

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.044

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.044>

乳腺癌术后疼痛管理的研究进展

马晓雨, 张睿, 张雅珊, 张梦琪 综述 宋春雨 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科, 哈尔滨 150006)

[摘要] 乳腺癌作为女性发病率最高的恶性肿瘤之一, 其发病率和恶性率也在逐渐增高。尽管乳腺癌的治疗方式多种多样, 但外科手术治疗仍是主流方式, 因此寻找更加有效的术后疼痛管理模式十分必要。本文将从静脉镇痛、局部镇痛、区域镇痛、椎管内麻醉、加速康复外科和多模式镇痛等方面详细阐述乳腺癌术后疼痛管理的研究进展, 旨在为临床提供理论依据。

[关键词] 乳腺癌术后; 疼痛管理; 术后镇痛

Advances in research on postoperative pain management in breast cancer

MA Xiaoyu, ZHANG Rui, ZHANG Yashan, ZHANG Mengqi, SONG Chunyu

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150006, China)

Abstract As one of the most common malignant tumors in women, the incidence and malignant rate of breast cancer are increasing gradually. Although there are various treatments for breast cancer, surgical treatment is still the mainstream method, so it is necessary to find a more effective postoperative pain management model. This paper will elaborate on the research progress of postoperative pain management in breast cancer from the aspects of intravenous analgesia, local labor pain, regional analgesia, intraspinal anesthesia, accelerated rehabilitation surgery and multi-mode analgesia, in order to provide theoretical basis for clinical practice.

Keywords postoperative breast cancer; pain management; postoperative analgesia

乳腺癌是全世界女性发病率最高的恶性肿瘤, 且发病率仍在继续升高。其中, 我国乳腺癌发病的增长速率位于世界首位。尽管乳腺癌的治疗方式多种多样, 但外科手术治疗仍是主流方式, 大面积的组织损伤不可避免, 因此更加需要充分的术后镇痛。因经济或者术者临床经验不同等多种原因导致患者术后疼痛评分较高, 患者对术后镇痛效果不满意, 因此本文拟对乳腺癌患者

术后疼痛管理方式作一综述。

1 乳腺癌的术后镇痛

如何能最大限度地减轻患者的术后疼痛, 是在对乳腺癌术后患者进行疼痛管理时应该考虑的重点问题。乳腺癌常见的术后镇痛方式有: 静脉镇痛、局部麻醉、区域麻醉(椎旁神经阻滞、

收稿日期 (Date of reception): 2019-07-08

通信作者 (Corresponding author): 宋春雨, Email: scy20170901@163.com

臂丛神经阻滞、肋间神经阻滞)、椎管内麻醉(颈椎硬膜外麻醉、胸椎硬膜外麻醉)等。

1.1 静脉镇痛

1.1.1 非甾体类抗炎药

手术后的疼痛尤其是急性疼痛多与手术创伤所导致的炎症反应有关,同时非甾体类抗炎药没有阿片类药物的成瘾性、呼吸抑制性等缺点,因此常常作为术后镇痛药的首选用药。氟比洛芬酯作为现在应用最广泛的非甾体类抗炎药物,通过抑制中枢和外周的环氧化酶,减少前列腺素的产生,从而达到镇痛效果,同时还能减轻阿片类药物的不良反应,降低术后并发症发生率^[1],但可能会对胃肠道产生一定的不良影响^[2]。李春光^[3]在临床实验中给予一组患者凯芬100 mg+舒芬太尼100 μg+托烷司琼8 mg,另一组舒芬太尼150 μg+托烷司琼8 mg,均用生理盐水稀释至50 mL,连接自控镇痛泵,进行静脉患者自控镇痛(patient controlled intravenous analgesia, PCIA),发现使用凯芬在降低不良反应发生率的同时还能减少阿片类药物的用量。孙铭阳等^[4]将60名在全身麻醉下进行乳房切除术和腋窝淋巴结清扫术的患者随机分为F组和C组, F组在手术切口前15 min静脉注射50 mg氟比洛芬酯, C组静脉注射5 mL脂肪乳剂作为对照。所有患者术后用芬太尼镇痛(PCIA),结果显示:与C组相比, F组疼痛评分在术后2, 4, 6和12 h显著降低, 术后2, 4, 6个月F组疼痛发生率明显降低, 疼痛发生率有统计学意义。

1.1.2 阿片类药物

阿片类药物通过作用于中枢和外周神经系统的阿片受体,减少神经递质(例如P物质)的释放,阻断痛觉冲动的传导,从而起到镇痛作用。有2项随机对照试验^[5-6](randomized controlled trial, RCT)研究围术期应用阿片类药物对术后疼痛评分和额外需要的阿片类药物的量的影响。在第1项研究^[5]中,分别给予两组患者2剂口服控释羟考酮(20 mg)或安慰剂;在术前1 h的时候给予第1剂量,在第1剂量后12 h给予第2剂量。实验组患者需要额外的阿片类药物较少,并在术后24 h内报告疼痛评分较低,而两组患者阿片类药物相关不良反应没有任何差异。Bakeer等^[6]对50名乳腺癌患者进行随机分配,实验组在术前10 h使用25 μg/h的透皮芬太尼贴剂,然后在全身麻醉诱导前进行椎旁神经阻滞(paravertebral blockade, PVB)给予20 mL布比卡因0.25%,除PVB外,对照组使用与实验组相同的安慰剂贴剂,结果显示:两组VAS评分在

