

## 多模式镇痛对食管癌患者术后疼痛及皮质醇和炎症因子表达的影响\*

顾莹<sup>1</sup>, 徐桂萍<sup>2△</sup>

(1. 新疆医科大学研究生学院, 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院麻醉科, 乌鲁木齐 830000)

**摘要:**目的 探讨多模式镇痛对食管癌患者术后疼痛及皮质醇和炎症因子表达的影响。方法 选取新疆维吾尔自治区人民医院于 2015 年 10 月至 2016 年 10 月择期行开胸食管癌根治术的患者 80 例, 随机分为 C 组、M1 组、M2 组、M3 组, 每组 20 例。M1 组术前经静脉给予帕瑞昔布钠并经硬膜外腔给予芬太尼; M2 组术前静脉给予帕瑞昔布钠, 术后硬膜外腔给予芬太尼; M3 组术前经硬膜外腔给予芬太尼, 术后静脉给予帕瑞昔布钠; C 组不给镇痛药物。记录并比较 4 组患者术后 8、12、24、48 h 的视觉模拟评分(VAS)和术前、术毕、术后 24、48 h 的皮质醇(Cor)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。结果 术后 8、12、24、48 h, M1 组、M2 组、M3 组的 VAS 评分明显低于 C 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), M1 组的 VAS 评分明显低于 M2 组、M3 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 术后 24、48 h, M1 组、M2 组、M3 组的 Cor、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平明显低于 C 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), M1 水平明显低于 M2 组、M3 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 多模式镇痛优于单一镇痛模式, 可以有效减轻食管癌患者术后疼痛, 有利于降低患者应激反应及炎症因子水平。

**关键词:**多模式镇痛; 食管癌; 皮质醇; 炎症因子

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.08.004

**中图法分类号:**R446.1

**文章编号:**1673-4130(2018)08-0909-04

**文献标识码:**A

The effect of multi-modal analgesia on postoperative cortisol and inflammatory cytokines in patients with esophageal cancer\*

GU Ying<sup>1</sup>, XU Gui ping<sup>2△</sup>

(1. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 2. Department of Anesthesiology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of multimodal analgesia on postoperative pain, cortisol and inflammatory factor expression in patients with esophageal carcinoma. **Methods** Totally 80 patients with open thoracic and esophageal carcinoma were selected for elective surgery in the people's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from October 2015 to October 2016, randomly divided into group C, Group M1, Group M2, group M3, each group of 20 cases. Group M1 was given intravenous parecoxib sodium and epidural fentanyl before surgery; group M2 received intravenous parecoxib sodium before surgery and epidural fentanyl after surgery; group M3 was given epidural fentanyl before surgery and intravenous parecoxib sodium after surgery; patients in group C received normal saline treatment. VAS of 8, 12, 24 and 48 h after surgery and pre-operative, postoperative, postoperative 24, 48 h Cor, IL-6, TNF- $\alpha$  level were recorded and compared in four groups. **Results** 8, 12, 24 and 48 h after operation, the VAS score of the group M1, group M2, group M3 was significantly lower than that of the group C ( $P < 0.05$ ), the VAS score of the group M1 was significantly lower than that of the group M2 and group M3 ( $P < 0.05$ ); 24 h and 48 h after operation, the levels of Cor, IL-6 and TNF- $\alpha$  in the group M1, group M2 and group M3 were significantly lower than those in the group C ( $P < 0.05$ ). The levels of Cor, IL-6 and TNF- $\alpha$  in the group M1 were significantly lower than those in the group M2

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2015211C202)。

作者简介:顾莹,女,住院医师,主要从事麻醉药理学方向研究。△ 通信作者, E-mail:longtaodee@163.com。

本文引用格式:顾莹,徐桂萍.多模式镇痛对食管癌患者术后疼痛及皮质醇和炎症因子表达的影响[J].国际检验医学杂志,2018,39(8):

and group M3 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** A variety of ways combined with analgesia can reduce postoperative pain in patients with esophageal cancer, help reduce stress and inflammatory factors.

