

腹腔镜肝切除术治疗原发性肝癌患者应用氢吗啡酮联合纳布啡静脉自控镇痛控制疼痛作用研究*

孙浩, 曹丽, 曹林, 龙云

【摘要】 目的 探讨腹腔镜肝切除术(LH)治疗原发性肝癌(PLC)患者应用氢吗啡酮联合纳布啡静脉自控镇痛(PCIA)控制疼痛的效果。方法 2018年1月~2021年1月我院收治的PLC患者104例,随机分为对照组52例和观察组52例,两组患者均接受LH手术,在对照组给予舒芬太尼联合纳布啡用于术后PCIA,而在观察组给予氢吗啡酮联合纳布啡用于术后PCIA。采用疼痛视觉模拟评分(VAS)评价术后疼痛程度,使用流式细胞仪检测外周血T细胞亚群CD3⁺细胞、CD4⁺细胞、CD8⁺细胞和NK细胞百分比。结果 在术后24h,观察组静态VAS和动态VAS分别为(2.5±0.8)分和(3.7±1.2)分,显著低于对照组【分别为(4.3±1.2)分和(5.8±1.7)分, $P<0.05$ 】;在术后72h,静态VAS和动态VAS分别为(1.1±0.4)分和(3.2±0.9)分,显著低于对照组【分别为(2.6±0.7)分和(5.1±1.3)分, $P<0.05$ 】;术后,两组肝功能指标变化无显著性差异($P>0.05$);在术后7d,观察组外周血CD3⁺细胞、CD4⁺细胞、CD8⁺细胞和NK细胞百分比分别为(76.3±7.5)%、(36.8±4.9)%、(32.5±3.2)%和(16.3±2.9)%,与对照组【分别为(75.2±7.4)%、(37.6±4.4)%、(31.2±3.4)%和(17.4±2.6)%】比,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 氢吗啡酮联合纳布啡用于LH后PCIA能够有效减轻患者疼痛程度。

【关键词】 原发性肝癌;腹腔镜肝切除术;静脉自控镇痛;氢吗啡酮;纳布啡

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2022.03.028

hydromorphone and nalbuphine combination for patient-controlled intravenous analgesia in patients with primary liver cancer undergoing laparoscopic hepatectomy Sun Hao, Cao Li, Cao Lin, et al. Department of Anesthesiology, Qinhua Medical Branch, General Hospital, Eastern Theatre Command, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

【Abstract】 Objective The aim of this study was to investigate pain control by hydromorphone and nalbuphine combination for patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) in patients with primary liver cancer (PLC) undergoing laparoscopic hepatectomy (LH). **Methods** 104 patients with PLC were encountered in our hospital between January 2018 and January 2021, and they were randomly divided into control ($n=52$) and observation group ($n=52$). All patients with PLC underwent LH, and the sufentanil and nalbuphine in patients in the control, while the hydromorphone and nalbuphine in patients in the observation for postoperative PCIA were applied. The T cell subsets, such as CD3⁺ cells, CD4⁺ cells, CD8⁺ cells and NK cells, were detected by flow cytometry. The postoperative pain was assessed by visual analogue scale (VAS). **Results** At 24 h after surgery, the static and dynamic VAS scores in observation group were (2.5±0.8) points and (3.7±1.2) points, significantly lower than [(4.3±1.2) points and (5.8±1.7) points, $P<0.05$] in the control; at 72 h after surgery, the static and dynamic VAS scores in the observation group were (1.1±0.4) points and (3.2±0.9) points, significantly lower than [(2.6±0.7) points and (5.1±1.3) points, $P<0.05$] in the control; after surgery, there were no significant differences as respect to common liver function tests ($P>0.05$); at 7 d after surgery, the percentages of CD3⁺ cells, CD4⁺ cells, CD8⁺ cells and NK cells in the observation group were (76.3±7.5)%, (36.8±4.9)%, (32.5±3.2)% and (16.3±2.9)%, all not significantly different as compared to [(75.2±7.4)%, (37.6±4.4)%, (31.2±3.4)% and (17.4±2.6)%] in the control ($P>0.05$). **Conclusion** The application of hydromorphone and nalbuphine combination in patients with PLC for PCIA after LH could effectively alleviate pain.

