外科手术患者术后不同镇痛方式血清细胞因子水平变化分析及临床评价

禚海成[1a],荆炳霞[2],朱静[1b]
(1. 常熟市第二人民医院,a 麻醉科,b 核医学科,江苏 常熟 215500;
2. 常熟市医学检验所,江苏 常熟 215500)

摘要:目的 观察普外科手术患者术后不同镇痛方式对血清相关细胞因子的影响,并提出优选的术后镇痛方法。**方法** 采用随机数字表法将 30 例腹部手术患者均分为两组:A 组患者术后采用静脉自控镇痛;B 组采用镇痛泵进行硬膜外自控镇痛。血清前炎性细胞因子 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平测定均采用放射免疫分析法。手术麻醉均采用全麻气管插管加硬膜外麻醉方式。**结果** 两组术后镇痛方式患者的血清前炎性细胞因子 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平自术后 6 h 始[A 组:(85.03 ± 8.77) pg · mL^{-1},(12.01 ± 7.23) ng · mL^{-1},(17.45 ± 7.51) ng · mL^{-1};B 组:(62.10 ± 6.97) pg · mL^{-1},(8.57 ± 3.01) ng · mL^{-1},(9.59 ± 4.78) ng · mL^{-1}]升高(t 值分别为 −6.425, −4.886, −7.102,均 $P < 0.05$),峰值均位于 24 h[A 组:(78.31 ± 7.98) pg · mL^{-1},(15.17 ± 7.87) ng · mL^{-1},(20.21 ± 12.23) ng · mL^{-1};B 组:(65.35 ± 4.03) pg · mL^{-1},(9.41 ± 4.18) ng · mL^{-1},(12.34 ± 7.92) ng · mL^{-1}],而 A 组患者均高于 B 组患者(t 值分别为 6.481,4.197,6.218,均 $P < 0.05$),48 h 水平恢复速率 B 组优于 A 组(t 值分别为 9.290,2.612,2.791,均 $P < 0.05$)。IFN-γ 自术后 6 h 始下降[A 组:(9.01 ± 2.04) μg · mL^{-1},B 组:(12.01 ± 5.04) μg · mL^{-1},$t = -4.098$,$P < 0.05$],谷值同位于前炎性细胞因子的时间段(24 h),而 A 组患者均低于 B 组患者[A 组:(7.52 ± 2.68) μg · mL^{-1},B 组:(11.47 ± 4.87) μg · mL^{-1},$t = -2.092$,$P < 0.05$],48h 水平恢复速率 B 组也优于 A 组($t = -6.284$,$P < 0.05$)。自各时点 VAS 评分结果看,两组术后 VAS 评分高峰位于 6 h 处,24 h 后下降,6 h 和 24 h 两组 VAS 评分 B 组低于 A 组[A 组:(3.72 ± 1.43)分,(3.52 ± 1.29)分,B 组:(2.61 ± 0.98)分,(2.21 ± 0.98)分,$t = 4.293$,5.972,均 $P < 0.05$]。48 h 两组之间差异无统计学意义[A 组:(1.17 ± 0.98)分,B 组:(1.08 ± 0.95)分,$t = -0.838$,$P > 0.05$]。两组 VAS 评分均低于术毕组(均 $P < 0.05$)。**结论** 两组术后镇痛方式患者都发生不同程度的应激反应,但总体衡量硬膜外自控镇痛优于静脉自控镇痛。

关键词: 镇痛,病人控制;白细胞介素 6;白细胞介素 8;干扰素 γ;肿瘤坏死因子 α;消化系统外科手术
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.011

Clinical evaluation and analysis of the changes of serum cytokines levels in postoperative patients with different analgesia method after surgery

ZHOU Haicheng[1a],JING Bingxia[2],ZHU Jing[1b]
(1*a*. *Anesthesia Department*,1*b*. *Nuclear Medicine*,*Changshu No*. 2 *People's Hospital*,*Changshu*,*Jiangsu* 215500,*China*;2. *Changshu Medical Testing Center*,*Changshu*,*Jiangsu* 215500,*China*)

