doi:10.11659/jjssx.03E024134

·麻醉专栏·

# 羟考酮在老年胸腔镜下肺癌根治术后镇痛中的应用

陶凤禹[1],汪 涛[2],周巧林[2],朱其飞[2] (1.徐州医科大学麻醉学院,江苏 徐州 221004;2.徐州医科大学附属沭阳医院麻醉科,江苏 沭阳 223600)

[摘 要] **目的** 探讨羟考酮在老年胸腔镜下肺癌根治术后镇痛中的应用效果。**方法** 选取于徐州医科大学附属沭阳医院行胸腔镜下肺癌根治术的老年患者92例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组46例。患者术后均使用静脉自控镇痛泵进行镇痛,对照组患者使用舒芬太尼2 μg/kg+右美托咪定0.5 μg/kg镇痛,观察组患者使用羟考酮0.5 mg/kg+右美托咪定0.5 μg/kg镇痛。比较2组患者术后不同时间点的疼痛程度、谵妄情况、炎症因子水平、认知功能和术后不良反应发生情况。**结果** 观察组患者术后12 h、24 h、48 h的疼痛评分均显著低于对照组($P$<0.05)。观察组患者术后不良反应发生率显著低于对照组($P$<0.05)。观察组患者术后1 d、2 d的S100β、NSE和TNF-α水平均显著低于对照组($P$<0.05)。观察组患者术后1 d、2 d的认知功能评分均显著高于对照组($P$<0.05)。观察组患者术后1 d、2 d、3 d的谵妄发生率均显著低于对照组($P$<0.05)。**结论** 羟考酮用于老年患者肺癌根治术后静脉自控镇痛,可以明显缓解疼痛,减少镇痛相关不良反应和术后谵妄发生,降低炎症因子水平,减轻认知功能受损程度,有利于患者术后恢复。

[关键词] 羟考酮;肺癌根治术;老年;炎症因子;认知功能;术后谵妄
[中图分类号] R971 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-03-25

## Application of oxycodone in analgesia after thoracoscopic radical lung cancer surgery in elderly

TAO Feng-yu[1], WANG Tao[2], ZHOU Qiao-lin[2], ZHU Qi-fei[2] (1. Anesthesiology College, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004, China; 2. Department of Anesthesiology, Affiliated Shuyang Hospital of Xuzhou Medical University, Shuyang Jiangsu 223600, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy of oxycodone in analgesia after thoracoscopic radical lung cancer surgery in elderly. **Methods** A total of 92 elderly patients who underwent thoracoscopic radical lung cancer surgery in the Affiliated Shuyang Hospital of Xuzhou Medical University were selected and randomly divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 46 cases in each group. Postoperative analgesia was administered with self-controlled intravenous analgesia pump for patients. Patients in the control group was anesthetized with sufentanil 2 μg/kg+dexmedetomidine 0.5 μg/kg, and patients in the observation group was anesthetized with oxycodone 0.5 mg/kg+dexmedetomidine 0.5 μg/kg. The pain degree, delirium, inflammatory factor level, cognitive function at different time points and postoperative adverse reactions of patients were compared between the two groups. **Results** The pain scores of patients 12 hours, 24 hours and 48 hours after surgery in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P$<0.05). The incidence of postoperative adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P$<0.05). The levels of S100β, NSE and TNF-α of patients 1 day and 2 days after surgery in the observation group were significantly lower than those in the control group($P$<0.05). The cognitive function scores of patients 1 day and 2 days after surgery in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P$<0.05). The incidences of delirium 1 day, 2 days and 3 days after surgery in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P$<0.05). **Conclusion** The use of oxycodone for postoperative self-controlled intravenous analgesia in elderly patients after radical lung cancer surgery can significantly relieve pain, reduce analgesia-related adverse reactions and the incidence of postoperative delirium, decrease the inflammatory factors levels, and alleviate the degree of cognitive function impairment, which is beneficial to the postoperative recovery of patients.

