

引用本文:陈新生,饶云霞.地佐辛联合舒芬太尼术后镇痛对胸段食管鳞癌根治术病人睡眠质量及血清脑源性神经营养因子、去甲肾上腺素、5-羟色胺水平的影响[J].安徽医药,2021,25(6):1242-1245.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.06.045.



◇ 药物与临床 ◇

地佐辛联合舒芬太尼术后镇痛对胸段食管鳞癌根治术病人睡眠质量及血清脑源性神经营养因子、去甲肾上腺素、5-羟色胺水平的影响

陈新生^a, 饶云霞^b

作者单位:天门市第一人民医院,^a麻醉科,^b妇产科,湖北 天门 431700

摘要: **目的** 探究地佐辛联合舒芬太尼术后镇痛对胸段食管鳞癌根治术病人睡眠质量及血清BDNF、NE、5-羟色胺水平的影响。**方法** 选取于2013年12月至2015年3月来天门市第一人民医院接受治疗的100例胸段食管鳞癌病人作为研究对象,均采用相同手术方式,按随机数字表法将其分为对照组50例和试验组50例。对照组于术后采用舒芬太尼(3 μg/kg)治疗,100 μg稀释到100 mL生理盐水中;试验组在对照组基础上给予地佐辛(0.4 mg/kg)治疗,用生理盐水将其稀释到100 mL。两组均自动镇痛泵输注量2 mL/h,锁定15 min,连续治疗7 d。通过酶联免疫吸附测定检测血清脑源性神经营养因子(BDNF)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺的表达;通过全自动生化分析仪测定降钙素原、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平;分别采用疼痛视觉模拟评分(VAS)和Ramsay镇静评分评价镇痛镇静效果;通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评价睡眠质量;分别采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分评价负面情绪。**结果** 治疗前,两组胸段食管鳞癌病人血清BDNF、NE、5-羟色胺、降钙素原、CRP、IL-6、VAS、Ramsay、HAMA、HAMD、PSQI比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,试验组和对照组胸段食管鳞癌病人血清BDNF水平均高于治疗前,试验组BDNF(23.14 ± 6.79) μg/L高于对照组(16.87 ± 5.57) μg/L($P<0.05$);治疗后,试验组和对照组胸段食管鳞癌病人血清5-羟色胺、NE、降钙素原、CRP、IL-6水平及VAS、HAMA、HAMD、PSQI评分均低于治疗前,试验组低于对照组[NE(219.14 ± 51.86) μg/L比(240.53 ± 55.52) μg/L, 5-羟色胺(0.16 ± 0.05) μmol/L比(0.21 ± 0.07) μmol/L, $P<0.05$];而两组Ramsay评分均高于治疗前,试验组高于对照组。**结论** 地佐辛联合舒芬太尼可有效抑制胸段食管鳞癌病人术后疼痛介质释放,增高血清BDNF水平,降低血清NE、5-羟色胺水平,缓解病人疼痛症状,抑制炎症反应,并对抑制负面情绪、提高病人睡眠质量有一定作用,有利于病人术后恢复,具有一定推广价值。

关键词: 安定镇痛; 疼痛,手术后; 食管切除术; 地佐辛; 舒芬太尼; 睡眠质量; 脑源性神经营养因子; 去甲肾上腺素; 5-羟色胺

Effects of postoperative analgesia with dezocine and sufentanil on sleep quality and levels of serum BDNF, NE and 5-HT in patients undergoing radical resection of thoracic esophageal squamous cell carcinoma

CHEN Xinsheng^a, RAO Yunxia^b

Author Affiliation:^aDepartment of Anesthesiology, ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Tianmen First People's Hospital, Tianmen, Hubei 431700, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of postoperative analgesia with dezocine and sufentanil on sleep quality and levels of serum BDNF, NE and 5-HT in patients undergoing radical resection of thoracic esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** A total of 100 patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma admitted to Tianmen First People's Hospital from December 2013 to March 2015 were selected as the study subjects. According to the method of random number table, they were divided into control group (50 cases) and experimental group (50 cases). The control group was treated with sufentanil (3 μg/kg) and diluted 100 μg to 100 normal saline. The experimental group was treated with dizosin (0.4 mg/kg) on the basis of the control group and diluted to 100 mL. Two groups of automatic analgesia pump infusion volume 2 mL/h, locked 15 min, continuous treatment 7 d. The expressions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), norepinephrine (NE) and serotonin (5-HT) in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the levels of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) were measured by automatic biochemical analyzer, pain visual analogue scale (VAS) and Ramsay sedation score were used to evaluate the analgesic and sedative effects, sleep quality was evaluated by Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and negative emotions were assessed by Hamilton Anxiety Scale (HA-