**Key words:** multimodal analgesia; esophageal cancer; cortisol; inflammatory factor

食管癌是一种较为常见的消化道恶性肿瘤。在我国,每年约有 150 000 人因此失去生命,对人们的健康与生命安全已构成了严重威胁<sup>[1]</sup>。手术是目前治疗食管癌的首选方法,但手术创伤引起的应激反应和炎性反应会影响患者术后恢复<sup>[2]</sup>。多模式镇痛(MMA)应用不同种类的镇痛药物或镇痛方式作用于各靶点,减少单药用量和不良反应,以达到较好的镇痛效果。本研究对 80 例食管癌患者手术治疗中分组采用多模式和单一模式镇痛,对比了镇痛效果并分析其对皮质醇(Cor)和炎性因子表达的影响,旨在为食管癌患者选择适当的镇痛模式提供一定理论依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 10 月至 2016 年 10 月在本院经相关实验室、影像学检查并结合临床症状确诊为食管癌的患者 80 例为研究对象。采用随机数字表法将患者分为 4 组(C 组、M1 组、M2 组、M3 组),每组 20 例。其中男性 39 例,女性 41 例,年龄 45~65 岁,平均年龄(53.18±10.37)岁,体质量 55~80 kg,平均体质量(62.52±12.49)kg,手术时间 330~400 min,平均时间(360.3±45.8)min。排除标准:排除血小板和凝血功能异常;有硬膜外穿刺禁忌的患者;术前接受放、化疗治疗;急诊手术;心、肝、肾功能严重疾病;有免疫、内分泌、循环系统等疾病,合并有其他恶性肿瘤;有手术、麻醉相关禁忌症;精神异常及近 2 个月内有服用麻醉药物或镇痛药物的患者。经统计分析 4 组患者在年龄、性别、手术时间等一般资料上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准,并与患者及家属签署知情同意书。

**1.2 麻醉和镇痛方式** 所有患者入室后均开放静脉通路,于术前行中心静脉、动脉穿刺并置管,并监测心电图(ECG)、动脉血压(ABP)、脉搏血氧饱和度(SPO<sub>2</sub>)、尿量、BIS 等指标。术前 4 组患者均经 T<sub>4</sub>~5 或 T<sub>5</sub>~6 间隙行硬膜外穿刺置管,置管后给予 3 mL 2%利多卡因,5 min 后给予 0.75%的罗哌卡因 5 mL,

维持麻醉平面 T<sub>2</sub>~10。待麻醉平面相对固定后:M1 组术前静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg,硬膜外腔给予芬太尼 1 μg/kg(生理盐水稀释至 10 mL);术后静脉注射生理盐水 4 mL,硬膜外腔给予生理盐水 10 mL。M2 组术前静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg,硬膜外腔给予生理盐水 10 mL;术后静脉注射生理盐水 4 mL,硬膜外腔给予芬太尼 1 μg/kg。M3 组术前静脉注射生理盐水 4 mL,硬膜外腔给予芬太尼 1 μg/kg;术后静脉注射帕瑞昔布钠 40 mg,硬膜外腔给予生理盐水 10 mL。C 组:术前静脉注射生理盐水 4 mL,硬膜外腔给予生理盐水 10 mL;术后静脉注射生理盐水 4 mL,硬膜外腔给予生理盐水 10 mL。4 组患者术后均给予硬膜外镇痛,镇痛泵配方为 1%罗哌卡因 375 mg+舒芬太尼 30 μg,用生理盐水配至 250 mL,背景剂量 5 mL/h,锁定时间 15 min。

**1.3 观察指标与检测方法** (1)分别于术后 8、12、24 和 48 h 对患者采用视觉模拟评分法(VAS)进行疼痛评分,0、10 分别代表无痛和剧痛。0~2 分:代表舒适;3~4 分代表轻度不舒适;5~6 分:代表中度不舒适;7~8 分:代表重度不舒适;9~10 分:代表极度不舒适。(2)于麻醉前(T<sub>0</sub>)、手术结束时(T<sub>1</sub>)、后 24 h(T<sub>2</sub>)、后 48 h(T<sub>3</sub>)不同时间点采集所有患者颈内静脉血 5 mL,离心后分离血清,冻存于-80 °C 冰箱,采用放射免疫法检测 Cor 水平,ELISA 检测血清 IL-6、TNF-α 水平。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间不同时间点比较采用重复资料的方差分析,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 VAS 评分比较** 术后 8、12、24、48 h 的 VAS 评分,M1、M2、M3 组低于 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。术后 12、24 h 的 VAS 评分,M1 组低于 M2、M3 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 4 组患者 VAS 评分情况比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	<i>n</i>	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
C 组	20	2.76±0.83	3.62±0.73	3.78±0.85	3.43±0.72
M1 组	20	2.52±0.82*	2.68±0.77*	2.91±0.96*	2.74±0.78*
M2 组	20	2.56±0.78*△	2.78±0.82*△	3.31±0.83*△	2.93±0.74*△
M3 组	20	2.55±0.76*△	2.81±0.68*△	3.28±0.78*△	2.98±0.68*△

