

舒芬太尼与芬太尼术后皮下自控镇痛的系统评价

唐轶洋, 张兴安, 阳婷婷

(广州军区广州总医院麻醉科, 广州 510010)

[摘要] 目的 系统评价舒芬太尼与芬太尼用于患者术后皮下自控镇痛的镇痛效果和不良反应,为临床合理用药提供依据。方法 计算机检索MEDLINE(1976-2012年)、Cochrane图书馆、PubMed(1976-2012年)、EMBASE(1976-2012年)、中国生物医学文献数据库、CNKI、VIP、万方等数据库;手工检索图书馆馆藏期刊,收集舒芬太尼与芬太尼用于术后皮下自控镇痛的随机对照试验,并根据Cochrane系统评价员手册5.0版本进行质量评价,采用RevMan 5.1软件进行Meta分析。结果 共纳入5个随机对照试验,合计293例患者。Meta分析结果显示:①疼痛视觉模拟评分:芬太尼组与舒芬太尼组术后4 h[加权均数差=-0.11, 95%可信区间(-0.35, 0.14), $P=0.39$], 8 h[加权均数差=-0.11, 95%可信区间(-0.54, 0.31), $P=0.60$], 12 h[加权均数差=-0.32, 95%可信区间(-0.97, 0.33), $P=0.33$]和24 h[加权均数差=-0.24, 95%可信区间(-0.88, 0.39), $P=0.45$]均无差异;而与芬太尼组相比,舒芬太尼组术后48 h疼痛视觉模拟评分降低[加权均数差=-0.49, 95%可信区间(-0.75, -0.22), $P=0.0003$]。②不良反应:舒芬太尼组和芬太尼组患者恶心、呕吐和头晕嗜睡的发生率无明显差异[相对危险度=0.20, 95%可信区间(0.02, 1.64), $P=0.13$;相对危险度=0.33, 95%可信区间(0.04, 3.08), $P=0.33$]。结论 芬太尼和舒芬太尼均适用于皮下自控镇痛,但舒芬太尼更适合用于长期需要镇痛的患者。

[关键词] 皮下自控镇痛;舒芬太尼;芬太尼;随机对照试验;系统评价

[中图分类号] R971+2 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1671-5144.2013.06.017

Sufentanil versus Fentanyl for Post-Operation Patient-Controlled Subcutaneous Analgesia: A Systematic Review and Meta-Analysis

TANG Yi-yang, ZHANG Xing-an, YANG Ting-ting

(Department of Anesthesiology, General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou 510010, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and the incidence of side effects of Sufentanil and Fentanyl for post-operation patient-controlled subcutaneous analgesia (PCSA). **Methods** Databases including MEDLINE, the Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CBMDisc, CNKI, VIP, Wanfang data were searched. Randomized controlled trials (RCTs) of sufentanil versus fentanyl for post-operation PCSA were included. The quality of the trials was critically assessed according to the Cochrane Handbook 5.0. RevMan 5.1 software was used for meta-analysis. **Results** 5 trials including 293 patients were analyzed. The results of meta-analysis showed that: ① Visual analog scale (VAS): There were no significant differences at 4 h [WMD=-0.11, 95%CI(-0.35, 0.14), $P=0.39$], 8 h [WMD=-0.11, 95%CI(-0.54, 0.31), $P=0.60$], 12 h [WMD=-0.32, 95%CI(-0.97, 0.33), $P=0.33$] and 24 h [WMD=-0.24, 95%CI(-0.88, 0.39), $P=0.45$] between the two groups. But the VAS at 48 h [WMD=-0.49, 95%CI(-0.75, -0.22), $P=0.0003$] was decreased in Sufentanil group. ② Side effects: There were no significant differences in the side effects of nausea, vomiting and dizziness between the two groups [RR=0.20, 95%CI(0.02, 1.64), $P=0.13$; RR=0.33, 95%CI(0.04, 3.08), $P=0.33$]. **Conclusion** Both Fentanyl and Sufentanil are used for PCSA, but Sufentanil is more suitable for patients in needs of long-term analgesic.