手术结束后30 min至术后48 h显著下降,而从术后30 min到24 h,实验组的VAS评分显著低于对照组,对照组首次要求额外镇痛的时间明显延长,且48 h消耗吗啡的总剂量显著降低。王维等^[7]将激动κ受体的布托啡诺和强效非甾体类抗炎药酮咯酸氨丁三醇通过PCIA的方式,用于乳腺癌的术后疼痛管理,结果显示:与单独使用布托啡诺相比较,两类药物的复合使用更能提高患者满意度,镇痛效果好,不良反应少。张凌宇等^[8]则对羟考酮和芬太尼分别与氟比洛芬酯联合应用进行比较,结果证明:羟考酮联合氟比洛芬酯不仅镇痛强度较羟考酮联合氟比洛芬酯高,而且术后不良反应更少,术后24 h内T淋巴细胞亚群和NK细胞更高。阿片类药物在乳腺癌术后疼痛中的效果十分明显,但是阿片类药物的成瘾性和呼吸抑制等不良反应仍是需要时刻注意的问题。

1.1.3 抗癫痫药

虽然普瑞巴林和加巴喷丁最初是作为抗惊厥药,但其作为γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)的类似物可用于治疗神经病理性疼痛^[9-10]。其在脊柱手术、肾切除术和子宫切除术等许多手术中都有减轻疼痛和充当手术后镇痛药的作用。当用于乳房手术时,它们表现出相似的功效^[11-15]。Koyuncu等^[16]将60名计划进行乳房改良根治术的美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级I~II患者随机分为两组,普瑞巴林组在术前1 h给予普瑞巴林150 mg,术后12 h给予普瑞巴林75 mg,而对照组在相同的时间给予安慰剂,普瑞巴林组在第1分钟和第30分钟及第1, 4, 8和12小时的VAS评分显著降低,术后吗啡用量和额外需求量无显著差异,但对照组较高。两组血流动力学参数变化和其他不良反应发生率相似。一项相关研究^[17]给予准备接受增强乳房成形术的患者普瑞巴林(75 mg), 2次/d, 共7 d,结果显示术后阿片类药物需求显著降低。而普瑞巴林是通过与过度兴奋的电压门控钙通道(VGCC)的一种亚基α₂-δ蛋白有选择性的结合,从而减少钙离子内流,进一步减少兴奋性神经递质的释放,来达到镇痛的效果^[18]。Bharti等^[19]将ASA I~II级的40名接受乳房切除术的成年女性随机分为两组,手术前2 h,加巴喷丁组接受加巴喷丁600 mg,对照组接受安慰剂,结果显示:与对照组相比,加巴喷丁组的术中异丙酚消耗量显著减少,而芬太尼和维库溴铵的需求没有差异。加巴喷丁组患者术后30 min, 1 h和2 h的疼痛评分较低;且加巴喷丁组术后吗啡用量和不良反应较少。加巴喷丁作用途径与普瑞巴林

相同, 均与 α_2 -8蛋白结合, 但是普瑞巴林与受体的结合能力更强, 因此镇痛效果优于加巴喷丁, 同时安全性更高^[20]。以上研究证明加巴喷丁和普瑞巴林在乳腺手术后的疼痛管理中有良好的效果, 而且普瑞巴林比加巴喷丁更加适合广泛应用。

1.1.4 氯胺酮

氯胺酮作为一种N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA受体)抑制剂, 是常用的静脉麻醉药物, 通过抑制脊髓网状结构束和丘脑-新皮层系统, 与兴奋丘脑及边缘系统的NMDA受体结合发挥镇痛作用, 同时还能阻滞外周与中枢神经系统的钠离子通道^[21-22], 并且与阿片类药物有协同作用, 可增强其镇痛效果^[23], 可用于围手术期镇痛。有关氯胺酮在乳腺外科手术中的具体效果的相关文献数量较少。但是关于超前镇痛概念, 目前有一个理论^[24]: 术前给予氯胺酮可减少术后疼痛。楼群兵等^[25]的实验则证实了这一理论, 他们对实验组将0.5 mg/kg氯胺酮混合于250 mL 0.9%生理盐水, 每天输注1 h, 对照组则给予同剂量的生理盐水, 结果发现: 不论是VAS评分、术后镇痛药的使用还是乳腺癌术后疼痛综合征(post mastectomy pain syndrome, PMPS)发生率, 实验组均优于对照组。Mahran等^[26]还将氯胺酮和普瑞巴林进行了比较, 把90名女性患者分为3组, 对照组接受术前安慰剂, 普瑞巴林组术前1 h口服150 mg普瑞巴林, 氯胺酮组在麻醉诱导前用5 mL生理盐水注射器静脉滴注0.5 mg/kg氯胺酮, 然后以0.25 mg/(kg·h)的速度输注氯胺酮直至手术结束, 结果证明: 手术前1 h口服150 mg普瑞巴林或静脉注射0.5 mg氯胺酮可以减少乳腺癌手术后的阿片类药物的用量, 而不会改变术后恶心、呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)发生率并具有良好的安全性。氯胺酮用于乳腺癌术后疼痛管理取得了较好的效果, 但是因为氯胺酮对中枢神经系统有毒性作用, 影响认知和记忆功能, 所以应避免氯胺酮过度使用。

1.1.5 静脉注射利多卡因

利多卡因是一种与电压门控钠通道的细胞内 α 亚基结合, 抑制神经传导的局部麻醉药物。静脉注射利多卡因被证明能有效地预防术后持续性疼痛^[27-28]。但是在乳腺癌术后疼痛管理的应用中还有着较大的争议。在一项RCT^[29]中, 术中输注静脉注射利多卡因(3 mg/kg)和安慰剂组患者的疼痛评分和术后镇痛药物的使用均无显著差异。在另一项研究^[30]中, 与对照组相比, 静脉注射利多卡因组的患者[诱导后推注1.5 mg/kg, 然后输注

