

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.19.020

文章编号: 1005-8982(2017)19-0096-05

羟考酮与氢吗啡酮对腹腔镜胆囊切除术后疼痛及炎症细胞因子的影响

范军朝, 宋俊杰, 洪道先

(河南大学第一附属医院, 河南 开封 475000)

摘要:目的 探讨羟考酮与氢吗啡酮对腹腔镜胆囊切除术后疼痛及炎症细胞因子的影响,为合理使用麻醉镇痛药,有效缓解术后疼痛及细胞因子失衡提供科学依据。**方法** 选取拟行腹腔镜胆囊切除术患者 40 例,随机分为羟考酮组(A组)、氢吗啡酮组(B组),每组各 20 例。手术结束时,A组给予羟考酮 0.1 mg/kg,B组给予氢吗啡酮 2 mg,C组给予生理盐水 2 ml。记录 3 组患者术后 4、6、12 和 24 h 的 VAS 评分,并在麻醉前和术后 4、12 和 24 h 检测血清 IL-6 和 IL-10 的水平。**结果** A组与 B 组术后不同时间点 VAS 评分、Ramsay 评分、血清 IL-6、血清 IL-10 组内比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);A 组与 B 组相比,VAS 评分、Ramsay 评分、血清 IL-6、血清 IL-10 组内整体比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);麻醉后,A 组与 B 组血流动力学指标比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),B 组患者优于 A 组。**结论** 羟考酮与氢吗啡酮各自均可有效缓解腹腔镜胆囊切除术患者的术后疼痛,同时能够调节促炎与抗炎细胞因子平衡,减弱炎症反应,促进术后康复。

关键词: 羟考酮;氢吗啡酮;腹腔镜胆囊切除术;镇痛;细胞因子;开腹手术

中图分类号: R657.4

文献标识码: A

Effect of Oxycodone and Hydromorphone on pains and inflammatory cytokines of patients after laparoscopic cholecystectomy

Jun-chao Fan, Jun-jie Song, Dao-xian Hong

(The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan 475000, China)

Abstract: Objective To explore the effect of Hydromorphone and Oxycodone on pains and inflammatory cytokines of patients after laparoscopic cholecystectomy, so as to provide scientific basis for the rational use of narcotic analgesics in relieving postoperative pains and balancing the inflammatory cytokines. **Methods** Sixty patients who received laparoscopic cholecystectomy were randomly divided into Oxycodone group (group A), Hydromorphone group (group B) and placebo group (group C) with 20 cases in each group. At the end of surgery, the patients in the group A were given 0.1 mg/kg of Oxycodone, those in the group B were given 2 mg Hydromorphone, and those in the group C were given 2 ml of normal saline. The VAS scores were recorded at 4, 6, 12 and 24 h after surgery. The levels of serum IL-6 and IL-10 were detected before anesthesia and 4, 12 and 24 h after surgery in the three groups. **Results** The VAS scores and the Ramsay scores at 4 and 6 h after surgery in the groups A and B were significantly lower than those in the group C ($P < 0.05$). The levels of IL-6 and IL-10 at 4, 12 and 24 h after surgery were all significantly increased in the three groups compared to the levels before anesthesia ($P < 0.05$). The IL-6 levels at 4 and 12 h after surgery in the group A and the group B were significantly lower than those in the group C; while the levels of IL-10 at 4, 12 and 24 h after surgery in the groups A and B were significantly higher than those in the group C ($P < 0.05$). After anesthesia, the hemodynamic indicators of the group B were better than those in the group A, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Both Oxycodone and

Hydromorphone can effectively alleviate pains of patients after laparoscopic cholecystectomy, and also balance the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, thus reduce inflammatory reactions and boost postoperative recovery.

