

· 临床研究 ·

地佐辛混合舒芬太尼用于剖宫产术后镇痛时对机体细胞免疫功能的影响

姚 蓉¹, 徐 阳¹, 占乐云²

¹宜昌市妇幼保健院麻醉科, 三峡大学妇女儿童临床医学学院, 湖北 宜昌 443000; ²宜昌市第一人民医院麻醉科, 湖北 宜昌 443000

[摘要] 目的:探讨地佐辛混合舒芬太尼用于剖宫产术后患者自控静脉镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)时对机体细胞免疫功能的影响。方法:选择2016年1—3月湖北省宜昌市妇幼保健院和宜昌市第一人民医院择期脊椎-硬膜外麻醉下行剖宫产术的足月、单胎产妇200例,将产妇随机分为地佐辛混合舒芬太尼组(DS组, $n=100$)和舒芬太尼组(S组, $n=100$),两组术后均行PCIA, DS组给予地佐辛0.3 mg/kg+舒芬太尼1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, S组给予舒芬太尼2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。分别于术后2、6、12、24、48 h进行疼痛视觉模拟评分(VAS),分别于麻醉前(T_0)、术后2 h(T_1)、12 h(T_2)、24 h(T_3)、48 h(T_4)、72 h(T_5)采集患者外周静脉血样,测定外周血中 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 淋巴细胞亚群及自然杀伤细胞(NK细胞)水平,计算 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 比值;并记录两组不良反应发生情况。结果:术后2~48 h各个时点DS组患者的VAS评分均明显低于S组患者($P < 0.05$)。与麻醉前(T_0)相比,DS组术后 T_1 、 T_2 时点 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 $\text{CD}_8^+/\text{CD}_4^+$ 及NK细胞水平均明显下降($P < 0.05$),术后 T_3 时点 CD_3^+ 和NK细胞水平明显下降($P < 0.05$);S组术后 T_1 ~ T_3 时点 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 及NK细胞水平均明显下降($P < 0.05$),术后 T_4 时点 CD_3^+ 水平明显下降($P < 0.05$)。组间比较:术后 T_2 时点DS组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及NK细胞水平均明显高于S组($P < 0.05$),术后 T_3 时点DS组 CD_3^+ 和NK细胞水平明显高于S组($P < 0.05$),术后 T_4 时点DS组 CD_3^+ 水平明显高于S组($P < 0.05$)。结论:地佐辛混合舒芬太尼用于剖宫产术后镇痛效果更好,可降低不良反应发生率,改善患者细胞免疫功能。

[关键词] 地佐辛;舒芬太尼;镇痛;患者控制;细胞免疫

[中图分类号] R614.1

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)01-123-03

doi:10.7655/NYDXBNS20190125

剖宫产术后疼痛会引起一系列的应激反应,导致患者免疫功能尤其是细胞免疫功能出现抑制,影响术后恢复^[1-2]。地佐辛作为应用于患者自控静脉镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)的一种经典药物,具有镇痛效果强、安全性高等特点^[3],舒芬太尼是一种强效阿片类镇痛药物,具有较强的镇痛作用,两者均有不良反应发生的报道。有报道显示^[4]:地佐辛用于剖宫产术后自控镇痛时,可以有效改善患者术后免疫抑制功能。而有关地佐辛混合舒芬太尼用于剖宫产术后PCIA时对机体细胞免疫功能影响的相关报道甚少。故本研究拟采用PCIA方式,选择地佐辛混合舒芬太尼的用药方案,观察其临床有效性和安全性,探讨其对术后机体免疫功能的影响。