Abstract:Objective To discuss the clinical value of changes of serum related inflammatory cytokine levels in postoperative patients with different analgesia method,and to propose the optimal postoperative analgesia. **Methods** Thirty patients after surgical operation according to the different methods of analgesia were assigned into 2 groups by the randomized digital method:Group A was treated by

[7] 肖礼民. 成人重度溴敌隆中毒 27 例临床分析[J]. 中国乡村医药,2014,,21(1):38-38.
[8] LEE HJ,YOU MR,MOON WR,et al. Evaluation of risk factors in patients with vitamin K-dependent coagulopathy presumed to be caused by exposure to brodifacoum [J]. Korean J Intern Med,,2014,29(4):498-508.
[9] KING N,TRAN MH. Long- acting anticoagulant rodenticide (superwarfarin) poisoning:A review of its historical development,epidemiology,and clinical management[J]. Transfus Med Rev,2015,29(4):250-258.
[10] 龙剑海,孙亚威,邱泽武. 影响抗凝血杀鼠剂中毒患者维生素 K1 维持剂量的多因素分析[J]. 中华危重症医学杂志(电子版),2016,9(2):87-90. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2016.02.003.
[11] SCHMEITS PC,PEQUERIAUX NC,VAN GEEST-DAALDEROP JH,et al. Investigating unexpected INRs:in search of the culprit-adherence,interactions,genetics,and superwarfarin [J]. Neth J Med,2009,67(2):76-78.
[12] PARK J. Can we more efficiently save patients with vitamin K-dependent coagulopathy caused by superwarfarin intoxication[J]. Korean J Intern Med,2014,29(4):430-433.

(收稿日期:2017-02-10,修回日期:2018-07-23)

the method of intravenous analgesia, while group B was treated by the method of epidural analgesia. The levels of serum IL-6, IL-8, IFN-γ and TNF-α were determined by radioimmunoassay. Surgical anesthesia was performed by tracheal intubation combined with epidural anesthesia. **Results** The levels of serum IL-6, IL-8, and TNF-α from 6 h after operation were all significantly increased {[group A: (85.03 ± 8.77) pg · mL^{-1}, (12.01 ± 7.23) ng · mL^{-1}, (17.45 ± 7.51) ng · mL^{-1} *vs.* [group B: (62.10 ± 6.97) pg · mL^{-1}, (8.57 ± 3.01) ng · mL^{-1}, (9.59 ± 4.78) ng · mL^{-1}]} (t = −6.425, −4.886, −7.102, all P < 0.05). Two groups of peaks are located at 24 time periods, the levels of serum IL-6, IL-8, IFN-γ and TNF-α in group A were significantly higher than those in the group B{[group A: (78.31 ± 7.98) pg · mL^{-1}, (15.17 ± 7.87) ng · mL^{-1}, (20.21 ± 12.23) ng · mL^{-1}] *vs.* [group B: (65.35 ± 4.03) pg · mL^{-1}, (9.41 ± 4.18) ng · mL^{-1}, (12.34 ± 7.92) ng · mL^{-1}]} (t = 6.481, 4.197, 6.218, all P < 0.05). The recovery rate of serum inflammatory cytokine levels of at 48 h in group B was better than that in group A (t = 9.290, 2.612, 2.791, all P < 0.05). At the same time, the levels of serum IFN-γ from 6 h after operation were significantly decreased group A: (9.01 ± 2.04) μg · mL^{-1} *vs.* group B: (12.01 ± 5.04) μg · mL^{-1} (t = −4.098, P < 0.05). This indexed low peak levels in the 24 h time period. Moreover, levels of serum IFN-γ in group A [(7.52 ± 2.68) μg · mL^{-1}] were significantly lower than that in the group B [(11.47 ± 4.87) μg · mL^{-1}] (t = −2.092, P < 0.05). The recovery rate of serum levels at 48 h in group B was better than that in group A (t = −6.284, P < 0.05). From the VAS scores at each time point, the VAS scores of the two groups were at 6 h, and decreased after 24 h VAS scores at 6 h and 24 h [(2.61 ± 0.98) points, (2.21 ± 0.98) points] wereas significantly lower than those in group A [(3.72 ± 1.43) points, (3.52 ± 1.29) points] (t = 4.293, 5.972, all P < 0.05), and there was no significantly difference atin 48 h data [group A: (1.17 ± 0.98) points *vs.* group B: (1.08 ± 0.95) points, (t = −0.838, P > 0.05]). The VAS scores of the two groups were lower than those of the surgery group (all P < 0.05). **Conclusions** Two groups of postoperative analgesia in patients undergoing different degrees of stress reaction, but the overall analgesic effect of B group was significantly better than group A.

