·临床研究·

吗啡与布托啡诺对腹部手术后患者腹内压的影响

李程浩[1,2],徐猛[2],孟文晴[2],潘正慧[2],陆璇[2],赵文静[1*]
([1]徐州医科大学附属医院重症医学科,徐州 221000;[2]徐州医科大学麻醉学院麻醉系,徐州 221004)

【摘 要】 目的 比较吗啡与布托啡诺对胃肠道手术患者腹内压的影响。**方法** 选取2016年11月至2017年9月期间徐州医科大学附属医院收治的胃肠道开腹手术术后入住ICU的患者80例,按照随机数字表法分为吗啡组和布托啡诺组,每组40例。吗啡组镇痛药为盐酸吗啡20 mg+生理盐水至40 ml;布托啡诺组镇痛药为酒石酸布托啡诺4 mg+生理盐水至40 ml。2组均以2 ml/h的速度持续泵入,用药时间>24 h。比较2组患者的临床指标及不同时间点的腹内压水平。采用SPSS 21.0软件进行数据处理。依据数据类型,组间比较分别采用t检验或χ^2检验。**结果** 布托啡诺组在用药后24 h[(13.38±2.03) *vs* (14.76±3.05)mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)]和48 h[(12.33±1.75) *vs* (14.04±2.70)mmHg]的IAP水平均显著低于吗啡组($P<0.05$)。布托啡诺组患者的胃肠功能恢复时间[(2.65±0.66) *vs* (3.05±0.67)d]、术后住院时间[(10.08±1.64) *vs* (12.00±2.56)d]、恶心呕吐发生率(10.00% *vs* 27.50%)显著低于吗啡组,而嗜睡发生率(25.00% *vs* 7.50%)显著高于吗啡组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 相较于吗啡,布托啡诺更适合用于胃肠道开放手术患者的镇痛。

【关键词】 吗啡;布托啡诺;腹内压;胃肠道开放手术
【中图分类号】 R614 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.04.056

Effect of morphine *versus* butorphanol on intra-abdominal pressure in patients following gastrointestinal surgery

LI Cheng-Hao[1,2], XU Meng[2], MENG Wen-Qing[2], PAN Zheng-Hui[2], LU Xuan[2], ZHAO Wen-Jing[1*]
([1]Department of Intensive Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China;[2]Faculty of Anesthesia, School of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China)

【Abstract】 Objective To compare the effects of morphine and butorphanol on the intra-abdominal pressure (IAP) in the patients following gastrointestinal surgery. **Methods** Eighty patients who were admitted to our Intensive Care Unit after gastrointestinal open surgery from November 2016 to September 2017 were prospectively enrolled in this study. They were randomly divided into morphine group ($n=40$) and butorphanol group ($n=40$). After operation, the patients from the former group were injected with 20 mg morphine plus normal saline (totally 40 ml) for analgesia, and those from the latter were given 4 mg butorphanol plus normal saline (totally 40 ml), both at a speed of 2 ml/h, for over 24 h. The clinical indices and IAP level at different time points were compared between the 2 groups. SPSS statistics 21.0 was used for statistical analysis, and Student's t test or Chi-square test was adopted for comparison between groups depending on the types of data. **Results** The IAP level in the butorphanol group was significantly lower than that in the morphine group at 24 h [(13.38±2.03) *vs* (14.76±3.05)mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa] and 48 h [(12.33±1.75) *vs* (14.04±2.70)mmHg] after treatment ($P<0.05$). The patients of the butorphanol group had shorter recovery time of gastrointestinal function [(2.65±0.66) *vs* (3.05±0.67)d] and length of postoperative hospital stay [(10.08±1.64) *vs* (12.00±2.56) d], and lower incidence rates of postoperative nausea and vomiting (10.00% *vs* 27.50%), but higher rate of drowsiness (25.00% *vs* 7.50%) when compared with those from the morphine group (all $P<0.05$). **Conclusion** As analgesic drug, butorphanol may be more suitable than morphine for the patients after gastrointestinal open surgery.