1 对象和方法

1.1 对象

选择2016年1—3月湖北省宜昌市妇幼保健院

和宜昌市第一人民医院择期脊椎-硬膜外麻醉下行剖宫产术的足月、单胎产妇200例,患者美国麻醉医师协会(ASA)分级I或II级,年龄18~40岁,体重指数(BMI)24.0~28.2 kg/m^2 。采用随机数字表法,将产妇分为地佐辛混合舒芬太尼组(DS组, $n=100$)和舒芬太尼组(S组, $n=100$)。纳入标准:符合剖宫产条件,无相关产科高危因素,通过医院伦理委员会批准,所有患者及其家属均签署知情同意书;排除标准:合并心、肝、肾等重要脏器疾病,有内分泌及免疫系统疾病史,有阿片类药物成瘾史、地佐辛和舒芬太尼使用禁忌证及不能配合本研究者。

1.2 方法

1.2.1 麻醉及术后镇痛

患者入手术室后开放静脉通道,输入羟乙基淀粉(天晴宁)500 mL,常规监测患者血压、心率、心电图。两组患者均采用腰硬联合麻醉,患者取左侧卧位,选择 L_3 ~ L_4 间隙为穿刺点行硬膜外穿刺,阻力消

失法确定穿刺至硬膜外腔,笔尖式腰穿针刺破硬脊膜,有脑脊液流出,注入腰麻药0.5%布比卡因10 mg (2 mL),以0.1 mL/s速度注射,退出腰穿针,于硬膜外腔向头侧置入导管3.5 cm,使产妇保持平卧位,留置导尿管,测试感觉阻滞平面达T₄~T₆后开始手术。所有患者均顺利完成手术操作,胎儿取出后向产妇经硬膜外腔注射预配药物,首剂10 mL作为术后镇痛背景负荷量,剖宫产手术近结束时连接镇痛泵行PCIA,PCIA给药方案:DS组给予地佐辛(泰州扬子江药业集团有限公司,批号:16062321)0.3 mg/kg+舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,批号:1160908)1.5 μg/kg,S组给予舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,批号:1160908)2.5 μg/kg;两组均将药物加入0.9%的氯化钠注射液中稀释成总量100 mL,同时加入托烷司琼6 mg,镇痛泵设置为背景剂量2 mL/h,按压1次0.5 mL,按压后锁定时间15 min,维持至术后48 h。

1.2.2 观察指标

分别于术后2、6、12、24、48 h进行疼痛视觉模拟评分(VAS)。分别于麻醉前(T₀)、术后2 h(T₁)、术后12 h(T₂)、术后24 h(T₃)、术后48 h(T₄)、术后72 h

(T₅),采集患者外周静脉血2 mL置于抗凝管,利用流式细胞仪测定外周血血清中CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺淋巴细胞亚群及NK细胞水平,计算CD₄⁺/CD₈⁺比值;观察记录患者术后恶心、呕吐、瘙痒、心动过缓、低血压等不良反应发生情况。

1.3 统计学方法

采用SPSS16.0进行统计学分析,对服从正态或近似正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,组间比较采用*t*检验,不同时间点计量资料之间比较采用重复测量设计的方差分析;计数资料采用率(%)进行描述,组间比较采用卡方检验。检验水准α为0.05。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组患者年龄、体重、BMI、手术时间、出血量、PCIA输液量、尿量差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 两组患者术后各时点VAS评分比较

术后2~48 h各个时点DS组患者的VAS评分均明显低于S组患者($P < 0.05$),而术后48 h两组患者

表1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	手术时间(min)	出血量(mL)	输液量(mL)	尿量(mL)
DS组	29.8 ± 5.2	73.8 ± 9.8	26.3 ± 2.2	57.8 ± 8.7	284.5 ± 55.3	89.1 ± 4.4	382.7 ± 162.3
S组	28.7 ± 4.8	75.1 ± 10.6	25.9 ± 1.8	56.2 ± 6.9	292.4 ± 48.4	88.6 ± 4.2	394.6 ± 174.5
<i>t</i> 值	1.554	-0.901	1.407	1.441	-1.075	0.822	-0.499
<i>P</i> 值	0.122	0.369	0.161	0.151	0.284	0.412	0.618