【Key words】 Hepatoma; Laparoscopic hepatectomy; Patient-controlled intravenous analgesia; Hydromorphone; Nalbuphine

* 基金项目: 中华国际医学交流基金会基金资助(编号: Z-2018-35-1903)

作者单位: 210002 南京市东部战区总医院秦淮医疗区麻醉科(孙浩, 曹丽, 曹林); 南京医科大学附属江宁医院麻醉科(龙云)

第一作者: 孙浩, 男, 35岁, 大学本科, 主治医师。E-mail: sunhao20111230@163.com

通讯作者: 龙云, E-mail: longyun2001@hotmail.com

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是肝细

胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤。根据组织学来源及其特点分为肝细胞癌、胆管细胞癌和兼有前两者的混合细胞癌^[1]。全球 PLC 发病率呈增长趋势^[2]。目前,肝癌已成为我国四大常见的恶性肿瘤之一^[3],严重威胁人类的健康和生命。自 1995 年,腹腔镜肝切除术(laparoscopic hepatectomy, LH)首次应用于肝癌外科治疗后,已取得了良好的效果^[4]。LH 越来越被广泛应用于临床,但创伤性手术引起的术后疼痛是目前临床亟待解决的热点和难点问题。术后镇痛指南推荐用药多为阿片类药物,如临床常见的舒芬太尼,在发挥镇痛作用的同时,可能会对患者的呼吸系统、心血管系统、胃肠道、神经内分泌和免疫系统造成负面的影响^[5]。与舒芬太尼比,氢吗啡酮镇痛效果好、不良反应轻,在国内外已被广泛应用于各种类型疼痛的治疗^[6]。盐酸纳布啡是一种强效吗啡类中枢镇痛剂,可以与机体 μ 、 κ 和 δ 受体结合,激动 κ 受体,产生显著的中枢镇痛和镇静作用^[7]。本研究探讨了应用氢吗啡酮联合纳布啡于 LH 后静脉自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)对临床康复的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018 年 1 月~2021 年 1 月我院收治的 PLC 患者 104 例,男性 76 例,女性 28 例;年龄为 40~65 岁,平均年龄为(52.5±6.3)岁;体质指数(body mass index, BMI)为 19.1~25.6 kg/m²,平均为(22.4±1.6) kg/m²。符合《原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版)》的标准^[8],其中肝细胞癌 89 例,胆管细胞癌 15 例;ASA 分级为 I 级 61 例,II 级 43 例。排除标准:存在精神障碍性疾病、严重的心、脑、肝、肾功能障碍、既往有腹部手术史或对本研究应用药物过敏者。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组 52 例,两组基线资料比较无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。患者签署知情同意书,本研究通过我院医学伦理委员会批准。

1.2 PCIA 治疗 两组患者均接受 LH 术,术后均采用 PCIA 持续镇痛 48 h。在对照组,给予枸橼酸舒芬太尼注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字 H20054171) 100 μ g 和盐酸纳布啡注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字 H20130127) 40mg,加入生理盐水溶液 100 mL,使用镇痛泵持续泵入;在观察组,给予盐酸氢吗啡酮注射液(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字 H20120100) 10 mg 和盐酸纳布啡注射液 40 mg,加入生理盐水 100 mL,使用镇痛泵

持续泵入。单次给予 0.5 mL,镇痛泵输注速率为 1 mL·h⁻¹,锁定时间为 10 min。

1.3 疼痛程度评估 采用疼痛视觉模拟评分^[9](visual analogue scale, VAS)评价术后疼痛程度。在纸上划一条 10 cm 的横线,计分为 0~10 分,让患者根据自我感觉的疼痛程度在横线上划一记号,“0”分表示无痛,“10”分代表难以忍受的最剧烈的疼痛。临床评定以“0~2”分为“优”,“3~5”分为“良”,“6~8”分为“尚可”,“>8”分为“差”。咳嗽或翻身时检测 VAS 评分记为动态 VAS 评分,患者在无任何动作的静息状态下的评分记为静态 VAS 评分。

1.4 肝功能指标检测 使用 7060 型全自动生化分析仪检测血生化指标。

1.5 外周血淋巴细胞亚群检测 使用 BD FACSCanto II 型流式细胞仪检测外周血 T 细胞亚群,即 CD3⁺细胞、CD4⁺细胞、CD8⁺细胞、B 细胞和 NK 细胞百分比。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计学分析,对满足正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后疼痛程度比较 在术后 24 h 和 72 h,观察组静态和动态 VAS 均显著低于对照组($P<0.05$,表 1)。