Key words: patient-controlled subcutaneous analgesia; Sufentanil; Fentanyl; randomized controlled trial; systematic review

[基金项目] 广东省科技计划资助项目(201213031800417)

[作者简介] 唐轶洋(1986-),女,湖北孝感人,广州中医药大学在读硕士研究生,研究方向为全凭静脉麻醉。

[通讯作者] 张兴安, Tel:020-36654688; E-mail:zhangxingan01@gmail.com

良好的术后镇痛可降低手术患者疼痛发生率,提高患者舒适度、满意度,有助于术后功能恢复,而皮下自控镇痛(patient-controlled subcutaneous analgesia, PCSA)因其操作简单、镇痛效果确切已被应用于临床。舒芬太尼与芬太尼是自控镇痛中常用的阿片类药物,且国内外对舒芬太尼和芬太尼的镇痛疗效和不良反应进行了相关的临床研究,但研究结论并不一致。本研究拟通过收集、评价、综合分析舒芬太尼与芬太尼 PCSA 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),客观评价其临床应用的有效性和安全性,为临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 RCT,无论是单盲还是双盲。

1.1.2 研究对象 术后行皮下自控镇痛的患者,年龄 ≥ 18 岁。

1.1.3 干预措施 试验组:术后行舒芬太尼 PCSA;对照组:术后行芬太尼 PCSA。两组给予单一镇痛药和相同剂量局麻药,不添加任何止吐药和镇静药。

1.1.4 结局测量指标 ①镇痛[不同时点疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)];②镇静[不同时点镇静评分(Ramsay 评分, 0~3分)];③不良反应发生率(恶心呕吐、皮肤瘙痒等);④阿片类药物的用量;⑤镇痛不足需追加其他镇痛药物的发生率。

1.2 检索策略

计算机检索中英文数据库,运用逻辑符制定检索式。英文数据库以(sufentanil OR sufenta OR sufentanilum) AND fentanyl AND patient-controlled analgesia AND (subcutaneous OR transdermal)为检索式,计算机检索 MEDLINE (1976-2012年)、Cochrane 图书馆(2012年第8期)、PubMed (1976-2012年)、EMBASE(1976-2012年);中文数据库以舒芬太尼 AND 芬太尼 AND 自控镇痛 AND (皮下 OR 经皮给药)为检索式,检索中国生物医学文献数据库、CNKI、VIP、万方等数据库,所有检索均采用主题词与自由词相结合的方式。同时手工检索图书馆馆藏期刊,并追溯查询已纳入文献的参考文献。

1.3 文献筛选与质量评价

由2名研究者(唐轶洋、阳婷婷)独立筛选文献、提取资料 and 评价文献质量,而后交叉核对,如有分歧则通过讨论决定是否纳入。资料提取内容

主要包括:①一般信息:如文献题目、第一作者、文献编号、发表时间等;②研究特征:包括各组样本量、体重、年龄等;③结果测量:收集每组研究均数和标准差或标准误等。所有数据资料输入系统评价管理软件(RevMan 5.1)以进行文献结果的分析 and 报告。

纳入研究的方法学质量评价采用 Cochrane Reviewer's Handbook 5.0 的标准:①随机方法是否正确;②是否实施分配方案隐藏;③是否采用盲法;④是否存在缺失数据所致偏倚;⑤是否存在选择性报道所致偏倚;⑥是否存在其他类型的偏倚^[1]。将每条质量标准按达到情况划分为“低度偏倚”、“高度偏倚”或“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况)。

1.4 统计分析方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。首先对纳入研究进行异质性检验,试验间异质性采用 χ^2 检验(检验水准 $P=0.1$)。当各研究结果间不存在异质性时($P>0.1$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;当各研究结果间存在异质性时,分析异质性产生的原因,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,若两个研究组之间存在统计学异质性而无临床异质性时,采用随机效应模型;若异质性源于低质量研究时则进行敏感性分析。对二分类变量采用相对危险度(relative risk, RR),度量衡单位相同的连续性变量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD),不同则采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD),两者均以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