MA) and Hamilton Depression Scale (HAMD). **Results** Before treatment, there were no significant differences between the two groups in serum BDNF, NE, 5- hydroxytryptamine, procalcitonin, CRP, IL-6, VAS, Ramsay, HAMA, HAMD and PSQI ($P > 0.05$). After treatment, the serum BDNF levels of patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma in experimental group and control group were higher than those before treatment, the BDNF of the experimental group was $(23.14 \pm 6.79) \mu\text{g/L}$ higher than that of the control group $(16.87 \pm 5.57) \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum 5- hydroxytryptamine, NE, procalcitonin, CRP, IL-6 and scores of VAS, HAMA, HAMD and PSQI in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma were lower than those before treatment, the NE level in the experimental group $(219.14 \pm 51.86) \mu\text{g/L}$ was lower than that in the control group $(240.53 \pm 55.52) \mu\text{g/L}$, the 5- hydroxytryptamine $(0.16 \pm 0.05) \mu\text{mol/L}$ in the experimental group was lower than that in the control group $(0.21 \pm 0.07) \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$), and the Ramsay scores of the two groups were higher than that of the control group before treatment. **Conclusion** Dezocine combined with sufentanil can effectively inhibit the release of pain mediators in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma after operation, increase the level of serum BDNF, reduce the levels of serum NE and 5- hydroxytryptamine, relieve pain symptoms of patients, suppress inflammatory reaction, and also has a certain effect on suppressing negative emotions and improving patients' sleep quality, which is beneficial to the postoperative recovery of patients and has certain popularization value.

Key words: Neuroleptanalgesia; Pain, postoperative; Esophagectomy; Dezocine; Sufentanil; Sleep quality; BDNF; NE; 5-HT

食管鳞癌是在显微镜下呈现鳞状细胞分化的恶性上皮性肿瘤,其临床症状表现为吞咽困难、吞咽疼痛、身体消瘦、上腹部疼痛等^[1-2]。食管可分为三段,分别为胸段、颈段和腹段。目前治疗胸段食管鳞癌的理想方案是手术治疗,但术后病人疼痛、炎症反应、生活质量、病人情绪问题已成为关注的焦点^[3]。诸多刺激可使病人的局部或全身脑源性神经生长因子(BDNF)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺等疼痛介质大量分泌,起直接致痛作用,经第二信使作用于神经末梢,进而促使疼痛感受放大,而检测各指标表达量也可观察病人疼痛变化情况^[4]。本研究探究地佐辛联合舒芬太尼术后镇痛对胸段食管鳞癌根治术病人睡眠质量及血清BDNF、NE、5-羟色胺水平的影响,现将具体研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于2013年12月至2015年3月来天门市第一人民医院接受治疗的100例胸段食管鳞癌病人,按随机数字表法将其分为对照组50例和试验组50例。两组病人一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究经天门市第一人民医院伦理委员会批准(2012032604)。

表1 两组胸段食管鳞癌一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量/ (kg, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
对照组	50	30	20	53.45 $\pm$ 8.64	65.78 $\pm$ 7.23	1.96 $\pm$ 0.82
试验组	50	28	22	53.71 $\pm$ 8.17	66.54 $\pm$ 6.15	2.05 $\pm$ 1.02
$t(\chi^2)$ 值		(0.164)		0.155	0.566	0.486
P值		0.685		0.877	0.573	0.628

1.2 选取标准 纳入标准:(1)符合胸段食管鳞癌诊断标准^[5]。(2)年龄在30~70岁者。(3)病人及其近亲属知情本次实验,并签署同意承诺书。排除标

准:(1)血液疾病病人。(2)妊娠期或哺乳期妇女。(3)严重消化不良者。(4)心、肝、肾等功能不全病人。(5)进行过胸部手术病人。(6)糖尿病、高血压病人。(7)抑郁或精神障碍者。

