

· 临床研究 ·

# 多模式镇痛对肺癌根治术患者术后疼痛和免疫功能的影响

陆海波, 陈默, 司波, 施冬冬

中国人民解放军第 101 医院麻醉科, 江苏 无锡 214000

**摘要:** **目的** 探讨多模式镇痛用于肺癌根治术患者术后镇痛的效果和对免疫功能的影响。**方法** 选择 2014 年 3 月至 2015 年 3 月 50 例肺癌根治术患者, 随机分为观察组和对照组, 各 25 例。观察组诱导前输注右美托咪定  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 关闭肋骨后, 于切口皮下组织、骨膜行  $0.375\%$  罗哌卡因局部阻滞。对照组同时同部位输注和局部注射等量生理盐水。术毕两组均行芬太尼静脉自控镇痛。记录术后 6、12、24 h 的 VAS 评分和 24 h 芬太尼需要量, 比较术前、术后 24、48 h 患者外周血 T 淋巴细胞  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$  百分比和  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  比值的变化。**结果** 观察组术后 6、12、24 h 的 VAS 评分和 24 h 芬太尼需要量均明显低于对照组 ( $P$  均  $<0.05$ )。两组术前  $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$  和  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  水平相当 ( $P$  均  $>0.05$ ), 术后 24、48 h 两组  $\text{CD4}^+$  和  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  水平均较术前明显下降 ( $P$  均  $<0.05$ ), 但观察组高于对照组 ( $P$  均  $<0.05$ )。  $\text{CD8}^+$  在两组术前术后及组间均无明显变化 ( $P$  均  $>0.05$ )。**结论** 诱导前输注 + 切口注射 + 术后静脉自控镇痛的多模式镇痛可明显减轻肺癌根治术患者的术后疼痛, 并保护其免疫功能。

**关键词:** 肺癌根治术; 围术期; 镇痛; 诱导前输注; 切口注射; 术后静脉自控镇痛; T 淋巴细胞

**中图分类号:** R 614.4<sup>+</sup>2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)11-1493-03

开胸肺癌根治术是治疗肺癌的有效手术方式, 但手术创伤大、术后疼痛剧烈, 严重影响术后康复, 且手术、疼痛、麻醉等不同程度抑制机体的免疫功能<sup>[1]</sup>, 对预后不利。因此, 加强围术期疼痛管理和免疫功能调控是麻醉医生义不容辞的责任。右美托咪定具有镇静、镇痛效果, 对呼吸功能影响小, 预注射具有超前镇痛作用<sup>[2]</sup>。罗哌卡因是常用局麻药, 切口局部注射可减轻术后疼痛。由于术后疼痛机制复杂、环节多, 目前尚没有哪种药物可以作用在所有位点, 因而采用多模式镇痛是术后镇痛的主要方式<sup>[3]</sup>。本研究拟探讨以右美托咪定、罗哌卡因进行多模式镇痛对肺癌根治术患者术后疼痛和免疫功能的影响, 为胸科术后镇痛提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2014 年 3 月至 2015 年 3 月 50 例肺癌患者, 均在静吸复合麻醉下行开胸肺癌根治术, 其中男 31 例, 女 19 例; 年龄  $43 \sim 65$  ( $54.42 \pm 10.27$ ) 岁; 体重  $60 \sim 73$  ( $66.23 \pm 5.84$ ) kg; 手术时间  $150 \sim 188$  ( $169.46 \pm 15.81$ ) min。采用随机数字表法, 将患者随机分为对照组和观察组, 每组 25 例。排除标准: (1) 既往接受化疗、放疗和近期服用止痛药

物史; (2) 严重心、肺、肝、肾等脏器功能障碍; (3) 窦性心动过缓、房室传导阻滞和其他心律失常; (4) 精神、心理疾病及认知功能障碍。两组患者的性别、年龄、体重、手术时间和排除标准等比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。本研究经我院医学伦理委员会审核、同意, 并与患者签署知情同意书。

