

摘要

研究背景

随着我国人口老龄化程度的加深以及人均预期寿命的延长，老年人因跌倒、意外事故、骨性关节炎等原因导致的髋部骨折和疼痛越来越多。全髋关节置换术（Total hip arthroplasty, THA）作为治疗老年患者髋部疾患的根治性手术，手术量正在逐年增加。该术式可有效缓解髋部疼痛，恢复髋关节功能，提高老年患者术后生活质量。然而术中操作引起的组织损伤以及假体的植入会导致术后出现剧烈的疼痛。术后疼痛控制不良不仅会影响老年患者术后早期功能锻炼，而且与谵妄、慢性疼痛等术后并发症的出现明显相关。因此，为了达到满意的临床疗效并降低术后并发症的发生率，充分的缓解术后疼痛起着至关重要的作用。

目前 THA 术后镇痛主要采用以强效阿片类药物为主的自控静脉镇痛（Patient-controlled intravenous analgesia, PCIA）。静脉使用强效阿片类药物多伴随一些全身性不良反应，如恶心、呕吐、呼吸抑制、嗜睡和低血压等。老年患者由于肝肾功能降低，对阿片类药物敏感性增加等原因，不良反应发生率明显增加。因此老年患者 THA 术后镇痛应着重于在充分镇痛的前提下尽量减少静脉强效阿片类药物的使用。

超声引导下髂筋膜间隙阻滞（Ultrasound-guided fascia iliac compartment block, U-FICB）在老年人群中应用安全性高且易于实施，可有效缓解术后急性疼痛并减少术后静脉阿片类药物的使用量。目前，临床上用于 U-FICB 的局麻药多为罗哌卡因，作用时间为 6 h~8 h，而 THA 术后剧烈疼痛多持续到 24 h 以后，因此单独使用罗哌卡因进行 U-FICB 导致的镇痛时效不足限制了 U-FICB 在临床上的应用。近年来，右美托咪定、地塞米松、纳布啡、可乐定等佐剂的出现延长了局麻药的作用时间，提高了周围神经阻滞在临床上的适用性。

纳布啡是一种 κ -受体激动- μ 受体激动拮抗剂，其激动 κ 受体所产生的镇痛作用与吗啡相当，而在呼吸抑制方面有“天花板”效应，因此用于老年患者术后镇痛有一定的优势。目前已有大量研究证实了纳布啡作为佐剂用于腰方肌阻滞、臂丛神经阻滞、椎旁神经阻滞等周围神经阻滞的安全有效性。但纳布啡作为佐剂用于老年患者 THA 术后 U-FICB 镇痛的相关研究较少，且缺乏对纳布啡与 U-FICB 镇痛效果之间的量效关系的

相关探讨。因此本研究将不同剂量纳布啡复合罗哌卡因用于老年患者 THA 术后 U-FICB 镇痛，通过观察术后镇痛效果和不良反应发生情况，来探讨纳布啡作为佐剂用于老年患者 THA 术后 U-FICB 镇痛的合适剂量，为临床精准应用提供参考。

研究目的

观察不同剂量纳布啡复合罗哌卡因用于老年患者 THA 术后 U-FICB 的镇痛效果及术后不良反应，为临床精准应用提供参考。

研究方法

招募 2021 年 06 月至 2022 年 09 月在本院择期全麻下行单侧 THA 的老年患者 112 例。按照纳入、排除和剔除标准，最终纳入 101 例患者入组。按照计算机随机数字表法将所有受试者随机分为四组，对照组（C 组）：罗哌卡因 100 mg；LN 组：纳布啡 10 mg + 罗哌卡因 100 mg；MN 组：纳布啡 15 mg + 罗哌卡因 100 mg；HN 组：纳布啡 20 mg + 罗哌卡因 100 mg，均用 0.9 % 氯化钠注射液稀释至 30 ml。患者送入麻醉恢复室（Post anesthesia care unit, PACU）后由同一名经验丰富且对分组不知情的麻醉医生在手术侧进行 U-FICB 镇痛。四组患者术后自控静脉镇痛泵均按照统一药物配比进行配置。当术后疼痛控制不佳（VAS > 4）时，先单次静脉注射 3~5 μ g 舒芬太尼，再启动自控静脉镇痛泵进行持续镇痛。当患者出现恶心呕吐时，静脉注射 5 mg 托烷司琼。记录以下数据：

