

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.07.017

❖ 临床研究 ❖

纳布啡与舒芬太尼在胸腔镜肺叶切除术后镇痛中的应用及其对 Th17、Treg 细胞水平的影响

许静红¹, 徐夏¹, 杜佳楠¹, 解飞¹, 邓镇生²

(三亚中心医院, 1. 麻醉科; 2. 心胸外科, 海南 三亚 572000)

【摘要】目的: 分析纳布啡与舒芬太尼在胸腔镜肺叶切除术后镇痛中的应用及其对辅助性 T 细胞 (Th17)、调节性 T 细胞 (Treg) 水平的影响。**方法:** 按照镇痛方式不同将 60 例接受胸腔镜肺叶切除术的患者分为纳布啡组 ($n=30$) 和舒芬太尼组 ($n=30$)。分析两组在不同时间点视觉模拟评分 (VAS)、镇静评分 (Ramsay) 的差异, 并比较手术前后 Th17 和 Treg 细胞比例及术后镇痛满意率、不良反应率。**结果:** 纳布啡组的镇痛满意率高于舒芬太尼组 ($P<0.05$); 两组在术后不同时间点的 VAS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 纳布啡组在术后不同时间点的 Ramsay 评分高于舒芬太尼组 ($P<0.05$); 术后 48 h, 纳布啡组的 Th17 占 $CD4^+$ T 比值及 Th17/Treg 比值低于舒芬太尼组, 而 Treg 占 $CD4^+$ T 比值高于舒芬太尼组 (均 $P<0.05$); 两组的心动过缓和低血压发生率相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 纳布啡组的恶心呕吐发生率低于舒芬太尼组 ($P<0.05$)。**结论:** 纳布啡与舒芬太尼在胸腔镜肺叶切除术后镇痛效果相当, 但纳布啡的不良反应相对较少, 镇痛满意度更高, 更有利于调控 Th17 和 Treg 细胞比例。

【关键词】 胸腔镜肺叶切除术; 镇痛; 纳布啡; 舒芬太尼; 辅助性 T 细胞; 调节性 T 细胞

【中图分类号】 R614; R655.3 **【文献标志码】** A

Application of nalbuphine and sufentanil in postoperative analgesia after thoracoscopic lobectomy and their effects on Th17 and Treg cells

XU Jing-hong¹, XU Xia¹, DU Jia-nan¹, XIE Fei¹, DENG Zhen-sheng²

(1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Cardiothoracic Surgery, Sanya Central Hospital, Sanya 572000, Hainan, China)

【Abstract】Objective: To analyze the effects of nalbuphine and sufentanil in postoperative analgesia after thoracoscopic lobectomy and their effects on the levels of helper T cells (Th17) and regulatory T cells (Treg). **Methods:** 60 patients who underwent thoracoscopic lobectomy were selected as the research objects. According to the different analgesic methods, they were divided into two groups: nalbuphine group and sufentanil group, 30 cases in each group. The differences of visual analogue scale (VAS) and sedation scale (Ramsay) between the two groups at different time points were analyzed, and the proportion of Th17 and Treg cells before and after operation, postoperative analgesia satisfaction rate and adverse reaction rate were compared. **Results:** The satisfaction rate of analgesia in the nalbuphine group was significantly higher than that in the sufentanil group ($P<0.05$), there was no significant difference in VAS score between the two groups at different time points after operation ($P>0.05$), the Ramsay score of nabuprofen group at different time points after operation was significantly higher than that of sufentanil group ($P<0.05$). 48 hours after operation, the ratio of Th17 to $CD4^+$ T and the ratio of Th17/Treg in the nabuprofen group was significantly lower than that in the sufentanil group, and the ratio of Treg to $CD4^+$ T was significantly higher than that in the sufentanil group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of bradycardia and hypotension between the two groups ($P>0.05$), the incidence of nausea and vomiting in the nalbuphine group was significantly lower than that in the sufentanil group ($P<0.05$). **Conclusion:** The analgesic effect of nalbuphine and sufentanil after thoracoscopic lobectomy is similar, but the adverse reactions of nalbuphine are relatively less, the analgesic satisfaction is higher, and it is more conducive to regulate the proportion of Th17 and Treg cells.

