

## 右美托咪定自控镇痛对卵巢癌病人镇痛效应和免疫功能的影响

张运宏<sup>1</sup> 林 鹏<sup>1</sup> 李 刚<sup>2</sup> 喻红彪<sup>2</sup> 任思宏<sup>2</sup> 贾俊香<sup>1△</sup>  
(<sup>1</sup> 厦门市妇幼保健院麻醉科, 厦门 361003; <sup>2</sup> 南充市中心医院麻醉科, 南充 637000)

癌症病人的免疫功能与肿瘤的发生、发展有密切的关系, 术后疼痛可抑制机体免疫系统, 而术后免疫功能的抑制会增加恶性肿瘤病人术后肿瘤转移的风险<sup>[1]</sup>。因此, 有效地控制癌症病人术后疼痛, 改善病人术后免疫功能显得尤为重要。尽管病人自控镇痛 (patient controlled analgesia, PCA) 技术在不断改进, 但至今仍有 50%~70% 的病人存在术后镇痛不全<sup>[2]</sup>。右美托咪定是一种新型高选择性  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动剂, 临床研究发现复合右美托咪定可明显改善术后镇痛效果<sup>[3-5]</sup>。但术后不同的镇痛方式对病人免疫功能影响是不一样的<sup>[6]</sup>。卵巢癌根治术后采用右美托咪定硬膜外自控镇痛 (patient controlled epidural analgesia, PCEA) 和静脉自控镇痛 (patient controlled intravenous analgesia, PCIA) 对病人免疫功能的影响是否一样, 何者有利病人术后免疫功能, 目前尚不清楚。本研究拟观察右美托咪定硬膜外和静脉自控镇痛对卵巢癌根治术病人术后镇痛效应和免疫功能的影响, 为临床麻醉术后针对癌症病人选择合适的镇痛方式提供参考。

### 方 法

#### 1. 一般资料

本研究采取前瞻性、随机、对照的临床研究。选择 2016 年 6 月至 2018 年 9 月来我院择期行卵巢癌根治术病人 224 例, 年龄 46~58 岁; 体重 48~67 kg, ASA I-II 级。采用随机数字表法将所有病人分为四组, 每组 56 例: 舒芬太尼静脉自控镇痛组 (SIA 组)、右美托咪定复合舒芬太尼静脉自控镇痛组 (DSIA 组)、罗哌卡因硬膜外自控镇痛组 (REA 组) 和右美托咪定复合罗哌卡因硬膜外自控镇痛组 (DREA 组)。该研究已通过南充市中心医院医学伦理委员会批准 (NC2015120214), 并与病人及家属签署知情同意书。

纳入标准: ①符合《卵巢癌诊疗规范 (2018 年版)》中诊断标准; ②行卵巢癌根治术; ③肝功能和肾功能无异常; ④内分泌功能及凝血功能正常; ⑤血红蛋白和血小板在正常范围内。

排除标准: ①神经系统疾病病史; ②硬膜外穿刺禁忌证; ③局部麻醉药过敏史。

#### 2. 方法

四组病人均无术前用药。病人入手术室后建立左上肢静脉通道, 输注复方林格氏液 6~10 ml (kg·h)。常规监测 ECG、SpO<sub>2</sub>、SBP、DBP 和 BIS 值。REA 组和 DREA 组病人于全麻诱导前, 选择 L<sub>1-2</sub> 间隙行硬膜外穿刺, 置入并保留硬膜外导管。所有病人麻醉诱导采用静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg, 丙泊酚 1.5 mg/kg, 舒芬太尼 0.5  $\mu$ g/kg, 顺式阿曲库铵 0.12 mg/kg。经口明视气管插管后采用 Drager 麻醉机控制呼吸。术中麻醉维持采用吸入 2%~3.5% 七氟醚, 间断静脉注射舒芬太尼 5~10  $\mu$ g 和顺式阿曲库铵 5 mg, 维持 BIS 值 40~60。手术结束前 10 min SIA 组和 DSIA 组病人静脉注射舒芬太尼 5  $\mu$ g 作为术后镇痛负荷量, 然后分别采用舒芬太尼和右美托咪定复合舒芬太尼静脉自控镇痛; REA 组和 DREA 组病人硬膜外腔注射 0.25% 罗哌卡因 5 ml 作为术后镇痛负荷量, 然后分别采用罗哌卡因和右美托咪定复合罗哌卡因硬膜外自控镇痛。其中 SIA 组静脉自控镇痛泵采用舒芬太尼 3  $\mu$ g/kg + 昂丹司琼 8 mg + 生理盐水总容量为 100 ml, DSIA 组静脉自控镇痛泵采用舒芬太尼 3  $\mu$ g/kg + 右美托咪定 7.2  $\mu$ g/kg + 昂丹司琼 8 mg + 生理盐水总容量为 100 ml, REA 组硬膜外自控镇痛泵采用罗哌卡因 150 mg + 生理盐水总容量为 100 ml, DREA 组硬膜外自控镇痛泵采用罗哌卡因 150 mg + 右美托咪定 7.2  $\mu$ g/kg + 生理盐水总容量为 100 ml。待病人清醒、自主呼吸完全恢复后拔管送麻醉恢复室, 当病人 Aldrete 评分 > 19 送回病房。

