

纳布啡联合舒芬太尼 PCIA 对腹腔镜直肠癌根治术患者镇痛效果和免疫功能的影响

高海艳¹, 崔静静², 尹芳³

(1. 沧州市中心医院麻醉一科; 2. 沧州中西医结合医院麻醉科; 3. 沧州市人民医院麻醉科, 河北 沧州 061000)

【摘要】目的: 探讨纳布啡联合舒芬太尼自控静脉镇痛(PCIA)对腹腔镜直肠癌根治术患者镇痛效果和免疫功能的影响。**方法:** 选取 102 例择期行腹腔镜直肠癌根治术患者为研究对象, 根据术后镇痛方法不同分为对照组与观察组, 每组各 51 例。两组患者均予以相同的麻醉诱导及维持麻醉, 术后均连接 PCIA 泵, 其中对照组患者镇痛药液为舒芬太尼 2.0 μg/kg + 阿扎司琼 10 mg; 观察组患者在对照组基础上增加纳布啡 0.4 mg/kg。比较两组患者术后镇痛情况[疼痛视觉模拟评分(VAS)、镇痛泵有效按压次数、舒芬太尼用量、补救镇痛率]、术后恢复情况(首次下床活动、肛门排气时间、住院时间)、不良反应发生情况及术前、术后 24、72 h 外周静脉血 T 淋巴细胞亚群水平。**结果:** 术后 6、12、24、48 h, 观察组患者 VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。术后 48 h, 观察组患者镇痛泵有效按压次数、舒芬太尼用量均少于对照组 ($P < 0.05$); 补救镇痛率低于对照组 ($P < 0.05$)。术后, 观察组患者首次下床活动时间及肛门排气时间较对照组缩短 ($P < 0.05$); 住院时间较对照组缩短 ($P < 0.05$)。术后 24 h, 两组患者 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 均降低 ($P < 0.05$), 但观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。术后 48 h 内, 观察组患者恶心呕吐发生率低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者其他不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 腹腔镜直肠癌根治术后采用纳布啡联合舒芬太尼 PCIA, 能提升术后镇痛效果, 有助于患者免疫功能的恢复。

【关键词】 直肠癌; 外科手术; 患者自控静脉镇痛; 纳布啡; 免疫功能

【中图分类号】 R614 **【文献标志码】** A

Effect of nalbuphine combined with sufentanil PCIA on analgesic effect and immune function in patients undergoing laparoscopic radical resection of rectal cancer

GAO Hai-yan¹, CUI Jing-jing², YIN Fang³

(1. Department of Anesthesiology I, Cangzhou Central Hospital; 2. Department of Anesthesiology, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital; 3. Department of Anesthesiology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of nalbuphine combined with sufentanil patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) on analgesic effect and immune function in patients undergoing laparoscopic radical resection of rectal cancer. **Methods:** 102 patients undergoing laparoscopic radical resection of rectal cancer were selected and divided into control group and observation group according to different postoperative analgesia methods, 51 cases in each group. Both groups were given the same anesthesia induction and maintenance, and PCIA pump was connected after operation. Patients in the control group were treated with sufentanil 2.0 μg/kg + azastron 10 mg, and patients in the observation group received 0.4 mg/kg of nabuprofen on the basis of the control group. The postoperative analgesia [Visual analogue scale (VAS) scores, effective pressing times of analgesic pump, the dosage of sufentanil, and remedial analgesia rate], postoperative recovery (first ambulation time, anal exhaust time and hospitalization time), adverse reactions were recorded, and the levels of T lymphocyte subsets in peripheral venous blood were compared between the two groups before operation, 24 and 72 h after operation. **Results:** The Visual analogue scale (VAS) scores of the observation group was lower than that of the control group at 6, 12, 24 and 48 h after operation ($P < 0.05$). The effective pressing times of analgesic pump and the dosage of sufentanil in the observation group were less than those in the control group 48 h after operation ($P < 0.05$), and the remedial analgesia rate was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After surgery, the first ambulation time, anal exhaust time and hospitalization time in the observation group were shortened than those in the control group ($P < 0.05$). At 24 h after operation, the CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ ratios in the two groups were lower than those before operation ($P < 0.05$), but the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). The incidence of nausea and vomiting within 48 h after operation in the observation group was lower than that in the control

group ($P < 0.05$). There was no significant difference in other adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Nebuphine combined with sufentanil PCIA can improve the analgesic effect after laparoscopic radical resection of rectal cancer, improve the postoperative immune function.

