

· 综述 ·

开胸手术后慢性疼痛的危险因素

朱阿芳 申乐 许力 陈唯韫 黄宇光

手术后出现的持续性或间歇性疼痛,时间超过 2 个月且疼痛性质与术前不同,并排除其他原因(如癌症术后肿瘤扩散、慢性感染及术前已知原因)造成的术后疼痛,即为手术后慢性疼痛(chronic post-surgical pain, CPSP)。CPSP 常见于截肢术(50%~85%)、开胸术(30%~50%)、乳腺手术(25%~50%)及疝修补术(5%~35%)等^[1],其中,开胸术后慢性疼痛(chronic post-thoracotomy pain, CPTP)因发生率高、治疗困难及机制不明等原因,目前研究多集中在通过识别高危因素以降低 CPTP 发生率方面。但因相关研究设计多为回顾性分析,术后疼痛评估的方法及时间不统一,围术期手术麻醉镇痛方式及药物使用也未统一规范等,导致各研究结果间常难以相互比较。因此,本文就近数十年关于 CPTP 危险因素的研究做一综述,以期促进对各危险因素的认识。

术前危险因素

性别和年龄 美国国立卫生研究院 1998 年提出,疼痛感知存在显著的性别差异,临床常见 CPTP 发生率女性高于男性^[2]。性别差异本身存在的生理基础水平如性激素及遗传免疫反应可能参与其中,还可能与女性中枢环路感知疼痛容易而降低疼痛困难有关。但关于性别差异具体如何促使术后急性疼痛向慢性疼痛转化的机制研究目前报道不多。

年龄 每增加 1 岁,CPTP 发生率降低 5%^[3],这可能与年轻患者常存在肿瘤分化不良、预后差、肿瘤复发率高、对放疗不敏感、胸膜切除率高、手术范围大及社会压力大等有关,也可能与老年人群的炎症反应相对较轻^[4]、对疼痛忍耐力高,而疼痛控制期望值低有关。

身体健康状况 术前 1 d 通过填写健康调查量表获悉患者术前身体健康状况,该水平高低与 CPTP 发生率存在相关性^[5,6],当 CPTP 发生时又可以影响患者术后身体健康状况^[7]。值得注意的是,尽管个别研究报道 ASA 分级可作为 CPTP 的危险因素^[3],但不能将 ASA 分级等同于身体健康水平。健康量表是指患者自我评估其总体健康状况对日常生活如爬楼梯、做家务等的影响,而 ASA 分级则是指医师根据患者体质状况和手术危险性进行分级,关注的是重要脏器功能及手术安全。有关 ASA 分级能否作为 CPTP 的独立危险因素,需要考虑年龄这一混杂因素,青年患者 ASA 分级多

为 I 或 II 级,而青年相对老年人群又更易发生 CPTP。

心理健康状况 无论是心理健康状况的整体评估,还是由单独量表测评的焦虑、抑郁及睡眠障碍等,研究均显示该类患者 CPSP 发生率升高且程度加重^[8,9],而持积极乐观的心态则具有保护作用^[10]。心理因素对疼痛的影响可能通过放大前扣带回和背侧前额叶皮质处理的疼痛信号,并通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴实现。长期处于压力状态的个体,皮质醇缺乏、对促炎因子抑制作用减弱,炎症反应加重,术后更易发生慢性疼痛。

术前疼痛 术前胸痛是 CPTP 发生的高危因素^[5]。同时,身体其他部位的慢性疼痛如颈肩痛、背痛、膝关节痛或累计超过 3 个部位的疼痛均能升高该类人群术后 12 个月 CPTP 发生率^[10]。这可能与术前存在慢性疼痛的患者外周疼痛敏感度高、更易导致中枢敏化有关。

弥散性伤害抑制性 控制通过心理物理测试可以评估个体术前内源性镇痛水平。作为机体下行抑制系统(内源性镇痛的构成部分)的直观反映,术前弥散性伤害抑制性控制水平是 CPTP 的危险因素,该水平越高,个体 CPTP 发生率越低^[11],而 CPTP 的发生又进一步降低该水平,打断这个正反馈的任一环节均有可能缓解疼痛。值得注意的是,弥散性伤害抑制性控制水平本身是综合因素作用的结果,其影响因素包括性别、年龄、体育锻炼及心理状况等,而这些又与 CPTP 的危险因素部分重合。弥散性伤害抑制性控制水平或许可用于术前多项危险因素的综合测评。

