

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.23.012

直肠癌患者术后疼痛程度与血清补体 C3、C4 水平的相关性分析

龚清安¹, 李 熳^{2△}

(1. 河南省南阳市中心医院麻醉科 473009; 2. 华中科技大学同济医学院神经生物学系, 武汉 430030)

摘 要:目的 探讨直肠癌患者术后疼痛程度与血清补体 C3、C4 水平的变化趋势及两者相关性。方法 选择择期行直肠癌根治术患者 100 例, 视觉模拟量表(VAS)评分测量患者术前 12 h 及术后 4、8、12、24、48、72、120 h 疼痛强度; 同一时点采集患者外周静脉血, 采用免疫比浊法测定血清补体系统中 C3、C4 含量。结果 与术前 12 h 比较, 患者的 VAS 评分在术后 4、8、12、24、48、72 h 明显增高($P < 0.01$); 术后 120 h 恢复至术前水平。与术前 12 h 比较, 患者术后的血清 C3、C4 水平在术后 4、8、12、24、48 h 明显降低($P < 0.01$), 术后 72 h 恢复至术前水平。VAS 分值与血清补体 C3 水平呈明显负相关($r = -0.622, P < 0.01$), 与血清补体 C4 水平亦呈明显负相关($r = -0.649, P < 0.01$)。结论 术后疼痛能激活血清中的补体系统, 降低血清补体 C3、C4 水平, 从而抑制机体的免疫反应。

关键词: 手术后; 疼痛; 补体 C3; 补体 C4

中图分类号: R735.37; R614.24

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)23-3008-03

The trend of variation and relationship of postoperative pain and serum complement C3 and C4 in cancer patients undergoing rectum surgery

Gong Qing'an¹, Li Man^{2△}

(1. Department of Anesthesiology, Nanyang Central Hospital of Henan Province, Nanyang, Henan 473009, China; 2. Department of Neurobiology, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract: **Objective** To explore the trend of variation and relationship of postoperative pain and serum complement C3 and C4 in cancer patients undergoing rectum surgery. **Methods** 100 patients, who were scheduled for rectum carcinoma surgery, were selected to the study. Pain was assessed by a visual analog scale at 12 h before operation and 4, 8, 12, 24, 48, 72, 120 h after surgery. The blood samples were obtained at the same time. The contents of serum complement C3 and C4 were determined by immunoturbidimetry. **Results** The VAS values in 4, 8, 12, 24, 48, 72 h post-operation were significantly higher than 12 h pre-operation ($P < 0.01$), and in 120 h post-operation returned to 12 h pre-operation level. Compared with 12 h pre-operation, the contents of serum complement C3 and C4 in 4, 8, 12, 24, 48 h post-operation were significantly decreased ($P < 0.01$). The contents of serum complement C3 and C4 returned to 12 h pre-operation level in 72 h post-operation. The results of correlative study on VAS values and the contents of serum complement C3 showed a negative correlation ($r = -0.622, P < 0.01$). The results of correlative study on VAS values and the contents of serum complement C4 also showed a negative correlation ($r = -0.649, P < 0.01$). **Conclusion** Postoperative pain can induce complement activation, reduce the levels of serum complement C3 and C4, and inhibit immunoreactions.

Key words: postoperative; pain; complement C3; complement C4; lappaconitine

术后疼痛是手术创伤引起机体应激反应的延续或外在表现, 这种应激反应触发机体交感神经系统、肾上腺皮质—垂体—下丘脑反射, 引起明显的神经内分泌功能紊乱, 此种应激反应可以明显抑制机体的免疫反应, 使患者出现明显的免疫功能异常。免疫功能异常主要表现为损伤的组织激活细胞因子或补体系统, 补体系统在机体的非特异性免疫中极为重要, 补体是人正常新鲜血清和组织液中一组具有酶活性的糖蛋白, 可以被抗原抗体复合物或其他因素激活。其中, 补体 C3、C4 可反映机体补体水平, 代表机体免疫功能状态。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河南省南阳市中心医院 2010 年 7 月至 2012 年 7 月全身麻醉下择期行开腹直肠癌根治术患者 100 例。经医院伦理委员会批准并与患者签署知情同意书。纳入

