

## 序贯法测定罗哌卡因复合舒芬太尼硬膜外分娩镇痛的最小有效浓度

沈 婷, 郑 静

上海交通大学 医学院附属国际和平妇幼保健院麻醉科, 上海 200030

**[摘要]** **目的** 利用序贯法测定罗哌卡因复合舒芬太尼用于第一及第二产程硬膜外分娩镇痛时,罗哌卡因的最小有效镇痛浓度(MLAC),并观察其不良反应。**方法** 选择30例单胎足月初产妇,第一产程宫口开至3 cm后行硬膜外镇痛,起始浓度为0.1%罗哌卡因复合舒芬太尼0.3  $\mu\text{g/mL}$ 。根据前一例产妇的镇痛效果,上调或下调0.01%的罗哌卡因浓度作为后一例产妇的镇痛浓度。用药后30 min至第二产程结束的视觉模拟疼痛评分(VAS)  $\leq 3$ 分为有效。通过Brownlee上下序贯法计算出罗哌卡因的MLAC及95% CI。**结果** 第一产程及第二产程硬膜外分娩镇痛罗哌卡因的MLAC为0.092 3%,95% CI为0.091 8%~0.092 8%。有5例产妇出现恶心呕吐,发生率为16.7%;1例出现皮肤瘙痒,发生率为3.3%。**结论** 使用罗哌卡因复合舒芬太尼0.3  $\mu\text{g/mL}$ 用于第一及第二产程硬膜外分娩镇痛时,罗哌卡因的MLAC为0.092 3%。

**[关键词]** 罗哌卡因;舒芬太尼;硬膜外分娩镇痛;剂量效应关系

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2016.02.020 **[中图分类号]** R614.4 **[文献标志码]** A

## Determination of the minimum local analgesic concentration of ropivacaine for the application of ropivacaine combined with sufentanil to epidural labor analgesia by sequential allocation method

SHEN Ting, ZHENG Jing

Department of Anesthesiology, International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** **Objective** To determine the minimum local analgesic concentration (MLAC) of ropivacaine for the application of ropivacaine combined with sufentanil to epidural analgesia at the first and the second stage of labor by sequential allocation method and observe its adverse reactions. **Methods** A total of 30 nulliparous full-term primiparas were enrolled. The epidural analgesia was performed when cervical dilation reached 3 cm at the first stage of labor. The initial concentration of ropivacaine was 0.1% combined with sufentanil of 0.3  $\mu\text{g/mL}$ . According to the response of the previous primipara, the concentration of ropivacaine was increased or decreased by 0.01% for the next primipara. The analgesia was defined as effective if the visual analogue scale (VAS) score was no more than 3 from 30 min after administration to the end of the second stage of labor. The Brownlee up-and-down sequential allocation was used to calculate the MLAC and 95% CI of ropivacaine. **Results** For epidural analgesia at the first and the second stage of labor, the MLAC and 95% CI of ropivacaine were 0.092 3% and 0.091 8% - 0.092 8%. Five primiparas had PONV and the incidence was 16.7%. One primipara had pruritus and the incidence was 3.3%. **Conclusion** The MLAC of ropivacaine is 0.092 3% when applying ropivacaine with sufentanil of 0.3  $\mu\text{g/mL}$  to epidural analgesia at the first and the second stage of labor.

**[Key words]** ropivacaine; sufentanil; epidural labor analgesia; dose effect relation

**[作者简介]** 沈 婷(1986—),女,硕士,住院医师;电子信箱:stanna\_100@163.com。

**[通信作者]** 郑 静,电子信箱:autumnauthor@163.com。

硬膜外自控镇痛已经广泛应用于分娩过程。局部麻醉药物复合阿片类药物是目前比较公认的用于硬膜外分娩镇痛的理想组合。阿片类药物舒芬太尼复合局部麻醉药物后可以减少局部麻醉药物的用量,降低下肢运动阻滞程度以及产钳助产的发生率<sup>[1]</sup>。相较于布比卡因有较多的不良反应,例如心脏毒性大、急诊剖宫产手术发生率高以及产妇满意度低等<sup>[2]</sup>,罗哌卡因镇痛持续时间更长<sup>[3]</sup>,还可以减轻下肢的运动阻滞程度,减少局部麻醉药物的不良反应<sup>[4]</sup>,因此开始逐步替代布比卡因用于分娩镇痛。

