

多模式镇痛对肾移植患者术后疼痛及细胞因子的影响

罗远国¹, 李洪¹, 张旭¹, 王东¹, 袁振宇¹, 陈洁晶²

(解放军第一八一医院:1. 麻醉科;2. 中心实验室, 广西桂林 541002)

摘要:目的 观察多模式镇痛用于肾移植患者的术后镇痛效果及对炎性细胞因子的影响。方法 将 40 例行同种肾移植手术患者分为两组, 每组 20 例。D 组(多模式镇痛组): 超前镇痛联合硬膜外自控镇痛, C 组(对照组): 间断肌内注射镇痛药物。记录术后 2、6、12、24、48 h 的视觉模拟法(VAS)评分、Ramsay 评分及心率(HR)、平均动脉压(MAP)、脉搏血氧饱和度(SPO₂); 并于麻醉前、术毕、术后 6、24、48 h 抽取静脉血检测血清中 IL-2、IL-6 和 IL-10 浓度。结果 两组术后 MAP、SPO₂ 无明显变化, 组间各时间点比较差异无统计学意义($P>0.05$); C 组术后 6、12 h 时 HR 有所升高, 与 D 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。D 组术后 6、12、24 h VAS 评分较 C 组低($P<0.05$); 两组各时间点 Ramsay 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。两组术后 6、24、48 h 的 IL-2 和 IL-10 浓度明显高于麻醉前、术毕($P<0.05$)。D 组在术后 6、24、48 h 时 IL-2、IL-6 浓度明显低于 C 组, IL-10 浓度明显高于 C 组($P<0.05$)。结论 多模式镇痛应用于肾移植患者可达到有效的镇痛效果, 并可下调促炎性细胞因子和上调抗炎性细胞因子, 维持术后血清细胞因子的平衡。

关键词:多模式镇痛; 术后疼痛; 炎性细胞因子; 肾移植

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.015

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)03-0295-03

Effects of multimodal analgesia on postoperative pain and cytokines after renal transplantation

Luo Yuanguo¹, Li Hong¹, Zhang Xu¹, Wang Dong¹, Yuan Zhenyu¹, Chen Jiejing²

(1. Department of Anesthesiology; 2. Central Laboratory, 181 Hospital of PLA, Guilin, Guangxi 541002, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of the multimodal analgesia on postoperative pain after renal transplantation and the cytokines. **Methods** 40 cases of allograft renal transplantation due to chronic renal failure were randomly divided into two groups ($n=20$). The group D received the multimodal analgesia: preemptive analgesia plus patient controlled epidural analgesia (PCEA) and the group C (control) received analgesic drugs by intermittent intramuscular injection. The visual analogue scale (VAS) scores, the Ramsay sedation scores, HR, MAP and SPO₂ at postoperative 2, 6, 12, 24, 48 h were recorded. Blood interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) levels were measured before anesthesia, at the end of operation and postoperative 6, 24, 48 h. **Results** Postoperative MAP and SPO₂ had no obvious change in the two groups, no statistical differences in the various time points existed between the two groups ($P>0.05$). HR was significantly increased at 6, 24 h after operation in the group C, which had statistical difference compared with that at the same time points in the group D ($P<0.05$). The VAS scores at postoperative 6, 12, 24 h in the group D were significantly lower than those in the group C, the difference showed statistical significance ($P<0.05$). The sedation scores at various time points had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). The levels of IL-2 and IL-10 at postoperative 6, 24, 48 h in the two groups were significantly higher than those before anesthesia and at the end of operation ($P<0.05$). The levels of IL-2 and IL-6 at postoperative 6, 24, 48 h in the group D were significantly lower than those in the group C ($P<0.05$). **Conclusion** Multimodal analgesia can reach the effective analgesic effect, down-regulate the pro-inflammatory cytokines and up-regulate anti-inflammatory cytokines for maintaining postoperative serum cytokines balance.

