

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.024

舒芬太尼复合艾司氯胺酮对胸腔镜肺癌根治术患者术后疼痛、免疫炎症反应和焦虑抑郁的影响*

张勤 李楠[△] 崔晓岗 延育强 王贺丹
(西安市中心医院麻醉科 陕西 西安 710000)

摘要 目的:观察胸腔镜肺癌根治术患者经舒芬太尼、艾司氯胺酮复合麻醉后,患者术后免疫炎症反应、镇痛效果、焦虑抑郁的影响。**方法:**采用随机数字表法将120例行胸腔镜肺癌根治术患者分为对照组(60例,舒芬太尼治疗)和研究组(60例,舒芬太尼、艾司氯胺酮复合麻醉)。对比两组镇痛、镇静评分、细胞免疫功能指标、炎症因子、焦虑抑郁评分和不良反应发生率。**结果:**研究组术后24 h、48 h、72 h疼痛视觉模拟(VAS)评分低于对照组同时时间点;Ramsay镇静评分高于对照组同时时间点($P<0.05$)。研究组术后24 h CD8⁺ 低于对照组,CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺ 高于对照组,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)低于对照组($P<0.05$)。研究组术后7 d SAS、SDS 评分低于对照组($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。**结论:**胸腔镜肺癌根治术患者经舒芬太尼、艾司氯胺酮复合麻醉后,可发挥良好的镇痛镇静效果,改善免疫功能,控制炎症反应,降低焦虑抑郁,且安全性好。

关键词:艾司氯胺酮;舒芬太尼;胸腔镜肺癌根治术;镇痛效果;免疫炎症;焦虑抑郁

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4285-03

Effects of Sufentanil Combined with Esketamine on Postoperative Pain, Immune Inflammatory Response, Anxiety and Depression in Patients Undergoing Thoracoscopic Radical Resection of Lung Cancer*

ZHANG Qin, LI Nan[△], CUI Xiao-gang, YAN Yu-qiang, WANG He-dan

(Department of Anesthesiology, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of sufentanil and esketamine combined anesthesia on postoperative immune inflammatory response, analgesic effect, anxiety and depression in patients undergoing thoracoscopic radical resection of lung cancer. **Methods:** 120 patients undergoing thoracoscopic radical resection of lung cancer were divided into control group (60 cases, sufentanil treatment) and study group (60 cases, sufentanil and esketamine combined anesthesia) by random number table method. Analgesia, sedation score, cellular immune function index, inflammatory factors, anxiety and depression score and incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results:** The Visual Simulation of Pain (VAS) scores in study group were lower than those in control group at the same time point 24 h, 48 h and 72 h after operation. Ramsay sedation score was higher than that in control group at the same time point ($P<0.05$). CD8⁺ in study group was lower than that in control group 24 h after operation, CD4⁺/CD8⁺, CD4⁺ and CD3⁺ were higher than those in control group, and tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) were lower than those in control group ($P<0.05$). The SAS and SDS scores in study group were lower than those in control group 7 days after operation ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Patients with thoracoscopic radical resection of lung cancer after sufentanil and esketamine, which can play a good analgesic and sedative effect, improve immune function, control inflammation, reduce anxiety and depression, and good safety.

Key words: Esketamine; Sufentanil; Thoracoscopic radical resection of lung cancer; Analgesic effect; Immune inflammatory; Anxiety and depression

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4285-03

前言

早期肺癌恶性程度低,手术治疗可帮助患者获得良好的预

后^[1]。胸腔镜肺癌根治术具有创伤小、术时短的优势;但其作为有创手术,术后也不可避免的引起疼痛,部分患者因术后恢复效果一般还可导致焦虑抑郁,不利于患者术后康复^[2]。舒芬太尼

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2019JQ-576)

作者简介:张勤(1990-),女,本科,主治医师,研究方向:麻醉学,E-mail:zq_1507@163.com

[△] 通讯作者:李楠(1987-),男,本科,主治医师,研究方向:围术期镇痛,E-mail:ln3264009@163.com

(收稿日期:2024-05-24 接受日期:2024-06-18)