表 1 两组术后疼痛程度评分($\bar{x}\pm s$)比较

	例数	静态 VAS(分)	动态 VAS(分)
观察组术后 24 h	52	2.5±0.8 ^①	3.7±1.2 ^①
72 h	52	1.1±0.4 ^①	3.2±0.9 ^①
对照组术后 24 h	52	4.3±1.2	5.8±1.7
72 h	52	2.6±0.7	5.1±1.3

与对照组比,① $P<0.05$

2.2 两组肝功能指标比较 术前术后,两组血清肝功能指标均无显著性差异($P>0.05$,表 2)。

表 2 两组肝功能指标($\bar{x}\pm s$)比较

	例数	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	INR
观察组术前	52	14.8±8.1	39.5±3.8	1.1±0.1
术后	52	13.7±7.2	34.6±2.9	1.0±0.2
对照组术前	52	15.3±9.6	38.1±3.6	1.2±0.2
术后	52	15.4±8.5	34.7±2.3	1.1±0.1

2.3 两组外周血淋巴细胞亚群比较 在术前和术后 7 d,两组外周血 CD3⁺细胞、CD4⁺细胞、CD8⁺细胞和

NK 细胞百分比均无显著性差异 ($P>0.05$ 表 3)。

表 3 两组外周血淋巴细胞亚群(% $\bar{x}\pm s$) 比较

	例数	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	NK 细胞
观察组术前	52	78.1 $\pm$ 7.2	37.9 $\pm$ 4.2	31.3 $\pm$ 3.7	16.7 $\pm$ 3.3
术后	52	76.3 $\pm$ 7.5	36.8 $\pm$ 4.9	32.5 $\pm$ 3.2	16.3 $\pm$ 2.9
对照组术前	52	77.9 $\pm$ 6.8	38.1 $\pm$ 4.3	30.8 $\pm$ 3.5	17.2 $\pm$ 2.5
术后	52	75.2 $\pm$ 7.4	37.6 $\pm$ 4.4	31.2 $\pm$ 3.4	17.4 $\pm$ 2.6

3 讨论

PLC 是临床最常见的恶性肿瘤之一,高发于东南沿海地区,好发于 40 岁~50 岁男性,其中肝细胞癌占比约为 85%~90%^[10]。在我国,感染肝炎病毒,主要是乙型肝炎和丙型肝炎病毒、过度饮酒、非酒精性脂肪性肝炎、长期食用被黄曲霉毒素污染的食物、各种其他原因引起的肝硬化,以及有肝癌家族史的人群,为肝癌的高发人群^[11]。腹腔镜肝切除术是肝癌患者最有效的治疗方法之一,能够延长患者的生存时间,降低患者术后复发的风险^[12]。但因手术为侵入性操作、手术切口大,手术时受损组织较多,兴奋皮肤、肌肉、关节和内脏等伤害感受器,通过脊髓上行传入大脑,导致手术后持续且剧烈的疼痛^[13]。PCIA 是目前临床上常用的术后镇痛方法之一,具有操作简便、安全性较高、镇痛效果确切等独特的优势^[14],但对于镇痛药物的选择尚无统一的意见,不同药物配伍应用对 PCIA 有着不同的镇痛和镇静效果^[15,16]。本研究中,舒芬太尼联合纳布啡或氢吗啡酮联合纳布啡用于 LH 术后 PCIA 均有良好的镇痛效果,进一步验证了上述报道。

纳布啡属于新型的强效阿片类镇痛药物,能够激动机体 κ 受体,拮抗部分 μ 受体,发挥镇痛和镇静作用^[17]。相关研究报道,纳布啡的镇痛作用为吗啡的 100~200 倍,且同时具有抑制呼吸的作用,但是药物剂量大于 30 mg 时呼吸抑制也不再随剂量进一步增加^[18]。舒芬太尼为苯哌啶衍生物,结构与作用类似芬太尼,镇痛作用主要作用于 μ 阿片受体,其亲脂性约为芬太尼的两倍,更易通过血脑屏障,与血浆蛋白结合率较芬太尼高^[19]。相关研究报道,舒芬太尼应用于术后镇痛时,停药后镇痛效果因其药物代谢速度太快,迅速消退,极易导致患者出现急性疼痛或诱发痛觉过敏^[20]。氢吗啡酮又名二氢吗啡酮或双氢吗啡酮,是吗啡的半合成衍生物,是一种纯 μ 阿片类受体激动剂,主要用于需要阿片类药物镇痛的患者^[21]。氢吗啡酮作为强效麻醉镇痛药,作用机

