

· 临床研究 ·

术前高度焦虑相关致痛因子的变化及其对术后疼痛的影响

管望 潘鑫 熊苗苗 陈娇 刘金东

【摘要】 目的 探讨术前高度焦虑相关致痛因子的变化及其对术后疼痛的影响。**方法** 选择择期在全麻下行腹腔镜手术患者 71 例,男 27 例,女 44 例,年龄 18~60 岁,ASA I 或 II 级,根据术前 24 h 内患者状态焦虑量表评分(SAI),将患者分为高度焦虑组(SA 组,SAI>45, $n=31$)和低度焦虑组(MA 组,SAI≤45, $n=40$),以 ELISA 法测定术前血浆前列腺素 E_2 (PGE₂)、P 物质(SP)及 5-羟色胺(5-HT)浓度。于术后 3、6、12、24 h 评估患者 VAS 疼痛评分及 24 h 镇痛泵按压总次数,计算致痛因子与 VAS 评分的相关性;术后 2 个月评估慢性疼痛发生情况。**结果** 与 MA 组比较,SA 组术后 3、6、12、24 h 的 VAS 评分明显升高($P<0.05$),24 h 镇痛泵按压次数明显增多($P<0.05$),且术后 2 个月慢性疼痛发生率明显升高($P<0.05$);SA 组术前血浆 PGE₂、5-HT 浓度明显高于 MA 组($P<0.05$),但 SP 浓度差异无统计学意义;PGE₂ 与术后 VAS 评分呈中度正相关($r_{3h}=0.54$, $r_{6h}=0.51$, $r_{12h}=0.50$, $r_{24h}=0.51$, $P<0.05$),5-HT 浓度与术后 VAS 评分呈低度正相关($r_{3h}=0.30$, $r_{6h}=0.37$, $r_{12h}=0.28$, $r_{24h}=0.32$, $P<0.05$)。**结论** 术前高度焦虑患者伴血浆 PGE₂ 和 5-HT 浓度升高,且与术后疼痛程度呈一定的相关性;术前高度焦虑还可导致术后慢性痛发生率增加。

【关键词】 术前焦虑;术后疼痛;前列腺素 E_2 ; P 物质

Changes in severe preoperative anxiety related pain factors and their effect on postoperative pain ZAN Wang, PAN Xin, XIONG Miaomiao, CHEN Jiao, LIU Jindong. Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: LIU Jindong, Email: liujindong1818@163.com

【Abstract】 Objective To study the changes of severe preoperative anxiety related pain factors and their effect on postoperative pain. **Methods** A total of 71 patients, 27 males and 44 females, aged 18-60 years, ASA physical status I or II, undergoing laparoscopic surgery under general anesthesia were selected. According to the results of the patient's state anxiety scale (SAI) score within 24 hours before surgery, patients were divided into severe anxiety group (group SA, SAI > 45, $n=31$) and mild anxiety group (group MA, SAI ≤ 45, $n=40$). Preoperative plasma prostaglandin E_2 (PGE₂), substance P (SP) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) concentrations were measured using ELISA. VAS pain score was measured at 3, 6, 12 and 24 hours after operation. The times of pressing analgesia pump was recorded. Chronic pain was assessed 2 months after surgery. **Results** Compared with group MA, group SA had a higher 24-hour analgesic dosage and VAS score at 3, 6, 12 and 24 hours after operation ($P<0.05$), and the incidence of chronic pain was significantly higher 2 months later ($P<0.05$). The preoperative plasma PGE₂ and 5-HT levels in group SA were significantly higher than in group MA ($P<0.05$), while there was no significant difference in SP concentration between the two groups. The concentration of PGE₂ ($r_{3h}=0.54$, $r_{6h}=0.51$, $r_{12h}=0.50$, $r_{24h}=0.51$, $P<0.05$) and 5-HT ($r_{3h}=0.30$, $r_{6h}=0.37$, $r_{12h}=0.28$, $r_{24h}=0.32$, $P<0.05$) was positively correlated with the postoperative pain level. **Conclusion** Patients with preoperative high-anxiety elevate plasma PGE₂ and 5-HT concentrations, which are positively associated with postoperative pain; preoperative high anxiety can also lead to increased postoperative chronic pain.