2 mg/(kg·h)]在阿片类药物用量、疼痛评分、PONV率或疲劳等方面差异无统计学意义。但Khan等^[31]对100名患者进行随机对照实验, 证明利多卡因可减少术后持续性神经性疼痛的发生率, 但对术后急性疼痛和阿片类药物的用量没有影响。还有研究^[32]表明: 在乳腺癌动物模型中静脉注射利多卡因可以降低肿瘤肺转移的发生率。利多卡因静脉注射在乳腺癌术后疼痛管理中的应用研究相对较少, 尤其是在国内, 针对该方面的研究应适当加强。

1.1.6 右美托咪定

右美托咪定因具有镇静、镇痛、增强药物作用效果的作用, 常常作为一种麻醉辅助用药, 是一种高选择性的 α_2 肾上腺素受体激动剂。黄玉惠^[33]对乳腺癌术后的患者行右美托咪定复合羟考酮PCIA和单纯羟考酮PCIA, 发现右美托咪定复合羟考酮具有更强的镇痛效果, 还能减少5-羟色胺等神经递质的分泌。还有研究^[34]证明: 右美托咪定与舒芬太尼联合使用, 不仅镇痛效果强于单独使用舒芬太尼, 还能改善患者术后睡眠质量。吴晓峰等^[35]将右美托咪定与罗哌卡因联合应用, 证明与单独应用罗哌卡因相比较, 联合应用的镇痛效果更好, 患者住院时间及术后下床所需时间均缩短。

1.2 局部镇痛

局部麻醉主要是指局部浸润麻醉, 将局部麻醉药物直接作用于切口周围的神经, 阻断 Na^+ 内流, 阻断神经冲动传递, 从而减轻患者的痛苦。Li等^[36]将人乳腺癌细胞系MDA-MB-231和MCF7与6种局部麻醉剂(利多卡因、甲哌卡因、罗哌卡因、布比卡因、左布比卡因、氯普鲁卡因)分别培养6~72 h, 之后进行细胞活力, 细胞毒性, 迁移和细胞周期的测定。结果显示: 在48 h后, 高浓度(> 1 mmol/L)局部麻醉剂组的细胞, 细胞活力显著被抑制并诱导细胞毒性, 但在血浆浓度(约10 $\mu\text{mol/L}$)下培养72 h, 没有一种局部麻醉剂影响细胞系中的细胞活力或迁移; 10倍血浆浓度的左旋布比卡因、罗哌卡因或氯普鲁卡因可抑制MDA-MB-231细胞迁移, 而用甲哌卡因和左布比卡因能够抑制MCF7细胞迁移。细胞周期分析显示: 无论是1倍血浆浓度还是在10倍血浆浓度局部麻醉药均可使S期MDA-MB-231细胞停滞。而Riff等^[37]则从药代动力学方面证明了罗哌卡因局部麻醉在乳房切除术中取得的良好效果: 罗哌卡因连续伤口输注(continuous wound infusion, CWI)被广泛

用于多模式镇痛, 实验中对接受单侧乳房切除术的患者进行CWI术后镇痛, 共40 h, 通过置于主要胸肌上的多孔导管给予0.75%罗哌卡因10 mL推注, 然后连续输注(400 mL 0.2%罗哌卡因, 流速为10 mL/h); 使用非线性混合效应模型进行群体药代动力学(population pharmacokinetics, popPK)分析。popPK模型准确地描述了罗哌卡因伤口输注在接受乳腺癌手术的妇女中的药代动力学特征, 并证实了该方法的安全性, 同时得出了在外周连续输注后, 罗哌卡因有效时间更长的结论。

1.3 区域镇痛

目前常见的区域麻醉包括: 胸部神经阻滞、肋间神经阻滞、椎旁神经阻滞、臂丛神经阻滞、星状神经阻滞。

若想区域阻滞麻醉达到良好的效果, 那么乳房的解剖结构和相应的神经支配就是重点要学习的知识。乳房的皮肤受肋间神经的前侧和外侧皮肤分支以及锁骨上神经支配, 其中绝大部分由肋间神经支配, 锁骨上神经仅支配一小部分。乳房皮肤主要是由T₂到T₅肋间神经支配, T₁和T₆对乳房内侧皮肤的支配程度有个体差异, T₁, T₆和T₇对乳房外侧皮肤的支配也存在个体差异^[38]。大部分乳房组织紧邻胸大肌前方而胸大肌的上半部分由胸外侧神经(lateral pectoral nerve, LPN)支配, 而胸内侧神经(medial pectoral nerve, MPN)支配胸小肌和胸大肌的下部。这些神经均由臂丛神经分支而来。局部镇痛是将局部麻醉药物通过超声引导或者麻坛的方式直接作用于相应的神经, 不仅要避免穿刺过程中造成神经的损伤及还应避免局部麻醉药物引起的不良反应, 如局部麻醉药中毒等。

1.3.1 胸部神经阻滞

胸部神经阻滞可分为I型胸神经(pectoral nerves I, PecsI)阻滞、II型胸神经(pectoral nerves II, PecsII)阻滞、前锯肌平面阻滞、胸横肌平面阻滞(transverse thoracic plane block, TTMP)、椎板阻滞、竖脊肌平面阻滞、肋间臂神经阻滞(intercostal brachial nerve block, ICBN)^[39]。Kumar等^[40]进行了一项随机对照研究, 将50名行改良根治术的患者随机分为两组, I组患者接受全身麻醉, II组患者接受超声引导Pecs阻滞, 20 min后全身麻醉, 结果表明: 在任何测试的时间点, 第II组静息时和术后外展时VAS评分显著降低; 与第I组相比, 第II组24 h曲马多消耗量显著减少。Bashandy等^[41]在乳腺癌改良根治术中就Pecs II阻滞与无阻滞单纯全麻进

