

右美托咪定复合瑞芬太尼用于肺癌切除术后的镇痛效果及对机体免疫功能的影响

张国庆^{1*}, 华 丽¹, 张国梁²(1.莱芜市人民医院药剂科, 山东 莱芜 271100; 2.莱芜市人民医院麻醉科, 山东 莱芜 271100)

中图分类号 R971.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)30-4215-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.30.13

摘要 目的:探讨右美托咪定复合瑞芬太尼用于肺癌切除术后的镇痛效果及对机体免疫功能的影响。方法:60例行肺癌切除术治疗的患者随机分为对照组(30例)和观察组(30例)。所有患者均于气管内插管全身麻醉下行肺癌切除术。术后,对照组患者给予盐酸瑞芬太尼 $10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ +盐酸昂丹司琼注射液 16mg ,加入 0.9% 氯化钠注射液中共配制成 100ml 。观察组患者给予盐酸右美托咪定注射液 $0.75\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ +盐酸瑞芬太尼 $10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ +盐酸昂丹司琼注射液 16mg ,加入 0.9% 氯化钠注射液中共配制成 100ml 。两组背景剂量均为 2ml/h ,自控量为 2ml ,锁定时间为 15min 。观察两组患者术后 $6, 12, 24, 48\text{h}$ 的视觉疼痛模拟(VAS)评分、 γ 干扰素($\text{IFN-}\gamma$)、白细胞介素(IL)-10水平、T细胞亚群(CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$)水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者术后 $6, 12, 24, 48\text{h}$ 的VAS评分均显著低于对照组同期,且两组患者术后 $24, 48\text{h}$ 的VAS评分均显著低于同组术后 6h ,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者术后 $6, 12, 24, 48\text{h}$ 的 $\text{IFN-}\gamma$ 水平均显著低于对照组同期,且两组患者术后 $12, 24, 48\text{h}$ 均显著低于同组术后 6h ,观察组患者术后 $12, 24, 48\text{h}$ 的IL-10水平均显著高于同组术后 6h 及对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者术后 $6, 24, 48\text{h}$ 的 CD3^+ ,术后 $6, 12, 48\text{h}$ 的 CD4^+ ,术后 $12, 24, 48\text{h}$ 的 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平均显著高于对照组同期,术后 $12, 24\text{h}$ 的 CD8^+ 水平均显著低于对照组同期;两组患者术后 $12, 24, 48\text{h}$ 的 CD3^+ 、 CD4^+ 及对照组患者的 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$,观察组患者术后 $12, 24\text{h}$ 和对照组患者术后 24h 的 CD8^+ 水平均显著低于同组术后 6h ,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差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:右美托咪定复合瑞芬太尼用于肺癌切除术后的镇痛效果优于单用瑞芬太尼,可改善患者免疫功能,且安全性较好。

关键词 右美托咪定;瑞芬太尼;自控镇痛;肺癌;免疫功能;镇痛效果

Postoperative Analgesic Effect of Dexmedetomidine Combined with Remifentanyl on Lung Cancer Resection and Its Effect on Immune Function