【Key words】 Preoperative anxiety; Postoperative pain; Prostaglandin E_2 ; Substance P

术前焦虑常被描述为手术前不安的、紧张的、

恐惧的不愉快情绪,是人对于现实的潜在挑战或威胁的一种情绪反应。术前焦虑可引起交感神经系统、免疫系统及内分泌系统等多系统变化,可能导致外周血或组织中 5-羟色胺(5-HT)、前列腺素 E_2 (PGE₂)、P 物质(SP)、组胺、白细胞介素等多种

DOI:10.12089/jca.2018.08.009

作者单位:221000 徐州医科大学(管望、潘鑫、熊苗苗、陈娇);
徐州医科大学附属医院麻醉科(刘金东)

通信作者:刘金东,Email:liujindong1818@163.com

致痛因子释放增多。研究发现,存在术前焦虑的患者常在术后出现镇痛效果差、住院时间延长^[1]、慢性疼痛及恶心呕吐发生率高^[2]等现象,但产生此现象的机制尚不明了。本研究拟通过状态焦虑量表评分(SAI)的测定,遴选出发生术前焦虑的患者,观察不同程度的焦虑对腹腔镜手术患者术后疼痛的影响。

资料与方法

一般资料 本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准(XYFY2017-KL021-01),并于 ClinicalTrials.gov 注册(NCT03162692),所有患者均签署知情同意书。选取 2017 年 4—10 月于徐州医科大学附属医院行腹腔镜手术患者,性别不限,年龄 18~60 岁,ASA I 或 II 级,学历初中以上,术后应用镇痛泵(PCA)≥24 h。排除标准:术前存在急、慢性疼痛;经期、妊娠及哺乳期妇女;有长期药物滥用史及酗酒;肝肾功能异常(ALT 或 AST 大于正常上限值 1.5 倍;肌酐大于正常值上限);有精神系统异常疾病史者,术前存在感染性疾病者;入组前使用任何镇静催眠药及抗焦虑、抗抑郁药物。剔除标准:术中改为开放性手术;术后 24 h 内发生感染;试验期间使用禁用药物导致无法评价疗效。

样本量计算 采用两组比较的样本量计算公式 $N = [(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}) \sigma / \delta]^2 (Q_1^{-1} + Q_2^{-1})$, 其中 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$, Q_1 、 Q_2 均取值 0.5, 依据预试验结果进行 σ 、 δ 取值, 计算样本量为 71 例, 预设脱落率 10%, 最终取 80 例。

术前焦虑评估及分组 术前 24 h 内在独立的术前准备室, 由经过焦虑评估方法培训的医师进行评估。根据患者状态焦虑量表评分(SAI)的测定结果, 分为高度焦虑组(SA 组, $SAI > 45$, 73 例)和低度焦虑组(MA 组, $SAI \leq 45$, 82 例)^[3], 基于样本量计算, 从两组中按 1:1 比例分层随机抽取各 40 例。

血浆制备 术前 30 min 用真空采血管采集患者静脉血 5 ml, 以 EDTA-K2 抗凝。静置 2 h 后放入离心机, 速度调至 3 000 r/min, 离心 10 min, 取上层血浆于一 20 ℃ 保存待测。

麻醉方法 所有患者均行全身麻醉, 以芬太尼 4~6 $\mu\text{g/kg}$ 、咪达唑仑 0.1~0.2 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg 诱导; 以丙泊酚复合瑞芬太尼维持。术后受试者均使用 PCA, 泵

中药物为舒芬太尼 2 $\mu\text{g/kg}$ + 托烷司琼 10 mg + 生理盐水配至 100 ml, 使用时间至少需要持续 24 h。PCA 参数: 负荷剂量 3 ml, 持续泵注 2 ml/h, 自控单次给药量 0.5 ml, 锁定时间 15 min。

观察指标 采用 ELISA 法测定患者术前血浆 PGE_2 、SP 及 5-HT 浓度。测定前将待测样本放置于室温下复温, 待样本完全融化后, 将待测抗原(标准品及样本)和生物标记的类似物加入抗体包被的微孔板中, 待测抗原与类似物对特异性抗体进行竞争性结合。于 37 ℃ 温育后经洗涤去掉未结合物, 加入 HRP 标记的亲合素, 经过温育和彻底洗涤后加入底物 TMB 显色。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度, 计算样品浓度, 并将以上步骤重复一次, 去除异常值。记录术后 3、6、12、24 h VAS 疼痛评分, 记录 24 h 内 PCA 按压总次数, 并于术后 2 月完成 McGill 疼痛问卷, 评估慢性疼痛发生情况。

