

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170810.013

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170810.1033.026.html>

盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因用于等离子前列腺电切术后 PCEA 对疼痛介质及应激反应的影响

马玉林, 龚勇娟, 李玲, 石磊

(陕西省安康市中心医院麻醉科, 陕西 安康 725000)

[摘要] **目的:** 研究盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因用于等离子前列腺电切术后自控硬膜外镇痛(PCEA)对疼痛介质及应激反应的影响。**方法:** 选择在本院接受等离子前列腺电切术的138例患者, 随机分为A、B两组, A组患者术后给予盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因PCEA, B组患者术后给予盐酸吗啡联合罗哌卡因PCEA。手术前及手术后12、24、48 h, 检测两组患者血清中疼痛介质、炎症反应细胞因子、应激激素的含量。**结果:** 手术后12、24、48 h, 两组血清中SP、BK、HIS、CX3CL1、CCL2、IL-1 β 、TNF- α 、IL-10、ACTH、CORT、TSH、FT3、FT4、GH的含量均显著高于手术前($P < 0.05$)且A组患者血清中SP、BK、HIS、CX3CL1、CCL2、IL-1 β 、TNF- α 、IL-10、ACTH、CORT、TSH、FT3、FT4、GH的含量均显著低于B组($P < 0.05$)。**结论:** 盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因PCEA能够较盐酸吗啡联合罗哌卡因PCEA更为有效的减轻等离子前列腺电切术后的疼痛及应激。

[关键词] 等离子前列腺电切术; 自控硬膜外镇痛; 疼痛介质; 应激激素; 炎症反应

[中图分类号] R697+.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)15-2090-04

Effect of hydromorphone hydrochloride combined with ropivacaine for PCEA after transurethral resection of prostate on pain mediators and stress response

MA Yu-lin, GONG Yong-juan, LI Ling, SHI Lei

(Department of Anesthesiology, Ankang Central Hospital in Shaanxi Province, Ankang City, Shaanxi Province, 725000)

[Foundation Project]: It is supported by Science and Technology Research and Development Plan of Shaanxi Province (2012K14-09-12).

[Author]: MA Yu-lin (1973-), Male, M.M., Associate Chief Physician, Tel: 18629585510, E-mail: mayulinxiao@sina.com.

Received: 2017-07-11 Revised: 2017-07-23

JHMC, 2017; 23(15): 2090-2093

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effect of hydromorphone hydrochloride combined with ropivacaine for patient-controlled epidural analgesia (PCEA) after transurethral resection of prostate on pain mediators and stress response. **Methods:** A total of 138 patients who received transurethral resection of prostate in Ankang Central Hospital were selected and randomly divided into group A and group B, group A received postoperative hydromorphone hydrochloride combined with ropivacaine for PCEA, and group B received postoperative morphine hydrochloride combined with ropivacaine for PCEA. The serum contents of pain mediators, inflammatory response cytokines and stress hormones of the two groups were detected before surgery as well as 12, 24 and 48 h after surgery. **Results:** Twelve, twenty-four and forty-eight h after surgery, serum SP, BK, HIS, CX3CL1, CCL2, IL-1 β , TNF- α , IL-10, ACTH, CORT, TSH, FT3, FT4 and GH levels of both groups of patients were significantly higher than those before surgery ($P < 0.05$), and serum SP, BK, HIS, CX3CL1, CCL2, IL-1 β , TNF- α , IL-10, ACTH, CORT, TSH, FT3, FT4 and GH levels of group A were significantly lower than those of group B ($P < 0.05$). **Conclusions:** Hydromorphone hydrochloride combined with ropivacaine for PCEA can more effectively reduce the pain and stress after transurethral resection of prostate than morphine hydrochloride combined with ropivacaine for PCEA.

[KEY WORDS] Transurethral resection of prostate; Patient-controlled epidural analgesia; Pain mediator; Stress hormone; Inflammatory response

[基金项目] 陕西省科学技术研究发展计划(2012K14-09-12)

[作者简介] 马玉林(1973-),男,陕西石泉人,硕士,副主任医师,电话:18629585510, E-mail: mayulinxiao@sina.com.