【Key words】 Thoracoscopic lobectomy; Analgesia; Nalbuphine; Sufentanil; Helper T cells; Regulatory T cells

随着胸腔镜手术的不断完善, 其在临床中的应用也越来越广泛^[1]。但胸腔镜手术常造成以内脏

疼痛为主的非切口疼痛, 疼痛的发生发展与机体 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 等 T 细胞亚群水平密切相关, T

细胞亚群比值及含量的变化可降低机体免疫功能,增加患者的疼痛程度,其中以辅助性 T 细胞 17 (Th17) / 调节性 T 细胞 (T regulatory cell, Treg) 最为关键,而应用相关镇痛药物可调节 Th17 / Treg 比值,提高免疫力,缓解疼痛^[2]。目前,临床多采用阿片类药物进行术后镇痛,以舒芬太尼较为常见^[3]。由于舒芬太尼对受体完全激动,具有半衰期短、起效快、镇痛效果强等特点,在术后镇痛泵中应用较多,但舒芬太尼对患者的呼吸功能具有严重的抑制作用,使其应用存在一定的局限性^[4]。纳布啡属于受体激动剂,具有起效快、副作用小、持续时间长、对受体有部分拮抗作用,可明显减弱舒芬太尼对呼吸功能的抑制作用,日益受到临床重视^[5]。本研究拟探究纳布啡与舒芬太尼对胸腔镜肺叶切除术后镇痛效果及其与 Th17、Treg 细胞水平的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2020 年 3 月在三亚中心医院接受胸腔镜肺叶切除术的 60 例患者作为研究对象。按照镇痛方式不同将患者分为纳布啡组 ($n = 30$) 和舒芬太尼组 ($n = 30$)。纳入标准:(1)经诊断均需行胸腔镜肺叶切除术;(2)病历资料均完整;(3)均能接受后续随访。排除标准:(1)合并心肺功

能严重障碍者;(2)伴有肝肾功能严重不全者;(3)存在内分泌紊乱或急慢性神经肌肉疾病者。纳布啡组患者年龄 55 ~ 78 岁,身体质量指数 (body mass index, BMI) 18 ~ 27 kg/m²;舒芬太尼组患者年龄 53 ~ 74 岁, BMI 18 ~ 26 kg/m²。两组患者的性别、年龄、BMI 指数、病变位置比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 所有患者在进入手术室后均进行无创血压 (non-invasive blood pressure, NIBP)、脑电双频指数 (bispectral index, BIS)、心率 (heart rate, HR) 等监测,佩戴面罩吸氧并建立外周血静脉通道;采用 0.4 g/kg 右美托咪定进行麻醉诱导,泵注 10 min;缓慢注射舒芬太尼 0.2 ~ 0.4 g/kg,泵注丙泊酚,效应室靶控浓度 3.5 g/mL,当 BIS 值下降至 50 ~ 60 时,静脉滴注顺式阿曲库铵 0.15 ~ 0.2 mg/kg;当下颌发生松弛后,根据患者实际情况设置呼吸参数,并利用气管插管进行机械通气。术中右美托咪定泵入速度 20 ~ 28 g/h,丙泊酚效应室靶控浓度为 1.2 ~ 2.5 g/mL,吸入七氟醚维持麻醉,顺式阿曲库铵间断使用,麻醉药物浓度随着 NIBP、BIS、HR 变化适时调整;术后提前 10 min 停用七氟醚,提前 30 min 结束泵注右美托咪定,手术结束时停止泵入丙泊酚,并拔出气管插管。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		平均年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病变位置			
	男	女			左肺上叶	左肺下叶	右肺上叶	右肺下叶
纳布啡组 ($n = 30$)	20 (66.67)	10 (33.33)	65.02 ± 0.66	22.43 ± 3.45	7 (23.33)	10 (33.33)	7 (23.33)	6 (20.00)
舒芬太尼组 ($n = 30$)	18 (60.00)	12 (40.00)	65.09 ± 0.71	23.52 ± 2.81	9 (30.00)	10 (33.33)	6 (20.00)	5 (16.67)
t/χ^2 值	0.287		0.396	1.342	0.418			
P 值	0.592		0.347	0.092	0.937			

