

去甲肾上腺素预防剖宫产蛛网膜下腔阻滞麻醉诱导后低血压的量效关系

巩彦丰*, 章荣庆, 陈健, 李建杰

作者单位: 247000 安徽 池州, 池州市人民医院麻醉科

作者简介: 巩彦丰, 毕业于安徽医科大学, 本科, 副主任医师, 主要研究方向为妇产科麻醉和疼痛诊疗

* 通信作者, E-mail: 2456585666@qq.com

【摘要】目的 探讨去甲肾上腺素持续输注预防剖宫产蛛网膜下腔阻滞麻醉后低血压的量效关系。**方法** 选择池州市人民医院 2018 年 10 月至 2021 年 6 月健康单胎剖宫产产妇 100 例, 将其随机分为 5 组, 每组 20 例, 分别在蛛网膜下腔注射 10 mg 布比卡因和 5 μ g 舒芬太尼, 同时接受生理盐水、0.025、0.05、0.075 和 0.1 μ g/kg \cdot min 的去甲肾上腺素持续输注。有效预防剂量定义为在蛛网膜下腔注射局麻药到胎儿娩出期间无低血压的发生, 否则视为预防剂量无效。低血压定义为收缩压 < 90 mmHg 或者 $< 80\%$ 基础值。ED₅₀ 及 ED₉₅ 的计算采用 probit 分析法。**结果** 各组低血压的发生率分别为 85%、70%、35%、15%、5%, probit 分析后去甲肾上腺素预防剖宫产腰麻后低血压的 ED₅₀ 及 ED₉₅ 分别为 0.039 (95% CI: 0.027-0.050) μ g/kg \cdot min 和 0.098 (95% CI: 0.081-0.128) μ g/kg \cdot min。五组患者胎儿娩出后 Apgar 评分 ($P = 0.685$) 和脐动脉血 pH 值 ($P = 0.485$) 差异无统计学意义。**结论** 推荐 0.1 μ g/kg \cdot min 的去甲肾上腺素作为持续输注预防剖宫产蛛网膜下腔阻滞麻醉后低血压的起始速率。

【关键词】 剖宫产; 麻醉; 腰麻; 去甲肾上腺素; 低血压

【中图分类号】 R 614.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2022)12-077-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2022.12.19

The dose-response relationship of prophylactic norepinephrine infusion during cesarean delivery under combined spinal-epidural anesthesia

Gong Yanfeng*, Zhang Rongqin, Chenjian, Li Jianjie

Department of Anesthesiology, The People's Hospital of Chizhou, Chizhou Anhui 247000, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: 2456585666@qq.com

【Abstract】Objective To describe the dose-response relationship of prophylactic norepinephrine infusion during cesarean delivery under combined spinal-epidural anesthesia. **Methods** From October 2018 to June 2021, 100 health parturients that were randomly divided into 5 groups, 20 cases in each group with a singleton pregnancy undergoing elective cesarean delivery were randomly assigned to receive an infusion of norepinephrine at 0, 0.025, 0.05, 0.075 or 0.1 μ g/kg \cdot min initiated immediately after intrathecal injection of 10 mg bupivacaine combined with 5 μ g sufentanil. An effective dose was considered when there was no hypotension, which was defined as systolic blood pressure < 90 mm Hg or $< 80\%$ of baseline, during the time period from injection of intrathecal local anesthetic to delivery of the neonate. The median effective dose (ED₅₀) and 95% effective dose (ED₉₅) for norepinephrine were calculated utilizing probit analysis. **Results** The proportion of patients with hypotension was 85%, 70%, 35%, 15% and 5%, respectively. After probit analysis, the ED₅₀ and ED₉₅ of norepinephrine to prevent hypotension after spinal anesthesia in cesarean section were 0.039 (95% CI: 0.027-0.050) μ g/kg \cdot min and 0.098 (95% CI: 0.081-0.128) μ g/kg \cdot min, respectively. There were no differences in the Apgar scores ($P = 0.685$) and umbilical arterial pH ($P = 0.485$) among the treatment groups. **Conclusion** A

norepinephrine infusion of $0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ as an initial starting dose was effective for the prevention of hypotension after subarachnoid block anesthesia in cesarean section.

