

胸科术后慢性疼痛的研究进展

金小健, 孟馥芬*

新疆医科大学附属肿瘤医院麻醉科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月21日; 录用日期: 2023年9月15日; 发布日期: 2023年9月22日

摘要

术后慢性疼痛(chronic post-surgical pain, CPSP)一直是困扰临床医师,并使手术患者备受折磨的一项难题。胸科手术的患者中约有25%~65%术后发展为慢性疼痛。CPSP一旦出现,很难加以治疗。目前,大部分专家认为,预防和治疗CPSP,可通过早期识别高危因素和对高危病人进行干预而达到。本文对CPSP的发病机制、危险因素、预防及治疗进行论述。

关键词

胸科术后慢性疼痛, 发生机制, 危险因素

Research Progress on Chronic Pain after Thoracic Surgery

Xiaojian Jin, Fufen Meng*

Department of Anesthesiology, Xinjiang Medical University Affiliated Cancer Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 21st, 2023; accepted: Sep. 15th, 2023; published: Sep. 22nd, 2023

Abstract

Chronic post-surgical pain (CPSP) has always been a difficult problem that troubles clinical physicians and torments surgical patients. Approximately 25% to 65% of patients undergoing thoracic surgery develop chronic pain after surgery. Once CPSP appears, it is difficult to treat. Currently, most experts believe that the prevention and treatment of CPSP can be achieved through early identification of high-risk factors and intervention for high-risk patients. This article discusses the pathogenesis, risk factors, prevention, and treatment of CPSP.

*通讯作者。

Keywords

Chronic Pain after Thoracic Surgery, Pathogenesis, Risk Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CPSP 采用国际疼痛研究协会的定义(International Association for the Study of Pain, IASP), 是指手术操作后引发的, 出现在手术伤口及其周围的持续性或复发性疼痛, 至少持续 3 个月[1] [2], 且排除其他原因引起的疼痛。胸科手术被认为是最痛的外科手术方式之一[3], 胸科手术常见的发生 CPSP 的是开胸手术和胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)。术后急性疼痛在早期没有加以控制, 则可能发展为术后慢性疼痛, 胸科手术后慢性疼痛综合征(post-thoracotomy pain syndrome, PTPS)发生率波动在 14%~83%, 该队列中疼痛减弱的却不到 10% [4] [5]。虽然经过适当治疗的急性开胸疼痛通常会消退, 但相当多的患者会出现 PTPS, 高达 65% 的患者会经历疼痛的不良体验, 10% 的患者会经历使生活质量下降的疼痛[6]。术后慢性疼痛使部分患者丧失劳动和自理能力, 可引起患者焦虑和抑郁, 给家庭和社会增加了经济负担, 因此研究胸科术后慢性疼痛的发生机制和危险因素, 进行预防处理从而及早地减轻患者疼痛是至关重要的。

2. 胸科手术后慢性疼痛发病机制

目前 CPSP 的发生机制并不清楚, 总结大多数研究, 主流观点是: 肋间神经损伤及神经损伤后修复不良、炎症反应、外周和中枢痛觉敏化等。

2.1. 肋间神经损伤及神经损伤后修复不良

伤害性躯体传入是患者疼痛的主要来源, 起源于肋间神经, 胸壁和胸膜损伤激活。皮肤切开、套管针插入、肌肉撕裂、肋骨后缩、胸管或手术引流都是造成这种疼痛的原因。信号从肋间神经传递到同侧脊髓背角, 然后传递到对侧前外侧系统, 然后上升到边缘系统和感觉皮层[3] [7] [8]。肋间神经损伤后表现为神经病理性疼痛, 如电击样、烧灼样、冰冻样疼痛, 蚁走感、针扎感、麻木感及痒感, 同时可伴有感觉减退, 感觉敏化及触摸诱发痛[9]。

2.2. 外周和中枢神经敏化

术后慢性疼痛主要表现为神经病理性疼痛, 是继发于神经或感觉传导系统损伤的疼痛, 其机制包括外周神经敏化化和中枢神经敏化化过程。Phillips [10]等人认为受损的神经能够引发神经元变化, 出现轴突长芽现象, 导致神经瘤的出现, 随后由自发电状态导致痛觉过敏, 致使作为外周伤害感受器的游离神经末梢失常并兴奋, 这一现象称为外周敏化。另一方面, 外周神经损伤后, 在神经损伤区及相应的感觉神经元细胞产生大量的自发性放电。这种低频或高频的伤害性刺激长期作用于脊髓, 引起脊髓水平的敏化, 从而激活脊髓中的 N-甲基-D-天冬氨酸受体。NMDA 受体的激活导致脊髓神经元对其输入的反应更灵敏, 导致中枢致敏[11]。NMDA 受体的激活不仅增加了细胞对疼痛刺激的反应, 还降低了神经元对阿片受体激动剂的敏感性。