行了研究, 结果表明: 阻滞组在第1个12 h阿片类药物消耗减少, 恶心和呕吐次数减少, 镇静时间减少, 24 h疼痛评分降低, 麻醉后护理时间和住院时间缩短。有研究^[42-43]证明: 肋间臂神经阻滞可以减轻乳腺癌术后的长期疼痛, ICBN的损伤容易引起术后感觉障碍, 甚至引起PMPS。胸部神经阻滞在乳腺癌术后疼痛管理中的应用效果十分明显, 但是仍有一些方面值得继续讨论。

1.3.2 肋间神经阻滞

肋间神经阻滞是将局部麻醉药物直接作用到肋间神经附近, 以提供针对特定皮肤区域的麻醉。要实施对整个手术术区的覆盖则必须进行多点阻滞。如果涉及乳房外侧, 则必须在腋中线处的肋间神经的外侧皮肤分支的穿出点附近进行肋间阻滞。如果手术涉及肌筋膜疼痛, 肋间阻滞应与其他方法结合, 因为肋间阻滞不会麻痹源自颈部或颈部神经丛的神经。一项关于使用肋间神经阻滞进行非重建性乳房和腋窝手术的研究^[44]发现: 腋中线的肋间支阻滞可为非重建性乳房和腋窝手术提供足够的术中和术后镇痛效果。同样, 肋间神经阻滞当用于种植假体隆胸时, 阿片类药物的需求减少^[45]。将肋间神经阻滞用于乳房再造手术的研究显示术后阿片类药物消耗量也有类似下降^[46]。杜海云等^[47]也研究了超声引导下的肋间神经阻滞复合全麻与单纯全麻在乳腺癌改良根治术中的应用, 结果发现: 术后镇痛效果神经阻滞组优于单纯全麻组, 而不论是在不良反应发生率还是术后镇痛药物使用率上都是肋间神经复合全麻组更低。肋间神经阻滞操作简便, 阻滞效果确切, 但是操作过程中损伤胸膜的可能性较大, 而且在全麻日益普及的现在更是需要小心操作, 避免损伤胸膜。

1.3.3 椎旁神经阻滞

椎旁神经阻滞是近些年来的热门话题, 几乎各个领域都能看到椎旁神经阻滞的应用。林俊杰等^[48]发现: 超声引导下的椎旁神经阻滞复合全麻与单纯全麻相比, 不仅能减少术后不良反应、提供良好的术后镇痛, 还有助于维持术中血流动力学稳定。胸椎旁神经阻滞(thoracic paravertebral nerve block, TPVB)能够减轻乳腺癌患者的术后疼痛和术后镇痛药物的使用量。TPVB对乳腺癌术后慢性疼痛的作用引起了人们的关注, Karmakar等^[49]随访接受TPVB乳房手术1年的患者, 发现TPVB的好处非常明显, 不仅能减轻患者的术后休息和运动时的疼痛, 还在预防和减轻乳房手术后慢性疼痛严重程度方面有显著的作

用。在研究中,共180名接受改良根治性乳房切除术的女性患者,被随机分为标准化全麻(general anesthesia, GA)组和GA单次注射TPVB或GA连续TPVB,结果显示:尽管TPVB与GA联合使用时,3个月和6个月时慢性疼痛的发生率和相对风险没有显著差异;然而,接受TPVB治疗的患者的慢性疼痛程度较轻,生活质量更高。Ilfeld等^[50]还发现:接受TPVB治疗的患者中只有14%患有慢性疼痛,而未接受TPVB治疗的患者慢性疼痛的发生率则为47%。还有国外有研究^[51]证明:TPVB能够预防乳腺癌的术后转移,他们通过对几年前进行乳腺癌手术的患者进行随访,发现TPVB对手术应激反应的抑制与转移风险降低相关性明显。这其中可能与以下2个因素有关:1)阿片类药物在癌症转移的过程中起免疫抑制作用,而接受TPVB的患者阿片类药物的使用量明显减少;2)TPVB使用的酰胺局部麻醉剂有抗转移和抗炎作用。另一项比较细胞因子和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)体外作用的研究^[52]发现:接受TPVB和异丙酚的患者血清中NK标志物的表达或细胞因子的分泌没有改变,而GA组的患者血清中NK细胞活化受体数量减少。TPVB在临床工作中的应用十分广泛,在乳腺癌术后疼痛管理中的应用也取得了十分瞩目的效果。

1.3.4 臂丛神经阻滞

臂丛神经通过LPN, MPN, 胸长神经(long thoracic nerve, LTN)、胸背神经(thoraco dorsal nerve, TDN)支配乳房的感觉。通过锁骨下臂丛神经阻滞的方法进行镇痛不仅阻滞完全,阻滞平面还可能可能沿着侧胸壁延伸。相比之下,通过肌间沟臂丛神经阻滞虽会阻断LTN,但由于局部麻醉药剂局限于C₅~C₇神经根节段,C₈和T₁神经根阻滞不完全,只能部分阻断LPN, MPN和TDN。最需要注意的是,肌间沟阻滞不会提供腋窝镇痛,因为腋窝的感觉神经支配主要来自肋间臂神经(T₂肋间神经)^[38]。Kaya等^[53]证明:在乳腺癌改良根治性切除术中,单独使用大剂量(30 mL)肌间沟臂丛神经阻滞有较好的镇痛效果。易仁合^[54]的研究也表明:臂丛神经阻滞能够明显缓解乳腺癌的术后疼痛,避免术后水肿。臂丛神经阻滞的镇痛范围更广,还能减少术后并发症,但将臂丛神经阻滞应用在乳腺癌术后疼痛管理中的研究比较缺乏,相信进一步的深入研究一定会使乳腺癌术后疼痛管理更加完善。

