

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2025.04.005

全关节置换术后慢性疼痛的影响因素及炎症指标预测价值 *

潘 影^{1,2} 李淑然^{1,2} 段莎莎^{1,2} 朱铭洋^{1,2} 潘志强² 陈立平^{1,2} 申 文^{1,2 Δ}⁽¹⁾ 徐州医科大学附属医院疼痛科, 徐州 221006; ⁽²⁾ 徐州医科大学江苏省麻醉学重点实验室, 徐州 221000

摘 要 目的: 探究全关节置换术后慢性疼痛 (chronic postoperative pain, CPSP) 的相关影响因素。**方法:** 纳入徐州医科大学附属医院 2023 年 12 月至 2024 年 6 月择期行全关节置换术 (total joint arthroplasty, TJA) 病人 478 例, 根据术后 3 个月疼痛情况, 将病人分为 CPSP 组和非 CPSP 组。记录两组病人的临床资料并进行单因素、多因素 Logistic 回归分析, 筛选出独立危险因素。**结果:** ①术前匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评分 > 7 分、术前非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 服用 > 30 天、术前中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、术后 24 h 全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII) 是全膝关节置换术 (total knee arthroplasty, TKA) CPSP 发生的独立危险因素; 术后第 3 天疼痛水平可能是全髋关节置换术 (total hip arthroplasty, THA) CPSP 发生的独立危险因素。**结论:** 术前 NLR 水平以及术后 24 h SII 水平是 TKA 后 CPSP 发生的独立危险因素, 但单独预测时效能较低; 术后第 3 天疼痛水平可能是 THA 后 CPSP 发生的独立危险因素。

关键词 膝关节置换术; 髋关节置换术; 术后慢性疼痛; 全身免疫炎症指数

The related influencing factors of chronic pain after total joint arthroplasty surgery and the predictive value of inflammatory indicators *

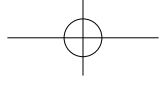
PAN Ying^{1,2}, LI Shu-ran^{1,2}, DUAN Sha-sha^{1,2}, ZHU Ming-yang^{1,2}, PAN Zhi-qiang², CHEN Li-ping^{1,2}, SHEN Wen^{1,2 Δ}⁽¹⁾ Department of Pain Management, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China;⁽²⁾ Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

Abstract Objective: To investigate the factors associated with chronic postoperative pain (CPSP) following total joint arthroplasty (TJA). **Methods:** A total of 478 patients scheduled for elective TJA at the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from December 2023 to June 2024 were enrolled. Based on pain status at 3 months postoperatively, patients were divided into CPSP and non-CPSP groups. The clinical data for both groups of patients were collected, and univariate and multivariate Logistic regression analyses were conducted to identify independent risk factors. **Results:** Preoperative Pittsburgh sleep quality index (PSQI) > 7 score, preoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) > 30 days, preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and systemic immune-inflammation index (SII) at 24 h postoperatively were identified as independent risk factors for CPSP after total knee arthroplasty (TKA); The level of pain on the third day post-surgery were found to be an independent risk factor for CPSP following total hip arthroplasty (THA). **Conclusion:** Preoperative NLR and postoperative 24 h SII are independent risk factors for CPSP after TKA, although their predictive efficacy is low when used individually. The level of pain on the third day post-surgery may serve as an independent risk factor for CPSP after THA.

Keywords total knee arthroplasty; total hip arthroplasty; chronic post-surgical pain; systemic immune-inflammation index

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82171234)

Δ 通信作者 申文 shenwen670201@163.com



近年来,随着人口老龄化的加重,越来越多的病人出现膝、髋关节问题。随着医疗水平及生活质量的进一步提高,更多患有严重疼痛及功能障碍的病人选择人工关节置换^[1]。目前人工全关节置换术(total joint arthroplasty, TJA)是治疗晚期股骨头坏死、终末期骨关节炎等重度髋、膝关节病的首选手术治疗方案^[2,3]。相比保守治疗,TJA能够显著改善病人的疼痛和功能。但是术后仍有相当一部分病人存在长期的慢性疼痛,据文献报道在全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)后3个月,仍有8%~34%的病人膝关节存在中度以上疼痛^[4]。对于接受全髋关节置换术(total hip arthroplasty, THA)的病人来说,其术后慢性疼痛(chronic postoperative pain, CPSP)发生率甚至高达23%^[5]。因此早期识别CPSP高危病人具有重要临床意义^[6]。

虽然既往的研究也发现较多CPSP的相关影响因素,如术前睡眠障碍、术前疼痛水平等^[7]。但多为小样本的回顾性研究,其纳入因素并不全面且研究结果并不统一。此外已有研究发现^[8],在乳腺切除术后出现慢性疼痛的病人早期有明显炎症反应,推测炎症反应在CPSP发生、发展中起重要作用。因此,本研究旨在探究TJA术后慢性疼痛发生的相关影响因素,并首次将全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)等炎症指标纳入风险预测模型,进一步探讨其在早期预测TJA术后慢性疼痛中的价值。

方 法

1. 一般资料

本研究是一项单中心、前瞻性、观察性研究,方案通过徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准(伦理批号XYFY2023-KL465-01),并在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR2400081917),入组病人均签署书面知情同意书。纳入徐州医科大学附属医院关节外科2023年12月至2024年6月择期全身麻醉下行TJA病人478例作为研究对象。

纳入标准:①年龄18~80岁;②体重指数(body mass index, BMI)18~30 kg/m²;③美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级II-III;④择期全身麻醉下行首次单侧全髋或全膝关节置换术。

排除标准:①既往有下肢关节手术史;②有镇痛药物过敏史或药物依赖史;③既往有脑出血、脑梗死病史;④有类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等风湿免疫系统疾病;⑤随访期内有抗抑郁药物或镇静药物服用史;⑥入院时合并其他活动性感染或住院期间出现任何其他炎症和医疗并发症;⑦接受紧急创伤手术;⑧存在除膝/髋关节以外其他部位的慢性疼痛。

