

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.020

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.020>

羟考酮联合吗啡在老年腹部手术患者术后 自控静脉镇痛中的效果

顾宇杰

(无锡市第九人民医院麻醉科, 江苏 无锡 214000)

[摘要] 目的: 探讨羟考酮联合吗啡在老年腹部手术患者术后自控静脉镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)的镇痛效果。方法: 回顾性分析2020年3月至2021年11月无锡市第九人民医院收治112例老年腹部手术患者的围手术期资料, 依据术后PCIA镇痛方案不同, 分成羟考酮组52例与联合组(吗啡+羟考酮)60例。比较两组术后静息和咳嗽状态下视觉模拟评分(Visual Analogue Score, VAS)、Ramsay镇静评分满意率、PCIA使用情况和麻醉不良反应情况。结果: 静息状态下, 联合组术后12、24 h的VAS评分低于羟考酮组($P < 0.05$); 咳嗽状态下, 联合组术后12、24、48 h的VAS评分低于羟考酮组($P < 0.05$)。两组术后12~48 h的镇静满意率比较差异不显著($P > 0.05$)。联合组术后48 h阿片类药物使用量、PCIA实际按压和有效按压次数均少于羟考酮组($P < 0.05$)。联合组麻醉不良反应率6.67%低于羟考酮组19.23%($P < 0.05$)。结论: 羟考酮联合吗啡用于老年腹部手术患者术后PCIA的镇痛效果显著, 能减少阿片类药物使用量和降低麻醉不良反应发生率, 尤其适合老年术后PCIA。

[关键词] 腹部手术; 自控静脉镇痛; 阿片类药物; 羟考酮; 吗啡; 镇痛效果; 不良反应

Effect of oxycodone combined with morphine on postoperative patient-controlled intravenous analgesia in elderly patients undergoing abdominal surgery

GU Yujie

(Department of Anesthesiology, Wuxi Ninth People's Hospital, Wuxi Jiangsu 214000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the analgesic effect of oxycodone combined with morphine on postoperative patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) in elderly patients undergoing abdominal surgery. **Methods:** The perioperative data of 112 elderly patients undergoing abdominal surgery at Wuxi Ninth People's Hospital from March 2020 to November 2021 were analyzed retrospectively. According to different postoperative PCIA analgesia schemes, they were divided into oxycodone group (52 cases) and combined group (morphine + oxycodone) (60 cases). The Visual Analogue Score (VAS), Ramsay sedation score satisfaction rate, PCIA usage and adverse anesthetic reactions were compared between the 2 groups. **Results:** At rest, the VAS scores at 12 and 24 h in the

收稿日期 (Date of reception): 2022-01-26

通信作者 (Corresponding author): 顾宇杰, Email: 864535497@qq.com

combined group were lower than those in the oxycodone group ($P<0.05$). In cough state, the VAS score of the combined group at 12, 24, and 48 h after operation was lower than that of the oxycodone group ($P<0.05$). There was no significant difference in sedation satisfaction rate between the 2 groups 12–48 h after operation ($P>0.05$). The use of opioids, the actual press and effective press times of PCIA in the combined group were less than those in the oxycodone group 48 h after operation ($P<0.05$). The adverse reaction rate of anesthesia in the combined group was 6.67% lower than 19.23% in the oxycodone group ($P<0.05$). **Conclusion:** Oxycodone combined with morphine has a significant analgesic effect on postoperative PCIA in elderly patients undergoing abdominal surgery. It can reduce the use of opioids and reduce the incidence of adverse anesthetic reactions, especially for postoperative PCIA in the elderly.

Keywords abdominal surgery; patient controlled intravenous analgesia; opioids; oxycodone; morphine; analgesic effect; adverse reaction