2.3. 炎症反应

炎症性疼痛是由于组织损伤和炎症引起的疼痛敏感性增高。它是由致敏性炎症介质的释放引起的, 包括前列腺素、缓激肽、组胺和钾等, 导致炎症组织神经支配的伤害感受器阈值降低(外周致敏)。作为中枢神经系统神经元兴奋性增加的结果(中枢致敏), 炎症性疼痛也与对正常感觉输入的夸大反应有关。这些现象虽然在几分钟内就会出现, 但可以比组织损伤持续数小时或数天。然而, 这些变化通常是可逆的, 系统的正常灵敏度最终会恢复。炎症性疼痛是指在没有任何周围神经损伤的情况下, 引起术后急性疼痛直至手术伤口愈合的疼痛。然而, 如果持续发炎的病灶持续存在, 疼痛也会持续。

3. 胸科手术后慢性疼痛高危因素

CPSP 的发生和很多因素有关, 目前认为危险因素中主要包括术后急性疼痛转化为慢性疼痛、患者相关因素(如年龄、性别、术前疼痛、社会心理因素、遗传因素)、手术因素、麻醉方式及麻醉药物的选择等。

3.1. 术后急性疼痛

术后急性手术疼痛是发生慢性疼痛的重要危险因素, 是降低 CPSP 风险的关键干预目标。从急性疼痛到慢性疼痛转变的病理生理是复杂的, 多因素的。有害刺激引起长时间的炎症和神经性疼痛, 导致一系列的生化 and 结构变化, 从而使得外周和中枢神经系统的敏感化。严重的急性术后疼痛与各种手术后发生 CPSP 的风险增加有关, 包括全髋关节置换术、乳腺癌手术、腹股沟疝修补术、剖宫产术和胸科手术[12]。急性术后疼痛与 CPSP 之间有很强的相关性, 特别是由于手术部位广泛的神经损伤而进行的开胸手术[13][14]。识别患者现有的疼痛将有助于改善风险分层和调整干预措施, 以减少发生 CPSP 的风险。

3.2. 患者相关因素

多数研究表明, 被认为独立增加手术后疼痛强度的患者因素有年龄、性别、基因易感性以及社会心理因素等。接受了乳房手术的年轻女性患者发生 CPSP 的概率是增加的, 而随着年龄的增长, CPSP 发生的概率下降了[15], 这体现了年龄与性别这两条高危因素对于 CPSP 发生率的影响。

基因易感性对于 CPSP 产生的相关机制还尚未阐述清楚, 而个体对疼痛的易感性和反应的巨大差异则可以部分地用遗传因素来解释。一些疼痛相关基因已被确定为与 CPSP 发展存在直接或间接因素[16]。涉及的基因包括 GTP 环化水解酶、钠离子通道和其他四氢生物蝶呤相关基因与 CPSP 易感性的变异性有关。

在社会心理因素中, 由于慢性疼痛的病因基于生物心理社会模型, 因此生理、心理和社会因素与术后慢性疼痛的发展有关。Rocker [17]等人从检索中选择了 50 篇相关出版物, 其中确定了 CPSP 的社会心理预测因素和相关性。评估每项研究的证据水平, 并给予相应的分数, 确定每个预测因子/相关性与术后慢性疼痛的关联等级。其中抑郁、心理脆弱、压力和延迟重返工作岗位可能与 CPSP 相关(关联等级 = 1)。

3.3. 手术因素

胸外科手术通常通过传统的开胸手术、小开胸手术、视频辅助胸腔镜手术(VATS)和最近的机器人辅助胸腔镜手术(RATS)进行。经典的开胸手术是一个后外侧切口, 允许最佳的手术路径进入。然而, 它也被认为是最痛苦的, 因为它涉及到背阔肌、前锯肌、菱形肌和斜方肌的撕裂。一般来说, 开放性手术、肋间神经损伤等其他手术因素被认识与 CPSP 发生相关。Peng 等[18]研究认为, 胸腔引流管引流持续时间(4 天)是胸外科手术术后慢性疼痛的一个重要危险因素($P < 0.01$)。黄嘉贤等[19]研究认为单孔端口的胸腔镜手术术后患者有着更少的引流量, 更短的引流时间、术后住院时间及术后更低视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分。这提示我们细致和熟练的手术操作, 合理的放置引流能够降低发生 CPSP 的风险。Peters 等[20]研究证实, 手术持续时间长是术后 6 个月时慢性疼痛的危险因素。