【Key words】 morphine; butorphanol; intra-abdominal pressure; gastrointestinal open surgery
This work was supported by the Project of Six Major Talents Summit of Provincial Level D (2009059) *and the Project of Xuzhou Municipal Science and Technology Department* (KC16SY150).
Corresponding author: ZHAO Wen-Jing, E-mail: zhaowj886@sina.com

收稿日期: 2017-12-20; **修回日期:** 2018-01-25
基金项目: 六大人才高峰省级D类资助项目(2009059);徐州市科技厅课题(KC16SY150)
通信作者: 赵文静, E-mail: zhaowj886@sina.com

腹内高压(intra-abdominal hypertension,IAH)指持续或反复病理性腹内压≥12 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。IAH较多发生在危重症、脓毒症或多器官功能衰竭的患者,尤其在外科手术术后发病率较高,严重影响患者预后[1,2]。指南中明确提到良好的术后镇静镇痛可以提高腹壁的顺应性,降低腹内压(intra-abdominal pressure,IAP),有效抑制儿茶酚胺浓度,降低术后应激反应,从而减少各种并发症,利于胃肠功能恢复[3,4]。常用的经静脉镇痛药物多为阿片类,而阿片受体是由细胞表面受体及内源性阿片肽组成,主要分为μ、κ和δ三种受体。胃肠道消化系统受到中枢神经系统和外周肠神经系统的双重支配,故阿片类药物可能通过激活中枢和外周神经系统内的阿片受体影响胃肠道的消化吸收、蠕动、甚至胃肠黏膜的屏障作用。吗啡主要是μ阿片受体激动剂;而布托啡诺是一种混合型阿片受体激动与拮抗剂,主要通过激动κ阿片受体产生镇痛作用,对μ受体有较弱的拮抗作用。本研究旨在比较吗啡与布托啡诺对患者IAP的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2016年11月至2017年9月期间徐州医科大学附属医院收治的胃肠道开腹手术术后入住ICU的患者80例,其中肠梗阻术后57例,消化道穿孔术后23例。纳入标准:(1)年龄50~80岁;(2)术前美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists,ASA)分级Ⅱ~Ⅲ级,术后腹内压12~25 mmHg(IAH分级Ⅰ~Ⅲ),手术时长2~4 h;(3)患者或家属均签署了知情同意。排除标准:(1)严重失血、心力衰竭等原因导致的循环功能不稳定;(2)体质量指数(body mass index,BMI)≥28 kg/m^2;(3)药物过敏、膀胱测压禁忌(输尿管、膀胱手术、尿路感染等)、孕妇、肾衰竭、心力衰竭、肝功能衰竭;(4)已知吗啡及布托啡诺的应用禁忌证(肺动脉高压、支气管哮喘、胆道疾病等)。按照随机数字表法分为2组:吗啡组和布托啡诺组,每组40例。研究方案获得本院伦理委员会批准(批准号:XYFY2017-KL036-02)。

1.2 方法

所有入选患者均予以心电、中心静脉压(central venous pressure,CVP)、动脉压监护,并给予常规治疗,包括胃肠减压、禁食禁水、纠正水电解质酸碱平衡紊乱、重要脏器保护、营养支持等。根据循环水平补充血容量并予以血管活性药物使平均动脉压(mean artery pressure,MAP)维持在65 mmHg以上。呼吸支持使用压力控制,维持潮气量6~8 ml/kg、呼气末正压通气(positive end expiratory pressure,PEEP)5~6 cmH_2O(1 cmH_2O = 0.098 kPa),氧浓度40%,当患者无明显躁动及活动性出血、处于清醒状态、肌力完全恢复、循环功能稳定、动脉血氧分压>90 mmHg时,拔除气管导管。吗啡组:盐酸吗啡20 mg+生理盐水至40 ml。布托啡诺组:酒石酸布托啡诺4 mg+生理盐水至40 ml。2组均以2 ml/h的速度持续泵入,用药时间>24 h,如患者诉疼痛明显,则予以地佐辛5 mg肌肉注射。镇静药物选择丙泊酚1~3 mg/(kg·h)静脉泵入。

经尿道膀胱压力(urethral bladder pressure,UBP)测量法是IAP测量的"金标准"[3]。具体的测量方法为:插入Forlys尿管,无菌操作,每次测量UBP前确定尿管通畅,排空膀胱后夹闭尿管,外接测压管,经测压管向膀胱内滴注无菌生理盐水25 ml,保证尿管与压力测量管相通。患者取平卧位,取耻骨联合顶点为零点,于呼气末由测量人员读出数值,分别记录用药前及用药后3、6、12、24和48 h的IAP水平。

1.3 观察指标

记录患者术后CVP、Ramsay评分、MAP、用药后各时间点的IAP、疼痛视觉模拟(visual analogue score,VAS)评分、相关并发症、术后住院时间等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料