自控静脉镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)是临床应用广泛的术后镇痛方式,阿片类药物是PCIA的主要配方药物,使用方便,药代动力学稳定,对缓解术后急慢性疼痛效果较好,但阿片类药物也易引起恶心、呕吐和头晕等麻醉不良反应,对于年龄偏大、机体生理功能减退、药物代谢较慢的老年患者来说,阿片类药物所致不良反应的问题更为突出。此外,术后疼痛和麻醉不良反应对老年手术患者术后恢复的影响往往易被低估^[1],临床麻醉工作者需引起足够重视。羟考酮和吗啡均是术后PCIA的常用配方药物,羟考酮的镇痛效果与吗啡相当或更优,而且在减轻麻醉不良反应方面也有一定优势,因此羟考酮有逐渐替代吗啡的趋势^[2]。不同阿片类受体激动药的配伍使用是术后PCIA的研究热点,羟考酮联合吗啡用于术后PCIA是否能起到的协同增益效果尚有待大量循证依据佐证。本研究对112例老年腹部手术患者的围手术期资料进行回顾分析,旨在探讨与单纯羟考酮比较,羟考酮联合吗啡用于老年腹部手术患者术后PCIA的镇痛效果及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

本单中心回顾性队列研究收集2020年3月至2021年11月在无锡市第九人民医院接受腹部手术的112例老年患者的围手术期资料。入选标准:1)患者年龄 ≥ 60 但 < 80 岁,沟通理解能力尚可,能配合医护交流和相关调查;2)术前评估充分,排除手术禁忌或麻醉药物禁忌,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA) I~III级,手术由同组外科医师和麻醉师团队协同完成,术式均为微创手术;3)手术顺利完成,术后病情稳

定,且围手术期相关资料保留完整。排除标准:1)长期酗酒、药物依赖或吸毒史,或精神智力状态不正常,可能影响术后视觉模拟评分(Visual Analogue Score, VAS)等调查;2)使用其他阿片类药物进行术后PCIA镇痛者,如芬太尼、舒芬太尼等。依据术后PCIA镇痛方案不同,分成羟考酮组与联合组,分别52例与60例。本研究得到无锡市第九人民医院伦理委员会批准(审批号:20223069)。

1.2 方法

术前常规手术风险评估,由专门医护人员教会患者VAS方法。常规术前准备,术前30 min肌注阿托品0.5 mg,入室后给予心电图、血压、血氧饱和度(blood oxygen saturation, SPO_2)、有创血压和脑电双频指数(bispectral index, BIS)等常规监测。手术在气管插管全身麻醉下进行,麻醉诱导(丙泊酚2~3 mg/kg+芬太尼2~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +顺式阿曲库铵0.15~0.20 mg/kg)和麻醉维持(常规静吸复合维持,维持BIS 45~55)。术毕停止给药,连接镇痛泵给予PCIA并送至麻醉恢复室(postanesthesia care unit, PACU),不使用静脉催醒药物,待患者 $\text{SPO}_2>92\%$ 、意识和肌力恢复正常、血流动力学稳定后拔管。

术后PCIA的配方:羟考酮组将羟考酮0.8 mg/kg+10 mg托烷司琼用0.9%生理盐水稀释至120 mL泵注,联合组将0.4 mg/kg+0.4 mg/kg吗啡+10 mg托烷司琼用0.9%生理盐水稀释至120 mL泵注。PCIA背景剂量2 mL/h,自控镇痛1 mL/次,锁定时间15~20 min。所有患者待恢复清醒后,均由专人教授PCIA的使用方法,若VAS评分 ≥ 4 且按压后疼痛仍缓解不满意可给予曲马多2 mg/kg静脉注射进行补救镇痛。同时嘱咐患者术后自行观察可能出现的麻醉不良反应,并及时报告医护人员。

1.3 观察指标

收集两组老年腹部手术患者一般资料；重点观察下列指标：1)术后12、24和48 h静息和咳嗽状态下的VAS(1~10分，评分越低表示主观疼痛度越轻)、镇静满意率(Ramsay镇静评分为1~6，其中2~4分表示镇静满意)。2)PCIA使用48 h内的阿片类药物使用量(羟考酮和吗啡的等效剂量为1:1)、PCIA实际按压和有效按压次数。3)统计术后48 h内出现的恶心、呕吐和头晕等常见麻醉不良反应，1例患者可出现 ≥ 1 种麻醉不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计两组老年腹部手术患者的围手术期相关数据，正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间采用 t 检验；计数资料以例(%)表示，组间比较行 χ^2 或Fisher确切概率法检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组老年腹部手术患者一般资料比较

两组老年腹部手术患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)，其中手术病型A/B/C/D依次为消化系统疾病、泌尿生殖系统疾病、肝胆外科和其他(表1)。