Keywords: Oxycodone; Hydromorphone; laparoscopic cholecystectomy; analgesia; cytokine

近年来,腹腔镜胆囊切除术广泛应用于胆囊疾病的临床治疗中,与传统开腹手术相比,该方法具有创伤小、失血少、机体恢复快、住院时间短等特点^[1-2],然而仍有 30%~73% 的患者在术后存在明显疼痛。手术后的疼痛可使机体产生明显的应激反应,引起细胞炎性因子的释放量增多,进而导致血管扩张、组织水肿等,严重阻碍机体的恢复^[3]。本次研究旨在探讨羟考酮与氢吗啡酮对腹腔镜胆囊切除术患者的术后疼痛及炎症细胞因子的影响,为合理使用麻醉镇痛药,有效缓解患者的术后疼痛及细胞因子失衡提供科学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取拟行腹腔镜胆囊切除术患者 40 例。其中,男性 25 例,女性 15 例,年龄 33~62 岁,体重 40~70 kg。所有患者均签署知情同意书。排除既往有严重心肝肾等脏器疾病、血液系统疾病、近期服用过麻醉性镇静、镇痛药物以及对本研究药物过敏者。按照随机数字表法将所有患者随机分为两组。即羟考酮组(A组)、氢吗啡酮组(B组),每组各 20 例。两组的一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 男/女/例 | 年龄/岁 | 体重/kg | 手术时间/min |
|----|-------|----------|----------|-----------|
| A组 | 12/9 | 45.3±5.7 | 60.2±5.9 | 64.8±12.6 |
| B组 | 12/8 | 44.5±5.4 | 60.8±6.6 | 66.2±13.2 |

1.2 麻醉与手术方法

麻醉方法:患者术前禁食 8 h,入室前 30 min 肌内注射阿托品 0.5 mg、苯巴比妥钠 0.1 g。入室后面罩吸氧,开放上肢静脉,同时密切监测血压、心电图、脉搏和血氧饱和度。麻醉诱导:依次静脉注射咪达唑仑 0.08 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μg/kg、丙泊酚 1.5 mg/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg,随后行气管内插管,插管完成后行 IPPV 机械通气,设置呼吸参数为潮气量 8~10 ml/kg,呼吸频率为 10~15 次/min,维持 PET-CO₂ 在 35~45 mmHg。麻醉维持:吸入七氟醚 1~1.5 MAC,必要时静脉给予维库溴铵 0.05 mg/kg。手术结

束时,停止吸入七氟醚,与此同时,A组给予羟考酮 0.1 mg/kg,B组给予氢吗啡酮 2 mg。通过气腹机控制气腹压力在 12 mmHg,胆囊取出后尽量排尽腹腔内残余气体。

1.3 观察指标

①疼痛评价采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)^[4]记录 3 组患者术后 4、6、12 及 24 h 的 VAS 评分,0 分代表无痛,≤3 分为优,4~5 分为良,>5 分为差。②镇静评价采用 Ramsay 评分:1 分表示焦虑、烦躁,2 分表示清醒、安静合作,3 分表示嗜睡、对刺激反应敏感,4 分表示睡眠状态、刺激反应正常,5 分表示睡眠状态、刺激反应迟钝,6 分表示沉睡,刺激无反应。分别于麻醉前和术后 4、12 及 24 h 采集患者静脉血,通过 ELISA 法检测血清 IL-6 和 IL-10 的水平,白细胞介素试剂(由 Becton Dickinson 公司提供,批号:2314785)。血流动力学:观察麻醉诱导前(T₀),插管即刻(T₁),拔管后 10 min(T₂),拔管后 30 min(T₃),拔管后 60 min(T₄)时间点,两组心率(HR)、呼吸频率(RR)、舒张压(DBP)、收缩压(SBP)和血氧饱和度(SpO₂)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用重复测量设计的方差分析,计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后各时间点 VAS 评分比较

A 组和 B 组术后不同时间点 VAS 评分组内比较,差异有统计学意义($F=44.733$ 和 64.196 ;均 $P=0.000$),A 组与 B 组相比,不同时间点 VAS 评分整体比较,差异无统计学意义($F=1.260, P=0.215$)。见表 2。

2.2 两组患者术后各时间点 Ramsay 评分比较

A 组和 B 组术后不同时间点 Ramsay 评分组内比较,差异有统计学意义($F=54.761$ 和 61.780 ,均 $P=0.000$),A 组与 B 组相比,不同时间点 Ramsay 评

