·研究简报·

两种非甾体抗炎药物在腹腔镜胆囊切除术后的镇痛效果

汤 欣，杨 剑*，于子龙
（贵阳医学院附院 麻醉科，贵州 贵阳 550004）

[摘 要] **目的**：观察并比较两种非甾体抗炎药物用于腹腔镜胆囊切除手术患者术后的镇痛效果及不良反应。**方法**：选择择期行腹腔镜胆囊切除手术患者 60 例，ASA Ⅰ ~ Ⅱ级，随机分为 3 组，常规全麻诱导后，P 组和 F 组分别静脉注射非甾体抗炎药物帕瑞昔布钠或氟比洛芬酯，C 组静脉注射生理盐水，术后在病房出现中重度疼痛的患者给予肌肉注射哌替啶 50 mg；观察 3 组患者术毕拔管后 5 min（T_0）、0.5 h（T_1）、2 h（T_2）、6 h（T_3）、12 h（T_4）、24 h（T_5）时点的镇痛评分（VAS）、镇静评分（RSS）、舒适度评分（BCS）及不良反应。**结果**：VAS 评分在 T_0、T_1、T_2、T_3 时点，P 组、F 组均低于 C 组（$P<0.05$），T_4 时点 VAS 评分 P 组低于 F 组（$P<0.05$）；BCS 评分在 T_0、T_1、T_2、T_3、T_4 时点，P 组高于 C 组（$P<0.05$），T_0、T_1、T_2、T_3 时点，F 组高于 C 组（$P<0.05$）；RSS 各时点评分，3 组两两比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；P 和 C 组各有 1 例恶心和 1 例头晕，P 组与 F 组患者术后使用镇痛药的例数明显少于 C 组（$P<0.05$）。**结论**：两种非甾体类抗炎药均可减轻腹腔镜胆囊切除术患者术后疼痛，不良反应发生率低，帕瑞昔布钠术后镇痛时间更持久。

[关键词] 胆囊切除术，腹腔镜；帕瑞昔布钠；氟比洛芬酯；镇痛
[中图分类号] R614；R982 [文献标识码] B [文章编号] 1000-2707（2014）06-0873-04

非甾体类抗炎药因其可有效地抑制前列腺素的合成，抑制痛觉超敏，提高痛阈，减少阿片类药物的用量及其相关不良反应，现已广泛应用于术后镇痛[1-2]。氟比洛芬酯是一种非选择性环氧化酶抑制剂，可以靶向聚集在手术切口及炎症部位，具有迅速的镇痛作用[3]。帕瑞昔布钠为选择性环氧化酶-2（COX-2）抑制剂，不影响血小板功能，胃肠道使用的安全性优于传统非甾体类抗炎药[4]。本研究旨在观察并比较帕瑞昔布钠与氟比洛芬酯对腹腔镜胆囊切除术后的镇痛效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择择期行腹腔镜胆囊切除手术患者 60 例，男女不限，年龄 18 ~ 60 岁，体重指数 18.5 ~ 24 kg/m^2，ASA Ⅰ ~ Ⅱ级。按计算机随机数字法分为帕瑞昔布钠（P）组、氟比洛芬酯（F）组及生理盐水对照（C）组，每组 20 例。排除标准：消化道溃疡病史、心肝肾功能不全及严重高血压患者，肥胖（体重指数≥30 kg/m^2）及精神疾病患者，对非甾体抗炎药过敏、代谢性疾病患者，正在使用或即将使用诺氟沙星等喹诺酮类药物者，手术后因患者未达到拔管指针不准备马上拔除气管导管、手术中转开腹患者。