[收稿日期] 2017-07-11 [修回日期] 2017-07-23 网络出版时间:2017-08-10 10:33:24

良性前列腺增生症 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是老年男性的常见疾病,可引起尿频、尿急等症状并影响日常生活。经尿道前列腺切除术 (transurethral resection of prostate, TURP) 是临床治疗 BPH 的主要手术方式,具有术中创伤小、术后恢复快的优点,并发症较少且住院时间较短^[1,2]。但是, TURP 术后患者会出现不同程度的膀胱痉挛并引起疼痛,在一定程度上影响术后恢复。TURP 术后进行自控硬膜外镇痛 (Patient-controlled epidural analgesia, PCEA) 能够有效减轻膀胱痉挛及相应的疼痛感受。阿片类药物盐酸吗啡配伍长效酰胺类局麻药物罗哌卡因是常用的术后镇痛方案,但盐酸吗啡的镇痛起效时间较慢、约 30 分钟,短于 PCEA 的锁定时间,患者因疼痛而多次追加麻醉药物会造成盐酸吗啡蓄积并增加呼吸抑制等不良反应的发生风险。盐酸氢吗啡酮是吗啡的半合成衍生物,具有镇痛效果更强、起效时间更短的优点^[3,4]。在下列研究中,我们具体分析了盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因用于等离子前列腺电切术后 PCEA 对疼痛介质及应激反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 5 月~2016 年 10 月期间在安康市中心医院接受等离子前列腺电切术的 138 例患者,所有患者均经术前前列腺超声及 MRI 检查诊断为良性前列腺增生且符合前列腺电切术的指征,ASA 分级 I-II 级。排除存在手术禁忌症的患者以及对盐酸氢吗啡酮、盐酸吗啡、罗哌卡因过敏的患者。采用随机数表法将入组的 138 例患者分为 A 组和 B 组,每组各 69 例患者。A 组患者术后给予盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因自控硬膜外镇痛,年龄 56~68 岁,ASA I 级 33 例、ASA II 级 36 例;B 组患者术后给予盐酸吗啡联合罗哌卡因自控硬膜外镇痛,年龄 54~69 岁,ASA I 级 32 例、ASA II 级 37 例。两组患者一般资料的比较无显著性差异。

1.2 镇痛方法

两组患者均采用 PCEA 进行术后镇痛,A 组患者的镇痛药物配置方案为盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因,具体为:浓度为 10 μg/mL 盐酸氢吗啡酮+浓度为 60 μg/mL 罗哌卡因

混合液,背景输注速度为 4 mL/h、单次追加剂量为 4 mL、锁定时间为 15 分钟。B 组患者的镇痛药物配置方案为盐酸吗啡联合罗哌卡因,具体为:浓度为 50 μg/mL 盐酸吗啡+浓度为 60 μg/mL 罗哌卡因混合液,背景输注速度为 4 mL/h、单次追加剂量为 4 mL、锁定时间为 15 min。

1.3 血清指标检测方法

手术前及手术后 12、24、48 h,分别采集两组患者的外周静脉血 6~8 mL,离心分离血清后采用酶联免疫吸附试剂盒测定血清中 SP、BK、HIS、CX3CL1、CCL2、IL-1β、TNF-α、IL-10 的含量,采用放射免疫沉淀试剂盒测定 ACTH、CORT、TSH、FT3、FT4、GH 的含量。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件录入血清检测数据,两组间数据的分析采用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清中疼痛介质的含量

手术前,两组患者血清中 SP、BK、HIS 的含量无显著性差异 (*P*>0.05);手术后 12、24、48 h,两组血清中 SP、BK、HIS 的含量均显著高于手术前 (*P*<0.05) 且 A 组患者血清中 SP、BK、HIS 的含量均显著低于 B 组 (*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组围手术期血清中疼痛介质的含量变化 (*n*=69, ±s)

组别	时间	SP (pg/mL)	BK (pg/mL)	HIS (ng/mL)
A 组	术前	87.6±10.2	52.6±7.8	11.4±1.6
	术后 12 h	115.5±14.6* #	65.1±8.8* #	15.6±2.5* #
	术后 24 h	129.4±17.6* #	70.3±9.4* #	19.5±2.8* #
	术后 48 h	120.3±15.6* #	67.2±8.1* #	17.7±2.4* #
B 组	术前	88.2±9.5	53.1±7.2	11.7±1.4
	术后 12 h	142.1±17.8#	93.5±11.2#	22.1±3.6#
	术后 24 h	195.2±23.2#	121.4±15.3#	35.5±5.1#
	术后 48 h	177.5±20.1#	114.5±16.9#	31.7±4.9#