1.2.2 分组与处理 所有患者按照镇痛方式不同分为纳布啡组 ($n = 30$) 和舒芬太尼组 ($n = 30$)。纳布啡组的药物构成为纳布啡 (宜昌人福药业有限责任公司) 100 mg;舒芬太尼组的药物组成为舒芬太尼 100 μg;两组药物均用 100 mL 生理盐水进行溶解稀释;待患者恢复意识后,分别静脉注射 5 mL 的镇痛负荷量,随后连接一次性镇痛泵行静脉自控镇痛;其中,镇痛泵设置参数为:背景泵入速度 2 mL/h,单次流量 1 mL,锁定时间 15 min。

1.3 观察指标

(1)镇痛满意率:采用自制满意度量表,选项为非常满意、满意、不满意,满意率 = (非常满意 + 满

意) / 总例数 × 100%;(2)视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS):无痛 0 分,轻微疼痛 1 ~ 3 分,疼痛尚可忍受 4 ~ 6 分,疼痛无法忍受 7 ~ 10 分;(3)镇静评分 (Ramsay):烦躁 1 分,安静合作 2 分,嗜睡尚能听从指令 3 分,睡眠尚可唤醒 4 分,呼吸反应迟钝 5 分,深度睡眠且无法唤醒 6 分;(4)手术前后 Th17 和 Treg 占 CD4⁺ T 细胞的比值变化;(5)不良反应:包括心动过缓、低血压和恶心呕吐等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组镇痛满意率比较

纳布啡组的镇痛满意率高于舒芬太尼组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组镇痛满意率比较 [$n(\%)$]

组别	非常满意	满意	不满意	满意率
纳布啡组 ($n=30$)	15(50.00)	10(33.33)	5(16.67)	25(83.33)
舒芬太尼组 ($n=30$)	9(30.00)	9(30.00)	12(40.00)	18(60.00)
χ^2 值				4.007
P 值				0.045

2.2 两组术后不同时间点 VAS 评分比较

两组在术后不同时间点的 VAS 评分相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组术后不同时间点 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	2 h	4 h	8 h	16 h	32 h	48 h
纳布啡组 ($n=30$)	2.51 ± 0.50	2.81 ± 0.72	2.44 ± 0.20	2.11 ± 0.42	1.87 ± 0.54	1.52 ± 0.32
舒芬太尼组 ($n=30$)	2.62 ± 0.31	2.63 ± 0.54	2.53 ± 0.51	2.32 ± 0.62	1.97 ± 0.32	1.35 ± 0.53
t 值	1.024	1.095	0.899	1.536	0.873	1.504
P 值	0.155	0.139	0.186	0.065	0.193	0.069

表 5 两组手术前后 Th17 和 Treg 占 CD4⁺T 细胞比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Th17		Treg		Th17/Treg	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后
纳布啡组 ($n=30$)	2.38 ± 0.91	1.52 ± 0.63 *	1.92 ± 1.04	2.79 ± 0.85 *	1.23 ± 0.01	0.69 ± 0.74 *
舒芬太尼组 ($n=30$)	2.42 ± 0.88	1.89 ± 0.77 *	1.89 ± 1.06	2.31 ± 0.93 *	1.28 ± 0.83	0.82 ± 0.83 *
t 值	0.173	2.037	0.111	2.087	0.243	3.812
P 值	0.432	0.023	0.456	0.021	0.572	0.012

* $P < 0.05$, 与本组术前比较。

表 6 两组不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	心动过缓	低血压	恶心呕吐
纳布啡组 ($n=30$)	5(16.67)	2(6.67)	2(6.67)
舒芬太尼组 ($n=30$)	6(20.00)	3(10.00)	10(33.33)
t 值	0.111	0.218	6.667
P 值	0.739	0.640	0.010