剔除标准:术后失访。

2. 样本量计算方法

根据变量平均事件发生数进行样本量计算,变量的平均事件发生数取10,根据既往的研究报道TJA后CPSP的发生率约为30%^[4],多因素回归分析预计纳入10个变量,则需100名TJA病人出现CPSP,加上10%的脱落率,预计需要纳入367例TJA病人。

3. 治疗方法

所有参与者术前常规禁食禁饮,病人入手术室后开放静脉通路,常规监测心电图、脉搏血氧饱和度、有创动脉血压、脑电双频谱指数。麻醉诱导:咪达唑仑0.05 mg/kg、依托咪酯0.3 mg/kg、舒芬太尼0.5 µg/kg、罗库溴铵0.6 mg/kg。待脑电双频指数(bispectral index, BIS)<60时插入气管导管,选用压力控制-容量保证通气模式进行机械通气,潮气量为6~8 ml/kg,吸呼比为1:2,吸入氧浓度为60%,调整呼吸频率使呼气末二氧化碳分压(PETCO₂)维持在35~45 mmHg。麻醉诱导完成后,由1位高年资医师在超声引导下分别对TKA病人给予0.375%罗哌卡因行股神经+股外侧皮神经阻滞(20 ml);对THA病人行髂筋膜阻滞(40 ml)。采用1%七氟烷吸入、丙泊酚和瑞芬太尼静脉泵注维持麻醉。术中维持呼吸循环稳定、BIS值为40~60。TKA病人术中常规使用自动气压止血带,压力设为50 kPa,切皮前1 min止血带充气,手术包扎结束后止血带放气。术毕连接镇痛泵。

4. 数据收集

手术前1天,确定所有接受TJA的病人,收集术前基线特征(性别、年龄、BMI、受教育程度、基础疾病和手术方式)、关节活动度、数字分级评分法(numerical rating scale, NRS)评分、术前焦虑、抑郁程度、神经病理性疼痛和睡眠质量。其中,疼痛检测问卷(pain DETECT questionnaire, PD-Q)评分>12分表明可能合并神经病理性疼痛,西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)评分>120分提示关节存在严重功能障碍,匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)

评分 > 7 分表明存在睡眠障碍, 医院焦虑和抑郁量表 (hospital anxiety and depression scale, HADS) 评分 > 7 分提示可能存在焦虑或抑郁。

所有受试者术中记录手术麻醉时间、胶体输注量、出血量、尿量、术中阿片类药物使用量及血管活性药物使用情况。

术后病人返回病房, 均给予规范化的术后护理和物理治疗方案。分别于术后第 1 天、3 天和 3 个月随访, 记录 NRS 评分 (活动时和休息时)、阿片类镇痛药物的种类和剂量以及术后并发症 (如术后恶心、呕吐、深静脉血栓形成等)。

5. 分组及 CPSP 诊断标准

根据病人术后 3 个月时是否出现术后慢性疼痛分为非 CPSP 组和 CPSP 组。

CPSP 诊断标准: 由手术引起或术后出现疼痛强度增加, 持续时间超过 3 个月, 局限于手术区域, 或投射到手术区域的神经所支配的区域。同时排除感染、肿瘤等引起疼痛的其他原因^[9]。

6. 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料以中位数 (M) 和四分位数间距 (IQR) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。选择单因素分析中 $P < 0.05$ 的协变量进行多重共线性测试。通过多因

素 Logistic 回归分析筛选独立危险因素。绘制 ROC 曲线, 计算 AUC。通过 R 语言绘制列线图预测模型、校准曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人一般资料比较

本研究共纳入 519 例, 剔除 41 例 (8 例未能配合完成量表的收集, 5 例由于上呼吸道感染导致手术推迟, 5 例中途要求退出试验, 7 例术后入 ICU, 16 例术后失访), 最终纳入 478 例, 流程图见图 1。

在行 TKA 病人中, 非 CPSP 组和 CPSP 组的年龄、性别、BMI、ASA 分级、K-L 分级、文化程度、既往手术疾病史、术前 NRS (运动、静息) 评分、术前焦虑抑郁量表评分、术前神经病理性疼痛量表、麻醉时间、手术时间、术中出血量、尿量、胶体输注量、阿片类药物用量、血管活性药物用量、术后第 3 天运动、静息时 NRS 评分、术后并发症发生率、住院时间比较差异均无统计学意义。两组术前非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 服用 > 30 天、术前 PSQI 评分 > 7 分比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

在行 THA 病人中, 非 CPSP 组和 CPSP 组的基线资料差异均无统计学意义, 而两组术后第 1 天和第 3 天运动时的 NRS 评分有显著差异 ($P < 0.05$, 见表 1、2)。