若临床对照试验提供的数据不能进行 Meta 分析时,则根据于河等^[2]的方法对其进行描述性的定性分析。

2 结果

2.1 检索结果

通过数据库检索出文献 106 篇。排除重复文献 57 篇,通过阅读文题及摘要,排除病例报告、综述及其他不相关文献 19 篇后,初步筛选出 RCT 30 篇。进一步排除干预措施不符合纳入标准的文献 24 篇,复筛纳入 6 篇 RCT。但由于在提取资料时,发现一稿两投文献 1 篇,故剔除其中 1 篇文献^[8],最终纳入 5 篇文献,见图 1。共纳入 293 例患者,试验组 147 例,对照组 146 例。

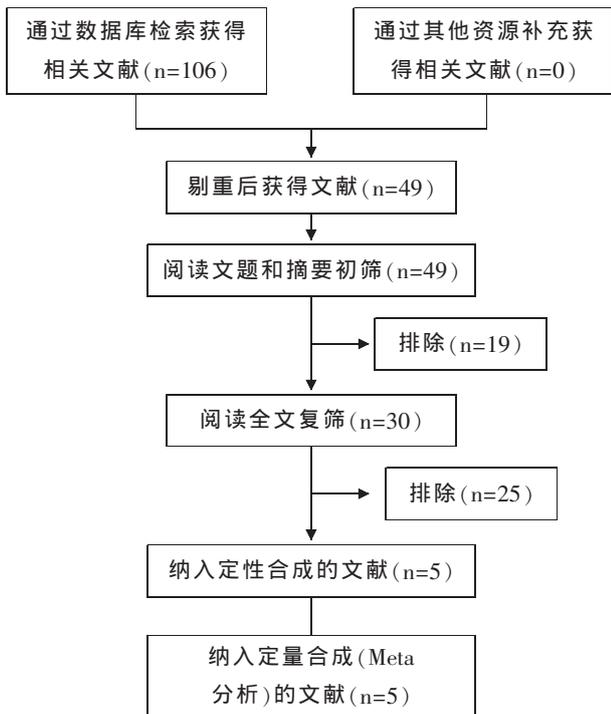


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入研究的基本特征见表1, 纳入研究方法学质量评价见表2。所有研究中, 舒芬太尼与芬太尼的剂量比均为1:10, 1项研究的随访时间为24 h^[4], 其他研究的随访时间均为48 h。仅1项研究提及所用舒芬太尼和芬太尼为人福药业生产(湖北宜昌)^[5]。纳入的5项研究中, 均提及随机字样, 没有给出详细的随机方法。所有文献均未提及是否采用盲法, 亦未提及分配隐藏。但在大多数研究中镇痛泵上均未注明镇痛药物的配置, 且受试者本身不知晓镇痛药物的使用情况及差别, 是对受试者进行设盲, 应视为单盲。仅1项研究详细描述了组间基线特征^[6], 其余研究仅提及试验组与对照组基线相似, 因此认为存在其他偏倚的可能性高。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 术后VAS评分

2.3.1.1 术后4 h、8 h VAS评分 共有4项研究(n=250)报道了术后4 h、8 h VAS评分^[4-7], 各研究间有统计学异质性(P=0.03), 故采用随机效应模

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	受试者特征	样本量(试验组/对照组)	干预措施		随访时间(小时)	测量指标
			试验组	对照组		
邱小春 2012 ^[3]	腹部手术的患者 年龄: 25~65岁	22/21	Suf 0.1 mg + Lid 200 mg + 0.9%NaCl 溶液至 100 mL	Fen 1.0 mg + Lid 200 mg + 0.9%NaCl 溶液至 100 mL	48	①
李菊芬 2011 ^[4]	剖腹产手术的患者 年龄: 22~36岁	40/40	Suf 0.1 mg + 0.9%NaCl 溶液至 100 mL	Fen 1.0 mg + 0.9%NaCl 溶液至 100 mL	24	①③
刘庆 2010 ^[5]	下腹部手术的患者 年龄: 18~75岁	45/45	Suf 100 μg + Lid 200 mg + Dexm 10 mg + 0.9%NaCl 溶液至 100 mL	Fen 1.0 mg + Lid 200 mg + Dexm 10 mg + 0.9%NaCl 溶液至 100 mL	48	①②③
李燕 2010 ^[6]	妇产科手术的患者 年龄: 29~57岁	20/20	Suf 0.1 mg + Lid 200 mg + 0.9%NaCl 溶液至 100 mL	Fen 1.0 mg + Lid 200 mg + 0.9%NaCl 溶液至 100 mL	48	①②③
卫才权 2008 ^[7]	妇产科手术的患者 年龄: 18~50岁	20/20	Suf 0.1 mg + Lid 200 mg + 0.9%NaCl 溶液至 100 mL	Fen 1.0 mg + Lid 200 mg + 0.9%NaCl 溶液至 100 mL	48	①③