1.3 治疗方法 两组病人均是采用相同手术方式的胸段食管鳞癌术后病人。对照组采用舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,批号H20054256,批次1151219)3 $\mu\text{g/kg}$,治疗,100 μg 稀释到100 mL生理盐水中,自动镇痛泵输注量2 mL/h,锁定15 min,连续治疗7 d。试验组在对照组基础上给予地佐辛(扬子江药业集团有限公司,批号H20080329,批次19100831)0.4 mg/kg治疗,用生理盐水将其稀释到100 mL,自动镇痛泵输注量2 mL/h,锁定15 min,连续治疗7 d。

1.4 标本采集 空腹取静脉血,离心取上层清液放于-80 $^{\circ}\text{C}$ 环境下备用。

1.5 观察指标 (1)血清疼痛介质指标检测:通过酶联免疫吸附测定检测血清BDNF、5-羟色胺、NE的表达。(2)炎症反应指标:通过全自动生化分析仪测定降钙素原、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平。(3)镇痛效果评分:采用疼痛视觉模拟评分(VAS),0~10分,0分代表不痛,10分代表剧痛。(4)镇静效果评分:采用Ramsay镇静评分^[6],1~6分,1分代表不安静、烦躁;2分代表安静合作;3分代表嗜睡、可听从指令;4分代表睡眠,可唤醒;5分代表睡眠,但反应迟钝;6分代表深睡、唤不醒。(5)睡眠质量评分:通过匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评价^[7],得分越高,表示睡眠质量越差。(6)负面情绪评分:分别采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分^[8-9],得分越高,焦虑和抑郁情绪越严重。

1.6 统计学方法 采用SPSS 21.0统计并分析数据,计数资料用例(%)表示,行 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内前后比较采用配对样本 t 检验。差异有统计学意义,用 $P < 0.05$ 表示。

2 结果

2.1 两组病人血清疼痛介质指标比较 治疗前,两组胸段食管鳞癌病人血清BDNF、5-羟色胺、NE水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,试验组和对照组胸段食管鳞癌病人血清BDNF水平高于治疗前,试验组BDNF高于对照组;试验组和对照组胸段食管鳞癌病人血清5-羟色胺、NE水平均低于治疗前,试验组低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组胸段食管鳞癌根治术病人血清脑源性神经营养因子(BDNF)、5-羟色胺、去甲肾上腺素(NE)水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	BDNF/(μg/L)		5-羟色胺/ (μmol/L)		NE/(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	13.62±5.26	16.87±5.57 ^①	0.89±0.22	0.21±0.07 ^①	533.45±120.73	240.53±55.52 ^①
		12.99±5.11	23.14±6.79 ^①	0.85±0.21	0.16±0.05 ^①	545.52±122.33	219.14±51.86 ^①
t值		0.607	5.048	0.930	4.110	0.497	1.990
P值		0.545	<0.001	0.355	<0.001	0.621	0.049

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.2 两组病人血清炎症反应指标比较 治疗前,两组胸段食管鳞癌病人血清降钙素原、CRP、IL-6水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组胸段食管鳞癌病人血清降钙素原、CRP、IL-6水平均低于治疗前,试验组低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组胸段食管鳞癌根治术病人血清降钙素原、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	降钙素原/ ($\mu\text{g/L}$)		CRP/(mg/L)		IL-6/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	7.85 $\pm$	4.92 $\pm$	189.37	116.41 $\pm$	362.12	278.64 $\pm$
		2.36	2.11 ^①	$\pm$ 51.36	33.58 ^①	$\pm$ 91.37	78.67 ^①
试验组	50	7.63 $\pm$	1.32 $\pm$	179.53	57.39 $\pm$	358.97	215.26 $\pm$
		2.14	0.42 ^①	$\pm$ 42.68	18.73 ^①	$\pm$ 87.62	62.34 ^①
<i>t</i> 值		0.488	11.832	1.042	10.854	0.176	4.465
<i>P</i> 值		0.626	<0.001	0.300	<0.001	0.861	<0.001

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组病人镇痛和镇静效果评分比较 治疗前,两组胸段食管鳞癌病人VAS、Ramsay评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,试验组和对照组胸段食管鳞癌病人VAS评分低于治疗前,试验组