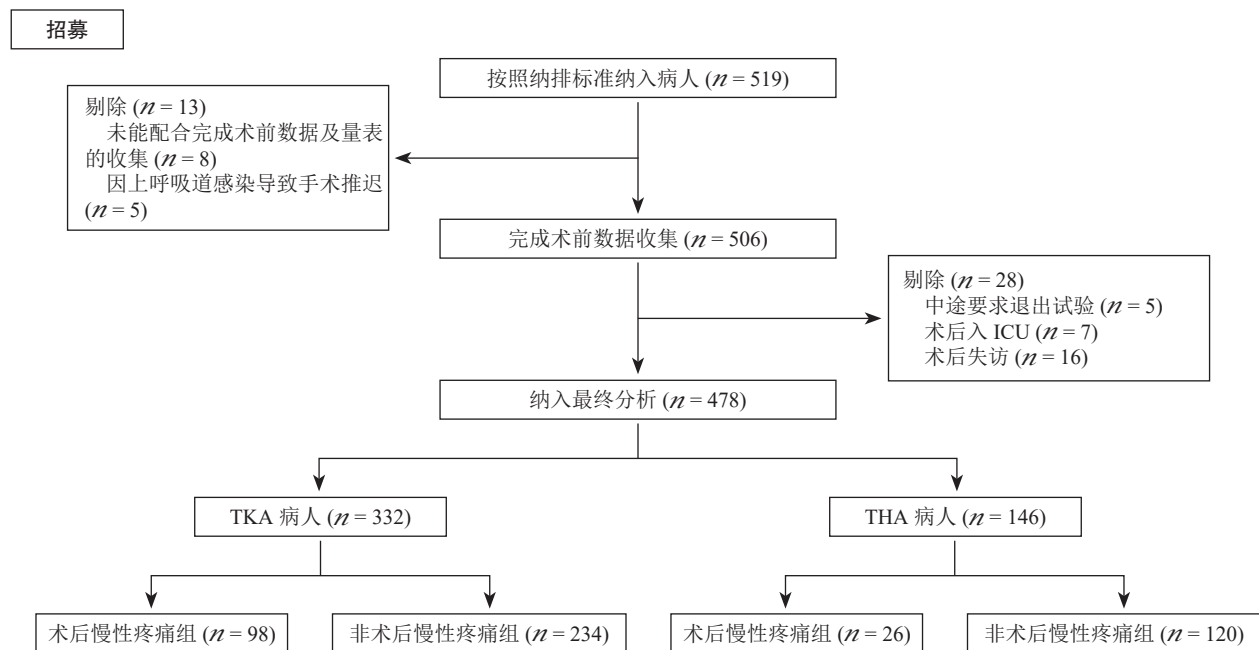


图 1 流程图

Fig. 1 Flowchart

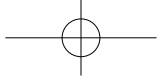


表 1 社会人口学和术前特征
Table 1 Sociodemographic and preoperative features

指标 Variable	全膝关节置换术 TKA (n = 332)			全髋关节置换术 THA (n = 146)		
	术后慢性疼痛组 CPSP group (n = 98)	非术后慢性疼痛组 Non-CPSP group (n = 234)	P	术后慢性疼痛组 CPSP group (n = 26)	非术后慢性疼痛组 Non-CPSP group (n = 120)	P
性别 (男/女) Sex (Male/Female)	23/75	56/178	0.928	15/11	63/57	0.928
年龄 (岁) Age (Years)	68 (60, 71)	66 (61, 71)	0.636	60.5±9.0	59.8±10.6	0.436
体重指数 BMI (kg/m ²)	25.7 (24.0, 27.6)	26.0 (23.4, 27.3)	0.176	24.9±2.7	24.6±3.0	0.511
ASA 分级 (II/III) ASA classification (II/III)	44/54	113/121	0.572	15/11	69/51	0.986
文化程度 [n (%)] Education [n (%)]						
初中以下 Below middle school	66 (67.3)	168 (71.8)	0.418	16 (61.5)	51 (42.5)	0.077
初中及以上 Middle school or higher	32 (32.7)	66 (28.2)		10 (38.5)	69 (57.5)	
既往疾病史 [n (%)] Disease [n (%)]						
高血压 Hypertension	26 (26.5)	58 (24.8)	0.739	6 (23.1)	30 (25.0)	0.837
糖尿病 Diabetes	7 (7.1)	13 (5.6)	0.579	4 (15.4)	10 (8.3)	0.268
冠心病 Coronary heart disease	3 (3.1)	3 (1.3)	0.267	1 (3.8)	3 (2.5)	0.703
脑血管疾病 Cerebrovascular disease	4 (4.1)	4 (1.7)	0.199	0 (0.0)	3 (2.5)	0.415
既往 NSAIDs 药物服用 > 30 天 [n (%)] Pre-NSAIDs use > 30 days [n (%)]	36 (36.7)	60 (25.6)	0.042*	2 (7.7)	15 (12.5)	0.586
术前 NRS 评分 (静息) Pre-NRS score (Rest)	2 (0, 3)	2 (0, 3)	0.996	2 (1, 3)	2 (1, 3)	0.381
术前 NRS 评分 (运动) Pre-NRS score (Movement)	7 (6, 8)	7 (6, 8)	0.193	7 (6, 9)	7 (6, 8)	0.927
术前 PSQI 评分 > 7 [n (%)] Pre-PSQI score > 7 [n (%)]	42 (42.9)	71 (30.3)	0.028*	8 (7, 9)	7 (6, 7)	0.504
术前焦虑量表评分 > 7 [n (%)] Pre-HADS-A score > 7 [n (%)]	12 (12.2)	25 (10.7)	0.680	5 (19.2)	17 (14.2)	0.513
术前抑郁量表评分 > 7 [n (%)] Pre-HADS-D score > 7 [n (%)]	23 (23.5)	59 (25.2)	0.737	6 (23.1)	30 (25.0)	0.737
术前 PD-Q 评分 > 12 [n (%)] Pre-PD-Q score > 12 [n (%)]	39 (38.8)	81 (34.6)	0.471	4 (15.4)	27 (22.5)	0.421
术前 WOMAC 评分 [n (%)] Pre-WOMAC score [n (%)]						
< 80	21 (21.4)	66 (28.2)	0.052			
80~20	48 (49.0)	126 (53.9)				
> 120	29 (29.6)	42 (17.9)				
术前 K-L 分级 [n (%)] Pre-K-L classification [n (%)]						
0-II	21 (21.4)	37 (15.8)	0.219			
III-IV	77 (78.6)	197 (84.2)				
术前 Harris 评分 [n (%)] Pre-Harris score [n (%)]						
< 70				3 (11.5)	15 (12.5)	0.865
70~80				12 (46.2)	61 (50.8)	
> 80				11 (42.2)	44 (36.7)	

**P* < 0.05, 与非术后慢性疼痛组相比; **P* < 0.05, compared with Non-CPSP group.
HADS: 医院焦虑抑郁量表; PD-Q: 神经病理性疼痛评分量表; WOMAC: 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数; K-L: Kellgren-Lawrence 分级系统; Harris: Harris 髋关节评分
HADS: Hospital anxiety and depression scale; PD-Q: Pain DETECT questionnaire; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index; K-L: Kellgren-lawrence grading system; Harris: Harris hip score



表 2 研究人群的术中及术后数据
Table 2 Intraoperative and postoperative data of the study population

