

复方倍他米松作为局麻药佐剂的研究进展

杨 淼¹, 黎娟娟², 杨 毅²

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院麻醉科, 云南 大理

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月19日

摘 要

复方倍他米松是一种速效、长效、强效的糖皮质激素, 目前临床上主要应用于慢性疼痛患者的神经阻滞治疗, 如用于颈椎神经丛引起的头痛, 膝关节置换术后的疼痛, 以及腰椎间盘突出引起的腰腿痛等, 还可用于带状疱疹后的神经性疼痛等。而将复方倍他米松作为局部麻醉药的佐剂用于外周神经阻滞, 将为麻醉医生提供新的依据和策略。本文将就复方倍他米松联合局麻药物在神经阻滞中的临床运用作一综述, 以便为临床选择提供一定的参考。

关键词

复方倍他米松, 佐剂, 局部麻醉, 术后疼痛

Research Progress of Compound Betamethasone as Local Anesthetic Adjuvant

Miao Yang¹, Juanjuan Li², Yi Yang²

¹Clinical Medical College of Dali University, Dali Yunnan

²Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 19th, 2024

Abstract

Compound betamethasone is a fast-acting, long-acting and powerful glucocorticoid, which is currently mainly used in the clinical nerve block treatment of patients with chronic pain, such as headache caused by cervical nerve, pain after knee replacement, and back and leg pain caused by lumbar disc herniation, and can also be used for neuropathic pain after herpes zoster. The use of compound betamethasone as adjuvant of local anesthetic for peripheral nerve block will provide a

new basis and strategy for anesthesiologists. This article will review the clinical application of compound Betamethasone combined with local anesthesia in nerve block, so as to provide some reference for clinical selection.

Keywords

Compound Betamethasone, Adjuvants, Local Anesthesia, Postoperative Pain

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

随着麻醉和超声技术的发展,神经阻滞目前已经广泛用于临床麻醉和术后疼痛[1]。神经阻滞应用于临床麻醉,可以减轻患者术中血流动力学的波动,减少术中不良反应和应激反应,降低术中麻醉药物及术后镇痛药物的使用剂量,还可以为患者提供多模式的术后镇痛方案[2]-[4]。神经阻滞时使用单纯的局麻药,其阻滞时间有限[5]-[7],增加局麻药的剂量可以延长神经阻滞时间,但同时会增加其全身和潜在的毒性风险。近年来为了延长神经阻滞的持续时间从而延长术后镇痛的时间,越来越多的学者致力于寻找合适的局麻药的佐剂。本文就倍他米松在神经阻滞中的最新研究进展总结如下。

2. 复方倍他米松的药理特点及作用机制

1 ml 复方倍他米松是由倍他米松磷酸钠 2 mg 和二丙酸倍他米松 5 mg 组成,是一种速效、长效、强效的糖皮质激素,具有抗炎、消肿、镇痛、神经调节等多重作用。局部注射后倍他米松磷酸钠易溶于水,在用药后迅速吸收后达血浆峰浓度,起效快;二丙酸倍他米松则微溶于水,组织吸收缓慢,持续作用时间可达 10 天以上[8]。复方倍他米松作为佐剂延长局部麻醉药神经阻滞作用时间的具体机制尚不十分明确,可能的机制包括:1) 倍他米松强大的抗炎作用,阻止了炎症因子 TNF、IL-1 等的释放[9]。2) 可维持 C 纤维膜的稳定性,减少疼痛信号在神经纤维上的传递,产生额外的镇痛作用。3) 可以收缩血管,延缓局麻药的吸收,延长其阻滞时间。4) 有相关研究表明肌肉注射二丙酸倍他米松时,其活性代谢产物的半衰期为 3 d,可以逐渐分解来产生镇痛作用[10] [11]。

