

# 胸部肿瘤开胸术后患者急性疼痛的处理方式 与慢性疼痛的相关性研究

卢雅立<sup>1,2</sup>, 王旭东<sup>1,2</sup>, 赖仁纯<sup>1,2</sup>, 黄婉<sup>1,2</sup>, 徐湄<sup>1,2</sup>

## Correlation of Acute Pain Treatment to Occurrence of Chronic Pain in Tumor Patients after Thoracotomy

LU Ya-Li<sup>1,2</sup>, WANG Xu-Dong<sup>1,2</sup>, LAI Ren-Chun<sup>1,2</sup>, HUANG Wan<sup>1,2</sup>, XU Mei<sup>1,2</sup>

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,  
广东 广州 510060

2. 中山大学肿瘤防治中心  
麻醉科,  
广东 广州 510060

*1. State Key Laboratory of  
Oncology in South China,  
Guangzhou, Guangdong, 510060,  
P. R. China*

*2. Department of Anesthesiology,  
Cancer Center,  
Sun Yat-sen University,  
Guangzhou, Guangdong, 510060,  
P. R. China*

通讯作者:王旭东

Correspondence to:WANG Xu-Dong

Tel:86-20-87343060

E-mail:mzkwx@21cn.com

收稿日期:2007-07-18

修回日期:2007-09-24

**[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE:** Some researches found that the intensity, property and management of acute pain are associated with chronic pain in tumor patients after thoracotomy. Chronic pain may be transformed from acute pain. However, there are no routine or standard strategies to effectively prevent or relieve chronic pain in tumor patients after thoracotomy. This study was to explore the correlation of acute and chronic pain in tumor patients after thoracotomy. **METHODS:** A total of 105 patients (American Society of Anesthesiologists physical status I – II) underwent thoracotomy were randomly divided into 3 groups: 36 received administration of ropivacaine and morphine through thoracic epidural preoperatively (group PE), 36 received the same treatment postoperatively (group E), and 33 received intravenous infusion of fentanyl postoperatively (group IV). VAS scores were recorded in the first 48 h after operation. The occurrence of chronic pain was observed at the first, second, third, sixth months after operation. **RESULTS:** VAS scores in the first 48h after operation were significantly lower in group PE and group E than that in group IV ( $P<0.05$ ). VAS scores were significantly lower in group PE than in group E ( $P=0.004$  at 4 h,  $P=0.013$  at 8 h,  $P=0.035$  at 24 h). The occurrence rate of pain after operation was significantly lower in group PE than in groups E and IV in the first and second months ( $\chi^2=5.989$ ,  $P=0.014$ ;  $\chi^2=7.603$ ,  $P=0.006$ ), and lower in groups PE and E than in group IV in the third and sixth months ( $\chi^2=6.585$ ,  $P=0.010$ ;  $\chi^2=8.661$ ,  $P=0.003$ ). The duration of pain was significantly shorter in group PE than in groups E and IV ( $P=0.027$ ,  $P=0.009$ ). **CONCLUSIONS:** Chronic pain after thoracotomy is associated with the intensity and management of acute pain after thoracotomy. The patients with intensive acute pain would experience intensive and long-term chronic pain. Preemptive administration with thoracic epidural ropivacaine and morphine can decrease the incidence and duration of chronic pain after operation.

**KEYWORDS:** Esophageal neoplasm; Lung neoplasm; Thoracotomy; Chronic pain; Acute pain; Ropivacaine; Morphine; Analgesia

**【摘要】背景与目的:**研究发现肿瘤患者开胸术后慢性疼痛与急性疼痛的程度、性质和处理方式有关,慢性疼痛可能是急性疼痛的转化;但目前尚无常规或标准方案来有效地防治开胸术后慢性疼痛。本研究探讨开胸术中用3种不同方法镇痛的患者慢性疼痛与急性疼痛的发生情况及其相互关系。**方法:**将105例ASA I~II级择期开胸手术患者随机分为3组:术前及术后硬膜外腔罗哌卡因复合吗啡用药组(PE组及E组)和术后静脉芬太尼镇痛组(IV组)。观察患者术后48h的镇痛效果及1个月、2个月、3个月、6个月慢性疼痛的发生情况。**结果:**与IV组相比,PE组和E组术后48h内各时间点疼痛VAS评分均降低( $P<0.05$ );与E组相比,PE