**Keywords:** oxycodone; radical lung cancer surgery; elderly; inflammatory factors; cognitive function; postoperative delirium

肺癌是老年人的常见病、多发病,而肺癌根治术是治疗肺癌最为常用的方法之一。近年来,伴随着高分辨率CT在人群筛查工作中的大规模应用,我国肺癌检出率亦不断升高,肺癌根治术数量也呈逐年增加的趋势[1-2]。临床上常使用静脉自控镇痛来缓解胸腔镜下肺癌根治术患者的术后疼痛,而不同的静脉镇痛药物,其镇痛效果、安全性和对认知功能的影响存在较

[基金项目] 徐州医科大学江苏省重点实验室课题资助项目(XZSYSKF2020040)

[通信作者] 汪 涛,E-mail:wangt35@126.com

大差异[3-5]。相对于年轻患者,老年手术患者的术后认知功能受损更为严重,且谵妄发生率更高[6]。舒芬太尼和羟考酮是胸科手术后常用的静脉镇痛药物,以往研究主要关注这两种药物用于胸科手术后静脉镇痛效果及安全性的比较[7-8],而鲜见关于这两种药物对老年患者肺癌根治术后镇痛效果、炎症因子、术后认知功能、术后谵妄及镇痛安全性影响全面比较的报道。因此,本研究选取行胸腔镜下肺癌根治术的老年患者为研究对象,探讨羟考酮在术后镇痛中的应用效果,旨在为降低胸腔镜下肺癌根治术后认知功能受损和谵妄发生率寻找一种新的解决方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2021年2月至2023年10月于徐州医科大学附属沭阳医院接受胸腔镜下肺癌根治术的老年患者为研究对象。样本量计算:使用PASS 16.0软件,根据预实验结果,羟考酮用量降低20%为差异有统计学意义,1-β=80%,α=0.05,计算出每组至少需要38例患者,考虑到20%的脱落风险,最终共纳入92例患者。按照随机数字表法将92例患者随机分为对照组和观察组,每组46例。2组患者的年龄、性别、美国麻醉医师协会分级、BMI、手术侧别、手术时间及术中出血量差异无统计学意义($P$>0.05),具有可比性。本研究经徐州医科大学附属沭阳医院伦理委员会审批(批准号:医伦KY-2021-012),患者或其家属对研究知情同意。

纳入标准:年龄>60岁;胸腔镜下行单侧肺癌根治术;美国麻醉医师协会分级Ⅰ~Ⅲ级,择期手术。排除标准:合并心、脑、肝、肾等脏器严重器质性疾病;近1个月内使用过阿片类或非甾体类镇痛药物;合并心动过缓或心脏传导阻滞;合并认知功能障碍或精神病;既往同侧胸部手术史;姑息手术或术后疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale,VAS)评分>6分;术中或术后出现严重手术并发症。

### 1.2 镇痛方法

2组患者术前均完成常规准备,禁食、禁饮6~8 h,入手术室后连接多功能监护仪,持续监测心率、血压、心电图、血氧饱和度并开放静脉通道。所有患者均在静吸复合全身麻醉下行胸腔镜下肺癌根治术,手术结束时,手术医师使用0.5%罗哌卡因(瑞阳制药股份有限公司,批号:21010403)5 mL行手术切口局部浸润麻醉。术毕,拔出气管导管后,接镇痛泵行静脉自控镇痛,镇痛方案:对照组患者采用舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,批号:20A010210)2 μg/kg+右美托咪定(湖南科伦制药有限公司,批号:U2101003)0.5 μg/kg;观察组患者采用羟考酮(江苏恩华药业股份有限公司,批号:NQK21I01)0.5 mg/kg+右美托咪定(湖南科伦制药有限公司,批号:U2101003)0.5 μg/kg,均用生理盐水配成120 mL。镇痛泵参数:背景输注速率2.5 mL/h,单次按压输注剂量2.0 mL,锁定时间15 min。

