

右美托咪定对肺癌根治术患者术后吗啡镇痛用量及免疫功能的影响

陈杰华¹, 马海燕²

(1. 黄石市中心医院麻醉科, 湖北 黄石 435000; 2. 黄石市妇幼保健院麻醉科, 湖北 黄石 435000)

摘要:目的 探讨右美托咪定对肺癌根治术后吗啡镇痛用量及免疫功能的影响。方法 选取择期行肺癌根治术患者 84 例作为研究对象, ASA I ~ II 级, 采用随机数字表法分为右美托咪定组和对照组, 每组 42 例, 右美托咪定组麻醉诱导时泵注右美托咪定 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 10 min 后以 $0.2 \sim 0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持至术毕, 对照组术中采用同样方法给予同等剂量的生理盐水。统计术后自主呼吸恢复时间、拔管时间、镇痛期间不良反应, 记录术后 0 ~ 12、> 12 ~ 24 h 吗啡用量及术后 48 h 有效自控静脉镇痛泵 (PCIA) 次数; 术后 4、12、24、48 h 进行视觉模拟评分 (VAS) 评估患者疼痛程度, 麻醉诱导前 (T_0)、拔除气管即刻 (T_1)、术后 24 h (T_2)、术后 48 h (T_3) 检测外周血 T 淋巴细胞。结果 右美托咪定组术后自主呼吸恢复时间、拔管时间与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组术后 > 12 ~ 24 h 吗啡累计用量显著高于 0 ~ 12 h, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且右美托咪定组术后 0 ~ 12、> 12 ~ 24 h 吗啡累计用量及 48 h 有效 PCIA 次数均少于对照组 ($P < 0.05$); VAS 组间比较、时间点比较、组间 × 时间点比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且右美托咪定组术后 4、12、24、48 h VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$); CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 组间比较、时间点比较、组间 × 时间点比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 CD8^+ 比较差异有统计学意义 ($P > 0.05$), 且与对照组不同时间点比较, 右美托咪定组 T_1 、 T_2 、 T_3 时 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 均高于对照组 ($P < 0.05$); 右美托咪定组镇痛期间不良反应发生率为 16.67%, 明显低于对照组中 38.10% ($P < 0.05$)。结论 右美托咪定可减轻肺癌根治术患者围手术期免疫抑制, 减少术后吗啡用药剂量, 且不会造成苏醒延迟。

关键词: 肺癌; 根治术; 右美托咪定; 吗啡; 免疫功能

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.043

Effects of dexmedetomidine on dose of morphine and immune function in patients with lung cancer after radical resection

CHEN Jiehua¹, MA Haiyan²

(1. Department of Anesthesiology, Central Hospital of Huangshi City, Huangshi, Hubei 435000, China; 2. Department of Anesthesiology, Maternal and Child Health-Care Hospital of Huangshi City, Huangshi, Hubei 435000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of dexmedetomidine on dose of morphine and immune function in patients with lung cancer after radical resection. **Methods** Eighty-four patients who underwent elective radical resection of lung cancer were selected as study subjects, grade ASA I to II. According to the random number table, they were assigned into dexmedetomidine group and control group, 42 cases in each. Dexmedetomidine group was infused with dexmedetomidine at $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ when anesthesia induction, 10 min later, the dose was maintained at 0.2 to $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ till the end of operation. The control group was infused with the same dose of normal saline during operation. The postoperative spontaneous breathing recovery time, extubation time and adverse reactions during analgesia were statistically analyzed. At postoperative 0 to 12 h and > 12 to 24 h, the doses of morphine and the times of effective patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) at postoperative 48 h were recorded; at postoperative 4, 12, 24 and 48 h, visual analogue scale (VAS) was issued to evaluate the pain degree in patients. Before anesthesia induction (T_0), on extubation (T_1), at postoperative 24 h (T_2) and 48 h (T_3), T cells in peripheral blood were detected. **Results** There were no significant differences in postoperative spontaneous breathing recovery time and extubation time between dexmedetomidine group and the control group ($P > 0.05$); the morphine cumulative dosage at postoperative > 12 h to 24 h was significantly higher than that of postoperative 0 h to 12 h between the two groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); and morphine cumulative dosages at postoperative 0-12 h, 13-24 h and the times of effective PCIA in dexmedetomidine group were less than those in the control group ($P < 0.05$); the VAS score between the two groups decreased with the extension of time ($P < 0.05$), and the VAS scores of the dexmedetomidine group at postoperative 12, 24 and 48h were lower than those of the control group ($P < 0.05$); the CD4^+ and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ between the two groups decreased first and then increased ($P < 0.05$), the lowest point was at T_2 ($P < 0.05$), but the trend of CD8^+ was not significant ($P > 0.05$); and CD4^+ and $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ in dexmedetomidine group at T_1 , T_2 and T_3 were higher than those in the control group at dif-