低于对照组($P < 0.05$);试验组和对照组胸段食管鳞癌病人Ramsay评分高于治疗前,试验组高于对照组。见表4。

表4 两组胸段食管鳞癌根治术病人疼痛视觉模拟评分(VAS)、Ramsay镇静评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAS		Ramsay	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	8.24 $\pm$ 2.69	5.67 $\pm$ 1.84 ^①	1.24 $\pm$ 0.38	3.15 $\pm$ 1.02 ^①
试验组	50	8.16 $\pm$ 2.54	3.86 $\pm$ 1.13 ^①	1.36 $\pm$ 0.45	4.51 $\pm$ 0.46 ^①
t 值		0.153	5.927	1.440	7.912
P 值		0.879	<0.001	0.081	<0.001

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.4 两组病人负面情绪评分比较 治疗前,两组胸段食管鳞癌病人HAMA、HAMD评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,试验组和对照组胸段食管鳞癌病人HAMA、HAMD评分均低于治疗前,试验组低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组胸段食管鳞癌根治术病人汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HAMA		HAMD	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	26.14 $\pm$ 6.53	20.01 $\pm$ 5.62 ^①	22.13 $\pm$ 5.20	16.85 $\pm$ 4.59 ^①
试验组	50	25.87 $\pm$ 6.32	14.12 $\pm$ 4.15 ^①	21.57 $\pm$ 5.12	11.37 $\pm$ 3.17 ^①
t 值		0.210	5.962	0.543	6.947
P 值		0.834	<0.001	0.589	<0.001

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

2.5 两组病人睡眠质量评分比较 治疗前,两组胸段食管鳞癌病人PSQI评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,试验组和对照组胸段食管鳞癌病人PSQI评分均低于治疗前,试验组低于对照组($P < 0.05$)。见表6。

表6 两组胸段食管鳞癌根治术病人匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	50	17.75 $\pm$ 5.26	8.64 $\pm$ 2.83 ^①
试验组	50	17.34 $\pm$ 5.10	4.46 $\pm$ 1.51 ^①
t 值		0.396	9.215
P 值		0.693	<0.001

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

目前胸段食管鳞癌的发病机制尚不清楚,其可能与吸烟、饮食过烫、过辣,过量饮酒,食亚硝酸盐食物以及遗传等因素有关^[10-11]。手术后镇痛减轻病人痛苦,避免术后并发症的发生,加快术后恢复是

病人迫切需要解决的问题,临床常采用镇痛药物达到镇痛效果,如地佐辛、舒芬太尼等,效果显著^[12]。近年来,地佐辛和舒芬太尼联用已成为研究重点^[13]。

舒芬太尼选择性作用于 μ 受体达到镇痛效果,该药效果较好,但易出现恶心、头痛、呼吸抑制等不良症状^[14]。地佐辛是一种激动-拮抗剂,其镇痛效果可与吗啡相媲美,该药起效快,镇痛时间持久,不易成瘾^[10]。本研究采用地佐辛联合舒芬太尼治疗胸段食管鳞癌术后镇痛,治疗后两组病人VAS评分均低于治疗前,试验组低于对照组($P<0.05$);两组病人Ramsay评分均高于治疗前,试验组高于对照组。说明地佐辛联合舒芬太尼疗效显著,优于舒芬太尼单独治疗。BDNF是一种痛觉调质的蛋白质,能改善神经元的病理状态,并起营养、保护等作用^[15];5-羟色胺和NE都属于神经递质,具有直接致痛作用^[16]。治疗后,试验组和对照组胸段食管鳞癌病人血清BDNF水平高于治疗前,试验组BDNF高于对照组;试验组和对照组胸段食管鳞癌病人血清5-羟色胺、NE水平均低于治疗前,试验组低于对照组,说明地佐辛联合舒芬太尼有效抑制疼痛介质。机体受到感染时,炎性因子降钙素原、CRP、IL-6等水平升高,参与炎症反应^[17-18]。治疗后,试验组和对照组胸段食管鳞癌病人血清降钙素原、CRP、IL-6水平均低于治疗前,试验组低于对照组,说明地佐辛联合舒芬太尼有效抑制炎症反应,避免机体感染。治疗后,试验组和对照组胸段食管鳞癌病人血清VAS评分及HAMA、HAMD评分均低于治疗前,试验组低于对照组;而两组Ramsay评分均高于治疗前,试验组高于对照组,说明地佐辛联合舒芬太尼镇静镇痛效果显著,并可有效抑制病人焦虑、抑郁情绪。另外,治疗后,两组胸段食管鳞癌病人PSQI评分均低于治疗前,试验组低于对照组,说明地佐辛联合舒芬太尼可有效提高病人睡眠质量,有利于术后恢复。