ZHANG Guoqing¹, HUA Li¹, ZHANG Guoliang²(1.Dept. of Pharmacy, Laiwu People's Hospital, Shandong Laiwu 271100, China; 2.Dept. of Anesthesiology, Laiwu People's Hospital, Shandong Laiwu 271100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the postoperative analgesic effect of Dexmedetomidine combined with Remifentanyl on patients in lung cancer resection and its effect on immune function. **METHODS:** 60 lung cancer patients in lung cancer resection were randomly divided into control group (30 cases) and observation group (30 cases). All patients with endotracheal intubation received lung cancer resection under general anesthesia. After surgery, control group received Remifentanyl hydrochloride $10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ +Ondansetron hydrochloride injection 16mg , adding into 0.9% Sodium chloride injection co-formulated into 100ml ; observation group received Dexmedetomidine hydrochloride injection $0.75\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ +Remifentanyl hydrochloride $10\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ +Ondansetron hydrochloride injection 16mg , adding into 0.9% Sodium chloride injection co-formulated into 100ml . Background doses in 2 groups were 2ml/h , self-controlled amount was 2ml , lockout time was 15min . Visual analog pain score (VAS), $\text{IFN-}\gamma$, IL-10 level, T cell subsets (CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ , $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$) after $6, 12, 24, 48\text{h}$ and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** VAS scores after $6, 12, 24, 48\text{h}$ in observation group were significantly lower than control group, and VAS scores after $24, 48\text{h}$ in 2 groups were significantly lower than that after 6h , with statistical significance ($P<0.05$). $\text{IFN-}\gamma$ levels after $6, 12, 24, 48\text{h}$ in observation group were significantly lower than control group, and $\text{IFN-}\gamma$ levels after $12, 24, 48\text{h}$ in 2 groups were significantly lower than that after 6h , IL-10 level after $12, 24, 48\text{h}$ in observation group were significantly higher than that 6h and control group, with statistical significance ($P<0.05$). CD3^+ after $6, 24, 48\text{h}$, CD4^+ after $6, 12, 48\text{h}$, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ after $12, 24, 48\text{h}$ in observation group were significantly higher than control group, CD8^+ after $12, 24\text{h}$ were significantly lower than control group, CD3^+ , CD4^+ after $12, 24, 48\text{h}$ in 2 groups, $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ in control group, and CD8^+ after $12, 24\text{h}$ in observation group and after 24h in control group were significantly lower than that after 6h , with statistical significance ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The postoperative analgesic effect of Dexmedetomidine combined with Remifentanyl on patients in lung cancer resection is superior to Remifentanyl alone, it can improve the immune function, with good safety.

KEYWORDS Dexmedetomidine; Remifentanyl; Controlled analgesia; Lung cancer; Immune function; Analgesic effect

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:453276868@qq.com

开胸手术对机体损伤严重,术后剧烈疼痛可引起明显的

应激反应,因此较好的镇痛效果对患者极为重要。有研究表明,肿瘤的发生发展与机体免疫功能变化密切相关,免疫系统可识别、监视及清除肿瘤细胞,而手术创伤、麻醉、疼痛等因素可降低患者免疫功能^[1]。瑞芬太尼为临床常用的阿片类镇痛药,具有较好的镇痛效果。右美托咪定为新型高选择性肾上腺素 α_2 受体激动药,具有较高的特异性及选择性,镇静、镇痛及抗焦虑作用较强,可有效抑制患者应激反应^[2]。右美托咪定复合瑞芬太尼用于术后镇痛的效果已得到临床共识,但对患者免疫功能影响的报道较少。为此,在本研究中笔者探讨了右美托咪定复合瑞芬太尼用于肺癌切除术后镇痛效果及对机体免疫功能的影响,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年1月—2015年10月我院收治的60例肺癌患者,均符合肺癌诊断标准^[3]及肺癌切除术指征^[4]。将所有患者按随机数字表法分为观察组(30例)和对照组(30例)。观察组男性18例,女性12例;年龄42~71岁,平均(63.5±8.9)岁;体质指数(21.3±2.3)kg/m²;手术时间(165.9±45.6)min;合并疾病类型:冠心病14例,糖尿病9例,高血脂7例。对照组男性19例,女性11例;年龄39~74岁,平均(64.9±8.3)岁;体质指数(21.9±2.1)kg/m²;手术时间(171.5±42.6)min;合并疾病类型:冠心病12例,糖尿病8例,高血脂10例。两组患者性别、年龄、体质指数等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄18~<80岁;(2)均符合肺癌诊断标准及肺癌切除术指征;(3)按美国麻醉师协会(ASA)分级为Ⅱ~Ⅲ级;(4)均可耐受麻醉与手术。排除标准:(1)合并先天性心脏病及严重肝、肾功能不全者;(2)合并其他部位肿瘤或肿瘤转移者;(3)合并精神类疾病者,不能配合治疗者;(4)对本研究所用药物过敏者。