VAS评分差异未显示有统计学意义($P > 0.05$,表2)。

表2 两组患者术后各时点VAS评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	2 h	6 h	12 h	24 h	48 h
DS组	2.3 ± 1.1	2.4 ± 0.8	2.0 ± 0.7	1.9 ± 0.6	1.5 ± 0.5
S组	2.8 ± 1.3	2.8 ± 1.2	2.5 ± 1.1	2.2 ± 0.9	1.6 ± 0.5
<i>t</i> 值	-2.936	-2.774	-3.835	-2.774	-1.414
<i>P</i> 值	0.004	0.006	<0.001	0.006	0.159

2.3 两组患者术后各时点外周血免疫细胞水平比较

麻醉前(T₀)两组患者的CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺及NK细胞水平比较均无统计学差异($P > 0.05$)。组内比较:与麻醉前(T₀)相比,DS组术后T₁、T₂时点CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺及NK细胞水平明显下降($P < 0.05$),术后T₃时点CD₃⁺和NK细胞水平明显下降($P < 0.05$);S组术后T₁~T₃时点CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺

及NK细胞水平明显下降($P < 0.05$),术后T₄时点CD₃⁺水平明显下降($P < 0.05$);两组患者术后各时点(T₁~T₅)CD₈⁺水平与麻醉前(T₀)相比均无明显变化($P > 0.05$)。组间比较:术后T₂时点DS组CD₃⁺、CD₄⁺及NK细胞水平明显高于S组($P < 0.05$),术后T₃时点DS组CD₃⁺和NK细胞水平明显高于S组($P < 0.05$),术后T₄时点DS组CD₃⁺水平明显高于S组($P < 0.05$,表3)。

2.4 两组患者术后不良反应发生率比较

DS组与S组亚心、呕吐、瘙痒等不良反应分别发生4、3、1例和7、4、1例,不良反应发生率之间差异无统计学意义($\chi^2=0.523, P=0.469$)。

3 讨论

剖宫产手术后,患者的免疫功能受到不同程度抑制,已有相关文献报道^[5-6],主要表现为外周血T

表3 两组患者术后各时点外周血淋巴细胞亚群及NK细胞水平比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
CD ₃ ⁺	DS组	67.8 ± 4.8	56.9 ± 3.5 [*]	63.8 ± 2.6 ^{*#}	65.7 ± 3.6 ^{*#}	66.7 ± 3.3 [#]	67.2 ± 3.2
	S组	66.8 ± 5.3	57.2 ± 3.7 [*]	62.6 ± 2.4 [*]	64.4 ± 3.2 [*]	65.2 ± 3.3 [*]	66.2 ± 3.8
CD ₄ ⁺	DS组	34.5 ± 3.6	28.9 ± 2.8 [*]	32.4 ± 3.0 ^{*#}	33.9 ± 3.1	36.2 ± 3.5	36.4 ± 3.2
	S组	35.8 ± 3.8	28.7 ± 2.9 [*]	30.9 ± 3.3 [*]	33.8 ± 3.2 [*]	36.0 ± 3.5	36.4 ± 2.8
CD ₈ ⁺	DS组	24.0 ± 2.7	23.3 ± 2.5	23.8 ± 2.4	24.8 ± 2.6	25.1 ± 2.2	24.6 ± 2.7
	S组	24.2 ± 2.3	23.8 ± 2.2	24.5 ± 2.1	24.9 ± 2.0	24.7 ± 1.9	24.9 ± 2.3
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	DS组	1.4 ± 0.3	1.2 ± 0.3 [*]	1.3 ± 0.2 [*]	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2
	S组	1.5 ± 0.3	1.3 ± 0.3 [*]	1.3 ± 0.2 [*]	1.4 ± 0.2 [*]	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2
NK细胞	DS组	14.8 ± 1.9	11.2 ± 2.3 [*]	13.4 ± 1.1 ^{*#}	13.9 ± 1.8 ^{*#}	15.2 ± 2.2	15.4 ± 2.6
	S组	15.2 ± 2.0	11.0 ± 2.2 [*]	12.9 ± 1.2 [*]	13.2 ± 2.0 [*]	15.0 ± 2.3	15.6 ± 2.8