注:与 C 组比较,\* $P < 0.05$ ;与 M1 组比较,△ $P < 0.05$

**2.2 Cor 水平比较** 4 组患者 T<sub>0</sub>、T<sub>1</sub> 时间点 Cor 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。T<sub>2</sub> 和 T<sub>3</sub> 时间点, M1、M2、M3 组的 Cor 水平明显低于 C 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。T<sub>2</sub> 和 T<sub>3</sub> 时间点, M1 组 Cor 水平明显低于 M2、M3 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较** T<sub>0</sub> 和 T<sub>1</sub> 时间点,

4 组患者 IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。T<sub>2</sub> 和 T<sub>3</sub> 时间点, M1、M2、M3 组的 IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显低于 C 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。T<sub>2</sub> 和 T<sub>3</sub> 时间点, M1 组 IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显低于 M2、M3 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 2 4 组患者 Cor 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	n	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
C 组	20	169.44 ± 46.27	171.54 ± 50.47	234.64 ± 69.47	206.42 ± 64.27
M1 组	20	164.84 ± 54.26	172.47 ± 52.69	180.47 ± 56.69*	172.77 ± 50.51*
M2 组	20	165.63 ± 51.44	176.74 ± 64.28	201.74 ± 64.18* $\Delta$	187.58 ± 57.36* $\Delta$
M3 组	20	166.58 ± 58.22	171.86 ± 52.58	191.86 ± 52.58* $\Delta$	184.23 ± 57.73* $\Delta$

注: 与 C 组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 M1 组比较,  $\Delta P < 0.05$

表 3 4 组患者血清炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
IL-6 (pg/L)	C 组	45.36 ± 5.64	48.48 ± 6.36	78.48 ± 9.46	66.38 ± 7.52
	M1 组	46.45 ± 6.37	47.43 ± 6.42	63.42 ± 8.79*	54.58 ± 5.82*
	M2 组	45.71 ± 5.92	47.28 ± 6.46	71.81 ± 7.68* $\Delta$	61.78 ± 7.62* $\Delta$
	M3 组	47.52 ± 7.23	46.78 ± 7.06	72.98 ± 8.67* $\Delta$	61.78 ± 7.62* $\Delta$
TNF- $\alpha$ (ng/L)	C 组	0.88 ± 0.18	1.09 ± 0.17	1.59 ± 0.16	1.48 ± 0.17
	M1 组	0.86 ± 0.15	0.96 ± 0.12	1.32 ± 0.13*	1.23 ± 0.13*
	M2 组	0.85 ± 0.17	0.95 ± 0.18	1.37 ± 0.14* $\Delta$	1.37 ± 0.11* $\Delta$
	M3 组	0.83 ± 0.16	1.09 ± 0.15	1.36 ± 0.12* $\Delta$	1.39 ± 0.12* $\Delta$

注: 与 C 组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 M1 组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

开胸食管癌根治术由于手术切口大、肠道的牵拉及术后患者呼吸运动的刺激, 术后疼痛剧烈<sup>[3]</sup>。术后疼痛的发病机制复杂, 可由多种因素引起, 包括手术切口、继发性炎症、内脏痛觉刺激以及神经末梢或中枢神经的疼痛刺激等。单一模式的镇痛治疗效果不显著, 像阿片类药物这样的单一模式的镇痛通常容易导致镇痛不足或不良反应的发生率增加。因此, 联合使用多种镇痛药物或方式治疗术后疼痛不仅能显著提高镇痛效果, 而且能减少不良反应的发生。预防性镇痛是一种通过减轻外周和中枢敏化来缓解术后疼痛的一种疼痛干预方法<sup>[4]</sup>。开胸手术的强烈伤害性刺激可引起中枢敏化, 因此, 在开胸手术中预防性镇痛的作用显得尤为重要<sup>[5]</sup>。充分的镇痛可以降低应激反应水平, 减少免疫功能抑制并促进术后康复。