[Key words] Rectal cancer; Surgery; Patient-controlled intravenous analgesia; Nabuphine; Immune function

腹腔镜直肠癌切除术创伤大,术后创面水肿、瘢痕收缩等多种因素均可导致剧烈疼痛,可诱发创伤应激反应,引起机体免疫抑制,影响康复进程和手术效果^[1],因此需要有效的术后镇痛管理。目前,患者自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)仍是应用最为广泛的术后镇痛模式,常用药物舒芬太尼作为一种 μ 阿片受体激动剂,虽对切口痛有较好镇痛作用,但缓解内脏痛的效果有限,且用量增大会使恶心呕吐等不良反应发生风险增高^[2]。纳布啡作为一种阿片受体激动-拮抗剂,不仅可作用于 κ 受体而发挥对内脏痛的镇痛作用,还同时对 μ 受体有拮抗作用,使阿片类药物相关性不良

反应的发生风险降低^[3-4]。基于此,本研究拟探讨纳布啡联合舒芬太尼自控静脉镇痛(PCIA)对腹腔镜直肠癌根治术患者镇痛效果和免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年2月至2022年2月沧州市中心医院收治的102例行腹腔镜根治术的结直肠癌患者为研究对象,根据术后镇痛方法不同分为对照组与观察组,每组各51例。本研究获得伦理委员会审批,患者及家属均知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	ASA 分级(I/II/III,例)	手术时间(min)	术中出血量(mL)
观察组($n = 51$)	28/23	63.25 ± 7.16	22.43 ± 2.95	10/32/9	319.55 ± 36.58	181.59 ± 27.12
对照组($n = 51$)	30/21	62.78 ± 8.24	23.06 ± 2.79	12/28/11	311.78 ± 32.45	177.41 ± 25.79
t/χ^2 值	0.160	0.308	1.108	0.648	1.134	0.797
P 值	0.689	0.759	0.271	0.723	0.260	0.427

纳入标准:(1)确诊为直肠癌,拟行腹腔镜根治手术;(2)年龄40~75岁;(3)体质量指数(BMI)20~30 kg/m²;(4)美国麻醉医师协会(ASA)评估为I~III级。排除标准:(1)凝血功能异常者;(2)有慢性疼痛史者;(3)合并免疫系统疾病者;(4)严重心肝肾功能不全;(5)合并其他恶性肿瘤者;(6)精神障碍者;(7)有阿片类药物滥用史者;(8)长期酗酒者。两组患者一般资料(性别、BMI、年龄等)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

1.2 方法

1.2.1 麻醉方法 入室后对患者予以常规生命体征的监测,并完成外周静脉通路的建立。麻醉诱导:给予舒芬太尼(江苏恩华药业)、咪达唑仑(江苏恩华药业)0.02 mg/kg、依托咪酯(江苏恩华药业)注射,剂量分别为0.3 μ g/kg、0.02 mg/kg、0.2 mg/kg,并予以顺式阿曲库胺(浙江仙琚制药)静注,剂量为15 mg/kg。实施气管插管,之后进行机械通气,调节潮气量(V_T)为6~8 mL/kg,RR为12~14次/min, I:E = 1:2,氧流量设定为2 L/min,予以50%的吸入氧浓度,将 $P_{ET}CO_2$ 控制在35~45 mmHg范围。麻醉维持:静脉注射丙泊酚(西安力邦制药)、瑞芬太尼(宜昌人福药业),剂量分别为4~6 mg·kg⁻¹·h⁻¹

予以1.0%~2.0%、0.1 μ g·kg⁻¹·min⁻¹七氟烷吸入,并予以顺式阿曲库胺间断注射。术中血压波动控制在基础值的20%以内,术毕停止使用所有麻醉药物。

