

氢吗啡酮在区域阻滞麻醉中的临床应用进展

冯灵媛*, 周巧慧

延安大学附属医院麻醉与围术期医学科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年11月9日; 录用日期: 2024年12月2日; 发布日期: 2024年12月10日

摘要

氢吗啡酮具有镇痛效果好、起效快、副作用相对较小等优势。在区域阻滞麻醉的临床应用中, 氢吗啡酮与局麻药复合使用在外周神经阻滞、椎管内麻醉和分娩镇痛中均展现出良好效果, 可显著增强麻醉效果, 延长镇痛时间, 但氢吗啡酮的应用也存在一定的安全性与局限性。近期氢吗啡酮与局麻药混合使用在区域麻醉的临床研究日益增多, 所以本文拟综述氢吗啡酮与局麻药混合使用在临床的进展。

关键词

氢吗啡酮, 区域阻滞麻醉, 临床应用, 药理特性

Progress in Clinical Application of Hydromorphone in Regional Block Anesthesia

Lingai Feng*, Qiaohui Zhou

Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 9th, 2024; accepted: Dec. 2nd, 2024; published: Dec. 10th, 2024

Abstract

Hydromorphone has the advantages of good analgesic effect, rapid onset of action, and relatively few side effects. In the clinical application of regional block anesthesia, hydromorphone combined

*通讯作者。

with local anesthetics has shown good effects in peripheral nerve block, intraspinal anesthesia and labor analgesia, which can significantly enhance the anesthetic effect and prolong the analgesic time. However, there are some safety and limitations in the application of hydromorphone. Recently, there are more and more clinical studies on the combination of hydromorphone and local anesthetics in regional anesthesia. Therefore, this article reviews the clinical progress of the combination of hydromorphone and local anesthetics.

Keywords

Hydromorphone, Regional Block Anesthesia, Clinical Application, Pharmacological Characteristics

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

氢吗啡酮是吗啡的半合成衍生物, 是一种高选择性 μ -阿片受体激动剂, 具有起效快、镇痛效果好、代谢产物无活性、不良反应少等优点。1921 年氢吗啡酮首次在德国合成, 1926 年引入临床应用, 迄今已有 90 余年历史, 目前被广泛应用于临床上各种中、重度急性慢性疼痛的治疗中。它有多种给药途径, 包括口服、肌注、静脉注射、皮下注射, 也可以硬膜外腔注射和鞘内注射。近年来, 越来越多的研究关注到氢吗啡酮在区域阻滞麻醉中的作用, 现就氢吗啡酮应用于区域阻滞麻醉的相关作用及其研究进展加以综述, 报道如下。

2. 氢吗啡酮的临床药理学

氢吗啡酮化学结构上与吗啡类似, 不同的是其具有 6 位酮基基团和 7, 8 位上的氢化双键, 这些微小的差别使得其镇痛作用是吗啡的 5~10 倍且更易透过血脑屏障来发挥作用。氢吗啡酮经过肝肾代谢, 被肝脏的葡萄糖苷化为氢吗啡酮-3-葡萄糖苷酸(3-glucuronide, H3G)和双氢异吗啡-3-葡萄糖苷酸, 这样也避免了与经过 CYP 代谢的药物发生相互作用, 其原型及代谢产物经尿液排出。

氢吗啡酮给药途径多样, 口服、胃肠外(静脉注射、皮下注射、肌注)以及椎管内给药均可。在人类中, 肌内和静脉注射氢吗啡酮的剂量范围为 0.003 至 0.053 mg/kg, 剂量 - 镇痛作用呈对数线性关系[1]。在一项 II 期临床试验中测试了鞘内注射氢吗啡酮的 ED₅₀, 平均值为 10.9 μ g (95%置信区间 5.6~16.2 μ g), 成功给药后缓解疼痛的中位时间为 24 分钟(14~29 分钟) [2]。Sviggum 等[3]研究证实, 氢吗啡酮鞘内注射剂量 ED₉₀ 为 75 μ g, 且证实该剂量不会对患者产生显著的阿片类不良反应。

