

· 临床经验 ·

右美托咪定联合地佐辛镇痛方案对腹腔镜胆囊切除术患者的镇痛、炎性细胞因子及术后认知功能的影响探究

钱志峰¹, 毛发江², 徐磊¹, 徐丽萍¹, 王海林¹

[摘要] **目的** 探讨右美托咪定联合地佐辛术后镇痛对于腹腔镜胆囊切除术患者术后疼痛、炎性细胞因子及认知功能的影响。**方法** 将本院收治的需要进行腹腔镜胆囊切除术的 116 例患者随机分为观察组和对照组, 2 组患者均进行腹腔镜胆囊切除术, 术后给予常规治疗措施, 观察组给予右美托咪定 (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 联合地佐辛 (0.8 mg/kg) 自控镇痛, 对照组给予丙泊酚 (5 mg/kg) 复合地佐辛 (0.8 mg/kg) 自控镇痛, 采用 VAS 评分比较 2 组患者术后疼痛程度, 测定 2 组患者术前、术后当天、术后 1 d、术后 3 d 血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎性因子含量, 采用简易智能状态量表 (MMSE) 评价 2 组患者术后 5 d 内认知功能障碍 (POCD) 的发生情况, 术后 3 个月门诊随访评估患者认知状态。**结果** 观察组、对照组患者 VAS 评分分别为 (3.5 \pm 1.2) 分、(3.4 \pm 0.9) 分, 2 组疼痛评分无显著差异 ($P>0.05$); 观察组患者术后当天 TNF- α 、IL-6 分别为 (25.4 \pm 2.9)、(76.4 \pm 32.1) pg/mL , 术后 1 d 时 TNF- α 、IL-6 分别为 (28.5 \pm 8.4)、(89.4 \pm 40.4) pg/mL , 对照组术后当天时 TNF- α 、IL-6 分别为 (40.5 \pm 4.3)、(145.4 \pm 35.6) pg/mL , 术后 1 d 时 TNF- α 、IL-6 分别为 (65.4 \pm 13.2)、(198.5 \pm 42.1) pg/mL , 观察组术后当天、术后 1 d 时炎症因子显著低于对照组 ($P<0.05$); 术后 1 d、术后 3 d 观察组 MMSE 评分显著高于对照组 ($P<0.05$), 术后 5 d 2 组患者 MMSE 评分差异无统计学意义 ($P>0.05$), 观察组、对照组术后 5 d 内 POCD 的发生率分别为 10.3% (6/58)、24.1% (14/58), 观察组 POCD 发生率显著低于对照组 ($P<0.05$), 术后 3 个月 2 组患者 POCD 的发生率分别为 3.4% (2/58)、5.2% (3/58), 2 组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 对于腹腔镜胆囊切除术患者, 与常规应用丙泊酚术后镇痛方案相比, 采用右美托咪定联合地佐辛术后镇痛方案能够达到相同的镇痛效果, 并且降低术后应激反应, 改善患者认知功能, 减少 POCD 的发生, 值得临床推广应用。

[关键词] 右美托咪定; 地佐辛; 腹腔镜; 胆囊切除术; 镇痛; 炎性细胞因子; 术后认知功能

[中图分类号] R614 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1672-271X(2017)02-087-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.02.019

胆囊切除术是临床最常见的手术之一, 主要治疗急慢性胆囊炎、胆囊结石、胆囊息肉等疾病^[1]。由于腹腔镜手术具有创伤小、恢复快、出血少等有点, 目前腹腔镜胆囊切除术已经逐渐取代开腹胆囊切除, 成为标准术式^[2]。尽管如此, 腹腔镜手术后患者仍可感到术后疼痛, 引起全身应激反应, 进一步加重患者的术后疼痛, 并且有可能并发神经功能损害, 引起术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD)。右美托咪定是新型高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动药, 具有良好的镇静催眠作用, 右美托咪定还具有镇痛、抑制交感活性、改善心血管稳定性等优点^[4]。本研究比较了右美托咪定联合地佐辛术后镇痛与单用地佐辛术后镇痛对于