<sup>△</sup> 通讯作者 贾俊香 lizhimingwz@163.com

### 3. 观察指标

术前 30 min ( $T_0$ )、术后即刻 ( $T_1$ )、6 h ( $T_2$ )、18 h ( $T_3$ )、36 h ( $T_4$ )、72 h ( $T_5$ ) 各抽取病人静脉血 5 ml, 采用流式细胞术检测 T 淋巴细胞亚型 ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$ ) 水平和自然杀伤 (NK) 细胞活性; 术后 1 h ( $T_1$ )、6 h ( $T_2$ )、12 h ( $T_3$ )、24 h ( $T_4$ )、48 h ( $T_5$ ) 时分别记录病人静息状态和运动状态疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分和 Ramsay 镇静评分。VAS 评分用于疼痛评估, 0 分代表没有任何疼痛感; 3 分以下有轻微的疼痛; 4~6 分疼痛较为明显; 7~10 分疼痛非常剧烈, 难以忍受。Ramsay 镇静评分共 6 分, 2~4 分镇静满意, 5~6 分镇静过度。观察各组病人术后皮肤瘙痒、恶心、呕吐的发生情况。

### 4. 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件对试验数据进行统计分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm SD$ ) 表示, 组间比较采用两因素重复测量资料方差分析, 组间两两比较采用 LSD- $t$  检验, 组内时间两两比较为差值  $t$  检验; 两组病人术后皮肤瘙痒、恶心、呕吐的发生情况采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1. 四组病人一般情况比较

四组病人年龄、体重、手术时间、以及麻醉时间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 见表 1)。

### 2. 四组病人各时刻 $CD3^+$ , $CD4^+$ , $CD8^+$ , $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞水平变化情况

与  $T_0$  时比较, 四组病人  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  和  $CD4^+/CD8^+$  水平在  $T_1$ - $T_5$  时均降低 ( $P < 0.05$ )。四组病人 NK 细胞水平在  $T_1$ - $T_2$  时较  $T_0$  时均显著升高 ( $P < 0.05$ ), 在  $T_3$  时下降至术前水平;  $T_4$ - $T_5$  时 SIA 和 DSIA 组 NK 细胞水平较  $T_0$  时显著降低 ( $P < 0.05$ )。与 DSIA 组相比,  $T_3$ - $T_5$  时 DREA 组  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  和

$CD4^+/CD8^+$  均明显升高,  $T_4$ - $T_5$  时 DREA 组 NK 细胞水平显著升高 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。