目前在国内外的研究中,常选择0.1%~0.2%罗哌卡因用于硬膜外分娩镇痛。由于局部麻醉药物浓度的升高会导致产程时间延长、阴道助产率上升、运动神经阻滞上升等诸多不良反应,本研究拟采用序贯法研究罗哌卡因复合相同浓度舒芬太尼用于硬膜外分娩镇痛时的最小有效浓度(minimum local anesthetic concentration, MLAC),为临床合理使用罗哌卡因提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

经医院伦理委员会批准,随机抽取在上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院自然分娩的产妇。入选标准:单胎头位妊娠、孕周大于37周、年龄18~40岁、ASA分级Ⅰ~Ⅱ级、宫口开至3 cm、要求进行分娩镇痛的初产妇。排除标准:有椎管内麻醉禁忌证,在产程中使用过阿片类药物或镇静药,臀位妊娠,身高<150 cm,体质量>100 kg,出现子痫前期和胎心率基线异常,拒绝接受分娩镇痛。所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 麻醉方法

产妇开放静脉通路后,将其置于右侧卧位,于L<sub>2-3</sub>间隙行硬膜外穿刺,有黄韧带突破感且注射生理盐水阻力消失后,将硬膜外导管置入硬膜外间隙,反复回抽确认无脑脊液及血液后,给予试验剂量1%利多卡因3 mL,固定硬膜外导管。连接心电监护仪及胎心监护仪,监测产妇心率、血压、氧饱和度及胎心率。3 min后如产妇无明显下肢麻木或头晕、耳鸣等局部麻醉药物中毒症状,则连接电子镇痛泵(奥美),施行自控硬膜外镇痛模式。起始剂量为0.1%罗哌卡因(批号H20100105,意大利AstraZeneca公司)+0.3 μg/mL舒芬太尼(批号1150305,湖北宜昌人福

药业有限公司)共10 mL,持续泵注速度为5 mL/h,PCA(单次给药剂量)为5 mL,锁定时间为5 min。

### 1.3 实验方法和观察指标

**1.3.1 实验方法** 给药后30 min测定镇痛平面。采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)对其疼痛程度进行评估(0分代表无痛,10分代表疼痛无法忍受,0~10分疼痛程度依次上升)。罗哌卡因浓度变化使用序贯增减法,根据前一例产妇的镇痛效果,上调或下调0.01%罗哌卡因浓度作为后一例产妇的镇痛浓度。第1例给予罗哌卡因浓度0.1%,于用药后30和60 min、宫口开全以及胎儿娩出4个时间点分别对产妇的疼痛程度进行评分以评价分娩镇痛的效果。①若4个时间点的VAS评分均≤3分,表示所用药物浓度有效,则下一例产妇的罗哌卡因浓度降低0.01%。②若任意时间点VAS评分≥4分,则硬膜外给予额外补救剂量0.2%罗哌卡因10 mL;若产妇疼痛缓解,则下一例产妇罗哌卡因浓度增加0.01%。③若补救剂量无效,则此例从研究中剔除,下一例产妇仍沿用此剂量。

**1.3.2 观察指标** 记录入选产妇的身高、体质量、年龄、孕周,计算体质量指数(BMI)。评估分娩镇痛前,分娩镇痛后30和60 min,以及宫口开全、胎儿娩出时的VAS评分。监测分娩镇痛前后产妇心率、血压以及胎心变化。记录第一产程活跃期时间及第二产程时间。胎儿娩出后评估1 min和5 min Apgar评分。记录产妇分娩镇痛过程中有无恶心呕吐、皮肤瘙痒、呼吸抑制以及低血压等不良反应。使用改良Bromage评分对下肢活动度进行评估:0分为无任何下肢运动阻滞,1分为不能抬腿,2分为不能弯曲膝部,3分为不能弯曲踝关节。本实验采用双盲法,产妇对镇痛方案不知情;VAS评分、不良反应监测由研究小组以外的成员实施,其对镇痛方案不知情。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件处理。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 $t$ 检验进行统计。定性资料采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法进行分析。根据Brownlee上下序贯法<sup>[5]</sup>公式计算罗哌卡因MLAC(50%观察对象出现痛觉阻滞的局部麻醉药物浓度),并计算95% CI。

$$\lg EC_{50} = \sum(r \times \lg C) / \sum r, \lg EC_{50} \text{的标准差}(SD)$$
$$\text{为 } s_{\lg EC_{50}} = d \times [\sum p(1-p)/(r-1)]^{1/2}.$$

