

· 临床研究 ·

地佐辛复合舒芬太尼患者自控静脉镇痛对腹腔镜肝癌切除术后疼痛和炎症反应的影响

孙亚林 李廷坤 吕帅国 汪蕾 卢锡华

【摘要】 目的 观察地佐辛复合舒芬太尼患者自控静脉镇痛(PCIA)对腹腔镜肝癌切除术后疼痛和炎症反应的影响。**方法** 选择择期行腹腔镜下肝癌切除术患者 60 例,男 43 例,女 17 例,年龄 18~60 岁,体重 50~80 kg,ASA I 或 II 级。采用随机数字表法分为舒芬太尼组(S 组)和地佐辛复合舒芬太尼组(DS 组),每组 30 例。术毕使用 PCIA,S 组配方为舒芬太尼 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 加托烷司琼 5 mg 加生理盐水配至 100 ml,DS 组配方为地佐辛 0.5 mg/kg 加舒芬太尼 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 加托烷司琼 5 mg 加生理盐水配至 100 ml。记录术后 4、24、48 h 患者 VAS 评分、数字镇静评分(numeric sedation scale, NSS)以及术后 48 h 的患者满意度评分。于麻醉诱导前、术毕和术后 4、24、48 h 采集患者颈内静脉血,采用 ELISA 法检测血清中 TNF- α 、IL-2 和 IL-6 的浓度。记录患者术后 48 h 内的 PCIA 泵按压次数及不良反应发生情况。**结果** 术后 4、24、48 h DS 组 VAS 评分明显低于 S 组($P<0.05$);DS 组患者满意度评分明显高于 S 组[(3.9 $\pm$ 0.4)分 vs.(2.0 $\pm$ 0.5)分] ($P<0.05$)。两组患者各时点 NSS 评分差异无统计学意义。与麻醉诱导前比较,术后 4、24、48 h 两组 TNF- α 和 IL-6 浓度明显升高,IL-2 浓度明显降低($P<0.05$);术后 24、48 h DS 组 TNF- α 、IL-6 浓度明显低于 S 组,IL-2 浓度明显高于 S 组($P<0.05$)。术后 48 h 内 DS 组 PCIA 泵按压次数明显少于 S 组[(2.0 $\pm$ 0.7)次 vs.(7.2 $\pm$ 1.3)次] ($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率差异无统计学意义。**结论** 地佐辛 0.5 mg/kg 复合舒芬太尼 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 患者自控静脉镇痛可提供安全有效的镇痛,并可减轻腹腔镜肝癌切除术后炎症反应。

【关键词】 地佐辛;舒芬太尼;患者自控静脉镇痛;疼痛;炎症反应

Effect of patient-controlled intravenous analgesia with dezocine combined with sufentanil on inflammatory response and pain after laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma SUN Ya-lin, LI Tingkun, LYU Shuaiguo, WANG Lei, LU Xihua. Department of Anesthesiology, Affiliated Anti-cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: LU Xihua, Email: hnlxh66@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) with dezocine combined with sufentanil on inflammatory response and pain after laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma. **Methods** Sixty patients (43 males, 17 females, aged 18-60 years, ASA grade I or II) scheduled for laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma were divided into sufentanil group (group S) and dezocine+sufentanil group (group DS) according to the random number table, $n=30$ each. Patients in group S were given 100 ml normal saline containing sufentanil 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and tropisetron 5 mg. Patients in group DS were given 100 ml normal saline containing sufentanil 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, dezocine 0.5 mg/kg and tropisetron 5 mg. VAS scores and numeric sedation scale (NSS) scores were recorded at 4, 24, 48 h after operation and patients' satisfaction scores were recorded at 48 h after operation. The levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6) in blood samples harvested before induction of anesthesia and 0, 4, 24 and 48 h after operation were measured by ELISA. The times of efficient injection and incidence of adverse effect within 48 h after operation were recorded. **Results** Compared with group S, the VAS scores in group DS were decreased significantly while the satisfaction of patients to analgesia were increased significantly at 4, 24, 48 h after operation [(3.9 $\pm$ 0.4) scores vs. (2.0 $\pm$ 0.5) scores] ($P<0.05$). There were no obvious differences in NSS scores between two groups. Compared with before induction of anesthesia, the concentrations of TNF- α and IL-6 were increased significantly while

the concentrations of IL-2 was decreased significantly in both groups at 4, 24, 48 h after operation ($P < 0.05$). Compared with group S, the concentrations of TNF- α and IL-6 were decreased significantly while the concentrations of IL-2 was increased significantly in group DS at 24, 48 h after operation ($P < 0.05$). The times of efficient injection in group DS were less than that in group S significantly within 48 h after operation [(2.0 ± 0.7) times vs. (7.2 ± 1.3) times] ($P < 0.05$). There were no obvious differences in adverse effects between two groups. **Conclusion** PCIA with dezocine 0.5 mg/kg combined with sufentanil 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ can alleviate the inflammatory response to some extent in patients after laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma, and it can offer a safe and effective analgesic effect.

