

· 临床研究 ·

酮咯酸氨丁三醇预防性镇痛对乳腺癌改良根治术患者镇痛效果及免疫功能的影响

王爱桃 姚尚龙 杜晓冰 王丹 董海云

【摘要】 目的 探讨酮咯酸氨丁三醇预防性镇痛应用于乳腺癌改良根治术患者的镇痛效果及对免疫功能的影响。**方法** 选择择期乳腺癌改良根治术患者 70 例,年龄 36~65 岁,体重 45~75 kg,ASA I 或 II 级,根据患者是否接受镇痛分为预防性镇痛组(A 组)和对照组(C 组),每组 35 例。两组患者均采用气管插管全麻,预防性镇痛组在麻醉诱导前 30 min 给予酮咯酸氨丁三醇 60 mg 入壶静滴,对照组同时给予等量生理盐水。记录两组患者麻醉诱导前(T_0)、术后 30 min(T_1)、1 h(T_2)、4 h(T_3)和 24 h(T_4)时疼痛 VAS 评分。在 T_0 、 T_4 时测量患者血浆 T 淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$)及白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-10 水平。**结果** T_1 ~ T_4 时 C 组患者 VAS 评分明显高于 T_0 时和 A 组($P<0.05$); T_4 时 C 组 T 淋巴细胞亚群 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 及 $CD8^+$ 明显低于 T_0 时和 A 组($P<0.05$),两组 $CD4^+$ / $CD8^+$ 组间组内差异无统计学意义; T_4 时 C 组 IL-1 β 和 IL-6 水平明显高于 T_0 时和 A 组, T_4 时 A 组 IL-10 水平明显高于 T_0 时和 C 组($P<0.05$)。**结论** 酮咯酸氨丁三醇预防性镇痛应用于乳腺癌改良根治术患者能取得较好的镇痛效果,同时能够保护患者免疫功能,抑制炎症反应,减轻手术及麻醉对患者免疫功能的抑制作用。

【关键词】 酮咯酸氨丁三醇;预防性镇痛;乳腺癌根治术;镇痛效果;免疫功能

Influence on analgesic effect and immune function in patients undergoing modified radical mastectomy with ketorolac tromethamine in preventive analgesia WANG Aitao, YAO Shanglong, DU Xiaobing, WANG Dan, DONG Haiyun. Department of Anesthesiology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital. Hohhot 010017, China

Corresponding author: WANG Aitao, Email: tjxhmzk@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the analgesic effect and the influence on immune function in patients undergoing modified radical mastectomy with ketorolac tromethamine in preventive analgesia. **Methods** Seventy cases of breast cancer, aged 36-65 years, weight 45-75 kg, ASA I or II. They were divided into preventive analgesia group (group A) and control group (group C) according to the patient's subjective desire, 35 cases in each group. Patients were treated with general anesthesia, administrated ketorolac tromethamine 60mg intravenous drip into the pot at 30 min before induction of anesthesia in preventive analgesia group, while the same amount of 0.9% sodium chloride was given in control group. Pain score was measured before induction of anesthesia (T_0), 30 min after operation (T_1), 1 h after operation (T_2), 4 h after operation (T_3) and 24 h after operation (T_4). Plasma T cell subsets ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) and interleukin (IL-1 β , IL-6, IL-10) levels were determined before induction of anesthesia (T_0) and 24 h after operation (T_4) respectively. **Results** The patients's pain scores in preventive analgesia group were lower than that in the control group at each time point ($P<0.05$). Compared with the preoperation, the patients's pain scores were not statistically different in preventive analgesia group, while the control group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with control group, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ and anti-inflammatory cytokine was obviously increased, proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 significantly decreased in preventive analgesia group. $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, IL-1 β and IL-6 were not statistically significant compared with T_0 in preventive analgesia group, while IL-10 significantly increased; $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ were significantly reduced compared with T_0 in control group, while IL-1 β and IL-6 increased significantly at T_4 ($P<0.05$). **Conclusion** Better analgesic effect and enhanced the immune function were achieved in patients undergoing modified radical mastectomy with ketorolac tromethamine in preventive analgesia.

