

· 经验交流 ·

苯磺酸瑞马唑仑复合艾司氯胺酮对剖宫产术中镇痛及产后抑郁的影响

冯定祥 付梅苏 羊璘 包丽霞 王莹

剖宫产术作为阴道分娩的重要补充,在保障分娩及母婴生命安全中有着重要的作用。剖宫产给产妇带来的恐惧、担忧心理与术后疼痛易引发产后抑郁^[1],威胁母婴健康,因此改善剖宫产后负面情绪,备受临床关注。苯磺酸瑞马唑仑是新型镇静药,具有抗焦虑、镇静和催眠作用,且起效快,对呼吸循环抑制影响甚微^[2]。艾司氯胺酮作为氯胺酮中效价更强的右旋结构,其作用强度为氯胺酮的两倍,与N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体结合发挥镇痛、镇静及抗抑郁作用^[3-5]。本研究探究苯磺酸瑞马唑仑复合艾司氯胺酮用于剖宫产术中的辅助镇痛效果及对产后抑郁的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2023年6月至2023年8月在磐安县人民医院收住的拟腰硬联合麻醉下行剖宫产术的产妇80例,纳入标准为:①单胎、足月妊娠;②美国麻醉师协会(American society of anesthesiologists, ASA)分级为Ⅰ~Ⅱ级,无椎管内麻醉及手术禁忌证;③既往无焦虑、抑郁病史。入选产妇均知情同意本研究。排除标准为:①存在艾司氯胺酮用药禁忌;②凝血、免疫功能障碍;③存在心、肺等功能不全;④合并妊娠期高血压疾病。本研究获医院伦理审查并批准。采用随机数字表法分为实验组和对照组,每组各40例。两组产妇基本资料见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表1 两组产妇基本情况

组别	n	年龄/岁	体重指数/kg/m ²	孕周/周	手术时长/min	ASA 分级(Ⅰ级/Ⅱ级)
实验组	40	28.60±4.93	26.72±3.50	39.20±1.16	59.70±9.50	28/12
对照组	40	29.15±5.18	27.14±3.79	38.94±1.51	61.30±10.12	30/10

1.2 方法 入室后连接心电监护,记录基础心率、平均动脉压、脉搏氧饱和度,开放上肢静脉通路,快速滴注300~500 mL复方乳酸林格钠液。两组均行腰硬联合麻醉,左侧卧位确定腰2~3或腰3~4间隙为穿刺点,蛛网膜下腔注入0.66%罗哌卡因(由瑞典AstraZeneca AB有限公司生产)2~2.5 mL,硬膜外腔头端置管备用,麻醉平面控制在胸6以下。期间如果镇痛效果不满意,通过硬膜外导管注入2%利多卡因5 mL。胎儿娩出后,实验组:静注0.1 mg/kg苯磺酸瑞马唑仑(由江苏恒瑞医药有限公司生产),随后以0.25 mg/kg艾司氯胺酮(由江苏恒瑞医药有限公司生产)混合0.9%氯化钠注射液至20 mL,静脉泵入(30 min内泵完)。对照组:

静脉输注等剂量0.9%氯化钠注射液。若产妇发生仰卧低血压综合征(收缩压 <90 mmHg或平均动脉压 <60 mmHg),静注麻黄碱6 mg;若心率低于45次/分,静注阿托品0.3~0.4 mg。两组患者术毕均给予自控静脉镇痛,镇痛泵配方相同:氟比洛芬酯1.5 mg/kg+舒芬太尼1.5 μ g/kg+阿扎司琼20 mg+0.9%氯化钠注射液配制成100 mL,以2 mL/h的速率持续泵注。

1.3 观察指标

1.3.1 麻醉效果评价 Ⅰ级:产妇肌松良好,无牵拉反应、无疼痛和明显不适;Ⅱ级:有轻微牵拉反应伴轻微疼痛感,肌松尚可;Ⅲ级:疼痛感、牵拉反应明显,肌松效果差。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.009.021

作者单位:322300 浙江磐安,磐安县人民医院麻醉科

总优良率=(Ⅰ级+Ⅱ级)/总体例数×100%。

1.3.2 抑郁状况评价 采用中文版爱丁堡产后抑郁量表^[6](Edinburgh postnatal depression scale, EPDS)分别于术前1 d、产后3 d及7 d对产妇抑郁状况进行测评,量表共10个条目,采用4级(0~3分)评分制,总分30分,大于9分为存在抑郁情绪。