2组患者的年龄、性别构成、BMI指数、CVP、MAP、血肌酐、整体治疗及镇痛评分等资料间差异无统计学意义($P>0.05$;表1),具有可比性。

2.2 2组患者不同时间点IAP水平比较

2组患者在用药前、用药后3、6、12 h各时间点IAP水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),但布托啡诺组在用药后24 h[(13.38±2.03) *vs* (14.76±3.05) mmHg]和48 h[(12.33±1.75) *vs* (14.04±2.70) mmHg]的IAP水平均显著低于吗啡组,差异具有统计学意义($P<0.05$;表2)。

2.3 2组患者术后情况比较

2组患者的ICU停留时间、腹胀发生率、瘙痒发生率、呼吸抑制发生率、术后寒战发生率间比较差异

表1 2组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups ($n=40$)

Item	Morphine group	Butorphanol group	P value
Gender(male/female, n)	26/14	23/17	0.323
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	65.45±12.90	63.87±12.03	0.214
BMI(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	22.77±2.80	23.13±2.20	0.212
SOFA(score, $\bar{x}\pm s$)	3.27±1.20	3.57±1.13	0.581
APACHEⅡ(score, $\bar{x}\pm s$)	16.47±3.35	16.67±2.56	0.361
CVP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	12.06±3.12	11.33±2.96	0.623
MAP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	84.94±16.27	79.65±15.45	0.203
Serum creatinine(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	56.89±17.46	49.75±19.53	0.371
Oxygenation index(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	284.55±119.96	250.67±130.59	0.469
Surgery duration(min, $\bar{x}\pm s$)	164.25±29.26	168.25±28.99	0.541
ASA grade(Ⅱ/Ⅲ, n)	24/16	29/11	0.172
Intraoperative blood loss(ml, $\bar{x}\pm s$)	303.25±90.37	330.00±82.27	0.170
Vasoactive drugs use[n(%)]	5(12.50)	7(17.50)	0.378
Analgesic drug use time(h, $\bar{x}\pm s$)	31.23±2.00	30.42±1.38	0.417
48 hours liquid balance(ml, $\bar{x}\pm s$)	572.27±813.56	635.43±867.30	0.329
Extubation time(h, $\bar{x}\pm s$)	2.08±1.20	2.12±1.13	0.529
Propofol sedation time(h, $\bar{x}\pm s$)	2.01±1.37	2.03±1.67	0.458
Ramsay score(score, $\bar{x}\pm s$)	2.74±0.98	2.91±0.75	0.512
Extra dezocine use[n(%)]	8(20.00)	5(12.50)	0.273
Postoperative 24 h drainage volume(ml, $\bar{x}\pm s$)	150.32±79.34	167.45±58.45	0.352
VAS after operation(score, $\bar{x}\pm s$)			
3 h	3.57±1.04	3.71±0.96	0.301
6 h	3.73±1.32	3.95±1.07	0.651
12 h	3.38±0.97	3.02±1.04	0.414
24 h	2.96±1.34	2.77±1.04	0.561
48 h	2.45±0.86	2.57±0.61	0.673

BMI: body mass index; CVP: central venous pressure; SOFA: sequential organ failure assessment; APACHE: acute physiology and chronic health evaluation; VAS: visual analogue score; MAP: mean artery pressure. 1 mmHg=0.133 kPa

表2 2组患者不同时间点IAP水平比较

Table 2 Comparison of IAP levels at different time points between two groups ($n=40$, $\bar{x}\pm s$, mmHg)

Time point	Morphine group	Butorphanol group	t	P value
Before operation	17.22±3.52	17.64±3.53	0.537	0.593
3 h after operation	16.53±2.95	16.89±3.34	0.522	0.603
6 h after operation	16.36±3.29	16.14±2.99	−0.314	0.755
12 h after operation	15.20±2.58	15.35±3.18	−0.227	0.821
24 h after operation	14.76±3.05	13.38±2.03	−2.381	0.020
48 h after operation	14.04±2.70	12.33±1.75	−3.356	0.001

IAP: intra-abdominal pressure. 1 mmHg=0.133 kPa

无统计学意义($P>0.05$)。布托啡诺组患者的胃肠功能恢复时间(以排气时间为标准)、术后住院时间、恶心呕吐发生率显著低于吗啡组,而嗜睡发生率显著高于吗啡组,差异均具有统计学意义($P<0.05$;表3)。