综上所述,地佐辛联合舒芬太尼可有效抑制胸段食管鳞癌病人术后疼痛介质释放,缓解疼痛,并对抑制负面情绪、提高睡眠质量有一定作用,有利于术后恢复。但该药物也有少量病人会产生恶心、呕吐、头晕等轻微不良反应,有待进一步改善。

参考文献

[1] 邹志强,袁末,胡凤标,等.开放手术与腹腔镜下根治切除术治疗胸段食管鳞癌的病例对照研究[J].中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(1):78-82.

[2] 沈文斌,高红梅,祝淑叙,等.术后化疗对术后淋巴结阳性胸段食管鳞癌患者预后的影响[J].肿瘤防治研究,2018,45

(10):762-767.

[3] HSU PK, CHEN HS, HUANG CS, et al. Patterns of recurrence after oesophagectomy and postoperative chemoradiotherapy versus surgery alone for oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Br J Surg, 2017, 104(1): 90-97.

[4] 刘世伟,王翔奕.椎间孔镜手术与传统开窗手术治疗腰椎间盘突出症的术后疼痛介质、炎性因子比较[J].海南医学院学报,2017,23(3):383-386.

[5] SOBIN LH, HERMANEK P, HUTTER RV. TNM classification of malignant tumors: a comparison between the new (1987) and the old editions[J]. Cancer, 1988, 61(11):2310-2314.

[6] RAMSAY MA, SAVEGE TM, SIMPSON BR, et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone [J]. Br Med J, 1974, 2 (5920):656-659.

[7] BUYSSE DJ, REYNOLDS CF 3RD, MONK TH, et al. The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. Psychiatry Res, 1989, 28(2):193-213.

[8] SCHNEIDER H, ESBITT S, GONZALEZ JS. Hamilton anxiety rating scale[M]. New York:Springer, 2013:886-887.

[9] BECH P, ALLERUP P, GRAM LF, et al. The hamilton depression scale. Evaluation of objectivity using logistic models[J]. Acta Psychiatr Scand, 1981, 63(3):290-299.

[10] 彭露瑶,黄东.地佐辛与右美托咪定联合舒芬太尼对胶质瘤患者术后唤醒及镇痛的比较[J].中国生化药物杂志,2016,33(5):114-116.

[11] 郭敏,王翠,张楠,等.应用倾向值匹配法评价体质指数对食管鳞癌患者术后并发症及生存率的影响[J].中国肿瘤临床,2018,45(11):589-594.

[12] WANG Y, TANG H, GUO Q, et al. Effects of intravenous patient-controlled sufentanil analgesia and music therapy on pain and hemodynamics after surgery for lung cancer: a randomized parallel study [J]. J Altern Complement Med, 2015, 21(11):667-672.

[13] 郑孝振,毛珊珊,任益锋,等.不同剂量舒芬太尼联合右美托咪定和地佐辛对直肠癌患者术后镇痛效果及血小板活化指标的影响[J].新乡医学院学报,2019,36(1):50-55.

[14] 禹建军,杨红湘,陈荣,等.比较地佐辛、舒芬太尼以及地佐辛联合舒芬太尼在食管癌根治术后镇痛镇静中的应用效果[J].医药前沿,2016,6(36):139-140.

[15] MOTAMED S, KARIMI I, JAFARI F. The interrelationship of metabolic syndrome and neurodegenerative diseases with focus on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): kill two birds with one stone[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3): 651-665.

[16] 郝志鹏,蔡奕欣,付圣灵,等.单孔与三孔胸腔镜肺癌根治术对患者术后疼痛及短期生活质量的对比研究[J].中国肺癌杂志,2016,19(3):122-128.

[17] JIA N, WEN X, ZHANG N, et al. Younger age of onset and multiple primary lesions associated with esophageal squamous cell carcinoma cases with a positive family history of the cancer suggests genetic predisposition[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127 (15):2779-2783.

[18] 陈劲松,田仁富,谢作常,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂和纳洛酮对重型颅脑损伤患者的临床疗效及对炎性因子和神经功能的影响[J].中国临床医生杂志,2017,45(5):80-82.

(收稿日期:2019-08-22,修回日期:2019-10-11)