氢吗啡酮局部给药的作用机制不同于全身给药, 全身给药主要作用于中枢阿片受体, 局部给药可能主要通过与外周阿片受体结合[4], 少部分与脊髓背角阿片受体结合或经血液循环作用于中枢阿片受体。现有研究表明, 将氢吗啡酮加入局麻药应用于区域阻滞麻醉中, 不仅可以达到镇痛的协同作用, 还可以降低这两类药物的副作用, 减轻运动阻滞的发生。

3. 氢吗啡酮在区域阻滞麻醉中的临床应用

区域阻滞麻醉包括外周神经阻滞、神经丛麻醉、脊神经阻滞以及筋膜平面阻滞, 能提供有效的感觉及运动神经阻滞同时又不明显干扰自主神经功能, 具有病人安全性高、满意度高且术后恢复速度快等优势

点。然而,局麻药物有限的作用时间常常无法满足患者术中或术后长时间的镇痛需求。为解决这一问题,临床上提出很多办法,其中氢吗啡酮加入局麻药行区域阻滞麻醉的临床研究备受麻醉医师关注。

3.1. 外周神经阻滞

3.1.1. 臂丛神经阻滞

除上臂内侧由 T2 神经根组成的肋间臂神经支配以外,肩部、腋窝和上肢均由臂丛神经所支配。臂丛神经阻滞麻醉术是一类随着医疗技术发展而出现的局部麻醉方式,适用于各类上肢外科手术,且可根据患者手术部位的不同选取不同麻醉穿刺方式,灵活性较强,并通过各类麻醉药物的应用对人体局部臂丛神经传导作用实现有效阻滞,为手术的顺利实施提供有效麻醉、镇痛基础。黄赛赛[5]、谭荣青[6]等将 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 氢吗啡酮加入 0.375% 罗哌卡因用于臂丛神经阻滞发现,麻醉起效时间缩短、镇痛维持时间延长,术后 PCIA 阿片类药物使用量也减少,患者满意率高。税云华[7]等人的研究在 0.33% 罗哌卡因行臂丛神经阻滞的基础上,分别复合 5 μg 舒芬太尼以及等效镇痛剂量的 1 mg 氢吗啡酮,提示舒芬太尼和氢吗啡酮均可延长罗哌卡因对臂丛神经的阻滞持续时间,且氢吗啡酮的作用更明显。王奇彦[8]等人的研究对比了 0.2 mg 氢吗啡酮加入局部麻醉药与静脉注射 0.2 mg 氢吗啡酮进行臂丛神经阻滞的效果,结果提示两种方式均可缩短感觉或运动阻滞起效时间,延长感觉或运动阻滞持续时间,减少镇痛药物应用,且局部注射效果优于静脉注射。

3.1.2. 坐骨神经阻滞

超声引导下腓窝坐骨神经阻滞(popliteal sciaticnerve block, PSNB)由于能为足踝部骨折的手术患者提供有效的镇痛,常被用于术中麻醉和(或)术后镇痛。刘航[9]的研究比较了 0.33% 盐酸罗哌卡因 15 ml 复合 0.3 mg、0.6 mg 以及 1.0 mg 盐酸氢吗啡酮对坐骨神经阻滞镇痛效果的影响,结果提示 1 mg 氢吗啡酮能够显著延长感觉阻滞持续时间,减少患者术中和术后镇痛药物需求量,降低患者术后 48 小时内疼痛程度,且术后不良反应发生率低,患者满意度评分较高,是作为坐骨神经阻滞佐剂的较适宜给药剂量。