标准: (1) 了解并同意参加本次研究者; (2) 年龄 25~75 岁, 文化程度小学及以上者; (3) 谈话反应准确并能正确回答与镇痛研究相关的问题者; (4) 拟择期全身麻醉下行直肠癌根治术者; (5) 美国麻醉协会评分 (american society of anesthesiology score, ASA) I~II 级者。排除标准: (1) 既往有严重器质性疾病、慢性疼痛史、免疫及内分泌病史、精神病史、脑部损伤手术史、长期阿片类药物、非甾体抗炎药物及乙醇滥用史的患者; (2) 术前生化全套、血常规、免疫 8 项功能检查异常 (乙型肝炎 5 项、丙型肝炎、梅毒、艾滋病); (3) 近期有激素类或影响免疫功能的药物史; (4) 精神类药物使用者。剔除标准: (1) 手术中或术后出现并发症; (2) 手术后进入重症监护室 (ICU) 治疗者; (3) 手术后使用镇静药物患者。

1.2 麻醉方法 麻醉前 30 min 静脉给予长托宁 1 mg, 输入林

表1 患者围术期不同时间点血清补体 C3、C4 水平的比较($\bar{x}\pm s,n=40,g/L$)

项目	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
C3	1.43±0.19	0.57±0.09 [#]	0.65±0.20 [#]	0.89±0.17 [#]	0.84±0.21 [#]	0.92±0.19 [#]	1.39±0.22	1.42±0.18
C4	0.36±0.03	0.15±0.03 [#]	0.17±0.04 [#]	0.22±0.02 [#]	0.21±0.05 [#]	0.24±0.03 [#]	0.38±0.05	0.38±0.06

[#]: $P<0.01$,与 T₀ 时间点比较。

格氏液 8 mL/kg,面罩吸纯氧 3 min 后开始麻醉诱导。麻醉诱导经静脉依次给予咪唑安定 0.05 mg/kg,芬太尼 2 μg/kg(均 60 s 内注完),丙泊酚 1.5 mg/kg,维库溴铵 0.15 mg/kg 静脉推注,3 min 后喉镜直视下插入气管导管,听诊双肺通气良好后连接麻醉机行机械通气。控制呼吸(IPPV),设置潮气量为 8~10 mL/kg,呼吸频率 12 次/min,维持呼吸末二氧化碳分压(PetCO₂)40 mm Hg 左右。术中给予丙泊酚 20~40 mg/h、瑞芬太尼 0.5~1.0 mg/h、维库溴铵 2.0~3.0 mg/h 维持麻醉。术中维持循环和呼吸参数在正常范围,未见并发症发生。术毕患者清醒后拔出气管导管,送回病房,不行术后镇痛。

1.3 VAS 评分观察术后疼痛程度 采用视觉模拟量表(VAS),即 VAS 评分测量患者术前 12 h(T₀),术后 4 h(T₁),8 h(T₂),12 h(T₃),24 h(T₄),48 h(T₅),72 h(T₆),120 h(T₇)疼痛强度。VAS 采用长 10 cm 的直线,两端分别标注“无疼痛”(0 分)和“最严重的疼痛”(10 分),患者根据自己所感受的疼痛程度,在直线上的某一点作记号,用以表示疼痛的强度以及心理上的冲击。从起点至记号处的距离长度即为疼痛强度评分。

1.4 血清补体 C3、C4 含量测定 分别于 T₀~T₇ 各时间点采集肘静脉血各 5 mL,置 EDTA 抗凝管,2 000 r/min 离心 20 min 后分离出血清,-30 ℃ 冰箱保存。应用 AMS-300 全自动生化分析仪行免疫比浊法测定补体系统中 C3、C4 含量。

1.5 统计学处理 所有数据均用 SPSS17.0 统计软件处理。所有资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,统计方法包括单因素方差分析、Pearson 相关分析等,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者围术期不同时间点的疼痛程度比较 采用 VAS 评分法测量患者术前 12 h(1.5±0.3)分,术后 4、8、12、24、48、72、120 h 分别为(7.8±1.1)分、(7.4±1.4)分、(6.9±1.1)分、(6.3±1.3)分、(5.1±1.3)分、(4.5±1.6)分、(2.1±0.6)分疼痛强度,比较围术期不同时间点患者的 VAS 分值。与术前 12 h 比较,患者术后 4、8、12、24、48、72 h 疼痛程度明显增高($P<0.01$);随着时间的延长患者疼痛程度逐渐降低,到术后 120 h 患者的 VAS 分值恢复至术前水平。

2.2 患者围术期不同时间点血清补体 C3、C4 水平比较 采用免疫比浊法测定血清补体系统中 C3、C4 含量,比较不同时间点患者 C3、C4 水平(表 1)。结果显示,与术前 12 h 比较,患者术后的血清 C3、C4 水平在术后 4、8、12、24、48 h 明显降低($P<0.01$),术后 72 h 后患者血清 C3、C4 水平逐渐恢复至术前水平。