基因 行开胸手术的患者,即使术前人口学特征基本相同,由同一组医师进行同一种手术麻醉镇痛,CPTP 发生率依然可能存在差异,提示个体遗传基因可能发挥作用。现已知颞下颌关节功能紊乱与 COMT 基因突变相关,SCN9A 与红斑肢痛症和阵发性剧痛症相关,但基因和 CPTP 的相关性研究目前尚不足。OPRM1 基因突变与开胸术后第 3 天的疼痛程度相关已得到证实,但其与术后慢性胸痛的关系未见报道,而常见的 COMT、COX1、COX2 和 TRPV1 等基因与开胸术后疼痛无关^[12]。尤其最新一项关于基因多态性与 CPSP(纳入疝修补术、子宫切除术和开胸术)相关性的大型多中心前瞻性研究显示^[6],在检测的 1 005 例 CPSP(含 291 例开胸术)患者的 90 种与疼痛相关的基因单核苷酸多态性(包括离子通道、受体、转运体及转录因子相关蛋白基因)结果中,术后疼痛和非疼痛组中相应等位基因的比值比均小于 1.9,意味着基因多态性和 CPTP 不太可能存在强关联性。虽然该研究未覆盖所有与疼痛相关的基因,选择的基因分析方式为单一、最常见的单核苷酸多态性,但其仍强有力地地质

DOI:10.12089/jca.2018.04.022

基金项目:国家自然科学基金(81671098,81200869)

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院麻醉科

通信作者:黄宇光,Email:garybeijing@163.com

疑了基因和 CPTP 存在关联性。组织损伤后激活的基因多达数千种,每一种等位基因的比值又基本都小于 1.5,且基因组学不能分析基因间相互作用,这些均在一定程度上导致其应用受限。

表观遗传学 人类基因相似度为 99.9%,只存在 0.1%的个体差异,单纯用这微小的差异不能很好解释个体间巨大的疼痛感知差异。相同的基因型不一定产生相同的表型,比如用经典的遗传学理论就无法解释同卵双胞胎在经历相同手术后 CPSP 发生率不一致。像这种 DNA 序列不发生改变,基因表达却发生了可遗传变化,即为表观遗传学。临床研究表明,疼痛患者的表观遗传修饰水平发生改变,如慢性腰痛患者细胞外基质富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(启动高度甲基化)表达下调^[13],癌痛患者中编码内皮素 B 受体的基因发生高度甲基化^[14]。关于表观遗传学在术后慢性疼痛中的作用,鉴于在急性疼痛期的相关干预可能抑制急性疼痛向慢性疼痛的发展^[15],目前普遍认为,环境因素如外界压力、炎症、创伤及心理状况等,可通过组蛋白乙酰化、RNA 干扰及 DNA 甲基化等影响机体炎症免疫反应、糖皮质激素受体功能、谷氨酸脱羧酶及阿片受体功能等,最终影响急性疼痛向慢性疼痛的转化^[16,17],并且这种影响是可逆的,这就使得通过早期干扰疼痛表型以降低术后慢性疼痛成为可能。但是,目前尚无表观遗传在开胸术后疼痛方面的确切临床或基础研究报道,上述可能机制是否适用于 CPTP 还须具体研究证实。

受教育年限 最近一项关于膝关节置换术后慢性疼痛的前瞻性研究指出,获得高中文凭人群的 CPSP 发生率更高,而最新关于 CPTP 的研究^[6]也显示,受教育年限或许构成 CPTP 的危险因素,这可能与人群受教育年限越长、对疼痛控制期望值越高而又更难满足有关,也可能如职业或文化背景一样,通过影响疼痛表型影响 CPTP 发生率。

既往病史 近几年偶有报道糖尿病史^[18]或高血压史^[19]可影响 CPTP 的发生,并推测与该类人群的交感兴奋及应激反应过强有关,但更多研究尚未将二者纳入危险因素分析。