3.2. 神经丛麻醉

腰丛神经和骶丛神经共同支配下肢的感觉和运动功能,因此腰丛联合骶丛神经阻滞即可完成整个下肢的手术。杨伟洵[10]等人比较了 0.3 mg 氢吗啡酮复合 0.25% 罗哌卡因和静脉注射 0.3 mg 氢吗啡酮对腰骶丛神经阻滞的影响,研究发现无论氢吗啡酮静脉注射或混入局麻药中均对局麻药阻滞效果有增强作用,且减少术后镇痛药物使用,但氢吗啡酮混入局麻药效果优于静脉注射。

3.3. 椎管内麻醉

鞘内或者硬膜外单次注射阿片类药物可作为有效的单一性或辅助性镇痛药[11]。王亚男[12]的研究提示 0.4% 盐酸罗哌卡因 10 mg 行蛛网膜下腔阻滞复合盐酸氢吗啡酮 0.4 mg 硬膜外腔给药用于老年患者的全髋关节置换术,术后康复速度及安全性优于 0.5% 盐酸罗哌卡因复合氢吗啡酮,麻醉效果优于 0.33% 盐酸罗哌卡因复合氢吗啡酮。刘宇宸将[13] 100 μg 氢吗啡酮复合 0.75% 布比卡因 1.5 mL 蛛网膜下腔阻滞用于全髋关节置换术,结果显示相比于单用 1.5 mL 的 0.75% 布比卡因,术后镇痛效果更好,麻醉后血流动力学更稳定。Marroquin B 等在剖宫产术后镇痛中使用氢吗啡酮 60 μg 取得良好的镇痛[14]。在 Mhyre JM [15]等的研究中观察到蛛网膜下腔使用 100 μg 氢吗啡酮能明显减少布比卡因用量。目前,已有研究显示氢吗啡酮也可应用于临床分娩镇痛,以减少局部麻醉药物的使用剂量[16] [17]。梁先敏[18]、吴冠男[19]等人的研究结果显示,10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的氢吗啡酮联合 0.1% 盐酸罗哌卡因硬膜外注射用于无痛分娩具有良好的镇痛效果,且不良反应的发生率无明显变化。

3.4. 筋膜平面阻滞

3.4.1. 腰方肌平面

腰方肌阻滞(quadratus lumborum block, QLB)在妇科与腹部手术中的应用非常普遍, 可实现良好的镇痛效果。刘瑾[20]等人的研究发现 0.375%罗哌卡因 + 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 氢吗啡酮行 QLB, 可获得较为理想的术后镇痛效果。

3.4.2. 腹横肌平面

腹横肌平面阻滞(TAP)是在超声引导下在腹内斜肌与腹横肌之间注入局麻药物, 阻断支配腹部切口的神经, 缓解患者切口疼痛[21]。陈金星[22]等人在妇科手术中使用 0.2%罗哌卡因复合 0.1 mg 氢吗啡酮行 TAP 阻滞可更好地减轻术后应激反应, 缓解患者疼痛。林建川[23]等人的研究发现在妇科腹腔镜手术中双侧各使用 0.375%罗哌卡因复合 0.1 mg 氢吗啡酮超声引导 TAP 也得出了同样的结论。杜新华[24]等人的研究比较了 0.25 mg、0.5 mg 和 1 mg 氢吗啡酮复合 0.375%罗哌卡因 TAP 阻滞的效果, 证实氢吗啡酮复合局部麻醉药可以维持 24 小时有效镇痛, 且提示 0.5 mg 组镇痛效果好, 不良反应更少。

4. 氢吗啡酮区域阻滞麻醉应用的安全性与局限性

4.1. 安全性

阿片类药物鞘内注射的常见不良反应包括恶心呕吐、便秘、瘙痒、尿潴留以及呼吸抑制, 阿片类药物的主要镇痛作用是在大脑和脊髓中的 μ 受体介导的, 而不良反应则是由于这些区域外 μ 受体激活引起[25]。在临床应用中, 氢吗啡酮区域阻滞不良反应的发生率相对较低。例如, 在一项关于氢吗啡酮联合罗哌卡因臂丛神经阻滞麻醉的研究中, 纳入的 122 例患者, 未出现明显的呼吸抑制症状, 恶心、呕吐、瘙痒等不良反应也在可接受范围内。有研究显示, 氢吗啡酮在产妇腰麻及无痛分娩的应用中, 其含量在母乳中较少, 母乳喂养期安全性高[26]。