[Key words] cesarean delivery; anesthesia; spinal; norepinephrine; hypotension

低血压是剖宫产蛛网膜下腔阻滞麻醉(腰麻)后常见的不良反应,发生率高达 70%,与产妇及胎儿的发病率和死亡率息息相关。因此,临床预防和治疗剖宫产术腰麻后低血压尤其重要。去氧肾上腺素是目前临床治疗或预防剖宫产腰麻诱导后低血压的一线用药,由于其激活 β 肾上腺素受体的作用,应用在剖宫产术中预防低血压可以减少心动过缓的发生率及能更好地维持心输出量。但是可能造成产妇心动过缓、心输出量降低^[1-4],而去甲肾上腺素除了药物的选择,给药的策略也非常重要。临床研究已证实,持续输注血管活性药物比单次用药更能降低低血压和恶心呕吐的发生率^[5-8],无论是在择期还是在急诊剖宫产术中预防性输注血管活性药物均会降低严重低血压的发生率^[8]。但是,关于去甲肾上腺素临床预防性输注的量效关系尚未明确。因此,本研究旨在通过对其量效关系进行研究,探析去甲肾上腺素的输注剂量,为临床麻醉提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择池州市人民医院 2018 年 10 月至 2021 年 6 月健康单胎剖宫产产妇 100 例。排除标准:ASA 分级 $> \text{II}$ 级、子痫前期、妊娠合并高血压、妊娠合并糖尿病, $\text{BMI} > 35 \text{ kg}/\text{m}^2$, 身高 $> 175 \text{ cm}$ 或 $< 150 \text{ cm}$, 以及有穿刺禁忌证。首先使用由计算机软件生成的随机数字表,将患者分到五组中的一组,在开始试验前由麻醉医生将数字表放在信封中,分组药物的配制由不参与麻醉操作和血流动力学管理的麻醉医生完成并标记 A、B、C、D、E。本研究经过医院伦理委员会同意,患者知情并签订同意书。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 所有患者术前均禁饮 2 h、禁食 6 h,无术前用药。入室后以 18 G 的静脉穿刺针开放上肢静脉,鼻导管吸氧 $2 \sim 3 \text{ L}/\text{min}$,常规监测心电图、脉搏氧饱和度、无创血压。待患者平静后间隔 3 min 监测一次血压,取平均值作为基础血压值。患者左侧卧位,选择 $\text{L}_3 \sim \text{L}_4$ 行脊椎-硬膜外联合穿刺,见脑脊液后缓慢注射(20 s)事先准备好的重比重布比卡因 10 mg(混合舒芬太尼 $5 \mu\text{g}$),注射结束退出腰麻穿刺针,向硬膜外头端置管 $3 \sim 4 \text{ cm}$,回抽确定无血液及脑脊液后固定备用。患者改为平卧,并右侧臀部垫高 15° 。在注射鞘内局麻药的同时,以 $50 \text{ mL}/\text{h}$ 的速率输注事先准备好的生理盐水、 0.025 、 0.05 、 0.075 以及 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 的去甲肾上腺素,同时 30 min 内注射 $10 \text{ mL}/\text{kg}$ 37°C 的乳酸林格氏液。五组去甲肾上腺素的剂量分别为(μg):0(A 组, 50 mL 生理盐水)、 $1.5 \times \text{体重}$ (B 组)、 $3.0 \times \text{体重}$ (C 组)、

$4.5 \times \text{体重}$ (D 组)及 $6.0 \times \text{体重}$ (E 组)。

鞘内注射局麻药后到胎儿娩出前,每分钟测量 1 次血压,之后每 5 min 测 1 次血压直至手术结束。低血压定义为血压下降 \geq 基础血压的 20%,或者收缩压下降到 90 mmHg 以下;高血压定义为收缩压 $\geq 120\%$ 的基础血压值;心动过缓定义为 $\text{HR} < 50 \text{ bpm}$ 。若低血压合并快速心率,则静脉给予 $50 \mu\text{g}$ 去氧肾上腺素(当持续输注去甲肾上腺素仍然出现低血压时,一般单次推注去氧肾上腺素进行纠正);若低血压合并心动过缓则静脉给予麻黄碱 6 mg 和/或者阿托品 0.5 mg;若高血压合并心动过缓则停止输注去甲肾上腺素,当血压 $< 120\%$ 的基础血压值,重新开启输注。去甲肾上腺素的有效预防定义为在本研究阶段没有发生低血压,否则视为预防无效。本研究阶段为从鞘内注射局麻药开始到胎儿娩出。

