

多模式超前镇痛对腹式全子宫切除术患者应激反应和炎症因子的影响[△]

陈建庆*, 温来友, 缪建中, 胡永明, 吴震, 薛瑞萍(东南大学医学院附属江阴医院麻醉科, 江苏 江阴 214400)

中图分类号 R971^{*}.2;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)26-2439-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.26.15

摘要 目的:探讨多模式超前镇痛对腹式全子宫切除术患者应激反应和炎症因子的影响。方法:选择125例腹式全子宫切除术患者,均在腰硬联合麻醉下手术,随机均分为对照组(C组)、超前镇痛I组(P₁组)、超前镇痛II组(P₂组)、超前镇痛III组(P₃组)、术后镇痛组(PO组)。C组术前后不给予药物;P₁组术前静脉注射氟比洛芬酯和硬膜外腔注射芬太尼+氯胺酮;P₂组术前静脉注射氟比洛芬酯,术毕硬膜外腔注射芬太尼+氯胺酮;P₃组术前硬膜外腔注射芬太尼+氯胺酮,术毕静脉注射氟比洛芬酯;PO组术毕静脉注射氟比洛芬酯,硬膜外腔注射芬太尼+氯胺酮。观察各组术前与术后第1天、第2天的皮质醇(Cor)、血糖(Glu)和白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)浓度。结果:各组术前Cor、Glu和IL-6、TNF- α 浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。术后第1、2天, P₁、P₂、P₃、PO组的Cor、Glu和IL-6、TNF- α 浓度明显低于C组($P<0.05$),而P₂、P₃组的Cor、Glu和IL-6、TNF- α 浓度显著低于P₁、PO组($P<0.05$)。结论:多模式超前镇痛能有效抑制腹式全子宫切除术患者的应激反应,抗炎效果显著。

关键词 超前镇痛;多模式;腹式全子宫切除术;应激反应;炎症因子

Effects of Multimodal Preemptive Analgesia on Stress Response and Inflammatory Factors of Patients with Abdominal Hysterectomy

CHEN Jian-qing, WEN Lai-you, MIAO Jian-zhong, HU Yong-ming, WU Zhen, XUE Rui-ping(Dept. of Anesthesiology, The Affiliated Jiangyin Hospital of Southeast University Medical College, Jiangsu Jiangyin 214400, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of multimodal preemptive analgesia on stress response and inflammatory factors of patients with abdominal hysterectomy. **METHODS:** 125 cases of abdominal hysterectomy received spinal combined with epidural anesthesia and then were randomly divided into control group (group C), preemptive analgesia group I (group P₁), preemptive analgesia group II (group P₂), preemptive analgesia group III (group P₃), postoperative analgesia group (group PO). Group C did not receive analgesic drugs before surgery; group P₁ was given intravenous injection of flurbiprofen and epidural injection of fentanyl +ketamine before operation; group P₂ received intravenous injection of flurbiprofen before operation, and then was given epidural injection of fentanyl+ketamine after operation; group P₃ was given epidural injection of fentanyl+ketamine before operation, and then received intravenous injection of flurbiprofen after operation; group PO received intravenous injection of flurbiprofen and epidural injection of fentanyl +ketamine after operation. The concentrations of cortisol (Cor), glucose (Glu), IL-6 and TNF- α were observed in each group before operation, on the 1st day and 2nd day after operation. **RESULTS:** There was no statistical significance in the concentrations of Cor, Glu, IL-6 and TNF- α before operation ($P>0.05$). The concentrations of Cor, Glu, IL-6 and TNF- α in group P₁, P₂, P₃ and PO were significantly lower than in group C on the 1st day and 2nd day after operation ($P<0.05$); the concentrations of Cor, Glu, IL-6 and TNF- α in group P₂ and P₃ were significantly lower than in group P₁ and PO ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Multimodal preemptive can analgesia effectively inhibit stress response and inflammatory in patients with abdominal hysterectomy.

