)分和(2.6±0.8)分,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );纳布啡组患者术后当天及术后第 1 天夜间疼痛导致睡眠中断次数分别为(0.4±0.1)次和(0.9±0.2)次,明显少于吗啡组的(1.5±0.4)次和(2.0±0.5)次,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );纳布啡组患者术后未见恶心呕吐、呼吸抑制发生,总不良反应发生率(16.7%)明显低于吗啡组(43.3%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 对于 TVP 术后患者,采用纳布啡 PCEA 效果确切,不良反应小,安全性高,且术后 12 h 内其镇痛效果优于吗啡。

**关键词:**经尿道前列腺汽化电切术; 自控硬膜外镇痛; 纳布啡; 吗啡

中图法分类号:R614

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)01-0019-04

### Comparisons of patient-controlled epidural analgesia effect and safety between nalbuphine and morphine for patients after transurethral vaporize electrostomy prostatae\*

YANG Yan, LIU Zhilian, ZHANG Yunqiong, WANG Zhongsheng, FU Shangyu, MOU Qiulin  
(Department of Anesthesia, the Traditional Chinese Medicine Hospital of Luzhou  
City, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract: Objective** To analyze and compare the effect and safety of patient-controlled epidural analgesia (PCEA) with nalbuphine hydrochloride(nalbuphine) and morphine hydrochloride(morphine), which for patients after transurethral vaporize electrostomy prostatae(TVP). **Methods** 60 patients who undergoing TVP were randomly divided into the nalbuphine group( $n=30$ ) and the morphine group( $n=30$ ). Patients in the nalbuphine group were going to use nalbuphine PCEA after TVP, and patients in the morphine group were going to use morphine PCEA after TVP. The degree of postoperative pain were evaluated by Visual analog scales (VAS) at 6, 12, 24, 48 and 72 h after PCEA. Moreover, the sleep state and adverse reaction of patients in the two groups were observed and recorded. **Results** At 6 h and 12 h after operation, the VAS of nalbuphine group were(1.5±0.3) and(2.1±0.6), respectively, which were significantly lower than those in morphine group [(1.8±0.5) and(2.6±0.8)]( $P<0.05$ ). The same day and the first day after operation, the numbers of sleep interruptions caused by night pain in the nalbuphine group were(0.4±0.1)times and(0.9±0.2) times, respectively, which were more less than that in the morphine group [(1.5±0.4) times and(2.0±0.5) times] ( $P<0.05$ ). The adverse reactions such as nausea and vomiting and respiratory depression had not seen in the nalbuphine group(43.3%). When compared with the morphine group, the incidence rates of total adverse reaction(16.7%) of the nalbuphine group was obviously lower( $P<0.05$ ). **Conclusion** Nalbuphine PCEA has a exact analgesic effect and high safety for patients after TVP. And the analgesic effect of nalbuphine is better than morphine within 12 h after operation.

**Key words:** transurethral vaporize electrostomy prostatae; patient-controlled epidural analgesia; nalbuphine; morphine