1.3.5 星状神经节阻滞

星状神经节又名颈下神经节,与颈中神经

节和颈上神经节共同组成颈部交感神经干。星状神经节在疼痛治疗上的应用十分广泛,例如三叉神经痛、偏头痛、头面部带状疱疹的治疗。星状神经节对失眠的治疗效果也被大家认可。由于药物治疗的影响,接受乳腺癌手术的患者术后常常会出现更年期症状(包括潮热和睡眠障碍)。Rahimzadeh等^[55]研究表明:星状神经节阻滞与帕罗西汀一样能有效控制乳腺癌术后患者的潮热和睡眠障碍,并且几乎没有并发症。

Jin等^[56]则证明罗哌卡因用于星状神经节阻滞联合全身麻醉可能会增加术后第1次睡眠持续时间,而不影响接受乳腺癌手术的女性患者的术中局部脑氧饱和度。刘成军等^[57]临床研究表明了超声引导下的星状神经节阻滞术可以提高乳腺癌术后神经病理性疼痛的治疗效果,减少术后不良反应。张海泉等^[58-59]研究证明:星状神经节阻滞既能够降低皮下积液发生率和皮瓣坏死率,又能够促进皮下积液的愈合,提高患者的生存质量。还有研究^[60]显示:臂丛神经阻滞联合星状神经节阻滞可以减轻乳腺癌术后上肢水肿,减轻患者痛苦。星状神经节阻滞在减轻乳腺癌术后疼痛方面效果并不如其他阻滞方法效果明显,但在减轻患者不良反应,提高患者生存质量方面还是具有重要的意义。

1.4 椎管内麻醉

椎管内麻醉主要包括颈段硬膜外阻滞(cervical epidural anesthesia, CEA)和胸段硬膜外阻滞(thoracic epidural anesthesia, TEA)。对乳腺癌术后的患者应用48 h胸段硬膜外持续镇痛,可显著减轻患者疼痛,减少术后镇痛药用量,降低恶心呕吐的发生率,提高了患者满意度^[61]。Gurjar等^[62]对1名患有Churg-trauss综合征(即过敏性肉芽肿病性血管炎)的患者在全麻和胸段硬膜外镇痛下行根治性乳房切除术,取得了满意的镇痛效果。一项研究^[63]纳入50名ASA I级或II级接受改良根治性乳房切除术的乳腺癌患者,采用CEA麻醉的方式并通过硬膜外导管用0.125%布比卡因维持术后镇痛,证明颈部硬膜外麻醉不仅是GA的安全替代方案,也是良好的术后镇痛方式。有关椎管内麻醉用于乳腺癌术后镇痛的研究数量较少仍需进一步完善,以达到最佳的临床效果。

1.5 加速康复外科和多模式镇痛

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)和多模式镇痛(multimodal analgesia, MMA)

这两个概念由丹麦Kehlet教授提出, MMA是ERAS在术后疼痛管理方面的一个重要概念。ERAS与麻醉相关的方面则主要分3个部分: 1)术前, 主要包括术前访视与评估、术前营养支持治疗、术前胃肠道准备、术前禁食水、术前麻醉用药; 2)术中, 主要包括麻醉方式的选择、麻醉深度的监测、气道管理、术中循环和体温的管理; 3)术后, 主要包括术后疼痛管理、术后恶心呕吐的预防与治疗^[64]。陈丽娜^[65]将ERAS理念下的麻醉优化管理方案(ERAS组)应用于乳腺癌改良根治术的患者, 结果显示: 与标准化管理方案(对照组)相比较, ERAS组患者入室平均动脉压和心率更低, 拔管时间、麻醉恢复室滞留时间、术后住院天数更短, 各个时段VAS评分更低, 不良反应发生率和镇痛药物追加量更低。有关多模式镇痛的相关研究^[66-67]比较丰富, 但是真正将ERAS与麻醉相关的完整概念引入乳腺癌手术的研究比较少。ERAS能真正提高患者生活质量, 减少患者痛苦的理念, 应该加强ERAS在临床工作的应用。

2 结语

疼痛是癌症治疗后的主要并发症之一, 不仅造成患者生理上的折磨, 还会产生心灵上的创伤^[68]。随着乳腺癌发病率的上升和人们生活质量的提高, 临床上对麻醉及麻醉术后镇痛的要求也在逐渐提高。单纯的静脉镇痛操作简单, 同时能够取得良好的镇痛效果。局部镇痛和区域镇痛虽然操作较静脉镇痛复杂, 但作用精确, 在增强镇痛效果的同时还能减少全麻药物用量、降低不良反应和并发症的发生率, 提高患者的生活质量。多模式镇痛不仅在乳腺癌术后疼痛管理中取得了令人瞩目的效果, 在其他类型手术中的作用也十分突出, 但关于ERAS的研究相对缺少, 而应用前景广泛。因此如何才能达到最满意的镇痛效果仍有待于进一步研究。

参考文献

- Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD, et al. Multimodal therapy in perioperative analgesia[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2014, 28(1): 59-79.
- 梁冬月, 贾晋太. 非甾体抗炎药在术后镇痛中的应用和不良反应[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(9): 1771, 1773.

LIANG Dongyue, JIA Jintai. Application and adverse reactions of non-

steroidal anti-inflammatory drugs in postoperative analgesia[J]. *Journal of Clinical Medical Literature. Electronic Edition*, 2017, 4(9): 1771, 1773.

