

地佐辛对乳腺癌患者术后疼痛及炎症因子的影响

代坤吾*(重庆市肿瘤研究所麻醉科,重庆 400030)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0688-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.38

摘要 目的:评价地佐辛对乳腺癌患者术后疼痛、炎症因子水平的影响及安全性。方法:选取行乳腺癌根治术患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。两组患者均行气管插管全凭静脉全身麻醉,采用舒芬太尼0.3 μg/kg,ivgtt,麻醉诱导。对照组患者术前20 min输注舒芬太尼10 μg;观察组患者术前20 min静脉输注地佐辛2.5 mg。记录两组患者术后1、8、12、24、48 h视觉模拟评分(VAS)及术前、术后1、2、3、5 d的C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、肿瘤细胞坏死因子(TNF)-α水平,并观察两组患者不良反应发生情况。结果:观察组患者术后8、12、24、48 h的VAS评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后1 d两组患者血清CRP、IL-6、TNF-α水平显著升高,且对照组明显高于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组患者血清CRP、IL-6、TNF-α水平分别于术后3、5 d与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者恶心、呕吐、皮肤瘙痒的发生率显著低于对照组,麻醉苏醒延迟发生率则高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:地佐辛较舒芬太尼更能有效减轻乳腺癌患者术后疼痛,降低患者术后炎症反应,且胃肠道反应较低,耐受性好,但患者容易发生麻醉苏醒延迟,应对患者加强监护。

关键词 地佐辛;乳腺癌;术后疼痛;炎症因子

Effects of Dezocine on Postoperative Pain and Inflammatory Factor in Breast Cancer Patients

DAI Kunwu(Dept. of Anesthesiology, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of dezocine on postoperative pain and the levels of inflammatory factor in breast cancer patients. METHODS: 100 breast cancer surgery patients were selected and randomly divided into control group and observation group with 50 cases in each group. All patients received tracheal total intravenous anesthesia intubation, sufentanil 0.3 μg/kg, ivgtt, for anesthesia induction. Control group were infused with sufentanil 10 μg 20 min before the end of surgery. Observation group was given dezocine 2.5 mg intravenously 20 min before the end of surgery. The visual analogue scale (VAS) were recorded in 2 groups 1, 8, 12, 24, 48 h after operation; the levels of CRP, IL-6 and TNF-α were recorded before surgery and 1, 2, 3, 5 d after surgery. The occurrence of ADR was observed in 2 groups. RESULTS: The VAS scores of observation group were significantly lower than that of control group 8, 12, 24, 48 h after surgery, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of CRP, IL-6 and TNF-α in 2 groups increased significantly 1 d after surgery, and the control group was significantly higher than the observation group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the levels of CRP, IL-6 and TNF-α in 2 groups between 3 and 5 d after surgery and before operation ($P>0.05$). The incidence of nausea, vomiting, urinary retention, pruritus in observation group was significantly lower than control group, whereas the incidence of anesthesia delay was higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Dezocine is better than fentanyl to effectively relieve postoperative pain in patients with breast cancer and reduce postoperative inflammation, and result in mild gastrointestinal reactions and good tolerance; but the patients are prone to anesthesia delay, intensive care should be strengthened.

KEYWORDS Dezocine; Breast cancer; Postoperative pain; Inflammatory factors

- 药、复发和转移[J].国际肿瘤学杂志,2012,39(10):745.
- [6] 黄子奇,卢列盛,丁卫星.多药耐药相关因子与肿瘤侵袭转移的相关性研究[J].国际肿瘤学杂志,2012,39(5):359.
- [7] 肖远,伍奕,任华益,等.卵巢癌肿瘤干细胞标记物研究的新进展[J].肿瘤药学,2013,3(3):172.
- [8] 张凤春,南飞飞,徐海燕,等.原代乳腺癌干细胞富集及其与临床病理特征的相关性分析[J].肿瘤,2012,32(9):724.
- [9] Ahmed MA, Aleskandarany MA, Rakha EA, et al. A CD44⁻/CD24⁺ phenotype is a poor prognostic marker in early invasive breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012,133(3):979.
- [10] Bonito M, Cantile M, Malzone G, et al. The prognostic role of cancer stem cells in breast tumors[J]. *J Clin Med Res*, 2013,5(5):325.