患者疼痛、炎性细胞因子、术后认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将解放军第 454 医院自 2014 年 6 月至 2016 年 6 月共收治了 116 例需要进行腹腔镜胆囊切除术的患者采用随机数表方法分为观察组和对照组, 每组各 58 例。2 组患者均符合以下标准: ①患有急性慢性胆囊炎、胆囊结石、胆囊息肉等需要进行胆囊切除术的患者; ②患者自愿进行腹腔镜手术; ③排除合并有恶性肿瘤、肝肾功能障碍、心功能不全等并发症患者。所有患者均同意进行本研究, 并签署知情同意书。

1.2 镇痛方法 2 组患者术前根据原发疾病给予等对症治疗, 并积极完善术前准备, 择期行腹腔镜胆囊切除术。观察组患者给予右美托咪定 (江苏恩华药业股份有限公司生产, 国药准字 H20110085) 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + 地佐辛 0.8 mg/kg (扬子江药业集团有限公司生产, 国药准字 H20080329) + 0.9% 氯化钠 + 托烷司琼 8 mg 配成 100 mL 接自控静脉镇痛 (PCIA) 术后镇痛; 对照组给予丙泊酚 (扬子江药业集团有

作者单位: 1. 210002 南京, 解放军第 454 医院 ICU;
2. 200071 上海, 上海中医药大学附属市中医院
医院科研处

引用格式: 钱志峰, 毛发江, 徐磊, 等. 右美托咪定联合地佐辛镇痛方案对腹腔镜胆囊切除术患者的镇痛、炎性细胞因子及术后认知功能的影响探究 [J]. 东南国防医药, 2017, 19(2): 187-189.

限公司生产,国药准字 H20073642) 5 mg/kg 复合地佐辛 0.8 mg/kg(扬子江药业集团有限公司生产,国药准字 H20080329) +0.9%氯化钠+托烷司琼 8 mg 配成 100 mL 接自控静脉镇痛(PCIA)术后镇痛^[5]。

1.3 检测指标 采用 VAS 评分比较 2 组患者术后疼痛程度,分别于术前、术后当天、术后 1 d、术后 3 d 晨抽取患者静脉血,采用酶联免疫吸附试验双抗体夹心法(ELISA)测定血清 TNF- α 、IL-6 等炎症因子含量,在手术前、术后 1 d、术后 3 d 及术后 5 d 由同一医师采用简易智能状态量表(MMSE)评价 2 组患者认知功能,并记录 2 组患者术后 POCD 的发生情况,MMSE 降低 2 分以上诊断为 POCD^[6],患者术后 3 月至门诊复查随访时再次应用 MMSE 评分评估 POCD 发生情况。

1.4 统计学分析 采用 SPSS21.0 进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以百分数表示,有效率的比较采用卡方检验,2 组之间计量资料的比较采用两独立样本 Student-*t* 检验,2 组不同时间点炎症因子水平的比较,采用重复测量方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料的比较 2 组患者在性别、年龄、原发疾病、合并症方面差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者 VAS 评分及 MMSE 评分的比较 手术后 2 组患者 VAS 评分差异无统计学意义($P>0.05$),术前 2 组患者 MMSE 评分差异无统计学意

义($P>0.05$),术后 1 d、术后 3 d 观察组 MMSE 评分显著高于对照组($P<0.05$),术后 5 d、术后 3 个月 2 组患者 MMSE 评分无显著差异($P>0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者术后 POCD 发生率的比较 观察组、对照组术后 POCD 的发生率分别为 10.3%(6/58), 24.1%(14/58),观察组 POCD 发生率显著低于对照组($P<0.05$),观察组、对照组术后 3 个月 POCD 的发生率分别为 3.4%(2/58)、5.2%(3/58),2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 2 组患者不同时间点炎症因子水平的比较 2 组患者的 TNF- α 、IL-6 在术后均显著升高($P<0.05$),然后逐渐下降($P<0.05$),观察组在术后当天、术后 1 d 时 TNF- α 、IL-6 水平均显著低于对照组($P<0.05$),术前及术后 3 d 时 2 组患者的 TNF- α 、IL-6 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 2 组腹腔镜胆囊切除术患者基线资料的比较