- 李春光. 凯纷复合舒芬太尼用于乳腺癌术后静脉镇痛的临床观察[J]. *中国伤残医学*, 2010, 18(3): 25-26.
- LI Chunguang. Clinical observation of Kaifen compound sufentanil for postoperative intravenous analgesia in breast cancer[J]. *Chinese Journal of Trauma and Disability Medicine*, 2010, 18(3): 25-26.
- 孙铭阳, 廖琴, 文玲玲, 等. 围术期静脉注射氟比洛芬酯在乳腺切除术后慢性疼痛中的作用[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2013, 38(7): 653-660.
- SUN Mingyang, LIAO Qin, WEN Lingling, et al. Effect of perioperative intravenous flurbiprofen axetil on chronic postmastectomy pain[J]. *Journal of Central South University. Medical Sciences*, 2013, 38(7): 653-660.
- Kampe S, Warm M, Kaufmann J, et al. Clinical efficacy of controlled-release oxycodone 20 mg administered on a 12-h dosing schedule on the management of postoperative pain after breast surgery for cancer[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(2): 199-202.
- Bakeer AH. Transdermal fentanyl as an adjuvant to paravertebral block for pain control after breast cancer surgery: a randomized, double-blind controlled trial[J]. *Saudi J Anaesth*, 2017, 11(4): 384-389.
- 王维, 刘一铭, 田悦. 布托啡诺复合酮咯酸氨丁三醇对乳腺癌根治术后的镇痛效果[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(8): 39-41.
- WANG Wei, LIU Yiming, TIAN Yue. Analgesic effect of butorphanol combined with ketorolac tromethamine on radical mastectomy for breast cancer[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2019, 23(8): 39-41.
- 张凌宇, 高海鹰, 张庆洪, 等. 羟考酮联合氟比洛芬酯对于乳腺癌术后患者的镇痛效果及应激、免疫水平的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(11): 1166-1170.
- ZHANG Lingyu, GAO Haiying, ZHANG Qinghong, et al. Effects of oxycodone combined with flurbiprofen axetil on analgesic effect and stress and immune level in patients with breast cancer after operation[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2019, 39(11): 1166-1170.
- Mathiesen O, Møiniche S. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure[J]. *BMC Anesthesiol*, 2007, 7(): 6.
- Dahl JB, Mathiesen O. 'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48(9): 1130-1136.
- Turan A, Karamanlioğlu B, Memiş D, et al. Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery[J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(4): 935-938.

12. Pandey CK, Singhal V, Kumar M, et al. Gabapentin provides effective postoperative analgesia whether administered pre-emptively or post-incision[J]. *Can J Anaesth*, 2005, 52(8): 827-831.
13. Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, et al. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48(3): 322-327.
14. Turan A, Karamanlioğlu B, Memiş D, et al. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy[J]. *Anesth Analg*, 2004, 98(5): 1370-3, table of contents.
15. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, et al. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy[J]. *Anesthesiology*, 2002, 97(3): 560-564.
16. Koyuncu T, Oğuz G, Akben S, et al. The effects of pregabalin on postoperative pain and opioid consumption used perioperatively in patients undergoing modified radical mastectomy[J]. *Agri*, 2013, 25(4): 169-178.
17. Kim SY, Song JW, Park B, et al. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55(3): 290-296.
18. Richard Kavoussi. Pregabalin: From molecule to medicine[J]. *European Eur Neuropsychopharmacol*, 2006, 16(Suppl 2): S128-S133.
19. Bharti N, Bala I, Narayan V. Effect of gabapentin pretreatment on propofol consumption, hemodynamic variables, and postoperative pain relief in breast cancer surgery[J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2013, 51(1): 10-13.
20. 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(3): 161-167.
Expert Group on the Compilation of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Postherpetic Neuralgia. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of postherpetic neuralgia[J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2016, 22(3): 161-167.
21. 刘国凯, 黄宇光, 罗爱伦. 小剂量氯胺酮用于术后镇痛的研究及其临床价值[J]. *中华麻醉学杂志*, 2003, 23(3): 78-80.
LIU Guokai, HUANG Yuguang, LUO Ailun. Study on the effect of low-dose ketamine on postoperative analgesia and its clinical value[J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2003, 23(3): 78-80.
22. 黄芹. 关于氯胺酮药理和毒理作用的研究进展[J]. *当代医药论丛*, 2014, 12(5): 244-245.
HUANG Qin. Research progress on pharmacological and toxicological effects of ketamine[J]. *Contemporary Medicine Forum*, 2014, 12(5): 244-245.
23. 冯雅珍, 袁彤, 冯艳华, 等. 小剂量氯胺酮对小儿术后镇痛中舒芬太尼作用的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(31): 4959.
FENG Yazhen, YUAN Tong, FENG Yanhua, et al. Effect of low-dose ketamine on sufentanil in postoperative analgesia in children[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2011, 26(31): 4959.
24. oolf CJ. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization[J]. *Anesth Analg*, 1993, 77(2): 362-379.
25. 楼群兵, 南克, 项芳芳, 等. 围手术期多日低剂量氯胺酮输注对预防乳房切除术后疼痛综合征的影响[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(46): 3636-3641.
LOU Qunbing, NAN Ke, XIANG Fangfang, et al. Effect of perioperative multi-day low dose ketamine infusion on prevention of postmastectomy pain syndrome[J]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(46): 3636-3641.
26. Mahran E. Comparison of pregabalin versus ketamine in postoperative pain management in breast cancer surgery[J]. *Saudi J Anaesth*, 2015, 9(3): 253-257.
27. Sun Y, Li T, Wang N, et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(11): 1183-1194.
28. 夏道林, 黄艳明, 张大勇, 等. 低剂量利多卡因静脉泵注对腹腔镜胆囊切除术中丙泊酚用量和术后疼痛及胃肠道功能的影响[J]. *江苏医药*, 2018, 44(2): 215-217.
XIA Daolin, HUANG Yanming, ZHANG Dayong, et al. Effects of low-dose lidocaine intravenous pumping on propofol dosage, postoperative pain and gastrointestinal function during laparoscopic cholecystectomy[J]. *Jiangsu Medicine Journal*, 2018, 44(2): 215-217.
29. Couceiro TC, Lima LC, Burle LM. Intravenous lidocaine for postmastectomy pain treatment: randomized, blind, placebo controlled clinical trial[J]. *Braz J Anesthesiol*, 2015, 65(3): 207-212.
30. Terkawi AS, Durieux ME, Gottschalk A, et al. Effect of intravenous lidocaine on postoperative recovery of patients undergoing mastectomy: a double-blind, placebo-controlled randomized trial[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2014, 39(6): 472-477.
31. Khan JS, Hodgson N, Choi S, et al. Perioperative pregabalin and intraoperative lidocaine infusion to reduce persistent neuropathic pain after breast cancer surgery: a multicenter, factorial, randomized, controlled pilot trial[J]. *J Pain*, 2019, 20(8): 980-993.
32. Freeman J, Crowley PD, Foley AG, et al. Effect of perioperative lidocaine, propofol and steroids on pulmonary metastasis in a murine model of breast cancer surgery[J]. *Cancers*, 2019, 11(5).
33. 黄玉惠. 右美托咪定复合羟考酮静脉自控镇痛在乳腺癌根治术后的镇痛效果及对神经递质的影响[J]. *现代实用医学*, 2019, 31(6): 745-747.
HUANG Yuhui. Analgesic effect of dexmedetomidine combined with oxycodone intravenous analgesia after radical mastectomy for breast cancer and its effect on neurotransmitters[J]. *Modern Practical*