统计分析 采用 SPSS 16.0 软件行统计学分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用单因素方差分析, 组内比较采用重复测量的方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验; 偏态分布资料以中位数(*M*)和四分位数间距(*IQR*)表示, 采用 Mann-Whitney U 秩和检验; 以 Spearman 相关分析总体术后疼痛情况与血致痛因子浓度相关性; 两组间构成比及率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共有 80 例患者入组, 其中 9 例患者因手术方式改变、使用违禁药物、提前停止使用 PCA 及随访不配合等原因予以剔除。最终有 71 例患者完成本研究, 其中 SA 组 31 例, SAI 评分(50.45 ± 4.32)分; MA 组 40 例, SAI 评分(37.23 ± 4.54)分。两组患者性别、年龄、麻醉时间和手术时间差异无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	麻醉时间 (min)	手术时间 (min)
SA 组	31	11/20	45.3±6.4	92.13±2.33	64.54±1.29
MA 组	40	16/24	46.2±4.5	91.78±2.01	64.11±1.20

术后 3、6、12、24 h, SA 组疼痛 VAS 评分明显

高于 MA 组 ($P < 0.05$) (表 2)。SA 组 PCA 按压次数为 1(0~5) 次, 明显多于 MA 组的 0(0~0) 次 ($P < 0.05$)。SA 组术后 2 个月发生慢性疼痛 17 例 (55%), 明显多于 MA 组的 12 例 (30%) ($P < 0.05$)。

表 2 两组患者术后不同时间 VAS 评分的比较
[分, $M(IQR)$]

组别	例数	3 h	6 h	12 h	24 h
SA 组	31	4(3~5) ^a	3(3~5) ^a	3(1~4) ^a	1(0~2) ^a
MA 组	40	2.5(1~4)	2(1~3)	1(0~1)	0(0~1)

注: 与 MA 组比较, ^a $P < 0.05$

SA 组患者术前血浆 PGE_2 、5-HT 浓度明显高于 MA 组 ($P < 0.05$), 但两组 SP 浓度差异无统计学意义 (表 3)。

表 3 两组患者血浆 PGE_2 、SP、5-HT 浓度的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PGE_2 (pg/ml)	SP (pg/ml)	5-HT (ng/ml)
SA 组	31	31.19 ± 8.30^a	132.91 ± 29.51	54.97 ± 20.90^a
MA 组	40	22.94 ± 5.32	143.63 ± 30.90	19.90 ± 11.32

注: 与 MA 组比较, ^a $P < 0.05$

对术后 3、6、12、24 h 的 VAS 疼痛评分分别与患者术前 PGE_2 、5-HT、SP 浓度行 Spearman 相关性分析, 结果显示: PGE_2 与术后疼痛呈中等程度正相关 ($r_{3h} = 0.54$ 、 $r_{6h} = 0.51$ 、 $r_{12h} = 0.50$ 、 $r_{24h} = 0.51$, $P < 0.05$) (图 1—4); 5-HT 与患者术后疼痛呈较弱正相关 ($r_{3h} = 0.30$ 、 $r_{6h} = 0.37$ 、 $r_{12h} = 0.28$ 、 $r_{24h} = 0.32$, $P < 0.05$) (图 5—8); SP 与患者术后疼痛无明显相关 ($r_{3h} = 0.06$ 、 $r_{6h} = -0.15$ 、 $r_{12h} = -0.05$ 、 $r_{24h} = 0.16$) (图 9—12)。