指标 Variable	全膝关节置换术 TKA (n = 332)			全髋关节置换术 THA (n = 146)		
	术后慢性疼痛组 CPSP group (n = 98)	非术后慢性疼痛组 Non-CPSP group (n = 234)	P	术后慢性疼痛组 CPSP group (n = 26)	非术后慢性疼痛组 Non-CPSP group (n = 120)	P
麻醉时间 (min) Anesthesia time (min)	120 (105, 135)	115 (100, 135)	0.345	113 (97, 130.0)	120 (105, 135)	0.267
手术时间 (min) Surgical time (min)	100 (80, 110)	95 (80, 110)	0.670	90 (75, 113)	100 (80, 115)	0.487
术中出血量 (ml) Intraoperative blood loss (ml)	80 (50, 100)	72.5 (50, 100)	0.176	200 (150, 308)	250 (200, 300)	0.230
尿量 (ml) Urine output (ml)	154 (111, 220)	160 (110, 200)	0.895	150 (96, 200)	195 (103, 200)	0.216
舒芬太尼消耗量 (μg) Sufentanil consumption (μg)	30 (30, 35)	30 (30, 35)	0.186	35 (29, 40)	30 (30, 40)	0.505
瑞芬太尼消耗量 (mg) Remifentanil consumption (mg)	1.6 (1.5, 2.0)	1.6 (1.3, 2.0)	0.891	1.5 (1.3, 1.8)	1.6 (1.3, 2.0)	0.255
去氧肾上腺素 (mg) Phenylephrine (mg)	0.16 (0.00, 0.25)	0.16 (0.08, 0.33)	0.258	0.20 (0.00, 0.44)	0.24 (0.08, 0.40)	0.717
麻黄碱 (mg) Ephedrine (mg)	0 (0, 6)	0 (0, 6)	0.890	0 (0, 6)	0 (0, 6)	0.774
胶体输注量 (ml) Colloid (ml)	160 (0, 245)	160 (0, 250)	0.643	160 (0, 200)	130 (0, 218)	0.970
术后恶心呕吐 [n (%)] PONV [n (%)]	32 (32.7)	76 (32.5)	0.964	6 (23.1)	35 (29.2)	0.531
POD1-NRS 评分 (静息) POD1-NRS score (Rest)	2 (1.75, 4)	2 (1, 3)	0.075	2 (1, 2)	2 (1, 2)	0.642
POD1-NRS 评分 (运动) POD1-NRS score (Movement)	7 (5, 8)	6 (5, 8)	0.289	8 (7, 9)	7 (6, 7)	0.002*
POD3-NRS 评分 (静息) POD3-NRS score (Rest)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.137	1 (0, 2)	1 (0, 1)	0.738
POD3-NRS 评分 (运动) POD3-NRS score (Movement)	6 (4, 7)	5 (4, 7)	0.076	8 (5, 8)	5 (4, 6)	<0.001*
OMME (mg)	0 (0, 12)	0 (0, 9)	0.494	0 (0, 9)	0 (0, 9)	0.274
术后深静脉血栓形成 [n (%)] DVT [n (%)]	15 (15.3)	36 (15.4)	0.986	4 (15.4)	22 (18.3)	0.722
住院时间 (天) Length of hospital stay (Days)	7 (6, 7)	7 (6, 8)	0.483	7 (7, 8)	7 (6, 9)	0.770

*P < 0.05, 与非术后慢性疼痛组相比; *P < 0.05, compared with Non-CPSP group.
POD: 术后日期; OMME: 术后 3 天内口服吗啡毫克当量
POD: Postoperative day; OMME: Oral morphine milligram equivalents

2. 两组病人 SII、NLR、PLR 水平比较

在 TKA 病人中, 与非 CPSP 组相比, CPSP 组术前及术后 24 h 的 SII、NLR、PLR、CRP 均明显升高 ($P < 0.05$)。在 THA 病人中, 虽然 CPSP 组术前及术后 24 h 的 SII、NLR、PLR、CRP 均高于非 CPSP 组, 但只有术前 PLR、术后 24 h SII 及 PLR 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

3. CPSP 影响因素的 Logistic 回归分析

将 $P < 0.05$ 的因素纳入到多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: TKA 病人术前 NLR ($OR = 1.932$, 95% CI : 1.007-3.704)、术后 24 h SII ($OR = 1.001$, 95% CI :

1.000-1.002)、术前 NSAIDs 药物服用 > 30 天 ($OR = 2.041$, 95% CI : 1.168-3.568)、术前 PSQI 评分 > 7 分 ($OR = 2.278$, 95% CI : 1.312-3.956) 是 CPSP 发生的独立危险因素; THA 病人术后第 3 天运动时 NRS 评分 ($OR = 2.097$, 95% CI : 1.369-3.212) 是 CPSP 发生的独立危险因素 (见表 4)。

4. 危险因素对于 CPSP 的预测价值

根据独立危险因素的最佳截断值, 构建综合预测指标的评分标准 (见表 5)。绘制 ROC 曲线, 并计算曲线下面积: 术前 NLR 预测 TKA 病人 CPSP 发生的截断值为 1.9, AUC 为 0.665 (95% CI : 0.601-