（1）患者一般资料和手术时间；（2）自控静脉镇痛泵启动时间、术后 48 h 舒芬太尼总消耗量及镇痛泵按压总次数；（3）术后不同时刻（4 h、8 h、12 h、24 h、48 h）的静息和活动时的视觉模拟疼痛评分（Visual analogue scale, VAS）；（4）患者术前 12 h、术后 12 h、术后 24 h 的白介素-6（Interleukin 6, IL-6）、肿瘤坏死因子- α （Tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、白介素-10（Interleukin 10, IL-10）的浓度；（5）术后首次肛门排气时间和首次下床活动时间；（6）术后 48 h 内恶心呕吐、嗜睡、心动过缓、低血压的发生情况。

研究结果

（1）与 C 组相比，LN 组、MN 组和 HN 组术后自控静脉镇痛泵启动时间明显延长（ $P < 0.05$ ），术后 8 h、12 h、24 h 疼痛评分（无论是静息还是活动状态）、术后 48 h 舒芬太尼总消耗量及镇痛泵按压总次数、术后 12 h、24 h 的 IL-6、TNF- α 浓度明显降低（ $P < 0.05$ ），术后 12 h、24 h 的 IL-10 浓度明显升高（ $P < 0.05$ ），术后首次肛门排气时间和首次下床活动时间明显缩短（ $P < 0.05$ ）；LN 组、MN 组术后 48 h 内心动过缓及

恶心呕吐的发生率明显降低 ($P < 0.05$)。

(2) 与 LN 组相比, MN 组和 HN 组术后自控静脉镇痛泵启动时间明显延长 ($P < 0.05$), 术后 12 h、24 h 疼痛评分 (无论是静息还是活动状态)、术后 48 h 舒芬太尼总消耗量及镇痛泵按压总次数、术后 12 h、24 h 的 IL-6、TNF- α 浓度明显降低 ($P < 0.05$), 术后 12 h、24 h 的 IL-10 浓度明显升高 ($P < 0.05$), 术后首次肛门排气时间和首次下床活动时间明显缩短 ($P < 0.05$); HN 组术后 48 h 内嗜睡的发生率明显升高 ($P < 0.05$)。

(3) 与 MN 组相比, HN 组自控静脉镇痛泵启动时间明显延长 ($P < 0.05$), 术后 24 h 舒芬太尼总消耗量及镇痛泵按压总次数、术后 24 h 疼痛评分 (无论是静息还是活动状态)、术后 12 h、24 h IL-6、TNF- α 的浓度明显降低 ($P < 0.05$), 术后 12 h、24 h 的 IL-10 的浓度明显升高 ($P < 0.05$), 术后首次肛门排气时间和首次下床活动时间明显延长 ($P < 0.05$), 术后 48 h 嗜睡的发生率明显升高 ($P < 0.05$)。

(4) 四组患者术前 12 h 的 IL-6、TNF- α 、IL-10 浓度和术后 4 h、48 h 的疼痛评分 (无论是静息还是活动状态) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 少数患者出现了低血压等不良反应 ($P > 0.05$)。

研究结论

(1) 纳布啡复合罗哌卡因行 U-FICB 用于老年患者 THA 术后镇痛可呈剂量依赖性延长术后镇痛持续时间, 减轻术后炎症反应, 减少术后静脉阿片类药物的使用量。

(2) 15mg 纳布啡复合罗哌卡因可显著延长老年患者 THA 术后 U-FICB 的镇痛持续时间, 并且术后首次肛门排气时间和首次下床活动时间最短, 术后 48h 内不良反应的发生率最低, 可在临床推广和应用。

关键词: 髂筋膜间隙阻滞, 炎性因子, 纳布啡, 术后镇痛, 全髋关节置换术

目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT.....	V
中英文缩略词对照表.....	XIII
前 言.....	1
1 资料和方法.....	3
1.1 一般资料.....	3
1.1.1 纳入标准.....	3
1.1.2 排除标准.....	3
1.1.3 剔除标准.....	3
1.1.4 试验分组.....	4
1.1.5 试验仪器设备.....	4
1.1.6 试验药品.....	4
1.1.7 试验试剂盒.....	5
1.1.8 盲法及分配隐藏.....	5
1.2 麻醉方法.....	6
1.2.1 技术路线图.....	6
1.2.2 麻醉前准备.....	6
1.2.3 麻醉诱导.....	7
1.2.4 麻醉维持.....	7
1.2.5 麻醉苏醒.....	7
1.3 术后镇痛方案.....	7
1.3.1 超声引导下髂筋膜间隙阻滞镇痛.....	7
1.3.2 补救镇痛.....	8
1.4 观察指标.....	8
1.4.1 四组患者一般情况.....	8
1.4.2 四组患者术后不同时刻静息和活动 VAS 评分.....	8