ferent time points ($P < 0.05$); the incidence of adverse reactions in dexmedetomidine group during analgesia (16.67%) was significantly lower than that in the control group (38.10%) ($P < 0.05$). **Conclusions** The application of dexmedetomidine in perioperative period can reduce perioperative immunosuppression and dose of morphine postoperatively used, without causing delayed recovery.

Key words: Lung cancer; Radical resection; Dexmedetomidine; Morphine; Immune function

肺癌根治术是临床治疗肺癌的常用手段,但部分肺癌患者术前已存在免疫功能低下,手术刺激、麻醉药物、术后疼痛等会引起机体应激反应,进一步加重免疫抑制,延长术后恢复时间,影响疾病转归。据报道,术后镇痛可减轻机体免疫抑制程度^[1]。因此,选取合适药物进行围手术期镇痛在改善术后免疫抑制中具有积极意义。吗啡是常用的镇痛药物,可减轻术后疼痛,但随着用药剂量的增加,易致恶心、呕吐等不良用药反应。右美托咪定属于高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇痛、抗焦虑、交感神经抑制等效果,经静脉给药对阿片类镇痛药物有增效作用。文献[2]报道,术中右美托咪定可减少吗啡用药剂量,减少不良用药反应。本研究以择期肺癌根治术患者作为研究对象,探讨围手术期给予右美托咪定对肺癌根治术患者术后疼痛、免疫功能、吗啡镇痛用药剂量等的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年8月—2015年8月黄石市中心医院择期行肺癌根治术患者84例作为研究对象,均经手术病理证实,视觉模拟评分(ASA) I ~ II级,采用随机数字表法分为右美托咪定组和对照组,每组42例。右美托咪定组中男性27例,女性15例,年龄41 ~ 71岁,平均年龄(57.16 ± 3.16)岁;体质量指数 $19.4 \sim 24.9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,平均体质量指数(22.04 ± 1.08) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。对照组中男性25例,女性17例,年龄39 ~ 70岁,平均年龄(56.17 ± 3.51)岁;体质量指数 $19.8 \sim 25.1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,平均体质量指数(22.31 ± 1.10) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。排除严重肝肾功能障碍;呼吸系统疾病;免疫疾病;长期服用镇静剂、镇痛剂;吗啡用药禁忌证;术前未行放化疗治疗。经黄石市中心医院伦理会批准,患者及家属知情并自愿签署知情同意书。两组患者性别、年龄、体质量指数等一般资料比较差异无统计学意义($t_{\text{性别}} = 0.20, P_{\text{性别}} = 0.65; t_{\text{年龄}} = 1.36, P_{\text{年龄}} = 0.18; t_{\text{体质量指数}} = 1.14, P_{\text{体质量指数}} = 0.25$)。

1.2 方法 两组入手术室前30 min肌注阿托品,进入手术室后均开放静脉,常规检测心率、心电图、脉搏、血氧饱和度、血压等,麻醉诱导给予咪唑安定 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、舒芬太尼 $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、罗库溴铵

$0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、丙泊酚 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,麻醉诱导结束后行气管插管机械通气,麻醉维持:吸入2% ~ 5%七氟醚,微量泵静脉推注瑞芬太尼 $5 \sim 10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 和顺苯磺酸阿曲库铵 $0.1 \sim 0.15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,间断推注舒芬太尼 $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;根据麻醉情况间断注射维库溴铵维持肌松。关胸时停止注射肌松药物。