Key words: multimodal analgesia; postoperative pain; cytokines; renal transplantation

术后疼痛可增加肾移植患者机体的应激反应, 启动炎症反应及细胞因子的释放, 影响移植肾的成活及功能的恢复。单一镇痛方式常不能达到最佳的疼痛缓解和移植肾短期肾功能的改善, 目前较为常用的肾移植手术镇痛主要为多模式镇痛^[1]。本研究旨在观察多模式镇痛(超前镇痛联合硬膜外自控镇痛)用于肾移植患者的术后镇痛效果及对术后短期内血清 IL-2、IL-6、IL-10 浓度的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经本院伦理学会批准并取得患者本人知情同意后, 选择本院 2011~2012 年同种异体肾移植患者 40 例, 其中, 男 28 例, 女 12 例, 年龄 18~65 岁, 美国麻醉师协会(ASA) II~III 级。分为多模式镇痛组(D 组): 超前镇痛联合硬膜外自控镇痛, 对照组(C 组): 间断肌内注射镇痛药, 每组 20 例。排除糖尿病、冠心病、肝功能异常的病例, 入选患者手术前 48 h

内透析治疗。

1.2 方法 患者入室建立静脉通道, Solar8000 监护仪(美国 GE)监测平均动脉压(MAP), 并常规心电图监测心率(HR)及脉搏血氧饱和度(SPO₂)。麻醉均选择硬膜外复合全身麻醉: T_{11~12}硬膜外穿刺置管 3 cm, 硬膜外予以 2%利多卡因 3 mL 试验剂量后行快速诱导气管插管, 术中丙泊酚、瑞芬太尼泵注, 维库溴胺间断静脉推注维持全麻, 硬膜外间断推注 0.75%盐酸罗哌卡因(阿斯利康)5 mL。维持术中循环平稳, 血压下降 20% 给予多巴胺, HR<50 次/分给予阿托品。缝合切口时静脉推注舒芬太尼(宜昌人福制药)5 μg, 术毕清醒后拔出气管导管。D 组氯诺昔康 8 mg 用生理盐水稀释至 5 mL, 切皮前 15 min 静脉注射; 术后保留硬膜外导管并接电子镇痛泵(南京爱普), 药物配方: 0.75%罗哌卡因 15 mL+舒芬太尼 30 μg+托烷司琼 2 mg+生理盐水至 100 mL; 给药方式: 维持量为 2 mL/h, 患者

表 1 两组患者各时间点循环监测指标变化($\bar{x}\pm s, n=20$)

指标	组别	麻醉前	术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
MAP(mm Hg)	D 组	119.1±18.2	106.8±16.7	103.5±17.3	97.4±16.8	101.2±16.8	98.9±15.6
	C 组	118.5±17.6	107.2±17.3	105.4±16.8	99.0±16.7	98.8±17.0	99.1±16.4
HR(次/分)	D 组	78.6±12.5	80.3±13.0	76.6±11.5 ^a	75.7±11.8 ^a	77.5±10.1	78.2±11.3
	C 组	80.1±12.7	78.6±12.3	98.3±14.1	99.2±13.7	79.4±11.9	78.7±12.1
SPO ₂ (%)	D 组	96.7±1.2	96.8±1.1	97.1±1.2	97.2±1.2	96.8±1.0	96.8±1.1
	C 组	96.7±1.1	96.7±1.2	97.0±1.3	97.4±1.2	96.7±1.1	96.5±1.2

^a: $P<0.05$, 与 C 组比较。

表 2 两组患者术后各时间点 VAS 评分及 Ramsay 评分比较(分, $\bar{x}\pm s, n=20$)

评分	组别	术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
VAS	D 组	1.18±1.05	1.20±0.85	1.08±0.89 ^a	1.21±1.10 ^a	1.32±1.03
	C 组	1.16±1.35	2.95±1.83	2.70±1.65	2.54±1.56	1.58±1.22
Ramsay	D 组	2.19±1.24	2.18±1.32	2.23±1.30	2.23±1.27	2.19±1.24
	C 组	2.12±1.31	2.11±1.35	2.31±1.29	2.28±1.25	2.18±1.26