### 1.3 观察指标

术后3 h、12 h、24 h及48 h,使用VAS评分评估2组患者静息状态下的疼痛程度,VAS评分的得分为0~10分,得分与患者的疼痛程度成正比。统计2组患者术后镇痛相关不良反应(恶心呕吐、嗜睡、皮肤瘙痒、低血压和便秘)的发生情况。

术前1 d,术后1 d、2 d上午7:00—8:00,取2组患者空腹静脉血6 mL,采用酶联免疫吸附法测定S100β、NSE和TNF-α水平。术前1 d,术后1 d、2 d、3 d,使用简易精神状态评估量表(mini-mental state examination,MMSE)[9]对2组患者的认知功能状况进行评估,MMSE得分为0~30分,得分与患者的认知功能成正比。术后1 d、2 d、3 d,使用意识障碍评估法(confusion assessment method,CAM)[10]判断2组患者的谵妄发生情况,CAM得分≥22分,即为出现术后谵妄。

### 1.4 统计学方法

数据使用SPSS 22.0软件进行统计学处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用$t$检验进行组间比较;计数资料以率(%)表示,使用$\chi^2$检验进行组间比较。$P$<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者术后不同时间点VAS评分

术后3 h,2组患者VAS评分比较差异无统计学意义($P$>0.05);而术后12 h、24 h、48 h,观察组患者VAS评分均显著低于对照组($P$<0.05),见表1。

**表1 2组患者术后不同时间点VAS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)**

| 组别 | $n$ | 术后3 h | 术后12 h | 术后24 h | 术后48 h |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 46 | 2.91±0.69 | 3.41±0.85 | 3.62±0.91 | 3.34±0.95 |
| 观察组 | 46 | 2.75±0.72 | 2.86±0.74 | 2.90±0.82 | 2.62±1.01 |
| $t$ | | 1.088 | 3.310 | 3.987 | 3.522 |
| $P$ | | 0.279 | 0.001 | <0.001 | 0.001 |

### 2.2 患者术后镇痛不良反应发生情况

观察组患者术后镇痛不良反应发生率(6.52%)低于对照组(23.91%),差异有统计学意义($P$<0.05),见表2。

表2 2组患者术后镇痛不良反应发生情况比较[例(%)]

| 组别 | n | 恶心呕吐 | 嗜睡 | 皮肤瘙痒 | 低血压 | 便秘 | 合计 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 46 | 7(15.22) | 1(2.17) | 2(4.35) | 1(2.17) | 0(0) | 11(23.91) |
| 观察组 | 46 | 2(4.35) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 1(2.17) | 3(6.52) |
| $\chi^2$ | | | | | | | 5.392 |
| $P$ | | | | | | | 0.020 |

2.3 患者不同时间点的炎症因子

术前1 d,2组患者S100β、NSE和TNF-α水平比较差异均无统计学意义($P$>0.05);而术后1 d、2 d,观察组患者S100β、NSE和TNF-α水平均显著低于对照组($P$<0.05),见表3。

2.4 患者不同时间点的认知功能评分

术前1 d和术后3 d,2组患者的认知功能评分比较差异均无统计学意义($P$>0.05);而术后1 d及术后2 d,观察组患者的认知功能评分均显著高于对照组($P$<0.05),见表4。