术中危险因素

手术因素 手术方式、手术入路及手术范围可能影响 CPTP 发生。

传统观念认为,术中神经损伤是产生 CPTP 的主要原因,但术中通过分离肋间肌瓣或改善关胸技术减轻肋间神经损伤的措施,对降低 CPTP 发生率的报道在各研究中结论并不统一。尤其胸腔镜手术的普及相较传统开胸术而言,CPTP 发生率并无降低^[20,21]。尽管大鼠开胸术后慢性疼痛模型直观显示,肋间有髓神经纤维的损伤只发生于慢性疼痛大鼠,而开胸术后非疼痛大鼠则不出现^[22]。而临床通过术中神经电生理监测也证实了肋间神经损伤的存在,但这一损伤却并未与术后慢性痛的发生相对应^[23,24]。术中肋间神经损伤可能只与术后神经病理性疼痛的程度和其在 CPTP 中的

比重大小相关,并不直接决定 CPTP 发生率高,这与各研究报道的 CPTP 中术后神经病理性疼痛比重普遍偏低相一致,也由此导致术中通过保护肋间神经以降低 CPTP 发生率收效甚微。

关于手术入路,选择前外侧切口开胸术比经典后外侧切口开胸术 CPTP 发生率低。手术范围的扩大可以增加 CPTP 发生率,如肺全切除术、双肺叶切除术的 CPTP 发生率高于单肺叶切除术及楔形切除术(前两者对胸膜刺激更大)。同时,胸膜切除术也升高了 CPTP 发生率,这意味着内脏痛可能参与形成 CPTP。有研究对比同家医院四个胸科手术团队的 CPTP 发生率,结果表明,其中一个团队明显低于其他团队^[25]。这是外科手术麻醉影响 CPTP 发生率的直接体现。

麻醉镇痛方式与药物 围术期麻醉镇痛方式与药物的选择可能影响 CPTP 发生。研究显示,实施丙泊酚复合瑞芬太尼的全凭静脉麻醉较七氟醚麻醉的 CPTP 发生率低,可能与吸入麻醉通过烟碱抑制导致痛觉过敏,而丙泊酚对氧自由基释放及氧化损伤有保护作用有关^[26]。术中胸腔硬膜外镇痛被认为是“金标准”,尽管其在降低术后急性疼痛方面有效,但对降低 CPTP 是否有效则争议颇大^[27]。胸椎旁阻滞与胸腔硬膜外阻滞比较,虽然在安全性上有提高,但在降低 CPTP 发生率方面证据尚不足^[28]。肋间神经阻滞或经皮电刺激对降低术后急性疼痛有效,但慢性疼痛方面证据也不足。

关于围术期镇痛药物的选择,目前发现只有普瑞巴林对降低 CPTP 有效,而加巴喷丁、氯胺酮无效^[29]。其他如可乐定、右美托咪定、地塞米松、非甾体类抗炎药及环氧合酶 2 抑制剂均能降低术后急性疼痛^[29],但能否降低 CPTP 发生率,目前尚无研究报道。

理论上,预先阻止或减轻术中周伤害性刺激的传入及外周和中枢敏化,应当能降低术后急性疼痛程度,从而降低 CPTP 发生率。再者,疼痛产生除了与 5-羟色胺、缓激肽及组胺释放有关外,更与前列腺素释放有关,在切皮即刻就已发生前列腺素释放。由此看来,术前镇痛似乎更能降低 CPTP 发生率。但荟萃分析表明^[30],与术后硬膜外镇痛比较,术前即开始的硬膜外镇痛只能降低术后急性疼痛程度,趋向于降低 CPTP 发生率(差异无统计学意义)。而其他形式的术前镇痛方式对降低 CPTP 是否有效,目前因相关研究较少,尚无定论。

术后危险因素

术后急性疼痛 术后严重的急性疼痛是 CPTP 发生的高危因素^[21,31],虽然评估急性疼痛的时间不统一,如术后 24 h、5 d 或 7 d,但不影响 CPTP 与术后急性疼痛程度相关这一结论。积极术后镇痛到底能否降低 CPTP 的发生?理论上,既然术后急性疼痛程度和 CPTP 有关,那么通过减轻急性疼痛就应该可以降低 CPTP 发生率,而这也正是医疗工作人员在围术期就能干预患者术后数月或数年发生 CPTP 的最

