

分娩镇痛的研究进展

朱 明

[关键词] 正常分娩; 镇痛药; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 714.3 R 971.1 [文献标识码] A

分娩是一种复杂的生理过程,分娩过程中剧烈疼痛引起的焦虑、恐惧等心理反应可造成母体和胎儿内环境的改变。1992年美国妇产学院(American College of Obstetrics and Gynecology, ACOG)分娩镇痛委员会指出:分娩导致许多妇女的剧烈痛苦,而这种痛苦往往被人们视为正常的过程而忽略,产妇剧烈疼痛的经历应引起人们对分娩镇痛的重视。如何使产妇清醒无痛苦地分娩,一直是人们的追求。分娩镇痛是指消除或缓解分娩时产痛的措施,理想的分娩镇痛必须具备以下要求:(1)对母婴影响小;(2)易于给药,起效快,作用可靠,满足整个产程镇痛的要求;(3)避免运动阻滞,不影响宫缩与产程;(4)产妇清醒,可参与分娩过程;(5)必要时可满足手术的需求。目前尚缺乏绝对安全、满意的无痛分娩镇痛方法。硬膜外阻滞由于比较安全、有效,已被公认为当前用于分娩镇痛的最佳手段。本文就分娩痛产生的机制、分娩镇痛的特点、常用分娩镇痛的方法和硬膜外分娩镇痛的研究进展作一综述。

1 分娩痛产生的机制

分娩不同时期所涉及的解剖位置不同,因此不同产程阶段的疼痛具有不同的特点。第一产程的疼痛主要来自子宫体等长时间的收缩和宫颈、子宫下段的扩张,疼痛的强度与宫内压力和收缩的力量有关。当宫口扩张至7~8 cm时疼痛最为剧烈,疼痛部位在腰、背、大腿和小腿等,疼痛刺激被感受器接受后,经过子宫的神经纤维传入至T₁₀~L₁脊髓后角,继而上传至中央后回;第二产程的疼痛来自于下产道、外阴、会阴的膨胀牵拉;第三产程的疼痛是由于胎盘娩出时宫颈扩展和子宫收缩所致。有研究认为^[1],产痛的产生可能存在其它机制,分娩时局部组织因创伤可释放出某些化学物质,如组胺、缓激肽、5羟色胺、P物质和前列腺素等致痛物质而诱发剧烈疼痛。

2 分娩镇痛的特点

分娩痛是随着宫缩开始而出现,直至胎儿娩出,这就决定了所使用的镇痛药物不能在体内滞留时间过长,以免造成新生儿呼吸循环抑制。此外,还应尽量减少对宫缩和腹肌收缩的抑制及对胎盘血流和胎儿的影响,以免延长产程,危及胎儿。再则,分娩镇痛还应不改变产妇的意识,使其能更好地配合,必要时还可满足手术的需求^[2](如硬膜外置管)。

3 分娩镇痛的常用方法及评价

3.1 氧化亚氮用于分娩镇痛 目前国内外应用氧化亚氮

(N₂O)吸入性分娩镇痛,多采用50% N₂O和50%氧气(O₂)混合气体吸入,吸入时间和频率由产妇自己掌握。镇痛有效率达90%或以上。N₂O用于分娩镇痛有以下优点:短暂吸入不抑制胎儿和宫缩;吸入30~45 s即产生有效镇痛,停用后很快消失;N₂O不刺激呼吸道;产妇保持清醒,能配合医务人员;操作简便安全,要领易掌握^[3]。但也存在局限性:N₂O主要用于分娩第一产程,由于N₂O镇痛有30~45 s的潜伏期,在第二产程因频繁宫缩不能达到满意镇痛且存在吸入过量的危险。Rosen^[4]对N₂O镇痛进行总结后认为,N₂O虽然不是最佳的分娩镇痛方法,但母婴安全,可使大多数产妇达到分娩镇痛。

3.2 连续硬膜外输注镇痛(continuous infusion epidural analgesia, CIEA)