Suf 为舒芬太尼, Fen 为芬太尼, Lid 为利多卡因, Dexm 为地塞米松。①术后不同时点 VAS 评分; ②术后不同时点镇静评分; ③术后不良反应。

表2 纳入研究的质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
邱小春 2012 ^[3]	不清楚	不清楚	是	是	是	否
李菊芬 2011 ^[4]	不清楚	不清楚	是	是	是	否
刘庆 2010 ^[5]	不清楚	不清楚	是	是	是	否
李燕 2010 ^[6]	不清楚	不清楚	是	是	是	是
卫才权 2008 ^[7]	不清楚	不清楚	是	是	是	否

型进行 Meta 分析, 结果显示两个时点差异均无统计学意义 [WMD=-0.11, 95% CI (-0.35, 0.14),

$P=0.39$; WMD=-0.11, 95% CI (-0.54, 0.31), $P=0.60$], 两组的镇痛效果相似, 见图 2、图 3。

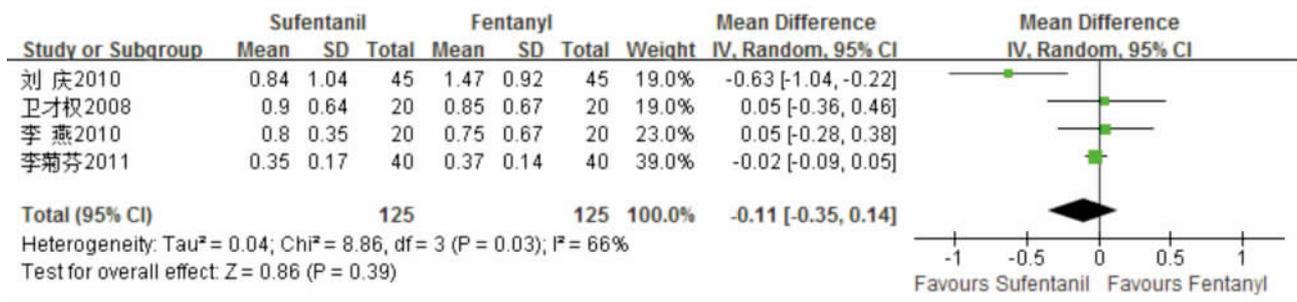


图 2 术后 4 h 舒芬太尼与芬太尼 VAS 评分的 Meta 分析

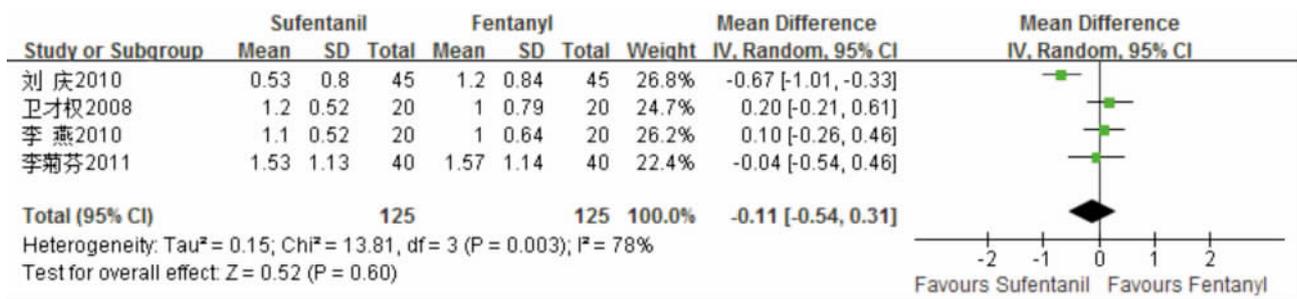


图 3 术后 8 h 舒芬太尼与芬太尼 VAS 评分的 Meta 分析

2.3.1.2 术后 12 h VAS 评分 共有 2 项研究 (n=83) 报道了术后 12 h VAS 评分^[3,7], 各研究间有统计学异质性 ($P=0.09$), 故采用随机效应模型进行