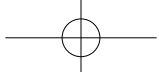


表 3 两组病人炎症指标水平比较

Table 3 Comparison of inflammatory index levels between two groups of patients

指标 Variable	全膝关节置换术 TKA (n = 332)			全髋关节置换术 THA (n = 146)		
	术后慢性疼痛组 CPSP group (n = 98)	非术后慢性疼痛组 Non-CPSP group (n = 234)	P	术后慢性疼痛组 CPSP group (n = 26)	非术后慢性疼痛组 Non-CPSP group (n = 120)	P
术前血沉 (mm/h) Pre-ESR (mm/h)	10.5 (7, 17)	10 (7, 17)	0.689	13 (7, 22)	10 (3, 19)	0.342
术前 SII Pre-SII	450.6 (366.4, 684.5)	371.8 (264.9, 485.7)	< 0.001*	441.9 (340.0, 658.8)	410.9 (305.8, 571.3)	0.213
术前 NLR Pre-NLR	2.1 (1.5, 2.8)	1.6 (1.3, 2.1)	< 0.001*	1.8 (1.5, 2.5)	1.9 (1.5, 2.4)	0.730
术前 PLR Pre-PLR	134.5 (105.4, 180.2)	125.5 (95.3, 149.2)	0.002*	157.3 (118.0, 212.2)	125.2 (98.6, 158.6)	0.017*
术后 24 h CRP Post-24 h CRP	24.9 (12.8, 44.3)	19.5 (9.4, 42.6)	0.045*	74.2 (37.9, 126.3)	55.6 (32.5, 94.7)	0.170
术后 24 h SII Post-24 h SII	2179.8 (1458.6, 3011.6)	1480.6 (939.8, 2270.5)	< 0.001*	1902.6 (1516.1, 2491.4)	1436.8 (964.4, 2116.6)	0.002*
术后 24 h NLR Post-24 h NLR	10.1 (7.5, 15.2)	7.5 (5.4, 11.9)	< 0.001*	9.1 (7.4, 12.7)	8.2 (5.2, 10.8)	0.071
术后 24 h PLR Post-24 h PLR	247.2 (168.8, 331.3)	187.0 (129.3, 273.8)	< 0.001*	263.9 (226.9, 316.4)	182.0 (137.3, 251.9)	< 0.001*

*P < 0.05, 与非术后慢性疼痛组相比; *P < 0.05, compared with Non-CPSP group.

表 4 术后慢性疼痛影响因素的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of influencing factors of chronic postsurgical pain

全膝关节置换术 TKA (n = 332)			全髋关节置换术 THA (n = 146)		
指标 Variable	OR	P	指标 Variable	OR	P
既往 NSAIDs 药物服用 > 30 天 Pre-operative NSAIDs use > 30 days	2.041	0.012*	POD1-NRS 评分 (运动) POD1-NRS score (Movement)	1.020	0.931
术前 PSQI 评分 > 7 Pre-operative PSQI score > 7	2.278	0.003*	POD3-NRS 评分 (运动) POD3-NRS score (Movement)	2.097	0.001*
术前 SII Pre-operative SII	1.001	0.672	术前 PLR Pre-operative PLR	1.001	0.915
术前 NLR Pre-operative NLR	1.932	0.047*	术后 24 h SII Post-operative 24 h SII	1.001	0.271
术前 PLR Pre-operative PLR	0.999	0.888	术后 24 h NLR Post-operative 24 h NLR	1.007	0.943
术后 24 h CRP Post-operative 24 h CRP	1.005	0.175	术后 24 h PLR Post-operative 24 h PLR	1.005	0.219
术后 24 h SII Post-operative 24 h SII	1.001	0.003*			
术后 24 h NLR Post-operative 24 h NLR	0.919	0.209			
术后 24 h PLR Post-operative 24 h PLR	0.996	0.113			

表 5 综合预测指标的赋值标准

Table 5 Evaluation criteria for comprehensive prediction indicators

评分标准 Grading criteria	分值 Grade
不满足术前 NLR > 1.9 或既往 NSAIDs 药物服用 > 30 天或 PSQI 评分 > 7 或术后 24 h SII > 1637.8	0
满足术前 NLR > 1.9 或既往 NSAIDs 药物服用 > 30 天或 PSQI 评分 > 7 或术后 24 h SII > 1637.8 任意 1 条	1
满足术前 NLR > 1.9 或既往 NSAIDs 药物服用 > 30 天或 PSQI 评分 > 7 或术后 24 h SII > 1637.8 任意 2 条	2
满足术前 NLR > 1.9 或既往 NSAIDs 药物服用 > 30 天或 PSQI 评分 > 7 或术后 24 h SII > 1637.8 任意 3 条	3
满足术前 NLR > 1.9、既往 NSAIDs 药物服用 > 30 天、PSQI 评分 > 7、术后 24 h SII > 1637.8	4

0.730), 敏感性、特异性分别为 0.612、0.662; 术后 24 h SII 预测 TKA 病人 CPSP 发生的截断值为 1637.8, AUC 为 0.674 (95% CI: 0.614-0.734), 敏感性、特异性

分别为 0.673、0.598; 综合预测指标的 AUC 为 0.751 (95% CI: 0.694-0.807), 最佳截断值为 2 分。术后第 3 天运动时 NRS 评分预测 THA 病人 CPSP 发生的

截断值为 6.5，AUC 为 0.789 (95% CI: 0.686-0.892)，敏感性、特异性分别为 0.692、0.832（见图 2、3）。

5. CPSP 危险因素的列线图模型建立及验证

将多因素 Logistic 回归分析中差异有统计学意义的独立危险因素通过 R 语言绘制列线图（见图 4），该模型用于综合评估首次接受全身麻醉下单侧 TKA 的病人发生 CPSP 的风险。基于 Hosmer-Lemeshow 检验，绘制校准曲线（见图 5），结果显示 $P=0.644$ ，说明该模型的预测风险与实际发生风险的一致性较高。

讨 论

既往研究显示，CPSP 多发生在胸外科手术、乳腺手术和髌/膝关节置换术后。长期存在的 CPSP 是社会心理问题的重要诱因，导致病人情绪不稳定，睡眠质量下降，从而影响到病人的工作和生活^[10]。因此，近年来危险因素分析，早期识别 CPSP 高危病人一直是研究的热点问题。

SII、NLR 和 PLR 是各种炎症反应标志物，可以更加真实的反映机体全身炎症水平^[11,12]，早在

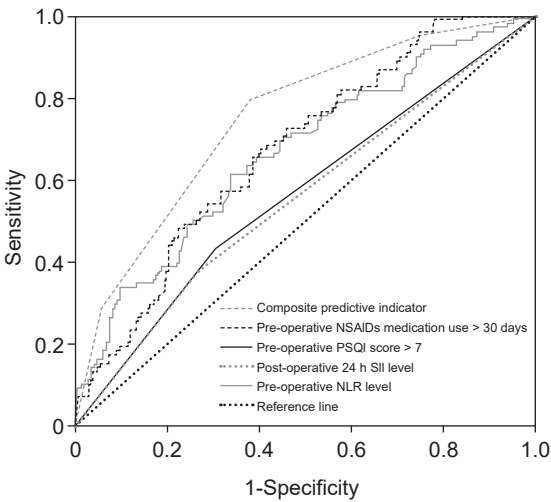


图 2 危险因素预测全膝关节置换 CPSP 发生的 ROC 曲线

Fig. 2 Prediction of chronic pain after total knee replacement surgery based on risk factors ROC curve that occurred