1.3.3 不良反应发生情况 记录术中及术后不良反应发生情况,包括呼吸抑制、心动过速、恶心呕吐、眩晕、幻觉等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验,设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组麻醉效果比较见表2

由表2可见,实验组术中麻醉效果总优良率高于对照组($\chi^2=5.07, P < 0.05$)。

表2 两组产妇术中麻醉效果比较/例(%)

组别	<i>n</i>	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	总优良率
实验组	40	34(85.00)	5(12.50)	1(2.50)	39(97.50)*
对照组	40	25(62.50)	8(20.00)	7(17.50)	33(82.50)

注:*:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 两组产妇不同时点EPDS评分比较见表3

表3 两组产妇不同时点EPDS评分/分

组别	术前1 d	产后3 d	产后7 d
实验组	6.92±1.25	7.36±1.40*	7.55±1.46*
对照组	7.05±1.19	9.10±2.08	9.60±2.32

注:*:与对照组同时点比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,两组术前1 d的EPDS评分比较,差异无统计学意义($t=0.48, P > 0.05$)。实验组产后3 d和7 d的EPDS评分明显低于对照组(t 分别=4.65、4.89, P 均 < 0.05)。

2.3 两组产妇不良反应发生情况见表4

表4 两组产妇不良反应发生情况/例(%)

组别	<i>n</i>	恶心呕吐	呼吸抑制	心动过速	眩晕	幻觉	总发生率
实验组	40	2(5.00)	0	3(7.50)	2(5.00)	2(5.00)	9(22.50)
对照组	40	4(10.00)	0	2(5.00)	1(2.50)	0	7(17.50)

由表4可见,两组产妇不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.31, P > 0.05$)。

3 讨论

产后抑郁与术后急性疼痛、慢性疼痛相关^[7]。围术期静脉注射氯胺酮,对产后抑郁有一定预防作用^[8]。有研究指出,氯胺酮的副作用跟剂量相关,高剂量的氯胺酮,其代谢物被分泌到母乳中,可能对新生儿产生神经毒性作用^[9]。有研究表明,小剂量艾司氯胺酮能发挥与氯胺酮等效的镇静镇痛作用^[10-11],且能保持稳定的血流动力学。苯磺酸瑞马唑仑为新型麻醉药物,起效快、苏醒质量好,可激动GABA_A受体,引起神经细胞膜超级化,抑制神经元活动,产生镇静作用;同时该药可经全脂酶代谢,对呼吸循环影响较小^[12]。本研究选择二者联合应用,且在胎儿娩出后用药,避免药物通过胎盘屏障进入胎儿体内。

本研究显示,实验组麻醉效果总优良率高于对照组($P < 0.05$),提示苯磺酸瑞马唑仑复合艾司氯胺酮用于剖宫产辅助镇痛效果确切,能有效减轻剖宫产术中的牵拉反应及疼痛感($P < 0.05$),与Xu等^[13]报道结果相符。苯磺酸瑞马唑仑属于苯二氮卓类,可通过与GABA受体结合促进细胞通道开放,进而

增加氯离子内流,抑制神经元兴奋,促进机体镇静。该药起效时间短,半衰期短,对循环系统影响甚微^[14]。艾司氯胺酮对NMDA、阿片 μ 受体高亲和力较高,可抑制NMDA受体同时促进内源性阿片肽释放,抑制脑内源性疼痛区域的连接,抑制内脏牵拉痛而发挥镇痛作用,且起效快、持续时间短、可控性高,不会抑制呼吸循环^[15],两者联合可协同增效,增强术中镇痛、镇静效果,较好满足围术期疼痛管理需求。

国外有研究报道,剖宫产患者艾司氯胺酮术中静脉输注或术后自控静脉泵注均对产后抑郁的具有改善作用^[16]。本研究显示,实验组产后3 d及7 d的抑郁EPDS评分明显低于对照组,提示苯磺酸瑞马唑仑复合艾司氯胺酮可降低产妇产后抑郁水平。苯磺酸瑞马唑仑术中镇静催眠减轻术后抑郁症状,同时,艾司氯胺酮可阻断抑制性中间神经元上的NMDAR,导致锥体细胞的去抑制,从而导致谷氨酸能神经元激活,发挥抗抑郁作用^[17]。另有研究表明,艾司氯胺酮可抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴激活,抑制应激反应,降低术后炎症因子,保护神经元及改善神经突触的可塑性,减少产后抑郁的发生^[18]。报道指出,围术期单独静脉泵注艾司氯胺酮,产妇易