大依据。有研究表明,与服用洛索洛芬比较,开胸术后两周连续服用普瑞巴林可降低术后急性疼痛和慢性疼痛^[32]。但很多类似研究只观察到急性镇痛效果,对降低 CPTP 发生率无效^[29,33],这可能在于某些镇痛方式只是掩盖疼痛症状,却并未阻碍疼痛发展;也可能与各研究中除拟研究的镇痛措施外,其他相关危险因素控制不佳有关。如何选择既能控制疼痛症状又能真正阻碍机体疼痛进展的药物或方式或成为未来研究的关键。

引流管留置时间 超过 4 d 的术后引流管放置可增加 CPTP 发生率及 CPTP 中神经病理性疼痛比例^[19],这与引流管放置时间过长导致有髓鞘 A δ 、A β 纤维和无髓鞘 C 纤维损伤有关。

术后炎症程度 本院 2012 年关于 CPTP 的一项回顾性研究表明,术后 2 d 血液白细胞与术前差值是 CPTP 的危险因素^[18]。这可能与炎症参与形成 CPTP,而白细胞计数是一项炎症指标有关。实际上,关于术后体液炎症因子和术后疼痛相关性的研究一直有报道,但尚无研究直接指出术后急性期炎症因子水平与 CPTP 发生有关。

术后辅助治疗、肿瘤复发 关于术后放疗、化疗及免疫疗法,目前在乳腺癌术后慢性痛中研究相对较多^[34],在 CPTP 研究中,除了一项回顾性分析表明术后放疗和 CPTP 相关外^[35],多数研究或结果为阴性^[36],或未纳入辅助治疗分析,且多数研究未提供具体治疗方案。因此,术后辅助治疗能否增加 CPTP 发生率尚不可知。关于肿瘤复发与术后慢性疼痛的关系,应首先剔除由复发肿瘤直接导致的术后疼痛(根据术后慢性疼痛定义);同时,应提供判断肿瘤复发的具体细节,因诊断标准不统一(可能存在误诊、漏诊)会直接影响与 CPTP 相关性的判断。再者,应当区分不同类型不同时期的肿瘤,因 CPTP 随访研究多发生在术后 2、3 或 6 个月,而该时段内不同肿瘤复发率本身可能存在差异。但目前关于 CPTP 危险因素的研究中,绝大多数都未严格控制上述条件,因此尚待研究。

小 结

尽管外科和麻醉技术进步日新月异,手术越来越微创,麻醉越来越安全,但近 20 年 CPTP 发生率基本无变化,如何科学合理设计 CPTP 危险因素相关试验,推广应用已被证实对降低 CPTP 有效的方法,摒弃已被证实无效或有害的措施,并进一步研究可行的方法,应当引起相关临床医师的重视。

参 考 文 献

- [1] Badiola IJ. Can chronic pain be prevented? *Anesthesiology Clin*, 2016, 34(2): 303-315.
- [2] Ochroch EA, Gottschalk A, Troxel AB, et al. Women suffer more short and long-term pain than men after major thoracotomy. *Clin J Pain*, 2006, 22(5): 491-498.
- [3] Mongardon N, Pinton-Gonnet C, Szekely B, et al. Assess-

ment of chronic pain after thoracotomy: a 1-year prevalence study. *Clin J Pain*, 2011, 27(8): 677-681.