【Key words】 Ketorolac tromethamine; Preventive analgesia; Modified radical mastectomy; Analgesic effect; Immune function

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(2014MS0882)

作者单位:010017 呼和浩特市,内蒙古自治区人民医院麻醉科(王爱桃、杜晓冰);华中科技大学附属协和医院(姚尚龙);内蒙古医科大学(王丹、董海云)

通信作者:王爱桃, Email: tjxhmzk@163.com

疼痛一直是困扰术后患者的一大难题,乳腺癌改良根治术手术创伤大,术后疼痛明显,有些患者甚至遗留长期慢性疼痛^[1]。过去常规术后应用镇痛药物

或微量注射泵,但效果欠佳^[2]。采取何种方法减轻术后疼痛,加速患者快速康复成为研究热点。预防性镇痛是指在有害刺激发生前即阻止外周损伤冲动向中枢传递及传导^[3],方法较多,效果各异。非甾体类镇痛药具有抗炎、解热、镇痛作用,作为预防性镇痛药,可减轻炎症,缓解疼痛,保护免疫功能。但酮咯酸氨丁三醇在临床应用中能否起到此作用还不清楚。本研究选取乳腺癌改良根治术患者观察酮咯酸氨丁三醇预防性镇痛的效果及对免疫功能的影响。

资料与方法

一般资料 本研究经本院伦理委员会讨论通过,患者术前均签署知情同意书。选择 2013 年 1 月至 2015 年 1 月在本院接受乳腺癌改良根治手术的乳腺癌患者 70 例,年龄 36~65 岁,体重 45~75 kg,ASA I 或 II 级。根据患者是否接受镇痛的主观意愿分为预防性镇痛组(A 组, $n=35$)和对照组(C 组, $n=35$)。排除标准:肝肾功能异常、心肺功能不全、胃肠道溃疡、血液系统疾病及出血病史、非甾体类镇痛药过敏及长期服用或滥用镇痛药物。

方法 所有患者入室后开放静脉通路,常规监测 HR、BP、SpO₂、ECG、P_{ET}CO₂ 及 BIS 等指标。A 组于麻醉诱导前 30 min 酮咯酸氨丁三醇 60 mg 入壶静滴,C 组给予等容量生理盐水。麻醉诱导均采用咪达唑仑 0.04 mg/kg、芬太尼 3 μg/kg、丙泊酚 2 mg/kg 和罗库溴铵 0.6 mg/kg。麻醉诱导后行气管插管,插管成功后接麻醉机,初始设置 V_T 为 8 ml/kg,RR 10~12 次/分,I:E 1:2,吸入 FiO₂ 40%,根据 P_{ET}CO₂ 调节潮气量和呼吸频率,使 P_{ET}CO₂ 维持在 35~45 mm Hg。两组患者初始泵注丙泊酚 6 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 维持麻醉,瑞芬太尼 0.1~0.25 μg·kg⁻¹·min⁻¹,间断静注顺式阿曲库铵维持肌松效果,根据 BIS 值和生命体征调节镇静、镇痛深度。确保术中 SpO₂ ≥ 95%。手术采用常规乳腺癌改良根治术加腋窝淋巴结清扫方式。

观察指标 记录两组患者麻醉诱导前(T₀)、术后 30 min(T₁)、1 h(T₂)、4 h(T₃) 和 24 h(T₄) 时疼痛 VAS 评分^[4](0 分为无痛,1~3 分轻度疼痛,4~7 分为中度疼痛,8~10 分为无法忍受的剧痛)。于 T₀、T₄

时抽取患者外周静脉血 1~2 ml,使用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司,型号 EPICSAL-TRATM)全血法测定患者 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)水平。数据均由同一人在同一标准下读取,以淋巴细胞亚群相对计数统计数据。于 T₀、T₄ 时抽取患者外周静脉血 2~3 ml,使用 ELISA 试剂盒测定 IL-1β、IL-6、IL-10 水平。每个样本重复测量 3 次,取 3 次的平均值作为该样本测量值。