KEYWORDS Preemptive analgesia; Multimodal; Abdominal hysterectomy; Stress response; Inflammatory factor

手术创伤导致患者产生应激反应和炎症反应,引起血压、心率、血糖等升高,诱发白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子释放,不利患者病情康复。超前镇痛理论认为^[1],在伤害性刺激产生之前至伤害性刺激消失之间给予镇痛干预,可抑制中枢和外周的疼痛敏化,有效抑制应激反应和炎症反应。目前,有关不同作用机制的镇痛药物结合不同镇痛途径的超前镇痛(即多模式超前镇痛)研究比较少见,其对应激反应和炎症反应的影响如何,尚未见报道。笔者在腹式全子宫切除术患者中应用多模式超前镇痛,拟观察对应激反应和炎症因子的影响,为临床镇痛提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2012年10月—2013年12月我院125例,腹式全子宫切除术患者,美国麻醉医师协会(ASA) I~II级均在腰硬联合麻醉下手术,年龄30~55岁,平均年龄(46.54 \pm 8.72)岁;体质量50~75 kg,平均体质量(62.52 \pm 12.49)kg,手术时间55~80 min,平均手术时间(67.39 \pm 12.74)min。所有患者均为子宫良性病变,其中子宫肌瘤92例,子宫腺肌瘤24例,子宫内膜异位症9例。患者既往无高血压、糖尿病和冠心病等病史,肝肾功能正常,无非甾体类药物过敏史,精神、心理正常,无认知功能障碍。采用随机数字表法,将患者随机均分为对照组(C组)、超前镇痛I组(P₁组)、超前镇痛II组(P₂组)、超前镇痛III组(P₃组)、术后镇痛组(PO组)。各组患者的年龄、体质量、手

[△]基金项目:无锡市科技局项目(No.锡科农[2010]150号)

* 副主任医师。研究方向:围术期多模式镇痛。电话:0510-86875015。E-mail:cjqing8@sina.com

术时间和既往史等比较差异无统计学意义($P>0.05$),资料具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会讨论、同意,并与患者签署知情同意书。

1.2 方法

术前30 min肌注苯巴比妥0.1 g、阿托品0.5 mg;入室后监测生命体征,开放外周静脉,于左侧卧位下行L2~3腰硬联合麻醉,蛛网膜下腔给予0.5%布比卡因3 ml(0.75%布比卡因2 ml+1 ml脑脊液),调整麻醉阻滞平面 $\leq T8$;若麻醉平面低,硬膜外腔给予1.2%利多卡因。C组:术前、后各静脉注射0.9%氯化钠注射液5 ml,硬膜外腔注射0.9%氯化钠注射液10 ml;P₁组:术前静脉注射氟比洛芬酯50 mg,硬膜外腔注射芬太尼1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +氯胺酮0.25 mg/kg,术毕静脉注射0.9%氯化钠注射液5 ml,硬膜外腔注射0.9%氯化钠注射液10 ml;P₂组:术前静脉注射氟比洛芬酯50 mg,硬膜外腔注射0.9%氯化钠注射液10 ml,术毕静脉注射0.9%氯化钠注射液5 ml,硬膜外腔注射芬太尼1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +氯胺酮0.25 mg/kg;P₃组:术前静脉注射0.9%氯化钠注射液5 ml,硬膜外腔注射芬太尼1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +氯胺酮0.25 mg/kg,术毕静脉注射氟比洛芬酯50 mg,硬膜外腔注射0.9%氯化钠注射液10 ml;PO组:术前静脉注射0.9%氯化钠注射液5 ml,硬膜外腔注射0.9%氯化钠注射液10 ml,术毕静脉注射氟比洛芬酯50 mg,硬膜外腔注射芬太尼1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +氯胺酮0.25 mg/kg。术毕给予合部患者自控静脉镇痛,镇痛泵配方:芬太尼10 $\mu\text{g}/\text{kg}$,用0.9%氯化钠注射液稀释至100 ml;负荷量:静脉注射芬太尼50 μg ,背景输注剂量2 ml/h(上海博创电子泵),按压1次给予1 ml,锁定时间15 min。

1.3 观察指标

观察各组术前(早8:00)、术后第1天(早8:00)、第2天(早8:00)应激反应和炎性因子变化。应激反应以皮质醇(Cor)和血糖(Glu)浓度表示,炎性因子包括IL-6和TNF- α 。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0软件分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者应激反应比较