Meta 分析, 结果显示差异无统计学意义 [WMD=-0.32, 95% CI (-0.97, 0.33), $P=0.33$], 两组镇痛效果相似, 见图 4。

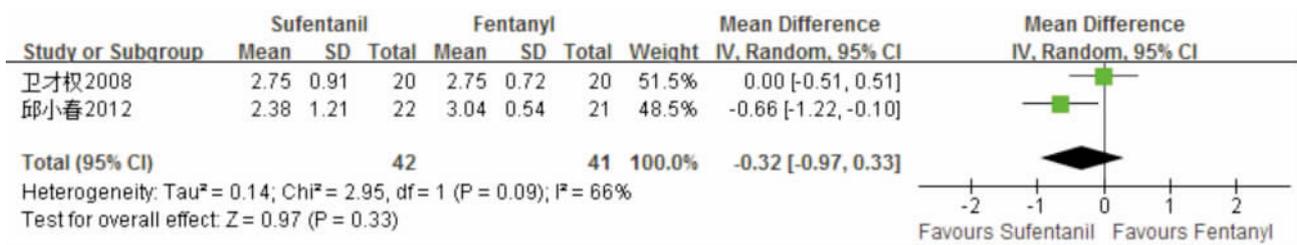


图 4 术后 12 h 舒芬太尼与芬太尼 VAS 评分的 Meta 分析

2.3.1.3 术后 24 h VAS 评分 共有 4 项研究 (n=203) 报道了术后 24 h VAS 评分^[3-4,6-7], 各研究间有统计学异质性 ($P=0.0005$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异无统计学意义 [WMD=-0.24, 95% CI (-0.88, 0.39), $P=0.45$], 两组镇痛效果相似, 见图 5。

[WMD=-0.49, 95% CI (-0.75, -0.22), $P=0.0003$], 舒芬太尼组的镇痛效果更好, 见图 6。

2.3.2 术后不良反应

2.3.1.4 术后 48 h VAS 评分 共有 4 项研究 (n=213) 报道了术后 48 h VAS 评分^[3,5-7], 各研究间有统计学异质性 ($P=0.09$), 故采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示差异无统计学意义

舒芬太尼和芬太尼均会发生恶心、呕吐等不良反应。仅 2 项研究 (n=80) 报道了术后恶心、呕吐和头晕嗜睡不良反应^[6-7], 各研究间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示两组间这两种不良反应的发生率无差异 [RR=0.20, 95% CI (0.02, 1.64), $P=0.13$; RR=0.33, 95% CI (0.04, 3.08), $P=0.33$], 见图 7、图 8。