注:与 B 组比较,* *P*<0.05;与组内手术前比较,# *P*<0.05。

2.2 血清中炎症反应细胞因子的含量

手术前,两组血清中 CX3CL1、CCL2、IL-1β、TNF-α、IL-10 的含量无显著性差异 (*P*>0.05);手术后 12、24、48 h,两组血清中 CX3CL1、CCL2、IL-1β、TNF-α、IL-10 的含量均显著高于手术前 (*P*<0.05) 且 A 组血清中 CX3CL1、CCL2、IL-1β、TNF-α、IL-10 的含量均显著低于 B 组 (*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组围手术期血清中炎症反应细胞因子的含量变化 (*n*=69, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CX3CL1 (pg/mL)	CCL2 (pg/mL)	IL-1β (ng/mL)	TNF-α (ng/mL)	IL-10 (ng/mL)
A 组	术前	92.5±11.5	67.5±8.5	10.2±1.6	14.6±1.7	18.4±2.1
	术后 12 h	121.4±16.7* #	88.4±11.2* #	16.4±2.2* #	18.5±2.2* #	25.2±3.6* #
	术后 24 h	146.5±20.5* #	108.4±14.2* #	19.6±2.8* #	24.1±3.6* #	31.4±5.6* #
	术后 48 h	135.2±17.8* #	101.2±12.7* #	17.7±2.3* #	22.7±3.2* #	29.4±4.6* #
B 组	术前	93.4±11.5	68.2±9.2	10.8±1.4	15.1±1.8	18.1±1.9
	术后 12 h	176.6±20.5#	114.2±15.6#	22.6±3.2#	29.4±4.1#	36.5±5.2#
	术后 24 h	231.4±36.6#	165.3±22.4#	31.8±4.6#	46.8±6.2#	61.2±8.7#
	术后 48 h	206.6±31.5#	142.5±17.9#	27.5±3.6#	41.2±5.7#	47.6±6.8#

注:与 B 组比较,* *P*<0.05;与组内手术前比较,# *P*<0.05。

2.3 血清中应激激素的含量

手术前,两组血清中 ACTH、CORT、TSH、FT3、FT4、GH 的含量无显著性差异($P>0.05$);手术后 12、24、48 h,两组血清中 ACTH、CORT、TSH、FT3、FT4、GH 的含量均显

著高于手术前($P<0.05$)且 A 组患者血清中 ACTH、CORT、TSH、FT3、FT4、GH 的含量均显著低于 B 组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组围手术期血清中应激激素的含量变化($n=69, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	ACTH	Cor	TSH (mU/L)	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	GH (ng/mL)
A 组	术前	2.5±0.3	127.2±15.1	4.3±0.6	6.5±0.8	14.2±1.7	4.9±0.7
	术后 12 h	3.1±0.4*#	156.7±20.3*#	5.5±0.7*#	7.9±1.0*#	19.5±2.3*#	6.4±0.8*#
	术后 24 h	3.9±0.6*#	183.1±21.5*#	6.2±0.8*#	9.4±1.2*#	24.1±3.7*#	7.9±1.0*#
	术后 48 h	3.6±0.5	171.4±19.3#	5.8±0.6*#	8.5±1.1*#	20.5±3.2*#	7.1±0.8*#
B 组	术前	2.6±0.5	126.3±14.8	4.5±0.7	6.6±0.7	14.5±1.6	5.1±0.6
	术后 12 h	5.2±0.7#	247.5±35.8#	7.4±0.9#	10.2±1.5#	29.3±4.2#	9.6±1.1#
	术后 24 h	7.2±0.8#	319.3±36.8#	9.1±1.1#	14.1±1.8#	40.6±6.2#	14.2±1.8#
	术后 48 h	5.2±0.6#	276.5±31.5#	8.6±0.9#	12.9±1.4#	34.1±5.7#	12.1±1.5#

注:与 B 组比较,* $P<0.05$;与组内手术前比较,# $P<0.05$ 。

3 讨论

TURP 是治疗 BPH 的首选手术方式,具有创伤小、恢复快的优势,但是术后膀胱痉挛会引起显著疼痛并不利于术后恢复。PCEA 是 TURP 术后常用的镇痛方式,通过患者自控的方式进行给药,能够取得较为理想的镇痛效果。阿片类药物盐酸吗啡配伍长效酰胺类局麻药物罗哌卡因是常用的 PCEA 药物配伍方案,能够通过不同机制发挥镇痛效果。盐酸吗啡的起效时间相对较慢、约为 30 min,而 PCEA 的锁定时间通常为 15 min、短于盐酸吗啡的镇痛起效时间,患者在追加药物尚未起效后会再次追加,进而造成药物过度蓄积,既增加了呼吸抑制等并发症的发生风险,又影响了镇痛效果。盐酸氢吗啡酮是吗啡的半合成衍生物,镇痛强度是吗啡的 8~10 倍且起效时间仅需 10 min,是用于 PCEA 更合适的药物。已有研究报道,骨科手术后使用盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因镇痛方案能够更为取得更为确切的镇痛效果。但是,关于 TURP 术后使用盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因 PCEA 镇痛的效果尚未明确。

