

去氧肾上腺素与间羟胺预防剖宫产术腰硬联合麻醉后低血压等效剂量的比较

廖志敏, 唐昱英[△], 倪娟, 吴兰, 祝卿

四川大学华西第二医院 麻醉科(成都 610041)

【摘要】 目的 研究去氧肾上腺素和间羟胺在预防剖宫产术腰硬联合麻醉后低血压的半数有效剂量(ED_{50}),并计算二者等效比。**方法** 103例单胎足月孕拟行择期剖宫产术患者分为去氧肾上腺素组(41例)和间羟胺组(62例)。常规行腰硬联合麻醉,麻醉完成后即刻开始泵注试验用药,去氧肾上腺素和间羟胺初始质量浓度分别为1.0 mg/100 mL和2.0 mg/100 mL,固定输注速率为100 mL/h,试验采用序贯法决定下一病例药物剂量,两种药物剂量梯度为0.05 mg。观察术中血压、不良反应及胎儿脐血血气分析结果。以术中观察期间患者收缩压低于基础值80%或 <90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),定为该试验剂量无效,患者收缩压 $\geq$ 基础值,则视为该试验剂量有效。采用Probit回归分析测量试验药物的 ED_{50} 及其95%可信区间(CI)。**结果** 在试验条件下,维持剖宫产术腰硬联合麻醉后血压于基础值水平所需去氧肾上腺素和间羟胺 ED_{50} 分别为1.221 7 mg(95%CI为1.099 1~1.593 7)和2.824 0 mg(95%CI为2.658 9~3.433 6),两种药物等效比值为1:2.3。术中两种药物副作用及两组胎儿脐血血气分析比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 以100 mL/h持续泵注,维持产妇腰硬联合麻醉后血压于基础水平所需的去氧肾上腺素和间羟胺 ED_{50} 分别为1.221 7 mg/100 mL和2.824 0 mg/100 mL,二者等效比值为1:2.3。

【关键词】 腰硬联合麻醉 去氧肾上腺素 间羟胺 低血压 半数有效剂量

腰麻后低血压是剖宫产术中最常见的并发症,其发生率高达80%,治疗措施包括左倾体位、液体治疗和使用升压药等^[1];目前常用药物有麻黄素、去氧肾上腺素和间羟胺。麻黄素因为可能导致胎儿酸中毒,目前更多推荐使用去氧肾上腺素^[2-3];间羟胺与去氧肾上腺素均为 α 受体激动剂,间羟胺作用更温和,无去氧肾上腺素反射性心率降低及降低心排量等作用^[4],对比研究将二者用于剖宫产术中均能有效治疗腰麻后低血压且维持脐血pH于正常范围,但两种药物使用剂量差异较大,多根据各自临床经验选择而无相应理论依据^[5-6];本研究拟通过对二者预防剖宫产术腰硬联合麻醉后低血压的半数有效剂量(50% effective dose, ED_{50})的比较,计算得出二者的等效剂量比,为后续研究提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2015年6月至2016年1月于四川大学华西第二医院行择期剖宫产手术的孕妇103例。纳入标准:美国麻醉医师协会术前患者体格分级(ASA)I~II级;年龄18~45岁;体质量 <100 kg;身高 >150 cm;单胎;孕周 >36 周行择期剖宫产手术的产妇。排除标准:进入产程;胎膜早破;妊娠糖尿病;妊娠高血压;3次及3次以上剖宫产手术史;前置胎盘;胎儿异常;有椎管内麻醉禁忌症者。按照手术时间顺序纳入103例孕妇,分为去氧肾上腺素组(41例)和间羟胺组(62例)。本研究得到本院医学伦理委员会的批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 麻醉方法

所有孕妇均不用术前药。入室后建立静脉通道,不进行液体预冲。持续监测心电图(ECG)、上肢无创血压(BP)、脉搏氧饱和度(SpO_2)。所有患者均采用腰硬联合麻醉,左侧卧位下,于L3/4间隙阻力消失法行硬膜外穿刺,针内针法放入26G笔尖式腰麻针,注入0.5%等比重布比卡因2.5 mL,取出腰麻针后向头侧留置硬膜外管3~4 cm。固定导管后立即将产妇转为平卧位 10° 左倾位。麻醉后20 min内痛觉阻滞平面未达到T6水平者视为麻醉失败,数据不纳入统计。腰麻完成后即刻开始泵注试验用药。试验药物由不参与试验观察记录的麻醉医师配制,去氧肾上腺素和间羟胺均采用生理盐水配制至100 mL,根据预试验结果,去氧肾上腺素组初始剂量选定为1 mg,质量浓度为0.01 mg/mL,间羟胺初始剂量选定为2 mg,质量浓度为0.02 mg/mL,两组均固定输注速率为100 mL/h,胎儿娩出夹闭脐带后停止输注。另一名麻醉医师观察并记录术中血压、心率和氧饱和度,至胎儿娩出。以术中观察期间患者收缩压低于基础值80%或 <90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),定为该试验剂量无效,患者收缩压 $\geq$ 基础值,则视为该试验剂量有效;采用序贯法决定试验药物剂量,若上一病例为有效,则下一病例药物剂量降低0.05 mg;若为无效,则下一病例试验药物剂量增加0.05 mg。术中低血压定义为血压降低至基础值80%或 <90 mmHg,高血压定义为血压升高至基础值120%或 >140 mmHg;心动过速定义为心率 >120 min⁻¹,心动过缓定义为心率 <60 min⁻¹。若术中出现低血压,则给予试验用药0.1 mg静脉推注,可重复给药至血压恢复至基础值;若出现高血压,则暂停试验药物输注,待血压降至基础值后再次输注;心动过缓则给予阿托品0.5 mg静脉推注。