Key words: Analgesia, patient-controlled; Interleukin-6; Interleukin-8; Interferon-gamma; Tumor necrosis factor-alpha; Digestive system surgical procedures

手术创伤和术后疼痛均可导致全身应激反应，而适度应激反应是对机体有利的防御机制，使机体对麻醉、手术刺激产生有利的耐受；然过度应激则会对机体造成一定程度的损害，削弱生理储备，并发机体代谢、免疫及血流动力学等方面的改变，使机体氧耗和心脏功能增加，出现心律失常、高凝状态和免疫抑制，导致围手术期的并发症增加[1-2]。因此，近年来国内外学者针对手术刺激患者导致其手术期物质代谢、内分泌、免疫系统和心、肝、肺等重要脏器功能的改变做了大量的研究工作并已经取得了可喜的进展[3-4]。本文选择测定了两种术后镇痛方式的 30 例普外科手术患者血清 IL-6、IL-8、IFN-γ 和 TNF-α 水平，旨在初步探讨其术后各自应激反应的程度，为临床选择术后自控镇痛方式提供有实用价值的依据，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 1 月常熟市第二人民医院急诊就诊择期手术患者 30 例，其中胃大部切除 14 例，胃癌根治术 6 例，结肠癌根治术 5 例，肝叶切除术 3 例和胆管癌 2 例。男 18 例，女 12 例，年龄范围 48 ~ 71 岁，年龄(52.1 ± 5.6)岁。身高范围 160 ~ 180 cm，体质量范围 43 ~ 74 kg，手术时间范围 178 ~ 346 min。ASA(美国麻醉医师学会)分级为Ⅰ-Ⅱ级。本研究将 30 例患者按随机数字表法分为 2 组：A 组 15 例，术后患者采用静脉自控镇痛；B 组 15 例，采用硬膜外自控镇痛。参研手术患者排除：严重感染、出血性休克、糖尿病和各类自身免疫性疾病等。所有手术患者参试前一个月内均未接受过糖皮质激素，免疫增强剂等影响实验的药物。两组患者在年龄、体质量、性别、手术时间等方面差异无统计学意义(P > 0.05)。本研究经常熟市第二人民医院医学伦理委员会批准，患者及近亲属签署知情同意书。

1.2 手术麻醉及术后镇痛 (1)手术麻醉方法。两组患者均采用全麻气管插管加硬膜外麻醉方式进行手术。入手术室前 30 min 肌注苯巴比妥钠 0.1 g，阿托品 0.5 mg。入手术室后即建立静脉液路并监测血压(BP)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、心电图(ECG)及血氧饱和度(SPO_2)(芬兰 Datex Ohmeda S/5)，麻醉深度采用 Aspect 2000 脑电监测仪(美国 Aspect 公司)监测。30 min 内输入平衡液(6 ~ 8)mL · kg^{-1}。同时由专职麻醉师实施腰部 L_2 ~ L_3 硬膜外穿刺，成功后注入试验量混合液 5 mL(1% 利多卡因 + 0.5% 罗哌卡因，AstraZeneea 公司，瑞典，生产批号 KHl676)，5 min 后经硬膜外导管注入混合液 5 ~ 8 mL，使麻醉平面维持 L_2 ~ L_3，维持量每隔 1 小时自硬膜外导管注入混合液 4 ~ 6 mL。麻醉平面稳定后再施全麻插管行全麻诱导，药物采用咪唑安定 0.05 mg · kg^{-1}，丙泊酚(AstraZeneca 公司，生产批号 FH367)，(1 ~ 1.5)mg · kg^{-1}，维库溴