各组术前Glu和Cor浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。术后第1、2天,P₁、P₂、P₃和PO组Glu和Cor浓度明显低于C组($P<0.05$),而P₂、P₃组的Glu和Cor浓度显著低于P₁和PO组($P<0.05$),见表1。

表1 各组患者手术前后应激反应比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of stress response in each group before and after surgery($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Glu, mmol/L			Cor, ng/ml		
		术前	术后1 d	术后2 d	术前	术后1 d	术后2 d
C组	25	4.86 \pm 0.54	6.89 \pm 1.24 [*]	6.28 \pm 0.72 [*]	169.54 \pm 46.37	235.64 \pm 69.57 [*]	206.52 \pm 64.37 [*]
P ₁ 组	25	4.83 \pm 0.49	6.64 \pm 0.62 ^{**}	6.03 \pm 0.69 ^{**}	165.84 \pm 54.36	212.47 \pm 57.69 ^{**}	184.77 \pm 60.51 ^{**}
P ₂ 组	25	4.85 \pm 0.59	6.33 \pm 0.67 [*]	5.84 \pm 0.57 [*]	172.41 \pm 62.38	188.74 \pm 64.28 [*]	177.58 \pm 57.46 [*]
P ₃ 组	25	4.81 \pm 0.62	6.35 \pm 0.59 [*]	5.79 \pm 0.48 [*]	167.58 \pm 58.32	191.86 \pm 72.58 [*]	174.23 \pm 67.83 [*]
PO组	25	4.82 \pm 0.51	6.59 \pm 0.55 ^{**}	6.11 \pm 0.75 ^{**}	170.87 \pm 61.43	209.97 \pm 76.39 ^{**}	188.89 \pm 70.27 ^{**}

与C组比较: * $P<0.05$;与P₂、P₃组比较: [#] $P<0.05$

vs. group C: * $P<0.05$; vs. group P₂ and P₃: [#] $P<0.05$

2.2 各组患者炎性因子比较

各组术前IL-6和TNF- α 浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。术后第1天、2天,P₁、P₂、P₃和PO组IL-6和TNF- α 浓度明显低于C组($P<0.05$),而P₂、P₃组的IL-6和TNF- α 浓度显著

低于P₁和PO组($P<0.05$),见表2。

表2 各组患者手术前后炎性因子比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	例数	IL-6, pg/ml			TNF- α , ng/ml		
		术前	术后1 d	术后2 d	术前	术后1 d	术后2 d
C组	25	45.26 \pm 5.74	78.48 \pm 9.46 [*]	66.38 \pm 7.52 [*]	0.88 \pm 0.18	1.49 \pm 0.16 [*]	1.38 \pm 0.17 [*]
P ₁ 组	25	46.35 \pm 6.27	71.42 \pm 8.79 ^{**}	61.58 \pm 5.82 ^{**}	0.86 \pm 0.13	1.42 \pm 0.12 ^{**}	1.33 \pm 0.13 ^{**}
P ₂ 组	25	45.81 \pm 5.93	65.81 \pm 7.68 [*]	54.71 \pm 6.24 [*]	0.87 \pm 0.15	1.37 \pm 0.13 [*]	1.26 \pm 0.11 [*]
P ₃ 组	25	47.62 \pm 7.13	64.98 \pm 8.67 [*]	55.78 \pm 7.62 [*]	0.85 \pm 0.16	1.36 \pm 0.14 [*]	1.25 \pm 0.12 [*]
PO组	25	44.95 \pm 6.77	72.34 \pm 6.73 ^{**}	60.47 \pm 6.88 ^{**}	0.87 \pm 0.17	1.43 \pm 0.15 ^{**}	1.34 \pm 0.16 ^{**}

与C组比较: * $P<0.05$;与P₂、P₃组比较: [#] $P<0.05$

vs. group C: * $P<0.05$; vs. group P₂ and P₃: [#] $P<0.05$

3 讨论

术后疼痛是多种因素综合作用的结果,主要包括手术切口的物理损伤、继发的炎症反应、内脏痛刺激以及周围神经末梢、中枢神经元痛刺激等^[2]。因此,术后疼痛治疗应针对其产生机制给予综合措施,以提高镇痛效果,降低不良反应。围术期疼痛可引起全身应激反应,早期刺激单核巨噬细胞和中性粒细胞释放IL-6、TNF- α 等细胞因子,参与机体的炎症和免疫反应。研究显示^[3],超前镇痛可减轻机体的应激反应水平,减少炎性因子产生,促进术后康复。