1.3 观察指标

[△] 通信作者, E-mail: yuyingtang@sohu.com

记录患者年龄、身高、体质量、孕周、术前胎心率、ASA 分级;入室后麻醉前测量 3 次血压、心率和氧饱和度计算平均值作为基础生命体征;记录麻醉完成时间、手术开始时间、子宫切开时间以及断脐带时间;观察记录患者术中不良反应如心悸、恶心、呕吐及寒战发生情况以及处理措施。记录胎儿娩出后 1 min 和 5 min Apgar 评分,并于脐带胎儿端抽取脐静脉血行血气分析。

1.4 统计学方法

正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;等级资料组间比较采用秩和检验;采用 Probit 回归分析试验药物 ED_{50} 及其 95% 可信区间(CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

除 3 例产妇(去氧肾上腺素组 1 例,间羟胺组 2 例)因麻醉后 20 min 疼痛阻滞平面未达到 T6 需要硬膜外补充药物而排除外,其余 100 例产妇全部顺利完成试验。两组产妇年龄、身高、体质量、孕周以及基础血压和心率差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 产妇一般资料		
项目	去氧肾上腺素组 ($n=40$)	间羟胺组 ($n=60$)
年龄/岁	32.1±4.9	31.3±4.8
身高/cm	158.7±4.8	160.3±4.6
体质量/kg	68.9±6.5	68.0±6.8
孕周/周	38.8±1.2	39.0±0.9
基础收缩压/mmHg	119.7±8.6	116.0±8.1
基础心率/min ⁻¹	95.9±11.7	91.5±12.4

2.2 ED₅₀ 值测定结果及等效比值

以孕妇的纳入顺序为横坐标,其相对应的去氧肾上腺素或间羟胺剂量为纵坐标绘制剂量-效应曲线,见图 1 及图 2。通过 Probit 回归分析计算得出:在 100 mL/h 的输注速率下,维持产妇血压于基础值,于 100 mL 生理盐水中需要去氧肾上腺素的 ED_{50} 为 1.221 7 mg(95% CI: 1.099 1 ~ 1.593 7),间羟胺的 ED_{50} 为 2.824 0 mg(95% CI: 2.658 9 ~ 3.433 6);对应输注速率为 0.020 4 mg/min 和 0.047 1 mg/min,计算出两种药物等效比值为 1:2.3。

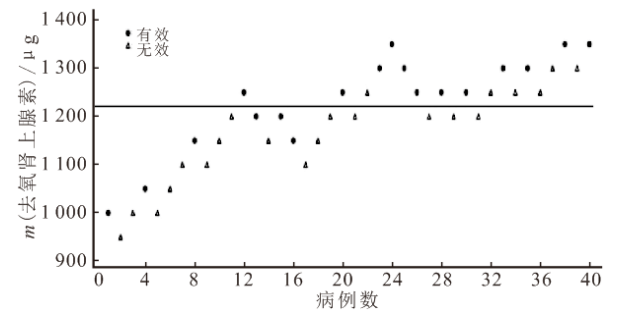


图 1 去氧肾上腺素剂量-效应曲线

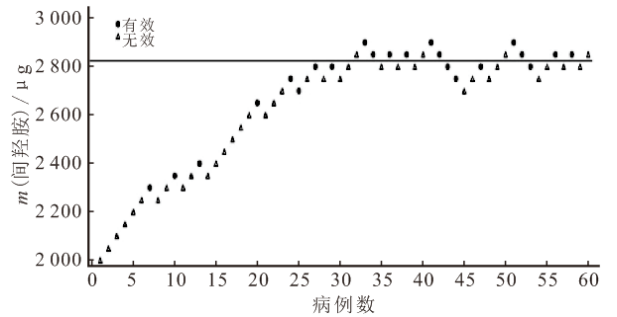


图 2 间羟胺剂量-效应曲线

2.3 两组断脐时间比较及脐血血气分析

结果见表 2。麻醉完成-断脐时间、切皮-断脐时间及子宫切开-断脐时间两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。新生儿脐血 pH 值、 PCO_2 及剩余碱值均处于正常范围,所有新生儿脐血 pH 值均大于 7.2,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 断脐时间及脐血血气分析