与T₀时比较,*P < 0.05;与S组比较,#P < 0.05。

淋巴细胞亚群比例改变、T淋巴细胞、NK细胞减少。完善的术后镇痛能减轻患者术后疼痛,缓解精神紧张状态,降低机体的应激反应,有利于改善患者预后,提高患者术后生活质量^[7]。围手术期影响患者细胞免疫功能的因素很多,如术后镇痛方式、应激反应等,本研究中两组患者在年龄、体重、BMI、手术时间、术中出血量、尿量、PICA输血量等基线资料之间差异均无统计学意义,均衡了人口学因素、手术因素等对患者细胞免疫功能的影响。

本研究采用地佐辛0.3 mg/kg+舒芬太尼1.5 μg/kg,对照组给予舒芬太尼2.5 μg/kg的剂量行PCIA用于剖宫产术后镇痛。结果表明地佐辛混合舒芬太尼用于剖宫产术后镇痛效果明显优于单纯应用舒芬太尼,在术后48 h两组镇痛效果达到同一水平。张娇^[8]对120例足月妊娠行剖宫产孕妇用地佐辛联合舒芬太尼应用于剖宫产术后镇痛,发现地佐辛联合舒芬太尼行PCIA相比于单纯使用同等剂量的舒芬太尼,患者的血流动力学更稳定,术后不良反应更少。T淋巴细胞亚群的测定是检测机体细胞免疫功能的重要指标,其对于维持机体免疫系统功能稳定具有重要作用^[9-10]。NK细胞与机体抗肿瘤免疫调节直接相关,可直接杀伤机体内的肿瘤细胞^[11]。本研究中,采用PCIA镇痛后,地佐辛混合舒芬太尼组患者的CD₃⁺、CD₄⁺及NK细胞从术后12 h开始缓慢恢复,在术后48~72 h恢复至术前水平;单纯应用舒芬太尼组的CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺及NK细胞水平在术后72 h恢复至术前水平。结果说明,无论单纯应用舒芬太尼还是混合地佐辛用于术后镇痛,均对机体细胞免疫功能有一定保护作用,而地佐辛混合舒芬太尼具有明显的协同作用,可以有效减轻细胞免疫的抑制作用。术后不良反应发生情况分析发现,地

佐辛联合舒芬太尼组恶心、呕吐、瘙痒等不良反应的发生率低于舒芬太尼组(8.0% vs. 12.0%),但尚未显示出统计学差异,同时在两组患者中均无心动过缓、低血压等严重不良反应出现,结果提示,无论单纯应用舒芬太尼还是联合地佐辛,安全性均有保障,不良反应发生率^[12]。

综上所述,地佐辛混合舒芬太尼用于剖宫产术后镇痛效果满意、不良反应发生率低,对患者免疫功能影响较小,在一定程度上减轻剖宫产术后患者免疫抑制,有利于患者术后恢复,然而其确切机制及对预后产生的具体影响,还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 王群丽.硬膜外自控镇痛用于剖宫产术后疼痛效果观察及对患者血清细胞因子水平的影响[J].中国基层医药,2015,22(19):3000-3002
- [2] 李新帅,孟帆,周威,等.术后硬膜外自控镇痛和静脉自控镇痛对妊娠期高血压疾病患者剖宫产术后应激反应的影响[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,23(8):3662-3664
- [3] 席文娟,赵剑秋,王静,等.地佐辛用于术后镇痛的研究进展[J].医学综述,2015,21(15):2811-2813
- [4] 蒋青松,郭能起,李焕芬,等.剖宫产术后应用地佐辛联合舒芬太尼自控镇痛对患者细胞免疫功能及炎症介质的影响[J].中国医学创新,2016,13(3):31-34
- [5] Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring[J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 208(4):249-254
- [6] Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(2):587-590
- [7] Ren C, Zhang X, Liu Z, et al. Effect of intraoperative and