2.5 患者术后不同时间点谵妄发生情况

术后1 d、2 d、3 d,观察组患者谵妄发生率均显著低于对照组($P$<0.05),见表5。

表3 2组患者不同时间点的炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | S100β(pg/mL) | | | NSE(ng/mL) | | | TNF-α(pg/mL) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 术前1 d | 术后1 d | 术后2 d | 术前1 d | 术后1 d | 术后2 d | 术前1 d | 术后1 d | 术后2 d |
| 对照组 | 46 | 95.13±16.12 | 214.56±51.69 | 233.42±60.71 | 15.21±4.16 | 22.78±3.73 | 24.95±4.61 | 331.06±81.37 | 617.18±80.24 | 679.87±95.37 |
| 观察组 | 46 | 93.98±15.87 | 162.84±42.72 | 186.56±50.80 | 14.84±3.97 | 18.54±3.45 | 20.58±5.17 | 319.85±80.93 | 498.24±85.48 | 510.48±91.26 |
| $t$ | | 0.345 | 5.231 | 4.015 | 0.436 | 5.660 | 4.279 | 0.663 | 6.881 | 8.704 |
| $P$ | | 0.731 | <0.001 | <0.001 | 0.664 | <0.001 | <0.001 | 0.509 | <0.001 | <0.001 |

表4 2组患者不同时间点的认知功能评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

| 组别 | n | 术前1 d | 术后1 d | 术后2 d | 术后3 d |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 46 | 27.89±1.06 | 26.12±2.34 | 26.23±1.81 | 27.44±1.64 |
| 观察组 | 46 | 28.12±1.17 | 27.39±2.26 | 27.28±1.85 | 27.72±1.80 |
| $t$ | | 0.988 | 2.648 | 2.752 | 0.780 |
| $P$ | | 0.326 | 0.010 | 0.007 | 0.438 |

表5 2组患者术后不同时间点谵妄发生情况比较[例(%)]

| 组别 | n | 术后1 d | 术后2 d | 术后3 d |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 46 | 11(23.91) | 13(28.26) | 14(30.43) |
| 观察组 | 46 | 3(6.52) | 4(8.70) | 5(10.87) |
| $\chi^2$ | | 5.392 | 5.845 | 5.373 |
| $P$ | | 0.020 | 0.016 | 0.021 |

## 3 讨论

目前,随着超声引导下神经阻滞技术不断改进,肺癌根治术后的镇痛方法也在不断丰富,但静脉自控镇痛仍然是肺癌根治术后最常用的镇痛手段之一,而舒芬太尼等阿片类镇痛药物是静脉自控镇痛的一线药物[7,11-12]。在胸腔镜下肺癌根治术过程中,需切除肺组织、淋巴结及其他胸腔内组织,患者术后内脏痛较为明显,但舒芬太尼对患者术后内脏痛的阻滞效果欠佳,且容易引发恶心呕吐、皮肤瘙痒和嗜睡等镇痛不良反应,还会出现术后认知功能受损[13-14]。因此,亟需寻找一种对胸腔镜下肺癌根治术患者的术后内脏痛阻滞效果好、不良反应发生率低且对认知功能影响小的镇痛药物。

羟考酮属纯阿片受体激动药物,可直接作用于中枢神经系统而发挥镇痛作用,其与阿片μ受体的亲和力较低,仅为吗啡的1/10~1/5,能与κ受体相互结合而发挥良好的镇痛作用,羟考酮与舒芬太尼的镇痛效能比为1 000∶1,且羟考酮对内脏痛具有更好的缓解效果,还可以通过调节炎症细胞因子水平减轻术后炎症反应,进而发挥良好的术后镇痛效果及认知功能保护作用[8,15-16]。

术后认知功能受损和谵妄是老年患者术后常见的并发症,表现为记忆力受损、定向障碍、语言和感知能力下降,甚至出现幻觉,可能引发精神错乱和坠床等一系列围术期严重并发症,导致患者住院时间延长,住院费用增加。对于老年手术患者,若术后疼痛控制欠佳,不仅会严重影响患者的生活质量,还会引发焦虑或抑郁情绪,进而导致术后认知功能受损或谵妄[17-18]。术后认知功能受损和谵妄与麻醉药物、脑氧代谢异常及神经递质紊乱等密切相关。在围术期,麻醉药物、脑氧代谢异常及神经递质紊乱可能会导致大脑处于“缺氧”状态,炎症因子大量释放而引发脑损伤,进而导致术后认知功能受损和谵妄的发生[19]。