3. 复方倍他米松在局部浸润中的应用

随着多模式镇痛的提出,伤口处局部麻醉镇痛广泛应用于术后镇痛。Xueye Han 等人在开颅手术中,在罗哌卡因注射液中加入复方倍他米松用于术前头皮浸润术后镇痛,与单纯罗哌卡因预先头皮局部浸润相比,可显著降低术后 48 小时内舒芬太尼的累积消耗量约 87%,术后 72 小时内疼痛评分降低约 75%,患者镇痛满意度提高约 55%。此外,在本研究中,没有与得宝松或该药物组合相关的副作用[12]。Niti Shrestha 等人在椎板成形术和椎板切除术中的一项前瞻性随机对照试验,116 例患者以 1:1 的比例随机分配到 BR (倍他米松 - 罗哌卡因)组或 R (罗哌卡因)组。每组在每个节段接受总计 10 ml 研究溶液的预先浸润。BR 组每 30 ml 研究液由 0.5 ml 倍他米松加 14.5 ml 生理盐水和 1%罗哌卡因 15 ml 组成,R 组每 30 ml 研究液由 1%罗哌卡因 15 ml 加 15 ml 生理盐水组成。避免硬膜外腔和鞘内腔的浸润,沿椎旁肌肉和皮下组织沿着,注射棘突、横突、小关节和椎板。在椎板成形术和椎板切除术后的前 48 小时内,罗哌卡因中加入少量倍他米松可使术后阿片类药物的累积需求量减少 57.7%。术后疼痛评分和术后恶心呕吐明显减

少。患者满意度评分显著较高。这种简单而有效的技术值得探索,以用于常规临床实[13]。张宝安等研究发现,将在40例行在硬膜外麻醉下TKA的患者随机分两组,两组术中均将混合镇痛药物15 mL注入后关节囊,剩余药物注入前方关节囊、伸膝装置、切口周围软组织。实验组使用0.9%氯化钠溶液60 mL + 0.75%罗哌卡因75 mg + 肾上腺素0.1 mL + 复方倍松注射液1 mL的混合液;对照组应用0.9%氯化钠溶液60 mL + 0.75%罗哌卡因75 mg + 肾上腺素0.1 mg的混合液;术中将比较两组不同时段疼痛视觉模拟评分(VAS)、膝关节主动活动度及术后并发症。结果疼痛VAS评分:术后6, 12, 24 h及3, 5 d, A组低于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);术后7 d两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。膝关节主动活动度:术后2 d、2周, A实验组均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后6周2组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后感染、深静脉血栓等并发症发生率2组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论在混合镇痛药物中添加复方倍他米松不增加患者感染及深静脉血栓等手术并发症,还能明显改善术后急性期疼痛[14]。

4. 复方倍他米松在周围神经阻滞的应用

4.1. 在腹部手术中的应用

在一项随机对照研究中,150例择期行LC术的患者,被随机以1:1:1的比例分为三组:局麻药浸润镇痛组(对照组)、罗哌卡因单次注射TPVB组、及罗哌卡因 + 倍他米松单次注射TPVB组。对照组由外科医生在切口部位局部浸润,其余两组由麻醉医生在超声引导下在坐位无菌条件下于右侧T7-8椎旁间行单侧TPVB术。与外科医生浸润组相比,罗哌卡因TPVB和罗哌卡因 + 复方倍他米松组TPVB组24 h和48 h的疼痛评分分别显著降低。两组术后72 h镇痛药使用次数均少于对照组,活动时间均早于对照组。与单纯局麻药相比,TPVB中加入倍他米松可显著延长阻滞时间。与手术部位局麻药浸润相比,TPVB加或不加复方倍他米松均能获得更好的围手术期镇痛和功能状态改善[15]。