**1.2 方法** 术前半小时内肌内注射鲁米那  $0.1 \text{ g}$ , 阿托品  $0.5 \text{ mg}$ 。入室后监测血压、心电图和脉搏氧饱和度, 局麻下分别行右颈内静脉、左桡动脉穿刺置管。麻醉诱导: 咪达唑仑注射液  $0.05 \text{ mg}/\text{kg}$ , 芬太尼注射液  $3 \sim 4 \mu\text{g}/\text{kg}$ , 依托咪酯脂肪乳注射液  $0.3 \text{ mg}/\text{kg}$  和罗库溴铵注射液  $0.6 \text{ mg}/\text{kg}$ , 1 min 后置入 Robertshaw 双腔支气管导管 (男 F37, 女 F35), 纤维支气管镜定位后行机械通气, 若体位变换, 需再次行纤维支气管镜定位。双肺通气参数: 吸入氧浓度  $0.8$ , 潮气量  $8 \sim 10 \text{ ml}/\text{kg}$ , 吸呼比  $1:2$ , 呼吸频率  $12 \sim 14$  次/min, 氧流量  $2 \text{ L}/\text{min}$ 。单肺通气参数: 吸入氧浓度  $1.0$ , 潮气量  $6 \sim 8 \text{ ml}/\text{kg}$ , 吸呼比  $1:2$ , 呼吸频率  $15$  次/min, 氧流量  $2 \text{ L}/\text{min}$ 。麻醉维持: 丙泊酚  $5 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、瑞芬太尼  $0.1 \sim 0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 、七氟烷  $1\% \sim 3\%$ , 间断静脉注射罗库溴铵  $0.2 \sim 0.3 \text{ mg}/\text{kg}$ 。术中保持脑电双频指数  $40 \sim 50$ 、呼吸末二氧化碳分压  $35 \sim 45 \text{ mm Hg}$ , 术毕前  $0.5 \text{ h}$  停止注射罗库溴铵, 冲洗胸腔时停用丙泊酚和七氟烷, 缝皮时停止输注瑞芬

太尼。术中若平均动脉压下降 > 基础值 25% 或上升 > 基础值 30%, 静脉注射麻黄碱 5 ~ 10 mg 或乌拉地尔 10 ~ 15 mg; 若 HR < 60 次/min 或 > 120 次/min, 静脉注射阿托品 0.25 ~ 0.5 mg 或艾司洛尔 10 ~ 30 mg。观察组在麻醉诱导前 20 min 静脉泵注右美托咪定 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 关闭肋骨后, 于切口皮下组织、骨膜行 0.375% 罗哌卡因局部阻滞 (8 ~ 10 ml); 对照组在麻醉诱导前 20 min 静脉泵注等量生理盐水, 关闭肋骨后, 切口皮下组织、骨膜注射等量生理盐水。两组术后均采用芬太尼静脉自控镇痛, 即: 芬太尼 1.0 mg + 托烷司琼 10 mg, 用生理盐水稀释至 100 ml, 负荷量给予芬太尼 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 背景输注量 2 ml/h, 单次追加量 2 ml, 锁定时间 15 min。

1.3 观察指标 记录术后 6、12、24 h 的 VAS 评分和 24 h 芬太尼需要量, 比较术前、术后 24、48 h 患者外周血 T 淋巴细胞 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 百分比和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值变化。VAS 评分为 0 分 (无痛) ~ 10 分 (最痛), 术后 24 h 芬太尼需要量包括负荷量、维持量和追加量。采用流式细胞仪测定 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组内不同时点及组间比较采用多因素重复测量的方差分析; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组术后镇痛效果比较 观察组术后 6、12、24 h 的 VAS 评分和 24 h 芬太尼需要量均明显低于对照组 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.2 免疫功能比较 术前两组外周血 T 淋巴细胞 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 术后 24、48 h 两组 CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均较术前明显下降 (P 均 < 0.05), 但观察组高于对照组 (P 均 < 0.05)。CD8<sup>+</sup> 在两组术前术后及组间均无明显变化 (P 均 > 0.05)。见表 3。

表 1 两组一般情况比较 (n = 25,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	手术时间 (min)
观察组	15/10	53.97 $\pm$ 9.78	66.48 $\pm$ 6.03	171.38 $\pm$ 16.19
对照组	16/9	54.69 $\pm$ 10.94	65.99 $\pm$ 5.76	168.77 $\pm$ 15.34

表 2 两组术后镇痛效果比较 (n = 25,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	VAS 评分 (分)			24 h 芬太尼用量 ( $\mu\text{g}$ )
	术后 6h	术后 12h	术后 24 h	
观察组	2.52 $\pm$ 0.83 *	2.84 $\pm$ 0.75 *	3.27 $\pm$ 0.82 *	547.36 $\pm$ 11.78 *
对照组	2.69 $\pm$ 0.76	3.12 $\pm$ 0.84	3.59 $\pm$ 0.97	558.86 $\pm$ 12.66