* 住院医师,硕士。研究方向:麻醉学。电话:023-65311341。
E-mail:97252850@qq.com

(收稿日期:2015-08-14 修回日期:2015-11-29)
(编辑:黄欢)

超前镇痛是指在伤害性刺激开始前对患者应用镇痛药物,以减轻手术疼痛对患者中枢神经的刺激,进而降低患者术后疼痛感^[1]。手术创伤及术后疼痛可通过免疫、神经、内分泌系统引起机体炎症反应。C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-8是常见的炎性因子,在机体发生炎症反应时显著升高^[2-3]。地佐辛作为新型的阿片类受体激动-拮抗药,具有较强的抑制疼痛感及降低药物依赖性的作用^[4]。因此,本研究评价了其对于乳腺癌手术患者术后镇痛、抑制炎症反应的作用及其安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年1月—2015年1月在我院行乳腺癌根治术的患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。其中,对照组患者年龄30~65岁,平均年龄(45.6±3.2)岁;肿瘤病理分期(TNM):I期22例,II期28例。观察组患者年龄32~65岁,平均年龄(44.9±3.5)岁;TNM:I期24例,II期26例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均为女性患者;(2)卡氏评分>70分,预计生存期>6个月者;(3)术前经病理组织学检查或细胞学检查确诊者;(4)TNM为I~II期者。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤者;(2)入组前接受过放疗化疗或患有神经内分泌疾病者。

1.3 治疗方法

两组患者入室后连接Obmeda Datex/s监护仪,连续测定血压及血氧饱和度,建立非手术侧肢静脉通路,均采用舒芬太尼0.3 μg/kg,ivgtt,麻醉诱导;行丙泊酚靶控输注,设定给药浓度为4 μg/ml,待患者意识消失后静脉输注1 mg/kg罗库溴胺维持肌肉松弛,并行气管内插管;同时,调节丙泊酚浓度至3 μg/ml并予瑞芬太尼0.05~0.15 μg/(kg·min)维持麻醉。对照组患者术前20 min给予舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,批准文号:国药准字H20054256,规格:5 mg/支)10 μg,ivgtt;观察组患者术前20 min给予地佐辛(扬子江药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20080329,规格:5 mg/支)2.5 mg,ivgtt。

1.4 观察指标

两组患者术后1、8、12、24、48 h采用视觉模拟评分法(VAS)对疼痛评分,VAS评分为0~10分,0分为无痛,10分为剧痛。两组患者术前及术后1、3、5 d抽取静脉血3 ml,经离心处理后留取上清液,采用散射比浊法测定CRP,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定IL-6、肿瘤细胞坏死因子α(TNF-α)水平。CRP试剂盒由郑州安赛生物科技有限公司提供,IL-6试剂盒由无锡美卡希斯科技有限公司提供,TNF-α试剂盒由福建省厦门市兴锐达自动化设备有限公司提供,操作过程严格按照试剂盒说明书进行操作。观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计数资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以%表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后不同时刻VAS评分比较

两组患者术后1 h VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者术后8、12、24、48 h时VAS评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术后不同时刻VAS评分比较见表1。

表1 两组患者术后不同时刻VAS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of VAS scores between 2 groups at different times after surgery (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术后1 h	术后8 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
对照组	50	4.17±0.42	3.92±0.64	3.37±0.52	2.81±0.40	2.27±0.60
观察组	50	4.02±0.52	2.44±0.82	2.12±0.44	1.42±0.52	1.21±0.52
<i>t</i>		1.587	10.061	12.976	14.982	9.440
<i>P</i>		0.116	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者手术前后炎症因子水平比较

术后1 d,两组患者血清CRP、IL-6、TNF-α水平显著升高,对照组明显高于观察组,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后3 d,对照组患者血清CRP、IL-6、TNF-α高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组患者血清CRP、IL-6、TNF-α与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后5 d,两组患者血清CRP、IL-6、TNF-α与术前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者手术前后炎症因子水平比较见表2。