3.4. 麻醉相关因素

CPSP 的发生与麻醉药物之间的联系暂无定论。钟福如等[21]发现胸椎旁神经阻滞复合全身麻醉能有效降低胸腔镜肺癌根治术患者的麻醉药物用量和血清中肿瘤血管生成相关因子浓度, 减少炎症反应的发生, 术后镇痛效果显著, 且安全性良好。

4. 胸科手术后疼痛的镇痛

目前大多数研究者认为, 对胸外科 CPSP 的高危因素提前辨别, 并在此基础做好预防可降低其发生率。

多模式镇痛是目前临床最常用的疼痛处理方法, 结合了不同药物及镇痛方法的优势, 叠加了镇痛效果, 减少了阿片类药物的使用及相关不良反应, 有助于患者早期下床活动、早期恢复胃肠道营养、早期功能锻炼以及减轻手术应激, 也是目前实现术后快速康复的重要手段。

4.1. 镇痛药物

阿片类药物是最常用的围术期镇痛药物之一。然而, 随着对阿片类药物的深入研究发现, 阿片类药物不仅有近期的恶心、呕吐、便秘、甚至呼吸抑制等不良反应, 还有可能会降低患者的免疫力, 甚至可能助推肿瘤的转移。因而近年来提倡低阿片、或者去阿片的镇痛组合。局麻药、非甾体类抗炎药物的应用逐渐增多。药物的使用也从术后拓展到围术期, 术前可预防性给予对乙酰氨基酚。术后以局麻药为主进行神经阻滞、硬膜外镇痛, 或者经静脉实施患者自控镇痛、单次给予 COX-2 抑制剂等等。

4.2. 镇痛方法

静脉给予镇痛药物是最常见的镇痛方式, 胸科术后疼痛剧烈, 往往需要复合其他的镇痛方式, 比如硬膜外镇痛、神经阻滞镇痛等等。其中硬膜外镇痛效果最为确切。目前最流行的是各种神经阻滞与静脉给药的组合。椎旁神经阻滞、肋间神经阻滞、前锯肌平面阻滞、单次神经阻滞、置管神经阻滞等等, 吕保峰等[22]经研究发现术后椎旁神经阻滞(paravertebral blockade, PVB)镇痛组 PTPS 发生率较非椎旁神经阻滞组低; 两组间神经病理性疼痛的发生率基本一致; 术后 PVB 镇痛可显著降低患者严重 PTPS (NRS ≥ 3 分) 的发生率。各种术后镇痛方式孰优孰劣仍是目前临床研究的热点。

5. 总结

胸科手术创伤大, 本身即为 CPSP 的风险因素。年轻、女性、术后急性疼痛、遗传因素及社会心理因素等也被证实与胸科手术后 CPSP 密切相关。对高风险患者采用术前预防性给药、术中充分镇痛、术后给予神经阻滞或硬膜外镇痛等多模式镇痛组合, 避免术后急性疼痛控制不良, 将一定程度改善 CPSP 现状。现在治疗方式主要关注于患者生理方面的改变, 但是疼痛其实是主观的感受, 心理因素是其中不可忽略的部分, 近年来围术期的患者心理治疗对于疼痛影响也逐渐成为现在研究的热点问题。

参考文献

- [1] Tawfic, Q., Kumar, K., Pirani, Z. and Armstrong, K. (2017) Prevention of Chronic Post-Surgical Pain: The Importance of Early Identification of Risk Factors. *Journal of Anesthesia*, **31**, 424-431. <https://doi.org/10.1007/s00540-017-2339-x>
- [2] Treede, R.D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M.I., Benoliel, R., et al. (2019) Chronic Pain as a Symptom or a Disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, **160**, 19-27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- [3] Marshall, K. and McLaughlin, K. (2020) Pain Management in Thoracic Surgery. *Thoracic Surgery Clinics*, **30**, 339-346. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.03.001>
- [4] Bayman, E.O., Parekh, K.R., Keech, J., Selte, A. and Brennan, T.J. (2017) A Prospective Study of Chronic Pain after