(下转第144页)

[2] Şahlı E, Gündüz K. Thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Turk J Ophthalmol, 2017, 47(2):94-105

[3] Mourits M, Koornneef L, Wiersinga W, et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach [J]. Br J Ophthalmol, 1989, 73(8):639-644

[4] 霍蕾, 夏爽. MRI在甲状腺相关眼病分期中的研究进展[J]. 磁共振成像, 2015, 6(1):62-65

[5] 贺冶冰, 项楠, 石少敏, 等. 眼眶磁共振成像T2-Mapping诊断活动性Graves眼病的临床应用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(4):327-332

[6] Rodriguez - González N, Pérez - Rico C, López - Para Giménez R, et al. Short-tau inversion-recovery (STIR) sequence magnetic resonance imaging evaluation of orbital structures in Graves' orbitopathy [J]. Arch Soc Esp Ophthalmol, 2011, 86(11):351-357

[7] Mayer EJ, Fox DL, Herdman G, et al. Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease [J]. Eur J Radiol, 2005, 56(1):20-24

[8] 胡昊, 许晓泉, 吴飞云, 等. 3T-MRI定量测量在Graves眼病诊断及分期中的价值[J]. 实用放射学杂志, 2015, 31(7):1082-1085, 1099

[9] 王建伟, 许晓泉, 王德杭, 等. T2 mapping技术在腰椎间盘退变评估中的应用价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(5):355-358

[10] Cui YZ, Yang XH, Liu PF, et al. Preliminary study on diagnosis of lumbar disc degeneration with magnetic resonance T1p, T2 mapping and DWI quantitative detection technologies [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(16):3344-3350

[11] Kester BS, Carpenter PM, Yu HJ, et al. T1p/T2 mapping and histopathology of degenerative cartilage in advanced knee osteoarthritis [J]. World J Orthop, 2017, 8(4):350-356

[12] Kim PK, Hong YJ, Im DJ, et al. Myocardial T1 and T2 mapping: Techniques and clinical applications [J]. Korean J Radiol, 2017, 18(1):113-131

[13] 姜虹, 燕飞, 鲜军舫, 等. T2弛豫时间参数图MRI预测Graves眼病活动性的价值[J]. 中华放射学杂志, 2018, 52(9):655-659

[14] Politi LS, Godi C, Cammarata G, et al. Magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in the evaluation of thyroid-associated orbitopathy: getting below the tip of the iceberg [J]. Eur Radiol, 2014, 24(5):1118-1126

[15] Han JS, Seo HS, Lee YH, et al. Fractional anisotropy and diffusivity changes in thyroid-associated orbitopathy [J]. Neuroradiology, 2016, 58(12):1189-1196

[收稿日期] 2018-11-05

(上接第125页)

postoperative infusion of dexmedetomidine on the quality of postoperative analgesia in highly nicotine-dependent patients after thoracic surgery: A CONSORT-prospective, randomized, controlled trial [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(32):e1329

[8] 张娇. 地佐辛联合舒芬太尼应用于剖宫产术后镇痛效果分析[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(18):64-66

[9] Chang JT, Wherry EJ, Goldrath AW. Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation [J]. Nat Immunol, 2014, 15(12):1104-1115

[10] Aung PP, Climent F, Muzzafar T, et al. Immunophenotypic shift of CD4 and CD8 antigen expression in primary cutaneous T-cell lymphomas: a clinicopathologic study of three cases [J]. J Cutan Pathol, 2014, 41(1):51-57

[11] 李博, 王春风, 杨桂连. 自然杀伤细胞在机体免疫中的作用及机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(5):719-720

[12] 宋端怡, 唐雪芳. 舒芬太尼在剖宫产术腰硬联合麻醉中对寒战和牵拉痛的预防效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(18):3087-3089

[收稿日期] 2016-06-01