1.2 方法

所有患者禁食 12 h 以上，禁饮 4 h 以上，均不给予术前用药。入室后监测心电图（ECG）、心率（HR）、脉搏（Pulse）、无创血压（BP）和脉搏血氧饱和度（SpO_2）。开放外周静脉，按8 ~ 10 mL/（kg · h）输入钠钾镁钙葡萄糖注射液，采用静脉麻醉诱导气管插管，静吸复合维持全身麻醉。麻醉诱导用药：咪达唑仑 0.1 mg/kg、维库溴铵 0.1 mg/kg、芬太尼 3 μg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg；于 4 min 后行气管插管，机械通气，潮气量 8 ~ 10 mL/kg，12 次/min。全麻诱导后，P 组缓慢静注帕瑞昔布钠 0.8 mg/kg（用生理盐水稀释至 8 g/L），F 组缓慢静注氟比洛芬酯1 mg /kg（10 g/L），C 组缓慢静注生理盐水 0.1 mL/kg。麻醉维持：静脉恒速输注丙泊酚 4 mg/（kg · h），瑞芬太尼 4 μg/（kg · h），吸入七氟

*通信作者 E-mail：18786085605@139.com
网络出版时间：2014 - 11 - 19 网络出版地址：http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20141119.1226.005.html

烷维持 MAC 0.8 ~ 0.9。手术开始时追加芬太尼 1 μg/kg。术中通过调节吸入麻醉药浓度,使麻醉期间平均动脉压(MAP)及 HR 维持在基础值 ±20% 范围内。手术结束前 10 min 停止吸入七氟烷,气腹结束停用丙泊酚,手术结束停用瑞芬太尼,并予托烷司琼 5 mg 静滴。术后待自主呼吸恢复,常规进行肌松药拮抗,通气量达到 6 mL/kg 以上,病人清醒睁眼,给予拔出气管导管,送入麻醉恢复室观察。术后各组均未行自控镇痛,术后在病房出现中重度疼痛,要求使用镇痛药的患者给予肌肉注射哌替啶 50 mg。

1.3 观察指标

观察患者术毕拔管后 5 min(T_0)、0.5 h(T_1)、2 h(T_2)、6 h(T_3)、12 h(T_4)、24 h(T_5)各时点的镇痛评分(VAS)、镇静评分(RSS)、舒适度评分(BCS)。VAS 评分采用 10 cm 视觉模拟量表,评分标准:0 分为无痛,10 分为最痛,<3 分为镇痛良好,3 ~ 4 分为镇痛基本满意,≥5分镇痛效果差。RSS 评分标准:0 分为完全清醒,无睡意;1 分为清醒但有睡意;2 分为入睡轻呼既有反应;3 分为熟睡,摇动,呼之可有反应。BCS 评分标准:0 分为持续疼痛;1 分为安静平卧时无痛,深呼吸或咳嗽时疼痛加重;2 分为平卧安静时无痛,深呼吸或咳嗽时轻微疼痛;3 分为深呼吸时无疼痛;4 分为咳嗽时也无疼痛。记录患者麻醉时间、手术时间、苏醒时间(手术结束至患者呼之能应的时间)、拔管时间、手术后使用镇痛药的情况及不良反应(恶心、呕吐、呼吸抑制、嗜睡、眩晕及皮肤瘙痒)。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

所有患者均完成本研究,3 组患者年龄、体重指数、麻醉时间、手术时间及苏醒时间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

Tab. 1 Comparison of general data of patients among the three groups

组别	年龄(岁)	体重指数(kg/m²)	麻醉时间(min)	手术时间(min)	苏醒时间(min)
P 组	4.2 ± 15.8	21.9 ± 1.9	50.5 ± 12.2	35.2 ± 11.5	15.5 ± 8.2
F 组	4.5 ± 16.9	21.9 ± 1.7	55.3 ± 13.5	36.0 ± 12.5	14.8 ± 10.5
C 组	4.4 ± 15.5	22.0 ± 1.5	56.4 ± 12.5	35.5 ± 12.2	15.2 ± 7.9

2.2 术后 VAS 评分

VAS 评分在 T_0、T_1、T_2、T_3 时点,P 组、F 组均低于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);,T_4 时点 VAS 评分 P 组低于 F 组($P < 0.05$),T_5 时点 VAS 评分各组间比较无统计学差异($P > 0.05$),见表 2。BCS 评分在 T_0、T_1、T_2、T_3、T_4 时点,P 组高于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);T_0、T_1、T_2、T_3 时点,F 组高于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),T_5 时点各组间 BCS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。RSS 各时点评分,3 组两两比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.3 不良反应及术后使用镇痛药