项目	去氧肾上腺素组 ($n=40$)	间羟胺组 ($n=60$)	P
麻醉-断脐时间/min	19.9±6.9	20.5±6.0	0.15
切皮-断脐时间/min	5.3±1.8	6.2±3.9	0.28
子宫切开-断脐时间/s	84.7±41.1	92.7±44.2	0.41
脐静脉 pH	7.32±0.03	7.30±0.05	0.22
脐静脉 PCO_2 /mmHg	43.05±6.00	46.96±8.31	0.08
脐静脉碱剩余/(mmol/L)	-3.5±3.1	-3.2±2.8	0.71

2.4 副作用

两组产妇术中心悸、恶心、呕吐及寒战发生率比较差异无统计学意义。成功维持基础血压的两组病例中,仅去氧肾上腺素组有 1 例产妇发生心悸,间羟胺组 1 例发生寒战,其余成功病例均无副作用发生;无效病例中,去氧肾上腺素组有 2 例孕妇发生心悸,5 例孕妇发生寒战;间羟胺组有 1 例孕妇发生心悸,2 例发生恶心,4 例发生寒战;两组孕妇均无呕吐发生。3 例产妇(去氧肾上腺素组 1 例,间羟胺组 2 例)术中发生心动过缓,给予阿托品处理后好转。去氧肾上腺素组和间羟胺组新生儿娩出后 1 min 的 Apgar 评分均大于 8 分,5 min 的 Apgar 评分均为 10 分,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

大量对比研究表明^[1,5-7],与去氧肾上腺素和间羟胺比较,麻黄素在正常产妇剖宫产术中应用会导致胎儿脐血 pH 值降低,故目前预防或治疗剖宫产术腰麻后低血压推荐使用去氧肾上腺素或间羟胺^[2-3]。STEWART 等^[8]研究发现,择期剖宫产术中泵注去氧肾上腺素会降低母体心排量近 20%,这种程度的降低理论上可能影响胎盘血流灌注,从而影响胎儿氧供,特别在急诊剖宫产或其他高危妊娠剖宫产术中影响更大。间羟胺也是 α 受体激动剂,研究表明,在正常人群及剖宫产术中使用并不影响心排量,对休克患者则明显

增加心排量^[4,9]。目前国内外尚缺乏去氧肾上腺素与间羟胺在急诊或高危妊娠剖宫产术中应用的对比研究。本研究首次通过对比两种药物预防剖宫产术腰麻后低血压的 ED₅₀ 得出二者等效剂量比值,以避免后期对比研究出现剂量倚倚。

本研究结果显示,在本试验条件下(溶于 100 mL 生理盐水,输注速率为 100 mL/h),去氧肾上腺素和间羟胺预防剖宫产术腰麻后低血压 ED₅₀ 分别为 1.221 7 mg/100 mL 和 2.824 0 mg/100 mL,其对应输注速率为 1.221 7 mg/h 和 2.824 0 mg/h,对应的等效比值为 1 : 2.3。SARAVANAN 等^[1] 采用类似方法得出去氧肾上腺素预防剖宫产术中低血压最低有效剂量为 0.532 9 mg/500 mL,对应输注速率为 1.07 mg/h,这与本研究结果有所差异,其原因在于 SARAVANAN 等^[1] 术中目标血压为维持基础血压的 75%,而本研究目标血压为维持在 100% 基础血压。结合 SARAVANAN 等^[1] 计算得出去氧肾上腺素和麻黄素之间的等效比值,得出去氧肾上腺素 : 间羟胺 : 麻黄素等效比值为 1 : 2.3 : 80。

本研究显示两组新生儿脐血血气分析结果均正常,无一例新生儿 pH 值低于 7.2。表明在本研究条件下,两种药物均能安全应用于正常产妇的剖宫产术。NGANKEE 等^[10] 采用去氧肾上腺素泵注维持产妇血压于基础值的 80%、90% 和 100%,结果发现将血压维持在基础值时,新生儿脐血 pH 值更高,产妇副反应发生率更低;BHARDWAJ 等^[11] 也将产妇血压维持在基础值,结果发现麻黄素、去氧肾上腺素和间羟胺 3 种药物均能维持新生儿脐血 pH 值于正常范围。