以往采用硬膜外间歇单次注药方法(按需给药法),往往因局麻药追加不及时,使产妇反复遭受疼痛,且易引起血压波动,因此不够理想。近年来多采用连续硬膜外镇痛,其优点:(1)镇痛效果稳定、持续;(2)所需局麻药浓度相对较低;(3)运动阻滞明显减轻;(4)能使血药浓度保持在最低有效镇痛浓度,停止注药后可较快恢复,降低低血压发生率。通常采用的局麻药为0.0625%~0.125%布比卡因加1~2 μg/kg的芬太尼或0.25~1.0 μg/mg舒芬太尼,输注速度为10~12 ml/h。连续输注给药的缺点在于,产程中镇痛需求发生变化时,难以及时调整给药量,导致连续给药量超过实际需要,因此副作用发生率相同,甚至大于按需给药法。

3.3 自控硬膜外分娩镇痛(patient controlled epidural analgesia, PCEA)

PCEA使产妇可根据自身疼痛要求自行给药,用药更趋个体化,剂量更趋合理,增加母婴安全。自1988年Lysal和Gambling等报道PCEA用于分娩镇痛以来,有关PCEA的研究报道众多。PCEA的优点在于产妇处于主动地位,自控灵活,镇痛及时有效,产妇可在锁定时间内按压手边PCEA泵按钮进行给药而自行控制疼痛。PCEA选用ICP模式(即负荷量+持续剂量+PCEA量),硬膜外首次联合给予局麻药和阿片类药物混合液共10~20 ml,局麻药为0.0625%~0.125%布比卡因或0.075%~0.125%罗哌卡因;阿片类药物为2 μg/kg的芬太尼或0.25~1.0 μg/mg舒芬太尼。硬膜外镇痛起效后,可设定适当的锁定时间及单次给药量,由产妇自行给药或持续背景输入,按需追加每15 min 3~4 ml或每30 min 6~8 ml,4 h最大允许剂量一般限于80 ml。研究证明,PCEA是一种安全有效的分娩镇痛方法,对产程、剖宫产率和新生儿Apgar评分均无明显影响,基本符合理想分娩镇痛标准。Sik^[5]在分娩镇痛的产妇比较0.2%罗哌卡因PCEA和CIEA两种给药方式镇痛效果及对运动阻滞的影

[收稿日期] 2005-06-21

[作者单位] 安徽省蚌埠市第三人民医院 麻醉科, 233000

[作者简介] 朱 明(1969-),男,副主任医师。

响,一组产妇接受 0.2% 罗哌卡因 PCEA(单次给药量为 5 ml,锁定时间为 15 min),另一组产妇接受 0.2% 罗哌卡因 8 ml/h 结果发现 0.2% 罗哌卡因 PCEA 与 CEA 同样有效,但 PCEA 可减少麻药用量,运动阻滞轻。目前关于 PCEA 的争议在于 PCEA 是否应同时设连续背景输入,有学者认为这一方法用量过大,但也有观点认为镇痛效果和产妇满意率更佳。

3.4 可行走硬膜外镇痛 (ambulatory or working epidural analgesia, AEA) 近年来倡导在产妇接受硬膜外分娩镇痛时不影响产妇的活动能力,即所谓“可行走硬膜外镇痛”。AEA 是指在硬膜外镇痛分娩中,尽量提供满意镇痛的同时,保持最小的运动阻滞程度。采用的方法包括利用 PCEA 方式给药以减少药物剂量;局麻药物及其浓度、剂量的选择,如低浓度罗哌卡因等;或利用局麻药与阿片类药物的协同作用而减少局麻药的用量。硬膜外镇痛期间保持产妇活动能力的优点在于:能够提高产妇的自控能力和自信心,可活动下肢,直立位可缓解疼痛,缩短产程,自然分娩率高。Collis 等^[6]应用 CSEA 技术施行可行走分娩镇痛,发现产妇未发生低血压,并可下床自由行走。目前,“可行走硬膜外镇痛”仍有待于进一步研究,以确定用药剂量和最佳模式以及对产程、生产方式和器械助产需求程度的影响。

CIEA PCEA AEA 同属硬膜外镇痛,被认为是最有效的分娩镇痛方法,不仅镇痛效果理想,万一自然分娩失败,还可继续用于剖宫产的麻醉。硬膜外镇痛可能的副作用包括:低血压、尿潴留、寒战、腹肌收缩无力等,影响宫缩致产程延长、宫口扩张所需的缩宫素总量增加,剖宫产和产钳助产率增高。