P 组和 C 组各有 1 例恶心和 1 例头晕,其他患者均未见不良反应发生,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后需要使用镇痛药(哌替啶 50 mg 肌注)的患者,P 组和 F 组分别有 1 例和 2 例,C 组有 8 例,P 组和 F 组患者术后使用镇痛药的例数明显少于 C 组($P < 0.05$)。

表 2 3 组患者各时间点 VAS 评分($\bar{x} \pm s$, $n = 20$)

Tab. 2 VAS scores of patients in the three groups at different time points

组别	各时间点 VAS 评分(分)					
	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
P 组	1.8 ± 1.6[(1)]	2.5 ± 1.5[(1)]	2.1 ± 1.2[(1)]	1.7 ± 1.0[(1)]	1.3 ± 1.2[(1)(2)]	1.1 ± 0.9
F 组	1.4 ± 1.7[(1)]	1.9 ± 1.0[(1)]	1.6 ± 0.9[(1)]	1.6 ± 1.2[(1)]	1.9 ± 1.1	1.4 ± 1.1
C 组	3.3 ± 1.9	3.4 ± 1.3	3.7 ± 1.4	2.8 ± 0.9	2.2 ± 1.4	1.8 ± 0.9

[(1)] 与 C 组比较,$P < 0.05$;[(2)] 与 F 组比较,$P < 0.05$

表 3　3 组患者各时间点 BCS 评分($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Tab. 3　BCS scores of patients in the three groups at different time points

组别	各时间点 BCS 评分(分)					
	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
P 组	2.1 ± 0.9(1)	1.8 ± 0.9(1)	1.9 ± 0.8(1)	2.0 ± 0.7(1)	2.3 ± 1.1(1)	3.3 ± 0.8
F 组	2.5 ± 1.2(1)	1.9 ± 0.7(1)	1.9 ± 0.7(1)	2.1 ± 0.6(1)	2.0 ± 0.8	3.5 ± 0.9
C 组	1.3 ± 0.9	1.0 ± 0.8	1.0 ± 0.6	1.4 ± 0.7	1.8 ± 0.7	3.1 ± 0.8

(1) 与 C 组比较,$P < 0.05$

表 4　3 组患者各时间点 RSS 评分($\bar{x} \pm s, n = 20$)

Tab. 4　RSS scores of patients in the three groups at different time points

组别	各时间点 RSS 评分(分)					
	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
P 组	1.70 ± 0.73	1.15 ± 0.67	0.45 ± 0.83	0.35 ± 0.75	1.65 ± 1.46	0.00 ± 0.00
F 组	1.65 ± 0.75	1.95 ± 0.60	0.20 ± 0.41	0.30 ± 0.57	1.50 ± 1.47	0.05 ± 0.22
C 组	1.70 ± 0.86	0.95 ± 0.76	0.70 ± 1.03	0.55 ± 0.94	1.50 ± 1.43	0.00 ± 0.00