4.2. 在胸部手术中的应用

谢达、肖昭扬在一项随机对照研究中,把拟择期行首次非停跳冠脉搭桥术(Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting, OPCABG)的患者60例随机分为两组,每组30例。在全麻前两组均在超声引导下在T4-5行双侧的椎旁阻滞,实验组使用0.2%的罗哌卡因 + 复方倍他米松(2 + 5 mg),每侧各20 ml。对照组使用0.2%的罗哌卡因,每侧各20 ml。实验结果表明两组患者各时间点的MAP及HR差异无统计学意义,但实验组术后的静息及运动时的VAS疼痛评分均明显低于对照组,且术中及术后的麻醉性镇痛药物的使用实验组少于对照组。两组患者术后恶心、呕吐等不良反应的发生率差异无统计学意义。结论证明罗哌卡因复合复方倍他米松用于PVB时,可以延长首次非停跳冠脉搭桥术镇痛时间、减轻术后疼痛,并且不会增加术后恶心、呕吐等不良反应的发生率[16]。

4.3. 在下肢手术中的应用

王孟楠、胡杰等人在一项随机对照实验研究中,将58例择期行膝关节置换的患者,依照随机信封分组原则分为两组,每组29例,两组均在术后行收肌管神经阻滞。对照组术后使用0.5%罗哌卡因20 ml行麻醉镇痛,实验组术后使用0.5%罗哌卡因复合复方倍他米松1 ml (5 + 2 mg)总共20 ml行麻醉镇痛。对两组麻醉前和麻醉后的疼痛程度、炎症因子含量、用药副作用发生率进行对照分析。结果在麻醉前,两组的疼痛程度、炎症因子含量比较不存在统计学意义。在麻醉后,实验组的疼痛程度低于参照组;实验组的炎症因子含量低于参照组;且实验组的用药副作用发生率与参照组相比不存在统计学意义。结论表明在膝关节置换术的患者,运用复方倍他米松加入罗哌卡因收肌管阻滞麻醉能够使患者的术后疼痛程

度减轻, 炎症因子 C-反应蛋白的含量降低, 且用药副作用的发生率的差异无统计学意义[17]。在另一个术前行超声引导下髋关节囊周围神经阻滞中发现, 将 1 ml 复方倍他米松作为佐剂复合 0.5% 罗哌卡因与未添加佐剂相比, 在髋关节置换手术中, 能使术后镇痛效果提升, 镇痛有效时间延长, 降低后炎症因子 COR、IL-6 水平, 且未增加不良反应的发生率[18]。

4.4. 在神经外科手术中的应用

在一项回顾性研究分析中, 分析了首都医科大学附属北京天坛医院 2012 年 1 月至 2020 年 5 月期间就诊的开颅术后急性枕神经痛 38 例患者的数据, 择期行开颅手术的病人。术后 2 日当病人开颅术后出现口服药物或 PCIA 治疗不能缓解头痛时, 排除颅内病理生理改变后, 诊断指向急性枕神经痛经单纯利多卡因枕神经阻滞 ONB 进行诊断性治疗有效, 后使用 1% 罗哌卡因 2 ml, 复方倍他米松 0.5 ml, 生理盐水稀释至 5 ml, 行枕神经阻滞进行治疗性阻滞。研究发现所有病人经神经阻滞治疗后症状显著改善与术前相比, 术后 1 天平均 NRS 评分下降 70%, 出院时下降 82%。且在整个研究期间, ONB 实施前后无病人发生不良事件, 所有病人均未观察到立即或长期的不良反应或并发症。研究证实复方倍他米松联合罗哌卡因行枕神经阻滞治疗开颅术后急性枕神经痛是有效且安全的, 并明显降低慢性枕神经痛的发生风险[19]。复方倍他米松已成功用于枕大神经阻滞, 并得到了美国头痛协会的认可[20]。在一项对丛集性头痛病人随机对照研究中, 对于头痛缓解方面的影响, 复方倍他米松联合利多卡因枕下注射明显优于单纯利多卡因治疗[21]。