\* 基金项目:四川省泸州市卫生和计划生育委员会科研资助项目。

作者简介:杨燕,女,主治医师,主要从事临床麻醉与疼痛诊疗方面的研究。

经尿道前列腺汽化电切术(TVP)是一项将传统高频电刀与新型汽化电极相结合的腔内前列腺切除技术,主要用于良性前列腺增生(BPH)的治疗。该手术具有创伤小、恢复快、术后并发症少、安全性高的优点,但 TVP 术后疼痛仍是影响患者预后的不良因素;且接受 TVP 的患者多为老年男性,常合并心脑血管及肺部疾病,围术期疼痛等伤害性刺激可增加术后并发症,延长患者住院时间<sup>[1-2]</sup>。因此,完善的术后镇痛有助于减少 TVP 术后患者上述情况发生,促进机体功能恢复。自控硬膜外镇痛(PCEA)是目前国内外广泛使用的镇痛技术,其镇痛作用确切、持续而稳定,不良反应发生率低,适合用于老年患者术后镇痛<sup>[3]</sup>。盐酸纳布啡(纳布啡)和盐酸吗啡(吗啡)均是临床常用的阿片类镇痛药,其中纳布啡是新一代阿片类镇痛药,但其在术后 PCEA 方面的应用少有报道<sup>[4-5]</sup>。本研究旨在对纳布啡、吗啡联合低浓度局部麻醉药物(局麻药)运用于 TVP 术后患者行 PCEA 的效果及安全性进行分析,从而进一步优化镇痛药物的使用。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 10 月至 2017 年 3 月本院收治的良性前列腺增生(BPH)患者 60 例,均需行 TVP 治疗。纳入标准:(1)麻醉 ASA 分级为 I~III 级;(2)年龄 55~85 岁;(3)术前检查未见其他神经系统疾病及精神疾病,口齿清晰,无读写等语言障碍,术前无癫痫发作、偏瘫及失语,肝、肾、电解质功能基本正常,血糖、血压控制稳定;(4)所有入选患者均知情同意。排除标准:(1)有中枢神经系统疾病患者;(2)不能配合穿刺的患者;(3)穿刺部位有感染、肿瘤、严重畸形致解剖变异患者;(4)有严重凝血功能障碍患者;(5)对局麻药过敏患者;(6)药物滥用史及吸毒患者;(7)精神疾病患者;(8)导管脱落的患者。

将纳入的 60 例患者按照随机数字表法随机分为纳布啡组和吗啡组,每组 30 例。纳布啡组患者年龄 55~83 岁,平均(65.4±9.2)岁;体质量指数(BMI)为(22.4±1.5)kg/m<sup>2</sup>;ASA 分级为 I 级 9 例,II 级 14 例,III 级 7 例。吗啡组患者年龄 55~85 岁,平均(65.6±9.4)岁;BMI 为(22.7±1.6)kg/m<sup>2</sup>;ASA 分级为 I 级 11 例,II 级 13 例,III 级 6 例。两组年龄、BMI、ASA 分级等一般情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 盐酸纳布啡注射液(宜昌人福药业有限责任公司,规格为 1 mL:10 mg)和盐酸吗啡注射液(东北制药集团公司沈阳第一制药厂,规格为 0.5 mL:5 mg)。两组患者 TVP 后均采用 PCEA,选择 L<sub>2-3</sub> 椎间隙腰硬联合穿刺,腰麻药采用等比重 0.75%布比卡因注射液 8~15 mg,注药完毕后于硬膜

外腔向上置管 3.5 cm 并固定好导管,手术结束前 30 min,硬膜外给予试探剂量 2%利多卡因注射液 3 mL,观察无全脊髓麻醉及其他不良反应发生后,负荷量接一次性电子镇痛泵。电子镇痛泵配方:纳布啡组,盐酸纳布啡注射液 10 mg+1.192%甲磺酸甲磺酸罗哌卡因 15 mL+托烷司琼 5 mg+0.9%氯化钠共 150 mL,背景剂量 2 mL/h,自控按压每次 2 mL,锁定时间 15 min;吗啡组,盐酸吗啡注射液 10 mg+1.192%甲磺酸甲磺酸罗哌卡因 15 mL+托烷司琼 5 mg+0.9%氯化钠共 150 mL,背景剂量 2 mL/h,自控按压每次 2 mL,锁定时间 15 min。

**1.3 观察指标** (1)疼痛程度:分别于术后 6 h(T6)、12 h(T12)、24 h(T24)、48 h(T48)、72 h(T72)采用视觉模拟评分法(VAS)评价两组患者疼痛程度。VAS 评分标准:总分 0~10 分,无痛为 0 分;疼痛轻微,患者尚能忍受为 0~3 分;疼痛并影响睡眠,但能忍受为 >3~6 分;疼痛剧烈难忍为 >6~10 分;评分越高,疼痛程度越大。(2)睡眠状态:观察记录两组患者术后当天及术后第 1、2、3 天夜间疼痛导致睡眠中断的次数。(3)不良反应发生率:记录恶心、呕吐、呼吸抑制、口干、瘙痒、眩晕、欣快感等不良反应发生次数。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 统计学软件对所得数据进行分析。计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间和时间差异采用重复测量方差分析,各时间点两组间比较采用独立样本  $t$  检验,组内不同时间点比较采用单因素方差分析;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者术后 VAS 评分比较** 术后 6、12 h 时,纳布啡组的 VAS 分别为(1.5±0.3)分、(2.1±0.6)分,分别低于吗啡组的(1.8±0.5)分和(2.6±0.8)分,差异有统计学意义( $P<0.05$ );术后 24、48、72 h 时,两组的 VAS 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者术后 VAS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	<i>n</i>	T6	T12	T24	T48	T72
纳布啡组	30	1.5±0.3*	2.1±0.6*	3.5±1.1	4.2±1.3	5.1±1.2
吗啡组	30	1.8±0.5	2.6±0.8	4.0±1.2	4.5±1.0	5.7±1.3