表2 两组患者手术前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of inflammatory factors between 2 groups before and after surgery ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	<i>n</i>	术前	术后1 d	术后3 d	术后5 d
CRP,mg/L	对照组	50	2.45±0.78	11.25±3.42*	7.11±3.26*	2.98±0.92
	观察组	50	2.52±0.80	7.69±3.15*	2.85±0.79	2.80±0.82
	<i>t</i>		0.443	6.414	8.980	1.033
	<i>P</i>		0.659	0.000	0.000	0.304
IL-6,ng/L	对照组	50	22.65±4.96	37.25±3.78*	32.02±3.96*	24.25±5.12
	观察组	50	21.98±5.02	45.22±4.12*	24.02±4.08	22.63±3.88
	<i>t</i>		0.671	9.952	9.949	1.783
	<i>P</i>		0.503	0.000	0.000	0.077
TNF-α,ng/L	对照组	50	4.65±0.98	14.25±2.45*	10.98±1.56*	4.92±1.10
	观察组	50	4.88±0.92	10.98±2.12*	5.02±1.12	4.82±1.25
	<i>t</i>		1.209	7.137	21.945	0.425
	<i>P</i>		0.229	0.000	0.000	0.672

注:与术前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before surgery, * $P<0.05$

2.3 不良反应

观察组患者恶心、呕吐、皮肤瘙痒发生率显著低于对照组,而麻醉苏醒延迟发生率则高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较见表3。

3 讨论

乳腺癌根治术由于手术创面大,术中容易损伤部分皮神经,使得患者术后疼痛感较强。手术对乳腺癌患者术后疼痛刺激主要包括起始阶段切割皮肤引起的疼痛及受损组织释放化学物质引起的继发性疼痛,这两阶段刺激可引起中枢神经敏感性增强^[5]。

表3 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	恶心	呕吐	皮肤瘙痒	麻醉苏醒延迟
观察组	50	4(8.00)	2(4.00)	2(4.00)	10(20.00)
对照组	50	15(30.00)	14(28.00)	12(24.00)	2(4.00)
χ^2		7.862	10.714	8.305	0.060
P		0.005	0.001	0.004	0.014

目前,术后多种镇痛模式受到人们的重视,不同镇痛药物或镇痛方案产生的镇痛效果存在较大的差异;同时,由于使用药物剂量不同而产生的不良反应也会有所不同。地佐辛属于阿片受体激动-拮抗药,对 μ 受体具有不同程度的拮抗作用,而对 κ 受体容易产生激动作用,因此具有较强的镇痛效果,且不会产生较大的药物依赖性^[6]。此外,地佐辛属于交感神经 κ 受体,可阻断神经末梢缓激肽释放,降低痛觉感受器敏感性,进而阻断损伤部位神经末梢痛觉传导,抑制突触前递质释放,使得脊髓后神经元突触膜超极化,进而降低中枢神经兴奋性及敏感性^[7]。李小刚等^[9]研究也指出,术前预先应用地佐辛能有效阻止伤害性刺激对机体产生的应激反应,抑制中枢神经敏感效应,减轻患者术后疼痛,从而起到超前镇痛的作用。本研究发现,在术毕前追加等效剂量的地佐辛或舒芬太尼,术后8、12、24、48 h的镇痛效果地佐辛明显优于舒芬太尼。其原因可能为舒芬太尼作用时间为20~30 min,而地佐辛作用时间可长达6 h,舒芬太尼作用时间过短,因此在术中未能维持有效的浓度,降低了其镇痛效果。