1.2.2 术后镇痛 术后,送患者入麻醉恢复室,予以PCIA泵接入,镇痛配方:观察组使用纳布啡(宜昌人福药业)+舒芬太尼,剂量分别为0.4 mg/kg和2.0 μ g/kg;对照组使用舒芬太尼2.0 μ g/kg。此外,两组患者均加入托烷司琼(江苏恒瑞医药股份有限公司)10 mg,并以生理盐水将药液稀释至100 mL;设定2 mL/h的背景剂量,0.5 mL的PCA,15 min的锁定时间。镇痛持续到术后48 h,维持疼痛视觉模拟评分(VAS)≤3分,VAS评分不达标时,则实施补救镇痛(曲马多50 mg)。

1.3 观察指标

(1)术后镇痛情况:包括术后6、12、24、48 h的VAS评分及术后48 h内镇痛泵有效按压次数、舒芬太尼用量和补救镇痛率;(2)术后恢复情况:包括术后首次下床活动、肛门排气时间及住院时间;(3)T淋巴细胞亚群水平:于术前(麻醉诱导前30 min)、术后24、72 h分别采集患者外周静脉血2 mL,应用Gallios/Navios型流式细胞仪(美国 Beckman Coulter

公司)检测 CD3⁺、CD4⁺ 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值;
(4)不良反应发生情况:术后 48 h 内恶心呕吐、皮肤
瘙痒、头晕、尿潴留等的发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行分析与处理。
计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 *t*
检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以 [*n*
(%)]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验或 Fisher
精确概率法检验。*P* < 0.05 为差异有统计学
意义。

2 结果

2.1 两组患者术后镇痛情况比较

术后 6、12、24、48 h,观察组患者 VAS 评分均低
于对照组 (*P* < 0.05)。术后 48 h 内,观察组患者镇
痛泵有效按压次数少于对照组 (*P* < 0.05);舒芬太
尼用量、补救镇痛率均低于对照组 (*P* < 0.05)。见
表 2 及表 3。

表 2 两组患者术后镇痛情况比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	VAS 评分			
	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
观察组 (<i>n</i> = 51)	1.55 ± 0.50	1.82 ± 0.48	2.10 ± 0.30	1.65 ± 0.48
对照组 (<i>n</i> = 51)	1.75 ± 0.48	2.02 ± 0.37	2.33 ± 0.48	1.86 ± 0.45
<i>t</i> 值	2.008	2.309	2.985	2.339
<i>P</i> 值	0.047	0.023	0.004	0.021

表 3 两组患者术后镇痛情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	镇痛泵有效 按压次数(次)	舒芬太尼用量 (μg)	补救镇痛
观察组 (<i>n</i> = 51)	10.31 ± 2.47	98.59 ± 15.79	4(7.84)
对照组 (<i>n</i> = 51)	11.47 ± 2.53	112.35 ± 17.56	12(23.53)
<i>t</i> / χ^2 值	2.335	4.162	4.744
<i>P</i> 值	0.022	<0.001	0.029

2.2 两组患者术后恢复情况比较

观察组术后首次下床活动时间、肛门排气时间、
住院时间均短于对照组 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 两组术后恢复相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	首次下床 活动时间(h)	肛门排气 时间(h)	住院 时间(d)
观察组 (<i>n</i> = 51)	27.12 ± 5.45	21.35 ± 5.78	7.27 ± 0.94
对照组 (<i>n</i> = 51)	34.78 ± 6.49	25.49 ± 6.12	8.49 ± 1.27
<i>t</i> 值	6.460	3.510	5.493
<i>P</i> 值	<0.001	0.001	<0.001

2.3 两组患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较

术前,两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较,差
异无统计学意义 (*P* > 0.05)。术后 24 h,两组患者
CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平均降低 (*P* <
0.05),但观察组高于对照组 (*P* < 0.05)。见表 5。