2.3 患者 VAS 评分与血清补体 C3、C4 水平相关性分析 对患者的 VAS 分值与血清补体 C3、C4 水平进行 Pearson 相关分析,结果发现,VAS 分值与血清补体 C3 水平呈明显负相关($r=-0.622,P<0.01$,图 1),与血清补体 C4 水平亦呈明显负相关($r=-0.649,P<0.01$,图 2)。结果表明,随着患者 VAS

分值的降低,血清补体 C3、C4 水平逐渐升高。

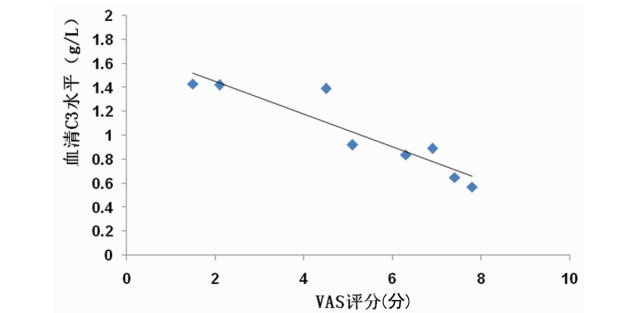


图1 患者围术期不同时间点 VAS 分值与血清补体 C3 水平的相关性

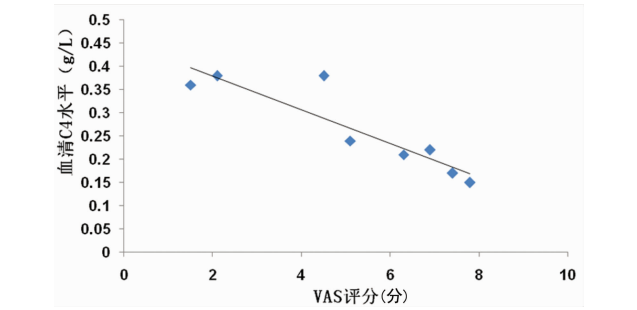


图2 患者围术期不同时间点 VAS 分值与血清补体 C4 水平的相关性

3 讨 论

疼痛是一种使人产生不愉快感觉及情绪的感受,常常伴随着现有或潜在的组织损伤。WHO 于 2001 年提出将疼痛作为继血压、体温、脉搏、呼吸之后的第 5 项生命体征。术后疼痛属于一种强烈的急性疼痛,包括切口痛、肌肉痛、内脏痛和运动痛等。目前,VAS 已广泛用于术后疼痛程度的评价。本研究,直肠癌术后患者疼痛的峰值出现于术后 12 h,随着时间的延长,患者疼痛程度逐渐降低,到术后 120 h 后患者的 VAS 分值恢复至术前水平,与以往的研究相符^[1]。

术后疼痛是手术创伤引起机体应激反应的延续或外在表现,这种应激反应触发机体交感神经系统、肾上腺皮质-垂体一下丘脑反射,引起明显的神经内分泌功能紊乱,使去甲肾上腺素、肾上腺素和肾上腺皮质激素释放增加,胰高血糖素水平增加,对胰岛素敏感性显著降低,血糖增高,但糖的利用率下降,机体处于能量消耗增加,组织破坏的分解状态^[2,5]。此种应激反应可以明显抑制机体的免疫反应,使患者出现明显的免疫功能异常^[1,6-7]。免疫功能异常主要表现为损伤的组织激活细胞因子或补体系统,使肿瘤坏死因子、白介素系统、急性反应蛋白、前列腺素、氧自由基等释放^[2-4]。补体系统在机体的非特异性免疫中极为重要,补体是人正常新鲜血清和组织液中一组具有酶活性的糖蛋白,可以被抗原抗体复合物或其他因素激

活,其中补体 C3、C4 可反映机体补体水平,代表机体免疫功能状态^[2,8]。补体系统激活时,补体各成分按照一定的顺序出现连锁酶促反应;其中,C3 参与经典途径的激活,而 C4 则在经典及旁路途径中都起作用^[3-5]。以往的研究表明,术后疼痛能激活补体系统,通过补体的消耗,从而抑制机体的免疫功能^[2,8-10]。本研究中,直肠癌术后患者血清补体 C3、C4 水平在术后 4、8、12、24、48 h 明显降低,说明手术创伤和术后疼痛能通过激活补体的经典和旁路途径,消耗血清中的 C3、C4,从而抑制机体的免疫功能。术后 72 h 后患者血清 C3、C4 水平逐渐恢复至术前水平,其原因可能是患者对于手术所致的应激反应下降,并逐渐适应了手术所致的疼痛,使补体消耗减少,机体免疫功能逐渐恢复至术前水平。