【Key words】 Dezocine; Sufentanil; Patient-controlled intravenous analgesia; Pain; Inflammation response

患者自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)是治疗术后疼痛的有效手段,目前已广泛应用于临床。阿片类药物为应用于 PCIA 的经典药物。地佐辛是一种阿片受体激动-拮抗药,主要药理作用是激动 κ 受体产生镇痛镇静作用,同时对 μ 受体具有激动和拮抗双重作用,呼吸抑制和恶心呕吐发生率低。本研究主要通过观察术后镇痛的情况以及血清 TNF- α 、IL-2、IL-6 的浓度,评价地佐辛复合舒芬太尼 PCIA 对腹腔镜肝癌切除患者术后疼痛及炎症反应的影响,为临床提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准,与患者及其家属签署知情同意书。选择 2015 年 1~12 月择期行腹腔镜下肝癌切除术患者,性别不限,年龄 18~60 岁,体重 50~80 kg,ASA I 或 II 级。纳入标准:肝功能 Child 分级 A 级或 B、C 级经保肝治疗后能恢复到 A 级;功能状态评分 0~2 分。排除标准:心、肺、肾有严重器质性病变;造血系统功能严重异常;肝外其他部位肿瘤转移;有精神疾病。按照随机数字表法将患者分为舒芬太尼组(S 组)和地佐辛复合舒芬太尼组(DS 组)。

麻醉方法 所有患者入室后在局麻下行右颈内静脉及桡动脉穿刺置管,监测 CVP 及动脉压。常规监测 BP、HR、ECG、SpO₂ 和 P_{ET}CO₂。两组均采用全麻诱导:静脉注射咪达唑仑 2 mg、舒芬太尼 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、丙泊酚 2 mg/kg、顺苯磺酸阿曲库铵 0.2 mg/kg,气管插管后行机械通气。麻醉维持:静脉输注瑞芬太尼 0.10~0.15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、顺苯磺酸阿曲库铵 0.10~0.15 mg $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、丙泊酚 4~6 mg $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。于手术结束前 30 min 停止输注顺苯磺酸阿曲库铵,静脉推注舒芬太尼 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和盐酸托烷司琼 5 mg,接 PCIA 泵。S 组

PCIA 配方为舒芬太尼 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 加托烷司琼 5 mg,DS 组 PCIA 配方为地佐辛 0.5 mg/kg 加舒芬太尼 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 加托烷司琼 5 mg。两组配方均用生理盐水稀释成 100 ml,负荷剂量 5 ml,持续剂量 2 ml/h,PCIA 量每次 2 ml。

观察指标 记录术后 4、24、48 h 患者 VAS 评分(0 分,无痛;1~2 分,偶有轻微痛;3~4 分,常有轻微痛;5~9 分,有明显疼痛;10 分,无法忍受的剧痛)、数字镇静评分(numeric sedation scale, NSS)(1 分,不安静、烦躁;2 分,安静合作;3 分,嗜睡,能听从指令;4 分,睡眠状态,但可唤醒;5 分,呼吸反应迟钝;6 分,深睡状态,呼唤不醒)以及术后 48 h 的患者满意度评分(1 分,不满意;2 分,基本满意;3 分,满意;4 分,很满意)。分别于麻醉诱导前、术毕和术后 4、24、48 h 抽取患者颈内静脉血 4 ml,立即低温离心,保存于 -20℃ 环境,采用 ELISA 法检测血清 TNF- α 、IL-2 和 IL-6 的浓度。记录两组患者术后 48 h 内 PCIA 泵按压次数及恶心呕吐、尿潴留和皮肤瘙痒等不良反应的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测量数据方差分析,组间比较采用成组 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入 60 例患者。两组患者性别、年龄、体重及 ASA 分级差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	ASA I / II 级(例)
S 组	30	22/8	51.3 $\pm$ 5.9	64.7 $\pm$ 8.3	12/18
DS 组	30	21/9	50.9 $\pm$ 6.7	63.9 $\pm$ 9.7	11/19

两组患者手术时间、肝门阻断时间、出血量、输液量和手术方式差异均无统计学意义(表 2)。

术后 4、24、48 h DS 组 VAS 评分明显低于 S 组 ($P < 0.05$); 两组患者各时点 NSS 评分差异无统计学意义(表 3)。

术后 48 h DS 组患者满意度评分明显高于 S 组 [(3.9±0.4)分 vs. (2.0±0.5)分] ($P < 0.05$)。术后 48 h 内 DS 组 PCIA 泵按压次数明显少于 S 组 [(2.0±0.7)次 vs. (7.2±1.3)次] ($P < 0.05$)。