组的疼痛 VAS 评分在 4 h、8 h、24 h 时降低 ( $P=0.004$ ,  $P=0.013$ ,  $P=0.035$ )。PE 组术后疼痛持续 1 个月、2 个月的发生率较 E 组和 IV 组降低 ( $\chi^2=5.989$ ,  $P=0.014$ ;  $\chi^2=7.603$ ,  $P=0.006$ ); PE 组和 E 组术后疼痛持续 3 个月、6 个月的发生率较 IV 组降低 ( $\chi^2=6.585$ ,  $P=0.010$ ;  $\chi^2=8.661$ ,  $P=0.003$ ); 与 E 组、IV 组相比, PE 组疼痛持续时间缩短 ( $P=0.027$ ,  $P=0.009$ )。结论: 开胸术后慢性疼痛与早期急性疼痛的程度和方式相关。急性疼痛较重的患者, 其慢性疼痛的程度也较重、持续时间较长; 超前镇痛较其他镇痛方法更能有效减少慢性疼痛的发生率及持续时间。

关键词: 食管肿瘤; 肺肿瘤; 开胸术; 慢性疼痛; 急性疼痛; 罗哌卡因; 吗啡; 镇痛

中图分类号: R735.7 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2008)02-0206-04

国外文献报道开胸术后慢性疼痛发生率高达 50%~80%<sup>[1]</sup>; Taillefer 等<sup>[2]</sup>报道 564 例接受胸部和心脏外科手术的患者术后 1~3 年内大约有 23% 发生慢性手术后疼痛, 约 80% 的患者每周内平均有 1 天至几天时间处于疼痛状态。然而术后慢性疼痛尚未受到重视, Kehlet 等<sup>[3]</sup>和 Shipton 等<sup>[4]</sup>发表的关于手术后疼痛的综合分析资料指出, 手术后慢性疼痛是临床医生容易忽视的主要问题。上述作者均认为术后慢性疼痛与急性疼痛的程度、性质和处理相关, 慢性疼痛可能是急性疼痛的转化。但目前尚无常规或标准方案来有效地防治开胸术后慢性疼痛。因此, 我们设计了 3 种不同的镇痛方法, 追踪观察 3 组患者开胸术后 6 个月内的疼痛情况, 探索慢性疼痛与急性疼痛之间的联系, 探讨有效缓解急性疼痛从而阻止慢性疼痛发生的有效性与可行性方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择及排除标准

选择 2003 年 1 月至 2004 年 6 月在中山大学肿瘤防治中心行后外侧常规切口开胸手术、ASA I~II 级的食道癌或肺癌患者 105 例。术前筛除病例的标准包括: (1) 硬膜外腔麻醉禁忌者; (2) 慢性疼痛病史; (3) 精神疾患; (4) 曾经发生的严重心血管疾病者; (5) 术前肺功能检查中用力肺活量 < 80% 预计值、1 s 用力呼出流量 < 60% 预计值; (6) 肝功能异常; (7) 肾功能不全。术中筛除病例的标准是持续低血压而不宜行术后镇痛者; 术后筛除病例的标准包括: 发生呼吸功能不全需机械通气者、伤口感染、需再次手术者、癌症转移及死亡病例。

### 1.2 病例分组及麻醉处理方法

105 例患者, 按随机数字法分为 3 组: 术前硬膜外腔罗哌卡因复合吗啡麻醉组 (PE 组) 和术后硬膜外腔罗哌卡因复合吗啡麻醉组 (E 组) 各 36 例, 术后静脉芬太尼镇痛组 33 例 (IV 组)。3 组患者全麻诱导用药相同, 均为芬太尼 ( $3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、异丙酚 ( $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 和维库溴铵 ( $80 \sim 100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 麻醉诱导后均行双腔支气管插管。术中麻醉维持均用 1~1.5 MAC (minimal alveolar concentration) 异氟醚吸入, 同时按需给予芬太尼及维库溴铵, 维持各项生命体征平稳。

### 1.3 镇痛处理

PE 组和 E 组患者术前于 T7~8 椎间隙正中法置入硬膜外腔导管 3~4 cm, 并注入 1% 利多卡因 3 mL 以证实其安全可靠。PE 组于麻醉诱导前 30 min 经硬膜外腔注入吗啡  $0.2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1} + 0.25\%$  罗哌卡因 10 mL 以确保痛觉消失的平面到达 T4 水平; E 组于手术结束前 30 min 给予相同药物组合。用药后均继以  $2 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  的 0.15% 罗哌卡因 + 吗啡  $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$  持续灌注 48 h。IV 组患者术毕给予静脉芬太尼  $0.1 \text{ mg}$ , 继以  $2 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$  的速度用芬太尼  $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1} +$  氟哌利多  $0.05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  静脉持续灌注 48 h。3 组患者所使用的一次性镇痛泵相同 (NIPRO 型号 SFS 1002D)。