^a: $P<0.01$, 与 C 组比较。

表 3 两组患者各时间点血清 IL-2、IL-6、IL-10 比较(pg/L, $\bar{x}\pm s, n=20$)

指标	组别	麻醉前	术毕	术后 6 h	术后 24 h	术后 48 h
IL-2	D 组	11.20±2.18	12.93±3.27	17.85±5.87 ^{ab}	20.59±4.27 ^{ab}	18.88±4.52 ^{ab}
	C 组	12.01±3.03	13.62±6.89	29.93±6.23 ^b	42.78±5.78 ^b	36.72±7.48 ^b
IL-6	D 组	39.21±9.92	39.93±8.11	41.85±7.15 ^a	40.54±7.36 ^a	42.91±9.09 ^a
	C 组	38.91±5.62	40.71±8.21	59.36±10.86 ^b	62.92±9.15 ^b	69.41±8.78 ^b
IL-10	D 组	18.78±3.10	19.72±1.88	39.51±7.42 ^{ab}	37.64±3.78 ^{ab}	41.21±2.39 ^{ab}
	C 组	18.12±1.83	18.36±3.25	28.12±5.24 ^b	27.72±2.20 ^b	29.40±11.87 ^b

^a: $P<0.05$, 与 C 组比较; ^b: $P<0.05$, 与麻醉前比较。

自控镇痛(PCA)量为 1 mL, 锁定时间 15 min。C 组切口前 15 min 静脉注射生理盐水 5 mL, 术毕复苏后拔除硬膜外导管, 在患者需要镇痛时肌内注射哌替啶 50 mg(每日总量不超过 200 mg)或盐酸曲马多 50 mg(每日总量不超过 300 mg)。

1.3 观察指标 两组分别于麻醉前、术毕、术后 6、24、48 h 抽取外周静脉血 5 mL, 离心后取上清液, 采用 ELISA 检测各时间点 IL-2、IL-6、IL-10 浓度。记录术后 2、6、12、24、48 h 的视觉模拟法(VAS)评分、Ramsay 评分、HR、MAP、SPO₂ 及不良反应。VAS 评分: 0 分为无痛, 10 分为剧痛, <3 分为效果好, 3~4 分为基本满意, >5 分为差。Ramsay 评分: 1 分为清醒, 烦躁不安; 2 分为清醒, 安静合作; 3 分为欲睡, 对指令反应敏捷; 4 分为入睡, 呼之马上反应; 5 分为入睡, 呼之反应迟钝; 6 分为沉睡, 呼之无反应。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 两组麻醉过程平稳, 手术顺利, 动静脉开放后移植肾灌注良好, 均无急性排斥反应。组间年龄、体质量、性别、手术时间、平均泌尿时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组各时间点 MAP、HR、SPO₂ 比较 两组患者术前血压均较高, 术后的 MAP 均有所下降, 但组间各时间点比较差异无统计学意义($P>0.05$)。C 组术后 6、12 h 时 HR 有所升高, 与 D 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。术后各时间点

两组 SPO₂ 均维持在 95% 以上, 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

2.3 两组各时间点 VAS、Ramsay 评分比较 D 组 VAS 评分在术后 6、12、24 h 与 C 组比较明显降低($P<0.01$), C 组 Ramsay 评分较 D 组略高, 但组间各时间点比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

2.4 不良反应 两组均无严重的不良反应, 仅偶发轻度恶心、呕吐, 未行特殊处理。

2.5 两组各时间点 IL-2、IL-6、IL-10 比较 两组术后 6、24、48 h 的 IL-2 和 IL-10 浓度明显高于麻醉前、术毕($P<0.05$), C 组术后 6、24、48 h 的 IL-6 浓度明显高于麻醉前、术毕($P<0.05$)。D 组在术后 6、24、48 h 时 IL-2、IL-6 浓度明显低于 C 组, IL-10 浓度明显高于 C 组($P<0.05$), 见表 3。