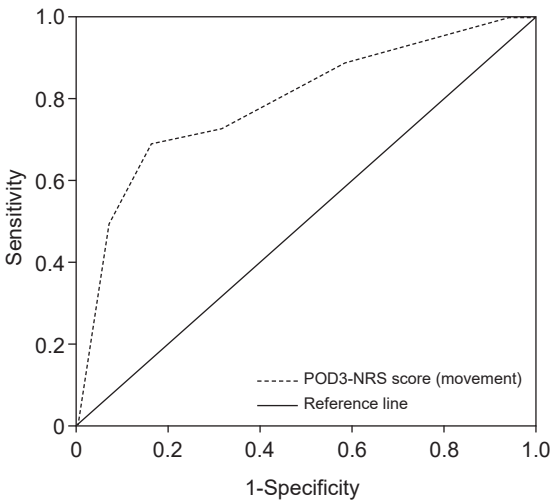


图 3 术后第 3 天运动时 NRS 评分预测全髋关节置换 CPSP 发生的 ROC 曲线

Fig. 3 ROC curve for predicting chronic pain after total hip arthroplasty using NRS score during exercise on the third day after surgery

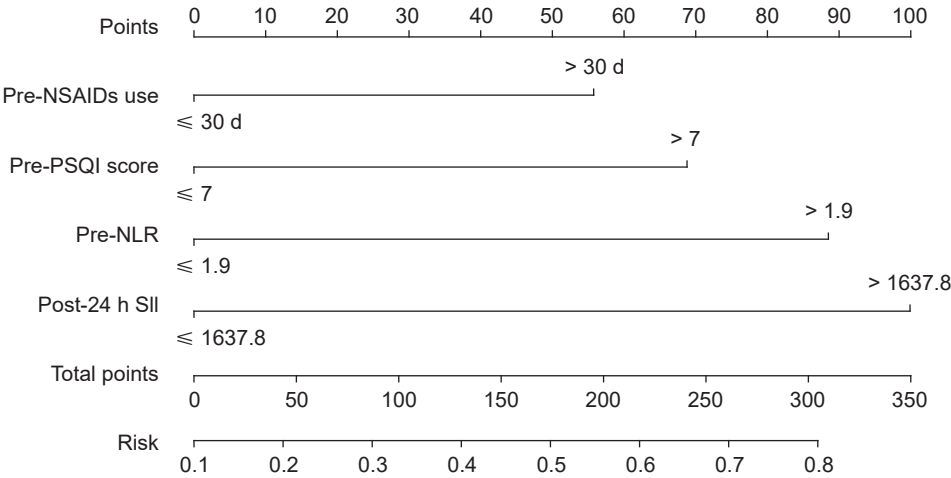


图 4 TKA 术后发生 CPSP 的危险因素的列线图预测模型

Fig. 4 Nomogram prediction model of risk factors for CPSP after TKA

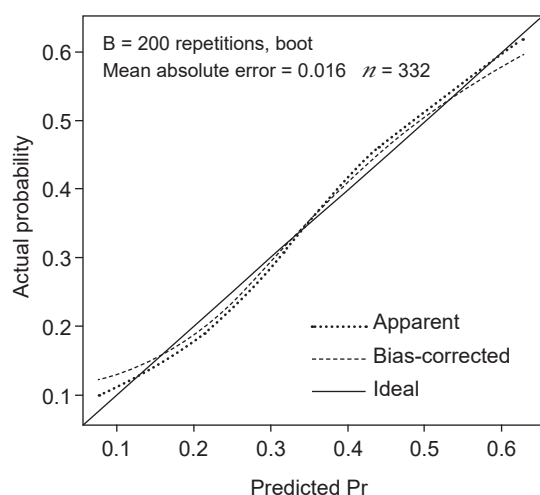


图5 预测模型的校准曲线

Fig. 5 Calibration curve of prediction model

2001年SII、NLR和PLR就被提议作为基本的炎症标志物^[13]，相较于其他指标，其更容易获得且具有更高的经济性（仅由血常规结果计算得出）。目前被广泛应用于预测癌症^[14,15]及多种急/慢性炎症性疾病^[16,17]病人的预后。关于SII、NLR和PLR等炎症指标与术后疼痛的关系，已有相关研究报道。Canbolat等^[18]研究发现术前和术后的NLR水平与TKA后短期疼痛之间存在显著相关性；Rathee等^[19]研究表明THA术后NLR水平与术后第48hVAS评分之间存在显著相关性。因此，为进一步明确围手术期SII、NLR和PLR水平在预测TJA病人CPSP发生中的具体价值，本研究对TKA和THA病人分别采用多因素Logistic回归分析发现，术前PSQI评分>7分、术前NSAIDs药物服用>30天、术后24hSII水平是TKA病人CPSP的独立危险因素。

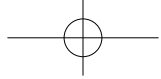
术前PSQI评分>7分提示病人术前近1个月内存在睡眠障碍。睡眠具有促进代谢物排泄、维持大脑环境稳态、调节机体免疫和内分泌功能等作用^[20]，长期睡眠障碍会导致机体对疼痛的敏感性增加，损伤机体内源性疼痛抑制机制^[21]，从而导致CPSP的发生，这与既往的研究结果一致^[7]；膝关节炎的疼痛主要来源于软骨的下压和关节的炎症^[22]，术前较高的NLR水平反应病人较高的炎症水平，同时术前长期服用NSAIDs类药物可以有效镇痛和抑制炎症的进展，但也意味着更高的疼痛和炎症水平，由于炎症对外周关节伤害性感受器的长期刺激，导致外周感受器的活性增高，并最终影响中枢神经系统，从而导致CPSP的发生^[23]。虽然单因素分析时两组之间的术前NRS评分并无显著差异，但这可能是长期服用NSAIDs类药物的结果；术后24hSII