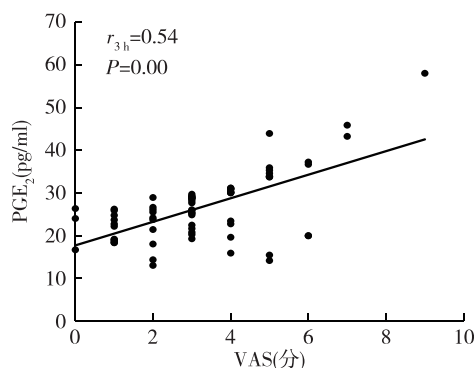


图 1 术后 3 h PGE_2 与 VAS 评分的相关性

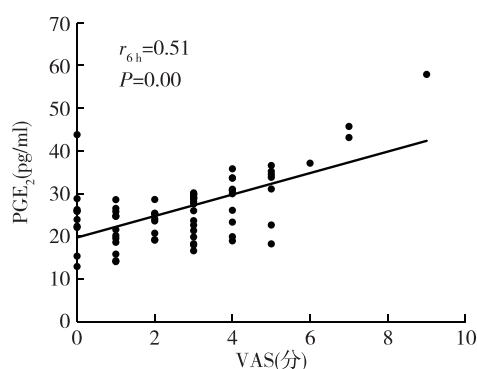


图 2 术后 6 h PGE_2 与 VAS 评分的相关性

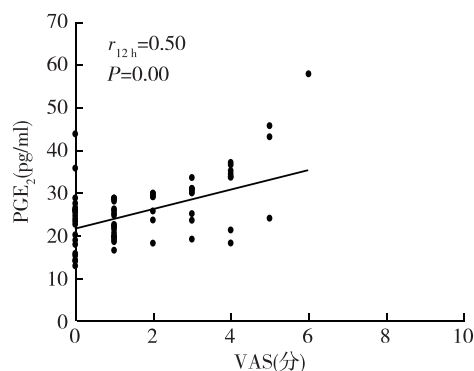


图 3 术后 12 h PGE_2 与 VAS 评分的相关性

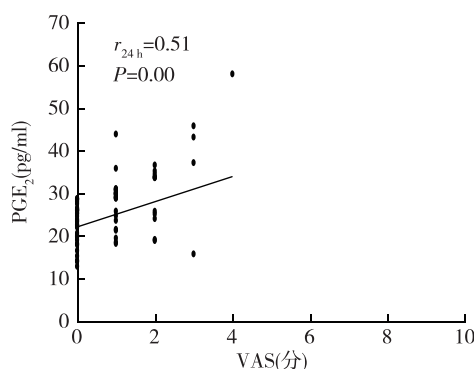


图 4 术后 24 h PGE_2 与 VAS 评分的相关性

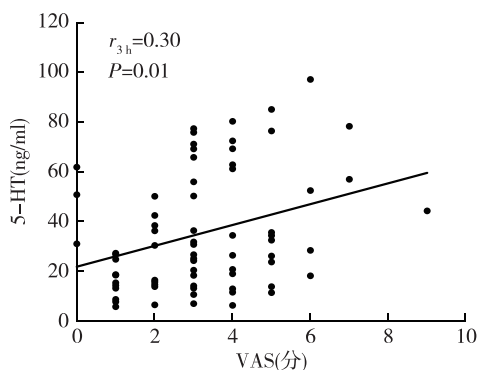


图 5 术后 3 h 5-HT 与 VAS 评分的相关性

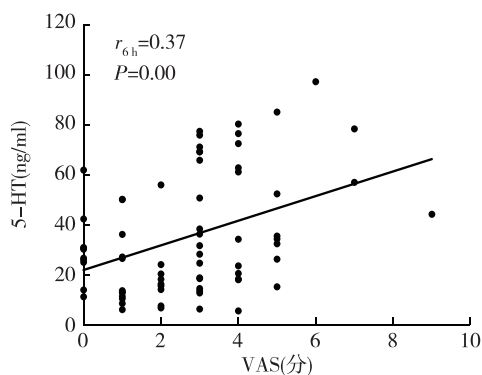


图 6 术后 6 h 5-HT 与 VAS 评分的相关性

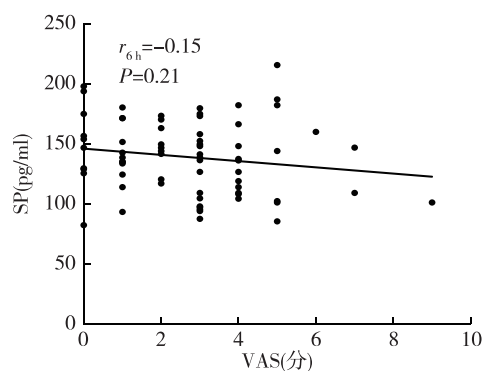


图 10 术后 6 h SP 与 VAS 评分的相关性

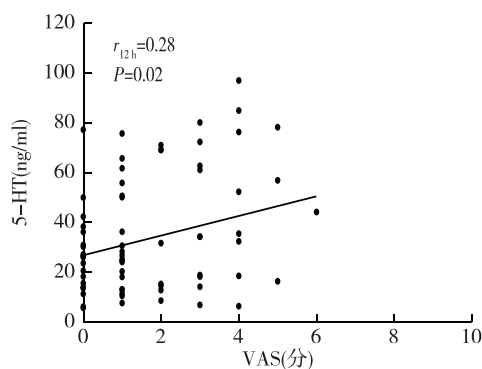