统计分析 采用 SPSS 13.0 统计学软件,正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,组内比较采用重复测量的方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验。

结 果

两组患者年龄、身高、体重、ASA 分级等一般资料 and 手术时间等差异无统计学意义(表 1)。

T₁~T₄ 时 C 组患者 VAS 评分明显高于 T₀ 时和 A 组($P < 0.05$)(表 2)。

T₄ 时 C 组 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ 明显低于 T₀ 时和 A 组($P < 0.05$);两组 CD4⁺/CD8⁺ 组间组内差异无统计学意义(表 3)。

T₄ 时 C 组 IL-1β 和 IL-6 水平明显高于 T₀ 时和 A 组,T₄ 时 A 组 IL-10 水平明显高于 T₀ 时和 C 组($P < 0.05$)(表 4)。

讨 论

乳腺癌改良根治术需要切除整个乳房,清扫同侧腋窝淋巴结,手术范围大、创伤重、术后疼痛明显。有研究表明,术后疼痛是引起术后免疫抑制的重要原因,手术创伤越大,疼痛越明显,术后免疫抑制的时间越长、程度越深^[5]。术后疼痛在临床研究中已有较完善的理论,认为手术的疼痛除了由手术创伤、组织水肿、血管扩张等直接引起,还由创伤所释放的炎性介质引发。预防性镇痛即在疼痛刺激出现之前使用镇痛药物,减少手术引起的疼痛刺激向中枢传导及预防中枢敏化,从而减轻术后疼痛。

不同的镇痛药物预防性镇痛的机制各异,非甾体类镇痛药主要是通过阻断花生四烯酸的环氧化酶或胶原诱发的小血小板聚集作用,抑制强致痛物质前列腺

表 1 两组患者一般资料和手术时间的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄	身高(cm)	体重(kg)	ASA I / II (级)	手术时间(min)
A 组	35	53.1 ± 5.7	163.0 ± 5.8	65.0 ± 6.1	15/20	122.7 ± 14.3
C 组	35	52.6 ± 4.8	159.0 ± 5.3	67.0 ± 6.2	14/21	124.2 ± 13.6

表 2 两组患者不同时点疼痛 VAS 评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
A 组	35	1.5 ± 0.2	1.8 ± 0.4 ^a	2.2 ± 0.3 ^a	2.5 ± 0.4 ^a	2.3 ± 0.4 ^a
C 组	35	1.6 ± 0.3	3.9 ± 0.7 ^b	4.2 ± 0.8 ^b	4.4 ± 0.7 ^b	4.0 ± 0.6 ^b

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与 T₀ 比较,^b $P < 0.05$

素的合成而发挥作用,具有较强的镇痛活性,可缓解各种肌肉、软组织和关节的中度疼痛。对已产生的前列腺素样致痛物质无拮抗作用,但在其产生前应用,则可达到良好的镇痛效果。酮咯酸氨丁三醇是一种可供口服、肌注和静注的非甾体类抗炎药,属于异丁芬酸类非甾体类抗炎药,起效时间 30 min,维持时间 4~6 h。和其他非甾体类抗炎药一样,酮咯酸氨丁三醇可抑制血小板聚集,对于有消化道溃疡或消化道出血病史以及有出血倾向的患者禁用此药。酮咯酸氨丁三醇作为预防性镇痛的药物,既可以减轻疼痛又可以抑制疼痛刺激产生的炎性细胞因子的产生,双重的镇痛作用叠加,可以起到良好的作用。