4.2. 局限性

目前临床研究中, 氢吗啡酮混入局麻药在外周神经阻滞和椎管内麻醉中均表现出良好的作用, 但这些研究并未与静脉使用氢吗啡酮相对比。

此外, 目前临床也缺乏对氢吗啡酮不同给药方式作用机制的了解。虽然已知氢吗啡酮局部给药可能主要通过与外周阿片受体结合发挥作用, 而全身给药主要作用于中枢阿片受体, 但具体的差异以及在不同疾病状态下的表现尚不明确。

再者, 氢吗啡酮与局麻药的配比也需要进一步探讨。一方面, 不同的配比可能会影响麻醉效果和镇痛持续时间。另一方面, 配比不确定也使得临床医生在使用时缺乏统一的标准。这可能导致治疗效果不一致, 也给药品生产和管理带来困难。

5. 结论与展望

氢吗啡酮作为一种强效阿片类药物, 在区域阻滞麻醉中展现出了显著的应用效果。在区域阻滞麻醉中, 氢吗啡酮与局麻药混合使用, 无论是在外周神经阻滞、椎管内麻醉还是分娩镇痛中, 都能够加快局麻药起效时间, 延长局麻药作用时间, 增强麻醉效果, 为患者提供确切的镇痛作用。

然而, 尽管其应用前景广阔, 但仍存在许多悬而未决的问题。未来需要进行大样本多中心的临床试验, 对比氢吗啡酮局部给药与静脉给药的效果, 并深入研究不同配比下的临床应用效果和安全性。只有经过充分的科学研究和实践验证, 我们才能更好地利用这一药物, 为患者提供更安全、更有效的麻醉和镇痛方案。