### 3. 四组病人术后不同时刻 VAS 评分比较

与  $T_1$  时相比, REA 组  $T_2$ - $T_4$  时、SIA 组  $T_2$ - $T_5$  时、DSIA 组  $T_2$  及  $T_5$  时静息 VAS 评分均显著升高 ( $P < 0.05$ ); REA 组  $T_2$ - $T_3$  时、SIA 组  $T_2$ - $T_5$  时、DSIA 组  $T_2$ - $T_4$  时运动 VAS 评分均显著升高 ( $P < 0.05$ )。与 SIA 组相比, REA 组及 DSIA 组  $T_2$ - $T_5$  时、DSIA 组  $T_2$  及  $T_3$  时静息 VAS 评分均显著降低 ( $P < 0.05$ ); REA 组及 DREA 组  $T_1$ - $T_5$  时、DSIA 组  $T_2$ - $T_5$  时运动 VAS 评分均显著降低 ( $P < 0.05$ )。与 REA 组相比, DREA 组  $T_2$ - $T_4$  时静息 VAS 评分显著降低, SIA 组及 DSIA 组  $T_2$ - $T_5$  时静息 VAS 评分均显著升高 ( $P < 0.05$ ); DREA 组  $T_2$  及  $T_4$  时运动 VAS 评分显著降低, SIA 组及 DSIA 组  $T_1$ - $T_5$  时运动 VAS 评分均显著升高 ( $P < 0.05$ )。与 DSIA 组比较, REA 组及 DREA 组  $T_2$ - $T_5$  时静息 VAS 评分均显著降低, SIA 组  $T_2$  及  $T_3$  时静息 VAS 评分均显著升高 ( $P < 0.05$ ); REA 组及 DREA 组  $T_1$ - $T_5$  时运动 VAS 评分均显著降低, SIA 组  $T_2$ - $T_5$  时运动 VAS 评分均显著升高 ( $P < 0.05$ , 见表 3)。

### 4. 四组病人术后不同时刻 Ramsay 镇静评分比较

与  $T_1$  时相比, REA 组  $T_2$ - $T_4$  时、SIA 组  $T_2$ - $T_5$  时、DSIA 组  $T_2$  及  $T_5$  时病人 Ramsay 镇静评分显著降低 ( $P < 0.05$ )。与 SIA 组相比, REA 组  $T_2$ 、 $T_4$  及  $T_5$  时、DREA 组  $T_2$ - $T_5$  时、DSIA 组  $T_3$  及  $T_4$  时病人 Ramsay 镇静评分显著升高 ( $P < 0.05$ )。与 REA 组相比, DREA 组  $T_2$ - $T_4$  时 Ramsay 镇静评分显著升高, SIA 组  $T_2$  及  $T_5$  时、DSIA 组  $T_2$  时 Ramsay 镇静评分显著降低 ( $P < 0.05$ )。与 DSIA 组相比, REA 组  $T_2$  时、DREA 组  $T_2$ - $T_5$  时 Ramsay 镇静评分显著升高, SIA 组  $T_3$  及  $T_4$  时 Ramsay 镇静评分显著降低 ( $P < 0.05$ , 见表 4)。

### 5. 四组病人术后镇痛不良反应发生情况

术后 SIA 和 DSIA 组病人恶心和呕吐的发生率较 REA 和 DREA 组显著升高 ( $P < 0.05$ ), 但皮肤瘙痒的发生率四组间无明显差别 ( $P > 0.05$ , 见表 5)。

表 1 四组病人一般情况比较 ( $n = 56$ ,  $\bar{x} \pm SD$ )

| 组别     | 年龄 (岁)         | 体重 (kg)        | 手术时间 (min)       | 麻醉时间 (min)       |
|--------|----------------|----------------|------------------|------------------|
| REA 组  | 52.9 $\pm$ 6.5 | 61.6 $\pm$ 8.2 | 218.5 $\pm$ 21.7 | 235.8 $\pm$ 27.2 |
| DREA 组 | 53.6 $\pm$ 6.1 | 62.4 $\pm$ 7.5 | 221.8 $\pm$ 24.1 | 238.4 $\pm$ 29.4 |
| SIA 组  | 54.2 $\pm$ 7.3 | 61.8 $\pm$ 7.3 | 220.3 $\pm$ 22.6 | 236.9 $\pm$ 27.7 |
| DSIA 组 | 53.7 $\pm$ 6.7 | 62.1 $\pm$ 7.8 | 219.7 $\pm$ 23.3 | 237.2 $\pm$ 26.8 |