相对于传统开胸下行肺癌根治术,胸腔镜下肺癌根治术具有切口小且术后恢复快的优势,但患者在术后仍可能会出现中重度疼痛,而良好的术后镇痛有利于促进患者术后的快速康复[7-8]。本研究术后12 h、24 h、48 h,观察组患者的VAS评分均显著低于对照组,提示羟考酮用于老年患者胸腔镜下肺癌根治术后镇痛,可以显著缓解患者术后疼痛,有利于促进患者的术后康复。此外,术后静脉自控镇痛用药的前提是保证患者的用药安全,本研究中,观察组患者术后镇痛不良反应发生率显著低于对照组,提示羟考酮用于老年患者肺癌根治术后静脉镇痛的不良反应较少,与冷鑫等[8]的研究结果相似,这可能是羟考酮与阿片μ受体亲和力较低,引发的不良反应较少,安全性更高。

刘兰敏等[19]的研究显示,在脑损伤后,血清中的S100β和NSE水平会迅速升高,S100β和NSE已经成为临床上评价脑损伤的重要敏感指标;TNF-α通过使血脑屏障的通透性增加而导致脑损伤的发生,血清中的TNF-α水平也与脑损伤的发生密切相关。本研究中术后1 d、2 d,观察组患者S100β、NSE和TNF-α水平均显著低于对照组,提示羟考酮用于老年患者肺癌根治术后静脉镇痛,可以明显减轻患者的脑损伤,有利于脑保护。术后认知功能受损或谵妄是老年患者胸科手术围术期常见并发症[9,14]。本研究中术后1 d、2 d,观察组患者的认知功能评分均显著高于对照组,术后1 d、2 d、3 d,观察组患者术后谵妄发生率均显著低于对照组,提示羟考酮用于老年患者肺癌根治术后静脉自控镇痛,可减轻患者的认知功能受损,降低术后谵妄发生率,这可能与使用羟考酮进行术后镇痛,患者的脑损伤程度较轻有关。

综上所述,羟考酮用于老年患者肺癌根治术后静脉自控镇痛,可以明显缓解疼痛,降低炎症因子水平,减少镇痛相关不良反应和术后谵妄的发生,减轻认知功能受损程度。但是,本研究亦有一定的不足,未对羟考酮用于老年患者肺癌根治术的最佳剂量进行探讨,样本量较小,且为单中心研究,为明确羟考酮术后镇痛对老年患者胸腔镜下肺癌根治术后认知功能和谵妄的影响,还需进行多中心、大样本量的研究进一步探讨。

## [参考文献]


[1] 杨福志,姚源山,陈春基,等. 胸腔镜下肺部小结节定位的研究进展[J]. 老年医学与保健,2023,29(1):152-155. doi:10.3969/j.issn.1008-8296.2023.01.033.

[2] Rajbanshi BG, Panthee N, Joshi D, et al. Review of current status of cardiovascular and thoracic surgery in Nepal: an analysis from collection of institutional database[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann,2023,31(5):405-412. doi:10.1177/02184923231175592.

[3] 郭延洪,阿良德,李孔兵,等. 超声引导肋间神经阻滞与多次注射胸椎旁阻滞对老年胸腔镜手术患者术后镇痛效果的影响[J]. 中国老年学杂志,2022,42(22):5498-5501. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.22.028.

[4] Marshall K, McLaughlin K. Pain management in thoracic surgery[J]. Thorac Surg Clin,2020,30(3):339-346. doi:10.1016/j.thorsurg.2020.03.001.

[5] Balzani E, Rosboch GL, Ceraolo E, et al. The effect of peripheral regional analgesia in thoracic surgery: a systematic review and a meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. Tumori,2023,109(1):6-18. doi:10.1177/03008916221081891.