1.2.2 观察指标 记录研究对象的人口统计学资料,如年龄、身高、体重(所有患者的体重均于手术日在手术室以同一体重仪测量);记录孕周;记录鞘内注射局麻药后 5 min、10 min、15 min 的麻醉平面,当平面 $> \text{T}_6$ 手术开始;记录手术相关的时间,如手术时间、麻醉诱导到胎儿娩出时间;记录干预次数,如给予血管活性药物治疗低血压、心动过缓,停止或重新输注去甲肾上腺素;记录不良作用(低血压、高血压、心动过缓、恶心呕吐、寒战)的发生率;记录胎儿娩出后的 Apgar 评分及脐动脉血气的 pH 值。

1.3 统计学方法

根据预试验结果,通过 SPSS22.0 软件按显著性检验水平(α)为 0.05,检验效能($1-\beta$)为 90%,采用连续校正的 Z 检验,若组间低血压的发生比例呈线性趋势,则确定的样本量总数是 45 例(每组 9 例),考虑到每组可能的脱落率,样本量增加到每组 20 例,共 80 例。

采用 SPSS 22.0 及 GraphPad Prism 5.0 进行统计分析。正态分布资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,差异性比较采用单因素方差分析,事后两两比较采用 t 检验。非正态分布资料采用以中位数(区间)表示,差异性比较采用 Kruskal-Wallis 检验,事后两两比较采用 post hoc Dunns 检验。分类资料如低血压的发生率采用 Cochran-Armitage χ^2 检验做趋势分析,两两比较采用 χ^2 检验。麻醉诱导后 15 min 的血压与时间以曲线下面积表示,各组间比较采用单因素分析。 ED_{50} 及 ED_{95} 的计算采用 probit 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组孕妇一般情况比较

各组患者年龄、体质指数、孕周等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见下页表 1。

表 1 各组孕妇一般情况比较($\bar{x} \pm s$, 中位数)

指标	A 组(n=20)	B 组(n=20)	C 组(n=20)	D 组(n=20)	E 组(n=20)	F 值	P 值
年龄(岁)	29 ± 5	31 ± 4	31 ± 4	32 ± 5	32 ± 5	0.15	0.96
体质量指数(kg/m ²)	27.8 ± 3.0	28.7 ± 3.6	27.9 ± 3.0	27.9 ± 3.4	27.1 ± 3.5	0.43	0.74
孕周(周)	38 ± 1	39 ± 1	39 ± 1	39 ± 1	38 ± 1	0.32	0.86
麻醉诱导-胎儿娩出时间(min)	15.0(14.0, 16.8)	15.5(14.0, 19.0)	16.5(14.3, 19.0)	16.0(14.3, 18.8)	15.5(14.3, 17.0)	0.20	0.94
麻醉平面	T4 (T3-T4)	T4 (T3-T4)	T4 (T3-T4)	T4 (T4-T4)	T4 (T4-T4)	0.38	0.85

2.2 去甲肾上腺素预防腰麻后低血压的发生情况

0、0.025、0.05、0.075 和 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 去甲肾上腺素输注组的低血压发生率分别为 85%、70%、35%、15%、5%。去甲肾上腺素预防腰麻后低血压的量效曲线图见图 1。经 probit 分析后去甲肾上腺素预防剖宫产腰麻后低血压的 ED_{50} 及 ED_{95} 分别为 0.039 (95% CI : 0.027-0.050) $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 和 0.098 (95% CI : 0.081-0.128) $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 。

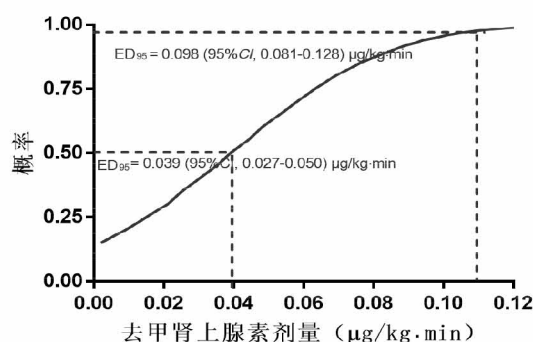


图 1 去甲肾上腺素预防剖宫产腰麻后低血压的量效曲线图

2.3 各组患者血压比较

5 组患者的基础血压和麻醉诱导后 15 min 的血压详见图 2, 见彩插 1。0、0.025、0.05、0.075 和 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 五组曲线下的面积分别为(2 002 ± 51)、(2 065 ± 41)、(2 109 ± 57)、(2 355 ± 39)和(2 356 ± 53) $\text{min} \times \text{mmHg}$, 各组间有显著的线性趋势($P < 0.001$)。