3　讨论

腹腔镜胆囊切除术具有创伤小、出血少、恢复快、伤口愈合后疤痕小且疗效肯定等优点,已逐渐取代了传统的开腹手术,目前广泛应用于临床。腹腔镜胆囊切除术后引起疼痛的原因很多。CO_2 刺激腹腔壁层腹膜躯体神经和内脏神经引起术中和术后疼痛、CO_2 建立气腹后膈肌受牵拉、局部腹膜炎、内脏黏膜缺氧、高碳酸血症强化组织炎症反应均可引起疼痛,因此腹腔镜胆囊切除术后镇痛甚为重要。非甾体抗炎药(NSAIDs)通过抑制环氧化酶(COX)活性,阻断前列腺素(PG)和血栓素(TXA2)的产生,而起到抗炎、抗血小板聚集、解热和镇痛作用。COX 包括有 COX-1、COX-2、COX-3 3 个亚型。COX-1 有维持胃肠道黏膜的完整性、调节肾血流量的功能;通过诱导产生 TXA2 维持血小板的凝血功能。而 COX-2 在大多数正常组织中无表达,主要在炎症部位的巨噬细胞、成纤维细胞,上皮细胞、内皮细胞中表达,通过诱导产生的 PG 起致炎、疼痛作用。COX-3 是新的环氧化酶,是 COX-2 的异构体,主要在大脑和心脏表达,而以大脑的表达水平最高[5]。氟比洛芬酯是一种非选择性环氧化酶抑制剂,其注射液以脂质微球为药物载体,能够将包裹其内的氟比洛芬酯选择性靶向分布到手术切口和炎症部位,使药物在局部高浓度聚集,抑制 COX 而减少 PG 的合成,发挥镇痛效应,镇痛时间为 6 ~ 8 h[6]。而帕瑞昔布钠是一种新型高选择性环氧化酶-2(COX-2)抑制剂,通过抑制 PG 的合成、减少手术创伤引起的炎症介质释放,减轻神经源性水肿,而发挥镇痛、消炎和解热作用。因其只作用 COX-2 产生抗炎镇痛效应,而不会抑制 COX-1,故无胃肠道不良反应和血小板抑制作用。它起效快且镇痛作用持久,镇痛时间为 6 ~ 12 h,甚至更长,在临床各科术后镇痛中起到良好效果[7-8]。

帕瑞昔布钠和氟比洛芬酯的临床常用剂量分别是 0.8 mg/kg 和 1 mg/kg,研究也表明帕瑞昔布钠 0.8 mg/kg 和氟比洛芬酯 1 mg/kg 的镇痛效果相当[9-11],故本研究采用这两个剂量进行对比。本次研究结果显示:术前应用帕瑞昔布钠或氟比洛芬酯,明显减少了术后 24 h 内镇痛药哌替啶的用量。并且根据 VAS 及 BCS 评分结果显示术后 6 h 内帕瑞昔布钠组和氟比洛酚酯组的 VAS 及 BCS 评分明显优于对照组,并且帕瑞昔布钠组术后 12 h 仍有较好的镇痛效果。本次临床观察与孙乃会等研究结果相一致[12]。

综上所述,非甾体类抗炎药氟比洛芬酯和帕瑞昔布钠可减轻腹腔镜胆囊切除术患者术后疼痛,且帕瑞昔布钠镇痛作用更持久。而两者的不良反应发生率均较低,可安全用于临床。

4　参考文献

[1] Schug SA, Joshi GP, Camu F, et al. Cardiovascular safety of the cyclooxy-genase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data[J]. Anesth Analg, 2009(1):299 - 307.

[2] 王海为, 李剑勇, 杨亚军, 等. 非甾体抗炎药物研究进展[J]. 动物医学进展, 2011(18):156 - 160.

[3] 陈雄刚, 陈百红, 林财珠. 氟比洛芬酯在大鼠手术切

口组织中靶向分布的研究[J]. 临床麻醉学杂志, 2009(5):431 - 432.
[4] 陈明慧, 章小龙, 傅舒昆. 帕瑞昔布钠超前镇痛的有效性评价:meta 分析[J]. 中华麻醉学杂志, 2013(3):279 - 281.
[5] Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease[J]. Lancet, 2000(355):646 - 648.
[6] 孙永兴, 张祥晶, 李天佐, 等. 氟比洛芬酯静脉镇痛对应激反应的影响及镇痛效果评价[J]. 临床麻醉学杂志, 2011(10):1001 - 1003.
[7] Fornai M, Colucci R, Graziani F, et al. Cyclooxygenase-2 induction after oral surgery does not entirely account for analgesia after selective blockade of cyclooxygenase 2 in the preoperative period[J]. Anesthesiology, 2006(2):152 - 157.
[8] 曹艳, 刘昱升, 沈晓凤. 帕瑞昔布钠预防妇科腹腔镜手术患者瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏[J]. 临床麻醉学杂志, 2012(6):564 - 566.
[9] 黄礼兵, 崔苏扬. 帕瑞昔布钠在术后镇痛中的应用进展[J]. 重庆医学, 2010(3):355 - 358.
[10] 韩斌, 赵国胜. 氟比洛芬酯的临床应用进展[J]. 中国误诊学杂志, 2011(6):287 - 290.
[11] 李德维, 曾炼坤, 张艳. 氟比洛芬酯和帕瑞昔布对妇科腹腔镜术后镇痛的效果[J]. 海南医学, 2011(16):55 - 56.
[12] 孙乃会, 陈晓光. 帕瑞昔布钠与氟比洛芬酯超前镇痛效果比较[J]. 中国新药杂志, 2011(20):267 - 272.

