母细胞瘤表现局限于后颅窝,而很少发生转移,5年存活率可以达到70%,大细胞髓母细胞瘤常有转移,而且预后差,3年存活率低于20%。本组5例多纤维性髓母细胞瘤患者3年存活率80.0%(4/5),2例大细胞髓母细胞瘤3年内死亡。患者根据影像学和细胞学检查通常把髓母细胞瘤分为低危组和高危组,本组病例中高危组的1年生存率为12.5%(1/8),低危组1年生存率为69.5%(16/23),和国内外同期报道大致相当[4,5]。

髓母细胞瘤易于侵犯小脑半球、第四脑室并沿蛛网膜下腔播散,但髓母细胞瘤对放疗敏感并具有一定治愈率[5]。单纯手术疗效差,本组单纯手术3年生存率为13%(2/15),手术+放疗3年生存率为43.8%(7/16)。单纯手术患者多为脊髓全脑播散。在放疗中仅行全脑放疗或全脊髓放疗是不可取的。放疗能有效延缓肿瘤复发,提高生存率,但复发率仍很高,我们认为除放疗外,应采用能透过血脑屏障的化疗药物进行规范的化疗。

综上,我们认为,通过手术切除,再辅以术后放疗及化疗,能显著的延长髓母细胞瘤患者的生存期。

参考文献:

[1] 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,2005:550.
[2] Abacioglu U, Uzel O, Sengoz M, *et al*. Medulloblastoma in adults: treatment results and prognostic factors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(3): 855-860.
[3] Stavrou T, Bromley C M, Nicholson H S, *et al*. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2001, 23(7): 431-436.
[4] Kleihues P, Louis D N, Scheitauer B W, *et al*. The WHO classification of tumors of the nervous system[J]. J Neuropthol Exp Neurol, 2002, 61(3): 215-229.
[5] 舒凯, 雷霆, 厉春琳, 等. 儿童髓母细胞瘤的显微手术治疗[J]. 中华小儿外科杂志, 2003, 24(4): 298-300.

(**收稿**:2009-11-30;**修回**:2010-02-04)
(编辑 吴培红)

文章编号:1000-5404(2010)13-1485-02

经验交流

帕瑞昔布钠超前镇痛对骨科患者术后血IL-1β、IL-6和IL-8水平的影响

蒋宗明,陈忠华,郑美河,张昌锋 (312000 浙江 绍兴,浙江省绍兴市人民医院麻醉科)

[关键词] 细胞因子;帕瑞昔布钠;超前镇痛;白介素
[中图法分类号] R971.1 **[文献标志码]** B

手术创伤会产生神经内分泌变化、疼痛和炎症反应,镇痛或缓解疼痛对于减轻应激反应和促进术后恢复有重要的作用。目前关于局部麻醉咬合阿片类超前镇痛的研究较多,而非甾体类抗炎药研究较少[1]。帕瑞昔布钠是新近用于临床具有高效镇痛作用的药物,本研究将探讨其超前镇痛能否降低血浆IL-1β、IL-6和IL-8水平。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择本院骨科2009年5月至2009年11月行全膝关节或髋关节置换术患者60例,选择标准:无阿片药物滥用史;无长期使用阿片药物治疗慢性疼痛史;3周内无服用单胺氧化酶抑制剂类药物史。ASA Ⅰ~Ⅱ级。排除标准:心律失常;对非甾体类药物过敏;充血性心力衰竭;急性胃肠出血或急性胃十二指肠溃疡史;凝血时间异常(国际标准化比值大于1.5);肝功能损伤(Child-Pugh评分大于9分)等。将入选病例分为A组(麻醉诱导前30 min静脉给予生理盐水5 ml),B组(缝皮结束前30 min静脉给予帕瑞昔布钠40 mg,稀释为5 ml),C组(分别于麻醉诱导前30 min和手术结束前各静脉给予帕瑞昔布钠40 mg,稀释为5 ml)($n=20$)。

1.2 麻醉方法

术前访视患者,禁食10 h以上,禁饮4 h,无术前用药。常规麻醉诱导后气管插管机械通气,维持脑电双频指数(BIS)值40~60。术中间断追加罗库溴铵维持肌松,追加芬太尼维持适度镇痛。