与麻醉诱导前比较, 术后 4、24、48 h 两组患者 TNF- α 和 IL-6 浓度明显升高, IL-2 浓度明显降低 ($P < 0.05$); 术后 24、48 h DS 组 TNF- α 和 IL-6 浓度明显低于 S 组, IL-2 浓度明显高于 S 组 ($P < 0.05$)(表 4)。

术后 48 h 内 DS 组 PCIA 泵按压次数明显少于 S 组 [(2.0±0.7)次 vs. (7.2±1.3)次] ($P < 0.05$)。术后 48 h 内两组患者均未出现低血压、呼吸抑制; S 组发生不良反应 6 例, 其中恶心呕吐 2 例、嗜睡 2

例、尿潴留 1 例、皮肤瘙痒 1 例; DS 组发生不良反应 5 例, 其中恶心呕吐 2 例、嗜睡 1 例、尿潴留 1 例、皮肤瘙痒 1 例; 两组患者不良反应发生率差异无统计学意义。

讨 论

腹腔镜下行肝癌切除术后患者疼痛十分明显, 严重的疼痛可引起炎症因子的激活与释放, 炎症因子的增加又可能加重疼痛^[1,2]。有效的术后镇痛可减轻患者的疼痛, 同时抑制炎症反应的发生, 保护机体的免疫功能, 有利于患者术后康复。

地佐辛复合舒芬太尼 PCIA 是目前临床常用的术后镇痛模式。地佐辛是阿片受体混合激动-拮抗药, 镇痛作用与吗啡相当^[3]。舒芬太尼是阿片受体激动药, 具有中枢性镇痛作用, 镇痛作用强, 持续时间长, 是目前静脉镇痛的主要药物。本研究以腹腔镜下行肝癌切除术患者为研究对象, 观察地佐辛复合舒芬太尼 PCIA 对术后疼痛的影响。结果显示,

表 2 两组患者手术情况的比较

组别	例数	手术时间 (min)	肝门阻断时间 (min)	出血量 (ml)	输液量 (ml)	手术方式(例) 左叶切除/右叶切除/肿瘤切除
S 组	30	175.7±46.7	13.7±4.4	346.5±48.4	2 170.9±435.2	10/6/14
DS 组	30	182.5±35.4	12.2±5.1	338.7±44.4	2 280.7±417.6	9/6/15

表 3 两组患者不同时点 VAS 和 NSS 评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	术后 4 h	术后 24 h	术后 48 h
VAS	S 组	30	4.6±0.6	3.1±0.5	2.7±0.4
评分	DS 组	30	2.5±0.4 ^a	1.6±0.3 ^a	1.0±0.4 ^a
NSS	S 组	30	3.1±0.5	3.2±0.5	3.3±0.7
评分	DS 组	30	3.2±0.5	3.3±0.7	3.4±0.6

注: 与 S 组比较, ^a $P < 0.05$

表 4 两组患者不同时点血清 TNF- α 、IL-2 和 IL-6 浓度的比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	麻醉诱导前	术毕	术后 4 h	术后 24 h	术后 48 h
TNF- α	S 组	30	9.7±1.2	9.8±1.4	18.5±4.2 ^a	59.2±4.6 ^a	41.8±5.8 ^a
	DS 组	30	9.5±1.5	10.8±1.5	19.8±5.6 ^a	32.6±8.7 ^{ab}	26.4±10.2 ^{ab}
IL-2	S 组	30	189.8±15.6	188.6±14.2	114.2±13.4 ^a	55.5±7.5 ^a	80.7±9.2 ^a
	DS 组	30	186.8±14.9	187.9±13.2	129.9±15.3 ^a	81.6±9.6 ^{ab}	125.7±15.1 ^{ab}
IL-6	S 组	30	45.3±8.2	47.8±7.6	87.5±11.2 ^a	135.8±12.7 ^a	121.4±13.3 ^a
	DS 组	30	46.5±7.1	47.8±6.2	83.8±7.4 ^a	89.1±10.5 ^{ab}	73.3±9.8 ^{ab}

注: 与麻醉诱导前比较, ^a $P < 0.05$; 与 S 组比较, ^b $P < 0.05$

两组 NSS 评分差异无统计学意义;术后 4、24、48 h DS 组 VAS 评分明显低于 S 组;术后 48 h DS 组患者满意度评分明显高于 S 组。两组患者均未出现低血压、呼吸抑制、恶心呕吐、嗜睡、尿潴留和皮肤瘙痒发生率差异无统计学意义。由此提示地佐辛 0.5 mg/kg 复合舒芬太尼 2.0 μ g/kg 较舒芬太尼 2.0 μ g/kg PCIA 具有更好的镇痛效果,患者满意度评分更高且不增加不良反应。