表 3 两组患者 T 细胞亚群细胞数的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₄
CD3 ⁺	A 组	35	72.4 ± 6.2	71.2 ± 5.8 ^a
(%)	C 组	35	73.6 ± 7.4	61.3 ± 6.5 ^b
CD4 ⁺	A 组	35	45.2 ± 4.8	47.6 ± 4.3 ^a
(%)	C 组	35	46.3 ± 4.5	40.2 ± 3.6 ^b
CD8 ⁺	A 组	35	28.6 ± 3.9	26.6 ± 3.0 ^a
(%)	C 组	35	28.8 ± 3.6	21.4 ± 3.1 ^b
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	A 组	35	1.6 ± 0.2	1.7 ± 0.3
	C 组	35	1.6 ± 0.3	1.9 ± 0.4

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与 T₀ 比较,^b $P < 0.05$

表 4 两组患者炎性细胞因子的比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₄
IL-1 β	A 组	35	2.70 ± 0.62	2.89 ± 0.73 ^a
	C 组	35	2.81 ± 0.74	4.53 ± 0.82 ^b
IL-6	A 组	35	1.50 ± 0.18	1.62 ± 0.17 ^a
	C 组	35	1.56 ± 0.15	2.28 ± 0.25 ^b
IL-10	A 组	35	1.16 ± 0.12	3.25 ± 0.15 ^{ab}
	C 组	35	1.18 ± 0.14	1.24 ± 0.23

注:与 C 组比较,^a $P < 0.05$;与 T₀ 比较,^b $P < 0.05$

动物实验报道,酮咯酸氨丁三醇比其他非甾体类镇痛药镇痛作用高数倍^[6],酮咯酸氨丁三醇 60 mg 相当于吗啡 12 mg 左右,且其作用持续时间较长。本研究结果显示,A 组术后不同时点的 VAS 疼痛评分均低于 C 组,说明麻醉诱导前 30 min 应用

酮咯酸氨丁三醇可较好地减轻术后疼痛。与 C 组比较,A 组术后促炎细胞因子 IL-1 β 及 IL-6 明显降低,而抗炎细胞因子明显增加,说明麻醉诱导前 30 min 应用酮咯酸氨丁三醇可以减轻炎症反应,增强抗炎效应,从而阻断致痛因子引起的疼痛。与 C 组比较,A 组 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺ T 淋巴细胞升高,提示 A 组可保护细胞免疫功能。

综上所述,酮咯酸氨丁三醇对循环及呼吸无抑制^[7],在乳腺癌改良根治术中是一种很好的辅助镇痛药物,术前使用该药,既可获得良好的术后镇痛,又可减轻炎症反应和保护免疫功能,但在应用时要考虑其对胃黏膜的损害和对凝血功能的影响。

参 考 文 献

- [1] Moryl N, Tamasdan C, Tarcatu D, et al. A phase I study of D-methadone in atients with chronic pain. J Opioid Manag, 2016, 12(1): 47-55.
- [2] Tennant F. Why oral opioids may not be effective in a subset of chronic pain patients. Postgrad Med, 2016, 128(1): 18-22.
- [3] Wang N, Fu Y, Ma H, et al. Clinical research regarding pre-emptive analgesic effect of preoperative ketamine after transurethral resection of prostate. Middle East J Anaesthesiol, 2015, 23(3): 295-300.
- [4] Vaishya R, Wani AM, Vijay V. Local Infiltration Analgesia reduces painand hospital stay after primary TKA: randomized controlled double blind trial. Acta Orthop Belg, 2015, 81(4): 720-729.
- [5] Ezhevskaja AA, Prusakova ZhB, Maksimova LP, et al. Effects of epidural anesthesia on stress-induced immune suppression during major corrective spine surgery. Anesteziol Reanimatol, 2014, 59(6): 4-9.
- [6] Daniels S, Melson T, Hamilton DA, et al. Analgesic efficacy and safety of a novel injectable formulation of diclofenac compared with intravenous ketorolac and placebo after orthopedic surgery: a multicenter, randomized, double-blinded, multiple-dose trial. Clin J Pain, 2013, 29(8): 655-663.
- [7] Mui WL, Kwong WH, Li AC, et al. Premedication with intravenous ketorolac trometamol (Toradol) in colonoscopy: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol, 2005, 100(12): 2669-2673.

(收稿日期:2016-07-07)