CRP是机体炎性因子,当机体发生大面积损伤或炎症反应时,其水平可在短时间内大幅上升,因此可作为机体炎症损伤的标志物^[9]。CRP是由肝脏合成的急性蛋白,主要由炎性因子IL-6及TNF- α 生成,而这些细胞因子与肿瘤生物学行为有密切的关系^[10]。此外,有研究指出,CRP、IL-6等炎性因子水平变化与组织损伤部位及面积有密切的关系,其水平与机体应激反应呈正相关^[11]。本研究结果显示,两组患者术后1 d,血清CRP、IL-6、TNF- α 水平显著高于术前,且对照组高于观察组;观察组患者在术后3 d恢复至术前水平,而对照组患者则在术后5 d恢复至术前水平。说明乳腺癌患者对手术创伤等应激反应表现较为强烈,而地佐辛对疼痛的抑制作用较舒芬太尼强,因此其在降低炎性因子水平方面优于舒芬太尼^[12]。CRP、IL-6、TNF- α 等炎性因子水平降低不仅能有效减少患者术中心血管疾病的发生,同时有利于减轻患者术后免疫抑制,有利于患者早期康复。此外,观察组患者恶心、呕吐、皮肤瘙痒发生率低于对照组,提示患者对地佐辛具有较高的耐受性,但观察组患者麻醉苏醒延迟发生率高于对照组,这可能与地佐辛作用时间较长有关,因此对于神经功能异常、心脑血管疾病、水电解质紊乱、脑功能异常的患者应慎重使用地佐辛;同时,地佐辛使用期间应加强监测,充分给氧,以保证循环系统功能稳定。

综上所述,术毕前20 min应用地佐辛或舒芬太尼均能有效减轻乳腺癌患者术后疼痛,降低患者术后炎症反应,且地佐

辛镇痛效果更为理想,胃肠道反应较低,耐受性好,但患者容易发生麻醉苏醒延迟,应对患者加强监护。本研究未分析患者随访结果,仍有待进一步完善。

参考文献

- [1] 付葵.乳腺癌根治术中联合应用帕瑞昔布钠与地佐辛超前镇痛的临床效果[J].中国普通外科杂志,2014,23(11):1543.
- [2] 朱磊,李岩,杜奕鹏,等.地佐辛联合地塞米松用于老年乳腺癌根治术患者超前镇痛的临床效果[J].中国老年学杂志,2013,33(24):6153.
- [3] 冯昌,冯曼,焦然,等.地佐辛复合芬太尼术后自控静脉镇痛的效果评价及其对免疫功能的影响[J].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(23):7775.
- [4] 刘礼胜,钱伟民,李荣,等.地佐辛复合低浓度罗哌卡因硬膜外自控分娩镇痛在无痛分娩中的应用[J].中国药房,2014,25(36):3426.
- [5] Lu Y, Ye Z, Wong GT, et al. Prevention of injection pain due to propofol by dezocine: a comparison with lidocaine [J]. *Indian J Pharmacol*, 2013,45(6): 619.
- [6] Wang C, Li L, Shen B, et al. A multicenter randomized double-blind prospective study of the postoperative patient controlled intravenous analgesia effects of dezocine in elderly patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(3): 530.
- [7] Wan Q, Xu L, Bo Y, et al. Effects of Dexmedetomidine combined with Dezocine on cognition function and hippocampal microglia activation of rats[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014,7(9): 2787.
- [8] 李小刚,周荣胜,王瑞,等.帕瑞昔布钠与地佐辛超前镇痛对乳腺癌根治术患者心血管反应及术后镇痛的影响[J].现代肿瘤医学,2013,21(6):1347.
- [9] 凌晨,胡旭东,张利国,等.乳腺癌根治术患者术后不同镇痛方式对细胞免疫功能及炎症介质的影响[J].广东医学,2015,36(4):551.
- [10] 郑孝振,洪道先,韩箫笛,等.地佐辛用于老年患者术后自控静脉镇痛的临床研究[J].临床麻醉学杂志,2012,28(5):460.
- [11] 王纯辉,沈启英,李珺,等.地佐辛联合舒芬太尼用于术后静脉镇痛的效果观察[J].安徽医科大学学报,2012,47(8):1003.
- [12] Zheng M, Guo Y, Shan S, et al. Dezocine for anesthesia and stress reduction in induced abortion[J]. *Patient Preference Adherence*, 2015,9(4):369.

(收稿日期:2015-05-13 修回日期:2015-11-09)

(编辑:黄欢)