作为芬太尼家族药物，其镇痛持续时间约为芬太尼的 2 倍，因此在临床麻醉、术后镇痛以及 ICU 镇静中得到越来越广泛的应用，但单一用药达不到理想效果^[3]。艾司氯胺酮属于氯胺酮右旋体，具有强效的镇痛、镇静作用^[4]。本研究以术后镇痛效果、免疫炎症反应和焦虑抑郁为观察指标，观察艾司氯胺酮复合舒芬太尼的临床疗效，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经西安市中心医院医学伦理委员会审核通过。采用随机数字表法将西安市中心医院 2021 年 4 月~2023 年 4 月期间收治的 120 例行胸腔镜肺癌根治术患者分为对照组(60 例，舒芬太尼治疗)和研究组(60 例，舒芬太尼、艾司氯胺酮复合麻醉)。对照组男、女例数分别为 37 例、23 例，年龄 48~82 岁，平均(61.28±7.83)岁；美国麻醉医师协会分级(ASA)I 级 24 例，II 级 21 例，III 级 15 例。研究组男、女例数分别为 39 例、21 例，年龄 49~80 岁，平均(61.09±6.37)岁；ASA I 级 25 例，II 级 22 例，III 级 13 例。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$)。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准：(1)符合肺癌相关诊断标准^[5]；(2)ASA 分级 I 级~III 级；(3)签署同意书。排除标准：(1)既往有疼痛病史；(2)术后再次气管内插管或行二次手术；(3)重症肌无力者；(4)患有其他原发性癌症；(5)严重的心脑血管疾患；(6)严重免疫性疾病、血液病；(7)酗酒、药物成瘾史或吸毒；(8)对本次研究用药存在禁忌症者；(9)严重基础性疾病，如高血压等；(10)既往有胸部手术史。

1.3 方法

术前禁食水，入室后，给予基本生命体征监测同时开放静脉通路。麻醉诱导方案：丙泊酚乳状注射液 2~3 mg/kg、苯磺顺阿曲库铵注射液 0.2 mg/kg、枸橼酸舒芬太尼注射液 0.5 μg/kg。常规气管插管和机械通气。麻醉维持：丙泊酚乳状注射液 3~6 mg/kg·h、苯磺顺阿曲库铵注射液 2.0 μg/kg·min 和注射用盐酸瑞芬太尼 0.1~0.2 μg/kg·min。术中监测脑电双频指数，并使其

维持于 45~55。术毕将患者送入麻醉恢复室苏醒，拔除气管导管。所有患者使用 PCIA 进行术后镇痛。研究组镇痛泵配方：枸橼酸舒芬太尼注射液(江苏恩华药业股份有限公司，国药准字 H20203651)1.0 μg/kg、盐酸艾司氯胺酮注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字 H20193336)1.5 mg/kg；对照组镇痛泵配方：舒芬太尼 2.0 μg/kg。两组药物均用生理盐水稀释到 100 mL。参数设置：背景剂量 2 mL/h，负荷量 5 mL，自控给药量 0.5 mL/次，锁定时间 30 min。

1.4 观察指标

(1)观察术后 1 h、术后 24 h、术后 48 h、术后 72 h 两组患者的镇痛评分[疼痛视觉模拟(VAS)]^[6]，分数与疼痛感呈正比，分数越低，疼痛感越低、镇静评分[Ramsay 镇静评分]^[7]评定，其中 1 分患者清醒，情绪躁动或烦躁。2-4 分镇静满意。5-6 分镇静过度。(2)术前、术后 24 h 留取患者静脉血 8 mL，取其中 4 mL 采用 NL-CLC B14 流式细胞仪(上海夏泰生物科技有限公司)检测 CD4⁺、CD8⁺ 细胞免疫功能指标，并计算 CD4⁺/CD8⁺。另外 4 mL 进行离心处理后采用酶联免疫法检测炎症反应指标：肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)。(3)术前、术后 7 d 采用焦虑自评量表(SAS，总分均为 100 分，分数越高，焦虑程度越严重)^[8]、抑郁自评量表(SDS，总分均为 100 分，分数越高，抑郁程度越严重)^[9]评分评估患者的焦虑抑郁情况。(4)对比两组不良反应发生情况

1.5 统计学方法

采用 SPSS26.0 进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，两组数据对比应用 t 检验。计数资料以%表示，采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表明有统计学意义。

2 结果

2.1 VAS、Ramsay 镇静评分

术后 24 h、48 h、72 h VAS 评分升高后下降，研究组低于对照组同时时间点；Ramsay 镇静评分下降，研究组高于对照组同时时间点($P<0.05$)。见表 1。

表 1 VAS、Ramsay 镇静评分(分, $\bar{x} \pm s$)
Table 1 VAS, Ramsay sedation score(score, $\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	Ramsay sedation score	VAS
Control group(n=60)	1 h after operation	2.83± 0.36	1.58± 0.27
	24 h after operation	2.12± 0.28 ^a	4.26± 0.32 ^a
	48 h after operation	1.71± 0.27 ^{ab}	3.53± 0.22 ^{ab}
	72 h after operation	1.34± 0.23 ^{abc}	3.06± 0.24 ^{abc}
Study group(n=60)	1 h after operation	2.87± 0.35	1.56± 0.23
	24 h after operation	2.43± 0.29 ^{ad}	3.58± 0.32 ^{ad}
	48 h after operation	2.09± 0.34 ^{abd}	2.95± 0.46 ^{abd}
	72 h after operation	1.68± 0.27 ^{abcd}	2.34± 0.57 ^{abcd}

Note: compared with control group at the same time point, ^a $P<0.05$. compared with same group 48 h after operation, ^b $P<0.05$. compared with same group 24 h after operation, ^c $P<0.05$. compared with same group 1h after operation, ^d $P<0.05$.