图 7 术后 12 h 5-HT 与 VAS 评分的相关性

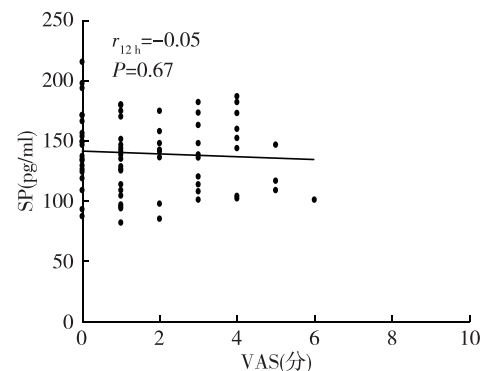


图 11 术后 12 h SP 与 VAS 评分的相关性

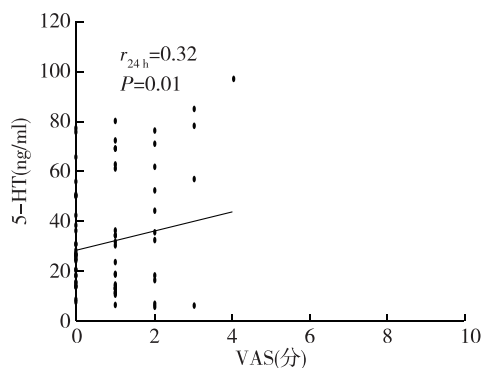


图 8 术后 24 h 5-HT 与 VAS 评分的相关性

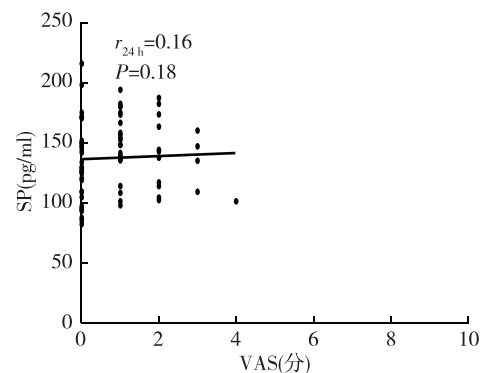


图 12 术后 24 h SP 与 VAS 评分的相关性

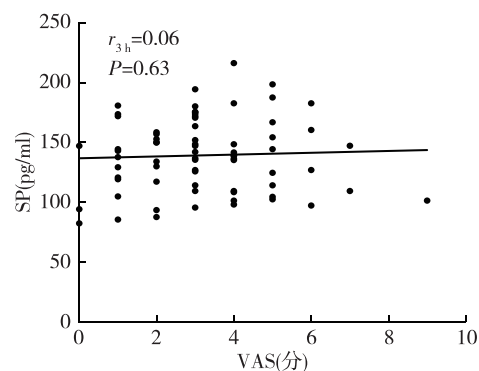


图 9 术后 3 h SP 与 VAS 评分的相关性

讨 论

患者术前常出现不同程度的焦虑状态。本研究选取腹腔镜手术患者作为研究对象,并排除了年龄、麻醉等可能影响术后疼痛的因素,有利于明确术前高度焦虑对术后疼痛的影响。结果显示,发生高度术前焦虑的腹腔镜手术患者术后急性痛程度增高及慢性痛发生率增加,这与以往的研究结果一致^[2,4]。通过进一步对患者外周血的检查发现,高度焦虑患者较低度焦虑者血浆 PGE_2 、5-HT 浓度明显升高,且两者变化与患者术后疼痛程度呈正相关。