指标	对照组($n=58$)	观察组($n=58$)
性别(男/女)	28/30	30/28
平均年龄(岁)	48.1 \pm 12.8	48.5 \pm 12
原发疾病		
急性胆囊炎	20	18
慢性胆囊炎	18	20
胆囊结石	12	14
胆囊息肉	8	6
合并症		
高血压	14	12
糖尿病	8	6

表 2 2 组腹腔镜胆囊切除术患者术后 VAS 评分及 MMSE 评分的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术后 VAS 评分	MMSE 评分				
			术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 3 个月
对照组	58	3.4 \pm 0.9	24.3 \pm 1.8	17.6 \pm 3.1	18.4 \pm 2.1	23.8 \pm 2.5	24.0 \pm 2.2
观察组	58	3.5 \pm 1.2	24.5 \pm 2.4	22.3 \pm 2.4	23.1 \pm 1.9	24.3 \pm 1.9	23.9 \pm 2.5
<i>t</i> 值		0.507 7	0.507 7	9.130 1	12.639 3	1.212 7	0.228 7
<i>P</i> 值		0.611 7	0.611 7	<0.001	<0.001	0.225 3	0.819 5

表 3 2 组腹腔镜胆囊切除术患者不同时间点炎症因子水平的比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	炎症因子	术前	术后当天	术后 1 d	术后 3 d
对照组	58	TNF- α	11.5 \pm 1.8	40.5 \pm 4.3*	65.4 \pm 13.2*	25.4 \pm 12.1*
		IL-6	15.4 \pm 2.9	145.4 \pm 35.6*	198.5 \pm 42.1*	56.4 \pm 39.2*
观察组	58	TNF- α	10.8 \pm 1.6	25.4 \pm 2.9*#	28.5 \pm 8.4*#	20.1 \pm 10.2*
		IL-6	15.8 \pm 2.7	76.4 \pm 32.1*#	89.4 \pm 40.4*#	40.8 \pm 18.9*

与本组术前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

3 讨 论

尽管腹腔镜胆囊切除术能够避免开腹手术创伤较大、恢复较慢的不足,但腹腔镜仍然会是用 CO₂ 并在手术中牵拉内脏组织,上述应激刺激可以引起机体的炎性反应,具体表现为术后疼痛、脏器功能损害、认知功能障碍等并发症^[7]。术后疼痛可引起患者严重的不适,严重的疼痛甚至影响患者术后恢复,影响伤口愈合^[8]。目前,临床上普遍给予病人自控静脉镇痛(PCA)减轻术后疼痛,PCA 的镇痛方案由麻醉师决定,目前常用的镇痛剂包括丙泊酚、右美托咪定、地佐辛等^[9]。

地佐辛是一类较新的阿片类镇痛药,是 κ 受体激动剂及 μ 受体拮抗剂,镇痛效果优于传统阿片类镇痛剂,不良反应较轻,安全性较高^[10]。但有文献报道,单用阿片类镇痛药,不良反应发生率较高,且存在成瘾风险^[11]。本研究采用右美托咪定联合地佐辛镇痛,达到了理想的镇痛效果,与强效麻醉药丙泊酚有相同的镇痛效果。右美托咪定是新型 α_2 肾上腺素能受体激动剂,为美托咪定的右旋异构体,能够作用于突触前 α_2 肾上腺素能受体,从而抑制去甲肾上腺素释放,阻碍疼痛传递通路。除此之外,右美托咪定还能够抑制交感神经活性,从而引起血压下降和心率减慢,发挥镇静及抗焦虑作用^[12]。有研究报道,采用右美托咪定术后镇痛能够显著降低肾癌根治术后的应激反应,并发挥脏器保护作用^[13]。本研究比较了右美托咪定联合地佐辛及单用地佐辛对患者体内炎性因子的影响,结果表明联合应用右美托咪定能够降低患者血清炎性因子水平,如 TNF- α 及 IL-6。TNF- α 及 IL-6 是体内创伤应激后的主要细胞因子,为活化免疫细胞损伤应答反应的细胞外蛋白^[14],这可能与右美托咪定降低交感神经系统活性相关,这一研究成果与 Kang 等^[15]报道一致。