表 5 两组患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 24 h	术后 72 h
CD3 ⁺ (%)			
观察组 (<i>n</i> = 51)	73.89 ± 5.78	65.12 ± 5.42*	71.45 ± 6.58
对照组 (<i>n</i> = 51)	73.57 ± 5.66	55.12 ± 6.36*	70.38 ± 6.69
<i>t</i> 值	0.282	8.546	0.814
<i>P</i> 值	0.778	<0.001	0.417
CD4 ⁺ (%)			
观察组 (<i>n</i> = 51)	45.21 ± 6.38	35.34 ± 5.17*	43.26 ± 6.36
对照组 (<i>n</i> = 51)	45.06 ± 6.76	30.12 ± 4.96*	41.89 ± 6.19
<i>t</i> 值	0.115	5.203	1.102
<i>P</i> 值	0.909	<0.001	0.273
CD8 ⁺ (%)			
观察组 (<i>n</i> = 51)	33.41 ± 6.38	31.23 ± 7.06	32.36 ± 6.87
对照组 (<i>n</i> = 51)	32.95 ± 6.31	31.45 ± 6.57	32.45 ± 7.21
<i>t</i> 值	0.366	0.163	0.065
<i>P</i> 值	0.715	0.871	0.949
CD4 ⁺ /CD8 ⁺			
观察组 (<i>n</i> = 51)	1.41 ± 0.35	1.20 ± 0.38*	1.39 ± 0.34
对照组 (<i>n</i> = 51)	1.42 ± 0.36	1.00 ± 0.30*	1.35 ± 0.35
<i>t</i> 值	0.142	2.950	0.585
<i>P</i> 值	0.887	0.004	0.560

* *P* < 0.05,与组内术前相比。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者术后 48 h 内恶心呕吐发生率低于
对照组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 6。

表 6 两组不良反应发生情况比较 [*n*(%)]

组别	恶心呕吐	皮肤瘙痒	头晕	尿潴留
观察组 (<i>n</i> = 51)	5(9.80)	3(5.88)	2(3.92)	3(5.88)
对照组 (<i>n</i> = 51)	13(25.49)	8(15.69)	4(7.84)	5(9.80)
χ^2 值	4.317	2.547	0.708	-
<i>P</i> 值	0.038	0.110	0.400	0.715

“-”为 Fisher 精确概率法。

3 讨论

既往文献^[5]报道,0.4 mg/kg 纳布啡 PCIA 可获
得较好的镇痛效果。本研究结果显示,与对照组进
行比较,观察组患者术后 6、12、24、48 h VAS 评分均
降低 (*P* < 0.05);术后 48 h 内有较少的镇痛泵按
压次数 (*P* < 0.05);较低的舒芬太尼用量和补救镇
痛率 (*P* < 0.05),表明在舒芬太尼基础上加用纳布啡

能够提高术后 PCIA 镇痛效果,使阿片类药物的消耗量减少。术后疼痛与术后早期活动及住院时长有直接关联,术后疼痛越严重,患者术后下床活动越晚,住院时间也延长^[6]。本研究结果表明,纳布啡复合舒芬太尼 PCIA 有利于患者提前下床活动($P < 0.05$),促进术后恢复,缩短住院时间($P < 0.05$)。

研究^[7-8]表明,免疫功能抑制会造成肿瘤细胞逃避宿主的免疫监视,使围术期肿瘤复发、转移风险增高。除手术创伤应激外,术后痛敏反应也会影响患者围术期免疫功能,进而影响患者术后恢复和手术疗效^[9]。良好的术后镇痛有助于减轻患者术后免疫抑制,监测围术期免疫功能变化对于镇痛效果评价有着重要意义。T 淋巴细胞亚群与细胞免疫状态密切相关,其中 CD3 代表着 T 淋巴细胞在人体的总体水平,其下调能够提示细胞免疫功能损伤;CD4⁺ 作为辅助性 T 细胞,对其他淋巴细胞的免疫调控有辅助作用;CD8⁺ 主要是细胞毒性 T 细胞,其水平与肿瘤预后紧密关联;CD4⁺/CD8⁺ 水平与机体免疫水平直接相关,其水平降低说明免疫功能降低,并提示病情进展^[10]。研究^[11]表明,手术患者免疫细胞水平在术后 24 h 降低最明显,在术后 72 h 基本恢复正常,故本研究选择术后 24 h、术后 72 h 作为 T 淋巴细胞亚群的检测时间点。本研究结果显示,两组患者术后 24 h 的 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平相比术前均降低($P < 0.05$),术后 72 h 上述指标基本恢复至术前水平,说明麻醉及手术应激造成了患者免疫功能抑制。此外,肿瘤切除后,机体不再需要动员大量外周血中的 T 细胞,尤其是 CD8⁺ T 细胞参与抗肿瘤过程,因而 T 淋巴细胞逐渐恢复正常。与对照组相比,观察组患者术后 24 h 的 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平增高,表明纳布啡复合舒芬太尼 PCIA 能够减轻患者术后免疫抑制,可能与其良好镇痛效应减轻术后痛敏反应及减少术后阿片类药物用量有关。有研究^[12]表明, μ 受体激动剂具有明显的免疫抑制效用,纳布啡能够拮抗 μ 受体,因而具有免疫保护作用。本研究还显示,与对照组进行比较,观察组术后 48 h 发生恶心呕吐的比例减少($P < 0.05$),表明纳布啡的应用还能够提高 PCIA 的安全性,减少不良反应的发生。