(2014-07-20 收稿,2014-08-25 修回)
编辑: 周 凌

(上接第 872 页)

[14] Zhou J, Tian Y, Li J, et al. miR-206 is down regulated in breast cancer and inhibits cell proliferation through the up- regulation of cyclinD2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013(2):207 - 212.
[15] Liu H, Cao YD, Ye WX, et al. Effect of microRNA-206 on cytoskeleton remodelling by downregulating Cdc42 in MDA-MB- 231 cells[J]. Tumori, 2010(5):751 - 755.
[16] Bensen JT, Tse CK, Nyante SJ, et al. Association of germline microRNA SNPs in pre-miRNA flanking region and breast cancer risk and survival: the Carolina Breast Cancer Study [J]. Cancer Causes Control, 2013(6):1099 - 1109.
[17] 邵营波, 张晟, 刘艳, 等. 乳腺癌组织中差异性微小 RNA 的血清学表达分析 [J]. 中国全科医学, 2013(15): 1736 - 1739.
[18] Li Y, Hong F, Yu Z, et al. Decreased expression of microRNA-206 in breast cancer and its association with disease characteristics and patient survival[J]. J Int Med Res, 2013(3):596 - 602.
[19] Wang S, Huang J, Lyu H, et al. Functional cooperation of miR-125a, miR-125b, and miR-205 in entinostat-induced downregulation of erbB2/erbB3 and apoptosis in breast cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2013(4): 11.
[20] 赵晓艾, 胡金华, 赵新汉, 等. 三阴性乳腺癌差异表达 miRNA 的筛选[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2012(5):568 - 571.
[21] Kondo N, Toyama T, Sugiura H, et al. MiR-206 Expression Is Down-regulated in Estrogen Receptor A-Positive Human Breast Cancer[J]. Cancer Res, 2008(13):5004 - 5008.

(2014-10-05 收稿,2014-11-12 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 周 凌

中医古代文献的引用规范

中医论著中或多或少会引用中医古代文献的内容,因其特殊性,现总结如下:

1. 中医古代文献原则上应引用第一手材料,即单行本,古代的一些类书、丛书,如《医部全录》《徐氏医书八种》,多为后人所集,非原著者所撰,容易有抄写之误,尽量不选。

2. 引用时尽量选用最早的或学术界公认最好的版本,如《素问》以选赵开美的本子为宜,以防以讹传讹,并要整句引用,不可断章取义,以免产生误解。

3. 书名要注意写全称,以免混淆。如《备急千金药方》不能写成《千金方》,是为了与孙思邈的《千金翼方》区别。

4. 引用中医文献的出处(也称书证)要列到 2 级或 3 级,要视书的规模和标题层次而定,原则是便于读者查找原文,如《济阴纲目·调经门·脉法》;但其中"卷"、"篇"会因书的版本不同而不尽相同,所以不作为一级的单位。

5. 引用文献中的计量单位多与现代用法不同,如斤、两、钱、匕、字等,即使"克",古代用量也与现代不同。为安全起见,应依据《量和单位》、《中华人民共和国药典》等国家标准折合成克,并在括号中注明。

《贵阳医学院学报》编辑部