3 讨论

肾移植术后可根据患者病情和麻醉方法选择不同的术后镇痛方式, 以发挥有效的镇痛作用。有研究表明吗啡类药物 PCA 用于肾移植术后效果确切, 硬膜外自控镇痛能更有效减轻疼痛刺激导致的应激反应, 促进移植肾功能的恢复^[2-4]。而镇痛的产生是一个复杂、多环节的过程, 单一镇痛方式不足以达到理想的镇痛效果, 多模式镇痛可通过不同作用机制的镇痛药物和(或)多种镇痛方法, 作用于疼痛机制的不同靶位和不同的作用时相, 达到理想的镇痛效果, 并能减少应用一种药物不良反应的发生。本组多模式镇痛采用超前镇痛联合硬膜外自控镇痛方式, 一方面是利用氯诺昔康镇痛作用强, 半衰期短的药理特点。手术开始前静注氯诺昔康能及时有效地降低外周

和中枢神经对疼痛的敏感性,减轻或消除手术创伤和伤害性刺激引起的疼痛,产生明显的镇痛作用^[5];另一方面术后硬膜外自控镇痛能阻断中枢和脊髓平面伤害性刺激的传入,有效减轻术后疼痛,可有效地减少术后全身炎症反应综合征(SIRS)的发生^[6]。观察结果显示其镇痛效果及安全性明显优于对照组。

IL-2 是 T 淋巴细胞和 NK 细胞产生的糖蛋白,在机体的免疫应答中起着重要作用,IL-2 浓度的变化可以反映机体的组织及体液免疫的活性状态^[7]。IL-6 是一种主要的促炎细胞因子,可提高外周及中枢神经系统敏感性,导致痛觉过敏,被多数研究作为围术期炎症反应程度的指标,其在组织受损后 4~6 h 即可产生^[8],同时 IL-6 具有广泛的免疫调节作用,对炎性细胞有较强的趋化作用,可引导中性粒细胞等炎性细胞到达炎症部位,并诱导其脱颗粒和呼吸暴发,通过释放活性介质,引起肾脏急性炎症损伤^[9]。IL-10 作为一个重要的抗炎因子,能在转录、翻译和释放等多个环节抑制促炎因子的释放。手术创伤等应激反应后 IL-10 升高是机体对促炎性细胞因子大量产生的一种保护性机制,是机体维持细胞因子平衡的机制之一^[10]。肾移植手术后供肾进入机体,其人类白细胞抗原(HLA)可致敏机体免疫细胞,激活的免疫细胞通过识别异体肾细胞,产生多种细胞因子。虽然应用了免疫抑制剂,其免疫功能仍处于激活状态。有研究表明肾移植排斥反应中,细胞因子 IL-2、IL-6 起重要作用,血清中细胞因子水平与排斥反应呈正相关^[11]。氯诺昔康术前用药能产生明显镇痛作用,并能抑制炎性因子 IL-2 的产生及促进抗炎因子 IL-10 的产生^[12]。PCA 通过对炎性细胞因子的差异性调节,在一定程度上能减轻炎症反应,调控术后应激状态,改善患者预后^[13]。从本组观察结果也证实两组术后 6、24、48 h 的 IL-2 和 IL-10 浓度明显高于麻醉前、术毕($P < 0.05$),且 C 组 IL-6 浓度在术后 6、24、48 h 明显高于麻醉前、术毕($P < 0.05$)。多模式镇痛组对促炎/抗炎性细胞因子的平衡具有一定的调节作用,结果显示在术后 6、24、48 h 时 IL-2、IL-6 浓度明显低于 C 组,IL-10 浓度明显高于 C 组($P < 0.05$)。

综上所述,多模式镇痛应用于肾移植患者术后能达到完善的镇痛效果,并可下调促炎性细胞因子和上调抗炎性细胞因子,维持促炎/抗炎性细胞因子的平衡。

参考文献:

[1] 罗远国,李洪,杨天德.肾移植手术与多模式镇痛[J].重

庆医学,2010,39(10):2614-2615.