综上,纳布啡联合舒芬太尼用于腹腔镜直结肠癌根治术后 PCIA,可提高术后镇痛效果,改善术后细

胞免疫功能,有助于术后快速恢复。本研究存在以下不足:首先,纳入样本量较小,结论的外推可能受限,因此未来仍需扩大样本量进一步验证;其次,免疫功能的评估仅采用 T 淋巴细胞亚群作为观察指标,未进行 NK 细胞、免疫球蛋白等其他免疫功能相关指标的检测,有待进一步完善。

参考文献

- [1] 王正冬,顾德智,周爱明.腹腔镜结直肠癌根治术对患者免疫功能及预后的影响[J].中国临床医生杂志,2020,48(2):194-196.
- [2] 杨小燕,朱国汉,谭爱萍.右美托咪定复合舒芬太尼 PCIA 对结肠癌患者术后疼痛、舒适度的影响[J].医学临床研究,2020,37(5):671-673.
- [3] Ibrahim AM,Obaidi Z,Ruan G, *et al.* Nalbuphine for Opioid-Induced Urine Retention[J]. *Annals of Internal Medicine*,2018,169(12):894-895.
- [4] Sun ZT,Zhu ZF,Yang GY, *et al.* The 95% effective dose of nalbuphine in patient-controlled intravenous analgesia for patients undergoing laparoscopic total hysterectomy compared to equivalent sufentanil[J]. *Medicine*,2020,99(22):e20424.
- [5] 杨青青,胡宪文,李云,等.不同剂量纳布啡复合舒芬太尼用于腹腔镜全子宫切除术后患者自控静脉镇痛的效果[J].临床麻醉学杂志,2020,36(2):140-143.
- [6] 汪春良,齐瑞华,许映,等.快速康复外科在基层医院腹腔镜结直肠癌手术中的应用[J].中华老年医学杂志,2021,40(4):483-486.
- [7] 张静,张帆,韩克松,等.免疫功能水平与腹腔镜结直肠癌根治术后复发的相关性研究[J].中国中西医结合外科杂志,2022,28(1):42-46.
- [8] 张帆,邸泰森,韩克松.免疫球蛋白水平对术后结直肠癌复发的影响及预测价值分析[J].安徽医药,2021,25(4):726-729.
- [9] 武淑芳,张美峰,宁新宇.胸腔镜下肺叶切除术患者围术期多模式镇痛效果及其对免疫功能的影响[J].武警医学,2021,32(6):468-471.
- [10] Wang K,Shen T,Siegel GP, *et al.* The CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes at the tumor-host interface has prognostic value in triple negative breast cancer[J]. *Human Pathology*,2017,69:110-117.
- [11] Chen J,Luo F,Lei M, *et al.* A study on cellular immune function of patients treated with radical resection of pulmonary carcinoma with two different methods of anesthesia and analgesia[J]. *Journal of BUON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*,2017,22(6):1416-1421.
- [12] Boland JW,Pockley AG. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside[J]. *British Journal of Pharmacology*,2018,175(14):2726-2736.

(收稿日期:2023-01-07

修回日期:2023-02-25)