表 2 四组病人各时刻 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 和 NK 细胞水平比较 ( $n=56$ ,  $\bar{x} \pm SD$ )

| 时刻             | 组别     | CD3 <sup>+</sup>           | CD4 <sup>+</sup>           | CD8 <sup>+</sup>           | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | NK%                     |
|----------------|--------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| T <sub>0</sub> | REA 组  | 63.95±10.41                | 31.82±4.53                 | 23.78±5.44                 | 1.32±0.48                          | 19.7±5.8                |
|                | DREA 组 | 64.12±11.24                | 32.35±5.26                 | 22.55±4.85                 | 1.38±0.46                          | 18.5±7.3                |
|                | SIA 组  | 64.54±10.83                | 31.61±5.73                 | 22.67±5.26                 | 1.37±0.51                          | 18.6±6.4                |
|                | DSIA 组 | 63.75±10.32                | 32.16±4.41                 | 23.69±5.32                 | 1.35±0.52                          | 19.3±6.6                |
| T <sub>1</sub> | REA 组  | 49.75±8.36 <sup>a</sup>    | 21.84±4.65 <sup>a</sup>    | 20.17±5.76 <sup>a</sup>    | 1.17±0.33 <sup>a</sup>             | 33.6±8.4 <sup>a</sup>   |
|                | DREA 组 | 48.11±7.34 <sup>a</sup>    | 21.36±4.72 <sup>a</sup>    | 20.64±4.57 <sup>a</sup>    | 1.14±0.38 <sup>a</sup>             | 32.4±9.2 <sup>a</sup>   |
|                | SIA 组  | 49.65±8.58 <sup>a</sup>    | 20.62±4.37 <sup>a</sup>    | 20.75±4.74 <sup>a</sup>    | 1.08±0.31 <sup>a</sup>             | 33.5±8.7 <sup>a</sup>   |
|                | DSIA 组 | 48.65±8.77 <sup>a</sup>    | 21.53±4.43 <sup>a</sup>    | 21.52±4.92 <sup>a</sup>    | 1.10±0.42 <sup>a</sup>             | 32.7±9.3 <sup>a</sup>   |
| T <sub>2</sub> | REA 组  | 48.12±8.21 <sup>a</sup>    | 20.76±4.77 <sup>a</sup>    | 20.24±5.73 <sup>a</sup>    | 1.12±0.61 <sup>ab</sup>            | 25.6±7.4 <sup>a</sup>   |
|                | DREA 组 | 49.83±6.84 <sup>a</sup>    | 21.58±4.84 <sup>a</sup>    | 20.52±4.36 <sup>a</sup>    | 1.25±0.36 <sup>abcd</sup>          | 24.5±8.6 <sup>a</sup>   |
|                | SIA 组  | 48.72±8.45 <sup>a</sup>    | 20.78±4.45 <sup>a</sup>    | 20.31±4.82 <sup>a</sup>    | 0.92±0.23 <sup>ac</sup>            | 25.3±8.3 <sup>a</sup>   |
|                | DSIA 组 | 49.87±8.21 <sup>a</sup>    | 21.36±4.23 <sup>a</sup>    | 20.38±4.43 <sup>a</sup>    | 1.03±0.54 <sup>ab</sup>            | 25.8±7.7 <sup>a</sup>   |
| T <sub>3</sub> | REA 组  | 52.54±9.15 <sup>abcd</sup> | 20.28±4.63 <sup>a</sup>    | 20.51±5.62 <sup>a</sup>    | 1.06±0.67 <sup>ab</sup>            | 20.2±6.5 <sup>b</sup>   |
|                | DREA 组 | 54.48±8.43 <sup>abd</sup>  | 21.31±4.58 <sup>ab</sup>   | 20.52±4.35 <sup>a</sup>    | 1.18±0.28 <sup>abcd</sup>          | 20.3±5.7 <sup>b</sup>   |
|                | SIA 组  | 47.64±9.37 <sup>ac</sup>   | 19.64±4.45 <sup>a</sup>    | 20.22±4.48 <sup>a</sup>    | 0.85±0.25 <sup>ac</sup>            | 19.1±6.2 <sup>c</sup>   |
|                | DSIA 组 | 50.45±9.26 <sup>abc</sup>  | 20.68±4.42 <sup>a</sup>    | 20.61±4.75 <sup>a</sup>    | 0.98±0.46 <sup>ab</sup>            | 19.5±6.5                |
| T <sub>4</sub> | REA 组  | 54.68±9.51 <sup>ab</sup>   | 22.83±4.33 <sup>abcd</sup> | 21.24±5.78 <sup>abcd</sup> | 1.16±0.36 <sup>ad</sup>            | 19.2±5.3 <sup>abd</sup> |
|                | DREA 组 | 56.11±7.34 <sup>abcd</sup> | 24.81±4.61 <sup>abd</sup>  | 22.28±4.83 <sup>bcd</sup>  | 1.26±0.34 <sup>abcd</sup>          | 19.4±8.1 <sup>bd</sup>  |
|                | SIA 组  | 50.54±9.62 <sup>ac</sup>   | 18.33±4.52 <sup>ac</sup>   | 19.34±5.15 <sup>a</sup>    | 0.84±0.32 <sup>ac</sup>            | 16.7±6.7 <sup>ac</sup>  |
|                | DSIA 组 | 53.54±9.15 <sup>ab</sup>   | 19.83±4.67 <sup>ac</sup>   | 19.12±4.97 <sup>a</sup>    | 0.93±0.27 <sup>ac</sup>            | 17.2±6.4 <sup>ac</sup>  |
| T <sub>5</sub> | REA 组  | 56.53±9.67 <sup>abd</sup>  | 26.59±5.07 <sup>abd</sup>  | 22.81±4.82                 | 1.22±0.52 <sup>abd</sup>           | 18.4±5.3 <sup>abd</sup> |
|                | DREA 组 | 58.78±8.14 <sup>abcd</sup> | 28.17±4.13 <sup>abcd</sup> | 21.53±4.53                 | 1.36±0.35 <sup>bcd</sup>           | 19.6±7.4 <sup>bcd</sup> |
|                | SIA 组  | 51.54±9.36 <sup>ac</sup>   | 20.56±4.83 <sup>ac</sup>   | 21.12±5.75                 | 0.87±0.29 <sup>ac</sup>            | 16.5±6.5 <sup>ac</sup>  |
|                | DSIA 组 | 54.54±9.42 <sup>abc</sup>  | 22.85±4.36 <sup>abc</sup>  | 22.12±5.59                 | 0.95±0.55 <sup>ac</sup>            | 17.2±6.2 <sup>a</sup>   |