### 1.4 观察项目

术后 4 h、8 h、16 h、24 h、30 h 和 48 h 各时间点分别记录 VAS 疼痛评分; 术后 1、2、3、6 个月由随访组医生进行电话访问, 采用问卷调查表, 记录疼痛情况、患者对疼痛的总体评价 [疼痛的口述描绘 5 分评分法 VRS (verbal rating scale) 评分<sup>[6]</sup>、疼痛的持续时间和止痛剂使用情况。

### 1.5 统计学分析方法

数据用均数  $\pm$  标准差、中位数或率表示, 采用 SPSS11.5 统计学分析软件包处理。使用重复测量方差分析比较术后各时间点 3 组的 VAS 评分;  $\chi^2$  检验或精确概率计算法比较 3 组疼痛持续 1 个月、2 个月、3 个月和 6 个月的发生率; 最后对患者的急性疼痛 VAS (visual analogue scale) 评分和慢性疼痛 VRS 评分进行相关性分析,  $P < 0.05$  时认为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病例资料

2 例因术中因素被剔除, 另 13 例经术后筛除标准而剔除, 最后完成全部试验的 90 例患者为:

PE组 32 例,E 组 30 例,IV 组 28 例。3 组患者性别、年龄、体重、手术时间、手术种类、麻醉时间和术中芬太尼用量差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,表 1)。

2.2 术后 48 h 内急性疼痛的评估

与 IV 组相比,PE 组和 E 组术后 48 h 内各时间点疼痛 VAS 评分均低,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );与 E 组相比,PE 组的疼痛 VAS 评分在 4 h、8 h 和 24 h 时均较低,两组间差异有统计学意义 ( $P=0.004$ , $P=0.013$ , $P=0.035$ ,表 2)。

2.3 术后 6 个月内的疼痛追踪情况

PE 组术后疼痛持续 1、2 个月时的发生率较 E 组、IV 组低,差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.989$ , $P=0.014$ ;  $\chi^2=7.603$ , $P=0.006$ );PE 组和 E 组术后疼痛持续 3 个月及 6 个月发生率较 IV 组低,差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.585$ , $P=0.010$ ;  $\chi^2=8.661$ , $P=0.003$ ,表 3)。

PE 组、E 组与 IV 组术后疼痛持续时间分别为 (1.2±2.0)个月、(1.2±2.0 )个月与 (3.0±2.6)个月。与 E 组、IV 组相比,PE 组疼痛持续时间缩短,差异有统计学意义 ( $P=0.027$ , $P=0.009$ ,表 3)。

表 1 3 组患者的一般临床资料

Table 1 Clinical data of the patients in group E, group PE and group IV

Item	Group E	Group PE	Group IV
Total	30	32	28
Sex			
Male	18	24	20
Female	12	8	8
Median age(years)	55	57	59
Weight(kg)	58.84±12.29	61.20±9.94	61.28±10.85
Thoracotomy			
Left	18	19	18
Right	12	13	10
Duration of operation(min)	182.40±68.98	161.38±42.03	178.40±87.95
Duration of anesthesia(min)	223.60±74.25	197.43±45.15	216.00±85.53
Dose of fentanyl(μg)	336.00±55.00	336.25±50.62	328.00±70.83

Group PE received thoracic epidural ropivacaine and morphine with preoperative initiation; group E received thoracic epidural ropivacaine and morphine without preoperative initiation; group IV received intravenous infusion of fentanyl. All values of body weight, duration of operation and anesthesia, and dose of fentanyl are presented as mean ± SD of relevant groups.