3 讨 论

在胃肠手术后,患者的内脏较长时间处于低温状态,再加上手术、缺氧以及再灌注等损伤,导致患者腹腔脏器或软组织水肿,释放炎症介质,使IAP增高[3]。这也是导致ICU内死亡率增加的重要原因之一[5],其危害不仅限于腹腔,还可通过直接及间接的方式影响机体的多个器官和系统[6]。人体内消化道受到中枢神经系统及肠神经系统(enteric nervous system,ENS)的双重支配,故中枢及外周的阿片受体激活均可能影响胃肠功能。以往研究表明,啮齿动物和人类的肠道中都存在阿片受体,其分布与胃肠壁层、胃肠道部位、种属有关,其中μ受体是人类胃肠道中的主要受体,主要分布于肠肌层和黏膜下的神经元、黏膜固有层中的免疫细胞[7]。阿

表 3 2 组患者术后情况比较

Table 3 Comparison of postoperative condition between two groups ($n = 40$)

Item	Morphine group	Butorphanol group	t/χ^2	P value
ICU stay time(d, $\bar{x} \pm s$)	3.13 ± 1.15	3.16 ± 1.02	−0.204	0.626
Postoperative hospital stay length(d, $\bar{x} \pm s$)	12.00 ± 2.56	10.08 ± 1.64	4.003	0.000
Abdominal distention[n(%)]	6(15.00)	4(10.00)	0.457	0.369
Gastrointestinal function recovery time(d, $\bar{x} \pm s$)	3.05 ± 0.67	2.65 ± 0.66	2.670	0.009
PONV[n(%)]	11(27.50)	4(10.00)	4.021	0.042
Drowsiness[n(%)]	3(7.50)	10(25.00)	4.501	0.033
Pruritis[n(%)]	2(5.00)	1(2.50)	0.346	>0.05
Postoperative shivering[n(%)]	2(5.00)	3(7.50)	0.213	>0.05
Respiratory depression[n(%)]	2(5.00)	1(2.50)	0.346	>0.05

PONV: postoperative nausea and vomiting

片受体激动剂在缓解术后疼痛的同时可能导致胃肠功能紊乱,有研究证实这与阿片受体激动剂激活胃肠道 μ 受体后抑制了肠道动力有关[8]。阿片类药物对胃肠道的抑制作用与药物对阿片 μ 受体的亲和力有关,亲和力越强对胃肠动力的抑制越强。相较于单纯的阿片受体激动剂,布托啡诺的镇痛作用时间长,药物依赖性低,独特的药理作用使其在临床中有很好的使用前景[9,10]。

本研究结果表明,布托啡诺组在用药后 24 h [(13.38 ± 2.03) *vs* (14.76 ± 3.05) mmHg] 和 48 h [(12.33 ± 1.75) *vs* (14.04 ± 2.70) mmHg] 的 IAP 水平均显著低于吗啡组($P < 0.05$),且布托啡诺组患者的胃肠功能恢复时间、术后住院时间、恶心呕吐发生率也显著低于吗啡组($P < 0.05$)。可能机制如下。(1)当外源性阿片与胃肠道内阿片 μ 受体结合,兴奋性和抑制性神经递质的分泌都受到阻滞,打乱了胃肠道正常的节律性收缩和黏膜分泌,从而引起胃肠道功能紊乱、对水分的重吸收增加,导致黏膜组织水肿。使用外源性阿片肽类药物时会影响胃肠道正常的分泌功能,导致胃肠黏膜屏障功能减弱,肠黏膜通透性增加,触发炎性级联反应,加重组织水肿。(2)与位于肠内神经系统上的阿片受体结合,抑制黏膜下神经丛的运动神经元释放乙酰胆碱,减少胃肠道纵行肌收缩。(3)通过抑制神经递质血管活性肠肽和一氧化氮释放,增加环形肌收缩,导致胃肠道推进运动停止,进而增加了手术后腹胀、腹腔积液、吻合口瘘、腹腔感染等发生的概率。这也是使用阿片类镇痛药物导致便秘的原因之一,而使用阿片 μ 受体拮抗剂(如甲基纳曲酮等)可以选择性拮抗阿片类药物导致的便秘[11]。更有研究表明激动胃肠道的 κ 受体可促进胃肠排空[12]。(4)与先天免疫受体 Toll 样受体 4(Toll-like receptors 4, TLR4)及其信号通路相互作用。吗啡诱导的结肠蠕动抑制可以被 TLR4 拮抗作用缓解,而阿片类药物不仅可以激活真正的阿片类受体,而且还能激活 TLR4,由于其在先天免疫中起关键作用,可促进促炎细胞因子产生,这可能加重了组织的炎症反应,导致组织水肿加重[13]。