<sup>a</sup> $P < 0.01$ , 与 T<sub>0</sub> 相比 (Bonferroni 法校正); <sup>b</sup> $P < 0.05$ , 与同时刻 SIA 组相比; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与同时刻 REA 组相比; <sup>d</sup> $P < 0.05$ , 与同时刻 DSIA 组相比

表 3 四组病人术后不同时刻静息和运动 VAS 评分比较 ( $n=56$ ,  $\bar{x} \pm SD$ )

| VAS 类型 | 组别     | T <sub>1</sub>        | T <sub>2</sub>         | T <sub>3</sub>         | T <sub>4</sub>         | T <sub>5</sub>         |
|--------|--------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 静息 VAS | REA 组  | 2.3±1.2               | 2.8±1.7 <sup>abd</sup> | 2.7±1.5 <sup>abd</sup> | 2.5±1.4 <sup>abd</sup> | 2.4±1.5 <sup>bd</sup>  |
|        | DREA 组 | 2.2±1.3               | 2.4±1.2 <sup>bcd</sup> | 2.3±1.4 <sup>bcd</sup> | 2.2±1.3 <sup>bcd</sup> | 2.2±1.2 <sup>bd</sup>  |
|        | SIA 组  | 2.4±1.3               | 4.2±1.8 <sup>acd</sup> | 3.8±1.6 <sup>acd</sup> | 3.3±1.6 <sup>ac</sup>  | 2.9±1.7 <sup>ac</sup>  |
|        | DSIA 组 | 2.3±1.5               | 3.5±1.2 <sup>abc</sup> | 3.3±1.5 <sup>bc</sup>  | 3.1±1.5 <sup>c</sup>   | 2.8±1.3 <sup>ac</sup>  |
| 运动 VAS | REA 组  | 2.6±1.7 <sup>bd</sup> | 3.2±1.6 <sup>abd</sup> | 3.3±1.7 <sup>abd</sup> | 2.5±1.6 <sup>bd</sup>  | 2.5±1.5 <sup>bd</sup>  |
|        | DREA 组 | 2.5±1.5 <sup>bd</sup> | 2.7±1.7 <sup>bcd</sup> | 2.7±1.8 <sup>bcd</sup> | 2.4±1.4 <sup>bd</sup>  | 2.3±1.4 <sup>bd</sup>  |
|        | SIA 组  | 3.2±1.4 <sup>c</sup>  | 4.8±1.9 <sup>acd</sup> | 4.3±1.7 <sup>acd</sup> | 4.1±1.8 <sup>acd</sup> | 3.5±1.6 <sup>acd</sup> |
|        | DSIA 组 | 3.1±1.6 <sup>c</sup>  | 4.2±1.8 <sup>abc</sup> | 3.8±1.7 <sup>abc</sup> | 3.4±1.6 <sup>abc</sup> | 3.1±1.4 <sup>bc</sup>  |