2.2 两组术后12~48 h的VAS评分比较

静息状态下：联合组术后12、24 h的VAS评分低于羟考酮组($P<0.05$)，组间术后48 h的VAS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。咳嗽状态下：联合组术后12、24和48 h的VAS评分均显著低于羟考酮组($P<0.05$ 或 $P<0.001$ ，表2)。

2.3 两组术后12~48 h的镇静满意率比较

两组术后12、24和48 h的镇静满意率比较差异无统计学意义($P>0.05$ ，表3)。

2.4 两组术后PCIA使用情况比较

联合组术后48 h的PCIA阿片类药物使用量少于羟考酮组($P<0.001$)，PCIA实际按压和有效按压次数也均少于羟考酮组($P=0.001$ 或 $P<0.001$ ，表4)。

2.5 两组麻醉不良反应比较

羟考酮组共有10例出现麻醉不良反应，其中2例合并恶心、呕吐。联合组共有4例出现麻醉不良反应，其中1例合并恶心和头晕。两组均未出现皮肤瘙痒、过度镇静和呼吸抑制等不良反应。组间单项麻醉不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)，联合组麻醉不良反应发生率低于羟考酮组($P<0.05$ ，表5)。

表1 两组老年腹部手术患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the 2 groups of elderly patients undergoing abdominal surgery

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)/例	年龄/岁	ASA分级 (I/II/III)/例	手术病型 (A/B/C/D)/例	腹部手术史/例(%)
羟考酮组	52	29/23	68.03 \pm 6.47	6/29/17	21/17/9/5	9 (17.31)
联合组	60	34/26	68.12 \pm 7.03	10/33/17	25/18/10/7	12 (20.00)
χ^2/t		0.009	0.070	0.690	0.192	0.133
<i>P</i>		0.924	0.944	0.708	0.979	0.716

表2 两组术后12~48 h的VAS评分比较

Table 2 Comparison of VAS scores between the 2 groups at 12-48 hours after operation

组别	<i>n</i>	静息状态VAS/分			咳嗽状态VAS/分		
		术后12 h	术后24 h	术后48 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
羟考酮组	52	2.45 \pm 0.46	2.02 \pm 0.42	1.59 \pm 0.37	3.32 \pm 0.49	2.97 \pm 0.45	2.56 \pm 0.42
联合组	60	2.16 \pm 0.38	1.73 \pm 0.35	1.47 \pm 0.35	3.05 \pm 0.43	2.66 \pm 0.40	2.32 \pm 0.35
<i>t</i>		3.653	3.986	1.762	3.106	3.860	3.298
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.081	0.002	<0.001	0.001

表3 两组术后12~48 h的镇静满意率比较

Table 3 Comparison of sedation satisfaction rate between the 2 groups at 12–48 h after operation

组别	n	镇静满意率/%		
		术后12 h	术后24 h	术后48 h
羟考酮组	52	94.23	98.08	100.00
联合组	60	98.33	100.00	100.00
χ^2		0.431	0.005	—
P		0.512	0.943	—

表4 两组术后PCIA使用情况比较

Table 4 Comparison of postoperative PCIA use between the 2 groups

组别	n	术后48 h阿片类药物 使用量/mg	术后48 h PCIA实际 按压次数	术后48 h PCIA有效 按压次数
羟考酮组	52	51.38 ± 4.87	7.12 ± 2.06	4.30 ± 1.32
联合组	60	45.96 ± 4.50	5.87 ± 1.82	3.26 ± 1.04
t		6.118	3.410	4.659
P		<0.001	0.001	<0.001

表5 两组麻醉不良反应比较

Table 5 Comparison of adverse anesthetic reactions between the 2 groups

组别	n	恶心/[例(%)]	呕吐/[例(%)]	头晕/[例(%)]	合计/[例(%)]
羟考酮组	52	5 (9.62)	3 (5.77)	4 (7.69)	10 (19.23)
联合组	60	2 (3.33)	1 (1.67)	2 (3.33)	4 (6.67)
χ^2		0.957	0.431	0.361	4.021
P		0.328	0.512	0.548	0.045