2.4 各组患者临床干预、不良作用及胎儿情况比较

5 组患者分别有 17 例(85%)、14 例(70%)、7 例(35%)、3 例(15%)及 1 例(5%)至少需要一次临床干

预, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.001$); 5 组患者的低血压发生率比较差异有统计学意义($P < 0.001$), 去甲肾上腺素低剂量组的低血压发生率高于高剂量组; 5 组患者无 1 例发生高血压及心动过缓, 恶心呕吐的发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 寒战的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$); 5 组新生儿娩出后的 Apgar 评分及脐动脉血气分析 pH 值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 详见表 2。

3 讨论

本研究发现预防性去肾上腺素预防脊髓低血压的 ED_{50} 和 ED_{95} 分别为 0.039 (95% CI : 0.027-0.050) $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 和 0.098 (95% CI : 0.081-0.128) $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$, 研究结果表明, 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 的去甲肾上腺素(接近 ED_{95} 值)是剖宫产术预防蛛网膜下腔阻滞麻醉诱导低血压的合适初始输注剂量。Fu F 等^[9]报道预防性输注去甲肾上腺素的 ED_{90} 值为 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$, 并建议其为最佳输注剂量, 与本研究有一定的差异, 可能与以下因素有关: ① 两项研究麻醉平面不一致, 本研究剖宫产麻醉平面平均在 T4 水平, 而 Fu F 等研究麻醉平面在 T5 水平, 因此可能导致低血压发生率不同, 以致对血管活性药物的需求量不一致; ② 两项研究采用的局麻药不同, 罗哌卡因可能会降低低血压的发生率, 进而降低血管升压药的剂量。然而, Fu F 等报道使用 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 的去甲肾上腺素输注时, 反应性高血压的发生率为 35%, 而在本研究中, 并没有观察到高血压发生。对此, 本研究推荐剖宫产腰麻麻醉平面调整在 T4 水平, 并持续输注 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 的去甲肾上腺素, 不但可以提高麻醉镇痛质量, 而且可以提高血流动力学的稳定性。

表 2 各组患者临床干预、不良作用及胎儿情况比较[例(%), $\bar{x} \pm s$]

指标	A 组(n=20)	B 组(n=20)	C 组(n=20)	D 组(n=20)	E 组(n=20)	χ^2/F 值	P 值
低血压	17 (85)	14 (70)	7 (35)	3 (15)	1 (5)	37.68	<0.001
反应性高血压	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—
心动过缓	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	—
恶心呕吐	9 (45)	6 (30)	3 (15)	4 (20)	3 (15)	5.17	0.023
寒战	5 (25)	4 (20)	4 (20)	5 (25)	4 (20)	0.03	0.865
需要干预	17 (85)	14 (70)	7 (35)	3 (15)	1 (5)	37.68	<0.001
Apgar 评分	9 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	9 ± 1	0.49	0.685
脐动脉血 pH 值	7.30 ± 0.05	7.30 ± 0.03	7.30 ± 0.04	7.30 ± 0.05	7.33 ± 0.03	1.59	0.08

去氧肾上腺素广泛用于产科麻醉实践后,被发现其剂量依赖性地降低(指去氧肾上腺素剂量越大,对心率和心输出量的影响越大)心率及心输出量^[10-11], Ngan Kee WD 等^[4]首次临床报道去甲肾上腺素可替代去氧肾上腺素,或许可成为临床一线用药。去甲肾上腺素有微弱的 β -肾上腺素能作用,具有降低心动过缓和较好地维持心输出量的作用。Hasanin AM 等^[12]此前分析了预防性去甲肾上腺素输注预防剖宫产腰麻后低血压,并建议以 $0.05 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 为适当剂量。与本研究相比,其推荐剂量较低的一个可能原因是在开始输注去甲肾上腺素前添加了 $5 \mu\text{g}$ 的负荷剂量。

选择滴注去甲肾上腺素,可能会获得更稳定的血流动力学和较小收缩压的变化。此前,Ngan kee WD 等^[13]研究使用 $0 \sim 5 \mu\text{g}/\text{min}$ 的去甲肾上腺素输注速率对剖宫产腰麻后血压的影响,观察到控制组低血压发生率为17%,对照组为66%,与本研究 $0.075 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 组的15%相当,但高于本研究中 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 组的5%的发生率。然而,目前并没有研究直接比较滴定和以固定速率输注血管活性药物的优劣性,以明确何种方法更有利于临床。因此,本研究为预防剖宫产腰麻后低血压输注去甲肾上腺素的初始速率提供了有价值的参考信息。