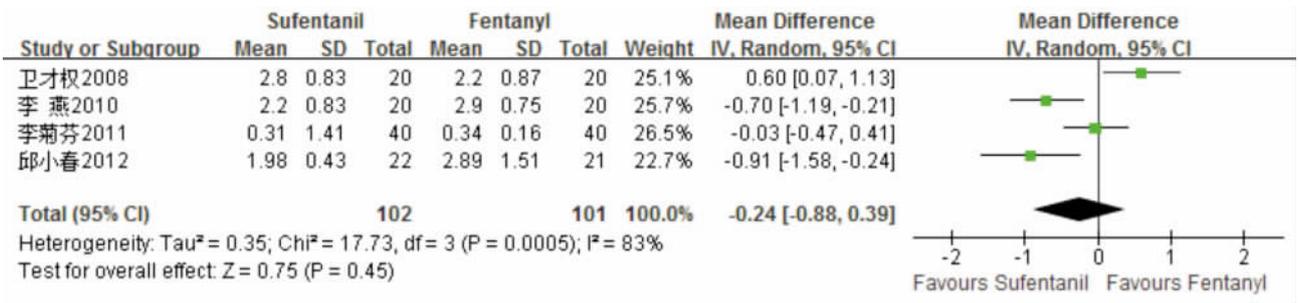


图 5 术后 24 h 舒芬太尼与芬太尼 VAS 评分的 Meta 分析

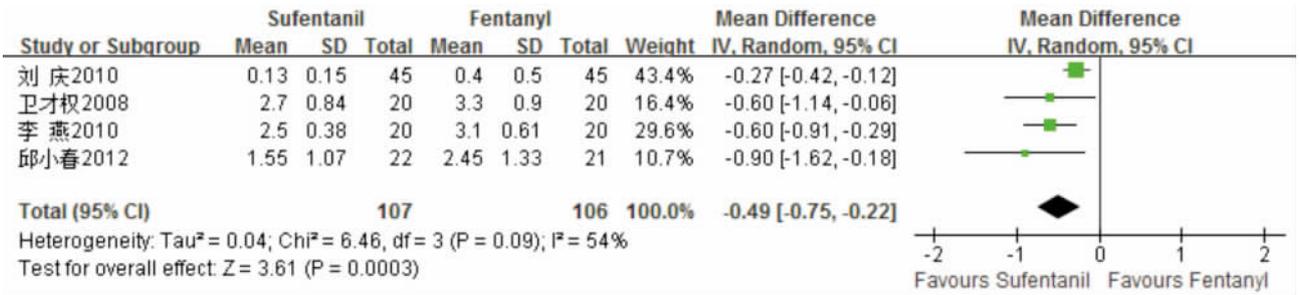


图 6 术后 48 h 舒芬太尼与芬太尼 VAS 评分的 Meta 分析

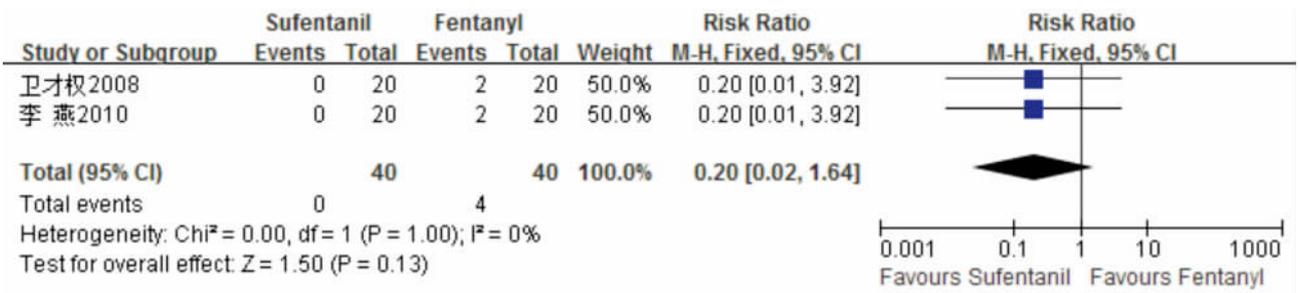


图 7 术后恶心、呕吐发生率的 Meta 分析



图 8 术后头晕嗜睡发生率的 Meta 分析

3 讨论

术后自控镇痛 (patient controlled analgesia, PCA) 有多种给药途径, 如静脉、硬膜外、皮下等。PCSA 是根据患者个体需要将药物注入皮下, 通过吸收进入血液, 透过血脑屏障, 最终与中枢神经内的 μ 受体结合, 发挥镇痛作用。有研究对 197 例患

者行术后硬膜外自控镇痛和 PCSA 的比较证明两种镇痛方法效果相似^[9]。与术后静脉自控镇痛进行比较, 镇痛镇静效果亦无显著性差异^[10]。因此 PCSA 既避免了留置硬膜外导管操作和管理的复杂性, 又避免了镇痛和治疗的药物共用同一静脉通道影响各自疗效的可能性, 且不受手术部位的限制, 操作更简单、方便, 患者和医护人员易于接

受。但皮下镇痛药物的峰值血药浓度及药效作用均出现较慢。

适用于 PCSA 的药物种类颇多,舒芬太尼和芬太尼为常用的 μ 阿片类受体激动剂,两种药物因其良好的镇痛效果和较少的不良反应成为术后镇痛的理想药物。而在皮下镇痛液中加入利多卡因不仅可减轻局部药物刺激产生的不适感、降低局部炎症的发生率,而且使局部区域的血液更加丰富,有利于药物的吸收。

