

小剂量曲马多治疗硬膜外分娩镇痛时寒战的临床观察

朱运河, 张瑶, 冯善武, 徐世琴, 沈晓凤

(南京医科大学附属南京妇幼保健院, 江苏 南京 210004)

摘要:目的 观察小剂量曲马多治疗产妇硬膜外分娩镇痛时寒战的效果。方法 120 例行硬膜外分娩镇痛后发生寒战产妇, 随机数字表法分为 4 组, 每组 30 例, 即 C 组(生理盐水组), T1 组(曲马多 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组), T2 组(曲马多 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组), T3 组(曲马多 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组), 分别在硬膜外分娩镇痛发生寒战后给予生理盐水 10 mL, 曲马多 $0.25, 0.5, 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 均稀释到 10 mL, 注药时间均为 1 min。记录硬膜外给药前(t_0), 以及给药后 5 min(t_1)、10 min(t_2)、20 min(t_3)、30 min(t_4) 时的血压(BP)、心率(HR)及血氧饱和度(SpO_2), 观察静脉给药 15 min 后产妇寒战、恶心、呕吐的发生情况, 以及新生儿的 Apgar 评分、脐动脉血 pH。结果 各组组间比较各时间点 BP、HR 及 SpO_2 差异无统计学意义; 各组组内比较, t_2, t_3, t_4, t_5 BP 低于 t_0, t_1 ($P < 0.05$)。静脉给药后 T1 组寒战例数明显低于对照组 C 组($P < 0.05$), T2 组和 T3 组产妇寒战的发生率低于 T1 组($P < 0.05$); T3 组产妇恶心的发生率高于其他三组($P < 0.05$)。新生儿的 1、5 min Apgar 评分以及脐动脉血 pH 差异无统计学意义。结论 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 曲马多治疗产妇在硬膜外分娩镇痛时寒战的效果确切、可靠, 不会引起明显的恶心、呕吐。

关键词:寒战; 曲马多; 硬膜外麻醉; 分娩镇痛

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.04.034

Low dose of tramadol treating shivering during epidural labor analgesia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial

ZHU Yunhe, ZHANG Yao, FENG Shanwu, XU Shiqin, SHEN Xiaofeng

(Department of Anesthesiology, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210004, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of low dose tramadol on treating shivering during epidural labor analgesia. **Methods** In this randomized double-blind placebo-controlled clinical trial, 120 parturients whose shivering occurred during epidural labor analgesia were included. The patients were randomly assigned into 4 groups with 30 in each: control group, group T1, group T2 and group T3. 0.9% normal saline was given to the control group, tramadol $0.25, 0.5$, and $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ were given to groups T1, T2 and T3 intravenously when shivering during epidural labor analgesia, respectively. All drugs were diluted to 10 ml and injection time was 1 minute. BP, HR, SpO_2 were recorded before (t_0) and 5 min(t_1), 10 min (t_2), 20 min (t_3), 30 min (t_4) after the treatment of epidural, and

基金项目:江苏省级条件建设与民生科技专项资金项目(BL2014016)

参考文献

- [1] 陈磊, 张婧. 奥扎格雷钠联合阿加曲班治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(9): 749-752.
- [2] YANG WC, ZHENG ZB, SUN HL, et al. Synthesis, crystal structure, and properties of a double-helical zinc(II) coordination polymer with Ozagrel drug[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2012, 86: 187-190.
- [3] 朱润秀, 袁军, 萨如拉. 阿加曲班注射液治疗急性进展性脑梗死的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(11): 1287-1290.
- [4] 刘梦婵, 李凤鹏, 韩雅玲, 等. 阿加曲班对比阿司匹林联合氯吡格雷治疗急性缺血性卒中的初步随机、开放研究[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(6): 433-439.
- [5] 初婷婷, 叶琳琳, 郑永慧, 等. 巴曲酶联合阿加曲班治疗短暂性脑缺血发作 200 例[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(14): 3896-3897.
- [6] 刘媛, 韩艳庆. 脑血流动力学在颈动脉系统短暂性脑缺血发作诊断中的价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(16): 1987-1988.
- [7] 龙海丽. 奥扎格雷钠联合低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作的疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2011, 13(9): 1547-1548.
- [8] GUPTA D, DERKSEN C, SAQQUR M, et al. Cerebral blood flow dynamics of orthostatic transient ischemic attacks in a patient with carotid dissection and fibromuscular dysplasia[J]. J Neuroimaging, 2014, 24(2): 195-198.
- [9] 吴新贵, 许永成, 苏兰花, 等. 短暂性脑缺血发作患者脑动脉平均血流速度与脑血管血液动力学参数的相关性[J]. 中国临床康复, 2005, 9(41): 63-65.
- [10] 艾婷, 孙晓勉. 转化生长因子- $\beta 1$ 与缺氧缺血性脑损伤关系的研究进展[J]. 新生儿科杂志, 2005, 20(3): 140-143.
- [11] 杨晓东, 王彦红, 李爱丽. 脑梗死与血清转化生长因子 $\beta 1$ 水平的关系[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(20): 3896-3898.