- Medicine, 2019, 31(6): 745-747.
34. 金春花, 陈建丰. 右美托咪定联合舒芬太尼术后镇痛对乳腺癌患者术后睡眠质量的影响[J]. 浙江中西医结合志, 2019, 29(6): 504-506.
JIN Chunhua, CHEN Jianfeng. Effect of postoperative analgesia with dexmedetomidine combined with sufentanil on postoperative sleep quality in patients with breast cancer[J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2019, 29(6): 504-506.
 35. 吴晓峰, 程斌, 余永春, 等. 罗哌卡因切口浸润联合右美托咪定对乳腺癌术后镇痛及转归的影响[J]. 北京医学, 2019, 41(8): 749-750.
WU Xiaofeng, CHENG Bin, YU Yongchun, et al. Effects of ropivacaine incision combined with dexmedetomidine on postoperative analgesia and outcome of breast cancer[J]. Beijing Medical Journal, 2019, 41(8): 749-750.
 36. Li R, Xiao C, Liu H, et al. Effects of local anesthetics on breast cancer cell viability and migration[J]. BMC cancer, 2018, 18(1): 666.
 37. Riff C, Guilhaumou R, Marsot A, et al. Ropivacaine wound infiltration for pain management after breast cancer mastectomy: a population pharmacokinetic analysis[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2018, 7(8): 811-819.
 38. Woodworth GE, Ivie RMJ, Nelson SM, et al. Perioperative breast analgesia: a qualitative review of anatomy and regional techniques[J]. Reg Anesth Pain Med, 2017, 42(5): 609-631.
 39. 吕瑞兆, 王珊, 王建华, 等. 胸部神经阻滞的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(10): 1033-1035.
LÜ Ruizhao, WANG Shan, WANG Jianhua, et al. Research progress in thoracic nerve block[J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2017, 33(10): 1033-1035.
 40. Kumar S, Goel D, Sharma SK, et al. A randomised controlled study of the post-operative analgesic efficacy of ultrasound-guided pectoral nerve block in the first 24 h after modified radical mastectomy[J]. Indian J Anaesth, 2018, 62(6): 436-442.
 41. Bashandy GM. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial[J]. Reg Anesth Pain Med, 2015, 40(1): 68-74.
 42. Vecht CJ, Van de Brand HJ. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve[J]. Pain, 1989, 38(2): 171-176.
 43. Warrier S, Hwang S, Koh CE, et al. Preservation or division of the intercostobrachial nerve in axillary dissection for breast cancer: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Breast, 2014, 23(4): 310-316.
 44. Diéguez García P, Fajardo Pérez M, López Álvarez S, et al. Ultrasound-assisted approach to blocking the intercostal nerves in the mid-axillary line for non-reconstructive breast and axilla surgery[J]. Rev Esp Anestesiología Reanim, 2013, 60(7): 365-370.
 45. Vemula R, Kutzin M, Greco G. The use of intercostal nerve blocks for implant-based breast surgery[J]. Plast Reconstr Surg, 2013, 132(1): 178e-180e.
 46. Shah A, Rowlands M, Krishnan N, et al. Thoracic intercostal nerve blocks reduce opioid consumption and length of stay in patients undergoing implant-based breast reconstruction[J]. Plast Reconstr Surg, 2015, 136(5): 584e-591e.
 47. 杜海云, 汪小海, 刘祥, 等. 超声引导下肋间神经阻滞复合全身麻醉对乳腺癌根治术后患者的镇痛效果[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24): 6004-6007.
DU Haiyun, WANG Xiaohai, LIU Xiang, et al. Analgesic effect of ultrasound-guided intercostal nerve block combined with general anesthesia on patients after radical mastectomy[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2018, 33(24): 6004-6007.
 48. 林俊杰, 朱曼华. 超声引导下连续椎旁神经阻滞在乳腺癌根治术患者中的临床应用效果[J]. 浙江创伤外科, 2019, 24(1): 69-71.
LIN Junjie, ZHU Manhua. Clinical application of ultrasound-guided continuous paravertebral nerve block in patients undergoing radical mastectomy[J]. Zhejiang Journal of Traumatic Surgery, 2019, 24(1): 69-71.
 49. Karmakar MK, Samy W, Li JW, et al. Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy[J]. Reg Anesth Pain Med, 2014, 39(4): 289-298.
 50. Ilfeld BM, Madison SJ, Suresh PJ, et al. Persistent postmastectomy pain and pain-related physical and emotional functioning with and without a continuous paravertebral nerve block: a prospective 1-year follow-up assessment of a randomized, triple-masked, placebo-controlled study[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(6): 2017-2025.
 51. Desmond F, McCormack J, Mulligan N, et al. Effect of anaesthetic technique on immune cell infiltration in breast cancer: a follow-up pilot analysis of a prospective, randomised, investigator-masked study[J]. Anticancer Res, 2015, 35(3): 1311-1319.
 52. Buckley A, McQuaid S, Johnson P. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study[J]. Br J Anaesth, 2014, 113(Suppl 1): i56-62.
 53. Kaya M, Oğuz G, Şenel G. Postoperative analgesia after modified radical mastectomy: the efficacy of interscalene brachial plexus block[J]. J Anesth, 2013, 27(6): 862-867.
 54. 易仁合. 臂丛神经阻滞治疗乳腺癌根治术后上肢水肿60例观察[J]. 广州医药, 2000(6): 41.
YI Renhe. Therapeutic effect of brachial plexus block on upper extremity edema after radical mastectomy for breast cancer[J]. Guangzhou Medical Journal, 2000(6): 41.
 55. Rahimzadeh P, Imani F, Nafissi N, et al. Comparison of the effects