水平可以全面反映病人术后急性期炎症水平，手术切口是一种创伤性刺激，可引起交感神经的兴奋，从而激活全身神经内分泌系统，引起局部炎症反应。在炎症反应期间，血液中白细胞水平的比例发生变化。相对淋巴细胞减少伴有中性粒细胞增多^[24]，从而导致SII水平发生变化。这些炎症反应则会进一步促进术后疼痛的发生^[25]。既往研究^[26]也发现术后第3天血清IL-6及TNF- α 是老年THA后CPSP发生的独立危险因素。

此外对于THA病人，多因素Logistic回归分析结果显示术后第3天运动时NRS评分可能是THA后CPSP发生的独立危险因素。最近的研究^[27,28]发现，术后72h内的急性疼痛是CPSP的独立危险因素，大多数情况下，术后急性疼痛在得到有效控制后不会对病人的远期恢复产生影响。而那些没有得到有效控制的疼痛则可能会引起大脑神经元表型及脑回路的改变，这些变化可以促进急性疼痛向难以控制的慢性疼痛过渡^[29]。

本研究存在的局限性：首先，本研究排除了BMI>30 kg/m²的病人，这导致结果不能外推到肥胖病人，且对年龄的限制范围过于宽泛，虽然这可能使研究结果对于不同年龄段的病人更具有普适性。但Götz等^[30]的研究发现，TJA术后慢性疼痛的发生会随着年龄的增长而降低，原因是痛觉会随着年龄的增长日趋迟钝，而疼痛耐受性则日趋提高，这可能导致我们忽视年龄在CPSP发生中的作用；其次，本研究为单中心、小样本研究，且由于病人住院时间和经济性原因，未能采集术后多个时间点的血清炎症指标，未来还需要进行多中心研究，进一步探讨多个时间点不同炎症指标对于TJA术后慢性疼痛的影响；最后，本研究虽然证明了术前NLR水平以及术后24hSII水平是预测TKA术后慢性疼痛发生的独立危险因素，但单独预测时预测效能较低，可能的原因包括由于单中心、小样本研究导致数据来源有限或变量之间存在多重共线性。尽管如此，术前NLR水平以及术后24hSII水平在理论上与TKA术后慢性疼痛的发生具有较强的关联性，且在临床实践中具有重要意义。在未来的研究中可通过增加样本量、优化变量筛选方法和改进数据预处理技术，进一步提高它们的预测效能。

综上所述，TKA病人术前NLR水平以及术后24hSII水平可用于早期预测CPSP的发生，且具有更高的经济性，但单独预测的效能较低，还有待临床应用中进一步验证与改进。本研究通过对危险因素赋值构建新的综合预测指标，综合预测指标的

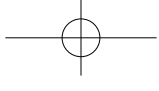


AUC 为 0.751, 具有一定的预测价值; THA 病人术后第 3 天运动时 NRS 评分可能是 CPSP 的独立危险因素, 但本研究阳性病例数较少, 未来还需更大样本量的研究来验证这一观点。本研究有助于临床医师早期识别 CPSP 的高危人群, 并为这些病人定制个性化的疼痛预防和治疗策略, 从而改善其预后和生活质量。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Ilyas U, Perveen W, Akhtar M, *et al.* Extensor lag in patients after total knee arthroplasty with and without pre-operative rehabilitation regime: a short report[J]. J Pak Med Assoc, 2022, 72(8):1639-1641.
- [2] 孙伟, 高福强, 李子荣. 股骨头坏死临床诊疗技术专家共识 (2022 年) [J]. 中国修复重建外科杂志, 2022, 36(11):1319-1326.
- [3] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心 (湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南 (2021 年版) [J]. 中华骨科医学杂志, 2021, 41(18):1291-1314.
- [4] Buvanendran A, Della Valle C, Kroin JS, *et al.* Acute postoperative pain is an independent predictor of chronic postsurgical pain following total knee arthroplasty at 6 months: a prospective cohort study[J]. Reg Anesth Pain Med, 2019, 44(3):e100036.
- [5] Beswick AD, Wyldde V, Gooberman-Hill R, *et al.* What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients[J]. BMJ Open, 2012, 2(1):e000435.
- [6] Clark J. Chronic postoperative pain: preventable or inevitable?[J]. Anesthesiology, 2021, 135(2):215-217.
- [7] Tang S, Jin Y, Hou Y, *et al.* Predictors of chronic pain in elderly patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a prospective observational study[J]. J Arthroplasty, 2023, 38(9):1693-1699.
- [8] Hashimoto K, Tsuji A, Takenaka S, *et al.* C-reactive Protein level on postoperative day one is associated with chronic postsurgical pain after mastectomy[J]. Anesth Pain Med, 2018, 8(4):e79331.
- [9] 曹伯旭, 林夏清, 吴莹, 等. 慢性疼痛分类目录和定义 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(1):2-8.
- [10] 郭敏娜, 侯炯. 慢性术后疼痛机制的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2023, 44(5):539-543.
- [11] Yu BZ, Fu J, Chai W, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor for diagnosis of early periprosthetic joint infection[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1):706.
- [12] Rabrenovic V, Petrovic M, Rabrenovic M, *et al.* The significance of biomarkers of inflammation in predicting the activity of Lupus nephritis[J]. J Med Biochem, 2024, 43(1):116-125.
- [13] Wei B, Yao M, Xing C, *et al.* The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9:5567-5575.
- [14] Yao W, Wang W, Tang W, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune inflammation index (SII) to predict postoperative pneumonia in elderly hip fracture patients[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1):673.
- [15] Salari A, Ghahari M, Bitaraf M, *et al.* Prognostic value of NLR, PLR, SII, and dNLR in urothelial bladder cancer following radical cystectomy[J]. Clin Genitourin Cancer, 2024, 22(5):102144.
- [16] Liu X, Guan G, Cui X, *et al.* Systemic immune-inflammation index (SII) can be an early indicator for predicting the severity of acute pancreatitis: a retrospective study[J]. Int J Gen Med, 2021, 14:9483-9489.
- [17] Ke J, Qiu F, Fan W, *et al.* Associations of complete blood cell count-derived inflammatory biomarkers with asthma and mortality in adults: a population-based study[J]. Front Immunol, 2023, 14:1205687.
- [18] Canbolat N, Buget M, Sivriköz N, *et al.* The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and postoperative pain in total knee and hip arthroplasty[J]. Braz J Anesthesiol, 2019, 69(1):42-47.
- [19] Rathee A, Chaurasia Mk, Singh MK, *et al.* Relationship between pre- and post-operative c-reactive protein (CRP), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) with post-operative pain after total hip and knee arthroplasty: an observational study[J]. Cureus, 2023, 15(8):e43782.
- [20] Raven F, Van, Meerlo P, *et al.* The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: implications for memory and cognitive function[J]. Sleep Med Rev, 2018, 39:3-11.
- [21] Tomim Dh, Pontarolla Fm, Bertolini JF, *et al.* The pronociceptive effect of paradoxical sleep deprivation in rats: evidence for a role of descending pain modulation mechanisms[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(3):1706-1717.
- [22] Sayers A, Wyldde V, Lenguerrand E, *et al.* Rest pain and movement-evoked pain as unique constructs in hip and knee replacements[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 68(2):237-245.
- [23] Seifert O, Baerwald C. Interaction of pain and chronic inflammation[J]. Z Rheumatol, 2021, 80(3):205-213.
- [24] Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia[J]. Br J