2.2 细胞免疫、炎症因子水平

术后 24 h 两组 CD8⁺ 下降，且研究组低于对照组，

CD4⁺/CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺ 升高, 且研究组高于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。
术后 24 h 两组 IL-6、TNF- α 升高, 但研究组低于对照组 ($P<0.05$)。

表 2 细胞免疫、炎症因子水平 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Levels of cellular immune and inflammatory factors ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
Control group (n=60)	Before operation	28.27 \pm 3.24	29.27 \pm 2.24	0.97 \pm 0.12	29.76 \pm 3.44	41.04 \pm 5.21
	24 h after operation	32.18 \pm 4.73 ^a	25.92 \pm 3.62 ^a	1.24 \pm 0.14 ^a	58.39 \pm 3.53 ^a	61.36 \pm 6.73 ^a
Study group(n=60)	Before operation	28.08 \pm 2.86	29.06 \pm 3.14	0.97 \pm 0.16	29.57 \pm 6.52	40.41 \pm 6.16
	24 h after operation	36.37 \pm 2.61 ^{ab}	22.12 \pm 2.72 ^{ab}	1.64 \pm 0.18 ^{ab}	42.27 \pm 4.26 ^{ab}	49.57 \pm 7.23 ^{ab}

Note: compared with 24 h after operation, ^b $P<0.05$. compared with before operation, ^a $P<0.05$.

2.3 SAS、SDS 评分

见表 3。

术后 7 d SAS、SDS 评分下降, 且研究组低于对照组 ($P<0.05$)。

表 3 SAS、SDS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
Table 3 SAS and SDS score(points, $\bar{x} \pm s$)

Groups	Time point	SAS	SDS
Control group(n=60)	Before operation	39.21 \pm 5.59	37.15 \pm 5.52
	7 d after operation	28.07 \pm 5.61 ^a	26.03 \pm 4.54 ^a
Study group(n=60)	Before operation	39.06 \pm 4.63	36.98 \pm 5.62
	7 d after operation	21.89 \pm 4.79 ^{ab}	20.06 \pm 4.37 ^{ab}

Note: compared with between group 7 d after operation, ^b $P<0.05$. compared with group before operation, ^a $P<0.05$.

2.4 不良反应发生率

对照组不良反应 4 例 (包括 1 例寒战, 1 例呼吸抑制, 2 例恶心), 占比 6.67%, 研究组不良反应 3 例 (包括 1 例寒战, 1 例呼吸抑制, 1 例恶心), 占比 5.00%。两组不良反应发生率对比无差异 ($\chi^2=0.123, P=0.739$)。

3 讨论

胸腔镜肺癌根治术患者常因术后疼痛引起应激反应, 舒芬太尼是胸外科手术常用的镇痛药物, 但其用量增加会提高不良反应发生风险, 也容易增加患者的焦虑、抑郁^[3]。既往有研究证实^[10], 舒芬太尼复合氯胺酮对围手术期镇痛具有较好的作用。

本文的结果显示, 胸腔镜肺癌根治术患者经舒芬太尼、艾司氯胺酮复合麻醉后, 可发挥良好的镇痛镇静效果。艾司氯胺酮具有生物利用率高, 受体亲和力强的特点, 同时还可与舒芬太尼结合, 从而显著增强镇静、镇痛效果^[11]。

本次研究发现, 艾司氯胺酮复合舒芬太尼治疗胸腔镜肺癌根治术, 可改善免疫功能, 减轻机体炎症反应。分析原因, 舒芬太尼可能通过调节细胞、体液反应导致免疫抑制^[9]。而艾司氯胺酮可直接作用于免疫细胞, 进而改善免疫功能, 从而抑制炎症因子的大量释放。机体产生应激并进一步诱发炎症反应主要受麻醉药物、手术创伤等影响, 不利于术后恢复^[4]。相关报道也发现, 艾司氯胺酮能抑制氧自由基刺激的炎症细胞的释放, 从而缓解炎症反应。在围手术期间, 大部分患者常出现焦虑和抑郁等情绪障碍, 若不及时控制, 可增加术后并发症的发生概率, 增加治疗费用, 延长住院时间, 降低术后生活质量。本文还发现, 艾司氯胺酮复合舒芬太尼治疗胸腔镜肺癌根治术, 可降低焦虑