- [4] Deumens R, Steyaert A, Forget P, et al. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol*, 2013, 104: 1-37.
- [5] Kampe S, Geismann B, Weinreich G, et al. The influence of type of anesthesia, perioperative pain, and preoperative health status on chronic pain six months after thoracotomy-a prospective cohort study. *Pain Med*, 2017, 18(11): 2208-2213.
- [6] Montes A, Roca G, Sabate S, et al. Genetic and clinical factors associated with chronic postsurgical pain after hernia repair, hysterectomy and thoracotomy. *Anesthesiology*, 2015, 122(5): 1123-1141.
- [7] Kinney MA, Hooten WM, Cassivi SD, et al. Chronic postthoracotomy pain and health-related quality of life. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(4): 1242-1247.
- [8] Jackson T, Tian P, Wang Y, et al. Toward identifying moderators of associations between presurgery emotional distress and postoperative pain outcomes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Pain*, 2016, 17(8): 874-888.
- [9] Dualé C, Ouchchane L, Schoeffler P, et al. Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain: a French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up. *J Pain*, 2014, 15(1): 24, e1-e20.
- [10] Hetmann F, Kongsgaard UE, Sandvik L, et al. Prevalence and predictors of persistent post-surgical pain 12 months after thoracotomy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015, 59(6): 740-748.
- [11] Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, 2008, 138(1): 22-28.
- [12] Ochroch EA, Vachani A, Gottschalk A, et al. Natural variation in the μ -opioid gene OPRM1 predicts increased pain on third day after thoracotomy. *Clin J Pain*, 2012, 28(9): 747-754.
- [13] Tajerian M, Alvarado S, Millemcamp M, et al. DNA methylation of SPARC and chronic low back pain. *Mol Pain*, 2011, 7: 65.
- [14] Viet CT, Ye Y, Dang D, et al. Re-expression of the methylated EDNRB gene in oral squamous cell carcinoma attenuates cancer-induced pain. *Pain*, 2011, 152(10): 2323-2332.
- [15] Laumet G, Garriga J, Chen SR, et al. G9a is essential for epigenetic silencing of K(+) channel genes in acute-to-chronic pain transition. *Nat Neurosci*, 2015, 18(12): 1746-1755.
- [16] Mauck M, Van de Ven T, Shaw AD. Epigenetics of chronic pain after thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014, 27(1): 1-5.
- [17] Buchheit T, Van de Ven T, Shaw A. Epigenetics and the transition from acute to chronic pain. *Pain Med*, 2012, 13(11): 1474-1490.

- [18] Wang HT, Liu W, Luo AL, et al. Prevalence and risk factors of chronic post-thoracotomy pain in Chinese patients from Peking Union Medical College Hospital. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(17): 3033-3038.
- [19] Peng Z, Li H, Zhang C, et al. A retrospective study of chronic post-surgical pain following thoracic surgery: prevalence, risk factors, incidence of neuropathic component, and impact on quality of life. *PLoS One*, 2014, 9(2): e90014.
- [20] Rizk NP, Ghanie A, Hsu M, et al. A prospective trial comparing pain and quality of life measures after anatomic lung resection using thoracoscopy or thoracotomy. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(4): 1160-1166.
- [21] Bayman EO, Parekh KR, Keech J, et al. A prospective study of chronic pain after thoracic surgery. *Anesthesiology*, 2017, 126(5): 938-951.
- [22] Buvaendran A, Kroin JS, Kerns JM, et al. Characterization of a new animal model for evaluation of persistent postthoracotomy pain. *Anesth Analg*, 2004, 99(5): 1453-1460.
- [23] Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, et al. Neurophysiologic assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 115(4): 841-847.
- [24] Rogers ML, Henderson L, Mahajan RP, et al. Preliminary findings in the neurophysiological assessment of intercostal nerve injury during thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21(2): 298-301.
- [25] Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D, et al. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 29(5): 800-805.
- [26] Song JG, Shin JW, Lee EH, et al. Incidence of post-thoracotomy pain: a comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 41(5): 1078-1082.
- [27] Kampe S, Lohmer J, Weinreich G, et al. Epidural analgesia is not superior to systemic postoperative analgesia with regard to preventing chronic or neuropathic pain after thoracotomy. *J Cardiothorac Surg*, 2013, 8: 127.
- [28] Yeung JH, Gates S, Naidu BV, et al. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2: CD009121.
- [29] Rodriguez-Aldrete D, Candiotti KA, Janakiraman R, et al. Trends and new evidence in the management of acute and chronic post-thoracotomy pain-an overview of the literature from 2005 to 2015. *J Cardiothorac Vasc An*, 2016, 30(3): 762-772.
- [30] Bong CL, Samuel M, Ng JM, et al. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005, 19(6): 786-793.
- [31] Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain*, 1996, 12(1): 50-55.
- [32] Matsutani N, Dejima H, Takahashi Y, et al. Pregabalin reduces post-surgical pain after thoracotomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Surg Today*, 2015, 45(11): 1411-1416.
- [33] Humble SR, Dalton AJ, Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur J Pain*, 2015, 19(4): 451-465.
- [34] Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J, et al. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA*, 2009, 302(18): 1985-1992.
- [35] Steegers MA, Snik DM, Verhagen AF, et al. Only half of the chronic pain after thoracic surgery shows a neuropathic component. *J Pain*, 2008, 9(10): 955-961.
- [36] Pluijms WA, Steegers MA, Verhagen AF, et al. Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006, 50(7): 804-808.

(收稿日期:2017-04-06)