(收稿日期: 2016-07-22, 修回日期: 2016-10-31)

intravenous dosing 15 min after the occurrence of maternal shivering, nausea, vomiting, the Apgar scores of the newborns, and the umbilical artery blood pH were observed. **Results** There were no differences in BP, HR, and SpO_2 among all groups at any time point. BP at t₂, t₃, t₄ and t₅ were lower than t₀ and t₁ in all groups ($P < 0.05$). The incidence of shivering in group T1 was significantly lower than the control group and groups T2 and T3 were significantly lower than group T1 ($P < 0.05$). The incidence of nausea in the group T3 was significantly higher than the other three groups ($P < 0.05$). 1, 5 min Apgar scores of the newborns, and umbilical artery blood pH had no significant differences among all groups. **Conclusions** 0.5 mg · kg⁻¹ tramadol can effectively and reliably treat maternal shivering during epidural labor analgesia without significant nausea and vomiting.

Key words: Shivering; Tramadol; Epidural anesthesia; Labor Analgesia

麻醉后寒战是临床麻醉的常见并发症,硬膜外麻醉后体表血管扩张导致热能由深部向外周再分布使躯体深部温度下降,从而触发寒战反应。寒战不仅使产妇感觉不适、焦虑,额外增加不必要的体能消耗,严重时还可能危及胎儿安全。曲马多广泛用于寒战治疗,但对于分娩镇痛时产妇的寒战治疗目前尚无报道。本研究旨在通过前瞻性的随机双盲试验研究,观察小剂量曲马多对硬膜外分娩镇痛后寒战的治疗作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察南京医科大学附属南京妇幼保健院 2014 年 10 月—2015 年 3 月,无产科禁忌证,单胎头位,ASA I 级,年龄 22 ~ 34 岁,体质量 65 ~ 85 kg,身高 153 ~ 168 cm,要求分娩镇痛,在硬膜外给药后 30 min 内发生 2 级以上(不含 2 级)寒战的产妇 120 例,随机数字表法分为 4 组,每组 30 例,分别给予生理盐水 10 mL (C 组),曲马多 0.25 mg · kg⁻¹ 组 (T1 组),曲马多 0.5 mg · kg⁻¹ 组 (T2 组),曲马多 1 mg · kg⁻¹ 组 (T3 组)。本研究经南京医科大学医学伦理委员会批准,产妇或家属签署知情同意书。

1.2 方法 产妇在进入产程潜伏期开放静脉后,按常规于 L₂ ~ 3 间隙进行硬膜外穿刺给予试验剂量的利多卡因 3 mL (1.5% 利多卡因内含 1:20 万单位肾上腺素) 排除血管内及蛛网膜下腔给药后,给予 10 mL 负荷剂量的局麻药 (0.125% 罗哌卡因及 0.4 mg · L⁻¹ 舒芬太尼),镇痛效果确切后连接 PCA 泵 (局麻药为 0.08% 罗哌卡因及 0.4 mg · L⁻¹ 舒芬太尼),PCA 方案持续量 8 mL · h⁻¹,自控量每次 8 mL,锁定时间为 30 min。镇痛不完全时产妇自行按压给药直至镇痛满意,所有分娩镇痛后的产妇都保持子宫左倾 20° ~ 30°,避免发生仰卧位低血压。所有药液均稀释到 10 mL,静脉注射速度为 1 mL/6 s。

1.3 观察指标 记录硬膜外给药前 (t₀),以及给药后 5 min (t₁)、10 min (t₂)、20 min (t₃)、30 min (t₄) 时收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、心率 (HR)、血