抑郁。这主要是因为良好的镇静、镇痛可以降低术后焦虑、抑郁的发生率。有研究分析艾司氯胺酮抗抑郁的机制, 可能是其与谷氨酸受体结合, 阻断外侧缰核神经元的簇状放电, 产生抗抑郁作用^[12,13]。观察两组安全性可知, 艾司氯胺酮复合舒芬太尼治疗胸腔镜肺癌根治术不增加不良反应发生率, 具有较好的安全性。

综上所述, 胸腔镜肺癌根治术患者经舒芬太尼、艾司氯胺酮复合麻醉后, 可发挥良好的镇痛镇静效果, 控制炎症反应, 降低焦虑抑郁, 改善免疫功能, 且安全性好。

参考文献 (References)

- [1] Hoy H, Lynch T, Beck M. Surgical Treatment of Lung Cancer [J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2019, 31(3): 303-313.
- [2] 黄彦红, 张雪梅, 申传厚. 责任制分组管理在胸腔镜下肺癌根治术患者中的应用效果[J]. 癌症进展, 2020, 18(8): 849-851, 856.
- [3] Nie ZB, Li ZH, Lu B, et al. Hydromorphone vs sufentanil in patient-controlled analgesia for postoperative pain management: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(3): e28615.
- [4] Mihaljević S, Pavlović M, Reiner K, et al. Therapeutic Mechanisms of Ketamine[J]. Psychiatr Danub, 2020, 32(3-4): 325-333.
- [5] 钟文昭, 中国胸部肿瘤研究协作组, 中国抗癌协会肺癌专业委员会, 等. 肺癌多学科团队诊疗中国专家共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 817-828.
- [6] Faiz KW. VAS--visual analog scale[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323.
- [7] Dawson R, von Fintel N, Nairn S. Sedation assessment using the Ramsay scale[J]. Emerg Nurse, 2010, 18(3): 18-20.
- [8] Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders [J]. Psychosomatics, 1971, 12(6): 371-379.

软组织逐渐发育成熟,但长期腭裂畸形可能导致肌肉出现萎缩或功能退化,患儿可能已经形成一些不良发音习惯和肌肉运动模式,如过度鼻音、鼻漏气等,即使手术成功地修复腭裂解剖结构,由于长期错误发音习惯的影响,大脑语言中枢已经形成神经反射模式,可能无法完全恢复到正常生理状态,增加腭咽闭合功能恢复难度^[9,10]。年龄较大的患儿腭裂畸形更加复杂,手术创面可能相对较大,术中周围组织损伤也更明显,增加出现腭咽闭合功能障碍风险。

腭裂宽度较大的患儿腭部肌肉往往存在严重错位、发育不良或萎缩等问题,并且通常伴随软腭组织严重缺损,软腭长度明显不足^[11]。在 Furlow 腭成形术中,虽然可以对肌肉进行一定程度复位和重建,但由于肌肉缺损较多、距离较远,软腭长度明显不足,肌肉拉拢和复位难度增大,软腭可能仍然难以达到正常长度。由于软腭组织缺损多,活动度也会受到较大影响,口腔和鼻腔之间交通更为通畅,气流方向和速度难以控制,软腭和咽壁难以准确地捕捉和调整气流,鼻腔内气压难以形成有效压力差,在发音和吞咽时口腔和无法向上向后运动与咽后壁形成良好接触,导致腭咽闭合不全^[12]。腭裂宽度越大,手术操作复杂性和难度就越高,需要进行更复杂的组织瓣设计、肌肉分离和缝合等操作,组织瓣的血供可能受到更大影响,缝合时张力也更大,容易导致伤口愈合不良、组织瓣坏死等并发症,进而形成较厚、较硬的瘢痕组织,这些瘢痕可能会限制软腭和周围组织的运动,导致软腭与咽壁之间的协调性下降,影响腭咽闭合。

