

## 氢吗啡酮应用于小儿先心术后综述

龚雨珊, 许峰\*

重庆医科大学附属儿童医院 PICU, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 重庆

**【摘要】**先天性心脏病 (Congenital heart disease, CHD) 是胎儿期心脏及大血管发育异常而致的先天畸形, 是小儿最常见的心脏病。随着心脏外科技术的成熟和体外循环技术的发展, 越来越多的先心患儿能够在婴幼儿期就得以手术矫正, 从而极大改善先天性心脏病患儿的生存率和生活质量。但患儿术后的疼痛不容忽视, 术后的疼痛对于患儿的神经、内分泌和代谢系统都有重大的影响, 所以先天性心脏病患儿术后的镇静镇痛管理是非常重要的。镇静不足和镇静过度都是有害的, 镇静不足会导致呼吸机对抗、机械通气无效、意外脱管等, 而镇静过度又会导致呼吸抑制、低血压和药物依赖等。常用的小儿术后镇痛药大多为阿片类镇痛药, 如舒芬太尼、吗啡、瑞芬太尼、芬太尼等药物, 而氢吗啡酮作为吗啡的衍生物, 已被证实成人的术后的镇静镇痛具有镇痛效果强, 安全性高的特点, 但现应用于儿童术后镇痛的应用还比较局限, 本文对儿童先天性心脏病术后使用氢吗啡酮作用的镇痛展开了探讨。

**【关键词】**儿童; 先天性心脏病; 镇痛; 氢吗啡酮

### Hydromorphone used in pediatric post-operative reviews

Yushan Gong, Feng Xu\*

*PICU, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Children's Health and Diseases, Chongqing*

**【Abstract】** Congenital heart disease (CHD) is a congenital malformation caused by abnormal development of the heart and large blood vessels in the fetal period, and is the most common heart disease in children. With the maturity of cardiac surgery technology and the development of cardiopulmonary bypass technology, more and more children with congenital heart disease can be surgically corrected in infancy, thereby greatly improving the survival rate and quality of life of children with congenital heart disease. However, the postoperative pain of the child cannot be ignored, and the postoperative pain has a significant impact on the nerve, endocrine and metabolic systems of the child, so the postoperative sedation and analgesia management of children with congenital heart disease is very important. Inadequate sedation and hyperstition are both harmful, as inadequate sedation can lead to ventilator confrontation, ineffective mechanical ventilation, accidental de-tube, etc., while hyperstition can lead to respiratory depression, hypotension, and drug dependence. Most of the commonly used postoperative analgesics in children are opioid analgesics, such as sufentanil, morphine, remifentanil, fentanyl and other drugs, and hydromorphone as a derivative of morphine, has been confirmed to have a strong analgesic effect and high safety in adult postoperative sedation and analgesia, but the application of postoperative analgesia in children is still relatively limited, and this article discusses the analgesia of the use of hydromorphone after surgery for congenital heart disease in children.

**【Keywords】** Children; Congenital Heart Disease; Analgesia; Hydromorphone

\*通讯作者: 许峰

## 1 研究背景

先天性心脏病 (Congenital heart disease, CHD) 是胎儿期心脏及大血管发育异常而致的先天畸形, 是小儿最常见的心脏病<sup>[1]</sup>。在我国, 先天性心脏病的发生率为出生新生儿的 6.7%, 如此每年大约有 15 万名先天性心脏病患儿出现<sup>[2]</sup>。先天性心脏病如果不及时纠正, 不仅影响小儿日后生长发育, 病情危重者, 将在出生后数月内夭折。随着心脏外科技术的成熟和体外循环技术的发展, 越来越多的先心病患儿能够在婴幼儿期就得以手术矫正, 从而极大改善先天性心脏病患儿的生存率和生活质量<sup>[3]</sup>。