3.5 腰麻—硬膜外联合分娩镇痛 (combined spinal epidural analgesia, CSEA) 1998 年在瑞士日内瓦举行的第 17 届欧洲区域麻醉年会上,评价了过去 20 年硬膜外分娩镇痛的潜在问题:(1)镇痛起效慢,有时需用 10~20 min;(2)由于硬膜外导管的位置关系导致镇痛效果欠佳;(3)可引起不必要的运动阻滞,影响产程。于是提出了新的麻醉镇痛技术,即腰麻—硬膜外联合阻滞。CSEA 起效快,效果确切,可弥补以上不足。CSEA 是在同一椎间隙运用“针内针”方法,采用铅笔式或无创性腰穿针,大大减少了术后头痛的发生率。镇痛药首选脂溶性镇痛药,如舒芬太尼 5~10 μg 或芬太尼 10~25 μg 加入布比卡因 2.0~2.5 mg 或罗哌卡因 2.5~3.0 mg。Bucklin 等^[7]研究认为,鞘内注射阿片类药物可提供可靠的第一产程起早期镇痛,并不影响分娩方式,但可能出现一些并发症和不良反应如瘙痒、恶心呕吐、子宫高张性和胎儿心动过缓等。

4 药物选择

当前较常使用的局麻药有利多卡因和布比卡因,两者均能获得较好的止痛效果,但各有利弊。利多卡因的毒性比布比卡因低,而布比卡因与蛋白结合率较低,胎盘通过率仅为 21%。相反,利多卡因却高达 40%,提示布比卡因对胎儿、新生儿的副作用又比利多卡因低。在分娩镇痛药理学研究中的新进展主要是新的长效酰胺类局麻药罗哌卡因的应用。

与布比卡因相比,罗哌卡因具有感觉阻滞和运动阻滞分离更趋明显、心脏毒性较低、对子宫胎盘血流无明显影响等特点,对母婴较安全,罗哌卡因用于分娩镇痛可产生良好的镇痛效果,而运动阻滞小,因此可称为“可行走的硬膜外镇痛”。Beilin 等^[8]比较了 0.20%、0.15%、0.10% 三种浓度的罗哌卡因用于分娩镇痛,发现 0.20% 罗哌卡因提供充分的镇痛效果,如果单用罗哌卡因,最低浓度应采用 0.20%。Owen 等^[9]比较产妇罗哌卡因和布比卡因硬膜外镇痛效果,采用 0.125% 罗哌卡因和布比卡因连续背景输注 6 ml/h 产妇经 PCEA 追加 5 ml 发现两组在镇痛效果和副作用方面相同,进一步研究发现,与布比卡因相比,罗哌卡因可减少并发症和对新生儿的 Apgar 评分也明显增加,产程有所缩短,用药量少,运动阻滞轻。

镇痛药以阿片类为主,也有采用氯胺酮或曲马多等。阿片类药物主要有芬太尼和舒芬太尼。芬太尼和舒芬太尼起效迅速,第一产程镇痛完全,维持时间较短,更适宜于分娩镇痛。有学者于硬膜外腔注射芬太尼和舒芬太尼作分娩镇痛,发现胎盘转移都较明显,但舒芬太尼的转移率更高,而母体血舒芬太尼浓度较低,因而胎儿接触该药较少,认为分娩镇痛时用舒芬太尼比芬太尼更合适。

氯胺酮是一种强效镇痛药和麻醉剂,0.2% 氯胺酮用于硬膜外镇痛,可获得疼痛缓解,较少抑制呼吸和宫缩。有学者比较了 I 组 0.0625% 布比卡因和 0.2% 氯胺酮,II 组单纯 0.0625% 布比卡因和 III 组 0.0625% 布比卡因加 0.0002% 芬太尼用于分娩镇痛的效果,结果发现三组均能产生相似的镇痛效果,但 I 组用药量最小,认为氯胺酮更有利于母婴,不增加器械助产率。