按正态近似求出 $\lg EC_{50}$ 的95% CI为 $(\lg EC_{50} \pm$

$1.96 \times s_{\lg EC_{50}}$ ),取反对数即为  $EC_{50}$  的 95%  $CI$ 。

$EC_{50}$  为最小有效镇痛浓度,  $\lg C$  为对数浓度,  $r$  为有效数和无效数总和,  $p$  为有效率,  $d$  为相邻两个对数浓度之差, 本实验  $d = 0.01$ 。

## 2 结 果

### 2.1 产妇一般情况、产程、VAS 评分及胎儿情况

共选取了符合标准的产妇 35 例, 其中 3 例进行了急诊剖宫产, 2 例怀疑硬膜外麻醉失败退出研究, 最终 30 例产妇入选。平均年龄为  $(29.17 \pm 2.49)$  岁, 身高为  $(162.10 \pm 5.07)$  cm, 体质量为  $(66.97 \pm 7.19)$  kg, BMI 为  $25.78 \pm 2.92$ 。平均第一产程活跃期时间为  $(6.45 \pm 2.39)$  h, 第二产程时间为  $(64.96 \pm 40.19)$  min。新生儿 1 min 和 5 min Apgar 评分均为 10 分。整个产程中, 有 5 位产妇出现恶心呕吐, 发生率为 16.7% (其中 4 例出现在 0.1% 浓度组, 1 例出现在 0.08% 组); 1 位出现皮肤瘙痒, 发生率为 3.3% (出现在 0.09% 浓度组)。无低血压、呼吸抑制及运动阻滞发生。分娩镇痛后产妇 VAS 评分均有不同程

度下降 ( $P = 0.0001$ ), 并都在 60 min 效果达到最佳 (表 1)。

表 1 产妇不良反应及 VAS 评分 ( $n = 30$ )

Tab 1 Adverse reactions and VAS scores of primiparas ( $n = 30$ )

项目	数值
不良反应/ $n$ (%)	
恶心呕吐	5 (16.7)
皮肤瘙痒	1 (3.3)
低血压	0
呼吸抑制	0
VAS 评分/ $M(P_{25} \sim P_{75})$	
分娩镇痛前	8 (6.75 ~ 10)
分娩镇痛后 30 min	3 (2 ~ 3)
分娩镇痛后 60 min	1 (0 ~ 2)
宫口开全	3 (2 ~ 5.25)
胎儿娩出	3 (2 ~ 4)

### 2.2 产妇生命体征和胎心率变化

分娩镇痛后产妇收缩压下降明显, 而舒张压及心率无明显变化。分娩镇痛前后, 胎心率无明显变化 (表 2)。

表 2 产妇生命体征和胎心率变化 ( $n = 30$ )

Tab 2 Changes of vital signs of primiparas and fetal heart rates ( $n = 30$ )

时间	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	心率/(次/min)	胎心率/(次/min)
分娩镇痛前	$124.50 \pm 13.43^{①}$	$76.17 \pm 7.81$	$84.00 \pm 12.80$	$141.07 \pm 9.43$
分娩镇痛后 60 min	$119.37 \pm 9.01$	$72.50 \pm 6.65$	$79.83 \pm 13.06$	$138.57 \pm 9.32$

注: ①  $P = 0.04$  与分娩镇痛后 60 min 比较。

### 2.3 罗哌卡因 MLAC 及镇痛效果

根据 Brownlee 上下序贯法公式计算罗哌卡因 MLAC, 并计算 95%  $CI$  (图 1)。罗哌卡因 MLAC 为 0.092 3%, 95%  $CI$  为 0.091 8% ~ 0.092 8%。