<sup>a</sup> $P < 0.0125$ , 与 T<sub>1</sub> 相比 (Bonferroni 法校正); <sup>b</sup> $P < 0.05$ , 与同时刻 SIA 组相比; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与同时刻 REA 组相比; <sup>d</sup> $P < 0.05$ , 与同时刻 DSIA 组相比

表 4 四组病人术后不同时刻 Ramsay 镇静评分情况比较 ( $n=56$ ,  $\bar{x} \pm SD$ )

| 组别     | T <sub>1</sub> | T <sub>2</sub>         | T <sub>3</sub>         | T <sub>4</sub>         | T <sub>5</sub>        |
|--------|----------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| REA 组  | 2.3±0.2        | 1.5±0.6 <sup>abd</sup> | 1.3±0.5 <sup>a</sup>   | 1.8±0.4 <sup>ab</sup>  | 1.9±1.5 <sup>b</sup>  |
| DREA 组 | 2.2±0.3        | 2.0±0.5 <sup>bcd</sup> | 2.1±0.4 <sup>bcd</sup> | 2.2±0.6 <sup>bcd</sup> | 2.1±0.5 <sup>bd</sup> |
| SIA 组  | 2.4±0.3        | 1.1±0.4 <sup>ac</sup>  | 1.2±0.6 <sup>ad</sup>  | 1.4±0.6 <sup>acd</sup> | 1.6±0.8 <sup>ac</sup> |
| DSIA 组 | 2.3±0.5        | 1.2±0.6 <sup>ac</sup>  | 1.5±0.7 <sup>b</sup>   | 1.7±0.5 <sup>b</sup>   | 1.8±0.7 <sup>a</sup>  |

<sup>a</sup> $P < 0.0125$ , 与 T<sub>1</sub> 相比 (Bonferroni 法校正); <sup>b</sup> $P < 0.05$ , 与同时刻 SIA 组相比; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , 与同时刻 REA 组相比; <sup>d</sup> $P < 0.05$ , 与同时刻 DSIA 组相比

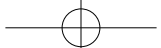


表 5 四组病人术后恶心、呕吐和皮肤瘙痒发生率比较 (例)

| 组别     | 恶心 | 呕吐 | 皮肤瘙痒 |
|--------|----|----|------|
| REA 组  | 9  | 7  | 2    |
| DREA 组 | 7  | 3  | 2    |
| SIA 组  | 26 | 20 | 3    |
| DSIA 组 | 18 | 12 | 2    |

讨 论

卵巢癌是所有妇科癌症中最凶险同时亦是典型的免疫抑制性肿瘤。免疫系统在卵巢癌的发病机制、疾病进展和病人总体生存率中起着积极的作用,刺激免疫系统或恢复免疫抑制将有助于癌症的治疗<sup>[7]</sup>。术后疼痛因素可潜在影响肿瘤复发与转移,同时抑制机体免疫系统。因此癌症病人术后完善的镇痛可减轻免疫抑制,将有助于术后康复。