注:与吗啡组比,\* $P<0.05$

表 2 两组患者术后夜间疼痛导致睡眠中断次数比较( $\bar{x} \pm s$ , 次)

组别	<i>n</i>	术后当天	术后第 1 天	术后第 2 天	术后第 3 天
纳布啡组	30	0.4±0.1*	0.9±0.2*	1.7±0.5	2.1±0.6
吗啡组	30	1.5±0.4	2.0±0.5	2.2±0.7	2.5±0.7

注:与吗啡组比较,\* $P<0.05$

**2.2 两组患者术后夜间睡眠状态比较** 纳布啡组患

者术后当天及术后第 1 天夜间疼痛导致睡眠中断次数分别为(0.4±0.1)次和(0.9±0.2)次,明显少于吗啡组的(1.5±0.4)次和(2.0±0.5)次( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者术后不良反应发生情况比较 吗啡组

术后主要并发症包括恶心呕吐、呼吸抑制、口干、瘙痒、眩晕以及欣快感;纳布啡组术后主要并发症为口干、瘙痒、眩晕及欣快感,未见发生恶心呕吐、呼吸抑制;纳布啡组总不良反应发生率明显低于吗啡组( $\chi^2=5.079, P=0.047$ )。见表 3。

表 3 两组患者术后不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	呼吸抑制	口干	瘙痒	眩晕	欣快感	总发生率
纳布啡组	30	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	1(3.3)	1(3.3)	2(6.7)	5(16.7)*
吗啡组	30	4(13.3)	3(10.0)	1(3.3)	3(10.0)	1(3.3)	1(3.3)	13(43.3)

注:与吗啡组比较,\* $P<0.05$

### 3 讨 论

随着社会的发展,舒适化治疗已成为医疗发展的新理念、新方向,我国作为人口老龄化大国,中老年人 BPH 的发病率日渐增多。目前 TVP 仍然是治疗 BPH 的首选术式,但 TVP 术后疼痛,尤其是膀胱痉挛性疼痛,不仅可引起继发性出血,更延长了术后膀胱冲洗及留置导尿管的时间<sup>[6]</sup>。另外,围术期疼痛等伤害性刺激可增加老年患者机体躯体性和内分泌不良反应,导致心绞痛、心肌梗死、脑出血、加重肺部感染、呼吸功能不全等意外事件发生,继而可能造成患者平均住院时间延长,治疗费用增加,不但加重患者的心理负担,更不利于其机体生理功能恢复<sup>[7-8]</sup>。因此,完善的术后镇痛方案对减少患者痛苦,促进病情恢复,提高患者生活质量至关重要。

PCEA 是目前临床上应用广泛、镇痛效果确切的自控镇痛方法之一,主要是利用 PCA 泵将小剂量阿片类药物或与低浓度局麻药配伍,并以均匀一致的速度注入硬膜外间隙而发挥镇痛作用。此种给药途径不但发挥了药物的镇痛作用,而且也可阻断机体的应激反应;同时由于阿片类药物用量减少,相应的不良反应发生率明显降低,可安全地运用于术后镇痛<sup>[9]</sup>。

纳布啡与吗啡同属于阿片类镇痛药,但两种药物激动的受体不一,因此二者作用于机体时所产生的效应也不同。阿片受体可分为  $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ 、 $\epsilon$  及  $\sigma$  等 5 种类型,吗啡属于  $\mu$  受体激动药,与脊髓以上镇痛、呼吸抑制、缩瞳、欣快感、成瘾及耐受等现象有关,用于术后镇痛效果肯定,不良反应少<sup>[10]</sup>。纳布啡为  $\kappa$  受体激动药,具有镇痛、镇静作用及与  $\mu$  受体无交叉的成瘾及耐受性,但其呼吸抑制作用较轻,且有封顶现象,即当剂量超过 30 mg 时不再进一步抑制呼吸,这与吗啡呈剂量依赖性的呼吸抑制作用不同<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示,纳布啡组术后 6 h 和 12 h 时的 VAS 评分明显高于吗啡组,术后 24 h 之后的 VAS 评分与吗啡组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且术后当天及术后第 1 天纳布啡组患者夜间疼痛导致睡眠中断的次数明显少于吗啡组,提示术后 24 h 内纳布啡