超前镇痛是20世纪初Crile首先提出,是指为阻止外周伤害性刺激向中枢传递而给予的镇痛方法,目的在于阻止疼痛敏感化的产生,提高痛阈,其镇痛时间并不仅仅局限于切皮前,而应包括术前、术中、术后等3个阶段^[4]。目前认为,多模式镇痛是较为完善的镇痛方式,是指采用不同作用机制的镇痛药物和镇痛方法,阻断疼痛病理生理机制的不同靶位,降低外周和中枢的疼痛敏感化,以达到最佳镇痛效果^[5-6]。因此,本研究采用多模式超前镇痛模式,即在术前、术毕采用不同作用机制的镇痛药物(氟比洛芬酯、芬太尼和氯胺酮),通过不同的镇痛途径(静脉途径和硬膜外途径),而非以往认为的切皮前和单一途径,以观察对腹式全子宫切除术患者应激反应和炎性因子的影响。

氟比洛芬酯是非甾体类抗炎药,靶向分布于手术切口和炎症部位,通过抑制前列腺素合成产生镇痛作用,临床研究显示具有超前镇痛作用^[6]。芬太尼是临床常用的短效阿片类镇痛药,硬膜外腔应用具有超前镇痛效果。氯胺酮是N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗药,硬膜外腔应用亚麻醉剂量氯胺酮可显著减轻术中及术后疼痛,但亦有文献表明0.15 mg/kg氯胺酮并不能诱导产生超前镇痛作用^[7]。GLU和Cor是反映机体应激反应的常用指标,其浓度升高,表明应激反应强。本研究显示,术后第1天、2天,P₁、P₂、P₃和PO组Glu和Cor浓度明显低于C组,而P₂、P₃组的Glu和Cor浓度显著低于P₁、PO组($P<0.05$),提示多模式超前镇痛可有效抑制术后应激反应发生,且不同作用机制的药物结合不同给药途径的多模式镇痛抑制应激反应最为显著,其机制可能与抑制疼痛病理生理机制的产生有关^[8]。IL-6是神经-内分泌-免疫功能系统的具有生物活性的细胞因子,与机体免疫、手术创伤和预后关系密切。TNF- α 是具有多种生物学活性的内源性细胞因子,调节机体的炎症反应和免疫反应调节,其浓度升高与手术创伤和疼痛刺激强度有关。笔者研究发现,术后第1、2天,P₁、P₂、P₃、PO组IL-6和TNF- α 浓度明显低于C组,而P₂、P₃组的IL-6和TNF- α 浓度显著低于P₁、PO组,说明多模式超前镇痛可有效抑制腹式全子宫切除术患者术后的炎性反应,且不同作用机制的镇痛药

卡泊三醇搽剂联合氟芬那酸丁酯软膏治疗头部慢性湿疹与神经性皮炎的疗效观察

廖薇*, 李云鹏, 邢飞[#](襄阳市中心医院, 湖北 襄阳 441021)

中图分类号 R986;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)26-2441-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.26.16

摘要 目的:观察卡泊三醇搽剂联合氟芬那酸丁酯软膏治疗头部慢性湿疹与神经性皮炎的疗效。方法:71例头部慢性湿疹与神经性皮炎患者采用随机数字表法随机分成两组。治疗组35例,每天早晨、中午各1次将氟芬那酸丁酯软膏涂于患处;晚上外用卡泊三醇搽剂喷于皮损处后涂抹数次,每天1次。对照组36例,每天早晨、中午各1次将氟芬那酸丁酯软膏涂于患处;晚上外用哈西奈德溶液涂搽患处皮损后涂抹数次,每天1次。连用4周,治疗结束后评价疗效并记录不良反应。结果:治疗组与对照组的有效率分别为91.4%、88.9% ($P>0.05$);两组治疗前及治疗4周后湿疹面积及严重度指数(EASI)评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。结论:卡泊三醇搽剂联合氟芬那酸丁酯软膏治疗头部慢性湿疹与神经性皮炎疗效肯定、副作用少。