氧饱和度 (SpO_2),发生寒战的产妇由麻醉护士分别记录静脉给药 15 min 后 (t₅) 各组寒战、恶心、呕吐、眩晕及低血压 [SBP < 90 mmHg 或下降幅度超过基础值 30%]、心动过缓 (HR < 60 次/分)、呼吸抑制 ($SpO_2 < 90\%$) 等不良反应发生的情况。对于静脉给药 15 min 后依然出现 2 级以上寒战的产妇,采取保温、吸氧、饮用温水、静脉给予地塞米松 10 mg 等方法给予处理。寒战强度采用文献^[1] 分级标准,即 0 级为无寒战,1 级为竖毛或外周血管收缩但无可见的肌颤,2 级为仅一组肌群肌颤,3 级为超过一组肌群肌颤,4 级为全身肌颤。出现 3 ~ 4 级可判定为寒战。麻醉后发生低血压时,加快输液,并静脉注射麻黄碱 6 mg,必要时重复;心动过缓时,静脉注射阿托品 0.3 mg,必要时重复;发生呼吸抑制时,给予面罩吸氧 5 L · min⁻¹;发生恶心呕吐时,静脉注射昂丹司琼 4 mg。观察并记录产妇恶心、呕吐发生例数,观察记录新生儿 1、5 min Apgar 评分 < 8 分的新生儿比例,脐动脉血 pH 值。

1.4 统计学方法 用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量设计的方差分析或单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 4 组产妇在年龄、身高、体质量方面均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 4 组产妇在镇痛后以及给药后 15 min 内不同时间点 BP、HR 及 SpO_2 情况 4 组产妇同一时间点之间的 BP、HR 及 SpO_2 差异无统计学意义,但各组产妇分娩镇痛 10 min 后的血压明显降低,同基础值 (t₀) 相比,均差异有统计学意义 ($P < 0.05$),无低血压发生,结果见表 1。

2.3 4 组产妇静脉用药前、后寒战分级及对静脉用药治疗后的恶心、呕吐情况 用药 15 min 后观察 T 组寒战例数明显低于对照组 C 组 ($P < 0.05$); T₂、T₃ 组明显低于 T₁ 组 ($P < 0.05$); T₂、T₃ 组之间差异无统计学意义。4 组产妇静脉用药前寒战 3 级明

表1 4组产妇产后镇痛后以及给药后15 min 血压心率及 SpO₂ 比较/ $\bar{x} \pm s$

	组别	例数	t0	t1	t2	t3	t4	t5
C 组	SBP/mmHg	30	124.8 ± 13.5	112.9 ± 8.6	105.7 ± 9.5 ^a	107.6 ± 11.7 ^a	109.1 ± 9.7 ^a	107.9 ± 8.7 ^a
	DBP/mmHg		78.3 ± 12.6	64.7 ± 8.6	62.5 ± 7.6 ^a	59.7 ± 9.8 ^a	66.5 ± 10.1 ^a	67.5 ± 7.7 ^a
	HR/次/分		83.3 ± 9.5	85.4 ± 8.3	76.5 ± 11.4	72.5 ± 10.7	79.4 ± 12.7	76.2 ± 8.5
	SpO ₂ /%		98.1 ± 1.7	97.8 ± 2.1	98.1 ± 1.6	97.9 ± 1.9	98.0 ± 1.6	98.2 ± 1.5
T1 组	SBP/mmHg	30	128.7 ± 10.3	120.6 ± 9.7	106.9 ± 10.5 ^a	108.4 ± 11.4 ^a	110.7 ± 9.9 ^a	116.4 ± 10.3 ^a
	DBP/mmHg		75.8 ± 9.9	72.6 ± 10.3	66.7 ± 9.5 ^a	65.9 ± 10.7 ^a	70.5 ± 9.4 ^a	72.7 ± 9.3 ^a
	HR/次/分		73.8 ± 11.8	75.3 ± 10.1	74.7 ± 9.8	76.6 ± 10.2	72.8 ± 11.1	75.8 ± 8.2
	SpO ₂ /%		97.8 ± 2.0	98.1 ± 1.8	98.2 ± 1.1	98.1 ± 1.5	97.7 ± 1.9	98.1 ± 1.7
T2 组	SBP/mmHg	30	127.5 ± 11.7	117.4 ± 12.3	106.7 ± 10.4 ^a	104.9 ± 9.8 ^a	104.9 ± 9.8 ^a	104.9 ± 9.8 ^a
	DBP/mmHg		79.6 ± 8.7	72.8 ± 10.2	65.2 ± 9.6 ^a	62.5 ± 10.2 ^a	68.3 ± 9.4 ^a	66.2 ± 7.6 ^a
	HR/次/分		82.8 ± 11.3	80.1 ± 9.7	78.7 ± 10.5	75.2 ± 9.2	73.8 ± 8.9	70.2 ± 10.2
	SpO ₂ /%		97.9 ± 1.6	98.0 ± 1.7	97.9 ± 1.8	98.2 ± 1.6	97.9 ± 1.8	97.7 ± 1.9
T3 组	SBP/mmHg	30	128.5 ± 10.6	122.7 ± 11.4	111.4 ± 9.2 ^a	104.9 ± 9.8 ^a	104.9 ± 9.8 ^a	104.9 ± 9.8 ^a
	DBP/mmHg		79.7 ± 10.2	80.6 ± 10.5	74.2 ± 11.4 ^a	75.2 ± 9.2 ^a	73.2 ± 10.4 ^a	69.8 ± 9.9 ^a
	HR/次/分		86.4 ± 11.6	79.5 ± 11.7	78.9 ± 10.4	76.4 ± 10.6	80.2 ± 9.1	77.2 ± 11.2
	SpO ₂ /%		98.1 ± 1.4	98.0 ± 1.6	98.1 ± 1.7	97.9 ± 2.1	97.8 ± 1.9	98.1 ± 1.7