在过去的 20 年中, 已证实多模式镇痛越来越普遍地应用于临床<sup>[6]</sup>。多模式镇痛是应用不同种类的镇痛药物或镇痛方式, 在达到增加镇痛效果的同时, 达到减少药物的用量及其不良反应, 是外科手术术后镇痛发展的新趋势<sup>[7]</sup>。帕瑞昔布钠是一种环氧合酶-2

(COX-2) 特异性抑制剂, 可通过抑制 COX 的活性, 阻断花生四烯酸转化为前列腺素、前列环素和血栓素 A<sub>2</sub> 来达到抗炎、解热和镇痛的作用。帕瑞昔布钠是通过抑制中枢 COX-2 表达, 抑制中枢前列腺素合成来发挥外周和中枢双重镇痛的作用, 对出血时间及血小板影响较小, 因此, 胃肠道安全性较高<sup>[8]</sup>。帕瑞昔布钠作为麻醉前镇痛药不仅具有确切的镇痛效果, 且不会明显影响呼吸、循环系统功能<sup>[9]</sup>。芬太尼是一种强效的阿片类镇痛药, 起效快, 作用时间短。经硬膜外腔给予芬太尼, 可产生超前镇痛作用。术前镇痛为多模式镇痛的重要组成部分, 应覆盖伤害刺激激发中枢兴奋状态的整个阶段, 能够有效地抑制外周和中枢的敏化<sup>[10]</sup>。本研究结果显示 M 组术后 12、24、48 h VAS 评分低于 C 组, 说明采用多模式镇痛相比于单一镇痛可以更有有效的减轻患者术后疼痛, 并取得更好的治疗效果。此外, 本研究显示 M1 组的 VAS 评分低于 M2、M3 组, 说明多模式术前镇痛的效果优于单模式, 多种术前镇痛方式的联合使用显示出更好的镇痛效果。

当机体受到创伤、手术、疼痛等各种有害刺激时,

会产生应激反应,释放大量的炎性因子。Cor 是一种反映机体应激反应较为敏感的指标。研究表明,机体在进行气管插管、拔管、切皮及内脏牵拉等操作时均可产生强烈的应激反应,兴奋机体的交感神经,同时增强了垂体前叶肾上腺皮质的功能,导致 Cor 水平升高<sup>[11]</sup>。本研究中,M1、M2 和 M3 组术后 24、48 h 血清 Cor 水平明显低于 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),M1 组低于 M2、M3 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这表明多模式镇痛能够减轻应激反应,这可能与多模式术前镇痛能够有效地抑制疼痛有关。

围术期疼痛会引起全身应激反应和免疫反应的发生,促使机体释放 IL-6、TNF- $\alpha$  及其他细胞因子参与炎性反应。IL-6 和 TNF- $\alpha$  是在创伤早期最早表达的灵敏度极高的促炎因子。IL-6 是一种与生物活性密切相关的功能性细胞因子,与免疫状态、手术创伤及预后有关,在神经内分泌免疫系统中发挥重要作用。TNF- $\alpha$  是一种由巨噬细胞分泌的内源性生物活性的细胞因子,主要参与炎性反应和免疫应答。TNF- $\alpha$  发挥免疫调节、抗感染、抗肿瘤等重要作用<sup>[12]</sup>。TNF- $\alpha$  的表达与手术创伤和疼痛刺激强度有关。本研究中 M1、M2、M3 组术后 24、48 h 血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平明显低于 C 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而 M1 组明显低于 M2、M3 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明多模式镇痛可以有效减轻食管癌患者术后的炎性反应,可能与多模式镇痛有效减轻术后疼痛,降低应激反应有关。手术术毕使用硬膜外自控镇痛,不仅可以缓解术后疼痛、改善肺功能、而且使炎性因子的表达降低,从而有效降低术后感染的发生<sup>[13]</sup>,并通过有效的降低食管癌手术患者机体促炎细胞因子 IL-6 的释放,起到减轻患者围术期的应激反应的作用<sup>[14]</sup>。