术中恶心呕吐是产科麻醉重要且常见的并发症,其发生机理主要由于椎管内麻醉后低血压导致大脑及脑干低灌注,从而兴奋呕吐中枢;低血压使心脏前负荷降低,导致迷走神经兴奋性增加,增加胃肠蠕动诱发呕吐;其次是低血压导致内脏缺血,从而分泌致吐物质(如 5-羟色胺)诱发呕吐^[1,12]。升压药物如去氧肾上腺素和间羟胺使静脉血管收缩,增加心脏前负荷,从而减少迷走神经反射而引起抑制恶心呕吐的发生。NGAN KEE 等^[10] 将血压分别控制在基础值的 80%、90% 和 100%,术中恶心呕吐发生率分别为 40%、16% 和 4%。本研究目标是将术中血压维持在基础值水平,在所有有效维持基础血压病例中,无恶心呕吐事件发生;同时,我们观察到,术中产妇发生不良反应时均伴随着低血压的发生,在静脉注射升压药物且血压回升后,不良反应即消失,再次证明腰麻后低血压是造成恶心呕吐的首要原因。

椎管内麻醉术中术后寒战是导致患者不适和术后并发症增加的重要不良反应,其发生率高达 5.3%~66%,但寒战的具体发病机制尚不清楚,目前治疗和预防措施主要包括保温及药物治疗^[13-14]。SUN 等^[15] 研究发现,将产妇硬膜外麻醉后下肢捆绑弹力绷带,能减少术中低血压的发生率,但并不能降低术中寒战的发生率。本研究中发现,除 1 例寒战发生于间羟胺组成成功维持血压的病例,其余均发生在不能有效维持血压的病例;同时作者也观察到,在给予升压药物

且血压恢复至基础值后,寒战并未停止,仍需要静脉注射 50~100 mg 曲马多后寒战才能缓解。故对于腰麻后剖宫产术中血压与寒战发生率之间的关系尚不清楚,需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] SARAVANAN S, KOCAREV M, WILSONR C, *et al.* Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. *Br J Anaesth*, 2006, 96(1): 95-99.
- [2] VEESER M, HOFMANN T, ROTH R, *et al.* Vasopressors for the management of hypotension after spinal anesthesia for elective caesarean section. Systematic review and cumulative meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(7): 810-816
- [3] NGANKEE WD, LEE A. Multivariate analysis of factors associated with umbilical arterial pH and standard base excess after Caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia*, 2003, 58(2): 125-130.
- [4] NAG DS, SAMADDAR DP, CHATTERJEE A, *et al.* Vasopressors in obstetric anesthesia: a current perspective. *World J Clin Cases*, 2015, 3(1): 58-64.
- [5] NGAN KEE WD, LAU TK, KHAW KS, *et al.* Comparison of metaraminol and ephedrine infusions for maintaining arterial pressure during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology*, 2001, 95(2): 307-313.
- [6] ARAGAO FF, ARAGAO PW, MARTINS CA, *et al.* Comparison of metaraminol, phenylephrine and ephedrine in prophylaxis and treatment of hypotension in Cesarean section under spinal anesthesia. *Rev Bras Anestesiol*, 2014, 64(5): 299-306.
- [7] NGAN KEE WD, KHAW KS, TAN PE, *et al.* Placental transfer and fetal metabolic effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for Cesarean delivery. *Anesthesiology*, 2009, 111(3): 506-512.
- [8] STEWART A, FERNANDO R, MCDONALD S, *et al.* The dose-dependent effects of phenylephrine for elective Cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg*, 2010, 111(5): 1230-1237.
- [9] AULER JO JR, TORRES ML, CARDOSO MM, *et al.* Clinical evaluation of the flotracc/vigileo system for continuous cardiac output monitoring in patients undergoing regional anesthesia for elective Cesarean section: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010, 65(8): 793-798.
- [10] NGANKEE WD, KHAW KS, NG FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for Caesarean section. *Br J Anaesth*, 2004, 92(4): 469-474.
- [11] BHARDWAJ N, JAIN K, ARORA S, *et al.* A comparison of three vasopressors for tight control of maternal blood pressure during Cesarean section under spinal anesthesia: effect on maternal and fetal outcome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2013, 29(1): 26-31.
- [12] TSEN LC. Anesthesia for cesarean delivery//DAVID H. Chestnut. *Chestnut's obstetric anesthesia principles and practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2009: 555-556.
- [13] CROWLEY LJ, BUGGY DJ. Shivering and neuraxial anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*, 2008, 33(3): 241-252.
- [14] SESSLER DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet*, 2016, 387(10038): 2655-2664.
- [15] SUN HL, LING QD, SUN WZ, *et al.* Lower limb wrapping prevents hypotension, but not hypothermia or shivering, after the introduction of epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*, 2004, 99(1): 241-244.

(2017-03-21 收稿, 2017-06-27 修回)

编辑 沈 进