疼痛是一种生物心理社会现象, 包括感觉、情感、认知、发展、行为、精神和文化成分。定义为“与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感官和情感体验, 或以此类损伤的形式描述; 痛苦总是主观的。每个人都通过与早年受伤相关的经历来学习这个词的应用”<sup>[4]</sup>。一个更普遍引用的定义是“疼痛是体验者所说的任何东西, 只要体验者说它就存在”, 强调疼痛的主观性。然而, 无法沟通 (即婴儿、幼儿、认知障碍者) 绝不会否定个体正在经历疼痛并需要适当的缓解疼痛治疗的可能性。现已证明, 从胎儿期开始, 人类感知疼痛的中枢、末梢和传导系统就已形成并具备功能。新生儿不仅能感知疼痛, 而且还能记忆疼痛<sup>[5]</sup>。术后疼痛可致患儿哭闹、烦躁、不敢咳嗽和深呼吸, 痰液不易排出, 容易导致肺部感染, 在手术期间和手术过后, 身体除了器官功能的改变外, 还对神经、内分泌和代谢系统有重大的影响。术后疼痛会引起机体释放儿茶酚胺、醛固酮、皮质醇及肾素血管紧张素等内源性物质, 这些激素促进水钠潴留, 使患儿心率增快, 全身血管阻力增加, 心脏负荷增加, 导致高血压、心动过速、心律失常及心肌缺血等并发症。且患儿在接受开胸先天性心脏病矫治术时会受到广泛的组织损伤, 术后患儿还将承受导管抽吸等造成的操作性疼痛, 所以出于人道主义, 术后对患儿的疼痛管理是十分必要的<sup>[6,7]</sup>。

## 2 小儿先天性心脏病术后

### 2.1 小儿先天性心脏病术后镇静镇痛管理

对于先天性心脏病患儿术后的镇静镇痛管理是非常重要的。镇静不足和镇静过度都是有害的, 镇静不足会导致呼吸机对抗、机械通气无效、意外脱

管等, 而镇静过度又会导致呼吸抑制、低血压和药物依赖等, 所以患儿先天性心脏病术后的镇静镇痛管理非常具有挑战性<sup>[8,9]</sup>。

常见的镇痛药包括阿片类药物、局部麻醉剂、前列腺素合成酶抑制剂 (NSAID)、对乙酰氨基酚、氯胺酮和  $\alpha$ -2 激动剂 (可乐定和佑美托咪定)。但阿片类药物由于其高疗效的特点, 仍然是心脏手术后的主要镇痛药<sup>[9]</sup>。小儿先天性心脏病术后常用的阿片类药物主要有吗啡、舒芬太尼、芬太尼、瑞芬太尼等<sup>[10]</sup>。

### 2.2 常用术后镇痛药物

吗啡是 1804 年被德国药剂师弗里德里希分离 Wilhelm Adam Serturner, 并命名为“morphium”睡眠之神。吗啡是一种强效阿片类镇痛剂, 广泛用于治疗急性疼痛和长期治疗剧烈疼痛。吗啡是一种存在于罂粟植物中的吗啡喃生物碱。该药物易溶于水, 但在脂类中的溶解度较差。在人体中, 吗啡 3-葡萄糖苷酸 (M3G) 和吗啡 6-葡萄糖苷酸 (M6G) 是吗啡的主要代谢物。吗啡的代谢不仅发生在肝脏中, 还可能发生在大脑和肾脏中。葡萄糖苷酸主要通过胆汁和尿液排出。葡萄糖苷酸通常被认为是不能穿过血脑屏障的高极性代谢物。尽管已在人脑组织中证实了啡葡萄糖醛酸化, 但其能力与肝脏相比非常低, 这表明全身给药后脑脊液 (CSF) 中观察到的 M3G 和 M6G 浓度反映了吗啡的肝脏代谢, 而吗啡葡萄糖苷酸尽管极性很高, 但可以渗透到大脑中。与吗啡一样, M6G 对  $\mu$  受体的选择性比对  $\delta$  和  $\kappa$  受体的选择性更高, 而 M3G 似乎不竞争阿片受体结合。M6G 的镇痛特性在 1970 年代初得到认可, 最近的研究表明 M6G 可能对吗啡给药后的阿片类镇痛有显著贡献<sup>[11]</sup>。

芬太尼是一种阿片类镇痛剂, 最早合成于比利时在 1950 年代后期, 具有镇痛效力约为吗啡的 80 倍。在 1980 年代初, 因其安全性, 大剂量使用芬太尼麻醉诱导和维持广受欢迎, 即使在婴儿中也是如此。Robinson 和 Gregor 发现使用 30 至 50  $\mu$ g/kg 的芬太尼对早产儿进行导管结扎, 对早产儿的心率和血压的影响很小。新生儿在使用芬太尼中的血流动力学稳定性引起了将芬太尼作为主要药物的广泛兴趣<sup>[12]</sup>。

舒芬太尼与吗啡、芬太尼一样属于阿片受体激

动剂, 舒芬太尼是芬太尼的 N-4 衍生物, 效力是芬太尼的 7~10 倍, 是目前“芬太尼家族”中镇痛作用最强的人工合成阿片类药物, 它具有镇痛、镇静、催眠作用, 但其镇痛作用明显强于芬太尼, 使用的安全剂量范围也大于吗啡和芬太尼, 宜于术后镇痛, 在成人患者中已广泛使用<sup>[13]</sup>。