关于外周静脉输注去甲肾上腺素的安全性可能受到一定的质疑。然而,当去甲肾上腺素稀释到与去氧肾上腺素等效浓度给药时,输注两种药物的风险应当相似^[13]。一项针对非产科患者的大型多中心研究结果支持了这一观点,该研究发现外周输注去甲肾上腺素与不良事件之间没有显著相关性^[14]。然而,本研究建议外周输注去甲肾上腺素需选用外周相对较粗的静脉,并且同时保证输液静脉通畅。

本研究存在一定局限性。一方面,只观察了血压和心率,并没有观察心输出量和外周血管阻力,这些指标可能更能反映血流动力学的变化。另一方面,由于严格的纳入标准,本研究的结果可能并不适用于所有情况,如身高和体质量指数超出研究范围的患者,或需要紧急剖宫产的患者,可能需要不同的剂量。最后,本研究只观察了从鞘内注射到新生儿分娩期间的收缩压,未观察产后收缩压。

综上,去甲肾上腺素预防剖宫产腰麻后低血压的 ED_{50} 和 ED_{95} 分别为 $0.039 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 和 $0.098 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$, $0.1 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 的去甲肾上腺素可能是预防脊髓性低血压的理想起始速率。然而,固定剂量输注可能并不适合所有患者,临床应根据患者反应进行滴定以获得稳定的血流动力学。

【参考文献】

[1] Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors

during caesarean section under spinal anaesthesia [J]. *Anaesthesia*, 2018,73(1):71-92.

- [2] Campbell JP, Stocks GM. Management of hypotension with vasopressors at caesarean section under spinal anaesthesia -have we found the holy grail of obstetric anaesthesia? [J]. *Anaesthesia*, 2018,73(1):3-6.
- [3] Kee N, Warwick D. The use of vasopressors during spinal anaesthesia for caesarean section [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017,30:319-325.
- [4] Ngan Kee WD, Lee SW, Ng FF, et al. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery [J]. *Survey of Anesthesiology*, 2015,122(4):736-745.
- [5] Allen TK, George RB, White WD, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of four fixed rate infusion regimens of phenylephrine for hemodynamic support during spinal anesthesia for cesarean delivery [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2010,111(5):1221-1229.
- [6] Heesen M, Köllhr S, Rossaint R, et al. Prophylactic phenylephrine for caesarean section under spinal anaesthesia; systematic review and meta-analysis [J]. *Anaesthesia*, 2014,69(2):143-165.
- [7] George RB, McKeen DM, Dominguez JE, et al. A randomized trial of phenylephrine infusion versus bolus dosing for nausea and vomiting during cesarean delivery in obese women [J]. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien d'Anesthésie*, 2018, 65 (3): 254-262.
- [8] Bishop DG, Cairns C, Grobelaar M, et al. Prophylactic phenylephrine infusions to reduce severe spinal anesthesia hypotension during cesarean delivery in a resource-constrained environment [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2017, 125 (3): 904-906.
- [9] Fu F, Xiao F, Chen W, et al. A randomised double-blind dose-response study of weight-adjusted infusions of norepinephrine for preventing hypotension during combined spinal-epidural anaesthesia for caesarean delivery [J]. *British Journal of Anaesthesia*, 2020,124(3):e108-e114.
- [10] 沈蓓,肖飞,张小敏,等.持续输注去氧肾上腺素预防剖宫产腰麻后低血压的量效关系[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020,39(2):93-96.
- [11] 周夏匀,邱灿金,肖飞,等.输注去氧肾上腺素对布比卡因蛛网膜下腔阻滞麻醉剖宫产效果的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2018,37(2):103-106.
- [12] Hasanin AM, Amin SM, Agiza NA, et al. Norepinephrine infusion for preventing postspinal anesthesia hypotension during cesarean delivery; a randomized dose-finding trial [J]. *Anesthesiology*, 2019,130(1):55-62.
- [13] Ngan Kee WD, Lee SWY, Ng FF, et al. Prophylactic norepinephrine infusion for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery [J]. *Anesthesia and Analgesia; Journal of the International Anesthesia Research Society*, 2018, 126 (6): 1989-1994.
- [14] Pancaro C, Shah N, Pasma W, et al. Risk of major complications after perioperative norepinephrine infusion through peripheral intravenous lines in a multicenter study [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2020,131(4):1060-1065.

(收稿日期:2022-04-27 编辑:唐琦杰)