3 讨论

老年人随年龄增加, 身体机能明显减退, 对手术创伤(切口痛、内脏痛等)、术后疼痛和麻醉药物的耐受性相对较差, 心理更加脆弱, 若术后镇痛管理不佳, 易出现情绪躁动不安、抑郁等负性情绪, 配合术后相关治疗的依从性下降, 不利于术后恢复。理想的PCIA镇痛目标是充分减轻患者的手术创伤疼痛与尽可能降低麻醉不良反应的完美结合, 但依据目前阿片类药物PCIA的使用情况来看, 难以完美兼顾强大镇痛、降低不良反应^[3]。随着临床麻醉经验的积累, 不同类型阿片类受体激动剂的联合使用为实现上述镇痛目标提供了可能。

羟考酮与吗啡的镇痛机制存在相似和不同,

二者均通过激活中枢神经系统突触前神经末梢细胞膜的阿片受体发挥镇痛效果, 但吗啡主要作用于阿片 μ 受体, 对阿片 κ 、 δ 受体的激动作用相对较弱, 而羟考酮是纯阿片 μ 、 κ 双受体激动药。羟考酮和吗啡对阿片 μ 受体的激动作用相当, 但羟考酮对阿片 κ 受体的激动作用强于吗啡, 因此临床多认为羟考酮在术后镇痛方面优于吗啡, 而且出于麻醉安全性考量, 麻醉医师对老年腹部手术患者术后PCIA可能更习惯使用羟考酮^[4-5]。羟考酮与吗啡的联合使用是近些年临床麻醉的热点, 二者联合使用用于老年患者术后PCIA是否能最大化让患者获益尚不明确, 对此展开探讨是本研究的创新点。本研究显示: 与羟考酮组比较, 联合组在静息状态(术后12~24 h)和咳嗽状态下(术后12~48 h)

的VAS评分均明显下降,与以往研究^[6-7]报道相呼应,表明羟考酮联合吗啡用于PCIA的镇痛效果更显著,对减轻老年患者生理不适感、尽早下床活动有利。本研究还显示:两组术后12~48 h的镇静效果均较好,但联合组术后48 h阿片类药物使用量、实际按压和有效次数均少于羟考酮组,麻醉不良反应率6.67%也显著低于羟考酮组19.23%,表明二者联合使用能减少阿片类药物使用量,降低阿片类药物典型不良反应的发生率,提高麻醉安全性,尤其适合老年人这一特殊人群。既往对重度癌痛患者滴定治疗^[8]也发现:羟考酮联合吗啡对癌痛的缓解作用更快速,平均滴定时间更短,而且对免疫功能的抑制更轻。Joppich等^[9]报道也证实:静脉注射羟考酮联合吗啡对全髋关节置换术PCIA患者术后疼痛的缓解效果优于单纯吗啡。

羟考酮联合吗啡的增益镇痛机制目前尚不明确,但普遍认为阿片类受体类型可能存在细胞或分子的相互作用,且这种相互作用可能对阿片类药物的镇痛效应产生影响^[10-11]。笔者认为二者可能具有某种协同镇痛效应,羟考酮和吗啡联合使用时可能对阿片 μ 、 κ 受体产生交互激活作用和药理拮抗,不同的阿片受体激活模式通过与大量受体亚型结合,进而发挥G-蛋白变构、受体磷酸化等多途径的镇痛药理效应,在取得满意镇痛效果同时减少阿片类药物使用量,减少麻醉不良反应发生^[12-13]。

本研究也存在不足:为单中心回顾性分析研究,病例来源单一,样本量有待丰富扩大;创新性相对欠缺;双阿片类药物联合使用的安全性有待更高质量的研究进行论证。此外后续需考虑开展动物实验进一步了解羟考酮联合吗啡的协同镇痛效应机制。总的来说,本研究证实羟考酮联合吗啡用于老年腹部手术患者术后PCIA,不仅镇痛效果更充分,而且在减少阿片类药物使用量和麻醉不良反应方面也具有明显优势,可作为老年腹部手术患者目前较理想的术后PCIA镇痛方案。