铵 0.08 mg · kg^{-1},芬太尼3 μg · kg^{-1},切皮前静注芬太尼(4 ~ 8)μg · kg^{-1}(湖北宜昌人福药业有限责任公司,生产批号121207),此后静脉持续输注3 ~ 4 mg · kg^{-1} · h^{-1},维库溴铵 0.05 ~ 0.08 mg · kg^{-1} · h^{-1}(上海恒瑞医药有限公司),雷米芬太尼 0.1 ~ 0.3 μg · kg^{-1} · min^{-1}。

(2)术后镇痛方法。A 组患者术后采用静脉自控镇痛,药物采用芬太尼 5 μg · mL^{-1}、氯诺昔康0.3 mg · mL^{-1}(浙江震元制药有限公司,生产批号110902)、氟哌利多 0.04 mg · mL^{-1}进行配置;B 组术后采用英国佳士比 3300 镇痛泵进行硬膜外自控镇痛,溶液总量均为120 mL。以 0.15% 罗哌卡因联合芬太尼 2.5 μg · mL^{-1}、氟哌利多 0.04 mg · mL^{-1}比例进行配置。两组患者均设置负荷剂量为(3 ~ 5)mL,背景剂量为(2 ~ 2.5)mL · h^{-1},术后镇痛剂量为每次 1 mL,锁定时间为 15 min。

1.3 观察指标 (1)疼痛评分。镇痛效果采用视觉模拟评分法(VAS 评分),具体方法依文献[5]。

(2)标本采集及测定。标本采集:两组患者分别于术毕,术后 6 h、术后 24 h 和术后 48 h 4 个时间点抽取肘静脉血 5 mL,分离血清,置 −70 ℃冷冻保存待测。测定方法:血清 IL-6、IL-8、IFN-γ 和 TNF-α 水平测定均采用放射免疫分析(RIA)。试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供。测定仪器为中国科学院上海原子核研究所日环仪器一厂生产的 SN-695B 型全自动 γ-计数器。操作按说明书。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计分析软件进行统计学处理。观测数据主要为计量资料,以 $\bar{x} \pm s$表示。多时点观测资料行两因素重复测量方差分析,组间两两比较为 LSD-t 检验,时间两两比较为差值 t 检验(暂不考虑调整 Bonferroni 调整)。检验水准 α = 0.05。

2 结果

两因素重复测量方差分析结果列于表 1,经整体分析得知:各指标组间、时间及交互作用均差异有统计学意义($P < 0.01$)。两两比较结合主要数据分析,组内比较显示两组术后镇痛方式患者的血清炎性细胞因子 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平自术后6 h始显著升高(均 $P < 0.05$),峰值均位于24 h。而组间比较分析显示 A 组患者 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平均显著高于 B 组患者,48 h 水平恢复速率 B 组优于 A 组。IFN-γ 自术后 6 h 始显著下降($P < 0.05$),谷值同位于前炎性细胞因子的时间段(24 h),而 A 组患者均显著低于 B 组患者($P < 0.05$),48 h 水平恢复速率 B 组也优于 A 组($P < 0.05$)。自各时点 VAS 评分结果看,两组术后 VAS 评分高峰位于 6 h 处,24 h 后下降,6 h 和 24 h 两组 VAS 评分 B 组低于 A 组(均 $P < 0.05$)。48 h 两组之间差异无统计意义($P > 0.05$)。两组 VAS 评分均低于术毕组(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

临床观察发现,术后镇痛可在一定程度上改善术后应激反应,可望降低术后全身炎性反应的发生率,但其作用机制目前尚不完全清楚[6]。目前大多以不同的麻醉方法加不同的术后镇痛方法比较患者的血清学指标的变化,借以评价术后镇痛方法的优选以否[7]。本研究采用了相同的手术麻醉方法,力求数据的可比性。尽管 A 组(自控静脉镇痛)与 B 组(自控硬膜外镇痛)的用药量仍略有差异,但可最大限度的提升数据的可比性。