制与吗啡相似,成瘾率低,且无活性代谢产物,尤其适用于高龄患者及癌痛、大型手术患者的镇痛镇静的应用,同时其起效快,可在一定程度上避免呼吸抑制,更适用于 PCIA^[22]。本研究结果发现,术后 24 h 和 72 h,观察组静态和动态 VAS 均显著低于对照组,表明氢吗啡酮联合纳布啡用于 LH 术后 PCIA 镇痛效果更好^[23],分析其原因可能是,与舒芬太尼比较,氢吗啡酮的镇痛作用时间较长,更有利于缓解患者术后疼痛的不适感,使患者能够在更好的状态下进行术后康复,缩短了术后恢复时间^[24]。

本研究结果显示,术后两组患者肝功能指标均有所改善,但两种药物对肝功能指标的影响类似,表明舒芬太尼联合纳布啡或氢吗啡酮联合纳布啡用于 LH 术后 PCIA 均不会造成患者肝功能进一步损伤。肝癌患者体内 T 免疫细胞、NK 细胞和 B 细胞等免疫功能被抑制,从而使患者发生免疫功能障碍^[25]。CD3⁺淋巴细胞代表全 T 淋巴细胞,CD4⁺标记的辅助性 T 细胞,是调控免疫反应最重要的枢纽细胞,CD8⁺标记的细胞毒性 T 细胞是免疫反应中直接杀伤性细胞,NK 细胞与非特异免疫功能有关^[26-28]。相关研究报道,氢吗啡酮和纳布啡能够改善机体的免疫功能^[29,30]。本研究结果发现,术后 7 d 两组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和 NK 细胞百分比无显著性差异,表明氢吗啡酮联合纳布啡用于 LH 术后 PCIA 对于患者免疫功能无显著的不良影响。由于术后疼痛等应激反应导致患者出现暂时性的免疫细胞水平增加,而在术后 7 d 过程中,患者在药物作用下疼痛缓解,自身免疫功能逐渐恢复,其免疫细胞水平也无显著变化。

综上所述,氢吗啡酮联合纳布啡用于 LH 后 PCIA 能够有效缓解 PLC 患者术后疼痛程度,抑制炎症反应造成的免疫异常反应,缩短患者的康复时间。进一步进行临床试验以观察应用氢吗啡酮联合纳布啡在多种围术期镇痛方面的有效性和安全性很有必要,以期获得更多的应用经验,为临床解决大手术后