### 3 氢吗啡酮

#### 3.1 氢吗啡酮介绍

氢吗啡酮是一种半合成的阿片类镇痛药, 是吗啡的衍生物, 主要作用于阿片  $\mu$  受体, 并在较小程度上作用于  $\delta$  受体, 氢吗啡酮的镇痛作用是吗啡的 5-8 倍, 起效快, 主要代谢产物无活性, 不良反应少于吗啡。氢吗啡酮已广泛用于急性疼痛、慢性癌痛以及在较小程度上用于慢性非恶性疼痛。其药代动力学和药效学已经得到很好的研究, 包括速释口服制剂、各种缓释口服制剂, 以及通过静脉内、皮下、硬膜外、鞘内给药等途径。氢吗啡酮经肝脏葡萄糖苷转化为无活性的代谢产物氢吗啡酮 3-葡萄糖苷酸和双氢异吗啡 3-葡萄糖苷酸, 经尿液排出, 而不产生吗啡的代谢产物吗啡 6-葡萄糖苷酸 (morphine-6-glucuronide, M6G), 从而减少了因 M6G 蓄积而产生的肾功能损害、呼吸抑制和过度镇静等其他不良反应。同时, 氢吗啡酮不引起组胺释放, 是哮喘儿童或具有组胺释放相关问题 (例如瘙痒) 的病人的良好选择。氢吗啡酮适合用于急慢性疼痛以及癌症疼痛的治疗, 临床应用安全有效。

现有多个研究表明氢吗啡酮应用于成人术后镇痛可获得良好的镇痛效果, 且不良反应少, 安全性高。Nicole C Beatty 在对氢吗啡酮应用于鞘内麻醉的研究结果表明, 氢吗啡酮应用于接受剖腹产术后的产妇相较于吗啡不良反应发生率无显著差异<sup>[14]</sup>。Nathaniel J Martin 在对接受 ECMO 患者的镇静镇痛研究结果提示氢吗啡酮与芬太尼镇静镇痛效果相当, 且氢吗啡酮的 MME (morphine milligram equivalent 吗啡毫克相当量) 更低<sup>[15]</sup>。曹雪芹团队对氢吗啡酮应用于产妇剖腹产术后静脉镇痛的研究表明氢吗啡酮与舒芬太尼应用于剖腹产术后产妇的镇痛效果相当, 氢吗啡酮的不良不良反应发生率更低, 产妇的可接受程度高<sup>[16]</sup>。戴萍团队对氢吗啡酮应用于下肢骨折术后镇痛研究中, 得出结论氢吗啡酮相较于舒芬太尼, 有着更好的镇痛、镇静效果, 且安全

有效, 意义重大<sup>[17]</sup>。

综上, 氢吗啡酮在术后的镇静镇痛效果与芬太尼、舒芬太尼、吗啡相当。具有作用时间快、镇痛效果强、不良反应少等优点<sup>[18-20]</sup>。

#### 3.2 氢吗啡酮在小儿术后的应用

国内外已有报道氢吗啡酮可安全用于患儿术后父母控制静脉镇痛 (PCA) 和成人术后自控静脉镇痛 (PCIA), 但是在小儿先天性心脏病术后镇痛的实施中, 尤其是经开胸先天性心脏病矫治术后, 家长自控静脉镇痛的安全性低, 可行性小, 只有采用持续静脉输注的方法。我们拟通过该研究探索氢吗啡酮作为小儿手术后镇痛药物的安全性、镇痛效果以及不良反应的发生率, 为氢吗啡酮广泛用于小儿术后持续静脉合适的用药剂量提供依据。这对患儿平稳地度过术后危重期, 减轻或消除疼痛相关副作用有重要意义。

Yongying Pan 在对儿童先天性结构畸形修复术后的镇痛研究中表示, 使用氢吗啡酮背景剂量  $2\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$  和  $3\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$  均能取得术后良好的镇痛效果, 且盐酸氢吗啡酮和舒芬太尼在该患者群体中具有相似的安全性。在 Gregory B 团队对小儿先天性心脏病术后的阿片类药物使用的研究表示, 氢吗啡酮在新生儿和婴儿的使用剂量为  $2-5\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$ <sup>[7]</sup>。胡洁团队报道先天性心脏病患儿开胸术后合用  $2\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$  咪达唑仑镇静行机械通气时, 氢吗啡酮背景剂量  $3\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$ 、NCA 剂量  $3\mu\text{g}/\text{kg}$  方案的镇痛效果好, 且不良反应较少; 何秋娟团队对氢吗啡酮应用于小儿癌痛的研究结果表明盐酸氢吗啡酮底物剂量为  $3\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 、NCA 剂量为  $3\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$  的方案镇痛效果好, 不良反应发生率低。