咽腔深度与腭咽闭合功能存在密切关系,咽腔深度越大,术后腭咽闭合不全风险越高。咽腔过深时,腭帆提肌、腭咽肌等腭部肌肉需要更大的收缩力和更长的收缩距离才能使软腭与咽后壁充分接触,以实现腭咽闭合^[13]。深咽腔会改变口腔和鼻腔内气流压力和速度分布,发音时气流在深咽腔中更容易形成湍流,气压稳定性较差,会干扰软腭和咽后壁正常闭合,影响腭咽闭合功能,若咽腔深度与软腭长度不匹配,即使进行 Furlow 腭成形术,由于软腭长度不足以到达咽后壁合适位置,无法通过软腭运动完全封闭咽腔,从而造成腭咽闭合不全。对于深咽腔患儿,术后肌肉可能难以在短时间内适应较大的力量和距离需求,导致腭咽闭合功能恢复较慢或不完全,并且深咽腔口腔内空间较大,术后瘢痕组织对肌肉运动和软腭活动产生的限制和牵拉更大,进一步影响腭咽闭合功能。

综上所述,手术年龄、咽腔深度、腭裂宽度均为影响 Furlow 腭成形术后患儿腭咽闭合不全的独立危险因素,且均与腭咽闭合不全发生率呈正相关,临床可根据上述结果采取针对性治

疗,以减少术后腭咽闭合不全发生概率。但本研究选取病例数有限,且只包含了 Furlow 术式,存在一定局限性,研究结果可能存在一定偏差,后续仍需进一步研究验证此结果。

参考文献(References)

- [1] Phippen G. Articulating the issues: speech assessment and intervention in cleft lip and palate[J]. Br Dent J, 2023, 234(12): 912-917.
 - [2] Huang H, Li J, Li C, et al. Sommerlad-Furlow modified palatoplasty: A retrospective study [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2023, 51 (4): 238-245.
 - [3] Rossell-Perry P. Flap Necrosis Associated With Furlow's Palatoplasty [J]. J Craniofac Surg, 2023, 34(4): 1301-1303.
 - [4] Wu C C, Huang F, Hsieh C H, et al. Velar closing ratio as a predictor for the velopharyngeal function after double opposing Z-plasty for postpalatoplasty velopharyngeal insufficiency in patients with cleft palate[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2020, 55(1): 121-135.
 - [5] 黄宁, 杨超. 唇腭裂正畸治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 122-125.
 - [6] Maximino LP, Marcelino FC, Cavalheiro MG, et al. Auditory and language skills in children with cleft lip and palate [J]. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed), 2022, 73(3): 157-163.
 - [7] Raveendran M. Simulation-Based Training Models for Cleft Palate Repair: A Systematic Review [J]. Cleft Palate Craniofac J, 2020, 57 (4): 506-511.
 - [8] Bae SH, Kim JY, Jeong M, et al. High incidence of cleft palate and vomer deformities in patients with Eustachian tube dysfunction [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 10121.
 - [9] Shaw W, Semb G, Lohmander A, et al. Timing of primary surgery for cleft palate (TOPS): protocol for a randomised trial of palate surgery at 6 months versus 12 months of age [J]. BMJ Open, 2019, 9(7): 297-308.
 - [10] Zajac DJ, Powell J, Perotta L. The Palatal Closure Efficiency (PaCE) Index: A New Speaker-Centered Aerodynamic Metric for the Evaluation of Velopharyngeal Function During Speech [J]. Perspect ASHA Spec Interest Groups, 2021, 6(2): 368-374.
 - [11] Li F, Chen Y, Wu W, et al. Effectiveness of Furlow palatoplasty in velopharyngeal insufficiency after cleft palate surgery [J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2019, 33(5): 595-600.
 - [12] Botticelli S, Kuseler A, Mølsted K, et al. Influence of Infant Cleft Dimensions on Velopharyngeal Function in 5-Year-Old Danish Children Born with Unilateral Cleft Lip and Palate [J]. Cleft Palate Craniofac J, 2020, 57(4): 420-429.
 - [13] 刘楚娟, 李精韬, 郑谦, 等. 大龄腭裂患者术后腭咽闭合功能的影响因素分析[J]. 华西口腔医学杂志, 2019, 37(6): 626-630.
-
- (上接第 4287 页)
- [9] Zung WW. A self rating depression scale [J]. Arch Gen Psychiatry, 1965, 6(12): 63-70.
 - [10] 杨惠茹, 刘家奇, 孙晓燕, 等. 艾司氯胺酮复合舒芬太尼患者自控静脉镇痛对烧伤患者术后疼痛的影响[J]. 中国医刊, 2023, 58(11): 1267-1270.
 - [11] Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms [J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(3): 621-660.
 - [12] Lima TM, Visacri MB, Aguiar PM. Use of ketamine and esketamine for depression: an overview of systematic reviews with meta-analyses [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(3): 311-338.
 - [13] Vasiliu O. Esketamine for treatment resistant depression: A review of clinical evidence (Review)[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(3): 111.