3 讨论

胸腔镜肺叶切除术虽然手术创伤较小,但是由于手术操作、器械刺激等对胸腔脏器的影响,术后往往会产生以内脏为主的重度疼痛,严重影响患者的术后康复^[6]。目前,临床常用的镇痛方式为静脉自

2.3 两组术后不同时间点 Ramsay 评分比较分析

纳布啡组在术后不同时间点的 Ramsay 评分高于舒芬太尼组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组术后不同时间点 Ramsay 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	2 h	4 h	8 h	16 h	32 h	48 h
纳布啡组 ($n=30$)	1.55 ± 0.20	1.32 ± 0.40	1.44 ± 0.40	1.52 ± 0.11	1.51 ± 0.40	1.40 ± 0.52
舒芬太尼组 ($n=30$)	1.40 ± 0.30	1.10 ± 0.50	1.11 ± 0.71	1.22 ± 0.42	1.23 ± 0.62	1.15 ± 0.30
t 值	2.279	1.882	2.218	3.785	2.079	2.281
P 值	0.013	0.032	0.015	<0.001	0.021	0.013

2.4 两组手术前后 Th17 和 Treg 占 CD4⁺T 细胞比值比较

术前,两组 Th17 和 Treg 占 CD4⁺T 比值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 48 h,纳布啡组的 Th17 占 CD4⁺T 比值及 Th17/Treg 比值低于舒芬太尼组,而 Treg 占 CD4⁺T 比值高于舒芬太尼组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组不良反应比较

两组的心动过缓和低血压发生率率相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);纳布啡组的恶心呕吐发生率高于舒芬太尼组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

控镇痛,其可显著提高患者生活质量,降低不良反应的发生率^[7]。舒芬太尼作为一种阿片类镇痛药具有较强的镇痛效果,但其术后所造成的不良反应也较多^[8-9]。因此,术后如何选择安全、合理、有效的镇痛药物成为提高镇痛管理质量的关键。

本研究显示,应用纳布啡患者在术后不同时间点的 Ramsay 评分高于应用舒芬太尼患者,说明纳布啡的镇静效果优于舒芬太尼。这是可能是由于与舒芬太尼相比,纳布啡在体内药物代谢的半衰期相对延长,可较长时间发挥药效^[10],并且纳布啡的长期过度镇静亦不会明显抑制机体的呼吸功能或产生较大的临床问题^[11]。然而,纳布啡的超强镇静作用可显著缓解患者紧张、焦虑、抑郁等不良情绪,提高

睡眠质量,降低醒觉,促进患者术后的快速康复。本研究经综合考虑,将低剂量的纳布啡用于静脉自控镇痛中,防止因过度镇静而引发多种不良反应^[12]。结果显示,应用纳布啡后,患者的 Th17 和 Treg 细胞比值明显得到改善。这可能是因为胸腔镜肺叶切除术后,由 T 细胞介导的免疫系统开始发挥作用,T 淋巴细胞以 CD4⁺、CD8⁺ 细胞亚群为主。而 CD4⁺ 细胞分为 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞,其中, Th17 具有免疫调节作用,可通过促炎性因子对免疫应答进行上调;同时,Treg 可通过细胞因子或细胞之间的接触起到免疫抑制作用。当患者经胸腔镜肺叶切除术后,应激反应持续过长而引起机体免疫失调,使 T 细胞的免疫特异性受到抑制,降低免疫力。而纳布啡是相对较弱的阿片受体激动剂,可调节 Th17/Treg 动态平衡,进而减轻机体炎症反应,改善机体的免疫功能。