注: 与对照组比较, \* P < 0.05。

表 3 两组各时间点 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 变化比较 (n = 25,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	术前	术后 24 h	术后 48 h
CD4 <sup>+</sup> (%)	观察组	35.83 $\pm$ 4.36	28.37 $\pm$ 3.89 **	30.69 $\pm$ 4.83 **
	对照组	36.04 $\pm$ 3.86	25.69 $\pm$ 4.27	27.32 $\pm$ 3.95
CD8 <sup>+</sup> (%)	观察组	23.69 $\pm$ 3.67	22.79 $\pm$ 3.52	24.36 $\pm$ 3.24
	对照组	23.19 $\pm$ 4.12	23.14 $\pm$ 4.31	23.88 $\pm$ 4.06
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	观察组	2.62 $\pm$ 0.51	2.13 $\pm$ 0.38 **	2.48 $\pm$ 0.49 **
	对照组	2.59 $\pm$ 0.45	1.85 $\pm$ 0.29	1.89 $\pm$ 0.34

注: 与本组术前比较, \* P < 0.05; 与对照组比较, \*\* P < 0.05。

## 3 讨论

肺癌是我国癌症发病率最高的恶性肿瘤, 开胸肺癌根治术是其治疗的有效方法。手术损伤、继发的炎症反应、疼痛等不良应激均可抑制患者术后有效排痰, 延缓肺功能恢复和术后康复。目前, 有关患者术后镇痛的方法较多, 趋向于多模式镇痛, 但尚无较为满意的标准。癌症患者的免疫功能低下, 手术、疼痛等均抑制机体的免疫功能, 有研究表明, 镇痛可减轻免疫抑制, 且与镇痛模式有关<sup>[4]</sup>。因此, 本研究探讨多模式镇痛 (诱导前输注右美托咪定 + 切口注射罗哌卡因 + 术后芬太尼静脉自控镇痛) 对肺癌根治术患者术后疼痛和免疫功能的影响。

多模式镇痛是指单一药物或方法不足以达到理想的完善的镇痛<sup>[5]</sup>, 采用不同镇痛药物或镇痛方式相加或协同, 以期达到充分的镇痛效果, 同时可降低单一药物的剂量, 减少药物不良反应<sup>[6]</sup>。本研究结果表明, 观察组术后 6、12、24 h 的 VAS 评分和 24 h 芬太尼需要量明显低于对照组, 提示多模式镇痛可有效减轻肺癌根治术患者的术后疼痛, 降低芬太尼静脉自控镇痛的剂量, 与朱旭等<sup>[7]</sup> 研究结果相似。芬太尼是围术期常用的阿片类镇痛药物, 虽能提供较为满意的镇痛效果, 但所需剂量较大, 易导致恶心、呕吐、心率减慢、呼吸抑制等副作用, 不利于肺癌手术患者术后呼吸功能的改善。右美托咪定是选择性  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂, 作用于蓝斑核和脊髓相应受体, 产生镇静、镇痛作用, 诱导前泵注可减少术中麻醉药用量, 提高术后镇痛效果, 机制除了与其本身镇痛、镇静作用有关外, 还可能通过抑制炎症反应, 降低疼痛敏化, 产生超前镇痛作用<sup>[8]</sup>。也有观点认为其可与阿片类药物产生协同镇痛作用<sup>[9]</sup>。切口浸润局麻药是多模式镇痛的重要组成部分, 可阻断伤害性刺激的传入, 减轻术后疼痛, 罗哌卡因是长效酰胺类局麻药, 陈啸风等<sup>[10]</sup> 在肺癌手术中局部应用明显降低术后 VAS 评分, 减少阿片类药物需要量, 本研究结果亦证实了这一点。

肺癌患者的免疫功能低下,除与癌症细胞分泌可溶性免疫抑制因子有关外<sup>[11]</sup>,还与手术创伤、疼痛、不良情绪等关系密切,后者可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经,引起一系列应激反应,导致机体免疫功能的抑制和 T 细胞亚群紊乱<sup>[12]</sup>,镇痛治疗能改善其对免疫功能的抑制作用,但有效的镇痛不一定能有效地改善术后的免疫功能抑制<sup>[13]</sup>。因此,选择合适的镇痛模式对改善癌症手术患者的免疫功能至关重要。T 淋巴细胞亚群是反映细胞免疫功能的重要指标之一,其中 CD4<sup>+</sup> 为辅助 T 细胞,辅助其他细胞参与免疫应答;CD8<sup>+</sup> 为免疫抑制细胞,抑制其他免疫细胞功能,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值的降低是疾病严重程度及预后不良的重要标志<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,术后 24、48 h 两组 CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均明显降低,但观察组明显高于对照组,说明多模式镇痛对患者术后免疫功能具有一定的保护作用,其原因可能是观察组的镇痛效果较优,可有效抑制应激反应,且降低芬太尼需要量,因为芬太尼可抑制机体的免疫功能<sup>[15]</sup>。右美托咪定还可下调炎性免疫应答,改善肠癌患者的免疫功能<sup>[16]</sup>,激活巨噬细胞表面的  $\alpha 2$  肾上腺素受体,产生细胞免疫保护<sup>[17]</sup>,从而减轻免疫抑制、改善免疫功能。目前,理想的多模式镇痛尚无统一标准,本研究虽取得满意效果,但右美托咪定的用量和时机及切口浸润罗哌卡因的浓度是否会影响研究结果,有待后续研究。