注:与 t0 时比较,^a $P < 0.05$ 。

表2 4组产妇产后静脉用药前、后寒战分级以及静脉用药后恶心、呕吐比较/例

组别	例数	用药前寒战		用药后寒战			恶心	呕吐
		3 级	4 级	3 级	4 级	合计		
C 组	30	22	8 ^c	21	7 ^c	28	0	0
T1 组	30	24	6 ^c	6	2	8 ^a	0	0
T2 组	30	21	9 ^c	2	0	2 ^{ab}	2	0
T3 组	30	25	5 ^c	1	0	1 ^{ab}	8 ^a	2

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与 T1 组比较,^b $P < 0.05$;与 3 级比较,^c $P < 0.05$ 。

显高于 4 级($P < 0.05$);用药后各 T 组 3 级寒战例数明显低于用药前($P < 0.05$);用药后各 T 组 3 级与 4 级寒战比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);静脉用药后 T3 组恶心发生率明显高于 C 组、T1 组、T2 组($P < 0.05$),结果见表 2。

2.4 4 组产妇的新生儿 1、5 min Apgar <8 评分例数及脐动脉血 pH 的情况 4 组产妇的新生儿在出生 1、5 min 后 Apgar <8 评分例数以及脐动脉血 pH 方面均差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见表 3。

表3 4组产妇的新生儿 1、5 min Apgar <8 评分例数以及脐动脉血 pH 的比较

组别	例数	1 min Apgar <8 分/例	5 min Apgar <8 分/例	脐动脉血 pH
C 组	30	1	0	7.2 ± 0.1
T1 组	30	2	0	7.2 ± 0.1
T2 组	30	2	0	7.2 ± 0.1
T3 组	30	1	0	7.2 ± 0.1

3 讨论

椎管内麻醉后病人容易出现寒战,产妇尤其突出,产妇寒战发生率最大达到了 50%^[2]。这是由于阻滞平面以下的血管扩张,热量丧失,体内热能从深部向外周再分布、体表散热,体温降低,同时产妇由于体表面积较大,热量的丧失更为明显。体温调节中枢为保持恒定的体温,通过骨骼肌收缩以增加热能的产生,因此临床上出现寒战,寒战时由于肌肉收缩,机体氧耗量和二氧化碳生成增加,易产生低氧血症、乳酸酸中毒、每分钟通气量和心排血量增加等,明显增加机体代谢率,从而增加呼吸和循环系统的负担,不利于病人术后恢复,对产妇和原有心肺疾病的病人尤为危险,严重时可引起不良后果。

分娩过程本身就是一个高耗能的过程,而寒战同样在消耗产妇的能量,在这种情况下产妇很难得到很好的休息,很容易让产妇过早的出现疲劳不利于很好的配合胎儿娩出。

硬膜外分娩镇痛过程中发生寒战的原因有环境温度低、精神紧张、交感神经阻滞及冷的消毒液直接刺激温度感受器等。研究结果表明,仅中心温度降低即可发生寒战,硬膜外麻醉后寒战是由于机体中心低温与上身血管收缩的体温调节反应,通过未阻滞节段的骨骼肌收缩增加产热,血管收缩减少散热,以使体温保持恒定。临床麻醉中常遇部分病人在无上述诱因情况下发生了寒战,其原因尚未明确。文献报道,硬膜外注药前注意手术环境保温及静脉注射曲马多有助于预防硬膜外麻醉过程中发生寒战^[4]。但对于分娩过程中产妇的曲马多使用临床关注比较少。

曲马多是新型的阿片受体的弱激动药,属于非麻醉性中枢镇痛药,无呼吸抑制作用。临床研究已经证实^[5],曲马多可有效抑制区域麻醉后寒战,也可用于预防全身麻醉后寒战,在于通过抑制5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)的再摄取,并促进5-HT的释放,使脊髓水平突触小体中的NE和5-HT浓度增高,而5-HT和NE均为对体温有调节作用的神经递质,从而起到阻断寒战的作用^[6]。