- Anaesth, 1997, 78(2):201-219.
- [25] Murphy J, Pak S, Shteynman L, *et al.* Mechanisms and preventative strategies for persistent pain following knee and hip joint replacement surgery: a narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9):4722.
- [26] 李娜. 老年髋关节置换术患者血清 IL-6、TNF- α 水平与术后慢性疼痛的关系研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(11):8-13.
- [27] Puolakka PA, Rorarius MG, Roviola M, *et al.* Persistent pain following knee arthroplasty[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(5):455-460.
- [28] Thomazeau J, Rouquette A, Martinez V, *et al.* Predictive factors of chronic post-surgical pain at 6 months following knee replacement: influence of postoperative pain trajectory and genetics[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(5):E729-E741.
- [29] Glare P, Aubrey Kr, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery[J]. *Lancet*, 2019, 393(10180):1537-1546.
- [30] Götz JS, Benditz A, Reinhard J, *et al.* Influence of anxiety/depression, age, gender and asa on 1-year follow-up outcomes following total hip and knee arthroplasty in 5447 patients[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14):3095.

• 国际译文 •

基因编码的阿片肽荧光探针-实时监测体内阿片肽的动态变化

阿片肽调控疼痛、奖赏以及厌恶等反应，与多种临床病症密切相关。该研究基于 κ 、 δ 、 μ 型阿片受体 (κ OR、 δ OR、 μ OR)，开发基因编码的阿片肽荧光探针，并实现实时监测体内阿片肽的动态变化。主要结果：（1）采用氨基酸替换的方法，将环状排列的绿色荧光蛋白 (circularly permuted green fluorescent protein, cpGFP) 融合到人源的 κ OR、 δ OR、 μ OR，分别构建 κ Light、 δ Light 和 μ Light 探针。并进一步通过增强膜定位的方法，构建 κ Light1.3、 δ Light1 和 μ Light1 探针。（2）3 种探针都能被 3 种不同的内源性阿片类肽激活（强啡肽、脑啡肽、 β -内啡肽），但其效力和功效不同； κ Light1.3 和 δ Light 对内源性阿片类多肽均具有选择性和敏感性， μ Light 特异性较低。 κ Light 对强啡肽 (DynA13) 的半数有效浓度 (EC50) 达到了 89.8 pM， δ Light 对甲硫氨酸脑啡肽的 EC50 为 6.5 nM。（3）研究者在离体的海马脑片，采用双光子成像监测电刺激后内源性强啡肽的释放。通过稀疏标记的方法，在海马 CA3 区域的神经元上，表达了新的变体 κ Light1.3a（基础亮度比 κ Light1.3 提高 2 倍以上）。以频率 50 Hz，间隔 0.5 s 的电刺激作用于 CA3 脑区， κ Light1.3a 探针荧光会持续增加，并在刺激停止后迅速衰减；随着刺激数量的增加，荧光亮度也随之增强，这一反应可以被 κ 受体拮抗剂 nor-BNI 所抑制。（4）研究者进一步在基底外侧杏仁核 (basolateral amygdala, BLA) 投射到伏隔核壳 (NAcSh) 的神经环路，监测光遗传刺激诱发的内源性强啡肽释放。在 κ OR-Cre 小鼠的 NAcSh 注射含有 κ Light1.3a 的 AAV 病毒并埋置光纤。在 BLA 注射含有红色光敏感蛋白 ChRimson 的 AAV 病毒，以实现特定神经回路的光遗传控制和监测。给一串光刺激（1 s、20 Hz、5 ms 脉宽）后， κ Light1.3a 荧光显著增加。药物特异性的验证结果表明， κ OR 拮抗剂能够显著降低光刺激引起的传感器激活，而 κ OR 激动剂预处理则减少了光刺激引起的传感器激活，这表明光刺激引起的传感器激活是由于内源性强啡肽的释放。（5）研究者接下来使用 κ Light 和 δ Light 探针，在恐惧和奖赏条件下，动态监测到不同脑区内源性阿片肽释放及差异。结论：该研究基于基因编码的阿片肽荧光探针，可以实时监测体内阿片肽的动态变化。该研究不仅帮助解析阿片系统的作用，还将为药物研发提供新策略。

(Dong C, Gowrishankar R, Jin Y, *et al.* Unlocking opioid neuropeptide dynamics with genetically encoded biosensors. *Nat Neurosci*, 2024, 27(9):1844-1857. 北京大学神经科学研究所，刘风雨 译)