尽管病人自控镇痛 (PCA) 技术在不断改进,但至今仍有大量的病人存在术后镇痛不全。有研究发现右美托咪定联合舒芬太尼 PCIA 可改善手术病人的术后镇痛效果和术后早期认知功能<sup>[8]</sup>。同时右美托咪定联合布比卡因与单独布比卡因术后硬膜外自控镇痛比较,发现右美托咪定与布比卡因联合硬膜外输注可更好地控制创伤病人术后疼痛<sup>[9]</sup>。因此,本研究将右美托咪定应用到 PCIA 和 PCEA 中观察卵巢癌病人术后镇痛效果。发现术后 PCIA 组病人静息和运动 VAS 均较 PCEA 组病人显著升高,表明 PCIA 组病人术后镇痛效果较 PCEA 组差。Hwang 等<sup>[10]</sup>比较了 PCEA 和 PCIA 对腹腔镜前列腺癌根治术病人术后镇痛效果,发现 PCEA 术后镇痛效果好且病人满意度高于 PCIA,与本研究结果一致。

本研究中四组病人术后各时间点 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 和 NK 细胞水平均明显降低,表明细胞免疫均被抑制,手术与麻醉加重了卵巢癌病人术后免疫功能的抑制。其中术后 36~72 h PCEA 组病人免疫功能的抑制程度均较 PCIA 组轻,表明 PCEA 组病人免疫功能恢复较早,与龚旭华等<sup>[11]</sup>报道一致。挥发性麻醉剂和阿片类药物的使用会导致细胞免疫抑制,可能增加癌症复发率,最终影响癌症病人预后<sup>[6]</sup>。本研究中 PCEA 组病人镇痛药物不含阿片类药物,而 PCIA 泵中主要镇痛药物为舒芬太尼,病人采用 PCEA 对免疫功能的抑制较 PCIA 轻,表明 PCEA 更适合该类病人的术后镇痛。研究中发现 18~72 h 时 DREA 组病人 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 和 NK 细胞水平较 REA 组升高,显示 DREA 组病人细胞免疫抑制较 REA 组轻。动物实验研究发现

焦虑可显著降低淋巴细胞总数和免疫球蛋白浓度,抑制了细胞核体液免疫系统<sup>[12]</sup>。同时临床研究也显示焦虑可导致 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD45<sup>+</sup> T 细胞、CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> 辅助 T 细胞和 CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞数量减少<sup>[13]</sup>。说明焦虑会导致病人细胞免疫功能下降。本研究中 REA 组 6~36 h 时 Ramsay 镇静评分较 DREA 组低,显示复合右美托咪定可减少病人术后焦虑和不安程度,因此 DREA 组病人因焦虑导致的免疫抑制亦相对减少。

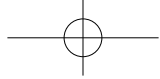
术后恶心呕吐 (postoperative nausea and vomiting, PONV) 是手术麻醉后的一种常见并发症,给病人造成的苦恼甚至超过了术后疼痛<sup>[14]</sup>。本研究中 PCEA 组病人恶心呕吐的发生率较 PCIA 组显著降低。Zheng 等<sup>[15]</sup>临床研究发现 PCIA 组病人恶心呕吐发生率亦较高,与本研究结果一致。临床研究发现右美托咪定能降低 PONV 的发生率和严重性,同时减少术后疼痛<sup>[16]</sup>。本研究中 DREA 组和 DSIA 组分别较 REA 组和 SIA 组恶心呕吐率低,表明右美托咪定的应用可以减少病人术后自控镇痛恶心呕吐的发生。

Clarke 等<sup>[17]</sup>研究发现硬膜外镇痛在活体肝移植术后镇痛效果较好,但皮肤瘙痒感明显多于静脉 PCA。这主要是因为硬膜外应用了阿片类镇痛药,而且随着阿片类药物剂量的增加,皮肤瘙痒的发生率就越高<sup>[18]</sup>。皮肤瘙痒发生率可以通过从硬膜外镇痛溶液中去掉阿片类药物来改善,使用无阿片类药物的硬膜外麻醉不仅能很好地控制疼痛,还能减少不良反应<sup>[19]</sup>。本研究并未在 PCEA 中加入阿片类药物, DREA 组病人皮肤瘙痒的发生率与 DSIA 组相似,均较低。