舒芬太尼作为一种强阿片类药物本身就具有一定的治疗寒战的作用^[7],硬膜外给予的舒芬太尼与静脉曲马多合用,强化了曲马多治疗寒战的作用,但也同时增加了曲马多的不良反应,而分娩镇痛后的产妇并没有严格的禁食禁饮,大多数的产妇在分娩前都会食用一些高能量的食物为产程储备能量,本研究发现T3组虽然没有出现呕吐的病例,但恶心的发生率明显高于其他组,同样给产妇一种不舒服的感受,影响产妇情绪,从而降低了产妇的满意度。

本研究发现 $1.0\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 曲马多组的恶心发生率明显高于其他组,降低了产妇的舒适度以及满意度。同时我们观察到呕吐的发生与呕吐前的低血压有一定关系,因此预防分娩镇痛后的低血压应该可以减少恶心呕吐的发生率,所以本研究中的所有产妇都采取子宫左倾至少 30° ,避免仰卧位低血压的发生。当快速静脉推注曲马多亦可致强烈的植物神经反应,包括恶心呕吐、大汗,甚至心率减慢、血压下降^[8]。不良反应发生率与用药量、给药途径和给药速度有关,静脉给药发生率较高^[9]。

本研究结果表明,分娩镇痛后的产妇出现寒战应用曲马多 $0.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $1.0\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 后均可

有效治疗产妇寒战的发生且对产妇的循环及呼吸无明显抑制作用,可以安全地用于产妇。 $0.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 曲马多并未增加产妇恶心、呕吐程度, $1.0\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 曲马多有一定的镇静作用,在减慢给药速度的情况下,对于精神紧张、焦虑的产妇可能有益。而 $0.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 曲马多静脉应用时不增加镇静的发生,对于分娩镇痛期前没有严格禁饮禁食的产妇,可能具有较好的安全性。各组新生儿娩出后1、5 min Apgar评分以及脐动脉血pH值未见明显差异,未见明显的呼吸抑制,和余静等^[10]研究结果基本一致,提示 $0.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $1.0\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 曲马多治疗分娩镇痛期间的寒战对新生儿安全可靠。

综上所述,小剂量曲马多($0.5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)可有效治疗分娩镇痛期间的寒战发生,并且不增加恶心、呕吐的发生率,产妇精神状态良好、提高产妇舒适度以及满意度,对新生儿的1、5 min Apgar评分以及脐动脉血pH值无明显影响,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 姜景卫,鲁华荣,毛美娟,等. 单次静脉注射曲马多治疗寒战的最低有效剂量[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(4): 754-755.
- [2] WRENCH IJ, SINGH P, DENNIS AR, et al. The minimum effective doses of pethidine and doxapram in the treatment of post-anesthetic shivering[J]. Anaesthesia, 1997, 52(1): 32-36.
- [3] 姜景卫,毛桂琴,毛美娟,等. 不同剂量曲马多对剖宫产患者寒战治疗的效果观察[J]. 浙江临床医学, 2013, 15(5): 688-689.
- [4] 张治明,曾宾,李松林,等. 奈福泮与曲马多预防剖宫产手术寒战的对比研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2010, 26(12): 1051-1052.
- [5] 许先成,冯慧,柯昌斌. 舒芬太尼联合曲马多对全麻苏醒期躁动与寒战的预防作用[J]. 湖北医药学院学报, 2011, 30(2): 137-140.
- [6] 丁爱平. 昂丹司琼复合曲马多预防剖宫产术后恶心呕吐、寒战的疗效观察[J]. 中国基层医药, 2009, 16(6): 1120-1121.
- [7] 刘魁,马丁雷,杨晓瑞,等. 小剂量舒芬太尼在剖宫产麻醉中预防寒战和牵拉痛的临床效果[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(3): 475-476.
- [8] 王惠军,石峥,李天佐. 围术期不同时间应用曲马多对术后镇痛和恶心呕吐的影响[J]. 中国医药, 2011, 6(4): 441-442.
- [9] 黄金凤,黄泽汉. 盐酸曲马多硬膜外与静脉给药预防剖宫产寒战的疗效比较[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(11): 1023-1025.
- [10] 余静,陈新忠,蒋国军,等. 曲马多用于剖宫产麻醉脐动脉、脐静脉血浓度监测[J]. 浙江医学, 2016, 38(6): 426-428.

(收稿日期:2016-08-09,修回日期:2016-11-23)