机体疼痛的产生与 SP、BK、HIS 等多种疼痛介质的分泌密切相关。SP 是一类速激肽,能够作用于周围神经组织并降低痛觉阈值,手术创伤作用于周围组织能够引起疼痛^[7,8];BK 是激肽原在激肽释放酶催化下生成的产物,具有极强的致痛作用,能够与周围神经末梢组织中非神经细胞上的受体结合并促进伤害性刺激的传入、引起疼痛感受的产生^[9,10];HIS 主要由肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放,在组织损伤部位 HIS 能够显著增加微静脉和毛细血管的通透性并诱导痛觉过敏的产生^[11]。为了明确 TURP 术后使用盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因 PCEA 的镇痛效果,我们对围手术期血清中疼痛介质含量

的变化进行了分析,结果显示:两组患者手术后 12、24、48 h 血清中 SP、BK、HIS 的含量均显著升高且使用盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因方案的 A 组患者血清中 SP、BK、HIS 的含量均显著低于使用盐酸吗啡联合罗哌卡因的 B 组患者。这就说明盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因 PCEA 能够较盐酸吗啡联合罗哌卡因 PCEA 更为有效的抑制等离子前列腺电切术后疼痛介质的分泌,减轻膀胱痉挛所致疼痛的程度。

近年来,术后疼痛与炎症反应间的密切相关受到了越来越多的关注,炎症反应所致炎症因子的大量分泌能够参与疼痛感受的产生,而持续存在的疼痛又会刺激炎症反应的激活。CX3CL1、CCL2 是体内重要的趋化因子,前者能够与受体 CX3CR1 结合、后者能够与受体 CCR2 结合,两者共同参与痛觉过敏的产生^[12];IL-1 β 、TNF- α 是重要的促炎因子,能够介导多种炎症细胞的活化以及炎症反应的级联激活;IL-10 是重要的抑炎因子,在炎症反应的激活过程中代偿性合成增多,能够避免炎症反应的过度激活^[13,14]。为了进一步明确 TURP 术后使用盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因 PCEA 的机体疼痛程度,我们对围手术期血清中炎症反应细胞因子含量的变化进行了分析,结果显示:两组手术后 12、24、48 h 血清中 CX3CL1、CCL2、IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 的含量均显著升高且使用盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因方案的 A 组患者血清中 CX3CL1、CCL2、IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 的含量均显著低于使用盐酸吗啡联合罗哌卡因的 B 组患者。这就说明盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因 PCEA 能够较盐酸吗啡联合罗哌卡因 PCEA 更为有效的抑制等离子前列腺电切术后炎症反应细胞因子的合成和分泌,由此也提示:一方面,炎症细

胞因子分泌的减少能够改善术后痛觉过敏、减轻术后疼痛;另一方面,术后疼痛程度的减轻又能改善炎症反应的激活程度。

TURP 术后持续存在的疼痛会造成机体处于应激状态并引起多种内分泌激素含量变化。下丘脑-垂体-靶腺体轴的功能在应激状态下发生显著改变,多种垂体激素及相应的下游靶腺体分泌激素的合成增多,进而产生相应的生物学效应。ACTH 和 TSH 是垂体分泌的促激素,前者作用于肾上腺并引起皮质激素 CORT 大量分泌,后者作用于甲状腺并引起甲状腺激素 T₃、T₄ 大量分泌。CORT 能够影响体内糖脂代谢及水钠平衡,同时也能增强机体耐受应激的能力^[15];T₃、T₄ 进入血液循环后,不与甲状腺球蛋白结合的游离形式 FT₃ 和 FT₄ 具有生物学效应,能够显著增加机体的代谢率^[16]。此外,垂体还能合成和分泌 GH 并起到升糖效应,引起一过性血糖升高并保证机体在应激状态下的能量供应。为了明确 TURP 术后使用盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因 PCEA 对疼痛所致应激反应的影响,我们对围手术期血清中应激激素含量的变化进行了分析,结果显示:两组患者手术后 12、24、48 h 血清中 ACTH、CORT、TSH、FT₃、FT₄、GH 的含量均显著升高且使用盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因方案的 A 组患者血清中 ACTH、CORT、TSH、FT₃、FT₄、GH 的含量均显著低于使用盐酸吗啡联合罗哌卡因的 B 组患者。这就说明盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因 PCEA 能够较盐酸吗啡联合罗哌卡因 PCEA 更为有效的抑制等离子前列腺电切术后疼痛所致应激反应,减少应激激素的合成和分泌。

盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因 PCEA 用于 TURP 术后镇痛的效果优于盐酸吗啡联合罗哌卡因 PCEA,该方案能够更为有效抑制疼痛介质及炎症细胞因子分泌、减轻应激反应程度。

参考文献

- 1 Suzuki Y, Toyama Y, Nakayama S, et al. Treatment Results of Transurethral Resection of the Prostate by Non-Japanese Board-Certified Urologists for Benign Prostate Hyperplasia: Analysis by Resection Volume[J]. *J Nippon Med Sch*, 2017, 84(2):73-78.
- 2 Woo MJ, Ha YS, Lee JN, et al. Comparison of Surgical Outcomes Between Holmium Laser Enucleation and Transurethral Resection of the Prostate in Patients With Detrusor Underactivity[J]. *Int Neurourol J*, 2017, 21(1): 46-52.
- 3 Seddighi R, Odoi A, Doherty TJ. Effect of dexmedetomidine hydrochloride on tiletamine hydrochloride-zolazepam hydrochloride anesthesia in alpacas[J]. *Am J Vet Res*, 2016, 77(10): 1057-1063.
- 4 Mekhemar NA, El-Agwany AS, Radi WK, et al. Comparative study between benzydamine hydrochloride gel, lidocaine 5% gel and lidocaine 10% spray on endotracheal tube cuff as regards postoperative sore throat[J]. *Braz J Anesthesiol*, 2016, 66(3): 242-248.
- 5 陈然,刘远辉,严严,等. 盐酸氢吗啡酮联合罗哌卡因用于骨科术后 PCEA 对血清疼痛介质及应激反应的影响[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(21):2613-2615.
- 6 周述芝,何鹏,周鸿丽,等. 氢吗啡酮复合罗哌卡因膝关节腔内注射用于 膝关节镜术后镇痛的观察[J]. *中国内镜杂志*, 2016, 22(12):12-15.
- 7 Abbate GM, Mangano A, Sacerdote P, et al. Substance P expression in the gingival tissue after upper third molar extraction; effect of ketoprofen, a preliminary study[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(1): 239-244.
- 8 Koerner JD, Markova DZ, Schroeder GD, et al. The Effect of Substance P on an Intervertebral Disc Rat Organ Culture Model [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(24):1851-1859.
- 9 Falsetta ML, Foster DC, Woeller CF, et al. A Role for Bradykinin Signaling in Chronic Vulvar Pain[J]. *J Pain*, 2016, 17(11): 1183-1197.
- 10 de Araújo IW, Rodrigues JA, Quinderé AL, et al. Analgesic and anti-inflammatory actions on bradykinin route of a polysulfated fraction from alga *Ulva lactuca*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 92:820-830.
- 11 Wei H, Viisanen H, You HJ, et al. Spinal histamine in attenuation of mechanical hypersensitivity in the spinal nerve ligation-induced model of experimental neuropathy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 5:772:1-710.
- 12 Sutovsky J, Benco M, Sutovska M, et al. Cytokine and chemokine profile changes in patients with lower segment lumbar degenerative spondylolisthesis[J]. *Int J Surg*, 2017, 43:163-170.
- 13 Walsh DA, Mapp PI, Kelly S. Calcitonin gene-related peptide in the joint: contributions to pain and inflammation[J]. *British journal of clinical pharmacology*, 2015, 80(5): 965-978.
- 14 Kline R, Wong E, Haile M, et al. Peri-Operative Inflammatory Cytokines in Plasma of the Elderly Correlate in Prospective Study with Postoperative Changes in Cognitive Test Scores[J]. *Int J Anesthesiol Res*, 2016, 4(8):313-321.
- 15 Kapritsou M, Papathanassoglou ED, Bozas E, et al. Comparative Evaluation of Pain, Stress, Neuropeptide Y, ACTH, and Cortisol Levels Between a Conventional Postoperative Care Protocol and a Fast-Track Recovery Program in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery[J]. *Biol Res Nurs*, 2017, 19(2): 180-189.
- 16 Lee SH, Kang JG, Hahm MC, et al. Anesthetic experience in a clinically euthyroid patient with hyperthyroxinemia and suspected impairment of T₄ to T₃ conversion: a case report[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2014, 67(2): 144-147.