1.3 标本采集与测定

分别于术前、手术结束时、术后6 h、术后12 h和术后24 h 5个时间点采末梢静脉血6 ml,分别注入预冷的试管内(内含EDTA-N和抑肽酶),每个试管内2 ml,以3 000 r/min、4 ℃离心10 min,取血浆-70 ℃保存待测。酶联免疫吸附双抗体夹心法测定IL-1β和IL-6浓度,用放射免疫法测定血清IL-8含量。

1.4 监测指标

(1)在术前、手术结束时、术后6 h、术后12 h和术后24 h血IL-1β、IL-6和IL-8含量测定。(2)视觉模拟评分(VAS):术后4、6、8、12 h和24 h随访患者并进行VAS(完全无痛0分;剧痛为10分)。(3)术后镇痛药的应用和并发症处理:术后患者接受静脉镇痛:配方芬太尼0.8 mg+阿扎司琼10 mg,用生理盐水稀释为100 ml(镇痛泵:背景剂量2 ml/h,负荷量2 ml,总容量100 ml)。手术结束后即开始使用静脉镇痛,患者诉疼痛难忍或剧烈时,可静脉追加芬太尼10 μg/次并观察患者反应和呼吸,记录术后镇痛药使用情况和次数。

1.5 统计学处理

计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,用Stata 10.0统计软件对数据进行单因素方差分析和t检验,对分类变量用χ^2检验。

2 结果

2.1 芬太尼用量和使用次数比较

3组在术后2、4、8和12 h芬太尼累计使用次数和使用量

[通信作者] 蒋宗明,E-mail:jiangzhejiang@163.com

比较无显著差异($P>0.05$)。

2.2 VAS评分

3组患者在术后4~8 h VAS评分分值较高,超过12 h后疼痛剧烈程度逐渐下降。B组和C组在术后2、4 h和8 h VAS评分与A组比较有统计学差异($P<0.05$, $P<0.01$,表1);C组VAS评分分值虽较B组略低,但B组和C组各个时间点VAS评分比较无显著差异($P>0.05$)。

表1 3组患者术后VAS评分比较($n=20$,分,$\bar{x}\pm s$)

组别	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
A组	4.78±0.29	4.75±0.17	4.78±0.22	4.0±0.20	3.02±0.32
B组	3.35±0.17[a]	3.84±0.09[b]	3.57±0.24[a]	3.52±0.21[b]	2.95±0.27
C组	3.57±0.35[a]	3.76±0.65[a]	3.46±0.22[b]	3.42±0.12	3.17±0.55

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与A组比较

2.3 炎症因子比较

血IL-1β浓度在术后12 h达到最高峰,B组和C组在手术后6、12 h和24 h均比A组低,各个时间点比较有统计学差异($P<0.05$, $P<0.01$,表2),B组和C组在各对应时间点比较无显著差异($P>0.05$)。3组IL-6均在术后6 h达最高峰,随着时间延长逐渐降低,B组和C组在各对应时间点比较无明显差异;在手术结束、术后6 h和12 h与A组比较有统计学差异($P<0.05$, $P<0.01$)。手术结束、术后6 h和12 h B组IL-8水平较A组显著降低($P<0.05$),而C组仅术后6 h和12 h较A组显著降低($P<0.05$)。

表2 3组不同时间点血浆IL-1β、IL-6和IL-8水平比较($n=20$,$\bar{x}\pm s$)

组别	术前	手术结束	6 h	12 h	24 h
IL-1β(pg/ml)					
A组	8.18±1.08	10.02±1.16	14.37±1.10	16.24±3.32	13.24±4.06
B组	7.96±0.75	9.26±1.57	11.02±2.05[b]	10.17±2.55[a]	10.05±2.57[a]
C组	8.31±1.22	9.47±1.55	12.32±1.78[a]	11.63±2.36[a]	9.88±1.04[b]
IL-6(pg/ml)					
A组	17.86±8.77	65.20±21.76	96.56±42.57	55.98±27.12	30.0±15.76
B组	14.79±5.20	58.67±10.90[b]	69.34±18.12[a]	38.50±10.11[a]	22.32±6.84[b]
C组	15.89±6.57	54.40±12.32[b]	70.56±16.25[a]	40.01±9.09[b]	23.10±5.82
IL-8(ng/ml)					
A组	0.78±0.23	0.85±0.35	0.93±0.29	0.94±0.15	0.83±0.13
B组	0.71±0.18	0.73±0.16	0.74±0.18[a]	0.72±0.14[a]	0.70±0.15
C组	0.70±0.21	0.82±0.17	0.76±0.30[a]	0.74±0.20[b]	0.75±0.21