曲马多是一种合成的非阿片类镇痛药,无呼吸抑制作用,等效剂量的曲马多较哌替啶副作用明显减少。临床应用 0.125% 布比卡因加曲马多混和液(每 1 ml 含曲马多 4 mg)硬膜外镇痛,镇痛效果与 0.25% 布比卡因一样,但宫缩和产力不受抑制^[10]。

目前已见报道有关分娩镇痛的临床研究很多,但得出相反结果的报道也不少,究其原因,不同的给药时间,不同的镇痛药物,相同镇痛药物的不同浓度,都是得出不同结果的重要原因。总之,硬膜外阻滞用于分娩镇痛是一种比较安全、有效的方法,目前的趋势是使用微泵法连续给药或行 PCEA,普遍采用低浓度局麻药与小剂量镇痛药联合应用,现在需要解决的问题是根据不同产妇、不同产程给药,在提供满意镇痛的同时保持最小的运动阻滞,以及是否会增加剖宫产率。

[参 考 文 献]

- [1] 姜雪梅,徐建国,李德馨. 细胞因子创伤疼痛和麻醉 [J]. 临床麻醉学杂志, 1999, 15(5): 272-273
- [2] 徐惠芳. 分娩镇痛及其研究进展 [J]. 中华麻醉学杂志, 2001, 21(5): 319-320
- [3] 蒋洲海,蔡嘉慧,苗得瓊,等. 氧化亚氮吸入镇痛分娩 200 例分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35(6): 362-363
- [4] Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain [J]. Am J Obstet Gynecol, 2002, 186(5 Suppl Nature): S110-S126
- [5] Sia AT, Chong JL. Epidural 0.2% ropivacaine for labour analgesia

- [5] J. Anaesth Intensive Care, 1999, 27 (2): 154—158
- [6] Collis RF, Harding SA, Morgan BM. Effect of maternal ambulation on labour with low dose combined spinal-epidural analgesia. *J. Anaesth Intensive Care* 1999, 54 (6): 535—539.
- [7] Bucklin BA, Chesnut DH, Hawkins JL. Intrathecal opioids versus epidural local anesthetics for labor analgesia. *J. Reg Anesth Pain Med* 2002, 27 (1): 23—30.
- [8] Beilin Y, Galea M, Zahn J et al. Epidural ropivacaine for the

- initiation of labor epidural analgesia. *J. Anesth Analg* 1999, 88 (6): 1340—1345.
- [9] Owen MD, D'Angelo R, Genacher JC et al. 0.125% ropivacaine is similar to 0.125% bupivacaine for labor analgesia using patient controlled epidural infusion. *J. Anesth Analg* 1998, 86 (3): 527—531.
- [10] 朱 明, 郭锡恩. 不同浓度布比卡因复合曲马多用于硬膜外分娩镇痛的临床比较 [J]. 淮海医药, 2002, 20 (3): 195—196.

[文章编号] 1000-2200 (2007) 03-0375-02

· 综 述 ·

蛋白质芯片技术在肿瘤检测中的应用

秦学亮¹, 翁秋莎¹ 综述, 柯金山² 审校

[关键词] 肿瘤 / 诊断; 蛋白质芯片技术; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 730.43 [文献标识码] A

随着人类基因组全序列草图的完成, 从基因水平向蛋白质水平深化已成为生命科学研究的迫切需要和新的任务。蛋白质芯片技术的建立为研究蛋白质水平的生命活动开辟了更为广阔的前景, 提供了新型有效的研究手段。从蛋白质整体水平上研究肿瘤的发生与转移, 寻找与肿瘤发生及转移相关的新的蛋白质、肿瘤特异性的标志物及肿瘤药物治疗的靶标, 对肿瘤的诊治将起到重要作用。本文对蛋白质芯片技术在肿瘤检测中应用的最新进展作一综述。