3.1 研究质量评估

本系统评价共纳入 5 项 RCT (共 293 例患者),研究质量均较低。所有研究均提及基线具有可比性,但仅有 1 项研究详细描述了组间基线特征^[6],其余组间基线特征描述不详细,因此可能存在其他偏倚来源。控制偏倚的方法学质量较低,所有研究仅提及随机字样,具体随机方法不清楚,且所有研究均未提及分配隐藏,故存在选择性偏倚的可能性为高度。所有纳入研究均为单盲,测量指标均有统一、标化的评分方法,因此不受实施者主观因素的影响,存在实施偏倚的可能性为低度。选择性报告研究结果不清楚。因纳入研究较少,未能进行发表偏倚分析。综合考虑上述因素,认为纳入研究的方法学质量较低,可能会影响结果的可靠性。

3.2 结果分析

本系统评价镇痛评分的 Meta 分析选用 VAS 标准(0~10 分法),不良反应包括恶心、呕吐和头晕嗜睡。

对术后镇痛的 Meta 分析结果显示,术后 4 h、8 h、12 h、24 h VAS 评分两组差异无统计学意义,而术后 48 h VAS 评分显示,舒芬太尼组的镇痛评分更低,镇痛效果更好。可能与舒芬太尼对产生镇痛作用的 μ 1 受体高选择性结合有关。术后不良反应方面,纳入的 5 项研究中,仅 2 项研究报道了恶心呕吐和头晕、嗜睡的发生率,且两种不良反应的发生率均较低,Meta 分析结果显示两组无明显差异。PCSA 的不良反应发生率较低,可能与皮下镇痛药物的峰值血药浓度及药效作用均出现较慢有关。

综上所述,两种药物均适合用于术后 PCSA,但舒芬太尼更适合用于长期需要镇痛的患者。

3.3 研究的局限性

本系统评价共纳入 5 项研究,均在国内展开,国外虽然也采用舒芬太尼 PCSA,但大多数用于癌痛患者^[11],PCSA 的留置时间较长,因此未纳入本系统评价。而纳入的国内临床证据仅有 5 项,数量较少且等级偏低,缺乏高质量、标准化的 RCT。虽然存在实施偏倚的可能性为低度,但存在一定的选择性偏倚,且未能进行发表偏倚分析,因此会影响本系统评价的质量。

3.4 系统评价结果的意义和对未来研究的启示

通过对 5 篇文献、293 例患者采用 Cochrane 系统评价方法分析发现,芬太尼、舒芬太尼均适用于 PCSA,但舒芬太尼更适合用于长期需要镇痛的患者。由于系统存在选择性偏倚,尚有待于进一步开展设计严谨的高质量 RCT 研究。

[参 考 文 献]

- [1] Higgins JPT SG. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008] [EB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2008.
- [2] 于河,刘建平. 定性研究方法及其在医学领域内的应用[J]. 循证医学, 2008, 8(5):292-296.
- [3] 邱小春,向斯雅. 舒芬太尼用于腹部术后患者自控皮下镇痛的疗效观察[J]. 中外健康文摘, 2012, 9(31):162.
- [4] 李菊芬. 舒芬太尼在剖腹产术后皮下自控镇痛临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2011, 10(22): 98.
- [5] 刘庆,李翠玲,王红仙,等. 舒芬太尼、芬太尼术后皮下镇痛治疗对比研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16(1):17-19.
- [6] 李燕,吴红军. 舒芬太尼用于子宫切除术后皮下自控镇痛的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(32):4186-4187.
- [7] 卫才权. 舒芬太尼用于术后自控皮下镇痛的体会[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(7):943-944.
- [8] 刘庆,刘舒杨,李公伦,等. 舒芬太尼在术后皮下镇痛中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2010, 26(9):773-774.
- [9] Domingos R, Amaro R, Antunes C, et al. Comparison of postoperative analgesia using epidural versus subcutaneous catheter in upper abdominal surgery[J]. Reg Anesth Pain Med, 2006, 31(5):270.
- [10] 唐轶洋,张兴安. 舒芬太尼临床术后镇痛应用新进展[J]. 中国药房, 2012, 23(46):76-79.
- [11] Watanabe S, Pereira J, Tarumi Y, et al. A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain[J]. J Palliat Med, 2008, 11(4):570-574.

[收稿日期] 2013-01-16