右美托咪定组麻醉诱导开始时泵注右美托咪定(江苏恩华药业股份有限公司,生产批号131108) $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,10 min后以 $0.2 \sim 0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持至术毕。对照组术中采用同样方法给予同等剂量的生理盐水。两组术后镇均采用Gematar-7型自控静脉镇痛泵(PCIA)给予静脉镇痛,盐酸吗啡注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,生产批号140730) $80 \text{ mg} + 0.9\%$ 氯化钠溶液稀释至200 mL,维持剂量为 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$,患者根据疼痛情况自行追加吗啡2 mg,两次PCIA追加吗啡的时间间隔8 min以上,镇痛时间为48 h。

1.3 观察指标 (1)统计两组术后自主呼吸恢复时间、拔管时间;(2)记录两组PCIA后0 ~ 12 h、> 12 ~ 24 h两个时间段吗啡累积用量及术后48 h有效PCIA次数;(3)术后4、12、24、48 h发放视觉模拟评分(VAS)评估患者疼痛程度,评分范围0 ~ 10分,分值越高提示疼痛程度越严重;(4)麻醉诱导前(T_0)、拔除气管即刻(T_1)、术后24 h(T_2)、术后48 h(T_3),取EDTA-K2抗凝静脉血50 μL 置入流式试管中,加入CD4-异硫氰酸荧光素(FITC)、CD8-藻红蛋白(PE)抗体混合均匀,室温下放置20 min,加入红细胞溶解液450 μL ,并用磷酸盐缓冲液洗涤2次后加入磷酸盐缓冲液500 μL ,2 h内采用FACS caliber流式细胞仪(BD公司,美国)检测外周血T淋巴细胞 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$; CD4-FITC 抗体、 CD8-PE 抗体标记的小鼠IgG1同型对照抗体购自美国eBioscience公司,抗人CD4-FITC抗体、CD8-PE抗体、FITC及PE标记的小鼠IgG1同型对照抗体购自美国Backman-Coulter公司;(5)记录两组镇痛期间不良用药反应发生率。

1.4 统计学方法 采用统计学软件SPSS19.0处理数据,计数资料采用例(%)表示,采用Fisher确切概率法或 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同

时间点比较采用重复测量的方差分析,两组比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后恢复时间比较 右美托咪定组术后自主呼吸恢复时间、拔管时间与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表 1。

表 1 两组术后恢复情况比较/(min, $\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	自主呼吸恢复时间	拔管时间
对照组	42	9.54 $\pm$ 3.86	13.01 $\pm$ 7.55
右美托咪定组	42	10.28 $\pm$ 2.97	14.25 $\pm$ 6.28
t 值		0.985	0.818
P 值		0.328	0.416

2.2 两组术后 24 h 吗啡用量及 48 h 内有效 PCIA 次数 两组术后 $> 12 \sim 24$ h 吗啡累计用量显著高于 $0 \sim 12$ h,差异有统计学意义($P < 0.05$);右美托

咪定组 PCIA 后 $0 \sim 12$ h、 $> 12 \sim 24$ h 吗啡累计用量及 48 h 有效 PCIA 次数均高于对照组($P < 0.05$),具体数据见表 2。

2.3 两组术后不同时间点 VAS 比较 VAS 组间比较、时间点比较、组间 $\times$ 时间点比较均差异有统计学意义($P < 0.05$);且右美托咪定组术后 4、12、24、48 h VAS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 3。

2.4 两组不同时间点 T 淋巴细胞比较 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 组间比较、时间点比较、组间 $\times$ 时间点比较均差异有统计学意义($P < 0.05$),而 $CD8^+$ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组不同时间点比较,右美托咪定组 T_1 、 T_2 、 T_3 时 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 4。