分整体比较,差异无统计学意义($F=0.792, P=0.492$)。见表 3。

2.3 两组患者术后各时间点血清 IL-6 比较

麻醉前,两组患者的 IL-6 水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与麻醉前相比,A 组患者术后 4、12 和 24 h 的 IL-6 水平升高;B 组患者术后 4、12 和 24 h 的 IL-6 水平也升高。A 组和 B 组术后不同时间点 IL-6 水平组内比较,差异有统计学意义($F=33.598$ 和 52.118 ,均 $P=0.000$)。A 组与 B 组相比,不同时间点 IL-6 水平整体比较,差异无统计学意义($F=0.062, P=0.927$)。见表 4。

2.4 两组患者术后各时间点血清 IL-10 比较

麻醉前,两组患者的 IL-10 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与麻醉前相比,A 组患者术后 4、12 和 24 h 的 IL-6 水平升高;B 组患者术后 4、12 和 24 h 的 IL-10 水平也升高。A 组和 B 组术后不同时间

点 IL-10 水平组内比较,差异有统计学意义($F=625.806$ 和 760.565 ,均 $P=0.000$),A 组与 B 组相比,不同时间点 IL-10 水平整体比较,差异无统计学意义($F=0.676, P=0.503$)。见表 5。

2.5 两组患者血流动力学指标比较

A 组和 B 组术后不同时间点 SBP、DBP、HR 水平组内比较,差异有统计学意义 ($F=625.806$ 和 760.565 ,均 $P=0.000$)。A 组和 B 组比较,不同时间点 SBP、DBP、HR 指标整体差异有统计学意义;麻醉后,A 组与 B 组患者 T_1 和 T_2 时间点 SBP、DBP、HR 指标比较,差异有统计学意义,B 组患者优于 A 组患者(SBP: $t=9.578$ 和 11.226 ,均 $P=0.000$;DBP: $t=4.041$ 和 $3.104, P=0.000$ 和 0.004 ;HR: $t=8.046$ 和 6.852 均 $P=0.000$)。A 组与 B 组患者 T_3 时间点 SBP 指标比较,差异有统计学意义,B 组患者优于 A 组患者($t=3.498, P=0.001$)。见表 6。

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

| 组别 | 4 h | 6 h | 12 h | 24 h |
|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|
| A 组 | 2.11 ± 0.19 | 2.38 ± 0.18 | 2.76 ± 0.35 | 2.89 ± 0.19 |
| B 组 | 2.19 ± 0.14 | 2.40 ± 0.15 | 2.69 ± 0.18 | 2.82 ± 0.16 |

表 3 两组患者术后各时间点 Ramsay 评分比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 4 h | 6 h | 12 h | 24 h |
|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|
| A 组 | 2.03 ± 0.18 | 2.39 ± 0.15 | 2.56 ± 0.35 | 2.92 ± 0.15 |
| B 组 | 2.06 ± 0.22 | 2.43 ± 0.17 | 2.64 ± 0.28 | 2.96 ± 0.17 |

表 4 两组患者术后各时间点血清 IL-6 比较 ($n=20, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 麻醉前 | 4 h | 12 h | 24 h |
|-----|--------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| A 组 | 33.85 ± 9.84 | 71.52 ± 16.85 [†] | 77.46 ± 16.84 [†] | 64.41 ± 15.19 [†] |
| B 组 | 32.71 ± 8.44 | 73.43 ± 15.05 [†] | 80.81 ± 12.47 [†] | 64.13 ± 15.32 [†] |

注:† 与麻醉前比较, $P<0.05$

表 5 两组患者术后各时间点血清 IL-10 比较 ($n=20, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 麻醉前 | 4 h | 12 h | 24 h |
|-----|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| A 组 | 7.28 ± 1.35 | 66.72 ± 7.34 [†] | 95.57 ± 8.72 [†] | 37.14 ± 7.28 [†] |
| B 组 | 7.91 ± 1.12 | 68.27 ± 5.71 [†] | 93.83 ± 7.48 [†] | 39.47 ± 7.38 [†] |

注:† 与麻醉前比较, $P<0.05$

表 6 两组患者血流动力学指标比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | T_0 | T_1 | T_2 | T_3 | T_4 |
|----------|---------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------|
| SBP/mmHg | | | | | |
| A 组 | 127.28 ± 8.35 | 152.71 ± 8.34 [†] | 150.67 ± 8.72 [†] | 130.65 ± 9.21 [†] | 128.83 ± 8.67 |
| B 组 | 127.91 ± 9.12 | 125.28 ± 9.72 | 121.83 ± 7.48 | 120.80 ± 8.59 | 123.72 ± 8.37 |