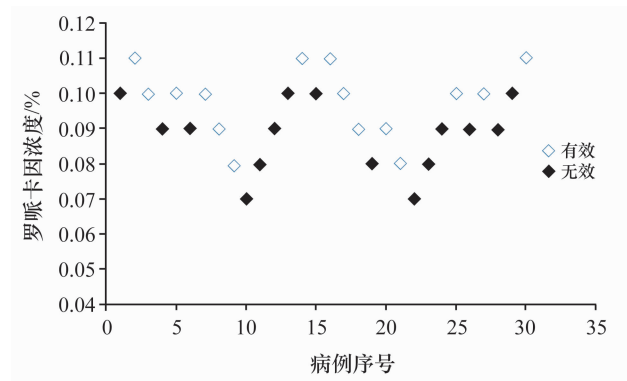


图 1 联合 0.3  $\mu$ g/mL 舒芬太尼时罗哌卡因的 MLAC ( $n = 30$ )

Fig 1 MLAC of ropivacaine for the application of ropivacaine combined with sufentanil of 0.3  $\mu$ g/mL to epidural analgesia ( $n = 30$ )

## 3 讨 论

理想的分娩镇痛应具备对母婴影响小, 不影响产程与宫缩, 作用可靠, 产妇参与度好, 必要时可以满足剖宫产需要等特点。罗哌卡因复合小剂量舒芬太尼是目前比较公认的用于分娩镇痛的首选药物<sup>[6]</sup>。在国内外的研究中, 常选择 0.1% ~ 0.2% 的罗哌卡因用于硬膜外分娩镇痛<sup>[7]</sup>。在一项对于 2 000 例产妇的 meta 分析<sup>[8]</sup>中发现, 随着局部麻醉药物浓度的升高, 产妇的第二产程时间、阴道助产率、运动神经阻滞程度、尿潴留发生率、Apgar 评分小于 7 分的发生率都相应升高。由此可见, 选择合适的罗哌卡因浓度, 在缓解产妇疼痛、达到理想镇痛效果的同时, 尽可能减少不良反应的发生在临床工作中非常重要。

本研究采用了最小有效镇痛浓度 (MLAC) 的序

贯法,对镇痛分娩中罗哌卡因的浓度进行了研究。序贯法又称上下法,是一种简便、快速、粗略测定半数有效量的方法。它由 Dixon 等<sup>[9]</sup>首创,经 Brownlee 改进<sup>[5]</sup>。此法的特点是将受试对象逐一序贯地进行试验,根据前一例的反应,决定后一例所采用的剂量,在大量减少实验对象数量的前提下最后用加权均数法求得半数有效量。本研究发现,罗哌卡因复合舒芬太尼 0.3  $\mu\text{g/mL}$  的 MLAC 为 0.092 3%。

此前也有研究者对罗哌卡因复合舒芬太尼的镇痛浓度作过类似的研究,但结果不一。Dewandre 等<sup>[2]</sup>研究发现,分娩镇痛单纯使用罗哌卡因,其 MLAC 为 0.099%,复合 0.25  $\mu\text{g/mL}$  舒芬太尼后,罗哌卡因用于硬膜外分娩镇痛的 MLAC 为 0.036%,结果远小于本研究所得到的 MLAC 值。考虑本研究以用药后 30 min 至第二产程结束的 VAS 评分作为衡量镇痛效果的指标,而 Dewandre 等仅测定了注药后 30 min 的 VAS 评分,故而可能造成两者结果的差异。另有 Boulier 和 Buyse 等<sup>[10,11]</sup>在各自的研究中发现,当复合 0.5  $\mu\text{g/mL}$  和 0.75  $\mu\text{g/mL}$  的舒芬太尼用于硬膜外分娩镇痛时,罗哌卡因的 MLAC 值分别为 0.023% 和 0.042%,结果同样小于本研究所得到的 MLAC 值。考虑他们同样仅评估了用药后 30 min 的 VAS 评分,同时还使用了较高浓度的舒芬太尼,虽然以上研究最终都得出了较小的罗哌卡因 MLAC 值,但却无法保证产妇在整个产程中的镇痛效果。在本研究中发现,当罗哌卡因浓度降至 0.07% 时,无一例产妇在第二产程中的 VAS 评分  $\leq 3$  分。另一方面,虽然通过提高舒芬太尼的浓度可以适当降低罗哌卡因的 MLAC 值,但有研究表明阿片类药物可以通过胎盘直接转移或影响产妇的分钟通气量等,对胎儿造成影响<sup>[12]</sup>。故而认为大剂量的舒芬太尼同样不推荐用于硬膜外分娩镇痛。而在 Sultan 等<sup>[8]</sup>的研究中,罗哌卡因浓度  $< 0.17\%$  既可被归为低浓度值,同时国内的研究也证实罗哌卡因只有在  $> 0.15\%$  的情况下才可能存在运动神经阻滞的风险<sup>[13]</sup>。由此可见,在一定的范围内提高罗哌卡因的浓度并不会对分娩结局产生不良的影响,但是却可以进一步增强镇痛分娩的效果,提高产妇在整个产程中的满意度。