出现烦躁、幻觉等不良反应^[16],本研究选择苯磺酸瑞马唑仑和0.25 mg/kg的艾司氯胺酮联合应用。结果显示,两组产妇呼吸抑制、心动过速、恶心呕吐、眩晕、幻觉等发生率无明显差异($P>0.05$),提示瑞马唑仑与艾司氯胺酮合用,并不增加产妇不良反应的发生,实验组虽有2例产妇出现头晕、幻觉,但程度较轻,均在手术结束前自行缓解。

综上所述,磺酸瑞马唑仑复合艾司氯胺酮用于剖宫产术可提高麻醉效果,降低产后抑郁评分,且安全性较高。本研究不足之处,纳入样本量少,样本来源局限,未来将开展前瞻性、大样本、多中心的随机对照研究,对研究结论做进一步论证。

参考文献

- 1 党荣华,李影,同丹,等.初产妇分娩镇痛满意度状况及对产后抑郁影响[J].中国计划生育学杂志,2023,31(11):2635-2640,2645.
- 2 Liu M, Sun Y, Zhou L, et al. The median effective dose and bispectral index of remimazolam tosylate for anesthesia induction in elderly patients: An up-and-down sequential allocation trial[J]. Clin Interv Aging, 2022, 17(5): 837-843.
- 3 Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2019, 73(10): 613-627.
- 4 Kim J, Farchione T, Potter A, et al. Esketamine for treatment-resistant depression — first FDA-approved antidepressant in a new class[J]. N Engl J Med, 2019, 381(1): 1-4.
- 5 Hansen KB, Wollmuth LP, Bowie D, et al. Structure, function, and pharmacology of glutamate receptor ion channels[J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(4): 298-487.
- 6 沈蓓蓓,林启萍,毛丽萍,等.联合运用爱丁堡产后抑郁量表和产后抑郁筛查量表筛查研究高危妊娠孕妇产后抑郁状况[J].中国实用护理杂志,2018,34(26):2031-2034.
- 7 周易,张秋实,马焱,等.艾司氯胺酮联合舒芬太尼对剖宫产围手术期镇痛、应激指标及抑郁评分的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(17):3356-3361.
- 8 李普乐.艾司氯胺酮用于剖宫产术后镇痛对产妇产褥期抑郁的影响[D].郑州:郑州大学.
- 9 胡泽凡,胡忠诚,李琳,等.小剂量艾司氯胺酮对剖宫产产褥期忧郁情绪及产后抑郁的影响[J].中国妇幼保健,2023,38(24):4781-4785.
- 10 Wang X, Lin C, Lan L, et al. Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Anesth, 2021, 68(2): 110071.
- 11 徐沁姣.甲苯磺酸瑞马唑仑用于椎管内麻醉辅助镇静的量效关系观察[D].湖南:南华大学,2022.
- 12 Lohmer LL, Schippers F, Petersen KU, et al. Time to event modeling for remimazolam for the indication of induction and maintenance of general anesthesia[J]. J Clin Pharmacol, 2020, 60(4): 505-514.
- 13 Xu LL, Wang C, Deng CM, et al. Efficacy and safety of esketamine for supplemental analgesia during elective cesarean delivery: A randomized clinical trial[J]. JAMA Network Open, 2023, 6(4): e239321.
- 14 贾涛,刘辉,滕金亮.瑞马唑仑的药理特点、安全性及联合用药研究进展[J].中国药房,2023,34(8):1020-1024.
- 15 王彦,胡志远,苗振华,等.内镜逆行性胰胆管造影术静脉麻醉诱导中苯磺酸瑞马唑仑与艾司氯胺酮最佳配比研究[J].临床药物治疗杂志,2022,20(12):76-81.
- 16 Wang Y, Zhang Q, Dai X, et al. Effect of low-dose esketamine on pain control and postpartum depression after cesarean section: A retrospective cohort study[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(1): 45-57.
- 17 王骏驰,钱斌,朱亚.艾司氯胺酮对剖宫产妇产后抑郁及术后疼痛的影响[J].国际精神病学杂志,2023,50(6):1442-1444.
- 18 李菊,刘明红,石军,等.艾司氯胺酮对乳腺癌病人的术后镇痛、炎症因子及早期情绪的影响[J].蚌埠医学院学报,2022,47(9):1188-1191.

(收稿日期 2024-03-24)

(本文编辑 葛芳君)