参考文献

- [1] Hill, H.F., Coda, B.A., Tanaka, A. and Schaffer, R. (1991) Multiple-Dose Evaluation of Intravenous Hydromorphone Pharmacokinetics in Normal Human Subjects. *Anesthesia & Analgesia*, **72**, 330-336. <https://doi.org/10.1213/00000539-199103000-00009>
- [2] O'Reilly-Shah, V. and Lynde, G.C. (2018) Determination of ED50 and Time to Effectiveness for Intrathecal Hydromorphone in Laboring Patients Using Dixon's Up-and-Down Sequential Allocation Method. *BMC Anesthesiology*, **18**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0603-8>
- [3] Sviggum, H.P., Arendt, K.W., Jacob, A.K., Niesen, A.D., Johnson, R.L., Schroeder, D.R., et al. (2016) Intrathecal Hydromorphone and Morphine for Postcesarean Delivery Analgesia: Determination of the ED90 Using a Sequential Allocation Biased-Coin Method. *Anesthesia & Analgesia*, **123**, 690-697. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000001229>
- [4] 詹玲, 陈涛, 王晶, 等. 外周阿片受体研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(5): 289-292.
- [5] 黄赛赛, 姚菊, 曹苏. 氢吗啡酮对罗哌卡因臂丛神经阻滞临床效果的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(18): 108-110.
- [6] 谭荣青, 许向华. 氢吗啡酮对罗哌卡因臂丛神经阻滞的临床效果及不良反应影响观察[J]. 按摩与康复医学, 2020, 11(11): 65-66.
- [7] 税云华, 胡震宇, 向继林, 等. 超声引导下氢吗啡酮复合罗哌卡因对喙突旁臂丛神经阻滞的效果及安全性研究[J]. 成都医学院学报, 2024, 19(1): 70-74.
- [8] 王奇彦, 罗少波, 邹俊林, 等. 氢吗啡酮不同给药途径对超声引导锁骨上臂丛神经阻滞效果的影响[J]. 医疗装备, 2021, 34(11): 127-129.
- [9] 刘航. 不同剂量氢吗啡酮作为佐剂对腓窝坐骨神经阻滞镇痛效果的影响[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.
- [10] 杨伟洵, 罗少波, 王奇彦. 氢吗啡酮不同给药方法对腰骶丛神经阻滞效果的影响[J]. 智慧健康, 2022, 8(16): 120-123, 136.
- [11] 王玉洁, 徐懋. 鞘内注射阿片类药物用于骨科手术后镇痛的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(3): 306-309.
- [12] 王亚男. 不同浓度罗哌卡因复合氢吗啡酮对行全髋关节置换术的老年人的影响[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [13] 刘宇宸. 氢吗啡酮复合布比卡因在腰硬联合阻滞髋关节置换术的麻醉效果评价[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [14] Marroquin, B., Feng, C., Balofsky, A., Edwards, K., Iqbal, A., Kanel, J., et al. (2017) Neuraxial Opioids for Post-Cesarean Delivery Analgesia: Can Hydromorphone Replace Morphine? A Retrospective Study. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, **30**, 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2016.12.008>
- [15] Mhyre, J.M., Hong, R.W., Greenfield, M.L.V.H., Pace, N.L. and Polley, L.S. (2013) The Median Local Analgesic Dose of Intrathecal Bupivacaine with Hydromorphone for Labour: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d'anesthésie*, **60**, 1061-1069. <https://doi.org/10.1007/s12630-013-0023-7>
- [16] 王雅端, 孙加晓, 颜景佳. 氢吗啡酮联合罗哌卡因用于分娩镇痛的效果观察[J]. 中国微创外科杂志, 2019, 19(9): 778-781.
- [17] 杨福明. 氢吗啡酮与舒芬太尼用于高龄全髋关节置换术后静脉自控镇痛的疗效比较[J]. 江西医药, 2016, 51(6): 582-584.
- [18] 梁先敏, 吴宇, 李洪军, 等. 不同剂量氢吗啡酮联合罗哌卡因用于硬膜外分娩镇痛效果及对血氧影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(4): 780-783.
- [19] 吴冠男, 崔蕾. 罗哌卡因 + 氢吗啡酮用于腰硬联合阻滞麻醉分娩镇痛的效果研究[J]. 重庆医学, 2023, 52(14): 2164-2169.
- [20] 刘瑾, 梁敬柱, 陈勇, 等. 罗哌卡因复合氢吗啡酮腰方肌阻滞对妇科腹腔镜手术术后镇痛效果的研究[J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(11): 1354-1356.
- [21] 张鹤晨, 张静, 蔚冬冬, 等. 罗哌卡因复合布托啡诺腹横肌平面阻滞对妇科腹腔镜手术患者术后镇痛及早期康复的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(2): 156-159.
- [22] 陈金星, 赵亚兵. 氢吗啡酮复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞对妇科腹腔镜术后镇痛效果的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(11): 1115-1117.
- [23] 林建川, 林莹莹, 林益钦. 氢吗啡酮复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞用于妇科腹腔镜术后镇痛的效果[J]. 实用中

中西医结合临床, 2024, 24(6): 29-32.

- [24] 杜新华, 李斯羽, 姜丽华. 不同剂量的氢吗啡酮复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞对妇科腹腔镜术后镇痛的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(15): 2818-2821.
- [25] Pizzi, L.T., Toner, R., Foley, K., Thomson, E., Chow, W., Kim, M., *et al.* (2012) Relationship between Potential Opioid-related Adverse Effects and Hospital Length of Stay in Patients Receiving Opioids after Orthopedic Surgery. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **32**, 502-514.
<https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01101.x>
- [26] 罗冠贤. 盐酸氢吗啡酮的临床研究进展[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(10): 1289-1291.