综上所述,多模式镇痛可有效减轻肺癌根治术患者术后的疼痛,改善其术后免疫功能。

#### 参考文献

- [1] Ng CS, Lau KK. Surgical trauma and immune functional changes following major lung resection [J]. *Indian J Surg*, 2015, 77 (1): 49-54.
- [2] 李刚, 黄沾, 赵娇妹, 等. 妇科手术患者应用右美托咪定超前镇痛的临床效果观察 [J]. *实用医院临床杂志*, 2014, 11 (2): 50-52.
- [3] Manworren RC. Multimodal pain management and the future of a personalized medicine approach to pain [J]. *AORN J*, 2015, 101 (3): 308-314.
- [4] Estes JD, Reilly C, Trubey CM, et al. Antifibrotic therapy in simian immunodeficiency virus infection preserves CD4<sup>+</sup> T-cell populations and improves immune reconstitution with antiretroviral therapy [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211 (5): 744-754.
- [5] 徐维娟, 马军, 徐桂萍, 等. 地佐辛不同给药时机对子宫肌瘤患者术后镇痛效果及淋巴免疫系统的影响 [J]. *中国基层医药*, 2013, 20 (20): 3119-3121.
- [6] Homon ML. Application of multimodal anesthesia/analgesia in complex of anesthesiological support of reconstructive operations, performed on the lower extremity arteries [J]. *Klin Khir*, 2014 (9): 48-50.
- [7] 朱旭, 张星火, 刘亮, 等. 全膝关节置换术后多模式镇痛的临床研究 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2015, 30 (2): 169-171.
- [8] 赵以松, 孟祥奇, 喻翔卿. 右美托咪定超前镇痛在下肢骨折手术患者的应用 [J]. *江苏医药*, 2014, 40 (2): 167-169.
- [9] Hanoura SE, Hassanin R, Singh R. Intraoperative conditions and quality of postoperative analgesia after adding dexmedetomidine to epidural bupivacaine and fentanyl in elective cesarean section using combined spinal-epidural anesthesia [J]. *Anesth Essays Res*, 2013, 7 (2): 168-172.
- [10] 陈啸风, 柳硕岩, 郑庆丰, 等. 持续切口灌注罗哌卡因对肺癌术后患者疼痛缓解的临床研究 [J]. *河北医学*, 2014, 20 (12): 2046-2047.
- [11] Yanik GA, Horowitz MM, Weisdorf DJ, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of soluble tumor necrosis factor receptor; enbrel (etanercept) for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic stem cell transplantation; blood and marrow transplant clinical trials network protocol [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (6): 858-864.
- [12] Grace PM, Hutchinson MR, Maier SF, et al. Pathological pain and the neuroimmune interface [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14 (4): 217-231.
- [13] Cata JP, Bauer M, Sokari T, et al. Effects of surgery, general anesthesia, and perioperative epidural analgesia on the immune function of patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Anesth*, 2013, 25 (4): 255-262.
- [14] Shao F, Xu XD. Effect of microbiological and immunological enteral nutrition on intestinal function and immune status in the patients with long-term use of antibiotics [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17 (18): 2481-2485.
- [15] Erdogan Kayhan G, Gul M, Kayhan B, et al. Dexmedetomidine ameliorates TNBS-induced colitis by inducing immunomodulator effect [J]. *J Surg Res*, 2013, 183 (2): 733-741.
- [16] Ueshima H, Inada T, Shingu K. Suppression of phagosome proteolysis and Matrigel migration with the  $\alpha 2$ -adrenergic receptor agonist dexmedetomidine in murine dendritic cells [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35 (5): 558-566.

收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-08-15 编辑: 王国品