但现氢吗啡酮对于患儿的应用仍比较局限, 用于不同情况、病情危重程度不同的患儿剂量仍不明确, 且氢吗啡酮用于小儿镇痛的不良反应, 如尿储留、大便潴留、皮肤瘙痒、低血压等不良反应及药物成瘾性、小儿神经系统影响等还有待探讨, 需要更多的前瞻性研究进行探索。

### 参考文献

- [1] 陈芄蕪, 刘斌. 先天性心脏病诊断及治疗进展 %J 西南军医 [J]. 2012, 14(03): 505-9.
- [2] 苏肇伉. 先天性心脏病外科进展 %J 上海第二医科大

- 学学报 [J]. 2004, (03): 153-8.
- [3] 诸福棠实用儿科学(第8版) %J 中国临床医生杂志 [J]. 2015, 43(07): 47.
- [4] Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy [J]. Pain, 1979, 6(3): 249.
- [5] Prevention and management of pain and stress in the neonate [J]. Paediatrics & child health, 2000, 5(1): 31-47.
- [6] MANGANO D T, SILICIANO D, HOLLENBERG M, et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group [J]. Anesthesiology, 1992, 76(3): 342-53.
- [7] HAMMER G B, GOLIANU B. Opioid analgesia in neonates following cardiac surgery [J]. Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia, 2007, 11(1): 47-58.
- [8] NAGUIB A N, DEWHIRST E, WINCH P D, et al. Pain management after comprehensive stage 2 repair for hypoplastic left heart syndrome [J]. Pediatric cardiology, 2013, 34(1): 52-8.
- [9] WOLF A R, JACKMAN L. Analgesia and sedation after pediatric cardiac surgery [J]. Paediatric anaesthesia, 2011, 21(5): 567-76.
- [10] DIAZ L K. Anesthesia and postoperative analgesia in pediatric patients undergoing cardiac surgery [J]. Paediatric drugs, 2006, 8(4): 223-33.
- [11] DE HOOGD S, GOULOOZE S C, VALKENBURG A J, et al. Postoperative breakthrough pain in paediatric cardiac surgery not reduced by increased morphine concentrations [J]. Pediatric research, 2021, 90(6): 1201-6.
- [12] TRECOT A M, DATTA S, LEE M, et al. Opioid pharmacology [J]. Pain physician, 2008, 11(2 Suppl): S133-53.
- [13] SEEMANN E A, WILLIS K D, MUELLER M L, et al. Sufentanil versus fentanyl: efficacy and patient satisfaction with intrathecal pain management [J]. Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society, 2012, 15(3): 194-8; discussion 8-9.
- [14] BEATTY N C, ARENDT K W, NIESEN A D, et al. Analgesia after Cesarean delivery: a retrospective comparison of intrathecal hydromorphone and morphine [J]. J Clin Anesth, 2013, 25(5): 379-83.
- [15] MARTIN N J, PEITZ G J, OLSEN K M, et al. Hydromorphone Compared to Fentanyl in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation [J]. Asaio j, 2021, 67(4): 443-8.
- [16] 曹雪芹, 聂彬, 刘琼, et al. 比较氢吗啡酮与舒芬太尼配伍曲马多在剖宫产术后静脉自控镇痛的效果 %J 中华疼痛学杂志 [J]. 2021, 17(06): 626-31.
- [17] 戴萍, 蒋奇明, 封琴, et al. 氢吗啡酮与舒芬太尼多模式镇痛在下肢骨折中的应用 %J 中国继续医学教育 [J]. 2021, 13(32): 158-62.
- [18] HONG D, FLOOD P, DIAZ G. The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia [J]. Anesthesia and analgesia, 2008, 107(4): 1384-9.
- [19] JELEAZCOV C, SAARI T I, IHMSEN H, et al. Population pharmacokinetic modeling of hydromorphone in cardiac surgery patients during postoperative pain therapy [J]. Anesthesiology, 2014, 120(2): 378-91.
- [20] MURRAY A, HAGEN N A. Hydromorphone [J]. J Pain Symptom Manage, 2005, 29(5 Suppl): S57-66.

**收稿日期:** 2022年4月2日

**出刊日期:** 2022年5月27日

**引用本文:** 龚雨姗, 许峰, 氢吗啡酮应用于小儿先心病术后综述[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(3): 4-7.  
DOI: 10.12208/j.ijcr.20220089

**检索信息:** RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

**版权声明:** ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**