续表 6

| 组别 | T ₀ | T ₁ | T ₂ | T ₃ | T ₄ |
|---------------------|----------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| DBP/mmHg | | | | | |
| A 组 | 77.32 ± 7.68 | 90.39 ± 7.68 [†] | 88.28 ± 8.75 [†] | 80.79 ± 7.76 [†] | 78.54 ± 8.29 |
| B 组 | 77.63 ± 7.29 | 80.29 ± 8.12 | 79.87 ± 8.38 | 77.28 ± 7.67 | 76.56 ± 7.43 |
| HR/(次/min) | | | | | |
| A 组 | 78.28 ± 7.66 | 105.22 ± 8.98 [†] | 100.12 ± 8.63 [†] | 84.60 ± 8.24 [†] | 79.22 ± 8.39 [†] |
| B 组 | 78.37 ± 7.42 | 82.41 ± 8.95 | 81.29 ± 8.75 | 80.70 ± 8.40 | 78.31 ± 8.10 |
| RR/(次/min) | | | | | |
| A 组 | 21.22 ± 3.30 | 20.41 ± 3.97 | 22.19 ± 3.37 | 20.62 ± 3.43 | 20.33 ± 3.14 |
| B 组 | 20.67 ± 3.41 | 20.12 ± 3.83 | 21.32 ± 3.58 | 19.78 ± 3.51 | 20.11 ± 3.35 |
| SpO ₂ /% | | | | | |
| A 组 | 98.62 ± 4.67 | 97.62 ± 4.60 | 98.75 ± 4.62 | 98.28 ± 4.71 | 98.42 ± 4.36 |
| B 组 | 98.57 ± 4.52 | 98.13 ± 4.72 | 98.37 ± 4.48 | 98.48 ± 4.63 | 98.21 ± 4.25 |

注:†与 T₀ 比较, P < 0.05

3 讨论

研究发现,腹腔镜手术造成的腹壁穿刺孔以及术中的内脏牵拉等因素可引起术后 24 h 内 VAS 在 4 分左右的疼痛,同时也可导致机体产生明显的应激反应^[6]。严重的应激反应使得机体内炎性细胞因子大量释放、从而导致免疫抑制、疼痛敏感化,严重影响患者的康复^[6]。羟考酮是临床上常用的阿片类镇痛药,它可作用于中枢神经系统突触前末段细胞膜上的 μ 受体,阻止或延缓疼痛,还可作用于 κ 受体对平滑肌构成的器官发挥镇痛效果^[7-9],广泛应用于术后疼痛的治疗。曾春生等^[9]的一项重度癌痛镇痛研究结果表明盐酸羟考酮控释片与硫酸吗啡缓/控释片治疗中、重度癌痛患者镇痛效果理想,疗效相近,服用均较安全,但是羟考酮控释片的起效快,便秘等并发症较轻,可作为治疗的首选药物之一。孙艳丽等^[10]关于腹腔镜手术后急性疼痛的研究结果表明,羟考酮组的术后急性疼痛例数比芬太尼组少,且镇静评分更低。氢吗啡酮是吗啡的衍生物,为强效 μ 受体激动剂,镇痛效果可达吗啡的 8 倍,具有起效快、镇痛效果明显、代谢产物无活性、不良反应少等优点,是术后急性疼痛的有效治疗药物^[11-12]。本次研究对腹腔镜胆囊切除术患者分别使用羟考酮和氢吗啡酮,并以生理盐水作为对照。结果显示,羟考酮组与氢吗啡酮组在术后 4 及 6 h 的 VAS 评分显著低于生理盐水对照组,且 A 组与 B 组在术后 4 h 及 6 h 的 Ramsay 评分明显低于生理盐水组 (P < 0.05)。这表明羟考酮组和氢吗啡酮组均有效缓解了患者的术后疼痛,效果满意。