镇痛提供更多的循证医学证据。

【参考文献】

- [1] Polidoro MA, Mikulak J, Cazzetta V, et al. Tumor microenvironment in primary liver tumors: A challenging role of natural killer cells. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(33): 4900–4918.
- [2] Yang WS, Zeng XF, Liu ZN, et al. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence. *Br J Nutr*, 2020, 124(3): 330–340.
- [3] Shi JF, Cao M, Wang Y, et al. Is it possible to halve the incidence of liver cancer in China by 2050? *Int J Cancer*, 2021, 148(5): 1051–1065.
- [4] Delvecchio A, Conticchio M, Ratti F, et al. Laparoscopic major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in elderly patients: a multicentric propensity score $\square$ -based analysis. *Surg Endosc*, 2021, 35(7): 3642–3652.
- [5] 吴丹, 夏燕飞, 杨晓明, 等. 急性疼痛管理在胸科手术中镇痛的效果评价. *中华医学杂志*, 2020, 100(38): 3010–3013.
- [6] Sato N, Satomi E, Yoshida T, et al. Hydromorphone in cancer patients – a retrospective study. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2020, 47(12): 1687–1690.
- [7] 李涛, 高晨, 柴小青, 等. 纳布啡 PCIA 对肝癌切除术患者术后细胞免疫功能的影响. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(11): 1357–1359.
- [8] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中华医学会肝病学分会肝癌学组, 中国抗癌协会病理专业委员会, 等. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版). *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(3): 145–151.
- [9] Rosas S, Paço M, Lemos C, et al. Comparison between the visual analog scale and the numerical rating scale in the perception of esthetics and pain. *Int Orthod*, 2017, 15(4): 543–560.
- [10] Sharma R. Descriptive epidemiology of incidence and mortality of primary liver cancer in 185 countries: evidence from GLOBOCAN 2018. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(12): 1370–1379.
- [11] Yang WS, Zeng XF, Liu ZN, et al. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence. *Br J Nutr*, 2020, 124(3): 330–340.
- [12] Yoshida H, Tanai N, Yoshioka M, et al. Current status of laparoscopic hepatectomy. *J Nippon Med Sch*, 2019, 86(4): 201–206.
- [13] Egger ME, Gottumukkala V, Wilks JA, et al. Anesthetic and operative considerations for laparoscopic liver resection. *Surgery*, 2017, 161(5): 1191–1202.
- [14] Katz P, Takyar S, Palmer P, et al. Sublingual, transdermal and intravenous patient-controlled analgesia for acute post-operative pain: systematic literature review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(5): 899–910.
- [15] Han L, Su Y, Xiong H, et al. Oxycodone versus sufentanil in adult patient-controlled intravenous analgesia after abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blinded, multiple-center clinical trial. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 97(31): 11552–11565.
- [16] Rakowski JA, Holloway RW, Ahmad S, et al. A prospective randomized trial of intravenous ketorolac vs. acetaminophen administered with opioid patient-controlled analgesia in gynecologic surgery. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(3): 468–472.
- [17] Zhang Y, Zhang R, Ding N. Investigation of analgesic dose of nalbuphine combined with remifentanyl after radical gastrectomy. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3): 1633–1638.
- [18] Raghav R, Jain R, Dhawan A, et al. Chronic co-administration of nalbuphine attenuates the development of opioid dependence. *Pharmacol Biochem Behav*, 2018, 175(1): 130–138.
- [19] Lee W, Gao X, Tang J, et al. Postoperative sufentanil intravenous patient-controlled analgesia within the first 24 hours: a retrospective study. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(6): 3932–3937.
- [20] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Comparison of fentanyl, remifentanyl, sufentanil and alfentanil in combination with propofol for general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled Trials. *Curr Clin Pharmacol*, 2019, 14(2): 116–124.
- [21] Riba P, Tóth Z, Hosztafi S, et al. Effects of structural modifications of N-CPM-normorphine derivatives on agonist and antagonist activities in isolated organs. *Acta Biol Hung*, 2019, 54(2): 177–181.
- [22] Rodrigues S, Shin D, Conway M, et al. Hydromorphone versus morphine: a historical cohort study to evaluate the quality of postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 2021, 68(2): 226–234.
- [23] 范倩倩, 计根林, 聂煌, 等. 氢吗啡酮联合纳布啡用于胃肠道手术后 PCIA 的效果. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(12): 1471–1474.
- [24] Robles-Diaz M, Garcia-Cortes M, Medina-Caliz I, et al. The value of serum aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase as biomarkers in hepatotoxicity. *Liver Int*, 2015, 35(11): 2474–2482.
- [25] Sung PS, Jang JW. Natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma: pathogenesis and clinical implications. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3648–3652.
- [26] Gamelo M, Tan A, Her Z, et al. Interaction between tumour-infiltrating B cells and T cells controls the progression of hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2017, 66(2): 342–351.
- [27] Zheng B, Wang D, Qiu X, et al. Trajectory and functional analysis of PD-1 high CD4⁺ CD8⁺ T cells in hepatocellular carcinoma by single-cell cytometry and transcriptome sequencing. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(13): 20224–20236.
- [28] Ma B, Liu X, Yu Z. The effect of high intensity focused ultrasound on the treatment of liver cancer and patients' immunity. *Cancer Biomark*, 2019, 24(1): 85–90.
- [29] 李涛, 高晨, 柴小青, 等. 纳布啡 PCIA 对肝癌切除术患者术后细胞免疫功能的影响. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(11): 1357–1359.
- [30] Berkowitz BA, Ceretta KV, Spector S. Influence of active and passive immunity on the disposition of dihydromorphine-H3. *Life Sci*, 2017, 15(5): 1017–28.

(收稿: 2021-07-23)

(本文编辑: 陈宗炳)