5. 复方倍他米松的应用前景

目前局麻药的佐剂主要包括有阿片类药物、 α 肾上腺素受体激动剂、类固醇类激素、新斯的明、非甾体类抗炎药(NSAIDs)、NMDA (N-甲基-D-天冬氨酸)受体拮抗剂、咪达唑仑、肾上腺素、腺苷等[22], 复方倍他米松作为类固醇激素有其独有的优势, 其不仅可以复合局麻药用于局部浸润麻醉, 还可以用于多种周围神经阻滞, 在神经外科、普外科、骨科以及胸心外科等多种手术中都有应用。此外, 与地塞米松相比, 地塞米松以非颗粒形式存在于局部麻醉剂溶液中, 复方倍他米松则是部分以颗粒形式存在于局麻药溶液中, 颗粒类固醇被认为是一种局部储备, 它逐渐衰变并释放类固醇, 从而产生更持久的影响[23], 镇痛作用可能更加持久。此外复方倍他米松还有强大的抗炎作用, 可以有效抑制手术引起的炎症, 其可能成为控制切口疼痛的方式之一[12]。

总之, 复方倍他米松作为局麻药佐剂, 可以有效延长局麻药的作用时间, 增加镇痛效果, 且不增加不良反应和药物本身的毒副作用。但其发挥镇痛作用的机制尚需要更多的实验来研究, 复方倍他米松的使用剂量也需要进一步的实验观察, 才能使其镇痛作用得到更好的发挥, 从而为患者提供多种镇痛模式的选择, 方便其今后更好地将其应用于临床工作。

基金项目

大理州科技局 2023KBG048; 大理大学第一附属医院临床医学学科队伍建设 DFYYB2024030。

参考文献

- [1] Tetsunaga, T., Sato, T., Shiota, N., Tetsunaga, T., Yoshida, M., Okazaki, Y., *et al.* (2015) Comparison of Continuous Epidural Analgesia, Patient-Controlled Analgesia with Morphine, and Continuous Three-In-One Femoral Nerve Block on Postoperative Outcomes after Total Hip Arthroplasty. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 7, 164-170. <https://doi.org/10.4055/cios.2015.7.2.164>
- [2] 韩庆峰, 张点红. 右美托咪定混合不同浓度罗哌卡因连续髂筋膜阻滞的镇痛效果[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(2): 266-269.