- of stellate ganglion block and paroxetine on hot flashes and sleep disturbance in breast cancer survivors[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4831-4837.
56. Jin F, Li XQ, Tan WF, et al. Effects of ultrasound-guided stellate-ganglion block on sleep and regional cerebral oxygen saturation in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, controlled, double-blinded trial[J]. *J Clin Monit Comput*, 2018, 32(5): 855-862.
57. 刘成军, 蔡海峰, 刘殿臣, 等. 超声引导下星状神经节阻滞术治疗乳腺癌术后神经病理性疼痛[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(10): 872-875.
LIU Chengjun, CAI Haifeng, LIU Dianchen, et al. Ultrasound-guided stellate ganglion block for the treatment of postoperative neuropathic pain in breast cancer[J]. *Chinese Journal of Modern Neurology*, 2013, 13(10): 872-875.
58. 张海泉, 张景华, 刘远庭, 等. 星状神经节阻滞治疗乳腺癌改良根治术后皮下积液的治疗分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(2): 80-81.
ZHANG Haiquan, ZHANG Jinghua, LIU Yuanting, et al. Efficacy analysis of stellate ganglion block in the treatment of subcutaneous effusion after modified radical mastectomy for breast cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2008, 35(2): 80-81.
59. 孙志国, 张景华, 张海泉, 等. 星状神经节阻滞在防治乳腺癌术后皮下积液中的应用[J]. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(3): 121-123.
SUN Zhiguo, ZHANG Jinghua, ZHANG Haiquan, et al. Application of stellate ganglion block in the prevention and treatment of subcutaneous effusion after breast cancer surgery[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2008, 35(3): 121-123.
60. 宗剑, 杨定清, 季永. 星状神经节联合臂丛神经阻滞治疗乳腺癌术后上肢水肿效果观察[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2014, 34(4): 346-347.
ZONG Jian, YANG Dingqing, JI Yong. Effect of stellate ganglion combined with brachial plexus block on upper extremity edema after breast cancer operation[J]. *Journal of Nantong University. Medical Sciences*, 2014, 34(4): 346-347.
61. Doss NW, Ipe J, Crimi T, et al. 0.2% ropivacaine epidurally provides better analgesia and recovery than general anesthesia for patients undergoing oncological mastectomy[J]. *Proc West Pharmacol Soc*, 2001, 44: 191-193.
62. Gurjar M, Bhatnagar S, Mishra S, et al. A case of Churg-Strauss syndrome undergoing radical mastectomy under general anaesthesia and thoracic epidural analgesia[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2006, 23(11): 980-982.
63. Singh AP, Tewari M, Singh DK, et al. Cervical epidural anesthesia: a safe alternative to general anesthesia for patients undergoing cancer breast surgery[J]. *World J Surg*, 2006, 30(11): 2043-2047; discussion 2048-2049.
64. 中华医学会外科学分会, 中华医学会麻醉学分会. 加速康复外科中国专家共识及路径管理指南(2018版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(1): 1-20.
Chinese Society of Surgery, Chinese Society of Anesthesiology. Accelerated rehabilitation surgery Chinese expert consensus and path management guide (2018 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2018, 38(1): 1-20.
65. 陈丽娜. 快速康复外科理念在乳腺癌改良根治术麻醉中的应用研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
CHEN Lina. Application of rapid rehabilitation surgery concept in anesthesia of modified radical mastectomy for breast cancer[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2019.
66. 卢伊芝. 芬太尼复合氟比洛芬酯对乳腺癌根治术患者术后疼痛的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
LU Yizhi. Effect of fentanyl combined with flurbiprofen on postoperative pain in patients undergoing radical mastectomy[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2014.
67. 谭敬, 吕瑞兆, 严军, 等. 超声引导下胸部神经阻滞在乳腺癌改良根治术后多模式镇痛中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(8): 747-750.
TAN Jing, LÜ Ruizhao, YAN Jun, et al. Application of ultrasound-guided thoracic nerve block in multimodal analgesia after modified radical mastectomy for breast cancer[J]. *Journal of Clinical Anesthesiology*, 2017, 33(8): 747-750.
68. 徐玲, 钮杰, 孙晓敏. 乳腺癌保乳术后并发症分析及护理干预策略[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(8): 99,103.
XU Ling, NIU Jie, SUN Xiaomin. Analysis of complications after breast conserving surgery and nursing intervention strategy[J]. *World Medical Information Digest*, 2019, 19(8): 99,103.

本文引用: 马晓雨, 张睿, 张雅珊, 张梦琪, 宋春雨. 乳腺癌术后疼痛管理的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(6): 1596-1604. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.044

Cite this article as: MA Xiaoyu, ZHANG Rui, ZHANG Yashan, ZHANG Mengqi, SONG Chunyu. Advances in research on postoperative pain management in breast cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(6): 1596-1604. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.044