PCEA 对 TVP 术后患者的镇痛效果明显优于吗啡。阿片类镇痛药主要通过中枢和外周两种途径,经脑脊液转运,作用于激动  $\kappa$  受体而发挥镇痛作用<sup>[12-13]</sup>。纳布啡与吗啡的镇痛效果差异,一方面与阿片受体在脊髓的分布浓度有关,即  $\mu$  受体在脊髓分布浓度较低,而  $\kappa$  受体在脊髓分布浓度较高;另一方面可能与纳布啡及吗啡的药代动力学特征有关<sup>[14]</sup>。纳布啡皮下或肌肉注射 30 min 即可达血药峰值,吗啡肌肉注射 45~90 min 达血药峰值,且纳布啡血浆消除半衰期( $t_{1/2}$ )较吗啡长,故持续作用时间相对较长。本研究观察到纳布啡组患者术后的总不良反应发生率明显低于吗啡组,主要体现在恶心呕吐、呼吸抑制发生率的降低上,说明纳布啡用于 TVP 术后患者 PCEA 的安全性较高。纳布啡组患者术后呼吸抑制发生率较低,主要是由于纳布啡的呼吸抑制作用具有封顶效应,而吗啡随其剂量递增对呼吸系统的抑制作用强度也逐渐增大<sup>[15]</sup>。纳布啡组恶心呕吐发生率低于吗啡组是由于纳布啡对内脏平滑肌的作用相对较弱,肠蠕动和胆道压力几乎不变,因而对胃肠道的影响较小<sup>[16-17]</sup>。

综上所述,纳布啡用于 TVP 术后患者的 PECA 效果确切,与吗啡相比,其不良反应总发生率更小,安全性更高。另外,纳布啡作为阿片受体激动-拮抗剂不同于吗啡对阿片受体的完全激动作用,若与吗啡等  $\mu$  受体激动剂联用可部分逆转或阻断由这些药物引起的不良反应,进一步提高阿片类药物的临床应用价值,此部分作用机制有待于进一步的实验研究探讨。

### 参考文献

- [1] 钟锦卫. 经尿道前列腺电切术与汽化电切术的并发症比较[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2013,7(1): 55-58.
- [2] 赵军,张宇,胡岚亭,等. 高龄高危患者经尿道前列腺汽化电切术疗效分析[J]. 中国内镜杂志,2012,18(7):734-737.
- [3] 侯景利,刘英海,林露,等. 硬膜外镇痛在高龄患者前列腺电切术后的临床应用[J]. 重庆医学,2012,41(3):283-284.