- [3] 徐姝珺, 张振, 左琴蓉, 等. 氢吗啡酮复合罗哌卡因髂筋膜间隙联合骶丛神经阻滞在老年全髋关节置换术中的应用[J]. 骨科, 2021, 12(4): 339-343.
- [4] 杨荣国, 樊林滨. 超声引导下不同剂量右美托咪定复合罗哌卡因髂筋膜间隙阻滞在老年全髋关节置换术中的应用[J]. 海南医学, 2021, 32(10): 1272-1275.
- [5] 钱朵, 张文胜. 局部麻醉辅助用药的研究进展[J]. 华西医学, 2014, 29(8): 1589-1592.
- [6] Rancourt, M.M., Albert, N.T., Côté, M., Létourneau, D. and Bernard, P. (2012) Posterior Tibial Nerve Sensory Blockade Duration Prolonged by Adding Dexmedetomidine to Ropivacaine. *Anesthesia & Analgesia*, **115**, 958-962. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318265bab7>
- [7] Marhofer, D., Kettner, S.C., Marhofer, P., Pils, S., Weber, M. and Zeitlinger, M. (2013) Dexmedetomidine as an Adjuvant to Ropivacaine Prolongs Peripheral Nerve Block: A Volunteer Study. *British Journal of Anaesthesia*, **110**, 438-442. <https://doi.org/10.1093/bja/aes400>
- [8] 马柯. 糖皮质激素在疼痛微创介入治疗中的应用——中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(6): 401-404.
- [9] 张晨佳, 王欣宇, 张亚楠, 刘忠. 罗哌卡因复合右美托咪定或倍他米松用于髂筋膜神经阻滞对血清 IL-6 和 TNF- α 水平的影响[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2022(10): 40-43.
- [10] Johansson, A. and Bennett, G. (1997) Effect of Local Methylprednisolone on Pain in a Nerve Injury Model: A Pilot Study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, **22**, 59-65. [https://doi.org/10.1016/s1098-7339\(06\)80057-x](https://doi.org/10.1016/s1098-7339(06)80057-x)
- [11] He, C., Fan, H., Tan, J., Zou, J., Zhu, Y., Yang, K., et al. (2011) Pharmacokinetics of Betamethasone and Betamethasone 17-Monopropionate in Chinese Healthy Volunteers after Intramuscular Injection of Betamethasone Phosphate/betamethasone Dipropionate. *Arzneimittelforschung*, **61**, 417-420. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296220>
- [12] Han, X., Ren, T., Wang, Y., Ji, N. and Luo, F. (2022) Postoperative Analgesic Efficacy and Safety of Ropivacaine Plus Diprosan for Preemptive Scalp Infiltration in Patients Undergoing Craniotomy: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia*, **135**, 1253-1261. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000005971>
- [13] Shrestha, N., Han, B., Zhao, C., Jia, W. and Luo, F. (2023) Pre-Emptive Infiltration with Betamethasone and Ropivacaine for Postoperative Pain in Laminoplasty and Laminectomy (PRE-EASE): A Prospective Randomized Controlled Trial. *International Journal of Surgery*, **110**, 183-193. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000000821>
- [14] 张宝安, 高化. 复方倍他米松注射液用于全膝关节置换术浸润镇痛的疗效和安全性[J]. 医药导报, 2018, 37(A01): 18-20.
- [15] Li, J., Li, L., Zhang, X., Li, C., He, D., Zhang, J., et al. (2019) Paravertebral Block with Compound Betamethasone in Laparoscopic Cholecystectomy: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Cureus*, **11**, e6023. <https://doi.org/10.7759/cureus.6023>
- [16] 谢达. 罗哌卡因复合复方倍他米松用于椎旁阻滞在非停跳冠脉搭桥手术后镇痛效果的观察[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [17] 王孟楠, 胡杰. 复方倍他米松加入罗哌卡因收肌管阻滞用于膝关节置换术后镇痛的临床观察[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023(1): 62-65.
- [18] 王孟楠. 罗哌卡因复合倍他米松用于髋关节囊周围神经阻滞在全髋关节置换术后对患者疼痛度与不良反应影响的分析[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2022(7): 5-8.
- [19] 王劭恒, 温博也, 刘鹏飞, 高腾, 任浩, 罗芳. 复方倍他米松联合罗哌卡因治疗开颅术后急性枕神经痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(12): 916-920.
- [20] Blumenfeld, A., Ashkenazi, A., Napchan, U., Bender, S.D., Klein, B.C., Berliner, R., et al. (2013) Expert Consensus Recommendations for the Performance of Peripheral Nerve Blocks for Headaches—A Narrative Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **53**, 437-446. <https://doi.org/10.1111/head.12053>
- [21] Ambrosini, A., Vandenheede, M., Rossi, P., Aloj, F., Sauli, E., Pierelli, F., et al. (2005) Suboccipital Injection with a Mixture of Rapid- And Long-Acting Steroids in Cluster Headache: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Pain*, **118**, 92-96. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.07.015>
- [22] 马世豪, 阿良德. 局麻药佐剂在区域麻醉中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14881-14889.
- [23] Benzon, H.T., Chew, T., McCarthy, R.J., Benzon, H.A. and Walega, D.R. (2007) Comparison of the Particle Sizes of Different Steroids and the Effect of Dilution: A Review of the Relative Neurotoxicities of the Steroids. *Anesthesiology*, **106**, 331-338. <https://doi.org/10.1097/0000542-200702000-00022>