另一方面,术后认知功能障碍(POCD)逐渐引起了大家的关注,它是指术后各种因素引起的认知功能的异常,包括语言能力、计算能力、定向力和注意力,目前 POCD 的发病机制尚不清晰,但由研究表明其与全身炎症反应、过度磷酸化、激素刺激及相关因子的毒性有关^[16]。国外有文献报道右美托咪定与 POCD 发生率之间的关系,表明右美托咪定可以降低患者 POCD 的发生率^[17]。本研究同样观察了右美托咪定对患者认知功能的影响,本研究发现应用右美托咪定可以增加患者术后认知能力,减小 POCD 的发生。

综上所述,对于腹腔镜胆囊切除术患者,与丙泊酚相比,采用右美托咪定联合地佐辛术后镇痛能够达到相同的镇痛效果,并且降低术后应激反应,减少 POCD 的发生,值得临床应用。

【参考文献】

- [1] 宝音达来. 腹腔镜胆囊切除术治疗胆结石的临床疗效[J]. 转化医学电子杂志, 2014, 1(5): 73-74.
- [2] 李 霞, 虞长春, 陈理红. 腹腔镜胆囊切除术手术前后的护理[J]. 东南国防医药, 2001, 3(4): 36.
- [3] 李文瑶, 易 斌, 陶国才. 麻醉与老年人手术后认知功能障碍研究进展[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(6): 650-653.
- [4] 贲智勇, 郑 杰, 张华国. 右美托咪定持续泵注对老年腹腔镜直肠癌根治术患者炎性因子及术后早期认知功能的影响研究[J]. 实用老年医学, 2016, 30(8): 683-686.
- [5] 李宛霞, 陶少宇, 陶 然, 等. 右美托咪定联合地佐辛对多发患者镇静镇痛效果的分析[J]. 中国急救医学, 2015, 35(10): 897-899.
- [6] 边步荣, 薛荣亮, 郭宇峰, 等. 依托咪酯和丙泊酚对老年患者腹腔镜胆囊切除术后认知功能障碍的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(23): 3244-3246.
- [7] 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性因子和应激反应的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2034-2036.
- [8] 周 莹, 滕金亮, 李国利. 地佐辛、右美托咪定单独或复合用药减轻瑞芬太尼诱发患者术后痛觉过敏效果的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2015, 35(2): 245-246.
- [9] 莫 力, 曾凯辉, 张绍杰. 不同剂量右美托咪定对腹腔镜下子宫全切患者术后地佐辛自控静脉镇痛效应的影响[J]. 广东医学, 2015, 36(4): 608-610.
- [10] 陈兴东, 万婷婷, 段满林, 等. 地佐辛预防和治疗腹部手术患者苏醒期躁动的观察[J]. 东南国防医药, 2011, 13(4): 324-326.
- [11] 查兴盛, 陈 林, 陈 杨, 等. 右美托咪定与异丙酚联合地佐辛用于输尿管镜下气压弹道碎石术麻醉效应比较[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(6): 531-536.
- [12] 赵继波, 李媛莉, 汪业铭, 等. 腹腔镜胆囊切除术中右美托咪定的临床应用价值分析[J]. 转化医学电子杂志, 2016, 3(9): 8-9.
- [13] 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性细胞因子和肾功能的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2013, 39(3): 588-591.
- [14] Kim Y, Kang SH, Hong TH, et al. Effects of dexmedetomidine on the ratio of T Helper 1 to T Helper 2 cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. J Clin Anesth, 2014, 26(4): 281-285.
- [15] Kang SH, Kim YS, Hong TH, et al. Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2013, 57(4): 480-487.
- [16] 刘铁军, 董晓柳, 张树波. 急性高容量血液稀释对老年肺癌根治术患者术后认知功能和血浆 S100 β 的影响[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(6): 608-612.
- [17] Chen J, Yan J, Han X. Dexmedetomidine may benefit cognitive function after laparoscopic cholecystectomy in elderly patients[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(2): 489-494.

(收稿日期: 2016-12-07; 修回日期: 2017-01-16)

(本文编辑: 叶华珍)