吗啡作为 ICU 内镇痛的一线药物,具有良好的镇痛及镇静效果、以及价格上的绝对优势,其应用较多受限于出现的胃肠道反应及成瘾性等。本研究结果表明,腹部开放手术术后使用布托啡诺镇痛相较于吗啡更能有效地降低患者的 IAP,尤其是对于腹腔感染严重、腹部开放手术后致使机体处于高度应激状态患者的镇痛治疗。

【参考文献】

[1] Malbrain ML, De laet I, Cheatham M. Consensus conference definitions and recommendations on intra-abdominal hypertension (IAH) and the abdominal compartment syndrome (ACS) — the long road to the final publications, how did we get there? [J]. Acta Clin Belg, 2007, 62(Suppl 1): 44 - 59. DOI: 10.1179/acb.2007.62.s1.007.

[2] Muturi A, Ndaguatha P, Ojuka D, *et al*. Prevalence and predictors of intra-abdominal hypertension and compartment syndrome in surgical patients in critical care units at Kenyatta National Hospital[J]. BMC Emerg Med, 2017, 17(1): 10. DOI: 10.1186/s12873-017-0120-y.

[3] Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, *et al*. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(7): 1190 - 1206. DOI: 10.1007/s00134-013-2906-z.

[4] Liu SS, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence[J]. Anesth Analg, 2007, 104(3): 689 - 702. DOI: 10.1213/01.ane.0000255040.71600.41.

[5] Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, *et al*. Prevalence of intra-

abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study[J]. Intensive Care Med, 2004, 30(5): 822-829. DOI: 10.1007/s00134-004-2169-9.

[6] Bressan AK, Ball CG. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis, hepato-pancreato-biliary operations and liver transplantation[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2017, 49(2): 159-166. DOI: 10.5603/AIT.a2017.0024.

[7] Sternini C, Patierno S, Selmer IS, *et al*. The opioid system in the gastrointestinal tract[J]. Neurogastroenterol Motil, 2004, 16(Suppl 2): 3-16. DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00553.x.

[8] Thompson M, Magnuson B. Management of postoperative ileus[J]. Orthopedics, 2012, 35(3): 213-217. DOI: 10.3928/01477447-20120222-08.

[9] Commiskey S, Fan LW, Ho IK, *et al*. Butorphanol: effects of a prototypical agonist-antagonist analgesic on kappa-opioid receptors[J]. J Pharmacol Sci, 2005, 98(2): 109-116.

[10] Sung YF, Weinstein MS. Balanced anesthesia: a comparison of butorphanol and morphine[J]. South Med J, 1984, 77(2): 180-182.

[11] 李青青, 江华. 老年人慢性便秘的药物治疗进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(3): 182-185. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.00044.
Li QQ, Jiang H. Progress in the treatment of chronic constipation in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(3): 182-185. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.00044.

[12] Kurz A. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies[J]. Drugs, 2003, 63: 649-671.

[13] Farzi A, Halicka J, Mayerhofer R, *et al*. Toll-like receptor 4 contributes to the inhibitory effect of morphine on colonic motility *in vitro* and *in vivo*[J]. Sci Rep, 2015, 26(5): 9499. DOI: 10.1038/srep09499.

（编辑：吕青远）

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》“临床病理讨论”栏目征稿

临床病理讨论(Clinicopathological Conference, CPC)是临床实践中的一个重要环节,是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式,尤其对于一些疑难和罕见病例更为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果,一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案,使患者受益,另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路,提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论,往往是教科书上找不到的活教材,也是其他文体难以取代的好形式。

“临床病理讨论”一直以来都是本刊的一个特色栏目,深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结,旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中,我们根据广大读者和作者的建议,对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1)作者在文题下署名(而非仅在文末注明由何人整理),**作者拥有本文的著作权**。(2)文章正文为中文,正文前有言简意赅的中英文摘要。**论文性质等同于本刊“论著”**。(3)所选病例可以是疑难、罕见病例,也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例,亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的“临床病理讨论”文章。

地址：100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话：010-66936756

网址：www.mode301.cn

E-mail：zhlndqg@mode301.cn