表 2 两组术后 48 h 吗啡用量及有效 PCIA 次数/ $\bar{x} \pm s$						
组别	例数	吗啡累计用量/mg				48 h 有效 PCIA 次数/次
		术后 $0 \sim 12$ h	术后 $> 12 \sim 24$ h	t 值	P 值	
对照组	42	35.05 $\pm$ 4.69	37.61 $\pm$ 6.29	2.115	0.038	34.16 $\pm$ 6.27
右美托咪定组	42	24.26 $\pm$ 4.64	28.38 $\pm$ 7.16	3.129	0.002	21.25 $\pm$ 3.68
t 值		10.599	6.276			11.499
P 值		< 0.001	< 0.001			< 0.001

表 3 两组术后不同时间点 VAS 评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	4 h	12 h	24 h	48 h
对照组	42	4.18 $\pm$ 0.63	3.66 $\pm$ 0.52	2.43 $\pm$ 0.59	1.64 $\pm$ 0.52
右美托咪定组	42	3.24 $\pm$ 0.56 ^a	2.51 $\pm$ 0.53 ^a	1.21 $\pm$ 0.39 ^a	0.87 $\pm$ 0.63 ^a
组间 F 值, P 值		9.51, 0.026			
时间 F 值, P 值		112.51, < 0.001			
组间 $\times$ 时间 F 值, P 值		49.25, 0.0006			
$t_{\text{组间}}$		7.227	10.038	11.179	6.109
$P_{\text{组间}}$		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与对照组同时间比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组不同时间点 T 淋巴细胞比较/(%, $\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	42			
T ₀		38.59 ± 4.13	23.27 ± 2.84	1.70 ± 0.64
T ₁		29.17 ± 2.36	21.99 ± 3.41	1.29 ± 0.39
T ₂		24.26 ± 1.58	22.18 ± 3.05	0.98 ± 0.42
T ₃		27.16 ± 2.44	22.89 ± 2.76	1.19 ± 0.38
右美托咪定组	42			
T ₀		38.15 ± 3.65	23.16 ± 2.97	1.71 ± 0.53
T ₁		32.05 ± 2.64 ^a	22.05 ± 3.57	1.47 ± 0.31 ^a
T ₂		28.46 ± 1.26 ^a	22.54 ± 2.46	1.29 ± 0.34 ^a
T ₃		31.05 ± 1.69 ^a	23.01 ± 3.05	1.40 ± 0.42 ^a
组间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值		7.25,0.021	0.46,0.456	4.26,0.039
时间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值		86.51, <0.001	2.694,0.059	43.25, <0.001
组间 × 时间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值		36.24,0.002	1.15,0.072	21.51,0.013

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 两组镇痛期间不良反应发生率比较 右美托咪定组镇痛期间不良反应发生率为 16.67% 明显低于对照组中的 38.10%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 具体数据见表 5。

表 5 两组镇痛期间不良反应发生率比较/例

组别	例数	恶心/例	呕吐/例	皮肤瘙痒/例	心动过缓/例	合计/例(%)
对照组	42	8	4	3	1	16(38.10)
右美托咪定组	42	4	2	1	0	7(16.67)

注:总不良反应发生率比较, $\chi^2=4.850, P=0.027$ 。

3 讨论

肿瘤患者术前往往往伴随免疫功能低下,可能与肿瘤细胞产生可溶性抑制因子致免疫功能降低有关;术前焦虑、手术操作、术中麻醉、术后应激反应、术后疼痛等因素对引发机体应激反应,造成机体免疫功能进一步下降,增加术后肿瘤扩散风险^[3]。细胞免疫是肿瘤免疫的核心,T 淋巴细胞是反映细胞免疫的重要指标,在维持机体免疫功能方面起重要作用。 $CD4^+$ 细胞直接参与细胞免疫应答; $CD8^+$ 细胞属于抑制细胞,可抑制细胞免疫; $CD4^+/CD8^+$ 细胞比例平衡是反映机体免疫状态的重要指标,其水平下降,提示患者处于免疫抑制状态^[4]。