本实验中恶心呕吐发生率为 16.7%,皮肤瘙痒发生率为 3.3%,无低血压发生,与 Dewandre 等<sup>[14]</sup>研究中不良反应发生情况相似。不良反应发生率低,表明该方法安全可行。

因此,0.092 3% 的罗哌卡因联合 0.3  $\mu\text{g/mL}$  舒芬太尼可用于产妇的硬膜外分娩镇痛,并且可以在整个产程过程中获得较满意的镇痛效果。

## [参考文献]

- [1] Gogarten W, Van de Velde M, Soetens F, et al. A multicenter trial comparing different concentrations of ropivacaine plus sufentanil with bupivacaine plus sufentanil for patient-controlled epidural analgesia in labour[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2004, 21(1): 38-45.
- [2] Dewandre PY, Kirsch M, Bonhomme V, et al. Impact of the addition of sufentanil 5  $\mu\text{g}$  or clonidine 75  $\mu\text{g}$  on the minimum local analgesic concentration of ropivacaine for epidural analgesia in labor: a randomized comparison[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2008, 17(4): 315-321.
- [3] Parpaglioni R, Capogna G, Celleno D. A comparison between low-dose ropivacaine and bupivacaine at equianalgesic concentrations for epidural analgesia during the first stage of labor[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2000, 9(2): 83-86.
- [4] Evron S, Glezerman M, Sadan O, et al. Patient-controlled epidural analgesia for labor pain: effect on labor, delivery and neonatal outcome of 0.125% bupivacaine vs 0.2% ropivacaine[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2004, 13(1): 5-10.
- [5] 金丕焕. 医学统计方法[M]. 2版. 上海: 复旦大学出版社, 2003: 305-308.
- [6] Vallejo MC, Firestone LL, Mandell GL, et al. Effect of epidural analgesia with ambulation on labor duration[J]. *Anesthesiology*, 2001, 95(4): 857-861.
- [7] Ahn EK, Kim JH, Chon SS, et al. The comparison of ropivacaine and bupivacaine in epidural patient controlled analgesia(PCA)[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2002, 42(5): 646-651.
- [8] Sultan P, Murphy C, Halpern S, et al. The effect of low concentrations versus high concentrations of local anesthetics for analgesia on obstetric and anesthetic outcomes: a meta-analysis[J]. *Can J Anaesth*, 2013, 60(9): 840-854.
- [9] Dixon WJ, Massey FJ. Introduction to statistical analysis[M]. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1983: 428-429.
- [10] Boulier V, Gomis P, Lauther C. et al. Minimum local analgesic concentrations of ropivacaine and levobupivacaine with sufentanil for epidural analgesia in labour[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2009, 18(3): 226-230.
- [11] Buyse I, Stockman W, Columb M, et al. Effect of sufentanil on minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in nullipara in early labour[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2007, 16(1): 22-28.
- [12] Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review[J]. *Can J Anaesth*, 2004, 51(6): 586-609.
- [13] 王平,陈本祯. 不同浓度罗哌卡因复合舒芬太尼用于产妇分娩镇痛的临床研究[J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(2): 176-177.
- [14] Dewandre PY, Decurninge V, Bonhomme V. et al. Side effects of the addition of clonidine 75  $\mu\text{g}$  or sufentanil 5  $\mu\text{g}$  to 0.2% ropivacaine for labor epidural analgesia[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2010, 19(2): 149-154.

[收稿日期] 2015-04-28

[本文编辑] 瞿麟平