- [2] Arslan-Akpek E, Kayhan Z. Patient-controlled epidural analgesia with morphine in renal transplant patients[J]. Transplant Proc, 2000, 32(3): 613-614.
- [3] Marderia I, Frada R, Marvao J, et al. Morphine patients controlled analgesia for postoperative analgesia in patients who have transplanted cadaver donor kidneys[J]. Transplant Proc, 2011, 43(1): 125-126.
- [4] 曾军,罗远国,李洪,等.不同镇痛方式对肾移植患者术后镇痛效果及肾功能的影响[J].重庆医学,2011,42(32): 3249-3251.
- [5] 唐琦峰,钱燕宁,邱玉华,等.术前静注氯诺昔康对子宫切除术患者围术期单核细胞趋化蛋白-1 表达的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2007,28(6): 486-489.
- [6] 张毅,俞伟辰,罗义骏,等.术后患者自控镇痛对预防全身炎症反应综合征的效果观察[J].中国麻醉与镇痛,2004, 6(3): 301.
- [7] 杨靖.半肝切除术后血清白细胞介素 2、白细胞介素 6、白细胞介素 8、肿瘤坏死因子及胰岛素样生长因子变化[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(18): 3482-3484.
- [8] 张传汉.麻醉与镇痛新进展[J].临床外科杂志,2007,15(1): 42-45.
- [9] Huber BE, Richards CA. Krenetroviral-mediated gene therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: an innovative approach for cancer therapy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991, 88(18): 8039-8050.
- [10] 李洪霞,张进川,赵亚力,等.白细胞介素-10 对急性肺损伤炎症/抗炎介质表达的影响[J].中国危重病急救医学, 2005, 17(6): 338-341.
- [11] 于清华,舒琏.测定血 IL-2、IL-6 水平以评估肾移植后的排斥反应[J].中国免疫学杂志,2000,16(5): 444.
- [12] 杨彤彪.氯诺昔康对胆道手术患者血清 IL-2 和 IL-10 的影响[J].医学临床研究,2010,27(7): 1266-1270.
- [13] 吴秀玲,魏兆锦,宋斌.术后两种镇痛方式对炎性细胞因子的影响[J].临床麻醉学杂志,2011,27(5): 480-482.

(收稿日期:2013-08-20 修回日期:2013-09-24)

(上接第 294 页)

(BET)[J]. Int J Surg, 2012, 10(5): 250-258.

- [11] 谢浩,龙昊,宋正伟,等.腹腔镜联合胆道镜治疗胆囊结石合并胆总管结石的临床疗效分析[J].重庆医学,2013,42(20): 2359-2360, 2363.
- [12] 崔小鹏,樊勇.腹腔镜联合胆道镜治疗胆结石临床分析[J].重庆医学,2013,42(24): 2847-2848.
- [13] Topal B, Aerts R, Penninckx F. Laparoscopic common bile duct stone clearance with flexible choledochoscopy[J]. Surg Endosc, 2007, 21(12): 2317-2321.
- [14] Niwa UC, Axt S, Falch C, et al. Laparoscopic cholecystectomy as standardised teaching operation to treat symptomatic cholecystolithiasis[J]. Zentralbl Chir, 2013, 138

(2): 141-142.

- [15] Ito H, Hann LE, D'Angelica M, et al. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and follow-up[J]. J Am Coll Surg, 2009, 208(4): 570-575.
- [16] Zha Y, Zhou ZZ, Chen XR, et al. Gallbladder-preserving cholelithotomy in laparoscopic and flexible choledochoscopic era: a report of 316 cases[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2013, 23(2): 167-170.
- [17] Sandri L, Colecchia A, Larocca A, et al. Gallbladder cholesterol polyps and cholesterosis[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2003, 49(3): 217-224.

(收稿日期:2013-10-24 修回日期:2013-11-28)