参考文献

1. 韩笑,张满和,宋阳,等.老年人阿片类药物药代动力学的研究进展[J].基础医学理论研究,2020,2(2):19-21.
HAN Xiao, ZHANG Manhe, SONG Yang, et al. Research progress of opioid pharmacokinetics in the elderly[J]. Basic Medical Theory Research, 2020, 2(2): 19-21.
2. 刘颖,朱丽洁,张中军.羟考酮术后镇痛的研究进展[J].医学综述,2020,26(9):1819-1827.
LIU Ying, ZHU Lijie, ZHANG Zhongjun. Research progress in oxycodone postoperative analgesia[J]. Medical Recapitulate, 2020, 26(9): 1819-1827.
3. 陶坤明,袁红斌.阿片类药物的围术期应用:当前的关注和争议[J].上海医学,2020,43(2):89-93.
TAO Kunming, YUAN Hongbin. Perioperative use of opioids: current concerns and disputes[J]. Shanghai Medical Journal, 2020, 43(2): 89-93.
4. Garcia MM, Goicoechea C, Avellanal M, et al. Comparison of the antinociceptive profiles of morphine and oxycodone in two models of inflammatory and osteoarthritic pain in rat[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 854: 109-118.
5. Green-Fulgham SM, Ball JB, Kwilasz AJ, et al. Oxycodone, fentanyl, and morphine amplify established neuropathic pain in male rats[J]. Pain, 2019, 160(11): 2634-2640.
6. 黄立权,周乃宝,王宝胜,等.吗啡联合羟考酮用于剖腹手术患者术后静脉自控镇痛临床研究[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(7):508-512.
HUANG Liqun, ZHOU naibao, WANG Baosheng, et al. Morphine combined with oxycodone for intravenous patient-controlled analgesia after laparotomy surgery[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2019, 26 (7): 508-512.
7. 维嘉,任立英,龚亚红,等.盐酸羟考酮注射液用于术后患者静脉自控镇痛的回顾性分析[J].中国医学科学院学报,2020,42(1):91-95.
WEI Jia, REN Liying, GONG Yahong, et al. Efficacy of oxycodone hydrochloride for patient-controlled intravenous analgesia after general surgery[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2020, 42(1): 91-95.
8. 杨彦,邓媛,傅建伟,等.羟考酮缓释片联合吗啡片在重度癌痛滴定治疗中的应用[J].现代肿瘤医学,2020,28(23):4159-4163.
YANG Yan, DENG yuan, FU Jianwei, et al. The dosage titration application with combination of controlled-release oxycodone and oral immediate release morphine in severe cancerous pain[J]. Journal of Modern Oncology, 2020, 28(23): 4159-4163.
9. Joppich R, Richards P, Kelen R, et al. Analgesic efficacy and tolerability of intravenous morphine versus combined intravenous morphine and oxycodone in a 2-center, randomized, double-blind, pilot trial of patients with moderate to severe pain after total hip replacement[J]. Clin Ther, 2012, 34(8): 1751-1760.
10. 郭伟兵,李文君,段姣,等.羟考酮与吗啡在大鼠内脏痛镇痛效应的差异[J].东南国防医药,2018,20(4):365-370.
GUO Weibing, LI Wenjun, DUAN Jiao, et al. The different antinociceptive effects of morphine and oxycodone on visceral pain in rats[J]. Military Medical Journal of Southeast China, 2018, 20(4): 365-370.

11. 卜敏, 恽惠方, 陆燕丰. 盐酸羟考酮或吗啡PCIA联合超声引导下TAP阻滞在胃肠肿瘤根治术后镇痛效果评价[J]. 重庆医学, 2018, 47(10): 1401-1403.
BU Min, YUN Huifang, LU Yanfeng. Evaluation of analgesic effect of oxycodone hydrochloride or morphine PCIA combined with ultrasound-guided tap block after radical resection of gastrointestinal tumors[J]. Chongqing Medicine, 2018, 47 (10): 1401-1403.
12. Niu L, Chen L, Luo Y, et al. Oxycodone versus morphine for analgesia after laparoscopic endometriosis resection[J]. BMC Anesthesiol, 2021, 21(1): 194-199.
13. 丁珍, 王凯国, 王宝胜. 吗啡联合羟考酮应用于术后镇痛的临床研究[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(6): 559-563.
DING Zhen, WANG Kaiguo, WANG Baosheng. Clinical research of morphine combined with oxycodone in postoperative pain management[J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2017, 38(6): 559-563.

本文引用: 顾宇杰. 羟考酮联合吗啡在老年腹部手术患者术后自控静脉镇痛中的效果[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(9): 2187-2192. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.020

Cite this article as: GU Yujie. Effect of oxycodone combined with morphine on postoperative patient-controlled intravenous analgesia in elderly patients undergoing abdominal surgery[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(9): 2187-2192. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.09.020