研究表明,TNF- α 和 IL-6 在创伤、手术、疼痛状态下明显升高,可诱发中枢和外周神经系统对刺激的反应增强,导致痛觉敏化,而有效的镇痛可以抑制炎症因子的产生和释放^[4,5]。IL-2 是一种重要的免疫调节因子,可促进免疫细胞的成熟,维持免疫细胞的功能,在应激状态下明显降低。TNF- α 主要由巨噬细胞、单核细胞产生,创伤早期迅速升高、触发炎症反应,加剧损伤、也是重要的疼痛介质^[4]。动物实验表明,大鼠脊髓神经损伤后,其脊髓神经胶质细胞和脊角神经元等 TNF- α 受体表达上调^[6]。在坐骨神经损伤的小鼠模型中,发光二极管通过降低脊髓背角和坐骨神经的 TNF- α 受体表达而有效减轻病理性疼痛^[1]。IL-6 是促炎细胞因子,参与调控全身炎症反应和免疫调节,与应激反应、手术大小、创伤面积等成正比例。IL-6 是一种痛觉过敏物质,可以提高中枢和外周神经系统的敏感性,降低痛阈,加剧围术期疼痛,主要机制是通过前列腺素和类阿片活性肽等疼痛介质参与疼痛调节。研究表明,注射 IL-6 至大鼠足底可产生剂量依赖性和时间依赖性的痛觉过敏^[7],而缺乏 IL-6 的小鼠对疼痛不敏感^[8]。本研究结果显示,与术前比较,术后 4 h 两组患者 TNF- α 和 IL-6 浓度明显升高、IL-2 浓度明显降低,反映了腹腔镜肝癌切除术后 4 h 患者炎症细胞激活,炎症因子释放。术后 24、48 h 时 DS 组 TNF- α 和 IL-6 浓度明显低于 S 组、IL-2 浓度明显高于 S 组,同时 DS 组 VAS 评分明显低于 S 组,表明炎症因子有致痛作用,与以往的研究结果一致^[9]。因此,地佐辛可能通过抑制腹腔镜肝癌切除术后患者炎症反应而提供有效的镇痛。

综上所述,地佐辛 0.5 mg/kg 复合舒芬太尼

2.0 μ g/kg 可提供安全有效的镇痛,并可减轻腹腔镜肝癌切除术后的炎症反应。

参 考 文 献

- [1] Cidral-Filho FJ, Martins DF, More AO, et al. Light-emitting diode therapy induces analgesia and decreases spinal cord and sciatic nerve tumour necrosis factor- α levels after sciatic nerve crush in mice. *Eur J Pain*, 2013, 17(8): 1193-1204.
- [2] Chen YW, Tzeng JI, Lin MF, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical allodynia and suppresses spinal substance P and proinflammatory cytokine release in rats. *Phys Ther*, 2015, 95(1): 76-85.
- [3] Cohen RI, Edwards WT, Kezer EA, et al. Serial intravenous doses of dezocine, morphine and nalbuphine in the management of postoperative pain for outpatients. *Anesth Analg*, 1993, 77(3): 533-539.
- [4] Li W, Shi X, Wang L, et al. Epidermal adrenergic signaling contributes to inflammation and pain sensitization in a rat model of complex regional pain syndrome. *Pain*, 2013, 154(8): 1224-1236.
- [5] Carvalho B, Lemmens HJ, Ting V, et al. Postoperative subcutaneous instillation of low-dose ketorolac but not hydromorphone reduces wound exudate concentrations of interleukin-6 and interleukin-10 and improves analgesia following cesarean delivery. *J Pain*, 2013, 14(1): 48-56.
- [6] Yang CP, Cherng CH, Wu CT, et al. Intrathecal ultra-low dose naloxone enhances the antihyperalgesic effects of morphine and attenuates tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor- α receptor 1 expression in the dorsal horn of rats with partial sciatic nerve transection. *Anesth Analg*, 2013, 117(6): 1493-1502.
- [7] Michot B, Bourgoin S, Kayser V, et al. Effects of tapentadol on mechanical hypersensitivity in rats with ligatures of the infraorbital nerve versus the sciatic nerve. *Eur J Pain*, 2013, 17(6): 867-880.
- [8] Patel RB, Pawar VD, Prajapati KD, et al. Anti-nociceptive and anti-allodynic activity of aliskiren in various pain models. *Eur J Pharmacol*, 2013, 708(1-3): 80-87.
- [9] Fan H, Gong N, Li TF, et al. The non-peptide GLP-1 receptor agonist WB4-24 blocks inflammatory nociception by stimulating β -endorphin release from spinal microglia. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(1): 64-79.

(收稿日期:2016-10-16)