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与A组比较

3 讨论

超前镇痛指伤害性刺激作用于机体之前采取措施,防止外周和中枢的敏化,达到减少或消除伤害性刺激引起的疼痛[2]。选择性COX-2抑制剂帕瑞昔布钠通过阻断花生四烯酸合成前列腺素而发挥抗炎镇痛作用,对COX-2的抑制作用是COX-1的28 000倍[3]。本研究中A组VAS评分在术后2、4和8 h比B组和C组高,而3组间在芬太尼用量和追加累计次数比较无明显差别,这可能是帕瑞昔布钠发挥镇痛作用的结果,静脉注射后7~13 min出现可感知的止痛作用,23~39 min产生具有临床意义的止痛,2 h内达到最大效果。B组和C组VAS评分比较各时间点差异不明显,其原因是非甾体药物具有封顶效应,同时炎症因子产生疼痛达到一定程度,还有与帕瑞昔布钠作用持续时间12 h也有关系。

B组和C组IL-1β浓度在术后6 h和12 h比A组明显降低,可能是帕瑞昔布钠超前镇痛部分抑制或阻断IL-1β局部升高引起细胞因子释放的环节,如减少PGE2合成和P物质释放;但B组和C组IL-1β浓度在各个时间点比较无显著差异,主要原因是C组在手术结束追加帕瑞昔布钠40 mg炎症因子释放级联已经启动[4]。手术对局部组织和神经末梢造成损伤后发生局部炎症反应,伴随促炎因子IL-1β和IL-6水平上升,这些因子会引起外周和中枢敏化;在外周,IL-1β诱导P物质持续合成与释放。在受伤的最初几分钟内,中枢神经系统胶质细胞会发生反应并释放促炎介质;中枢内IL-1β增加会引起神经元合成COX-2增加,并进一步合成PGE2,增加疼痛的敏感性[5]。术前给予选择性COX-2抑制剂并不是主要通过外周COX-2而是中枢COX-2发挥术后镇痛,COX-2要在刺激发生2 h~8 h后才能大量表达。

血浆IL-6水平在术后6 h达到峰值,随后呈下降趋势。3组间在对应时间点比较有明显差异。IL-6在组织损伤后2~4 h就升高,与损伤程度密切相关。IL-6通过直接的脊髓伤害感受机制或活化胶质细胞在外周、中枢产生痛觉增敏;与交感神经系统有关系,后者能产生IL-6,并对以自分泌和旁分泌发挥作用的IL-6产生反应。研究中A组未使用帕瑞昔布钠,C组使用的剂量是B组的2倍,首次给药时间相同,其中C组手术结束时再次使用帕瑞昔布钠40 mg;而B组C组IL-6水平在手术结束、术后6、12和24 h比较无明差异,可能原因是在手术结束后使用虽可止痛,但促炎介质释放网络已经激活,级联反应已经形成,故对IL-6水平影响不明显,与文献[6]结果一致。IL-8在术后12 h达到最高峰,B组和C组术后6 h和12 h均比A组低,但在手术结束和术后24 h 3组之间IL-8无明显差异。其原因是随着时间延长局部IL-1β和肿瘤坏死因子-α降低,导致其诱导IL-8生成的作用减弱;同时IL-8释放与交感神经系统有密切关系,随着VAS评分的下降,交感神经受激活的程度也下降。

参考文献:

[1] 辜晓岚, 徐建国. 超前镇痛的机制及其研究进展[J]. 医学研究生学报, 2008, 21(1):98-103.

[2] Kissin I. Preemptive analgesia[J]. Anesthesiology, 2000, 93(4): 1138-1143.

[3] 崔向丽, 赵志刚, 陈丽, 等. 新型注射用选择性COX-2抑制剂帕瑞昔布钠[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(14):1283-1286.

[4] Buvanendran A, Kroin J S, Berger R A, *et al*. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans[J]. Anesthesiology, 2006, 104(3):403-410.

[5] Jain S K, Rains J, Croad J, *et al*. Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(2): 241-249.

[6] 张世强, 王保庆, 刘德生, 等. 癌症疼痛患者外周血中IL-1β、IL-6、TNF-α的检测[J]. 肿瘤学杂志, 2007, 13(1):60-61.

(**收稿**:2009-12-06;**修回**:2010-03-10)

(编辑 吴培红)