表 1 两组患者术后不同时点炎性细胞因子水平的变化及比较/$\bar{x} \pm s$

组别	时间点	IL-6/pg · mL^{-1}	IL-8/ng · mL^{-1}	IFN-γ/μg · mL^{-1}	TNF-α/ng · mL^{-1}	VAS 评分/分
A 组	术毕	60.01 ± 4.98	7.01 ± 2.09	16.34 ± 5.34	6.78 ± 2.76	2.13 ± 0.76
	6 h	85.03 ± 8.77^{a}	12.01 ± 7.23^{a}	9.01 ± 2.04^{a}	17.45 ± 7.51^{a}	3.72 ± 1.43^{a}
	24 h	78.31 ± 7.98^{a}	15.17 ± 7.87^{a}	7.52 ± 2.68^{a}	20.21 ± 12.23^{a}	3.52 ± 1.29^{a}
	48 h	69.04 ± 3.87^{a}	9.01 ± 3.32^{a}	9.01 ± 1.87^{a}	10.03 ± 4.08^{a}	1.17 ± 0.98^{a}
B 组	术毕	56.72 ± 3.63	6.98 ± 2.57	19.56 ± 6.03	6.19 ± 2.45	2.03 ± 0.98
	6 h	62.10 ± 6.97^{ab}	8.57 ± 3.01^{ab}	12.01 ± 5.04^{ab}	9.59 ± 4.78^{ab}	2.61 ± 0.98^{ab}
	24 h	65.35 ± 4.03^{ab}	9.41 ± 4.18^{ab}	11.47 ± 4.87^{ab}	12.34 ± 7.92^{ab}	2.21 ± 0.98^{ab}
	48 h	54.45 ± 2.85^{b}	7.02 ± 3.45^{b}	15.43 ± 2.87^{ab}	7.02 ± 2.81^{b}	1.08 ± 0.95^{a}
整体分析	HF 系数	0.785	0.865	1.000	0.614	1.000
组间比较	F,P 值	27.703,0.000	9.353,0.000	8.123,0.000	4.869,0.000	11.741,0.000
时间比较	F,P 值	7.782,0.001	10.711,0.000	46.045,0.000	23.321,0.000	29.430,0.000
交互作用	F,P 值	185.419,0.000	28.848,0.000	40.285,0.000	34.430,0.000	28.104,0.000

注:与本组术毕时间点比较,$^{a}P < 0.05$;与 A 组同时间点比较,$^{b}P < 0.05$

国内吴熙文[8]等术后静脉镇痛与硬膜外镇痛对手术患者术后炎性反应的影响进行了系统研究。结果显示,术后 24 h、48 h 两组患者 CRP 均明显升高;术后 6 h 对照组患者 CRP 明显升高,且明显高于观察组。术后 6 h 两组患者 IL-6 均明显升高,且对照组升高更明显;术后 24 h 对照组患者 IL-6 仍然明显高于术后 0 h;术后 24 h、48 h 观察组患者 IL-6 水平明显减低,且低于对照组。术后 6 h、24 h 两组患者 IL-10 均明显升高,且术后 6 h 观察组患者 IL-10明显高于对照组;术后 48 h 观察组 IL-10 指标降至术后 0 h 水平,而对照组患者则明显升高,且明显高于观察组。认为,与静脉镇痛相比,硬膜外镇痛在发挥镇痛作用的同时有效的调节了细胞因子的平衡,对炎性反应的抑制作用更为有效。本研究结果显示,两组不同镇痛方式患者的血清前炎性细胞因子IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平自术后 6 h 始显著升高(均 $P<0.05$),峰值均位于 24 h,而 A 组患者高于 B 组患者(均 $P<0.05$),48 h 水平恢复速率 B 组优于 A 组(均 $P<0.05$)。IFN-γ 自术后 6 h 始下降(均$P<0.05$),谷值同位于前炎性细胞因子的分值时间段(24 h),而 A 组患者均低于 B 组患者($P<0.05$),48 h 水平恢复速率 B 组也优于 A 组($P<0.05$)。再次证实了两种不同术后镇痛方式都存在着不同程度的应激反应;但其镇痛效果从各时点 VAS 评分结果看分值都在低水平,表明两法的镇痛效果均属有效的。