1.4.3	四组患者术后静脉镇痛情况.....	8
1.4.4	四组患者术后不同时刻炎性因子浓度.....	8
1.4.5	四组患者术后恢复情况.....	9
1.4.6	术后 48 h 不良反应指标.....	9
1.5	统计学分析.....	9
1.5.1	样本量的计算.....	9
1.5.2	统计学方法.....	9
2	结果.....	11
2.1	受试者招募结果.....	11
2.2	患者一般资料比较.....	12
2.3	患者术后静脉镇痛情况比较.....	12
2.4	患者术后不同时刻静息和活动状态 VAS 评分比较.....	13
2.5	患者不同时刻炎性因子浓度比较.....	15
2.6	患者术后恢复情况比较.....	19
2.7	患者术后 48h 内不良反应发生情况比较.....	19
3	讨论.....	21
3.1	药物类型及剂量的选择.....	21
3.2	研究结果的分析.....	22
3.2.1	一般资料分析.....	22
3.2.2	术后急性疼痛相关结果分析.....	23
3.2.3	术后炎性因子浓度分析.....	23
3.2.4	术后恢复情况分析.....	24
3.2.5	安全性分析.....	24
3.2.6	研究的局限性.....	25
4	结论.....	27
	参考文献.....	29
	综述.....	33
	纳布啡复合局麻药用于区域阻滞麻醉中的进展.....	33
	参考文献.....	41

致 谢.....	45
攻读硕士期间学术成果.....	47

中英文缩略词对照表

缩略词	英文全程	中文释义
THA	Total hip arthroplasty	全髋关节置换术
PCIA	Patient-controlled intravenous analgesia	患者自控静脉镇痛
EA	Epidural analgesia	硬膜外镇痛
PNB	Peripheral nerve block	周围神经阻滞
U-FICB	Ultrasound-guided fascia iliac compartment block	超声引导下髂筋膜间隙阻滞
FN	Femoral nerve	股神经
LFCN	Lateral femoral cutaneous nerve	股外侧皮神经
ON	Obturator nerve	闭孔神经
ASA	American Society of Anesthesiologists	美国麻醉医师协会
BMI	Body mass index	身体质量指数
PACU	Post anesthesia care unit	麻醉后恢复室
BIS	Bispectral index	脑电双频指数
VAS	Visual analogue scale	视觉模拟评分
TNF- α	Tumor necrosis factor- α	肿瘤坏死因子- α
IL-6	Interleukin-6	白细胞介素-6
IL-10	Interleukin-10	白细胞介素-10
ERAS	Enhance recovery after surgery	加速康复外科
PROSPECT	Procedure specific postoperative pain management	特定手术术后疼痛管理

前言

据估计，年龄大于 65 岁的患者中髋部骨折约占全身骨折的 23.79%^[1]。预计到 2050 年，我国髋部骨折的发病率将高达每年 103.7 万例^[2]。全髋关节置换术（Total hip arthroplasty, THA）作为老年患者髋部骨折的首选手术方式，其主要目标在于减轻关节疼痛，改善髋关节功能和提高患者术后日常生活能力，但是术后 24 h 内中重度疼痛发生率高达 47%^[3]。

术后疼痛控制不佳会导致一系列不良后果：第一、引起神经内分泌相关的应激反应，不利于维持患者血流动力学稳定。老年患者常合并高血压、糖尿病、心脑血管疾病，血管弹性差，机体调节能力下降，血流动力学不易维持稳定；第二、提高患者谵妄发生率。老年患者作为术后谵妄的易感人群，疼痛控制不佳会进一步增加术后谵妄的可能性，研究发现疼痛控制不佳患者发生谵妄的可能性是疼痛控制良好患者的 9 倍^[4]；第三、导致老年患者术后失眠、烦躁、不愿活动以致卧床时间延长，影响术后功能锻炼，从而增加关节强直、感染、下肢静脉血栓形成等术后并发症的发生率。这些不良后果都将额外延长患者住院时间，加重患者经济负担，与加速康复外科（Enhance recovery after surgery, ERAS）和舒适化医疗理念相违背。

目前 THA 术后疼痛管理方法以自控静脉镇痛（Patient-controlled intravenous analgesia, PCIA）、硬膜外镇痛（Epidural analgesia, EA）、周围神经阻滞（Peripheral nerve block, PNB）为主。PCIA 以强效阿片类药物为主，但强效阿片类药物仅利于缓解静态疼痛，不足以缓解动态疼痛^[5]。此外，老年患者由于肝肾功能下降、基础代谢率降低、对阿片类药物敏感性增加等原因，全身性不良反应会明显增加，这可能会影响患者的预后^[6-8]。