张骐等^[13]采用盐酸羟考酮注射液对肱骨骨折手术患者行超前镇痛,结果发现盐酸羟考酮注射液超前镇痛能够显著抑制肱骨骨折手术患者术后血清 TNF- α 、IL-6 水平的升高,防止机体内免疫功能下降,提高对患者的镇痛效果。IL-6 具有炎症介导活性,是炎症反应的重要介质^[14-15]。IL-10 是免疫抑制性细胞因子,可显著抑制促炎细胞因子^[16]。本次研究结果表明,羟考酮组术后 4 和 12 h 的 IL-6 水平明显低于生理盐水对照组,术后 4、12 及 24 h 的 IL-10 水平明显高于生理盐水对照组 (P < 0.05)。说明羟考酮有效调节细胞因子水平,这可能与降低细胞内 cAMP 含量进而影响细胞炎症因子的合成与释放有关^[17]。氢吗啡酮组的结果与羟考酮组一致,说明氢吗啡酮也可减弱炎性因子的释放,进而减弱炎症反应。

综上所述,羟考酮与氢吗啡酮各自均可有效缓解腹腔镜胆囊切除术患者的术后疼痛,同时能够调节促炎与抗炎细胞因子平衡,减弱炎症反应,促进术后康复。

参 考 文 献:

- [1] 李永利, 江奎, 朱海林, 等. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术改良的临床研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(7): 526-529.
- [2] SINGAL R, SINGAL RP, SANDHU K, et al. Evaluation and comparison of postoperative levels of serum bilirubin, serum transaminases and alkaline phosphatase in laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy[J]. J Gastrointest Oncol. 2015, 6(5): 479-486.
- [3] 邢娜, 李会新, 王中玉, 等. 术后疼痛大鼠切口组织 Toll 样受体 4 及其下游细胞因子表达的变化[J]. 中华创伤杂志, 2015, 31(1):

- 86-90.
- [4] 王利祥, 杨明乾, 刘会长. 氢吗啡酮预防全麻腹腔镜手术苏醒期躁动的效果[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(21): 144-145.
- [5] 蔡岷. 腹腔镜胆囊切除术患者围术期微循环及疼痛相关指标的变化[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7): 944-946.
- [6] LI Y, HE R, CHEN S, et al. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(5): 1635-1642.
- [7] KOKKI H, KOKKI M, SJOVALL S. Oxycodone for the treatment of postoperative pain[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(7): 1045-1058.
- [8] 李志华, 秦鸣放. 盐酸羟考酮注射液预先给药用于腹腔镜胆囊切除术的临床观察[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(21): 5282-5284.
- [9] 曾春生, 黄作超, 郭守俊, 等. 羟考酮控释片与吗啡缓释片治疗中重度癌痛的疗效比较[J]. 中国药房, 2011, 22(44): 4163-4165.
- [10] 孙艳丽, 柏晓漫, 陈鹏. 单次静注盐酸羟考酮对老年患者腹腔镜直肠肿物切除术后急性疼痛的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17): 4938-4940.
- [11] FELDEN L, WALTER C, HARDER S, et al. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(3): 319-328.
- [12] PIGNI A, BRUNELLI C, CARACENI A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review[J]. *Palliat Med*, 2011, 25(5): 471-477.
- [13] 张骐, 崔雯, 刘小彬. 盐酸羟考酮注射液超前镇痛对肱骨骨折手术患者术后血清细胞免疫因子及镇痛效果的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 10(35): 56-58.
- [14] 赵丽萍, 汪福洲, 钱燕宁. 氟比洛芬酯术后镇痛对血浆细胞因子和应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2008, 24(8): 701-703.
- [15] 彭洪, 巫志国, 周兵, 等. 氢吗啡酮术后镇痛对全髋置换术患者的炎性因子和血液流变学的影响[J]. 江西医药, 2015, 50(5): 399-401.
- [16] 徐伟民, 刘国庆. 盐酸右美托咪定超前镇静对腹腔镜胆囊切除术老年患者应激反应的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(2): 309-312.
- [17] 胡建, 许建峰, 刘耿, 等. 不同剂量羟考酮术前用药对腹腔镜胆囊切除术后疼痛及炎症细胞因子的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(10): 941-944.

(张西倩 编辑)