表 2 3 组患者术后 48 h 内不同时间点的 VAS 评分

Table 2 VAS scores in three groups in the first 48 h after operation

Group	Cases	VAS score after operation					
		4 h	8 h	16 h	24 h	30 h	48 h
E	30	4.12±1.56 <sup>a,b</sup>	3.88±1.43 <sup>a,b</sup>	2.33±0.62 <sup>a</sup>	1.97±0.73 <sup>a,b</sup>	2.32±0.65 <sup>a</sup>	1.84±0.78 <sup>a</sup>
PE	32	2.90±0.51 <sup>a</sup>	2.52±0.65 <sup>a</sup>	2.33±0.62 <sup>a</sup>	1.97±0.73 <sup>a</sup>	1.52±0.91 <sup>a</sup>	1.36±0.73 <sup>a</sup>
IV	28	5.26±1.89	5.01±1.77	4.16±1.06	4.20±1.08	3.60±0.91	3.24±0.77

All values are presented as mean±SD of relevant groups. <sup>a</sup> $P<0.05$ , vs. group IV; <sup>b</sup> $P<0.05$ , vs. group PE.

表 3 3 组患者术后慢性疼痛发生情况

Table 3 The occurrence of postoperative chronic pain in the 3 groups

Group	Cases	Occurrence of chronic pain [cases(%)]			
		1 month	2 month	3 month	6 month
PE	32	13(40.6)	8(25.0)	6(18.7) <sup>a</sup>	4(12.5) <sup>a</sup>
E	30	19(63.3) <sup>b</sup>	15(50.0) <sup>b</sup>	10(33.3) <sup>a</sup>	5(16.7) <sup>a</sup>
IV	28	20(71.4) <sup>b</sup>	17(60.7) <sup>b</sup>	15(53.5)	12(42.9)
Total	90	52(57.8)	37(41.1)	31(34.4)	21(23.3)
χ <sup>2</sup> value		5.989	7.603	6.585	8.661
P value		0.014	0.006	0.010	0.003

<sup>a</sup> $P<0.05$ , vs. group IV; <sup>b</sup> $P<0.05$ , vs. group PE.

2.4 急性疼痛与慢性疼痛的相关性分析

90 例患者术后 48 h 内的急性疼痛 VAS 评分和 2 个月、3 个月及 6 个月的慢性疼痛 VRS 评分的相关性均有统计学意义 ( $r=0.644$ , $P<0.001$ ;图 1)。

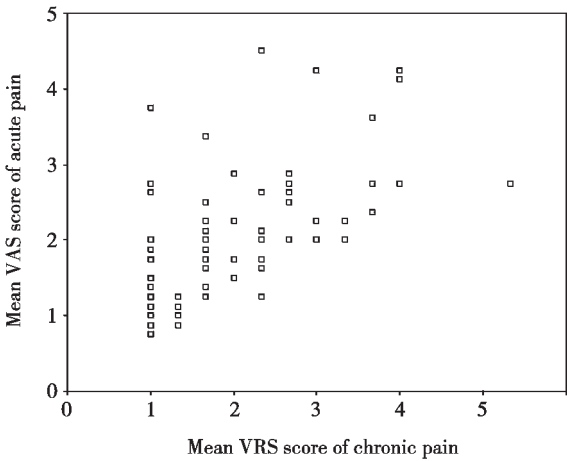


图 1 90 例患者的疼痛评分分布散点图

Figure 1 The scatter plots of scores of acute and chronic pain of the 90 patients with tumors

Scatter plots represent patients. Some of them are superposed. The VAS score of acute pain is positively correlated to the VRS score of chronic pain ( $r=0.644$ , $P<0.001$ ).

### 3 讨 论

目前,术后镇痛主要通过硬外及静脉两种途径给药,而超前镇痛作为一种术后镇痛的方式之一,也越来越受到重视。本研究结果表明:硬膜外腔麻醉中罗哌卡因复合吗啡的镇痛效果明显优于静脉持续灌注芬太尼,而超前镇痛方法又优于其他两种方法,与林文前等<sup>[6]</sup>研究结果相近。

临床研究表明对于大多数中度至重度的术后疼痛,硬膜外腔以  $12\sim 20\text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$  速度持续灌注罗哌卡因能够提供有效镇痛。硬膜外腔使用吗啡镇痛的机制目前认为在脊髓水平、脊髓上水平均有作用,主要通过兴奋脊髓水平的  $\mu$  受体,导致 C 纤维中神经递质如 P 物质、兴奋性氨基酸(EAA)、降钙素基因相关肽(CGRP)的释放减少,并激活下行抑制性神经通路,减少脊髓神经元的上传兴奋性来产生镇痛作用<sup>[7]</sup>;两种药物在硬膜外腔麻醉中联合用药,产生的是协同作用而非简单的相加。这可能是本研究中硬膜外腔麻醉罗哌卡因复合吗啡的镇痛效果明显优于静脉持续灌注芬太尼的原因。因此,对于创伤大的开胸手术,硬膜外腔罗哌卡因复合吗啡较静脉芬太尼止痛效果好<sup>[8]</sup>。