关键词 卡泊三醇搽剂;氟芬那酸丁酯软膏;哈西奈德溶液;慢性湿疹;神经性皮炎

Efficacy Observation of Calcipotriol Linimentum Combined with Butyl Flufenamate Ointment in the Treatment of Cephalic Chronic Eczema and Neurodermatitis

LIAO Wei, LI Yun-peng, XING Fei (Xiangyang Centre Hospital, Hubei Xiangyang 441021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of Calcipotriol linimentum combined with Butyl flufenamate ointment for cephalic chronic eczema and neurodermatitis. METHODS: 71 cases of cephalic chronic eczema and neurodermatitis were randomly divided into 2 groups. 35 cases in treatment group were treated with Butyl flufenamate ointment twice a day, morning and noon, and Calcipotriol linimentum once a day at night. 36 cases in control group were treated with Butyl flufenamate ointment twice a day, morning and noon, and Halcinonide solution once a day at night. After 4 weeks, therapeutic efficacy was evaluated and ADR was recorded at the end of treatment. RESULTS: The effective rate of treatment group was 91.4% and that of control group was 88.9% ($P>0.05$); there was no statistical significance in the difference of eczema area and EASI between 2 groups before treatment and 4 weeks after treatment ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Calcipotriol linimentum combined with Butyl flufenamate ointment are effective for cephalic chronic eczema and neurodermatitis with less side effect.

KEYWORDS Calcipotriol linimentum; Butyl flufenamate ointment; Halcinonide solution; Chronic eczema; Neurodermatitis

结合不同的给药途径效果最佳。Glu和Cor除与术后疼痛关系密切外,还与患者的手术创伤、心理状态等有关,本研究尚未对术中创伤程度进行评估,亦未对患者的心理健康进行评定,可能会影响研究结果,有待进一步研究。

术后康复前,机体的应激反应和炎症反应一直存在,超前镇痛的治疗时间应包含伤害性刺激作用于中枢系统的整个阶段(手术刺激诱发中枢敏化、术后切口疼痛和继发炎症反应),而本研究仅观察术后2d的效果,为本研究的局限之一。但我们的初步研究表明:多模式超前镇痛能明显抑制腹式全子宫切除术患者的应激反应,降低IL-6和TNF- α 的浓度。

参考文献

- [1] Kissin IA call to reassess the clinical value of preventive (preemptive) analgesia[J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(5): 977.
- [2] Fletcher MC, Spera JF. Management of acute postoperative pain after oral surgery[J]. *Dent Clin North Am*, 2012, 56(1):95.

- [3] 钟宝琳,李优春,黄桂明.预注帕瑞昔布钠对腹腔镜胆囊切除术患者术后疼痛及炎症因子和应激反应的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 10(32):2 034.
 - [4] 徐丽丽,沈建军,周海燕.超前镇痛的临床研究进展[J]. *上海医学*, 2012, 35(4):345.
 - [5] Paul JE, Nantha-Aree M, Buckley N, et al. Gabapentin does not improve multimodal analgesia outcomes for total knee arthroplasty: a randomized controlled trial[J]. *Can J Anaesth*, 2013, 60(5):423.
 - [6] Chaparro LE, Clarke H, Valdes PA, et al. Adding pregabalin to a multimodal analgesic regimen does not reduce pain scores following cosmetic surgery: a randomized trial[J]. *J Anesth*, 2012, 26(6):829.
 - [7] Wang Y, Zhang HB, Xia B, et al. Preemptive analgesic effects of flurbiprofen axetil in patients undergoing radical resection of esophageal carcinoma via the left thoracic approach[J]. *Chin Med J: Engl*, 2012, 125(4):579.
 - [8] Neseek-Adam V, Grizelj-Stojcic E, Mrsic V, et al. Preemptive use of diclofenac in combination with ketamine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2012, 22(3):232.
- (收稿日期:2014-02-26 修回日期:2014-04-20)

*副主任医师。研究方向:变态反应性疾病。E-mail:13972253398@163.com

[#]通信作者:副主任医师。研究方向:性传播性疾病。电话:0710-354027。E-mail:dfmgaoli@163.com