1 蛋白质芯片技术基本原理

蛋白质芯片又名蛋白质阵列或蛋白质微阵列, 大致类似于基因芯片, 把成千上万种探针蛋白高密度排列在固相支持物表面, 通过探针蛋白特异性地捕获样品中的靶蛋白, 洗去未结合的其它蛋白后, 运用相应检测系统对靶蛋白进行定性、定量分析。蛋白质芯片选用抗体、抗原、受体、酶作为探针蛋白, 探针蛋白可事先合成或经纯化制备, 也可在芯片上直接合成。芯片载体常用玻璃载片, 另有纤维素膜、多孔凝胶块玻片以及微孔板等。检测靶蛋白的方法分直接检测法和蛋白质标记技术。直接检测法通常是利用生物传感器, 如基质辅助激光解析电离飞行时间、电喷雾质谱分析、表面等离子共振技术等来鉴定结合在芯片上的靶蛋白或小分子配体。表面增强激光解析及电离飞行时间质谱 (surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight, SELDI-TOF), 因其具有方便、快速、灵敏度高、蛋白信息量多等优点, 是目前被广泛接受和应用的蛋白质芯片检测技术。蛋白质标记技术与基因芯片一样, 预先标记待测样品中的蛋白质, 如荧光物质或同位素, 并以类似基因芯片的标准扫描仪照相技术、激光扫描系统等检测芯片信号, 最后通过专门的计算机软件进行图像分析和结果解释。

2 蛋白质芯片技术在肿瘤标志物筛选中的应用

肿瘤细胞的基因突变和多态性是肿瘤分子生物学的重

要特征之一, 有研究表明^[1], 50%的乳腺癌, 56%的前列腺癌, 35%的结肠癌在转移之前, 用常用的检测方法难以检测, 而在肿瘤早期就在蛋白水平发生微小的变化。因此用高灵敏度的蛋白芯片技术寻找新的肿瘤标志物用于早期诊断和监测治疗效果, 已成为临床医学研究的一项热门趋向^[2,3]。

2.1 卵巢癌 用传统的卵巢癌标志物 CA125检测, 仅有50%~60%的I期卵巢癌患者其CA125浓度升高, 且阳性预测值低, 需与B超等其他诊断方法结合使用。Petricoin等^[4]根据卵巢内病理变化可以引起血清中蛋白质组的改变, 利用SELDI-TOF MS对50名健康女性及50例卵巢癌患者的血清进行分析, 发现荷质比为534.989, 231, 2251.465处的5个波峰同时变化 (与健康人相比, 患者血清中2251波峰下降, 其余均升高)。将这一蛋白质波谱模型用于分析116个未标记的血清样本, 诊断卵巢癌敏感性为100%, 特异性为95%, 阳性预测值为94%, 而同样的样品用CA125检测, 阳性预测值为35%。由此可见, 该方法简单、迅速、敏感性及特异性高, 用于高危人群筛查具有非常好的前景。

2.2 胰腺癌 Rosty等^[5]使用SELDI-TOF MS对胰液及血清中的微量表达蛋白质进行测定, 在67% (10/15)的胰腺癌及14% (1/7)的其他胰腺疾病患者中发现一个分子质量为16570 kDa的蛋白质。蛋白质芯片免疫测定技术证明该种蛋白质为HIPPAP I (hepatocarcinoma intestine pancreas pancreatitis associated protein I)。与对照组相比胰腺癌患者血清及胰液中该蛋白质水平都明显升高, 且胰液中HIPPAP I水平超出血清的1000倍。胰液中HIPPAP I水平超过20 mg/L者患胰腺癌的危险性是低于20 mg/L者的21.9倍, 预测胰腺癌的敏感性和特异性分别为75%和87%, 其浓度与肿瘤大小、淋巴结转移、肿瘤分期无关。由此说明, 在检测胰腺癌的标志物方面, 血清的敏感性不如胰液, 胰液中HIPPAP I的测定可能有助于胰腺癌的诊断。其局限性在于急性胰腺炎时该蛋白质水平亦升高。

2.3 大肠癌 Roboz等^[6]用胰岛素作为内标参照, 采用SELDI-TOF分析了大肠癌患者与正常对照之间的血清蛋白图谱之间的差异, 其中大肠癌患者高表达Mr 8900蛋白, 而

[收稿日期] 2005-09-19

[作者单位] 1 蚌埠医学院 检验系 2001级, 安徽 蚌埠 233030

2 上海市浦东新区杨思医院 检验科, 200182

[作者简介] 秦学亮 (1984—), 男, 实习医师。