超前镇痛是指阻止外周损伤冲动向中枢传递和传导所建立的一种抗伤害治疗。减少中枢敏感化的形成很大程度上依赖于对末梢神经的阻滞<sup>[9]</sup>。通过对末梢的阻滞,使手术创伤所产生的伤害性信号无法到达脊髓和脊髓以上高级神经中枢,防止后角兴奋性发展,使脊髓“不体验损伤”,或减少损伤的“记忆痕迹”。所以手术中切皮前局麻药干扰手术部位或椎管内应用局麻药,有效地阻滞术中伤害性刺激信号进入中枢神经系统是减轻术后疼痛的关键。有效的超前镇痛最重要的条件是在受伤害前抗伤害作用的有效水平的建立,以及这种有效的止痛水平持续覆盖术后炎症阶段以阻止炎症因子所致的中枢敏感化形成<sup>[9]</sup>。本实验的硬膜外腔预先给药在成功的超前镇痛中起重要作用,这也是 PE 组的镇痛效果优于其他两组的关键。

开胸术后慢性疼痛是指术后持续至少 2 个月的切口疼痛<sup>[10]</sup>,以自发性、牵涉痛、痛觉过敏和痛觉超敏为特征。急性疼痛机制领域的研究进展提示激活 C 纤维的伤害性传入信号的综合改变导致疼痛质的改变、量的改变和持续时间的延长,最终导致中枢疼痛过程的改变和演变为慢性疼痛<sup>[11]</sup>。Katz 等<sup>[12]</sup>首次提供了明确的证据证实急性术后疼痛和

发展成为慢性疼痛间的显著相关性,指出急性疼痛可能是慢性疼痛的预示。在本试验中,对 90 例患者的急性疼痛和慢性疼痛的相关分析亦显示了两者之间的相关性有统计学意义;急性疼痛较重的患者,其慢性疼痛的程度也较重、持续时间较长,说明慢性疼痛亦与急性疼痛的程度和处理有关,与 Katz 等<sup>[12]</sup>的结论相符合。

本研究结果表明开胸术后慢性疼痛与术后早期急性疼痛的程度和处理方式有关。有效缓解急性疼痛能减少慢性疼痛的发生率及持续时间,超前镇痛较其他镇痛方法更能有效减少慢性疼痛的发生率及持续时间。

### [参 考 文 献]

- [1] Erdek M A, Staats P S. Chronic pain and thoracic surgery [J]. Thorac Surg Clin, 2005, 15(1):123-130.
- [2] Taillefer M C, Carrier M, Bélisle S, et al. Prevalence, characteristics, and predictors of chronic nonanginal postoperative pain after a cardiac operation: a cross-sectional study [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 131(6):1274-1280.
- [3] Kehlet H, Jensen T S, Woolf C J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention [J]. Lancet, 2006, 367(9522):1618-1625.
- [4] Shipton E A, Tait B. Flagging the pain: preventing the burden of chronic pain by identifying and treating risk factors in acute pain [J]. Eur J Anaesthesiol, 2005, 22(6):405-412.
- [5] 李仲廉. 临床疼痛治疗学 [M]. 天津:天津科学技术出版社, 1995:383-390.
- [6] 林文前,曾维安,李伟,等. 硬膜外腔预先注入罗哌卡因复合吗啡对胸部手术后镇痛效应的研究 [J]. 癌症, 2002, 21(9):1012-1013.
- [7] Kelly D J, Ahmad M, Brull S J. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities [J]. Can J Anesth, 2001, 48(10):1000-1010.
- [8] Grass A J. The role of epidural anesthesia and analgesia in postoperative outcome [J]. Anesthesiol Clin North America, 2000, 18(2):407-428.
- [9] Kissin I. Preemptive Analgesia [J]. Anesthesiology, 2000, 93(4):1138-1143.
- [10] Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms [M]. Seattle: IASP Press, 1994:222.
- [11] Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S. Central hypersensitivity in chronic pain: mechanisms and clinical implications [J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2006, 17(2):287-302.
- [12] Katz J, Jackson M, Kavanagh B P, et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain [J]. Clin J Pain, 1996, 12(1):50-55.

[编辑及校对:甘可建]