综上所述,右美托咪定硬膜外自控镇痛对卵巢癌病人术后免疫功能抑制轻微、镇痛效果好、不良反应少。

参 考 文 献

[1] Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis[J]. Br



- J Anaesth, 2012, 11:117-118.
- [2] 余守章, 黄宇光. 病人自控镇痛技术在我国发展的回顾与临床策略前瞻[J]. 实用疼痛学杂志, 2018, 14(4):247-250.
- [3] Nie Y, Tu W, Shen X, *et al.* Dexmedetomidine added to sufentanil patient-controlled intravenous analgesia relieves the postoperative pain after cesarean delivery: A prospective randomized controlled multicenter study[J]. Sci Rep, 2018, 1:203-207.
- [4] Agamohammadi D, Montazer M, Hoseini M, *et al.* A comparison of continuous thoracic epidural analgesia with bupivacaine versus bupivacaine and dexmedetomidine for pain control in patients with multiple rib fractures[J]. Anesth Pain Med, 2018, 2:e60805.
- [5] 陈浩飞, 田蜜, 朱红梅, 等. 吗啡联合右美托咪定静脉自控镇痛用于难治性癌痛的临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 25(4): 286-292.
- [6] Kim R. Anesthetic technique for cancer surgery: Harm or benefit for cancer recurrence?[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 5:557-558.
- [7] Hardwick N, Frankel PH, Cristea M. New approaches for immune directed treatment for ovarian cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2016, 3:14.
- [8] 王昆, 李成文, 史继红, 等. 右美托咪定复合舒芬太尼自控静脉镇痛对老年脊柱手术病人术后认知功能的影响[J]. 中华医学杂志, 2015, 30:2437-2441.
- [9] Agamohammadi D, Montazer M, Hoseini M, *et al.* A comparison of continuous thoracic epidural analgesia with bupivacaine versus bupivacaine and dexmedetomidine for pain control in patients with multiple rib fractures[J]. Anesth Pain Med, 2018, 2:e60805.
- [10] Hwang BY, Kwon JY, Jeon SE, *et al.* Comparison of patient-controlled epidural analgesia with patient-controlled intravenous analgesia for laparoscopic radical prostatectomy[J]. Korean J Pain, 2018, 3:191-198.
- [11] 龚旭华, 易斌, 张序昊, 等. 不同术后自控镇痛对老年宫颈癌病人术后免疫功能的影响[J]. 重庆医学, 2010, 17:2312-2316.
- [12] Rammal H, Bouayed J, Falla J, *et al.* The impact of high anxiety level on cellular and humoral immunity in mice[J]. Neuroimmunomodulation, 2010, 1:1-8.
- [13] Jaremka LM, Glaser R, Loving TJ, *et al.* Attachment anxiety is linked to alterations in cortisol production and cellular immunity[J]. Psychol Sci, 2013, 3:272-279.
- [14] Joe HB, Lee SY, Kim JS, *et al.* Effect of total intravenous anaesthesia and prophylactic ramosetron on postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy: A prospective, randomized controlled study[J]. J Int Med Res, 2016, 1:81-88.
- [15] Zheng LH, Sun H, Wang GN, *et al.* Effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on nausea and vomiting induced by patient controlled intravenous analgesia with tramadol[J]. Chin J Integr Med, 2008, 1:61-64.
- [16] Bakri MH, Ismail EA, Ibrahim A. Comparison of dexmedetomidine and dexamethasone for prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy[J]. Korean J Anesthesiol, 2015, 3:254-260.
- [17] Clarke H, Chandy T, Srinivas C, *et al.* Epidural analgesia provides better pain management after live liver donation: A retrospective study[J]. Liver Transpl, 2011, 3:315-323.
- [18] 谭晓, 拉巴次仁, 侯义祥, 等. 西藏藏族产妇剖宫产术后硬膜外吗啡所致瘙痒反应的临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(4):282-286.
- [19] Mondor ME, Massicotte L, Beaulieu D, *et al.* Long-lasting analgesic effects of intraoperative thoracic epidural with bupivacaine for liver resection[J]. Reg Anesth Pain Med, 2010, 35:51-56.

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址: 北京市海淀区学院路38号, 北京大学医学部

电话: 010-82801712; 010-82801705

邮箱: pain1712@126.com

投稿请登录: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

QQ群: 222950859 微信公众平台微信号: pain1712