以往的文献中,术后疼痛患者 VAS 的较高评分往往对应着血清补体 C3、C4 水平降低^[9-10]。本研究中,患者的 VAS 最高值与血清补体 C3、C4 水平的最低值均出现在术后 4 h,并且伴随着 VAS 评分的下降,血清补体 C3、C4 水平逐渐增高。术后 120 h,患者的 VAS 评分与血清补体 C3、C4 均恢复至术前水平。对患者的 VAS 分值与血清补体 C3、C4 水平进行 Pearson 相关分析,结果发现,VAS 分值与血清补体 C3、C4 水平均呈明显负相关。结果表明,患者术后疼痛的程度与血清补体 C3、C4 水平具有一定的相关性;随着患者 VAS 分值的降低,血清 C3、C4 水平逐渐升高。

综上所述,术后疼痛能通过激活补体的经典和旁路途径,消耗血清中的 C3、C4,从而抑制机体的免疫功能。

参考文献:

[1] Viscusi ER,Schechter LN. Patient-controlled analgesia: Finding a balance between cost and comfort[J]. Am J Health Syst Pharm,2006,63(8 Suppl 1):S3-13,quizS15-16.

[3] Amos S,Redpath GT,Polar G,et al. Farnesylthiosalicylic acid induces caspase activation and apoptosis in glioblastoma cells[J]. Cell Death Differ,2006,13(4):642-651.

[4] 那键,孙大辉,谷贵山,等. 骨形态发生蛋白的细胞内信息传导机制[J]. 中国老年学杂志,2008,28(24):2512-2514.

[5] Schmitt JM,Hwang K,Winn SR,et al. Bone morphogenetic proteins:an update on basic biology and clinical relevance[J]. J Orthop Res,1999,17(2):269-278.

[6] Aström AK,Jin D,Imamura T,et al. Chromosomal location of three human genes encoding bone morphogenetic protein receptors[J]. Mamm Genome,1999,10(3):299-302.

[7] Sakou T. Bone morphogenetic proteins:from basic studies

[2] 林桂芳. 应激反应的调节与控制[J]. 中华麻醉学杂志,1998,18(7):445-447.

[3] Monsinjon T,Gasque P,Chan P,et al. Regulation by complement C3a and C5a anaphylatoxins of cytokine production in human umbilical vein endothelial cells[J]. FASEB J,2003,17(9):1003-1014.

[4] Guo RF,Ward PA. Role of C5 a in inflammatory responses[J]. Annu Rev Immunol,2005,23(4):821-852.

[5] Li M,Peake P,Charlesworth J,et al. Complement activation contributes to leukocyte recruitment and neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats[J]. Eur J Neurosci,2007,26(12):3486-3500.

[6] Griffin RS,Costigan M,Brenner GJ,et al. Complement induction in spinal cord microglia results in anaphylatoxin C5a-mediated pain hypersensitivity[J]. Neurosci,2007,27(32):8699-8708.

[7] 刘俊杰,赵俊. 现代麻醉学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,1997:310-311.

[8] Bonifati DM,Kishore U. Role of complement in neurodegeneration and neuroinflammation [J]. Mol Immunol,2007,44(7):999-1010.

[9] 王太,张小平. 上腹部手术后患者自控镇痛对血浆补体 C3、C4 水平的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2006,26(6):574-575.

[10] 陈理建,梁慧英,林锋. 下腹部手术后自控镇痛对血清补体 C3、C4 和 C-反应蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2007,16(13):1746-1747.

(收稿日期:2014-01-06 修回日期:2014-03-10)

(上接第 3007 页)

to clinilcal aproaches[J]. Bone,1998,22(6):591-603.

[8] Rosenzweg BL,Imamura T,Okadome T,et al. Cloning and characterization of a human type II receptor for bone morphogenetic proteins[J]. Proc Natl Sci USA,1995,92(6):7632-7636.

[9] 宋兴贤. 骨形态发生蛋白的基础研究及临床应用[J]. 现代医药卫生,2007,23(7):1003-1004.

[10] Ide H,Yoshida T,Matsumoto N,et al. Growth regulation of human prostate cancer cells by bone morphogenetic protein-2[J]. Cancer Res,1997,57(22):5022-5027.

[11] 刘爽. 胶质瘤中 BMPs/Smad1 信号路径的表达及功能研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院,2007.

(收稿日期:2014-01-27 修回日期:2014-03-20)

欢迎投稿

欢迎订阅