1.3 用药方法

所有患者均于气管内插管全身麻醉下行肺癌切除术。术后,对照组患者给予盐酸瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,规格:2 ml:0.1 mg,批准文号:国药准字H20030198)10 μg/(kg·d)+盐酸昂丹司琼注射液(四川美大康佳乐药业有限公司,规格:4 ml:8 mg,批准文号:国药准字H20083759)16 mg,加入0.9%氯化钠注射液中共配制成100 ml。观察组患者给予盐酸右美托咪定注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:2 ml:200 μg,批准文号:国药准字H20090248)0.75 μg/(kg·d)+盐酸瑞芬太尼10 μg/(kg·d)+盐酸昂丹司琼注射液16 mg,加入0.9%氯化钠注射液中共配制成100 ml。两组背景剂量均为2 ml/h,自控量为2 ml,锁定时间为15 min。

1.4 观察指标

观察两组患者术后6、12、24、48 h的视觉疼痛模拟(VAS)评分、 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)-10、T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平及不良反应发生情况。VAS评分:0为无痛,10为剧烈疼痛^[5]。采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定IFN- γ 、IL-10水平(试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司)。采用CytoFLEX流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司)测定CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件对数据进行分析。计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 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间点的VAS评分比较

观察组患者术后6、12、24、48 h的VAS评分均显著低于对照组同期,且两组患者术后24、48 h的VAS评分均显著低于同组术后6 h,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者术后不同时间点的VAS评分比较($\bar{x} \pm s$,分)
Tab 1 Comparison of VAS score at different time points after operation between 2 groups($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	术后6 h	术后12 h	术后24 h	术后48 h
观察组	30	2.1±0.6*	1.8±0.5*	1.6±0.3**	1.3±0.3**
对照组	30	3.7±0.7	3.2±0.6	2.6±0.4#	2.4±0.4#

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与术后6 h比较,* $P<0.05$
Note: vs. control group,* $P<0.05$; vs. 6 h after operation,* $P<0.05$

2.2 两组患者术后不同时间点的IFN- γ 、IL-10水平比较

观察组患者术后6、12、24、48 h的IFN- γ 水平均显著低于对照组同期,且两组患者术后12、24、48 h均显著低于同组术后6 h,观察组患者术后12、24、48 h的IL-10水平均显著高于对照组同期,差异均有统计学意义($P<0.05$),对照组患者术后不同时间点的IL-10水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者术后不同时间点的IFN- γ 、IL-10水平比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 2 Comparison of IFN- γ 、IL-10 levels at different time points after operation between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IFN- γ , pg/ml	IL-10, pg/ml
观察组	30	术后6 h	386.5±31.5*	212.3±22.1
		术后12 h	256.3±36.5**	278.9±31.2**
		术后24 h	201.3±39.5**	298.9±28.9**
		术后48 h	206.5±33.6**	312.4±32.5**
对照组	30	术后6 h	439.6±29.6	221.9±23.6
		术后12 h	342.6±28.4#	201.5±26.8
		术后24 h	312.6±45.2#	224.5±36.5
		术后48 h	336.5±41.2#	236.5±31.7

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与术后6 h比较,* $P<0.05$
Note: vs. control group,* $P<0.05$; vs. 6 h after operation,* $P<0.05$

2.3 两组患者术后不同时间点的T细胞亚群水平比较

观察组患者术后6、24、48 h的CD3⁺,术后6、12、48 h的CD4⁺,术后12、24、48 h的CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于对照组同期,术后12、24 h的CD8⁺水平均显著低于对照组同期;两组患者术后12、24、48 h的CD3⁺、CD4⁺及对照组患者的CD4⁺/CD8⁺,观察组患者术后12、24 h和对照组患者术后24 h的CD8⁺水平均显著低于同组术后6 h,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

2.4 不良反应

观察组患者出现嗜睡1例,恶心、呕吐5例,呼吸抑制1例,不良反应发生率为23.3%;对照组患者出现嗜睡1例,恶心、呕吐3例,呼吸抑制2例,不良反应发生率为20.0%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