[6] 仲 勇,项金慧,汪 静,等. 老年全身麻醉手术患者术后认知功能恢复情况的预测模型构建[J]. 中国医药,2022,17(2):223-227. doi:10.3760/j.issn.1673-4777.2022.02.015.

[7] 欧阳惠丹. 羟考酮、布托啡诺、舒芬太尼分别联合肋间神经阻滞在胸科术后镇痛中的效果及并发症比较[J]. 临床合理用药杂志,2022,15(29):65-67. doi:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.29.020.

[8] 冷 鑫,许 鑫,刘永玲,等. 老年胸腔镜肺癌根治术患者持续泵注右美托咪定复合羟考酮在麻醉重症监护室的恢复效果观察[J]. 中国医师进修杂志,2023,46(3):230-236. doi:10.3760/cma.j.cn115455-20220904-00779.

[9] 靳 超,郎保平. 胸椎旁神经阻滞对肺癌患者术后谵妄及认知功能的影响[J]. 国际精神病学杂志,2022,49(4):717-719. doi:10.13479/j.cnki.jip.2022.04.045.

[10] Susano MJ, Dias M, Seixas FS, et al. Association among preoperative cognitive performance, regional cerebral oxygen saturation, and postoperative delirium in older portuguese patients[J]. Anesth Analg,2021,132(3):846-855. doi:10.1213/ANE.0000000000005159.

[11] Guerra-Londono CE, Privotskiy A, Cozowicz C, et al. Assessment of intercostal nerve block analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open,2021,4(11):e2133394. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.33394.

[12] Mogahed MM, Elkahwagy MS. Paravertebral block versus inter costal nerve block in non-intubated uniportal video-assisted thoracoscopic surgery: a randomised controlled trial[J]. Heart Lung Circ,2020,29(5):800-807. doi:10.1016/j.hlc.2019.04.013.

[13] 谈晓露,谌雅雨,胡 渤,等. 右美托咪定复合舒芬太尼用于胸腔镜术后静脉镇痛的量效关系[J]. 中国医学科学院学报,2019,41(3):373-378. doi:10.3881/j.issn.1000-503X.10881.

[14] 王 军,韩 蓓,朱 霁,等. 艾司氯胺酮对老年胸腔镜手术患者术后早期认知功能及血清Aβ、炎症因子水平的影响[J]. 临床与病理杂志,2023,43(7):1363-1370. doi:10.11817/j.issn.2095-6959.2023.222609.

[15] 董珊珊,王 菲,刘文芳,等. 帕瑞昔布钠联合羟考酮对胸腔镜下肺叶切除术后患者的疗效分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(3):385-387. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2020.03.021.

[16] Zhang J, Zhang Y, Yan H, et al. Influence of preemptive analgesia with oxycodone hydrochloride on stress hormone level of geriatric patients undergoing gastrointestinal surgery[J]. Coll Physicians Surg Pak,2020,30(5):476-479. doi:10.29271/jcpsp.2020.05.476.

[17] 杜翠英,王倩楠,张加强,等. 超声引导下竖脊肌平面阻滞对比腰方肌阻滞对腹腔镜胃癌根治术患者阿片类药物的节俭作用[J]. 国际医药卫生导报,2021,27(22):3457-3461. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2021.22.006.

[18] 方 亮,张皓琳,包晓航,等. 超声引导下前锯肌联合竖脊肌平面阻滞对电视辅助胸腔镜手术后早期恢复的影响[J]. 局解手术学杂志,2020,29(7):558-563. doi:10.11659/jjssx.02E020112.

[19] 刘兰敏,刘玉吉,郎 堡. 右美托咪定对胸腔镜下肺结节切除术患者术后谵妄及血流动力学、血清炎症因子、神经功能指标的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2023,22(15):1678-1681. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2023.15.030.


(编辑:杨 颖)