应用纳布啡镇痛的满意度高于应用舒芬太尼。这是可归因于纳布啡属于一种典型的阿片受体激动-拮抗镇痛药,其兼具受体激动和受体拮抗的作用,具有充分的镇痛作用,尤其对内脏痛的疗效更为显著^[13]。应用纳布啡后的患者,其 VAS 评分与应用舒芬太尼的患者差异无统计学意义,说明纳布啡与舒芬太尼的镇痛效果相当。临床表明,严重的不良反应使患者无法继续使用静脉自控镇痛,而舒芬太尼虽然具有良好的镇痛效果,但使用后常常引发尿潴留、恶心呕吐、心动缓慢、低血压、呼吸抑制、皮肤瘙痒等不良反应,经胸腔镜手术后,由于其在操作过程中对胸腔膜的刺激更加重了恶心呕吐的症状^[14]。纳布啡对内脏平滑肌的刺激性较弱,几乎不会对胆道压和肠蠕动产生较大影响,因而恶心呕吐等不良反应的发生率相对较低^[15]。本研究显示,应用纳布啡后,患者的心动过缓、低血压发生率与应用舒芬太尼患者无显著性差异,但恶心呕吐发生率显著高于应用舒芬太尼的患者,与上述解释相一致,进一步说明,应用纳布啡后,可在一定程度上改善患者的胃肠功能,降低消化不良的发生率。

综上所述,纳布啡与舒芬太尼在胸腔镜肺叶切除术后镇痛效果相当,但纳布啡的不良反应该相对较少,镇痛满意度更高,更有利于调控 Th17 和 Treg 细

胞比例。

参考文献

- [1] 王文慧,于韬. 肺小结节胸腔镜手术常见定位方法研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(22):4111-4115.
- [2] 马长辉,周悦,刘锦源. 单孔胸腔镜手术治疗早期肺癌临床研究[J]. 中国临床研究,2020,33(1):65-67.
- [3] 管丽丽,王焕亮,张秀丽,等. 右美托咪定复合舒芬太尼术后镇痛对肺癌患者免疫功能及肺部感染并发症的影响[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(10):1158-1161.
- [4] Donk T, Ward S, Langford R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sublingual sufentanil for postoperative pain management[J]. Anaesthesia, 2018, 73(2):231-237.
- [5] 李涛,高晨,柴小青,等. 纳布啡 PCIA 对肝癌切除术后患者术后细胞免疫功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2019,39(11):1357-1359.
- [6] 戚胜波,刘永靖,陶宇,等. 胸腔镜肺叶切除术与肺段切除术治疗早期肺癌的临床分析[J]. 临床肺科杂志,2020,25(5):99-103.
- [7] 金亮,徐丹,孙付国,等. PCIA 联合 PVB 对肺癌开胸手术镇痛情况、舒芬太尼使用总量及安全性分析[J]. 癌症进展,2017,15(6):688-691.
- [8] 周建敏,胡中坤,陈赛丹,等. 纳布啡与舒芬太尼在后腹腔镜术后镇痛效果的比较[J]. 临床麻醉学杂志,2019,35(12):1178-1180.
- [9] Oh SK, Lee IO, Lim BG, et al. Comparison of the analgesic effect of sufentanil versus fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after total laparoscopic hysterectomy: A randomized, double-blind, prospective Study[J]. International Journal of Medical Science, 2019, 16(11):1439-1446.
- [10] 雷超,廖海燕,张朝辉,等. 纳布啡用于术后镇痛有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房,2019,30(4):528-532.
- [11] Peyrol M, Barraud J, Cautela J, et al. Controlled sedation with midazolam and analgesia with nalbuphine to alleviate pain in patients undergoing subcutaneous implantable cardioverter defibrillator implantation[J]. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology, 2017, 49(2):191-196.
- [12] 张雯,邓超奕,王晓. 纳布啡在围术期的临床应用[J]. 四川医学,2018,39(1):88-91.
- [13] 高晨,李涛,章敏,等. 纳布啡多模式镇痛在胸腔镜肺叶切除术中的镇痛效果[J]. 皖南医学院学报,2018,37(2):189-192.
- [14] 孙茗,刘骥,韩晓林,等. 等效镇痛剂量舒芬太尼、芬太尼、地佐辛对意识指数的影响和不良反应的比较[J]. 实用医学杂志,2019,35(3):115-118.
- [15] 刘韶华,万有栋,罗永刚,等. 纳布啡用于 ICU 患者镇痛的有效性和安全性[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(5):471-476.

(收稿日期:2020-12-09

修回日期:2021-01-02)