- inflammation and contribute to airways hyperreactivity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(1): 191-198.
- [2] ROSTAN O, ARSHAD M I, PIQUET-PELLORCE C, et al. Crucial and diverse role of the interleukin-33/ST2 axis in infectious disease[J]. *Infect Immun*, 2015, 83(5): 1738-1748.
- [3] SALIMI M, BARLOW J L, SAUNDERS S P, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(13): 2939-2950.
- [4] LIANG Y, JIE Z, HOU L, et al. IL-33 induces nuocytes and modulates liver injury in viral hepatitis[J]. *J Immunol*, 2013, 190(11): 5666-5675.
- [5] JI X, BIE Q, LIU Y, et al. Increased frequencies of nuocytes in peripheral blood from patients with Graves hyperthyroidism[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 7554-7562.
- [6] BIE Q, ZHANG P, SU Z, et al. Polarization of ILC2s in peripheral blood might contribute to immunosuppressive microenvironment in patients with gastric cancer[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014(1): 923135-923140.
- [7] NAVARRO-GONZALEZ J F, MORA-FERNANDEZ C, DE FUENTES M M, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6): 327-340.
- [8] NEILL D R, WONG S H, BELLOSI A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity [J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1367-1370.
- [9] WONG S H, WALKER J A, JOLIN H E, et al. Transcription factor ROR $\alpha$  is critical for nuocyte development [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(3): 229-236.
- [10] CAMELO A, BARLOW J L, DRYNAN L F, et al. Blocking IL-25 signalling protects against gut inflammation in type-2 model of colitis by suppressing nuocyte and NKT derived IL-13 [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(11): 1198-1211.
- [11] YASUDA K, MUTO T, KAWAGOE T, et al. Contribution of IL-33 activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode-infected mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(9): 3451-3456.
- [12] 汪艳芳, 马书平, 苏永, 等. C 反应蛋白与糖尿病大血管并发症的关系[J]. *山东医药*, 2004, 44(28): 56.
- [13] WEI X, LI Z, CHEN W, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in first-degree relatives of chronic kidney disease patients in Southern China[J]. *Nephrology(Carlton)*, 2012, 17(2): 123-130.
- [14] 刘晓斌, 王凉, 刘斌. 高通量血液透析对糖尿病肾病维持性血液透析患者胰岛素抵抗的影响[J]. *中国血液净化杂志*, 2011, 10(1): 22-23.
- [15] IKUTANI M, YANAGIBASHI T, OGASAWARA M, et al. Identification of innate IL-5-producing cells and their role in lung eosinophil regulation and antitumor immunity [J]. *J Immunol*, 2012, 188(2): 703-713.

(收稿日期: 2017-06-10 修回日期: 2017-07-21)

(上接第 21 页)

- [4] 黎环. 地佐辛、吗啡、纳布啡对于门诊患者术后镇痛效果的比较[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(12): 978-981.
- [5] JYOTHI B, SHAIKH S, GOWDA S. A comparison of analgesic effect of different doses of intrathecal nalbuphine hydrochloride with bupivacaine and bupivacaine alone for lower abdominal and orthopedic surgeries [J]. *Indian J Pain*, 2014, 28(1): 18-24.
- [6] 鲍业忠, 张力, 祁德安, 等. 经尿道前列腺电切术后出血的原因分析及预防[J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(23): 133-134.
- [7] 张鹤鹏, 俞斌, 虞峰波, 等. 高龄患者前列腺汽化电切术后围手术期并发症的防治[J]. *中国男科学杂志*, 2011, 25(11): 60-61.
- [8] 薛萍玉, 谭春娣, 许华群, 等. 经尿道等离子双极汽化前列腺电切术后膀胱痉挛的护理干预[J]. *实用临床医学*, 2013, 14(5): 86-89.
- [9] 王玥, 刘洁, 侯丽娜, 等. 患者静脉自控镇痛与患者硬膜外自控镇痛的比较[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(10): 1979-1983.
- [10] TIWARIAK, TOMAR G S, AGRAWAL J. Intrathecal bupivacaine in comparison with a combination of nalbuphine and bupivacaine for subarachnoid block: a randomized prospective double-blind clinical study[J]. *Am J Ther*, 2011, 20(6): 592-595.
- [11] CHEN M K, CHAU S W, SHEN Y C, et al. Dose-dependent attenuation of intravenous nalbuphine on epidural morphine-induced pruritus and analgesia after cesarean delivery[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014, 30(30): 248-253.
- [12] 詹玲, 陈涛, 王晶, 等. 外周阿片受体研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(5): 289-292.
- [13] 张珣, 李志文, 赵壮, 等. 纳布啡用于剖宫产术后硬膜外自控镇痛的临床观察[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(3): 625-626.
- [14] BRESSOLLE F, KHIER S, ROCHETTE A, et al. Population pharmacokinetics of nalbuphine after surgery in children[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(4): 558-565.
- [15] KUBICA-CIELINSKA A, ZIELINSKA M. The use of nalbuphine in paediatric anaesthesia[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(3): 252-256.
- [16] 陈小波, 简道林. 椎管内应用阿片类等镇痛药长期镇痛的并发症和副作用[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(19): 3339-3341.
- [17] 谢沙, 栾永. 应用非阿片类药物防止阿片类药物引起的呼吸抑制的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(11): 1735-1737.

(收稿日期: 2017-07-25 修回日期: 2017-09-19)