- Thoracic Surgery. *Anesthesiology*, **126**, 938-951. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001576>
- [5] Gupta, R., Van de Ven, T. and Pyati, S. (2020) Post-Thoracotomy Pain: Current Strategies for Prevention and Treatment. *Drugs*, **80**, 1677-1684. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01390-0>
- [6] 扶超, 胡渤, 屠伟峰. 胸科术后慢性疼痛的临床现状及研究进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(24): 3725-3730.
- [7] Kolettas, A., Lazaridis, G., Baka, S., Mpoukovinas, I., Karavasilis, V., Kioumis, I., Pitsiou, G., Papaiwannou, A., Lampaki, S., Karavergou, A., et al. (2015) Postoperative Pain Management. *Journal of Thoracic Disease*, **7**, S62-S72.
- [8] Mehta, S., Jen, T.T.H. and Hamilton, D.L. (2023) Regional Analgesia for Acute Pain Relief after Open Thoracotomy and Video-Assisted Thoracoscopic Surgery. *BJA Education*, **23**, 295-303. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2023.05.001>
- [9] Scholz, J., Finnerup, N.B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M.I., et al. (2019) The IASP Classification of Chronic Pain for ICD-11: Chronic Neuropathic Pain. *Pain*, **160**, 53-59. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- [10] Phillips, K. and Clauw, D.J. (2011) Central Pain Mechanisms in Chronic Pain States—Maybe It Is All In Their Head. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, **25**, 141-154. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.02.005>
- [11] 傅青雯, 尤浩军, 雷静. 神经病理性疼痛发生机制的研究进展[J]. 生命科学研究, 2023, 27(2): 139-146.
- [12] Nikolajsen, L., Sørensen, H.C., Jensen, T.S. and Kehlet, H. (2004) Chronic Pain Following Caesarean Section. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **48**, 111-116. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2004.00271.x>
- [13] Shi, W.Z., Miao, Y.L., Yakoob, M.Y., Cao, J.B., Zhang, H., Jiang, Y.G., Xu, L.H. and Mi, W.D. (2014) Recovery of Gastrointestinal Function with Thoracic Epidural vs. Systemic Analgesia Following Gastrointestinal Surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **58**, 923-932. <https://doi.org/10.1111/aas.12375>
- [14] Katz, J., Jackson, M., Kavanagh, B.P. and Sandler, A.N. (1996) Acute Pain after Thoracic Surgery Predicts Long-Term Post-Thoracotomy Pain. *The Clinical Journal of Pain*, **12**, 50-55. <https://doi.org/10.1097/00002508-199603000-00009>
- [15] Poleshuck, E.L., Katz, J., Andrus, C.H., Hogan, L.A., Jung, B.F., Kulick, D.I. and Dworkin, R.H. (2006) Risk Factors for Chronic Pain Following Breast Cancer Surgery: A Prospective Study. *The Journal of Pain*, **7**, 626-634. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.02.007>
- [16] Voscopoulos, C. and Lema, M. (2010) When Does Acute Pain Become Chronic? *British Journal of Anaesthesia*, **105**, i69-i85. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq323>
- [17] Hinrichs-Rocker, A., Schulz, K., Järvinen, I., Lefering, R., Simanski, C. and Neugebauer, E.A. (2009) Psychosocial Predictors and Correlates for Chronic Post-Surgical Pain (CPSP)—A Systematic Review. *European Journal of Pain*, **13**, 719-730. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.07.015>
- [18] Peng, Z., Li, H., Zhang, C., Qian, X., Feng, Z. and Zhu, S. (2014) A Retrospective Study of Chronic Post-Surgical Pain Following Thoracic Surgery: Prevalence, Risk Factors, Incidence of Neuropathic Component, and Impact on Quality of Life. *PLOS ONE*, **9**, e90014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090014>
- [19] 黄嘉贤, 李剑. 胸腔镜肺癌手术切口并发症的治疗研究进展[J]. 生物医学工程与临床, 2023, 27(4): 539-543.
- [20] Forsythe, M.E., Dunbar, M.J., Hennigar, A.W., Sullivan, M.J. and Gross, M. (2008) Prospective Relation between Catastrophizing and Residual Pain Following Knee Arthroplasty: Two-Year Follow-Up. *Pain Research and Management*, **13**, 335-341. <https://doi.org/10.1155/2008/730951>
- [21] 钟福如, 周广文, 何晓霞, 谭锴恒, 王景坤. 胸椎旁神经阻滞复合全身麻醉对胸腔镜肺癌根治术患者麻醉药物用量及术后疼痛的影响[J]. 中国医刊, 2021, 56(10): 1110-1113.
- [22] 吕保峰, 孙政, 卢璐, 王勇. 麻醉重症监护病房开展术后椎旁神经阻滞镇痛对胸外科术后慢性疼痛的影响[J]. 广东医学, 2022, 43(9): 1094-1097.