综上所述,多模式镇痛效果优于单模式镇痛,且不增加不良反应发生率,可以显著降低 VAS 评分。采用术前静脉注射帕瑞昔布钠并经硬膜外腔注射芬太尼联合术后硬膜外自控镇痛的镇痛效果最优,更能有效地减轻食管癌患者术后的应激反应和炎性反应。

## 参考文献

[1] 姜玉勃,赵传华,李珊珊,等.食管癌围手术期治疗的研究

(上接第 908 页)

[J]. 中国医学创新,2015,12(35):150-152.

[14] 孙伟娟.产后阴道菌群分布情况及乳杆菌活菌胶囊治疗的疗效[J].中国微生态学杂志,2015,27(12):1468-1470.

[15] 姚祺,黄美霞,闵美蕙,等.子宫切除术宫颈去留对阴道微生态的影响[J].东南国防医药,2015,17(3):246-249.

[16] 宋世静,牛战琴.全子宫切除术后阴道微生态状况分析

现状和进展[J].临床肿瘤学杂志,2015,20(2):185-190.

[2] 张国才,曾富春.不同食管癌根治术对患者术后肺功能、炎症因子及应激反应的影响[J].海南医学院学报,2016,22(16):1914-1917.

[3] HUNG C H,WANG J C,STRICHARTZ G R. Spontaneous chronic pain after experimental thoracotomy revealed by conditioned place preference: morphine differentiates tactile evoked pain from spontaneous pain [J]. J Pain, 2015,16(9):903-912.

[4] KHALILI G,JANGHORBANI M,SARYAZDI H, et al. Effect of preemptive and preventive acetaminophen on postoperative pain score: a randomized, double-blind trial of patients undergoing lower extremity surgery [J]. J Clin Anesth,2013,25(3):188-192.

[5] 李国威,张明强,廖兴志,等.舒芬太尼联合瑞芬太尼在食管癌开胸围术期的镇痛研究[J].检验医学与临床,2015,12(24):3631-3633.

[6] 李文娟,张林凤.多模式镇痛对开胸手术后早期认知功能障碍的影响[J].检验医学与临床,2016,13(12):1708-1710.

[7] 董静宇,石翊飒.多模式镇痛应用进展及发展趋势[J].国际麻醉学与复苏杂志,2014,35(2):178-183.

[8] 陈锴,王亚萍,胡彬.帕瑞昔布钠在围手术期镇痛的应用现状[J].延安大学学报(医学科学版),2015,13(2):68-70.

[9] 王波,旷昕,田绍文.帕瑞昔布钠的作用机制及最新进展[J].海南医学,2014,25(23):3496-3499.

[10] 王言武,孙岸灵.多模式镇痛对下肢骨折患者术后疼痛、炎症因子及免疫功能的影响[J].安徽医药,2015,19(5):974-977.

[11] 车银锋.不同麻醉方法对老年人腹部手术的影响[J].中国伤残医学,2015,23(13):74-75.

[12] 刘喆,周勇,张军,等.硬膜外自控镇痛对胸部手术患者术后感染及炎性指标的影响研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(15):3458-3460.

[13] 张菁茹,符妍,王丽丽,等.腹腔镜结直肠癌根治术对老年患者血清炎症细胞因子的影响[J].安徽医药,2013,17(4):609-611.

[14] 宋杰,孙明丽,李运智,等.罗哌卡因丁丙诺啡硬膜外阻滞复合全身麻醉对上腹部手术应激反应的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2010,24(4):354-356.

(收稿日期:2017-09-16 修回日期:2017-11-06)

[J]. 临床医药实践,2015,24(10):731-733.

[17] 许莉莉,莫云,赵仁峰,等.阴道用乳杆菌活菌胶囊对改善子宫全切术后性生活质量的效果分析[J].中国微生态学杂志,2016,28(5):587-589.

(收稿日期:2017-09-12 修回日期:2017-12-02)