术前焦虑和疼痛作为以神经系统为生理基础的病理现象,两者相互联系,密不可分。术前焦虑所导致的 PGE_2 变化可能主要来源于两个方面:一是焦虑引起交感神经^[5]系统激活介导交感神经末梢 PGE_2 释放增多;二是焦虑导致的免疫系统亢进^[6]促进了中性粒细胞等分泌 PGE_2 。同时 PGE_2 也是导致疼痛的重要因子之一,它可敏化伤害性感受器导致超敏感性疼痛,也可以直接刺激 C 纤维引起自发性疼痛。因此,术前焦虑引起的血 PGE_2 浓度升高可能与术后疼痛程度加重有关。

5-HT 是一种重要的神经递质,90% 存在于外周。术前焦虑会显著改变 5-HT 的释放,表现为血小板、肥大细胞及嗜铬细胞分泌 5-HT 增多。其中 5-HT₃ 可直接兴奋伤害性感受器或通过内信使系统敏化伤害性感受器;5-HT_{2A} 作用于初级传入纤维末梢的 5-HT_{2A} 受体,导致炎性疼痛加重。然而本研究显示高度术前焦虑导致的 5-HT 增多与术后疼痛程度相关性较弱,可能与本试验样本量较小有关。

梁慧敏等^[7]在广泛性焦虑的患者中发现了与疼痛密切相关的 SP 的变化,其变化可能来源于前列腺素的促进作用和中枢神经系统外周端的释放。因此,SP 可能也在术前焦虑与术后疼痛中起到一定的作用。然而本研究并未在高度术前焦虑与低度术前焦虑患者间观察到血 SP 浓度的差异,这可能与以下两点有关:(1) 术前焦虑与广泛性焦虑之间存在不同的发病机制;(2) 术前焦虑作为一种短暂性焦虑,尚不足以引起 SP 的显著改变。

国际疼痛研究协会将术后慢性疼痛定义为:患者在术后 2 个月以上,仍存在手术相关性疼痛且除外其他病因(如慢性感染、恶性肿瘤复发等)^[8]。由于手术创伤程度不同,成人术后慢性疼痛的发生率约为 11.5%~47.0%。本研究所涉及的焦虑患者术后慢性疼痛总体发生率为 39.4%,其中在高度焦虑组中发生率高达 54.8%。术前高度焦虑患者常存在易焦虑人格特质,这往往导致患者术后焦虑状态的持续,而这种持续的焦虑状态诱发过度的炎症

反应,引起各种炎性因子及致痛因子产生增多,使得中枢及外周敏化,发生慢性疼痛。另有研究发现^[9],由于大脑的可塑性,长期持续的焦虑可能导致部分大脑结构的变化,其中涉及到的疼痛中枢改变也可能导致了术前高度焦虑患者术后慢性疼痛发生率增高。

综上所述,术前高度焦虑患者伴血浆 PGE_2 和 5-HT 浓度升高,且与术后疼痛程度呈正相关;术前高度焦虑还可导致术后慢性疼痛发生率增加。

参 考 文 献

- [1] Britteon P, Cullum N. Association between psychological health and wound complications after surgery. *Br J Surg*, 2017, 104(6): 769-776.
- [2] Theunissen M, Peters ML, Bruce J, et al. Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain*, 2012, 28(9): 819-841.
- [3] 张卫, 常琰子, 阚全程, 等. 术前焦虑状态对妇科手术患者痛阈和耐痛阈的影响. *中华麻醉学杂志*, 2009, 29(3): 210-211.
- [4] Borges NC, Pereira LV, de Moura LA, et al. Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after cesarean section. *Pain Res Manag*, 2016, 2016: 5783817.
- [5] Winston JH, Sarna SK. Enhanced sympathetic nerve activity induced by neonatal colon inflammation induces gastric hypersensitivity and anxiety-like behavior in adult rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(1): G32-G39.
- [6] Moons WG. Anxiety, not anger, induces inflammatory activity: an avoidance/approach model of immune system activation. *Emotion*, 2015, 15(4): 463-476.
- [7] 梁慧敏, 梁军辉, 高洋, 等. 功能性消化不良患者血浆神经肽 Y 和 P 物质水平与焦虑抑郁情绪的相关性. *中华诊断学电子杂志*, 2016, 4(3): 145-148.
- [8] Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*, 2013, 154(1): 95-102.
- [9] McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*, 2015, 18(10): 1353-1363.

(收稿日期:2017-12-21)