相关研究显示,恶性肿瘤发生率呈升高趋势,已严重威胁患者生命健康^[6-7]。肺癌具有发病率、病死率均较高的特点,手术已成为治疗肺癌的有效方式^[8]。因此,肺癌患者术后实施有效镇痛不仅可缓解患者术后舒适度,还可降低对术后免疫功能造成的损伤。

表3 两组患者术后不同时间点的T细胞亚群水平比较
($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab 3 Comparison of T cell subset Levels at different time points after operation between 2 groups($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	30	术后6 h	63.2±5.6 [*]	39.1±4.5 [*]	27.3±6.3	1.3±0.5
		术后12 h	49.7±8.1 [†]	25.6±5.3 ^{**}	21.4±7.8 ^{**}	1.3±0.3 [*]
		术后24 h	48.6±5.6 ^{**}	18.5±4.6 [*]	16.6±6.4 ^{**}	1.4±0.5 [*]
		术后48 h	57.8±6.6 ^{**}	31.2±4.7 ^{**}	26.7±6.3	1.3±0.5 [*]
对照组	30	术后6 h	58.6±6.4	33.9±4.9	27.8±5.6	1.2±0.4
		术后12 h	53.2±7.6 [†]	21.2±5.3 [*]	26.8±6.1	0.8±0.4 [†]
		术后24 h	42.5±6.2 [†]	16.5±4.3 [†]	23.5±4.5 [†]	0.9±0.4 [†]
		术后48 h	53.6±5.1 [†]	22.5±6.3 [†]	29.6±5.6	0.7±0.2 [†]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与术后6 h比较,[†] $P<0.05$
Note: vs. control group,* $P<0.05$; vs. 6 h after operation,[†] $P<0.05$

目前,用于术后镇痛的药物较多,如瑞芬太尼、舒芬太尼等,该类药物均具有较好的镇痛效果,已成为术后镇痛的主要药物。右美托咪定镇静、镇痛及抗焦虑作用较强,可有效抑制术中患者的应激反应,增强围术期心血管的稳定性。

T细胞亚群为反映细胞免疫功能的重要指标,为机体重要的免疫效应细胞,T细胞亚群之间的平衡是维持机体免疫功能的重要因素^[9-10]。CD3⁺可反映机体免疫细胞的总体水平;CD4⁺为辅助T细胞,具有辅助其他免疫细胞参与机体免疫应答的功能;CD8⁺为免疫抑制细胞,具有发挥抑制其他免疫细胞的作用。相关研究表明,右美托咪定具有明显抗交感神经兴奋作用,可激活神经节突出前膜上的 α_2 肾上腺素能受体,经负反馈机制,抑制节前神经细胞肾上腺素的释放,可有效避免节后交感神经的兴奋^[11-13];此外,右美托咪定还可通过激活神经节突出后膜上的 β_2 肾上腺素能受体,导致节后交感神经细胞膜的超极化,抑制节后交感神经释放去甲肾上腺素,降低交感神经活性^[14-15]。国外研究表明,CD4⁺/CD8⁺水平降低提示患者处于免疫抑制状态,肺癌患者术后该值可作为评估免疫功能状态的指标^[16-17]。右美托咪定作为高选择性 α_2 受体激动药,可激活巨噬细胞,介导细胞免疫反应,提高机体免疫功能^[18-19]。

本研究结果显示,观察组患者术后6、12、24、48 h的VAS评分均显著低于对照组同期,且两组患者术后24、48 h的VAS评分显著低于同组术后6 h,差异均有统计学意义。观察组患者术后6、12、24、48 h的IFN- γ 水平均显著低于对照组同期,且两组患者术后12、24、48 h均显著低于同组术后6 h,观察组患者术后12、24、48 h的IL-10水平均显著高于同组术后6 h及对照组同期,差异均有统计学意义。观察组患者术后6、24、48 h的CD3⁺,术后6、12、48 h的CD4⁺,术后12、24、48 h的CD4⁺/CD8⁺水平均显著高于对照组同期,术后12、24 h的CD8⁺水平均显著低于对照组同期;两组患者术后12、24、48 h的CD3⁺、CD4⁺及对照组患者的CD4⁺/CD8⁺,观察组患者术后12、24 h和对照组患者术后24 h的CD8⁺水平均显著低于同组术后6 h,差异均有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