EA 需进行硬膜外穿刺，而老年患者大多存在腰椎椎体增生、韧带钙化、椎间盘突出等腰部疾患，这在一定程度上增加了实施 EA 的难度。此外，研究发现单次进行硬膜外镇痛仅可在 THA 术后早期（4~6 h）提供良好的镇痛效果，且多存在皮肤瘙痒、尿潴留、低血压、肢体无力、膀胱功能障碍、下床活动延迟等不良反应，影响患者术后的早期功能锻炼^[9, 10]。留置硬膜外导管解决了镇痛时效不足的问题，但与导管相关的感染风险也将随使用时间的延长而升高^[11]。

近年来,随着超声可视化技术的发展,神经阻滞的成功率明显提高,在多模式镇痛方案中发挥着越来越重要的作用。超声引导下髂筋膜间隙阻滞(Ultrasound-guided fascia iliac compartment block, U-FICB)是在超声引导下将局麻药注入髂筋膜室内,药物从外侧向尾侧扩散,逐渐浸润位于髂筋膜室内的股神经(Femoral nerve, FN)、股外侧皮神经(Lateral femoral cutaneous nerve, LFCN)、闭孔神经(Obturator nerve, ON)等,可逆性阻断疼痛刺激信号在神经纤维上的传导,从而减少大脑皮层痛觉信号的产生,产生镇痛效果。

U-FICB操作简单、镇痛效果确切、安全性高(U-FICB的进针部位附近无主要神经与血管,避免了神经损伤和局麻药中毒的风险),可预防谵妄的发生,已被广泛应用于老年患者THA后疼痛管理^[12]。与术后接受常规静脉镇痛患者相比,采用U-FICB镇痛的患者术后下床活动时间更早,术后住院时间更短^[13]。然而用于U-FICB的局麻药作用时间有限,单独应用导致的镇痛时间不足限制了其在临床上的进一步发展。

为了解决这一问题,右美托咪定^[14]、地塞米松^[15]、纳布啡^[16]、MgSO₄^[17]等局麻药佐剂的运用和在神经阻滞区域放置导管逐渐出现在临床工作中。但是导管脱落、移位、穿刺部位感染、影响活动等诸多因素限制了神经阻滞区域导管的应用^[18]。局麻药佐剂的运用不仅操作简单,而且有效延长了阻滞镇痛持续时间,减少了术后静脉强效阿片类药物的使用量,从而减轻了与之相关的全身性不良反应,利于患者术后的早期康复。

与右美托咪定、地塞米松、MgSO₄相比,纳布啡属于新型半合成阿片类激动-拮抗剂,可在发挥镇痛作用的同时,减轻恶心呕吐、瘙痒、呼吸抑制等不良反应^[19,20]。目前已有大量研究证实了纳布啡用于臂丛神经阻滞^[21]、椎旁神经阻滞^[22]、腰方肌阻滞^[23]、蛛网膜下腔阻滞^[24]、硬膜外阻滞^[25]的安全有效性。但是尚缺乏纳布啡作为局麻药佐剂用于老年患者THA术后U-FICB镇痛效果及量效关系的相关研究。因此本研究针对以上问题进行了此次试验。

本研究拟设立C组(单纯罗哌卡因组)和LN组(纳布啡10mg+罗哌卡因)、MN组(纳布啡15mg+罗哌卡因)、HN组(纳布啡20mg+罗哌卡因)作为U-FICB的配比方案,观察不同剂量纳布啡作为局麻药佐剂用于老年患者THA术后U-FICB的镇痛效果,为老年患者THA术后疼痛管理提供更优选择,从而提高老年患者围术期生活质量,促进术后康复。

1 资料和方法

1.1 一般资料

共招募 2021 年 06 月至 2022 年 09 月在河南大学第一附属医院拟行单侧 THA 的老年患者 112 例。本研究已获得河南大学第一附属医院伦理与科学委员会批准（批号：2021-03-020）。经过充分沟通后患者和家属均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准

- (1) 择期全身麻醉下进行单侧 THA 的患者，年龄 65~85 岁，性别不限；
- (2) 美国麻醉医师协会（American Society of Anesthesiologists, ASA）分级 I~III 级；
- (3) 身体质量指数（Body mass index, BMI）19~28kg/m² 且体重 < 80kg^[26]；
- (4) 凝血功能及肝肾功能无明显异常；
- (5) 对本研究知情并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准

- (1) 存在神经或精神系统疾病；
- (2) 对本研究中所用药物禁忌或过敏；
- (3) 长期服用阿片类药物和（或）非甾体抗炎类药物；
- (4) 长期酗酒史；
- (5) 腹股沟区域手术史；
- (6) 穿刺部位存在感染。

1.1.3 剔除标准

- (1) 研究结束前，患者自愿退出本研究或同时参与其他研究；
- (2) 术后转入重症监护室；
- (3) 术后无法配合指标评估；
- (4) 超声引导下髂筋膜间隙阻滞失败。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/735211031112012011>