A 组患者的术后镇痛方式是通过静脉输入,镇痛药物经血液循环直接与机体的内分泌组织、痛觉反应机制乃至免疫学应答系统作用,通过激活 μ 受体和单胺能非阿片类受体抑制大脑皮质、边缘系统或下丘脑向大脑皮质的投射系统,而起到镇痛作用。但研究[9]发现该方式不能有效阻断手术区域伤害刺激向中枢的传导。其镇痛效果尚存在一定的局限性。故在术后 48 h 内炎性应激反应 A 组明显高于 B 组。而硬膜外镇痛方式经硬膜外腔注入局麻药。作用于相应节段的脊神经后根及神经突触,在脊髓神经元的突触后膜通过减少突触前递质的释放和突触后膜的超极化而发挥镇痛作用[10]。表明该方式可达到在发挥镇痛作用的同时有效的调节了细胞因子的平衡,对炎性反应的抑制作用更为有效。故本文认为,硬膜外镇痛为腹部手术患者术后自控镇痛首选的方式。

表 1 各时点 VAS 评分结果看,两组之间在术后 6 hVAS 评分达本研究时限的高峰,24 h 后开始下降,6 h 和 24 h 两组之间 VAS 评分 B 组低于 A 组(均 $P<0.05$)。48 h 两组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。由 VAS 评分值可以肯定,两组的镇痛效果都是满意的。但 B 组的分值则明显低于 A 组,显示效果优于 A 组。但 Mazulsunko B 等[11]发现,在全麻下行腹腔镜下结肠切除术的患者,术后应用胸段硬膜外镇痛比静脉自控镇痛更优越,更利于患者肠道功能的恢复。其确切的作用机制尚有待今后更进一步的研究。

总之,本研究的两种术后镇痛方式就镇痛效果而言是确切有效的,从 VAS 评分值看硬膜外自控镇痛方法可能更为优选;然对于无法采用硬膜外镇痛的特殊病例或家庭经济条件较差的手术患者,静脉自控镇痛方式依然是临床可选用的方法。

参考文献

[1] 闫长红,许艳春. 腹腔镜胆囊切除术对患者血清 IL-6、IL-10、TNF-α 水平的影响[J]. 宁夏医科大学学报,2016,38(4):469-471.

[2] 程军. 静吸复合与全凭静脉 2 种麻醉方式对乳腺癌炎性细胞因子的影响[J]. 实用临床医药杂志,2014,18(5):51-53.

[3] XING ZM, ZHANG ZQ, ZHANG WS, et al. Effects of analgesia methods on serum IL-6 and IL-10 levels after cesarean delivery [J]. Genet Mol Res,2015,14(2):4778-4783.

[4] ESME H, KESLI R, APILIOGULLARI B, et al. Effects of flurbiprofen on CRP, TNF-α, IL-6, and postoperative pain of thoracotomy[J]. Int J Med Sci,2011,8(3):216-221.

[5] 张立生,刘小平. 现代疼痛学[M]. 石家庄:河北科技出版社,1999:169-170.

[6] 杨芬,王幸双,魏磊,等. 不同镇痛方法对全膝置换术后疼痛控制和炎性细胞因子反应的影响[J]. 江苏大学学报(医学版),2014,24(5):437-440.

[7] 马杰. 腰麻-硬膜外联合阻滞用于活跃期分娩镇痛的临床效果观察[J]. 安徽医药,2016,20(3):572-574.

[8] 吴熙文,林康,许建军. 硬膜外自控镇痛对胸部手术患者术后肺功能及炎性因子的影响[J]. 中国现代医生,2013,51(1):56-57.

[9] 张欣. 两种药物联合麻醉对老年患者围术期应激反应及术后疼痛的影响研究[J]. 中国实用医药,2016,(1):154-155.

[10] 杜诗斌,李璟,李晓勤,等. 右美托咪定对大鼠脊髓背角突触传递的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2016,36(10):1232-1235.

[11] MAZUL-SUNKO B, GILJA I, JELISAVAC M, et al. Thoracic epidural analgesia for radical cystectomy improves bowel function even in traditional perioperative care: a retrospective study in eighty-five patients. [J]. Acta Clinica Croatica,2014,53(3):319-325.

(收稿日期:2017-01-13,修回日期:2018-07-23)