综上所述,右美托咪定复合瑞芬太尼用于肺癌切除术后的镇痛效果优于单用瑞芬太尼,可改善患者免疫功能,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,且均为单中心,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] Tang W, Wang J, Fu GQ, et al. Effect of dexmedetomidine and midazolam on respiration and circulation functions in patients undergoing open heart surgery under acupuncture-assisted general anesthesia[J]. Zhen Ci Yan Jiu,

2014,39(3):216.
[2] 张瑛,钟文晖,王爱忠,等.右美托咪定对缺血-再灌注大鼠肠黏膜屏障功能的影响[J].上海交通大学学报,2014,34(4):487.
[3] 华潇潇,陈洁琳,张莉莉,等.右美托咪定抑制化学性低氧引起的PC12细胞炎症反应[J].中国药理学通报,2014,30(1):85.
[4] 付琦,庞志路,韩雪萍.右美托咪定对食管癌根治术单肺通气患者肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6的影响[J].中华实验外科杂志,2012,29(11):2304.
[5] 蔡昀方.右美托咪定用于临床镇静的研究进展[J].中国药业,2013,22(10):127.
[6] 罗颖,孙建良,吴艳辉,等.右美托咪定对单肺通气患者血清TNF- α 、IL-6和IL-10变化的影响[J].浙江医学,2014,9(4):300.
[7] 赵彬,程江霞,胡锦涛,等.右美托咪定联合浅低温对脑缺血损伤大鼠神经保护作用中炎症因子的影响[J].武汉大学学报,2013,34(5):654.
[8] 励玲芬.右美托咪定用于甲状腺手术颈丛神经阻滞麻醉40例[J].中国药业,2012,21(9):90.
[9] 李红,陈永浩,龚红君.右美托咪定对肾癌根治术患者围术期炎症细胞因子和肾功能的影响[J].吉林大学学报,2013,39(3):588.
[10] 张伟,张加强,孟凡民.右美托咪定对单肺通气过程中炎症反应及氧化应激反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2013,29(3):229.
[11] Gaszynski T, Gaszynska E, Szweczyk T. Dexmedetomidine for awake intubation and an opioid-free general anesthesia in a superobese patient with suspected difficult intubation[J]. Drug Des Devel Ther, 2014,7(8):909.
[12] 姜慧芳,周惠丹,连燕虹,等.右美托咪定对乳腺癌根治术患者Th1/Th2细胞因子的影响[J].肿瘤学杂志,2015,21(6):496.
[13] 丁明霞,张兴梅.右美托咪定联合氟比洛芬酯用于肺癌根治术患者超前镇痛的效果观察[J].中华肺部疾病杂志:电子版,2015,8(5):68.
[14] 皮治兵,林海,徐旭仲.不同剂量右美托咪定对老年腹腔镜手术患者镇痛与应激及免疫功能的影响分析[J].中国临床药理学杂志,2015,19(17):1709.
[15] 李晋,莫毅,梁振杰,等.右美托咪定程序化镇静对机械通气急性肾损伤患者免疫和肾脏功能的影响[J].中国现代医药杂志,2015,11(2):13.
[16] 陆海波,陈默,司波,等.多模式镇痛对肺癌根治术患者术后疼痛和免疫功能的影响[J].中国临床研究,2015,28(11):1493.
[17] 曹晓霞.右美托咪定对老年胃癌根治术患者围术期机体免疫功能的影响[J].医学综述,2015,21(22):4189.
[18] 郑红丽.右美托咪定对急性肺损伤患者免疫炎症反应影响及临床作用[J].现代中西医结合杂志,2015,21(18):1954.
[19] 胡晓峰,何丹枫,卢树昌.右美托咪定对乳腺癌根治术患者围术期应激反应激素及术后细胞免疫的影响[J].实用癌症杂志,2015,30(5):669.

(收稿日期:2016-03-02 修回日期:2016-08-05)
(编辑:陈宏)