术后疼痛属于一种急性疼痛,若未及时抑制或消除,可能诱发一系列问题,如加重生理创伤、影响术后恢复、加重免疫抑制等。目前,术后疼痛引起免疫抑制的原因尚不明确,可能与疼痛诱导皮质醇、炎性因子等大量释放有关。因此,术后选取合适麻醉药物减轻镇痛,减轻机体应激反应,改善免疫功能尤为重要。

吗啡属于阿片类药物,具有强大镇痛、镇定作用,常用于术后镇痛。然而,随着吗啡用药剂量的增加,可能诱发恶性、呕吐、心动过缓、呼吸抑制等不良反应^[5]。右美托咪定属于 α_2 肾上腺素受体激动剂,对 α_2 受体的选择性是可乐定的 8 倍以上,且半衰周期短,可在短时间内发挥镇痛作用,具有良好的镇痛、镇定、抗焦虑等效果,且无明显呼吸抑制作用,对围手术期血流动力学无明显影响;抑制交感神经,降低体内儿茶酚水平,减轻机体应激反应;与阿片类药物具有协同镇痛的作用,减少围手术期麻醉用药剂量,降低镇痛相关不良反应^[6]。有研究指出^[7],右美托咪定与阿片类药物合用可延长阿片类药物的镇痛时间,增加镇痛效能,减少吗啡用药剂量。Siyilei 等^[8]以择期乳突切除术患者作为研究对象,持续泵入右美托咪定辅助镇痛,获得良好的

镇痛效果,且术后阿片类镇痛药物剂量明显减少。张伟等^[9]将 40 例择期直肠癌根治术患者分为右美托咪定组和对照组,右美托咪定组 24 h 吗啡消耗量明显少于对照组。徐辉等^[10]研究指出术后给予右美托咪定可在术后 12 h 内明显缓解疼痛症状,减少围手术期镇痛不良用药反应。目前,临床肯定右美托咪定在围手术期镇痛中的应用价值,但多大负荷剂量既能达到镇痛作用又可减少对血流动力学的影响仍是临床观察重点。蒋正英等^[11]对比右美托咪定常规剂量组($1.00 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、中剂量组($0.75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、低剂量组($0.50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)对外科重症监护病房镇静诱导血流的影响,发现三组镇静效果均满意,但低剂量组对血流动力学影响更小;杨自娟等^[12]得出相同时结论。此外赵刚等^[13]发现,术前注射右美托咪定可减少术中全麻药物用量,降低气管插管反应。对此,本研究中以 $0.50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 作为麻醉诱导负荷剂量较为安全。

本组研究中,右美托咪定组术后自主呼吸恢复时间、拔管时间与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),说明肺癌根治术围手术期麻醉应用右美托咪定会不会造成苏醒延迟,与王建波等^[14]研究结果一致。右美托咪定组术后 24 h 吗啡剂量和 48 h 内有效 PCIA 次数均少于对照组,术后 4、12、24、48 h VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$),说明右美托咪定可减少吗啡镇痛剂量,提高镇痛效果,认为与以下原因有关:(1)术中给予右美托咪定可起到超前镇痛的效果,减少手术操作引起的外周及中枢敏化,减轻术后疼痛感;(2)与阿片类药物具有协同镇痛的作用,即可从 α_2 受体与 μ 受体两方面共同发挥镇痛效果,增加镇痛效能。本组研究中,与 T_0 时比较,两组 T_1 、 T_2 、 T_3 时 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 细胞水平均有所下降 ($P < 0.05$),说明肺癌患者围手术期均会伴随免疫功能下降。与对照组不同时间点比较,右美托咪定组 T_1 、 T_2 、 T_3 时 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 细胞水平均高于对照组 ($P < 0.05$),说明右美托咪定能减轻肺癌患者围手术期免疫抑制状态,与傅钢兰等^[15]研究结果一致。胡晓锋等^[16]研究发现右美托咪定可减轻全麻手术患者围手术期应激反应,减轻免疫抑制。

综上所述,围手术期右美托咪定辅助术后吗啡镇痛能缩短术后恢复时间,减少吗啡用药剂量,提高镇痛效能,减轻围手术期免疫抑制,减少术后镇痛不良反应。